



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZDA NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR VE
B LENFOSİT KEMOATRAKTAN DÜZEYLERİ İLE KOGNİSYON
İLİşKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi Bakırcıoğlu Duman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZDA NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR VE
B LENFOSİT KEMOATRAKTAN DÜZEYLERİ İLE KOGNİSYON
İLİşKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi Bakırcıoğlu Duman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatma Belgin Petek Balcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, içtenlikle motive eden, vizyon kazandıran ve hem iyi bir insan hem de iyi bir hekim olma yolunda bana örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar'a,

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, akademik anlamda yol gösteren ve ufkumu genişleten değerli hocam Doç. Dr. Fatma Belgin Petek Balcı'ya,

Bu yolda daima bir abla şefkati ve samimiyeti ile destek olan, nörolojiye ve hayata dair sayısız bilgi öğrendiğim, yolumu aydınlatan kıymetli hocam Doç. Dr. Birgül Baştan Tüzün'e,

Eğitimimde emeği geçen, tecrübelerini paylaşan, her biri ile çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Asistanlık günlerinde huzurlu ve keyifli bir çalışma ortamında hissettiren tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde tezimin laboratuvar çalışmalarını konusunda destekleri için Arş. Gör. Elif Şanlı'ya, Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a ve Prof. Dr. Erdem Tüzün'e,

Tez sürecinde verilerin toplanmasında titizlikle yardım eden Uz. Dr. Nurcihan Çalışkan Dolu'ya,

Sonsuz sevgisi ve sabrı ile her zaman yanımda olan biricik eşime ve hayatım boyunca daimi destekçilerim olan özverilerini esirgemeyen canım aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ezgi Bakırcıoğlu Duman

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Multipl Skleroz.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Patoloji	3
2.1.3 Risk Faktörleri	4
2.1.4 Klinik.....	6
2.1.5 Tanı	8
2.1.6 Tedavi	11
2.2 Multipl Sklerozda Biyobelirteçler	14
2.3 Multipl Sklerozda Kognisyon	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
NfL	: Nörofilament Hafif Zincir
BLC, BCA-1, CXCL13	: B Lenfosit Kemoatraktan
Pre-RİS	: Pre-radyolojik izole sendrom
RİS	: Radyolojik İzole Sendromu
KİS	: Klinik İzole Sendrom
RRMS	: Relapsing-Remitting MS
PPMS	: Primer progresif MS
SPMS	: Sekonder Progresif MS
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKB	: Oligoklonal Bant
BICAMS	: Brief International Cognitive Assessment for MS
SDMT	: Symbol Digit Modalities Test
CVLT-II	: California Verbal Learning Test-II
BMVT-R	: Brief Visuospatial Memory Test-Revised
PASAT	: Paced Auditory Serial Addition Test
D-KEFS	: Delis-Kaplan Executive Function System
JOL	: Judgment of Line Orientation
COWAT	: Controlled Oral Word Association Test
SRT	: Selective Reminding Test
SPART	: 10/36 Spatial Recall Test
WLG	: Word List Generation
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MBP	: Miyelin Bazik Proteini
PLP	: Proteolipid Proteini
DOE	: Deneysel otoimmün ensefalomiyelit
HLA	: Human Leucocyte Antigen
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi

EBV	: Epstein-Barr virüs
İVMP	: İntravenöz metilprednizolon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
JCV	: John Cunningham virüs
PML	: Progresif Multifokal Lökensefalopati
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
YKL40	: Chitinase-3 like, CHI3L1
miRNA'lar	: Mikro-RNA'lar
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
SIMOA	: Single Molecular Array
ECL	: Electrochemiluminescence-based Method
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
IFN-γ	: İnterferon gama
sCD163	: soluble CD163
Kir	: Inward-rectifier potassium channel
TLR-2	: Toll-like reseptör 2
MACFIMS	: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
BRB-N	: The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
ANAM	: Automated Neuropsychological Assessment Metrics
MOCA	: Montreal Cognitive Assessment
IgG	: İmmunglobulin G

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2017 Revize McDonald Kriterleri

Tablo 2: Kırmızı Bayraklar

Tablo 3: Hastalık Modifiye Edici İlaçların Endikasyona Göre Özellikleri

Tablo 4: Hastalığı Modifiye Edici MS Tedavilerinin Uygulama Yolları

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

Tablo 6: Hasta Grubunun* Veri Analizleri

Tablo 7: Kontrol Grubunun* Veri Analizleri

Tablo 8: Hasta Grubu MS Alt Tipleri Dağılımı

Tablo 9: Hasta Grubunun Kognisyon Testi Yapıldığında İlaç Kullanımları

Tablo 10: Hasta Grubunun* BOS OKB Sonuçları

Tablo 11: Hasta Grubun MRG'de Demiyelinizan Lezyonlarının Dağılımı

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunda Eğitim Durumları

Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile Kognisyon Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Hasta Grubunda; BOS ve Serumda NfL ve CXCL13 ile BICAMS Testlerinin Korelasyon Analizleri

Tablo 15: Hasta Grubunda* MS Alt Tipleri ile NfL ve CXCL13 Arasındaki İlişki

Tablo 16: Hasta Grubunda MS Alt Tipleri* ile BICAMS arasındaki ilişki

Tablo 17: Hasta Grubunda BICAMS ile Yaş, Hastalık Süresi, EDSS, IgG BOS, IgG İndeksi'nin Karşılaştırılması

Tablo 18: Hasta Grubunda* BICAMS ile Cinsiyet Karşılaştırılması

Tablo 19: Hasta Grubunda BICAMS ile Eğitim Düzeyi İlişkisi

Tablo 20: Hasta Grubunda BICAMS ile BOS OKB İlişkisi

Tablo 21: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL, CXCL13 ile Yaş, Hastalık Süresi, EDSS, BOS IgG, IgG İndeks İlişkisi

Tablo 22: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile Cinsiyet Karşılaştırılması

Tablo 23: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile Eğitim Durumu Karşılaştırılması

Tablo 24: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile BOS OKB Karşılaştırılması

Tablo 25: Hasta Grubunda; Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile MRG karşılaştırılması

Tablo 26: Hasta Grubunda BICAMS ile Kranyal ve Spinal MRG karşılaştırılması

Tablo 27: Hasta Grubunda BICAMS ile Tedavilerinin Karşılaştırılması

Tablo 28: Hasta Grubunda BICAMS ile Tedavilerinin Karşılaştırılması-2



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Hasta Grubunda; BICAMS ile BOS NFL Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 2:** Hasta Grubunda; CVLT ile BOS CXCL13 Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 3:** Hasta Grubunda; SDMT ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 4:** Hasta Grubunda; SDMT ile Yaş Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 5:** Hasta Grubunda; BVST ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 6:** Hasta Grubunda; BICAMS ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 7:** Hasta Grubunda; CVLT ile BOS OKB Arasındaki İlişki Grafiği
- Şekil 8:** Hasta Grubunda; MRG ile serum CXCL13 Arasındaki İlişki Grafiği



ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıdır. MS prognozunu belirlemede ve erken tedavi için yol göstermede kullanılabilecek biyobelirteçler üzerine çalışmalar sürmektedir. MS'in tüm evrelerinde ve alt tiplerinde kognitif bozukluk görülebilmektedir. Bu çalışmada, MS hastalarında nörofilament hafif zincir (NfL) ve CXCL13 potansiyel biyobelirteçleri ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimizdeki, Haziran 2020 ve Haziran 2021 tarihleri arasında, radyolojik izole sendromu (RİS), klinik izole sendrom (KİS), relapsing-remitting MS (RRMS) tanısı alan 57 hasta ve 70 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların (KİS ve RRMS) atak döneminde beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde ELISA yöntemi ile NfL, CXCL13 çalışıldı. Ataktan sonra iyilik hali döneminde MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (BICAMS) testi uygulandı. Kontrol ve hasta grubunun serum biyobelirteç değerleri ve kognisyon testleri karşılaştırmaları yapıldı. Hasta grubunda; biyobelirteçlerin, kognitif bozukluk ile ilişkisinin yanı sıra demografik özellikleri, özürülük, BOS belirteçleri, ilaç kullanımları, görüntüleme özellikleri, MS alt tipleri de karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda serum NfL ve CXCL13 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla; $p=0,043$; $p<0,001$). BICAMS sonuçları, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Serum ve BOS NfL arasında kuvvetli ilişki mevcuttur ($p=0,002$). BOS NfL ile BOS CXCL13 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,004$). BOS NfL ile BICAMS arasında ($p=0,030$) ve BOS CXCL13 ile California Verbal Learning Test-II (CVLT) arasında ($p=0,034$) anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: NfL ve CXCL13 potansiyel biyobelirteçleri, MS hastalarında kognitif bozukluk ile ilişkilidir. Bu nedenle kognisyon takibinde, prognozunu öngörmede umut vaad eden biyobelirteçler olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz; Kognitif Bozukluk; Nörofilament hafif zincir; CXCL13; Biyobelirteç

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Studies are ongoing on prognostic biomarkers that can be used to determine MS prognosis and guide early treatment. Cognitive impairment can be seen in all stages and subtypes of MS. In this study, it was aimed to investigate the relationship between neurofilament light chain (NfL) and CXCL13 potential biomarkers and cognitive impairment in MS patients.

Materials and Methods: Our study included 57 patients diagnosed with RIS, CIS, RRMS and 70 healthy controls in our clinic between June 2020 and June 2021. NfL and CXCL13 were studied by ELISA method in the cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples of the patients (CIS and RRMS) during the attack period. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) test was applied for MS during the recovery period after the attack. Serum biomarker values and cognition tests were compared between the control and patient groups. In the patient group; demographic characteristics, disability, CSF markers, medicine use, imaging characteristics, and MS subtypes were also investigated comparatively, in addition to examining the relationship between biomarkers and cognitive impairment.

Results: Serum NfL and CXCL13 values in the patient group were significantly higher than in the control group ($p=0,043$; $p<0,001$). BICAMS results were found to be significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0,001$). There is a strong relationship between serum and CSF NfL ($p=0,002$). A significant correlation was found between CSF NfL and CSF CXCL13 ($p=0.004$). A significant negative correlation was found between CSF NfL and BICAMS ($p=0,030$), and between CSF CXCL13 and California Verbal Learning Test-II ($p=0,034$).

Conclusion: NfL and CXCL13 potential biomarkers are associated with cognitive impairment in MS patients. For this reason, it has been seen that there are promising biomarkers in cognition follow-up and predicting prognosis.

Keywords: Multiple Sclerosis; Cognitive Impairment; Neurofilament light chain; CXCL13; Biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) miyelinini etkileyen hastalıklar demiyelinizan (edinilmiş, inflamatuvar) ve dismiyelinizan (genellikle genetik temelli anormal miyelin oluşumu) olarak kategorize edilebilir. Multipl skleroz (MS), SSS'nin en yaygın immün aracılı inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Etyolojisi kesin olmamakla birlikte çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkar. Genç erişkinlerde daha sık görülmekte olup yaygın bir özürülük nedenidir [1]. MS hastalarında SSS'de, tipik patolojik lezyon beyin ve spinal kordda yer alan, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı sonucu oluşan demiyelinizan plaklardır [2].

Multipl skleroz hastalığının prognozunu belirlemeye yardımcı olacak çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır. Yüksek risk taşıyan MS hastalarını erken dönemde belirleyerek, prognoz tespiti, uygun tedavinin başlanması tedavinin kişiselleştirilmesi ve özürülüğün önlenmesi amaçlanmaktadır [3].

Kognitif bozukluk MS'in tüm evrelerinde, tüm alt tiplerinde görülebilmektedir [4]. Özürülük nedeni semptomlar arasında en sık görülenlerden biri olan kognitif bozukluk MS hastalarında yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozabilmektedir. Bu nedenle kognitif bozukluğu erken tespit etmek, bu açıdan hastanın yakın takibi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada MS hastalarında nörodejenerasyon ile ilişkili biyobelirteçlerden nörofilament hafif zincir (NfL) ve B lenfosit kemoatraktanı (CXCL13) düzeyleri ile MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (BICAMS; Brief International Cognitive Assessment for MS) kullanılarak ölçülen kognitif bozukluk ilişkisi ve bunun prognostik önemi araştırılmıştır. Aynı zamanda, hastaların demografik ve klinik özellikleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda oligoklonal band (OKB), immünglobulin G (IgG) indeksi, NfL düzeyi, CXCL13 düzeyi, özürülük durumları ile kognitif bozuklukları arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz, SSS kronik inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıdır ve dünya çapında genç erişkinlerde nörolojik özürllüğün en yaygın nedenlerinden biridir [1] [5].

Multipl skleroz'un çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmekte olup, prevalansı artan erken teşhis oranları ve uzun sağkalım nedeniyle giderek artmaktadır [6]. Daha çok genç erişkinlerde izlenen, tüm dünyada 2 milyondan fazla insanı etkileyen hastalığın tedavisi hızla gelişme göstermektedir [7] [8].

2.1.1. Epidemiyoloji

Multipl sklerozun ortalama başlangıç yaşı çeşitli çalışmalarda 28 ile 31 arasında bulunmuştur; genellikle 15 ila 45 yaşları arasında görülmekte olup, klinik başlangıç nadiren yaşamın ilk yıllarında veya yedinci dekatta ortaya çıkar [9].

Primer progresif MS'te (PPMS) ortalama başlangıç yaşı daha ileri olup, 35 ila 39 yaş arasındadır [10]. MS, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür [11]. Relapsing remitting MS'de kadın/erkek oranı 2-3/1'dir, PPMS'te ise 1/1'dir [12].

Multipl skleroz ile ilgili farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar, coğrafya ve etnik kökene göre değişebilen insidans ve prevalans oranlarını ortaya çıkarmıştır. MS prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır, bu artışın 1990'dan 2016'ya kadar olan dönemde yüzde 10,4 olduğu görülmüştür [13].

Japonya'da 100.000'de 2, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da 100.000'de 100 üzerinde gibi değişen prevalans oranları belirlenmiştir [14]. Türkiye'de farklı bölgelerde epidemiyolojik çalışmalar yapılmış olup; prevalans oranları Börü ve ark. tarafından Maltepe'de 101,4/100.000, Artvin'de 18,6/100.000, Ordu'da 55,5/100.000, Gazipaşa'da 52,0/100.000, Çelik ve ark. tarafından Edirne'de 33,9/100.000, Akdemir ve ark. tarafından Orta Karadeniz Bölgesinde 43,2/100.000 olarak bulunmuştur [15] [16] [17] [18]. MS genel insidansı, kadınlarda 100.000'de 3,6, erkeklerde 2,0'dir [11].

2.1.2. Patoloji

Multipl skleroz patolojisinde en yaygın kabul gören teori, otreaktif lenfositlerle karakterize inflamatuvar immün aracılı bir hastalık olarak başlaması ve ardından hastalığa mikroglial aktivasyon ve kronik nörodejenerasyonun eşlik etmesidir [19] [20] [2]. Biyopsi ve otopsi çalışmalarının histopatolojik incelemesinde, MS lezyonlarında tipik olarak inflamatuvar T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar görülmüştür [21].

Klasik olarak MS, B hücreleri, plazma hücreleri veya diğer T hücre alt grupları ile karşılaştırıldığında CD8+ hücrelerinin baskın olduğu T hücre aracılı bir otoimmün hastalık olarak bilinmekte olup hastalık esas olarak CD8+ ve CD4+ T hücrelerinden oluşan inflamatuvar kaynaklı lezyonlarda başlar [22].

B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin MS patolojisinin merkezi bir bileşeni olduğu son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır [23]. Nöroinflamasyondaki hümmoral immün yanıtta B hücreleri önemli bir rol oynar ve T hücreleri için antijen sunan hücreler olarak görev yapar. B hücrelerinin toplanması, klonal seçimi için özelleşmiş sekonder lenfoid organ, çeşitli kemokinler ve sitokinler gerekir [24]. Otoantijenle aktive olmuş B hücreleri, güçlü antijen sunan hücreler olarak hareket ederek MS gelişimini kolaylaştırır. B hücreleri aynı zamanda antikor üreten plazma hücrelerinin bir kaynağı olduğu için MS gelişimine ve ilerlemesine neden olmaktadır [25].

İnflamasyon, hastalığın her aşamasında demiyelinizasyonu ve doku hasarını tetikler ve bu nonspesifik olmayıp inflamatuvar sürecin MS'e özgü bir sonucudur. Demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon gelişmesindeki dominant mekanizmanın, henüz primer nedeni çözülmemiş olan; oksidatif hasar kaskadı, mitokondrial hasar, sanal hipoksi ve bunların moleküler sonuçlarıdır [26]. Mitokondrial hasar neticesinde oluşan sanal hipoksi, etkilenen hücrelerde iyonik dengesizlik ve Ca²⁺ a bağlı yollar ile hücre dejenerasyonu ile sonuçlanan enerji eksikliğine sebep olur [27].

Otoimmün hastalıklarda vücuttaki bazı antijenlere karşı tolerans kaybı görülür. MS'te de benzer şekilde miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin bazik protein (MBP) ve proteolipid protein (PLP) gibi çeşitli miyelin proteinlerine karşı tolerans gelişir [28].

MS'de patolojik lezyon inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile birlikte SSS'de oluşan plaklardır. Bu plaklar beyin ve spinal kordda yer almakta olup,

esas olarak periventriküler ak madde, optik sinir, korpus kallozum, serebellar pedinküller, spinal kord ve beyin sapının uzun traktusları ve aynı zamanda gri maddede bulunur [2].

Deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE), inflamatuvar demiyelinizan hastalık olan MS için en sık kullanılan deneysel modeldir. DOE'in karmaşık bir nörofarmakolojisi vardır ve MS'de kullanımda olan ilaçların çoğu DOE çalışmaları temelinde geliştirilmiş, test edilmiş veya doğrulanmıştır [29].

2.1.3. Risk Faktörleri

MS'in kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etkenlerin ön planda olduğu görülmektedir [30]. Genetik yatkınlık, hastalık riskinin yalnızca bir kısmını açıklamakta olup yaşam tarzı ve çevresel faktörler, MS riskine önemli katkıda bulunur [31].

Genetik risk faktörleri: Net bir kalıtım şekli göstermeyen MS'in ailesel kümelenme göstermesi ve bazı ırklarda prevalansının yüksek olması gibi nedenlerle genetik ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir [6] [32]. İkiz çalışmalarında, dizigotik ikiz çiftlerinde MS gelişme riski kardeşlerle aynıdır (yüzde 3 ila 5); monozigotik ikizler için ise risk en az yüzde 20'dir [33].

Human Leucocyte Antigen (HLA) antijeninin bazı varyantları MS riski ile ilişkilidir. HLA-DRB1*1501 genini taşımak MS gelişme riskini yaklaşık üç kat artırırken, HLA-A*02 genini taşımak ise anlamlı ölçüde risk azalmasıyla ilişkilidir [34]. HLA-DRB1*15:01 hastalık şiddetinin fenotipik belirteçleri ile ilgili olduğu saptanmıştır [35]. HLA DRB1*1501 geninin yanı sıra HLA DQA1*0102 ve HLA DQB1*0602 genlerinin de MS gelişiminde risk faktörü olduğu bulunmuştur [36]. Genetik risk faktörleri çevresel faktörlerden etkilenebilir, örneğin HLA-DRB1*15 taşıyıcısı, HLA-A*02 eksikliği olup sigara içenlerde, bu genetik risk faktörleri olmayan ve sigara içmeyenlere göre 13 kat artmış risk taşır [37].

Geniş ölçekli binlerce MS hastasının incelendiği bir genom çalışmasında, MS duyarlılığı ile istatistiksel olarak bağımsız anlamlı 233 ilişki belirlenmiş olup bu ilişkilerin 32'si major histokompatibilite kompleksi (MHC)'de, biri X kromozomunda ve kalan 200 ilişki otozomal non-MHC genomda keşfedilmiştir [38]. Bulunan

varyantlar ile MS kalıtımının yaklaşık %20-30'u açıklanabilmektedir. MS kalıtımında epigenetik, gen-çevre ilişkisi gibi başka faktörlerin de rolü mevcuttur [39].

MS patogeneğinde, epigenetik rolü doğrulayan birçok veri vardır. Epigenetik mekanizmalar hem SSS'de hem de bağışıklık hücrelerinde MS ile ilişkili çoğu genin transkripsiyonunu düzenler. Bu mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve bazı miRNA ekspresyonlarının değişmesini içerir. Epigenetik tedavi henüz çok erken aşamada olmakla beraber, epigenetik üzerine daha fazla çalışmanın MS'in fenotipik farklılıklarını anlamak için yeni bir yol belirlemesi beklenmektedir [40].

Çevresel risk faktörleri: Sigara içmek, kadın cinsiyet, yüksek enlemde yaşamak, düşük D vitamini düzeyi, güneş maruziyetinin az olması, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, adolesan çağda obezite, organik çözücüler, vardiyalı çalışmak artmış MS riski ile ilişkilendirilmiş faktörlerdir [31].

Sigara, otoimmüniteyi tetikleyebilen, proinflamatuvar kaskatı başlatan serbest radikaller, siyanatlar ve karbon monoksit gibi birçok nörotoksik madde içeren bir ajandır [41]. Akciğer antijenleri ve miyelin antijenleri arasındaki çapraz antijen reaktivitesi nedeniyle MS riskini artırdığı bilinmektedir. MS hastalarında sigara içimi daha yüksek hastalık aktivitesi, hızlı beyin atrofisi ve artmış özürlülük ile ilişkilidir [41]. Sigarayı bırakan MS hastalarında, hastalık progresyon riski ve özürlülük yükünün azalması, 5 yıl içinde sigara içmeyen düzeyine geri dönmesi, sigarayı bırakma açısından danışmanlığın önemini göstermektedir [42].

Kadınlarda MS sıklığının erkeklere göre diğer otoimmün hastalıklarda da görüldüğü gibi daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durumun hormonlar ve genetik farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmektedir [43]. Erkek gonadal hormonlarının otoimmüniteye karşı koruyucu olabildiği düşünülmektedir [44].

Gebelik, MS açısından koruyucu faktör olup özellikle üçüncü trimesterde atak riskinde %70'lik azalma ile ilişkilidir. Atak riskindeki bu azalma oranı, MS için hastalığı modifiye eden etkin tedavilere kabaca eşittir. Fakat post-partum dönemde koruyucu gebelik faktörlerinin aniden ortadan kalkmasına bağlı olarak atak riski artmaktadır [45].

Yüksek enlemde yaşayanlarda MS riski daha fazladır. Kuzey yarımkürede kuzeyden güneye gittikçe kademeli olarak MS insidans ve prevalansı azalır, güney

yarım kürede ise tersi söz konusudur [31]. Bu durumun yüksek enlemlerde güneş ışığının sınırlı olması, D vitamini eksikliğinin fazla olması ve yüksek melatonin düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür [46].

D vitamini eksikliği ve güneş ışığına maruziyetin az olmasının MS riskini artırdığı bilinmektedir. Yüksek vitamin D düzeylerinin aksonal hasarın azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur [31]. Vitamin D takviyesinin MS tedavisinde terapötik bir rolü olabileceği düşünülmekle birlikte en uygun doza ilişkin fikir birliği yoktur [47].

EBV enfeksiyonu seropozitifliği ile MS riski arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Klinik olarak aşık EBV enfeksiyonu olan hastalarda MS gelişme riskinde 2 katın üzerinde artış olduğu bulunmuştur [31] [48]. MS hastalarında EBV nükleer antijen 1'e karşı antikor düzeyleri yüksek saptanmıştır [49].

Obezite MS için bir risk faktörü olup, 20 yaşından önce vücut kitle indeksinin 27'nin üzerinde olması, normal kilolulara göre iki kat daha fazla MS gelişme riski ile ilişkilidir. Obezite salgını, bazı ülkelerde artan MS insidansının bir kısmını açıklayabilir. Bu nedenle adolesan çağda obeziteye karşı önlem almak MS gelişmesini engellemek açısından önemli olabilir [50].

2.1.4. Klinik

Multipl skleroz SSS'de etkilediği bölgeyle ilişkili olarak çok çeşitli semptomlara neden olabilmektedir. MS kliniği ataklarla veya progresif seyir gösterebilir ve belirtilerin şiddeti değişkenlik gösterebilir. Hastalarda yorgunluk, motor, duysal, mesane, bağırsak, cinsel, optik sinir, beyin sapı, serebellar ve bilişsel fonksiyonlar ile ilgili bozulmalar görülür [51]. Ekstremitelerde duysal semptomlar, görme kaybı, subakut gelişen motor bulgular, çift görme, yürüme bozukluğu ve denge kaybı belirti ve bulguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır [52].

Multipl sklerozun klinik fenotipleri 2013 yılında yapılan bir çalışmada üç gruba ayrılmıştır, bunlar; klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklarla seyreden) MS ve progresif seyreden MS'tir. Bu temel fenotiplerin alt tiplere ayrılmasında hastalık aktivitesi, özürülüğünün artması göz önünde bulundurulur. Hastalığın aktivitesi sekel bırakan ya da düzelen atakların, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yeni ve/veya aktif lezyonların varlığı ile belirlenir. KİS, MS fenotipi olarak kabul

edilmiş olup, radyolojik izole sendrom (RİS)'da klinik belirti ve bulgu olmadığı için MS fenotipleri arasına alınmamıştır [53].

2019 yılında yapılan bir çalışmada ise MS hastalık seyri olarak üç faza ayrılmıştır, bunlar; MS yüksek riskli faz, ataklı-tekrarlayıcı faz ve progresif fazdır. Her faz herhangi bir zamanda aktif veya pasif olarak tanımlanabilir [54]. Hastaların yaklaşık %80'i nihayetinde progresif faza geçmektedir [55]. Progresif faza geçiş riskini artıran faktörler ileri yaş, spinal kord lezyonu, erkek cinsiyet, sigara içmek, obezite, düşük serum 25-hidroksi vitamin D3 düzeyidir [56][57][58].

Pre-radyolojik izole sendrom (Pre-RİS): Asemptomatik, MS için tipik lezyonları olan ancak tanınmış görüntüleme kriterlerini karşılamayan bireyler için kullanılan terimdir. Şu anda, bu bireylerin ne kadarının görüntüleme kriterlerini karşılayıp radyolojik olarak izole sendroma veya ilk klinik olaylarının gelişip klinik izole sendroma dönüşeceği belirsizdir [59][54].

Radyolojik izole sendrom (RİS): İnsidental olarak SSS'nin MR görüntülemesinde saptanan, morfoloji ve yerleşim yeri açısından demiyelinizan hastalığı düşündüren, revize 2017 McDonald kriterlerini mekanda yayılım açısından karşılayan (Tablo 1) lezyonların görülmesi ve bireyde MS ilişkili herhangi bir semptom, bulgu ve atak öyküsünün olmamasıdır. Aynı zamanda bu lezyonlar vasküler, enfeksiyöz, toksik veya ilaca bağlı patoloji gibi başka nedenlerden kaynaklanmıyor olmalıdır [60][61]. Bu bireylerin yaklaşık 1/3'ünde 5 yıl içinde MS kliniği gelişmektedir [62].

Klinik izole sendrom (KİS): SSS'de inflamatuvar demiyelinizan olay ile ilişkili semptom ve bulgular içeren, MS'i düşündüren ilk klinik tablodur. En az 24 saat sürer, ateş veya enfeksiyon yokluğunda ortaya çıkar ve tipik bir MS atağına benzer [53][63][64]. Genellikle genç erişkinlerde görülür ve optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği etkiler [64]. Hastaların yaklaşık %84'ü ikinci bir demiyelinizan klinik olay yaşar ve yirmi yıl içinde kesin MS tanısı alır [65].

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Tam düzelen veya hafif sekelli iyileşen ataklarla karakterizedir ve ataklar arası dönemlerde ilerleme gözlenmez. Klinik ve MR görüntüleme bulguları göz önünde bulundurularak aktif RRMS ve non-aktif RRMS şeklinde alt gruplara ayrılabilir [63][53].

Progresif seyreden MS: Hastalık seyri boyunca özür lülüğ ün etkilendiğ i MS fenotipidir. Özür lülüğ ün ilerleyiş i hastalığ ın başlangıcından beri var ise; primer progresif MS, erken dönemde ataklarla giden fakat zaman içinde iyileşmenin ve atakların azaldığ ı, özür lülüğ ün giderek arttığ ı bir tablo ise; sekonder progresif MS (SPMS) denir [53]. RRMS'li çoğ u hasta, hastalığ ın başlangıcından 10-15 yıl sonra ilerleyici hastalık seyri geliştirir [66]. Ataklarla seyreden formdan farklı olarak, progresif MS formlarının tedavi edilmesi daha zordur ve tedavilerin hastalığ ın seyrini değ iştirmedeki etkisi daha azdır [67].

2.1.5. Tanı

MS tanısı, klinik bir tanıdır. Nörolojik semptom ve bulguların yanı sıra SSS lezyonlarının mekanda ve zamanda yayıldığ ına dair kanıtlara dayanır. Tipik bir klinik sendroma karakteristik lezyonlar eşlik ettiğ inde MRG genellikle tanıyı doğrulamak için yeterlidir, bazı hastalarda BOS ve nörofizyolojik testlerden destekleyici bilgiler elde edilir [68].

Geçmiş ten günümüze pek çok klinik tanı kriterleri kullanılmış tır, en yaygınları ise; Schumacher (1965), Poser (1983) ve McDonald (2001, 2005, 2010, 2017) kriterleridir [51]. Schumacher paneli ile kesin MS için belirlenen tanı kriterleri klinik özellikler çerçevesinde oluşturulmuştur ve SSS'deki hastalığ ın klinik olarak mekanda ve zamanda yayılımının gösterilmesi temel özelliğ idir [69]. Poser tanı kriterleri ise uzun yıllar kabul görmüştür. Klinik verilerin yanı sıra BOS OKB pozitifliğ i bulunması temel laboratuvar kanıt, uyandırılmış potansiyeller ve MRG de paraklinik klinik kanıt olarak kullanılmış tır. Ataklar ve klinik kanıtların yanında, paraklinik kanıt ve BOS OKB varlığ ı birlikte değ erlendirilerek MS tanısı; klinik kesin MS, klinik olası MS, laboratuvar destekli kesin MS, laboratuvar destekli olası MS şeklinde 4'e ayrılmıştır [70].

Günümüzde MS tanısı için revize edilmiş 2017 McDonald kriterlerini (Tablo 1) kullanmaktayız, tipik olarak KİS hastalarına uygulanabilir [63]. MS tanısından klinik olarak şüphelenildiğ inde faydalı olmakla birlikte, McDonald kriterleri MS'i diğ er nörolojik durumlardan ayırmaya yönelik değ ildir [68]. Bu kriterlerde, SSS'de lezyonların zaman ve mekanda yayılma şartları açıklanmıştır ve kliniğ i daha iyi açıklayabilen başka durumun olmaması koşulu belirtilmiştir.

Tablo 1: 2017 Revize McDonald Kriterleri [63]

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^a ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^b ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^c varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^a ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^b ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^c varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none">• MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2'sinde ≥ 1 lezyon• Spinal kordda ≥ 2 lezyon• BOS-spesifik OKB varlığı

^a: **MRG'de mekanda yayılım**; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması.

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

^c: **BOS-spesifik OKB varlığı**; zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

2017 revize McDonald kriterleri ile mekanda yayılım şartını klinik veya MRG ile karşılayan bir KİS olgusunda BOS'da OKB varlığının gösterilmesi ile MS tanısı konabilmektedir. BOS'ta OKB varlığı, ikinci bir klinik olay veya MRG'deki zamanda yayılım kriteri yerine kullanılabilmesi anlamına gelmektedir. [51].

2010 McDonald kriterlerine yapılan 2017 revizyonu ile BOS analizinin ve daha önce dahil edilmeyen görüntüleme bulgularının (semptomatik ve kortikal lezyonlar) rolü önem kazanmıştır. 2017 revizyonunda kortikal lezyonlar, jukstakortikal lezyonların eşdeğeri sayılmıştır ancak optik nörit ile başvuran hastalarda optik sinir lezyonlarının yeterli kanıt olmaması sebebiyle değerlendirmeye alınmamıştır.

Tanıda önemli bir diğer husus da atipik prezentasyonlardır. Klinisyeni MS dışındaki hastalıkların olasılığına karşı uyarması gereken ve alternatif tanılara yönelten bazı özellikler (kırmızı bayraklar) mevcuttur (Tablo 2) [68][63][71].

Tablo 2: Kırmızı Bayraklar

- MS dışında başka nörolojik hastalık ile ilgili aile öyküsü
- 20 yaşından önce, 50 yaşından sonra hastalık başlangıcı
- Non-spesifik nörolojik semptom ve/veya bulgular
- Hiperakut prezentasyon
- Kısa süren semptomlar (dakikalar, saatler)
- Leptomeningeal hastalıklar
- Meningismus ve/veya baş ağrısı
- Ensefalopati
- Afazi, ihmal gibi kortikal belirtiler
- Progresif ataksi veya kognitif disfonksiyon
- Ağır optik nörit (iyileşmesi az olan)
- Eş zamanlı bilateral optik nörit
- Total oftalmopleji
- Multipl kranyal nöropati veya işitme kaybı
- MRG'de total transvers miyelit ve/veya longitudinal geniş spinal kord lezyonu
- Kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi sistemik hastalık semptomları

2.1.6. Tedavi

Multipl skleroz tedavisi için geliştirilen stratejiler, akut atakları tedavi etmeye, semptomları iyileştirmeye ve hastalığı modifiye edici tedaviler yoluyla biyolojik aktiviteyi azaltmaya odaklanmıştır. Son yıllarda uygulanan MS tedavileri, atakları önlemede oldukça etkilidir ve progresyona karşı kısmen koruma sağlayabilmektedir. Artık birçok uzman, özürülülüğe karşı korunmak için bu tedavilerin hastalık seyrinin başlarında kullanılmasını önermektedir [72].

Akut atak tedavisi:

Klinik pratikte "Akut atak", "akut alevlenmeler" ve "nüksler" terimleri birbirinin yerine kullanılır. Akut atak, MS'e özgü semptom ve bulguların olduğu, SSS'deki fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan, en az 24 saat süren, ateş veya enfeksiyon yokluğunda gelişen monofazik bir klinik epizod olarak tanımlanır [63]. Bu durum, yüksek ortam sıcaklığına, ateşe veya enfeksiyona bağlı olduğunda "psödoatak" olarak kabul edilir [73]. Isıya duyarlılık (Uhthoff fenomeni) MS'de iyi bilinen bir durumdur; vücut sıcaklığındaki küçük artışlar, mevcut veya önceden var olan belirti ve semptomları geçici olarak kötüleştirebilir [74]. Ataklar multifokal veya dalgalı başlangıç ve gidişe sahip olabileceğinden, farklı atakları ayırt etmek için en az 30 günlük bir klinik stabilite veya iyileşme dönemi gereklidir [75].

Glukokortikoidler, atakların şiddetini azaltarak ve sürelerini kısaltarak kısa süreli klinik fayda sağlarlar ve ataklarda birinci basamak tedavide kullanılırlar [73]. Yaygın olarak, 3-10 gün süreyle intravenöz metilprednizolon (IVMP) 1 g/gün verilir. Ardından bazı seçilmiş hastalarda oral prednizon 60-80 mg/gün dozunda başlanıp, 2 hafta boyunca azaltılarak kesilir ancak bu uygulamanın ek yararı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur ve rutin olarak önerilmez [76][73][77].

Glukokortikoid tedavisine dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi olarak, plazmaferez, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanılabilir [72]. Plazmaferez, glukokortikoidlere dirençli, şiddetli semptomları olan MS hastalarında genellikle gün aşırı 5-7 plazma değişimi (değişim başına 40-60 mL/kg) olarak uygulanır [73].

İntravenöz immünoglobulin bu endikasyon için onay almamıştır ancak bazen steroide yanıt vermeyen hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak endikasyon dışı kullanılır; özellikle, postpartum dönemde tercih edilir [72]. ACTH, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış başka bir seçenektir, ancak yüksek maliyeti ve glukokortikoidlere göre belirsiz avantajları nedeniyle nadiren kullanılmaktadır; intravenöz tedavi alamayan veya oral kortikosteroidleri tolere edemeyen hastalarda, ACTH 2-3 hafta boyunca 80-120 ünite intramüsküler yolla verilebilir [72].

Gebelik döneminde, tedavi gerektiren ağır ataklarda kısa süreli IVMP uygulaması görece güvenli olup, birinci trimesterde kullanılması bazı teratojenik etkilere neden olabileceğinden bu dönemde kortikosteroid verilmesinden kaçınılması önerilir [78][79]. Emziren annelerde de kısa süreli IVMP tedavisi verilebilmesinde sakınca yoktur [77].

Hastalığı modifiye edici tedaviler:

Hastalık modifiye edici tedaviler, bağışıklık fonksiyonunun baskılanması veya modülasyonu yoluyla MS'in seyrini değiştirir. Bu tedaviler esas olarak, MS'in inflamasyondan yoğun atak dönemlerinde anti-inflamatuvar aktivite gösterir; atak oranını ve MRI lezyonlarının birikimini azaltır, özürüllüğü stabilize eder, geciktirir ve bazı durumlarda da orta derecede iyileştirir [72].

MS tedavisinin temeli olan immünoterapi ile sağlanan bağışıklık sistemindeki değişikliklerin, hastalığın seyrindeki süreçleri tamamen ortadan kaldırmaya yetmediği bilinmektedir. MS patogenezinde ve özürüllük gelişiminde önemli rol oynayan nörodejeneratif süreçlere ilişkin tedavilerin geliştirilmesinin tedavi etkinliğine olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir [80].

MS tedavisinde kullanılan ilaçların MS alt tiplerine göre endikasyonları belirlenmiştir ve etki düzeyleri de hafif, orta, yüksek şeklinde ayrılmıştır (Tablo 3) [72][81][82]. MS tedavisi için FDA onaylı pek çok hastalık modifiye edici tedavi bulunmakta olup bunlar uygulanma yollarına göre; oral, injektabl ve intravenöz olarak ayrılabilir (Tablo 4) [83][72].

Tablo 3: Hastalık Modifiye Edici İlaçların Endikasyona Göre Özellikleri

Yüksek etkililer	Endikasyonları
Okrelizumab	RMS ve PPMS
Ofatumumab	RMS
Natalizumab	RMS
Alemtuzumab*	RMS
Mitoksantron	RMS, SPMS
Orta etkililer	
Fingolimod	RMS
Siponimod	KİS, RMS, aktif SPMS
Ozanimod	KİS, RMS, aktif SPMS
Dimetilfumarat	RMS
Kladribin	RMS
Hafif etkililer	
Teriflunomid	RMS
Glatiramer asetat	KİS ve RMS
İnterferon beta-1a sc.	KİS ve RMS
İnterferon beta-1a im.	KİS ve RMS
PegIFN-beta-1a	KİS ve RMS
İnterferon beta-1b	KİS ve RMS
*Alemtuzumab kullanımı; ülkemizde en az 2 ilaca (birisi Fingolimod ya da natalizumab olmalı) cevapsız yüksek aktiviteye sahip RRMS hastalarında kullanımına onay verilmektedir.	

Tablo 4: Hastalığı Modifiye Edici MS Tedavilerinin Uygulama Yolları

Oral	İnjektabl (sc/im)	İntravenöz
Fingolimod	İnterferon beta-1b	Mitoksantron
Teriflunomid	İnterferon beta-1a	Natalizumab
Dimetilfumarat	Peginterferon beta-1a	Alemtuzumab
Kladribin	Glatiramer Asetat	Ocrelizumab
Siponimod	Daklizumab*	
Ozanimod	Ofatumumab	
* Daclizumab, ensefalit ve meningoensefalit olguları nedeniyle Mart 2018'de geri çekildi.		

Semptomatik tedaviler:

İmmünoterapinin yanı sıra semptomların spesifik tedavisi, MS'in genel yönetiminin temel bir bileşenidir. Semptomatik tedavi, etkilenen hastaların fonksiyonel durumlarını ve yaşam kalitelerini bozan semptomların ortadan kaldırılmasını veya azaltılmasını amaçlar [84]. Spastisite, ataksi, tremor, yorgunluk, mesane-barsak disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, ağrı, kognitif disfonksiyon, psikiyatrik/psikolojik bozukluklar gibi durumlarda semptomatik tedaviler uygulanır [85].

2.2. MULTIPL SKLEROZDA BİYOBELİRTEÇLER

Multipl skleroz hastalarında yüksek risk taşıyanların erken dönemde belirlenmesi, uygun tedavinin erken başlanması için önem taşımaktadır. Hastada erken dönemde prognoz belirlenmeye çalışılarak tedavinin kişiselleştirilmesi ve özür lülüğün önlenmesi amaçlanmaktadır [3]. Prognoz hastadan hastaya değişmekte olup, ilk demiyelinizan atak sonrası hastalardan bir kısmı KİS tanısı ile izlenirken, bir kısmı da RRMS formuna dönüşür. Tedavi almayan RRMS hastalarının yarısı 10 sene içinde SPMS'e dönüşüm gösterir. Hastaların %10-15'i ise başlangıçtan itibaren progresif

seyir gösterir ve PPMS olarak izlenir. İlk demiyelinizan ataktan itibaren erken ve uygun tedavi yaklaşımı hastanın fiziksel ve bilişsel açıdan özürllüğünü önlemede önemli rol oynamaktadır [3].

Klinik uygulamada kullandığımız biyobelirteçler [86]; BOS-spesifik OKB pozitifliği, MR görüntülemeye MS'e özgü ak madde lezyonları, John Cunningham virüsü (JCV) seropozitifliğidir.

Oligoklonal bant (OKB) pozitifliği

Oligoklonal bantlar klonal plazma hücreleri tarafından üretilir. Serumda negatif olup, BOS'ta 2 veya daha fazla bantın varlığı, intratekal humoral immün yanıtın göstergesidir [3]. BOS'da OKB pozitifliği, intratekal antikor sentezini IgG indeksi gibi diğer testlerden daha güvenilir bir şekilde gösterir [87]. BOS OKB pozitifliği aynı zamanda KİS'den MS'e dönüşümü öngörebilir [88]. MS tanısında BOS OKB pozitifliği zamanda yayılımın yerine geçer [63].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntülemeye T2 hiperintens lezyon sayısı, volümü, dağılımı, T1 gadolonium tutan lezyonlar, kara delik varlığı, total beyin volümü, gri ve ak madde volümleri prognostik öngörü değeri taşımaktadır [3]. MRG'deki ak madde lezyonları KİS'den MS'e dönüşüm kriteri olarak kullanılmaktadır. Klinik özürllük ile T2 ak madde lezyon yükü arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir [89][86][90]. Total beyin volümü ve gri madde volümü uzun vadede özürllüğün ilerleyişi ile korelasyon gösterir. Beyin atrofisinin progresyon hızı gelecekte potansiyel özürllük belirteçlerinden biri olarak belirlenmiştir [91]. Kötü prognozu destekleyen MRG bulguları; T2 lezyon sayısının ve volümünün fazla olması, T1 kontrast tutan lezyonlar, stratejik alanlarda lezyonlar, infratentoryel yerleşim gösteren lezyonlar, total beyin atrofisi, gri madde atrofisi, üst servikal spinal kord atrofisidir [3].

John Cunningham virüsü (JCV) seropozitifliği

Natalizumab, MS tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardan biridir ve kullanımında nadir görülen bir yan etki olarak progresif multifokal lökoensefalopati

(PML) izlenmiştir [92][93]. PML, bağışıklığı baskılanmış kişilerde latent bir JCV'nin yeniden etkinleşmesinden kaynaklanır. Bu durum, kötü gidişli bir ensefalopati tablosuna yol açar. Günümüzde JCV ile önceki enfeksiyon, natalizumab tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında JCV antikoru seropozitifliği ile belirlenmektedir. JCV antikoru PML riskini değerlendirmek için son derece yararlı bir klinik biyobelirteçtir [86].

Multipl Skleroz'da Potansiyel Biyobelirteçler

Multipl sklerozda hastalığın prognozunu, gelecekte oluşturabileceği özürüllüğü önceden tahmin etmeye yardımcı olacak biyobelirteçler önemli ve ilgi çekici bir konudur. Bazı moleküler biyobelirteçler şunlardır [94]:

- Nörofilamentler
- Glial fibriler asidik protein (GFAP)
- B hücresi kemoatraktanı (BLC, CXCL13)
- Chitinase-3 like 1 (YKL40)
- Osteopontin
- Mikro-RNA'lar (miRNA'lar)
- Monosit makrofaj marker CD163
- Miyelin reaktif T hücreleri
- Kir4.1 antikoru
- Mikrobiyom ilişkili lipopeptit

Nörofilamentler

Santral sinir sistemi nörofilamentleri ağır, orta, hafif zincirlerden ve alfa-interneksinden oluşur. NfL, MS'de aksonal hasar ile ilişkilendirilmiştir [94]. Orta ve ağır alt birimlerle birlikte NfL, nöronal hücre iskeletinin yapı proteinlerinden birini temsil eder ve aksonal hasarı takiben hücre dışı boşluğa salınır [95]. Son çalışmalar MS'de daha tutarlı ve güvenilir bir belirteç olarak NfL'e odaklanmıştır [96]. BOS'ta NfL düzeyi başka dejeneratif ve travmatik nörolojik hastalıklarda da yükselir (örn. demans, amyotrofik lateral skleroz ve omurilik yaralanması) [97]. BOS NfL düzeyi, MS'de MRG lezyon yükü ve özürüllük skorları ile pozitif ilişki göstermektedir ve ataklar sırasında yükselmektedir [98][99][100].

Nörofilament hafif zincir, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile BOS ve serumda ölçülür fakat bu yöntemle serum ölçümünde duyarlılık düşüktür [3]. Serum NfL için “Single molecular array-SIMOA” yöntemi önerilmektedir. SIMOA yöntemi ile serum NfL düzeyi ölçümü prognoz ve tedavi cevabı açısından belirteç olarak kullanılabilir [101]. BOS ve serum NfL için evrensel olarak kabul edilmiş eşik değerler yoktur. Bazı yazarlar kohortlarında medyan değeri kullanmış, bazıları ise yaş-uyumlu kontrollere göre NfL konsantrasyonlarını ifade etmiştir [102].

Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında RRMS ve progresif MS’te, BOS NfL düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. RRMS hastalarında BOS NfL düzeyleri, her dönemde yüksek seyretmekle beraber, klinik gidiş, ataklar, MRG’de aktivasyon ile fluktuasyon gösterebilir [102]. BOS NfL ölçümünün; uzun dönemde klinik gidiş, Expanded Disability Status Scale (EDSS) progresyonu ve RRMS’ten SPMS’e dönüşüm açısından erken dönemde öngörücü biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. İzlemde BOS NfL düzeyi invaziv olan lomber ponksiyon (LP) gerektirdiğinden serum NfL ölçümleri daha uygundur [103].

SIMOA yöntemi ile ölçülen serum NfL düzeyinin; BOS NfL konsantrasyonunu yakından yansıttığı, MRG lezyon yükü ile pozitif ilişkili olduğu, atak dönemlerinde ve özürülükte kötüleşme ile arttığı ve hastalık modifiye edici ajanların kullanımı ile azaldığı bulunmuştur [104]. Yeni tanı MS'deki erken serum NfL düzeylerinin, 10 yıl sonra MRG'de lezyon yükünü ve beyin atrofisini potansiyel olarak öngörebileceği gösterilmiştir [105]. Ağır, orta zincir nörofilamentler ve alfa-internexin ise MS'de daha az incelenmiştir, yeterli veri henüz oluşmamıştır [102].

Glial fibriler asidik protein (GFAP)

GFAP, astrositlerdeki ara filamentlerin bir bileşenidir [94]. GFAP salınımı, astrosit hasarı ve astrogliazis bir özelliğidir. MS hastalarında artmış BOS GFAP düzeyleri gösterilmiştir [106][107]. MS hastalarında BOS'ta yüksek GFAP ekspresyonu, azalmış ambulasyon ve ciddi özürülük (EDSS>6.5) ile ilişkilidir [108].

B hücresi kemoatraktanı (BLC, CXCL13)

Kemokinler, çeşitli lökosit alt tiplerinin enfeksiyon ve iltihaplanma bölgelerine göçünü uyarma kabiliyetine sahip düşük moleküler ağırlıklı (8-14 kDa) polipeptit gruplarıdır [109]. Ayrıca adezyon moleküllerinin ekspresyonu, sitokin sekresyonu, fagositoz, matriks metalloproteinaz salınımı, T-hücresi aktivasyonu ve farklılaşması, nöronal gelişim, sinaptik iletim, anjiyogenez ve apoptozda yer alırlar [110].

Multipl sklerozda kemokinler, adezyon molekülleri ile birlikte, otreaktif T hücrelerinin ve makrofajların kan-beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırabilir ve inflamatuvar hücrelerin SSS'deki lezyon bölgelerine hareketine aracılık edebilir [111]. MS'un aktif formunda periferik kanda Th2 lenfosit sayısı ve CCR4 reseptörü azalır, Th1/Th2 oranı bozulur. BOS'ta Th1 lenfosit sayısı, CCR5 ve CXCR3 reseptörleri artar [112]. SSS'de inflamasyon alanlarına lenfosit göçü, kemokinler tarafından kontrol edilir [110].

Bağışıklık sistemindeki işlevleri nedeniyle proinflamatuvar özelliği olan CXCL13, kemokin süper ailesinin CXC alt tipinin üyesidir ve foliküler dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, B ve T hücreleri tarafından üretilir. [110]. CXCL13, B hücresi kemoatraktan (BCA-1, BLC) olarak da adlandırılır. Sekonder lenfoid nodüllerin gelişiminde çok önemli bir role sahiptir ve lenfositlerin göçünü düzenler [110]. CXCL13 ligandını bağlayan CXCR5 reseptörü, B hücreleri, foliküler T yardımcı hücreler, osteoblastlar, podositler ve dendritik hücrelerde bulunur [113].

Beyin omurilik sıvısındaki CXCL13 ekspresyonunun, KİS, RRMS, SPMS ve PPMS'de yükseldiği, aktif hastalıkta ise hem serum hem de BOS CXCL13 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [114][115]. MS hastalarında CXCL13 ekspresyonu, artan atak oranı, EDSS skoru ve lezyon yükü ile ilişkilendirilmiştir [116]. KİS tanısından sonraki 2 yıl içinde MS'e dönüşenlerde, KİS tanısında kalanlara kıyasla önemli ölçüde yüksek BOS CXCL13 düzeyleri saptanmış olup, bu da CXCL13'ün MS'e dönüşecek KİS hastaları için öngördürücü olabileceğini düşündürmektedir [116][117].

Otoimmünite patogeneğinde önemli rol oynayan ve meningeal tersiyer lenfoid organlar (mTLO) olarak bilinen geçici lenfoid hücre kümelerinin, MS hastalarındaki organizasyonunda CXCL13'ün rolü olduğu düşünülmektedir [118][119]. mTLO, MS'de bağışıklık sistemi hücrelerinin intratekal aktivitesinde görev alır [120]. EAE

hayvan modellerinde, CXCL13 ile hastalık aktivitesi ilişkilendirilmiştir. CXCL13'ün blokajı, MS'de potansiyel bir terapötik strateji olarak düşünülebilir [121].

Chitinase-3 like 1 (YKL40)

Chitinase-3 like 1 (YKL-40, CHI3L1), kitinaz benzeri glikoprotein ailesinin üyesidir ve ağırlıklı olarak reaktif astrositler tarafından üretilir [122]. Yüksek BOS YKL-40 düzeylerinin, KİS ve RRMS hastalarında özürllüğün hızlı ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [123]. BOS YKL-40 düzeyleri, MS'e dönüşen KİS hastalarında, KİS olarak kalanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş, MS'e dönüşüm ve özürllük açısından prognostik biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür [124].

Osteopontin

Osteopontin hücre dışı matriks proteindir ve çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda rol oynar. Bunlar arasında; kemik dokusunun yeniden şekillenmesi, yara iyileşmesi, kanser biyolojisi, vasküler bozukluklar ve inflamatuvar hastalıklar sayılabilir [125][126]. Osteopontin, T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler gibi bağışıklık sistemi hücrelerinde üretilir ve IL-12, IL-17 ve interferon gama (IFN- γ) üretimini artırır ve IL-10 üretimini inhibe ederek inflamasyonu artırıcı etki gösterir [127]. MS hastalarında osteopontin düzeyinin, hem periferik kanda, hem de BOS'ta arttığı gösterilmiştir [128].

Aktif MS hastalarında, stabil olanlara göre BOS osteopontin konsantrasyonları, önemli ölçüde yüksektir. Yüksek osteopontin düzeyleri inflamasyon ile ilişkili olup, MS hastalarında potansiyel prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir [128].

Mikro-RNA'lar (miRNA'lar)

miRNA'lar, post-transkripsiyonel düzeyde mesajcı RNA'lar üzerinden gen düzenlemesinde önemli rol oynayan, yaklaşık 22 nükleotitten oluşan, tek sarmallı, kodlama yapmayan RNA'lardır [129]. Tek bir miRNA, yüzlerce genin translasyonunu doğrudan baskılayabilir ve her bir mRNA transkripti birden fazla miRNA tarafından regüle edilebilir. Bu ilişki, inflamasyon ve nörogenezden homeostaza kadar çok çeşitli hücrel programları yöneten miRNA düzenleyici ağlarının karmaşıklığını gösterir [130].

Multipl sklerozda miRNA profilleri, mononükleer hücrelerde, periferik kanda, beyindeki lezyonlarda araştırılmıştır [3]. MS'in atak dönemlerinde miR-18b ve miR-599 ekspresyonunda düzensizlik, remisyon dönemlerinde miR-956'da düzensizlik görülmüştür [131]. MS'te hastalık ilerleyişi ile ilişkili bulunan 2 miRNA'dan miR27a-3p daha anlamlı bulunmuştur. EDSS değerleri ile korelasyon gösteren 10 adet miRNA saptanmıştır, miR.199a.5p'nin özürülük ile en kuvvetli ilişki gösterdiği bulunmuştur [132]. Periferik vücut sıvılarında miRNA'lar, oldukça kararludur ve yüksek özgüllüğe sahiptir. Dolaşımdaki miRNA'ların MS için potansiyel biyobelirteç olduğu düşünülmektedir.

Monosit makrofaj marker CD163

Bir monosit makrofaj biyobelirteci olan çözünür CD163'ün (sCD163) ekspresyonu, inflamatuvar süreçlerde artar. BOS sCD163 düzeylerinin, MS hastalarında yükseldiği ve sCD163 BOS/serum oranının RRMS, PPMS, KİS'de yüksek olduğu görülmüştür [114]. Bu durum sCD163'ün MS lezyonlarında artmış makrofaj aktivasyonunu yansıtabilen bir biyobelirteç olabilir [133].

Miyelin reaktif T hücreleri

Multipl skleroz lezyonlarında bulunan, hastalığın gelişiminde merkezi rol oynayan CD4 ve CD8 T hücrelerinin tanımlanmasının ve miyelin reaktif hücrelerin inflamatuvar profillerinin tespit edilmesinin, hastalık progresyonunu belirleme açısından önemli olabileceği düşünülmektedir [94]. MS hastalarında miyelin reaktif CD4+ T hücrelerinde fonksiyonel ve transkripsiyonel farklılıklar gösterilmiş; sağlıklı kontrollerde IL-10 sekresyonuna kıyasla, MS'de IL-17, GM-CSF ve IFN- γ sekrete edildiği görülmüştür. Bu durumun hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [134]. MS tanısında ve prognozu belirlemede miyelin reaktif T hücrelerinin faydası net olarak bilinmemekle beraber, MS'e özgü T hücre profillerinin, KİS'den MS'e dönüşecek hastaları tanımlayabilme olasılığı öne sürülmüştür [94].

Kir4.1 antikorları

Santral sinir sistemindeki glial hücreler, çeşitli içeri doğrultucu potasyum kanalları (Kir) eksprese eder. Farklı fonksiyonel rollere sahip birden fazla Kir kanalı

alt tipi mevcuttur. Majör bir astrosit potasyum kanalı olan Kir4.1'deki disfonksiyon, çeşitli nörolojik hastalıklarda nöronal fenotiplerin altında yatan erken bir patolojik olay olarak ortaya çıkar [135]. MS hastalarında Kir4.1'in otoantikorlar için immün hedef olabileceği belirtilmiştir [136]. Kir4.1 antikorlarının atak sırasında daha yüksek olduğu gösterilmiş ve hastalık aktivitesini yansıtabileceği düşünülmüştür [137]. Kir4.1 antikorlarının, MS patolojisinin bir bileşeni ve potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir [94].

Mikrobiyom ilişkili lipopeptit

Multipl sklerozda mikroorganizmaların hastalığın başlaması ve/veya ilerlemesi için önemli olduğu görülmektedir [138]. Barsaklarda yaşayan kommensal bakteriler tarafından üretilen, lipodipeptid yapıdaki Lipid 654, toll-like reseptör 2 (TLR-2) ligandı olarak işlev görmektedir. MS'li hastaların serumunda önemli ölçüde düşük düzeylerde bulunmuştur. Bu bakteriyel lipodipeptidin, MS'te potansiyel bir etiyolojik çevresel faktör ve mikrobiyom ilişkili biyobelirteç olarak işlevi olabileceği öne sürülmüştür [139]. EAE çalışmalarında, barsak mikrobiyotasının, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar bağışıklık tepkileri arasındaki dengeyi önemli ölçüde etkilediği görülmüştür ve barsak bakterilerinin modülasyonunun MS gibi ekstraintestinal inflamatuvar hastalıklar için terapötik hedefler sağlayabileceği düşünülmektedir [138].

2.3. MULTIPL SKLEROZDA KOGNİSYON

MS hastalarında kognisyon üzerine literatür son 25 yılda katlanarak artmıştır ve artık kognitif işlev bozukluğu MS'in temel bir semptomu olarak kabul edilmektedir [140]. Kognitif bozulma, MS'in tüm evreleri ve alt tiplerinde görülebilir, bozulmanın şiddeti ve türü bireyler arasında önemli ölçüde değişir [4].

Son yıllarda MS hastalarındaki kognitif bozukluğun hastaların yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı etkileri olduğu, özürülük nedeni semptomlar arasında en sık görülenlerden biri olduğu daha iyi anlaşılmıştır [141].

Bilgi işlem hızı yavaşlaması ve epizodik bellek düşüşü, MS'de en yaygın görülen kognitif bozukluklardır, bunlara sıklıkla yürütücü işlev, sözel akıcılık ve vizio-spasyal analizde zorluklar eşlik eder [142][143]. Ayrıca hastalar sıklıkla çoklu

görev ve kelime bulma ile ilgili güçlükler bildirirler [140]. Demansın tipik semptomları nadirdir ve temel dil becerileri genellikle etkilenmez [144].

MS hastalarında yaklaşık %40-70 oranında kognitif bozukluk görüldüğü bilinmektedir [142]. KİS olgularının yaklaşık %20-30'unda önemli kognitif bozukluk bulunmuştur. Bu hastalardaki bilişsel bozulma, MS'a dönüşümü öngörmede prognostik bir değere sahiptir ve bu nedenle terapötik açıdan karar vermede rol oynayabileceği düşünülmektedir [145]. RRMS hastalarının uzun dönem izleminde, hastalığın başlangıcındaki bilgi işlem hızı ve verbal bellek ile 5-7 yıl sonraki özürülük şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [146]. RİS olgularında da %27,6 oranında, RRMS ile benzer bilişsel bozulma olduğu görülmüştür [147].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada MS hastalarında kognitif bozukluk oranı %41.7 bulunmuş [148], bir diğer çalışmada kognitif testlerin skorları, kontrol grubunda MS hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [149].

Kognitif bozukluk, kranyal MRG'de bilişsel süreçlerde yer alan bölgeleri veya bağlantıları etkileyen stratejik fokal T2 hiperintens lezyonlar, yaygın ak madde hasarı, kortikal ve derin gri madde atrofisi ile ilişkilendirilmiştir [150]. Klinik olarak sessiz T2 lezyonlarının MS'in erken döneminde kognisyonu olumsuz etkilediğine dair güçlü kanıtlar bulunmuş olup, T2 lezyon yükü artışının erken dönemde önlenmesinin, bilişsel gerilemeyi sınırlandırma açısından yararlı olacağı belirtilmiştir [151].

MS ile ilişkili bilgi işleme hızı yavaşlamasında talamus atrofisi önemli rol oynar, putamen atrofisi de bu bozukluğa katkıda bulunur. Ek olarak bilgi işlem hızı yavaşlamış MS hastalarında, neokorteks, kaudat, globus pallidus ve nukleus akumbens hacminde azalma olmaktadır [152]. Beyin parankiminde önemli doku hasarına rağmen MS hastalarının en az üçte birinin bilişsel olarak belirgin şekilde bozulmadığı gerçeği, beyin rezervi ve bilişsel rezerv gibi koruyucu faktörleri düşündürmektedir [150].

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde, MS hastalarında nöropsikolojik değerlendirme bataryaları kullanılır. Bu testler sayesinde hastanın kognisyon durum analizi yapılabilmekte olup takip ve tedavi etkinliğinin izleminde de kullanılabilir.

Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan kognisyon testleri şunlardır;

- *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS):*

Consortium of Multiple Sclerosis Centers tarafından geliştirilmiştir. Bu nöropsikolojik bataryanın uygulanması 90 dakika sürmektedir. MACFIMS, MS'de yaygın olarak bozulan beş kognitif alanı (işlem hızı/çalışma belleği, öğrenme ve bellek, yürütücü işlev, görsel-uzaysal işleme ve kelime geri çağırma) kapsayan yedi nöropsikolojik testten oluşmaktadır. Bunlar; Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BMVT-R), Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), Judgment of Line Orientation (JOL), Controlled Oral Word Association Test (COWAT)'dir [153].

- *Kısa Tekrarlanabilir Batarya (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; BRB-N)*

Multipl Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından, MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup Rao ve ark. tarafından modifiye edilmiştir. Bu bataryanın uygulama süresi 30 dakikadır. Verbal öğrenme, verbal bellek, vizyospasyal öğrenme, gecikmiş anımsama, dikkat gücü, dikkati sürdürme, bilgi işleme hızı, semantik sözel akıcılık fonksiyonlarını inceleyen alt testleri bulunmaktadır. Bunlar; SDMT, PASAT, Selective Reminding Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test (SPART), Word List Generation (WLG)'dir [154][142][155].

- *Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği (Automated Neuropsychological Assessment Metrics; ANAM)*

Bu batarya, U.S. Department of Defense tarafından çeşitli çevresel zorluklar altındaki sağlıklı bireylerde performans değişikliklerini izlemek için geliştirilmiş olup, klinik alanda giderek daha fazla kullanılan bilgisayar tabanlı testlerden oluşur. Bilgi işleme hızı, bellek, dikkat, problem çözme, psikomotor hız, tepki süresi ve karar verme becerileri değerlendirilir [156][157].

- *MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS; BICAMS)*

Multipl skleroz kognisyonuna ilişkin kapsamlı araştırma ve klinik deneyime sahip nörologlar ve nöropsikologlardan oluşan komite tarafından önerilmiştir [158]. Uygulama süresi yaklaşık 15 dakika olup üç alt testi mevcuttur. Bunlar; SDMT,

CVLT-II ve BMVT-R'dir [159]. BICAMS bataryasının Türkçe validasyonu Özakbaş ve ark. tarafından yapılmıştır [160].

- Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment; MOCA)

Bu batarya ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, yakın bellek, lisan, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim gibi farklı bilişsel boyutlar değerlendirilir. MS'de en çok etkilenen alanlar olan bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızı ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. MS hastalarında bu alanlardaki performansın incelenmesinde günlük pratikte tarama amaçlı olarak MOCA ölçeği kullanılabilir [161].

Günümüzde MS'teki kognitif bozukluk için onaylanmış bir tedavi yoktur. Mevcut çalışmalar, hastalık modifiye edici ajanların kognisyonu olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. COGIMUS klinik çalışmasında IFN-beta 1a'nın kognisyon üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği bildirilmiştir [162]. Başka bir çalışmada INF-beta 1b'nin bilişsel işlevi iyileştirebileceği öne sürülmüştür [163]. Natalizumab tedavisinin de kognisyon, depresyon ve yorgunluk üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir [164]. MS hastalarında kognitif tedavi için donepezil ve memantin kullanımı ile ilgili mevcut klinik araştırmalar çok sınırlıdır, yetersizdir ve kullanımı önerilmemektedir [165]. EAE modelinde nöropeptidaz glutamat karboksipeptidaz II'nin doz bağımlı inhibisyonunun kognitif bozukluğu önlemede ve tedavide olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [166].

Non-farmakolojik kognitif tedaviler açısından düzenli ve yeterli uyku önem taşımaktadır ve gün içindeki kısa süreli uykuların bellek ve konsantrasyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [165]. Aerobik egzersizin kognisyon üzerinde olumlu etkileri mevcuttur ve egzersizin beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyini artırması nedeniyle hipokampal hacmi artırabileceği bulunmuştur [165][167]. Bir çalışmada, MS hastalarında, "The modified Story Memory Technique (mSMT)" davranışsal tedavisinin, öğrenme ve bellek üzerine Sınıf I kanıt düzeyinde etkili olduğu gösterilmiştir [168]. mSMT tedavisinin kullanıldığı randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada ise, MS'de kognitif rehabilitasyonu takiben bellek ağlarında artan fonksiyonel bağlantı fonksiyonel MRG ile gösterilmiştir [169].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2020 ve Haziran 2021 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran, RİS, KİS veya RRMS tanısı alan ve çalışmaya katılmak için onam veren 57 hasta ve 70 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-55 yaş aralığında olmak,
- Ek bir nörolojik ve/veya nörodejeneratif hastalığı olmaması,
- McDonald kriterlerine göre RİS, KİS veya RRMS tanısı alması,
- Herhangi bir enfeksiyon bulgusu, ateş yüksekliği ya da malignitesi olmaması.

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmaması,
- Bilinen herhangi bir nörolojik hastalığı, şikayeti ve/veya bulgusu olmaması,
- Santral sinir sistemi geçirilmiş enfeksiyonu ve/veya malignitesi olmaması,
- Bilinen otoimmün ve/veya nörodejeneratif bir hastalığı olmaması.

Primer sonlanım noktası; MS hastalarında serum ve BOS NfL ve CXCL13 biyobelirteçleri ile kognitif bozukluğun ilişkisini göstermektir. Sekonder sonlanım noktaları; MS hastaları ve kontrol grup arasında, kognitif test sonuçlarını karşılaştırmak, serum NfL, CXCL13 düzeylerini karşılaştırmak; aynı zamanda hastaların demografik, klinik, görüntüleme özellikleri, özürülük durumları, BOS OKB ve IgG indeksi ve ilaç kullanımlarını ayrı ayrı karşılaştırarak analiz etmektir.

Çalışmamız için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 08.07.2020 tarihli etik kurulundan 2020-119 numaralı karar ile etik onayı alınmıştır. Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların tümünden bu çalışmanın hedeflerinin ve içeriğinin açıklandığı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri aynı nörolog tarafından yapılmıştır. Hasta grubunun; cinsiyet, yaş, MS hastalığının süresi ve tipi, kullandığı ilaç, EDSS, BOS OKB, IgG ve IgG indeksi, BOS ve serum NfL ve CXCL13, BICAMS alt testleri SDMT, BVST-R, CVLT-II ve toplam puanı, MRG

bulguları ve eğitim durumları kaydedildi. BICAMS testinin Türkçe validasyonu yapılmış versiyonu kullanıldı.

Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, serum NfL ve CXCL13, SDMT, BVST, CVLT ve toplam puanı, eğitim durumları kaydedildi. Kontrol grubuna LP yapılmadığı için NfL ve CXCL13 sadece serumda çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun serum NfL ve CXCL13 değerleri, BICAMS test sonuçları ve bunlar arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Hastaların tümü demiyelinizan atak ile (2 RİS hastası hariç) başvuran ve LP yapılmış (55 hasta), takibe alınarak, kognitif testleri yapılan (50 hasta) olgulardır. İki hastaya onam alınmadığı için LP yapılamadı (bir RRMS, bir KİS) ve 7 hastaya ulaşım güçlüğü yaşandığı için kognitif testleri uygulanamadı. MS grubunun kognisyon testleri, MS atağından sonraki 3 ila 6 ay sonraki iyilik hali dönemlerinde yapıldı. Kognisyon testi yapılamayan 7 hastanın beşi RRMS, ikisi KİS tanıdı. RİS hastaları ataksız izlendi, ataksız dönemde biyobelirteçler çalışıldı ve kognisyon testleri yapıldı.

Çalışmamız için hastalardan alınan BOS numuneleri 20 dakika boyunca 1000 g'de santrifüj edildi, süpernatant kısmı eppendorf tüplere alınarak -80 derecede saklandı. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri oda ısısında 2 saat bekletildikten sonra -4 derecede 20 dakika boyunca 1000 g'de santrifüj edildi, serumları eppendorf tüplere alınarak -80 derecede saklandı. Hem BOS hem serum örneklerinde CXCL13 (CLOUD-CLONE CORP., SEB601Hu, Houston / ABD, Deteksiyon Aralığı: 15.6-1,000 pg/mL) ve NfL (CLOUD-CLONE CORP., SEE038Hu, Houston / ABD, Deteksiyon Aralığı: 15.6-1,000 pg/mL) ELISA kitleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışıldı. Her iki kite ait yöntem içi varyasyon katsayısı <% 10 ve yöntemler arası varyasyon katsayısı <% 12 idi.

Hastaların alınan BOS örneklerinden; BOS OKB, IgG ve IgG indeksinin yanı sıra NfL ve CXCL13 düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda bu biyobelirteçler serum örneklerinde ölçüldü. Alınan BOS ve serum örnekleri santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplere alındı, -80 derecede uygun koşullarda muhafaza edildi ve tüm örnekler toplu halde çalışıldı.

Hasta grubunda; serum ve BOS biyobelirteç değerlerinin kendi arasındaki korelasyonu ve her bir alt kognisyon testi ile ilişkileri incelendi. MS alt tipleri ile biyobelirteç ve kognisyonun olası korelasyonu araştırıldı.

Kognisyon testi BICAMS ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, EDSS, BOS IgG, IgG indeksi, BOS OKB, eğitim durumu karşılaştırmalı olarak incelendi. Aynı şekilde biyobelirteçler ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, EDSS, BOS IgG, IgG indeksi, BOS OKB, eğitim durumu karşılaştırmalı olarak incelendi. Hastaların güncel MRG'leri incelendi; kortikal/subkortikal, periventriküler, infratentoriyel, spinal lezyon ve optik sinir tutulumuna göre; 1, 2, 3 ve daha fazla bölgede lezyonu bulunan hastalar şeklinde gruplandırıldı ve hem biyobelirteçler ile hem de BICAMS ile ilişkisi araştırıldı.

Hastaların tümü başlangıçta tedavisiz idi, kognisyon testlerinin yapıldığı dönemde (ataklarından 3-6 ay sonra) ise farklı tedaviler alan ve tedavi almayan hastalar mevcuttu. Tedavi durumları ile BICAMS sonuçları arasındaki ilişki incelendi.

İstatistiksel yöntem:

Verilerin analizi için SPSS 25 istatistiksel paket program kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorow-Smirnow testi kullanılarak bakıldı. Ortalama, standart sapma, medyan ve frekanslar gibi belirleyici istatistiklerden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması için ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Independent-t testi, ikiden fazla grup değişkenler için F-ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen aynı özellikte veriler için Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis-H testi uygulandı. Pearson Corelasyon ile değişkenlerin ilişki dereceleri incelendi. Hasta-Kontrol grubu karşılaştırmalarında ise normal dağılan verilerde One Sample t testi uygulanırken, normal dağılmayan değişkenlerde One Sample Wilcoxon Signed testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 57 hasta (40 kadın, 17 erkek) ile 70 kontrol (44 kadın, 26 erkek) alındı (Tablo 5). Yaş ortalaması; hasta grubunda $33,7 \pm 10,5$, kontrol grubunda $36,3 \pm 9,4$ yıl idi (Tablo 6-7). Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,113$; $p=0,386$).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Hasta	n	40	17	57
	%	70,2%	29,8%	100,0%
Kontrol	n	44	26	70
	%	62,9%	37,1%	100,0%
Total	n	84	43	127
	%	66,1%	33,9%	100,0%

Hastaların yaş, hastalık süresi, EDSS, BOS IgG, IgG indeksi, OKB, serum ve BOS NfL, CXCL13 değerleri, BICAMS kognisyon testinin alt testlerinin ayrı ayrı verileri ve BICAMS toplam puanı Tablo 6'de yer almaktadır.

Tablo 6: Hasta Grubunun* Veri Analizleri

Hasta grubu						
	n	Minimum	Maximum	Mean	Standart Deviasyon	Median
Yaş	57	18,00	55,00	33,6842	10,55286	30,000
Hastalık Süresi	57	0,00	9,00	2,2221	2,29487	1,000
EDSS	57	0,00	6,00	1,6930	1,06802	1,500
BOS IgG (mg/dl)	55	0,82	17,00	4,4318	3,04223	3,6550
BOS IgG indeksi	55	0,39	2,76	0,8102	0,44610	0,6900
BOS NfL (pg/ml)	57	19,28	201,60	54,3068	46,87189	37,4745
Serum NfL (pg/ml)	57	16,34	88,83	35,2829	15,62427	30,9650
BOS CXCL13 (absorbans)	57	0,07	0,38	0,1124	0,05901	0,0975

Serum CXCL13 (absorbans)	57	0,08	0,73	0,1974	0,11690	0,1605
SDMT	50	11,00	61,00	34,5400	11,15422	34,500
BVST	50	10,00	34,00	22,9800	6,31968	25,000
CVLT	50	28,00	71,00	44,2800	9,15633	42,000
BICAMS toplam puanı	50	64,00	158,00	101,8000	21,85948	102,5000
* BOS IgG ve indeks 2 hastaya bakılmadı, 7 hastaya kognisyon testi uygulanamadı.						

Kontrol grubunun (n=70) yaş, serum NfL, CXCL13 değerleri, BICAMS kognisyon testinin alt testlerinin verileri ve BICAMS toplam puanı tabloda yer almaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: Kontrol Grubunun* Veri Analizleri

Kontrol grubu						
	Sayı	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median
Yaş	70	20,00	54,00	36,3857	9,48117	42,000
Serum NfL (pg/ml)	36	17,39	48,34	31,7247	9,04152	29,5350
Serum CXCL13 (absorbans)	36	0,10	0,28	0,1426	0,04257	0,1285
SDMT	70	21,00	87,00	43,9571	13,13634	37,5000
BVST	70	13,00	36,00	27,8571	5,30049	27,5000
CVLT	70	45,00	71,00	54,4571	6,26628	52,000
BICAMS toplam puanı	70	82,00	178,00	126,2714	20,61723	116,5000
*Serum NfL, CXCL13 değerleri 36 kontrolde çalışıldı.						

Hasta grubunda MS alt tipleri RRMS (n=45), KİS (n=10), RİS (n=2) idi. MS alt tipleri ile biyobelirteçler ve kognitif testler karşılaştırıldı. RİS örneklem sayısı az olduğu için RİS dışlanarak istatistiksel hesaplamalar yapıldı. RİS dışlandığında hastaların %81,8'i RRMS, %18,2'si KİS idi (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta Grubu MS Alt Tipleri Dağılımı

		n	% (RİS ile birlikte)	% (RİS Dışlandığında)
MS Alt Tipi	RRMS	45	78,9	81,8
	KİS	10	17,5	18,2
	Total	55	---	100,0
	RİS	2	3,5	
Total		57	100,0	

Hasta grubunun kognisyon testleri yapıldığı dönemde tedavileri tabloda gösterilmiştir. Yedi hastaya kognisyon testi uygulanamadı, bu hastaların 6'sının ilaç kullanımı yoktu, 1'i DMF kullanıyordu (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta Grubunun Kognisyon Testi Yapıldığında İlaç Kullanımları

		n	%
İlaç kullanımları	Yok	27	47,4
	DMF	14	24,6
	Teriflunomid	5	8,8
	Diğer	11	19,3
	Toplam	57	100,0

Hasta grubunda iki hastanın (1 KİS, 1 RRMS hastası) BOS OKB değerleri teknik nedenlerle çalışılmadı. Diğer 55 hastanın BOS OKB sonuçları tabloda gösterilmiştir. Hastaların %69,1'inde OKB Tip 2 +, kalanında OKB negatif bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta Grubunun* BOS OKB Sonuçları

		n	%
BOS OKB	Tip 2 +	38	69,1
	Negatif	17	30,9
	Toplam	55	100,0

* İki hasta hariç.

Hasta grubunun kranyal ve spinal MRG'si incelendi ve hastalar, demiyelinizan lezyon bölgelerine (kortikal/subkortikal, periventriküler, infratentoriyel, spinal lezyon ve optik sinir) göre gruplandırıldı. Hastaların %52,6'sının 2 bölgede demiyelinizan lezyonu mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta Grubun MRG’de Demiyelinizan Lezyonlarının Dağılımı

		n	%
MRG lezyonları*	1 bölgede	12	21,1
	2 bölgede	30	52,6
	3 ve daha çok bölgede	15	26,3
	Toplam	57	100,0

*(kortikal/subkortikal, periventriküler, infratentoriyel, spinal lezyon ve optik sinir)

Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumları tabloda gösterilmiş olup iki grup arasında eğitim durumu açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,159$; Tablo 12).

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunda Eğitim Durumları

			Eğitim			Total
			İlköğretim	Lise	Lisans	
	Hasta	n	33	13	11	57
		%	57,9%	22,8%	19,3%	100,0%
	Kontrol	n	29	25	16	70
		%	41,4%	35,7%	22,9%	100,0%
Total		n	62	38	27	127
		%	48,8%	29,9%	21,3%	100,0%

Hasta ve kontrol grubunun; serum NfL ve CXCL13 değerleri ve BICAMS test sonuçları karşılaştırıldı, her iki biyobelirtecın serum düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,043$, $p<0,001$). BICAMS alt testleri ve toplam puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (tümü $p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunun Biyobelirteç Düzeyleri ile Kognisyon Testlerinin Karşılaştırılması

	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	p değeri	Sonuç
Serum NfL (pg/ml) (Hasta)	57	35,2829	15,62427	30,9650	0,043**	Serum NfL hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksektir.
Serum NfL (pg/ml) (Kontrol)	36	31,7247	9,04152	29,5350		
Serum CXCL13 (absorbans) (Hasta)	57	0,1974	0,11690	0,1605	0,000**	Serum CXCL13 hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksektir.
Serum CXCL13 (absorbans) (Kontrol)	36	0,1426	0,04257	0,1285		
SDMT (Hasta)	50	34,5400	11,15422	34,500	0,000**	SDMT hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür.
SDMT (Kontrol)	70	43,9571	13,13634	37,5000		
BVST-R (Hasta)	50	22,9800	6,31968	25,000	0,000**	BVST-R hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür.
BVST-R (Kontrol)	70	27,8571	5,30049	27,5000		
CVLT-II (Hasta)	50	44,2800	9,15633	42,000	0,000**	CVLT-II hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür.
CVLT-II (Kontrol)	70	54,4571	6,26628	52,000		
BICAMS Toplam (Hasta)	50	101,8000	21,85948	102,5000	0,000**	BICAMS toplam puanı hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür.
BICAMS Toplam (Kontrol)	70	126,2714	20,61723	116,5000		

** Anlamlı p değerleri

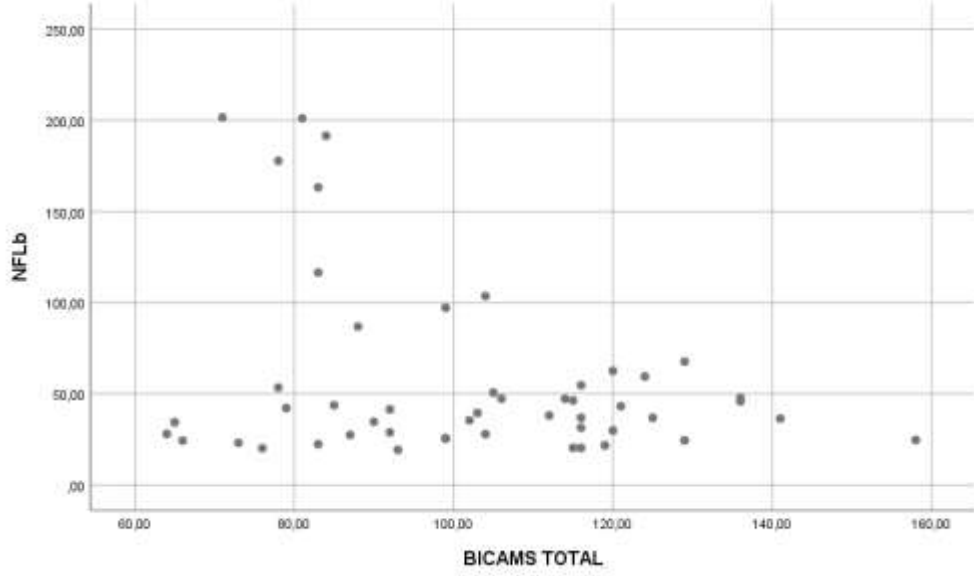
Hasta grubunda; BOS ve serum NfL, CXCL13 ile BICAMS testlerinin kendi aralarındaki korelasyon analizleri istatistiksel olarak incelenmiş ve şu sonuçlar bulunmuştur (Tablo 14).

- BOS ve serum NfL arasında pozitif korelasyon ($p=0,002$),
- BOS NfL ile BOS CXCL13 arasında pozitif korelasyon ($p=0,004$),
- BOS NfL ile BICAMS arasında negatif korelasyon ($p=0,030$) (Şekil 1),
- BOS CXCL13 ile CVLT-II arasında negatif korelasyon ($p=0,034$) (Şekil 2),
- SDMT ile BVST-R arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$),
- SDMT ile CVLT-II arasında pozitif korelasyon ($p=0,006$),
- BVST ile CVLT-II arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$),
- BICAMS toplam puanı ile; SDMT, BVST-R, CVLT-II alt testleri arasında üçü ile de pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$).

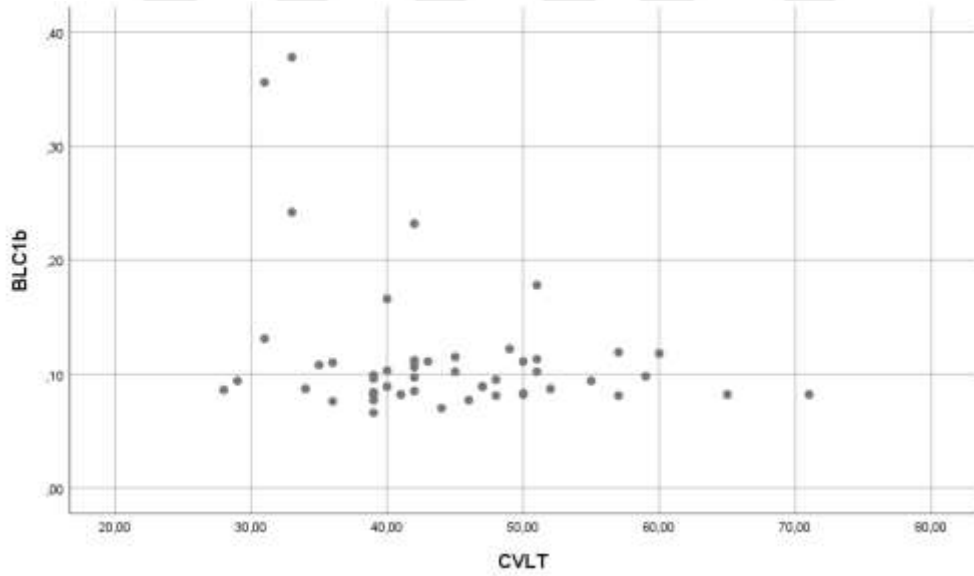
Tablo 14: Hasta Grubunda; BOS ve Serumda NfL ve CXCL13 ile BICAMS Testlerinin Korelasyon Analizleri

Korelasyon Analizleri									
		BOS NfL pg/ml	Serum NfL pg/ml	BOS CXCL 13	Serum CXCL 13	SDMT	BVST-R	CVLT-II	BICAMS toplam
BOS NfL pg/ml	Pearson Correlation (r)	1	0,400	0,379	-0,115	-0,236	-0,271	-0,261	-0,308
	Sig. (2-tailed)		0,002	0,004	0,394	0,099	0,057	0,067	0,030
	N	57	57	57	57	50	50	50	50
Serum NfL pg/ml	Pearson Correlation (r)	0,400	1	0,030	0,191	-0,263	-0,127	-0,094	-0,210
	Sig. (2-tailed)	0,002		0,823	0,155	0,065	0,380	0,518	0,143
	N	57	57	57	57	50	50	50	50
BOS CXCL13 absorbans	Pearson Correlation (r)	0,379	0,030	1	-0,132	-0,108	-0,160	-0,300	-0,227
	Sig. (2-tailed)	0,004	0,823		0,327	0,456	0,267	0,034	0,113
	N	57	57	57	57	50	50	50	50

Serum CXCL13 absorbans	Pearson Correlati on (r)	-0,115	0,191	-0,132	1	-0,050	-0,010	0,059	-0,004
	Sig. (2- tailed)	0,394	0,155	0,327		0,729	0,947	0,684	0,979
	N	57	57	57	57	50	50	50	50
SDMT	Pearson Correlati on (r)	-0,236	-0,263	-0,108	-0,050	1	<u>0,657</u>	<u>0,385</u>	<u>0,861</u>
	Sig. (2- tailed)	0,099	0,065	0,456	0,729		<u>0,000</u>	<u>0,006</u>	<u>0,000</u>
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
BVST-R	Pearson Correlati on (r)	-0,271	-0,127	-0,160	-0,010	0,657	1	<u>0,505</u>	<u>0,836</u>
	Sig. (2- tailed)	0,057	0,380	0,267	0,947	0,000		<u>0,000</u>	<u>0,000</u>
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
CVLT-II	Pearson Correlati on (r)	-0,261	-0,094	-0,300	0,059	0,385	0,505	1	<u>0,761</u>
	Sig. (2- tailed)	0,067	0,518	0,034	0,684	0,006	0,000		<u>0,000</u>
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
BICAMS toplam	Pearson Correlati on (r)	-0,308	-0,210	-0,227	-0,004	0,861	0,836	0,761	1
	Sig. (2- tailed)	0,030	0,143	0,113	0,979	0,000	0,000	0,000	
	N	50	50	50	50	50	50	50	50



Şekil 1: Hasta Grubunda; BICAMS ile BOS NfL Arasındaki İlişki Grafiği



Şekil 2: Hasta Grubunda; CVLT ile BOS CXCL13 Arasındaki İlişki Grafiği

Hasta grubunda MS alt tipleri (2 RİS hastası hariç tutularak) ile NfL ve CXCL13 arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı istatistiksel sonuç bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta Grubunda* MS Alt Tipleri ile NfL ve CXCL13 Arasındaki İlişki

	MS Tipi	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği**	p
BOS NfL (pg/ml)	RRMS	45	50,1230	41,80946	36,4400	161,000	0,163
	KİS	10	75,7037	66,27649	52,6450		
Serum NfL (pg/ml)	RRMS	45	33,7952	12,61866	31,4800	182,500	0,354
	KİS	10	43,9164	24,81913	33,7930		
BOS CXCL13 (absorbans)	RRMS	45	0,1146	0,06501	0,0960	199,500	0,578
	KİS	10	0,1058	0,02815	0,0965		
Serum CXCL13 (absorbans)	RRMS	45	0,1930	0,11375	0,1620	201,000	0,600
	KİS	10	0,2283	0,14073	0,1750		

* 2 RİS hastası hariç tutularak incelenmiştir.
** Mann Whitney-U

MS alt tipleri (2 RİS hastası hariç tutularak) ile BICAMS kognitif testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta Grubunda MS Alt Tipleri* ile BICAMS arasındaki ilişki

	MS Tipi	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği	p
SDMT	RRMS	40	34,2250	11,35101	32,500	-0,345 (t)**	0,732
	KİS	8	35,7500	11,82914	38,500		
BVST-R	RRMS	40	22,3000	6,39792	24,500	135,500 (mw-u)***	0,497
	KİS	8	24,6250	5,52753	24,500		
CVLT-II	RRMS	40	43,3750	9,50489	42,000	-1,023 (t)	0,312
	KİS	8	47,0000	6,84523	46,500		
BICAMS toplam	RRMS	40	99,9000	22,47711	99,000	-0,872 (t)	0,388
	KİS	8	107,3750	20,04237	115,000		

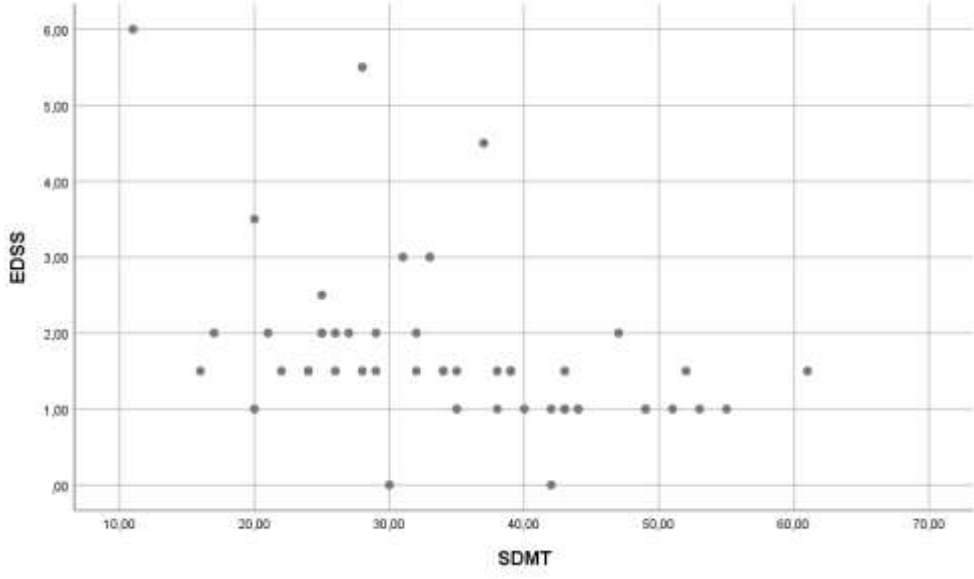
* 2 RİS hastası hariç tutularak incelenmiştir. 7 hastaya kognitif test yapılamamış idi.
** t: independent-t testi
*** mw-u: Mann Whitney U testi

Hasta grubunda; BICAMS ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler ayrı ayrı incelendiğinde şu sonuçlar bulunmuştur;

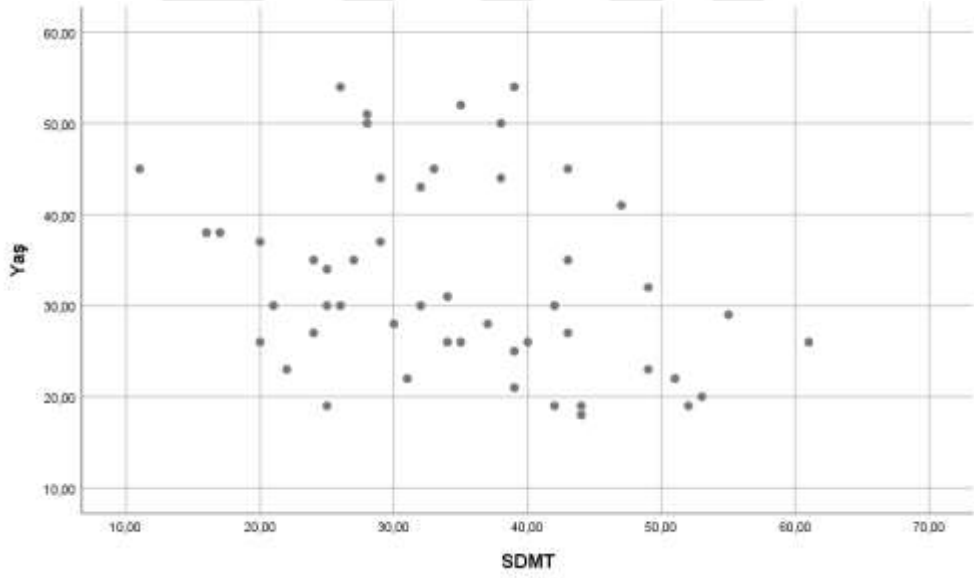
- SDMT ile EDSS arasında negatif korelasyon ($p=0,002$) (Şekil 3),
- SDMT ile yaş arasında negatif korelasyon ($p=0,028$) (Şekil 4),
- BVST ile EDSS arasında negatif korelasyon ($p=0,016$) (Şekil 5).
- BICAMS toplam puanı ile EDSS arasında negatif korelasyon ($p=0,005$) (Şekil 6) (Tablo 17).

Tablo 17: Hasta Grubunda BICAMS ile Yaş, Hastalık Süresi, EDSS, IgG BOS, IgG İndeksi'nin Karşılaştırılması

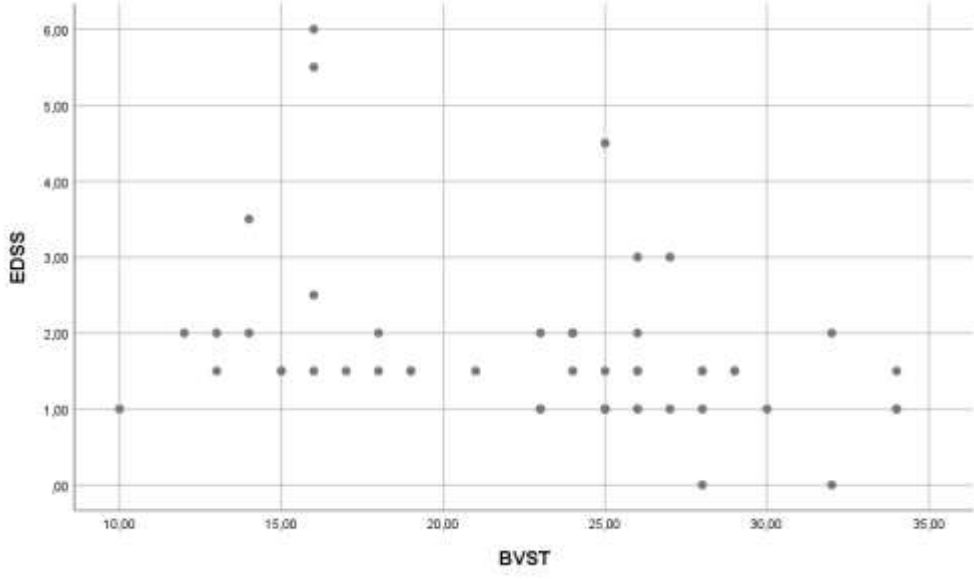
		Yaş	Hastalık Süresi	EDSS	IgG BOS	IgG indeksi
SDMT	Pearson Correlation (r)	<u>-0,312</u>	0,131	<u>-0,435</u>	-0,158	-0,050
	Sig. (2-tailed)	<u>0,028</u>	0,363	<u>0,002</u>	0,282	0,736
	N	50	50	50	48	48
BVST-R	Pearson Correlation (r)	-0,259	-0,009	<u>-0,341</u>	0,069	0,017
	Sig. (2-tailed)	0,070	0,949	<u>0,016</u>	0,641	0,909
	N	50	50	50	48	48
CVLT-II	Pearson Correlation (r)	-0,043	0,081	-0,167	-0,014	-0,100
	Sig. (2-tailed)	0,765	0,576	0,246	0,924	0,501
	N	50	50	50	48	48
BICAMS toplam	Pearson Correlation (r)	-0,252	0,098	<u>-0,390</u>	-0,068	-0,062
	Sig. (2-tailed)	0,077	0,497	<u>0,005</u>	0,648	0,673
	N	50	50	50	48	48



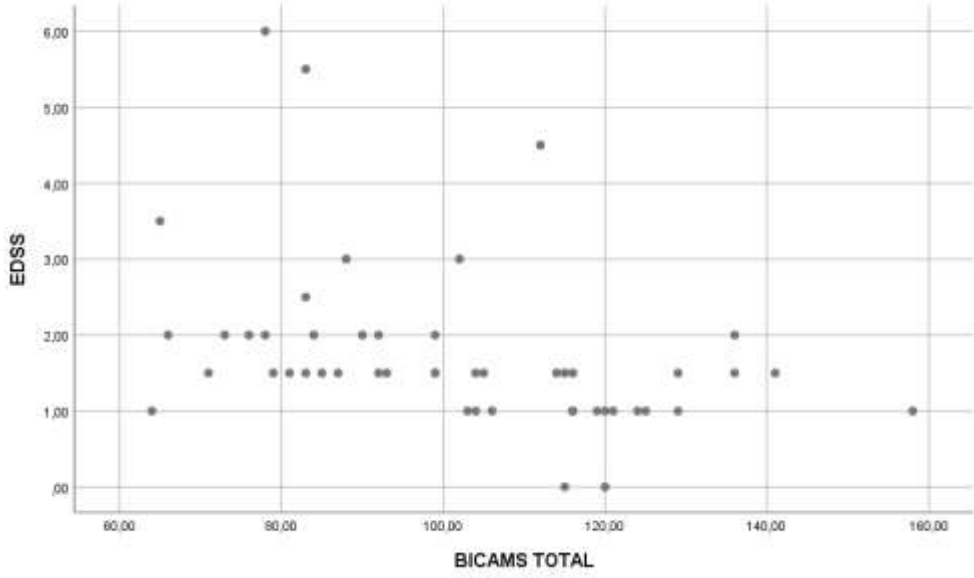
Şekil 3: Hasta Grubunda; SDMT ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği



Şekil 4: Hasta Grubunda; SDMT ile Yaş Arasındaki İlişki Grafiği



Şekil 5: Hasta Grubunda; BVST ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği



Şekil 6: Hasta Grubunda; BICAMS ile EDSS Arasındaki İlişki Grafiği

Hasta grubunda; BICAMS kognisyon testi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Hasta Grubunda* BICAMS ile Cinsiyet Karşılaştırılması

	Cinsiyet	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test İstatistiği	p
SDMT	Kadın	35	35,4286	11,77057	37,0000	0,858 (t)**	0,395
	Erkek	15	32,4667	9,61299	32,0000		
BVST-R	Kadın	35	23,1429	6,27855	25,0000	253,000 (mw-u)***	0,840
	Erkek	15	22,6000	6,62032	24,0000		
CVLT-II	Kadın	35	43,9429	9,87553	42,0000	-0,394 (t)	0,695
	Erkek	15	45,0667	7,45909	44,0000		
BICAMS toplam	Kadın	35	102,5143	23,20797	104,0000	0,350 (t)	0,728
	Erkek	15	100,1333	18,97693	99,0000		

* 7 hastaya kognisyon testi uygulanamadı.
** t: independent-t testi
*** mw-u: Mann Whitney U testi

Hasta grubunda; BICAMS ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde SDMT değeri, eğitim düzeyi ile anlamlı olarak pozitif korelasyon göstermektedir ($p < 0,001$). BVST ve BICAMS toplam puanı değerleri ilköğretim mezunlarında anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,016$, $p = 0,003$) (Tablo 19).

Tablo 19: Hasta Grubunda BICAMS ile Eğitim Düzeyi İlişkisi

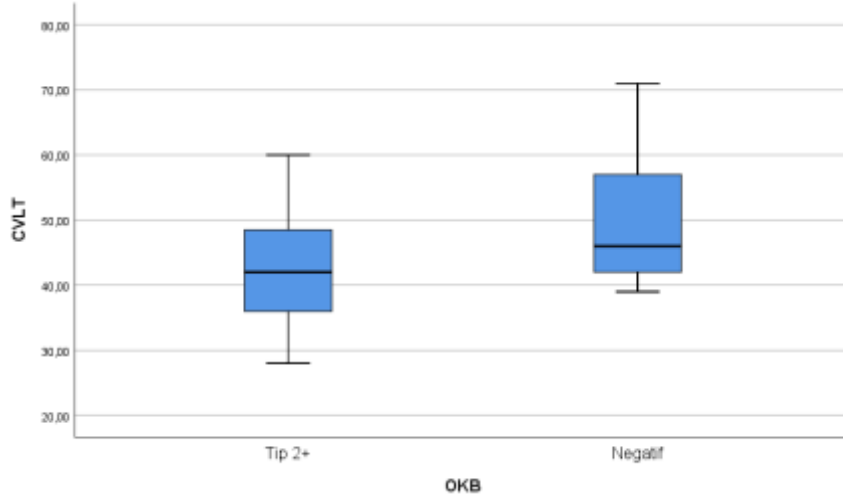
		n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test İstatistiği*	p
SDMT	İlköğretim	26	28,5769	8,80987	29,0000	11,022 (F)	0,000
	Lise	13	40,1538	10,41510	43,0000		
	Lisans	11	42,0000	9,52890	40,0000		
	Total	50	34,5400	11,15422	34,0000		
BVST-R	İlköğretim	26	20,4231	5,75620	20,0000	8,333 (KW-H)	0,016
	Lise	13	26,6923	6,01920	26,0000		
	Lisans	11	24,6364	5,60844	25,0000		
	Total	50	22,9800	6,31968	25,0000		
CVLT-II	İlköğretim	26	43,0000	9,80612	42,0000	0,519 (F)	0,598
	Lise	13	45,6923	9,17773	46,0000		
	Lisans	11	45,6364	7,77525	47,0000		

	Total	50	44,2800	9,15633	42,0000		
BICAMS Toplam	İlköğretim	26	92,0000	19,53458	89,0000	6,713 (F)	0,003
	Lise	13	112,5385	20,78307	116,0000		
	Lisans	11	112,2727	18,67667	115,0000		
	Total	50	101,8000	21,85948	102,5000		
*KW-H: Kruskall Wallis-H, F: F-ANOVA							

Hasta grubunda BICAMS ile BOS OKB ilişkisi incelendiğinde; CVLT ortalamasının BOS OKB Tip 2 pozitif olanlarda, negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p=0,010$) (Tablo 20) (Şekil 7). Toplam 57 hastadan yedisine kognisyon testi uygulanamadı ve iki hastanın da BOS OKB'si değerlendirilemedi. O nedenle 48 hasta analiz edildi.

Tablo 20: Hasta Grubunda BICAMS ile BOS OKB İlişkisi

	BOS OKB	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test İstatistiği	p
SDMT	Tip 2 +	35	34,1429	11,19123	32,0000	-0,541 (t)*	0,591
	Negatif	13	36,1538	12,09577	39,0000		
BVST-R	Tip 2 +	35	22,0857	6,17095	24,0000	159,000 (mw-u)**	0,111
	Negatif	13	25,5385	6,29306	27,0000		
CVLT-II	Tip 2 +	35	42,1714	8,07861	42,0000	-2,692 (t)	0,010
	Negatif	13	49,7692	10,22378	46,0000		
BICAMS toplam	Tip 2 +	35	98,4000	20,24294	99,0000	-1,869 (t)	0,068
	Negatif	13	111,4615	24,76764	116,0000		
* t: independent-t testi							
** mw-u: Mann Whitney U testi							



Şekil 7: Hasta Grubunda; CVLT ile BOS OKB Arasındaki İlişki Grafiği

Hasta grubunda serum ve BOS NfL ve CXCL13 biyobelirteçleri ile; yaş, hastalık süresi, EDSS, BOS IgG, IgG indeksi karşılaştırmaları yapıldı. Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile bu faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL, CXCL13 ile Yaş, Hastalık Süresi, EDSS, BOS IgG, IgG İndeks İlişkisi

		Yaş	Hastalık_Süresi	EDSS	BOS IgG	IgG indeksi
BOS NfL (pg/ml)	Pearson Correlation (r)	0,207	-0,005	0,231	0,176	0,055
	Sig. (2-tailed)	0,123	0,970	0,084	0,199	0,689
	N	57	57	57	55	55
Serum NfL (pg/ml)	Pearson Correlation (r)	0,115	-0,095	-0,036	0,043	-0,011
	Sig. (2-tailed)	0,393	0,483	0,789	0,755	0,934
	N	57	57	57	55	55
BOS CXCL13 (absorbans)	Pearson Correlation (r)	0,024	-0,070	0,106	-0,038	0,063
	Sig. (2-tailed)	0,858	0,606	0,431	0,781	0,646
	N	57	57	57	55	55
Serum CXCL13 (absorbans)	Pearson Correlation (r)	0,147	0,215	-0,021	-0,035	-0,115
	Sig. (2-tailed)	0,275	0,108	0,878	0,801	0,403
	N	57	57	57	55	55

Hasta grubunda serum ve BOS NfL, CXCL13 biyobelirteçleri ile cinsiyet, eğitim durumu, BOS OKB arasındaki ilişki incelendi ve anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 22-24).

Tablo 22: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile Cinsiyet Karşılaştırılması

	Cinsiyet	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği*	p
BOS NfL (pg/ml)	Kadın	40	45,9882	36,83463	36,6405	243,000	0,091
	Erkek	17	73,8800	61,66185	50,6200		
Serum NfL (pg/ml)	Kadın	40	34,8777	16,62698	31,1850	295,500	0,438
	Erkek	17	36,2363	13,38555	32,7600		
BOS CXCL13 (absorbans)	Kadın	40	0,1175	0,06544	0,0975	272,000	0,235
	Erkek	17	0,1006	0,03922	0,0940		
Serum CXCL13 (absorbans)	Kadın	40	0,1997	0,13064	0,1635	308,000	0,577
	Erkek	17	0,1922	0,07866	0,1580		

* Mann Whitney U testi

Tablo 23: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile Eğitim Durumu Karşılaştırılması

		n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği*	p
BOS NfL (pg/ml)	İlköğretim	33	55,7305	48,64698	36,8410	0,058	0,972
	Lise	13	53,6657	42,14945	36,8800		
	Lisans	11	50,7937	50,76882	38,0690		
	Total	57	54,3068	46,87189	36,8800		
Serum NfL (pg/ml)	İlköğretim	33	37,7009	17,18645	31,4800	1,267	0,531
	Lise	13	33,7500	15,84562	31,9480		
	Lisans	11	29,8405	8,10129	31,6900		
	Total	57	35,2829	15,62427	31,6900		
BOS CXCL13 (absorbans)	İlköğretim	33	0,1165	0,07046	0,0960	0,733	0,693
	Lise	13	0,0996	0,02882	0,0950		
	Lisans	11	0,1155	0,04837	0,1020		

	Total	57	0,1124	0,05901	0,0960		
Serum CXCL13 (absorbans)	İlköğretim	33	0,2227	0,13581	0,1890	4,471	0,107
	Lise	13	0,1615	0,07923	0,1340		
	Lisans	11	0,1642	0,07044	0,1580		
	Total	57	0,1974	0,11690	0,1620		
*KW-H: Kruskall Wallis-H							

Tablo 24: Hasta Grubunda Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile BOS OKB Karşılaştırılması

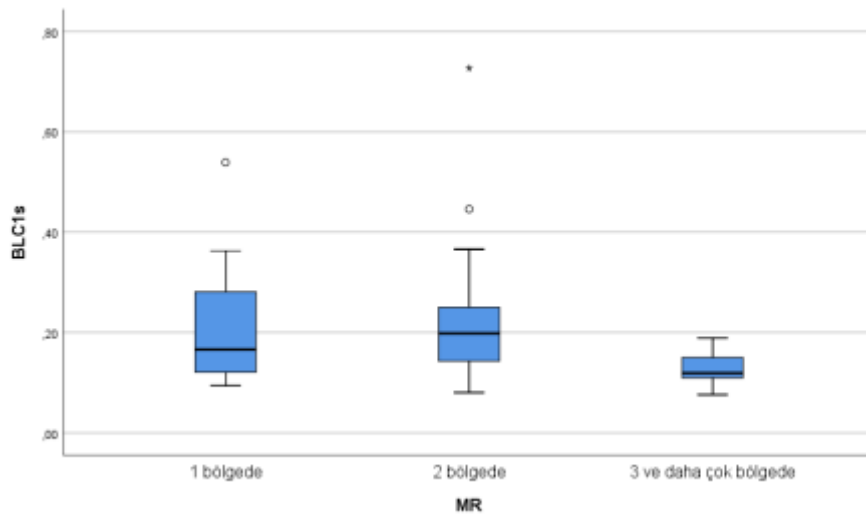
	BOS OKB	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği*	p
BOS NfL (pg/ml)	Tip 2 +	38	50,2158	40,74164	36,8605	322,000	0,985
	Negatif	17	57,4594	55,28499	35,4500		
Serum NfL (pg/ml)	Tip 2 +	38	34,7309	13,28780	31,8190	287,000	0,512
	Negatif	17	35,6695	20,86516	30,8900		
BOS CXCL13 (absorbans)	Tip 2 +	38	0,1191	0,06960	0,0965	316,000	0,898
	Negatif	17	0,1017	0,02414	0,0970		
Serum CXCL13 (absorbans)	Tip 2 +	38	0,1816	0,08321	0,1605	264,500	0,287
	Negatif	17	0,2418	0,16847	0,1870		
*Mann Whitney U testi							

Hasta grubunda; serum ve BOS NfL, CXCL13 ile MRG lezyonları karşılaştırıldığında; 3 ve daha fazla bölgede (kortikal/subkortikal, periventriküler, infratentoriyel, spinal lezyon ve optik sinir) demiyelinizan lezyonu olan hastaların serum CXCL13 değeri, daha az bölgede lezyonu olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 25) (Şekil 8).

Tablo 25: Hasta Grubunda; Serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile MRG karşılaştırılması

	MRG	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği*	p
BOS NfL (pg/ml)	1 bölgede	12	56,8018	46,39950	48,9900	3,308	0,191
	2 bölgede	30	46,3414	41,73109	30,6350		
	3 ve daha çok bölgede	15	68,2417	56,03229	45,8700		
	Total	57	54,3068	46,87189	36,8800		
Serum NfL (pg/ml)	1 bölgede	12	37,9544	23,22819	31,9485	0,006	0,997
	2 bölgede	30	34,0827	12,39513	31,7140		
	3 ve daha çok bölgede	15	35,5461	15,00030	30,2300		
	Total	57	35,2829	15,62427	31,6900		
BOS CXCL13 (absorbans)	1 bölgede	12	0,1064	0,02662	0,1000	0,867	0,648
	2 bölgede	30	0,1065	0,05082	0,0965		
	3 ve daha çok bölgede	15	0,1291	0,08728	0,0860		
	Total	57	0,1124	0,05901	0,0960		
Serum CXCL13 (absorbans)	1 bölgede	12	0,2158	0,13149	0,1660	13,388	<u>0,001</u>
	2 bölgede	30	0,2258	0,12552	0,1985		
	3 ve daha çok bölgede	15	0,1260	0,03088	0,1190		
	Total	57	0,1974	0,11690	0,1620		

*Kruskal-Wallis H



Şekil 8: Hasta Grubunda; MRG ile Serum CXCL13 Arasındaki İlişki Grafiği

Hasta grubunda, BICAMS kognisyon testi (n=50) ile kranyal ve spinal MRG karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26: Hasta Grubunda BICAMS ile Kranyal ve Spinal MRG karşılaştırılması

	MRG	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test istatistiği*	p
SDMT	1 bölgede	10	39,9000	8,82484	42,0000	1,630 (F)	0,207
	2 bölgede	26	32,5000	11,87013	31,5000		
	3 ve daha çok bölgede	14	34,5000	10,66086	34,5000		
	Total	50	34,5400	11,15422	34,0000		
BVST-R	1 bölgede	10	26,7000	4,00139	26,0000	3,490 (KV-H)	0,175
	2 bölgede	26	21,6538	6,49888	24,5000		
	3 ve daha çok bölgede	14	22,7857	6,63532	23,5000		
	Total	50	22,9800	6,31968	25,0000		
CVLT-II	1 bölgede	10	47,0000	7,27247	46,5000	0,555 (F)	0,578
	2 bölgede	26	43,4231	8,39606	42,0000		
	3 ve daha çok bölgede	14	43,9286	11,68473	42,0000		
	Total	50	44,2800	9,15633	42,0000		
BICAMS toplam	1 bölgede	10	113,6000	12,74711	116,0000	2,029 (F)	0,143
	2 bölgede	26	97,5769	20,59548	96,0000		
	3 ve daha çok bölgede	14	101,2143	27,01333	95,5000		
	Total	50	101,8000	21,85948	102,5000		

*KW-H: Kruskal Wallis-H, F: F-ANOVA

Hasta grubunun BICAMS kognisyon testleri (n=50) yapıldığı sırada (ataktan 3-6 ay sonra iyilik hali döneminde), MS tedavisi kullanım durumları ve kullandıkları ilaç ile kognisyon test sonuçları arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi ve anlamlı bir ilişki saptanmadı. BICAMS testi uygulanan 50 hastanın, 29'u MS tedavisi alıyordu, 21'inin ilaç kullanımı yok idi (Tablo 27-28).

Tablo 27: Hasta Grubunda BICAMS ile Tedavilerinin Karşılaştırılması

	Tedavi	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test İstatistiği	p
SDMT	Yok	21	36,4762	11,09333	38,0000	1,045 (t)*	0,301
	Var	29	33,1379	11,17946	32,0000		
BVST-R	Yok	21	23,8095	6,18562	25,0000	277,000 (mw-u)**	0,588
	Var	29	22,3793	6,45542	25,0000		
CVLT-II	Yok	21	44,2857	8,15563	45,0000	0,004 (t)	0,997
	Var	29	44,2759	9,96027	42,0000		
BICAMS toplam	Yok	21	104,5714	20,40483	115,0000	0,760 (t)	0,451
	Var	29	99,7931	22,99748	99,0000		

* t: independent-t testi
** mw-u: Mann Whitney U testi

Tablo 28: Hasta Grubunda BICAMS ile Tedavilerinin Karşılaştırılması-2

	Tedavi	n	Mean	Standart Deviasyon	Median	Test İstatistiği	p
SDMT	Yok	21	36,4762	11,09333	38,0000	0,713 (F)*	0,549
	DMF	13	35,3846	10,66567	37,0000		
	Teriflunomid	5	32,8000	7,69415	29,0000		
	Diğer	11	30,6364	13,27609	31,0000		
	Total	50	34,5400	11,15422	34,0000		
BVST-R	Yok	21	23,8095	6,18562	25,0000	2,756 (KW-H)**	0,431
	DMF	13	24,2308	5,93231	26,0000		
	Teriflunomid	5	22,6000	7,98749	18,0000		
	Diğer	11	20,0909	6,22020	19,0000		
	Total	50	22,9800	6,31968	25,0000		
CVLT-II	Yok	21	44,2857	8,15563	45,0000	0,315 (F)	0,814
	DMF	13	46,0000	10,22252	44,0000		
	Teriflunomid	5	44,2000	12,19426	40,0000		
	Diğer	11	42,2727	9,19881	42,0000		
	Total	50	44,2800	9,15633	42,0000		
BICAMS Toplam	Yok	21	104,5714	20,40483	115,0000	0,848 (F)	0,475
	DMF	13	105,6154	24,69325	104,0000		
	Teriflunomid	5	99,6000	25,24480	85,0000		
	Diğer	11	93,0000	19,98499	92,0000		
	Total	50	101,8000	21,85948	102,5000		

* F-ANOVA
** Kruskall Wallis-H

5. TARTIŞMA

Serum ve BOS'ta birçok biyobelirteç MS'de erken tanı koyabilmek, prognozu öngörebilmek için araştırılmaktadır. MS'te hastalık seyrini doğru bir şekilde öngören tek bir biyobelirteç bulunmamakta olup, tedavi kararlarında klinik durum, görüntüleme ve laboratuvar belirteçleri birlikte kullanılmaktadır [1].

Multipl skleroz hastalarında özürülük nedeni olan semptomların en sık görüleni kognitif bozukluktur. Yaşam kalitesini ve işlevselliği oldukça etkileyen kognitif bozulmanın erken tespit edilmesi ve rehabilitasyonu büyük önem taşımaktadır. Kognitif bozukluk MS'te yaklaşık %40-70 oranında bildirilmiş olup, erken evrelerde dahi kognitif etkilenmenin olduğu bilinmektedir. Bilgi işlem hızı yavaşlaması, epizodik bellek düşüşü, yürütücü işlev, sözel akıcılık ve vizyo-spasyal analizde zorluklar en sık görülen kognitif bozukluklardır. MS hastalarında kognitif durum analizi yapmak ve takip etmek amacıyla kullanılan çeşitli nöropsikolojik bataryalar mevcuttur. MS'te kullanılan hastalık modifiye edici ajanların kognisyonu olumlu yönde etkilediği gösterilse de kognitif bozukluk tedavisi için henüz onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır [141][142][143].

Çalışmamızda MS prognoz tayininde önümüzdeki yılların potansiyel biyobelirteçleri ile kognisyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla serum ve BOS'ta NfL ve CXCL13 ölçümü yaptık, kognisyonu BICAMS testinin Türkçe validasyonu yapılmış versiyonunu kullanarak değerlendirdik. Üç alt testten oluşan BICAMS testinde; SDMT ile bilgi-işlem hızı ve çalışma belleğini, CVLT-II testi ile verbal öğrenmeyi, BVST-R ile görsel-uzamsal belleği değerlendirildi. BICAMS testini klinik pratikte kısa sürede uygulanabilir olması ve MS hastalarında en sık etkilenen kognitif bozukluk alanlarını değerlendirme imkanı vermesi nedeniyle kullandık.

Çalışmamızda NfL ve CXCL13 düzeyleri kontrol grubunda sadece serumda ölçülmüş olup, serum NfL ve CXCL13 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre, anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,043$, $p<0,001$). Çalışmamızda BOS ve serum NfL düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,002$). Varhaug ve ark.'nın çalışmasında, MS hastalarında BOS ve serum NfL düzeylerinin tüm alt tiplerde ve ataklar esnasında yükseldiği, aktif MS'te yükselen NfL'nin sadece

inflamasyonu değil nörodejenerasyonu da yansıttığı saptanmıştır [170]. Çalışmamızda bu bulguyla uyumlu olarak, hastalarda serum ve BOS biyobelirteç düzeyleri atak sırasında ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur [170]. Disanto ve ark. ile Kuhle ve ark.'nın çalışmalarında, sonucumuzla uyumlu şekilde, serumda daha düşük düzeyde NfL bulunmakla birlikte serum ile BOS NfL düzeyleri güçlü korelasyon göstermiştir [104] [171].

Hasta grubumuzda 57 hastanın 12'si (2 RİS, 10 KİS) oldukça erken dönemde idi. Yeni tanı MS'lerde erken dönem serum NfL'nin 10 yıl sonraki lezyon yükü ve beyin atrofisi açısından prediktif olduğu bilinmektedir. Bu nedenle erken dönemde serum NfL ölçümü prognoz öngörme açısından önem taşımaktadır [105]. CXCL13 düzeyi MS hastalarının tüm alt tiplerinde yüksek olup, aktif dönemde hem serumda hem de BOS'ta daha yüksek düzeylere çıkmaktadır [114].

Hasta grubunda BOS'da NfL ile CXCL13 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,004$). Bu durum aktif hastalıkta, nörodejenerasyonun ve B hücresi ile ilişki inflamasyonun korele olduğunu desteklemektedir. Bir çalışmada CXCL13 ve NfL BOS düzeylerinin; aktif hastalık döneminde yüksek olmasının yanı sıra uygun tedavi ile klinik ve radyolojik stabilite sağlandıktan sonra da yüksek kalmaya devam ettiği bildirilmiştir [172]. NfL ve CXCL13'ün hastalık aktivitesine klinik ve MRG ölçümlerinden çok daha duyarlı olduğu, ancak uzun vadeli klinik öneminin henüz netleşmediği vurgulanmıştır [172].

Çalışmamızda BICAMS kognisyon testinin üç alt testi ve toplam puanı, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (tümünde $p<0,001$). Hastaların bir kısmının erken dönemde olması ve hastalık süresi ortalamalarının yaklaşık 2 yıl olmasına rağmen; kognisyon testleri kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Bu durum kognitif bozulmanın hastalığın en erken dönemlerinde dahi etkilendiğini destekleyen bir bulgudur.

Çalışmamızda BOS NfL ile BICAMS toplam puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,030$). Friedova ve ark.'nın çalışmasında, yüksek serum ve BOS NfL düzeyi olan MS hastalarında, CVLT-II puanlarında daha fazla düşüş saptanmış ancak artan kognitif bozulma riski ile ilişkili bulunmamıştır. Hastalığın başlangıcındaki serum NfL düzeyleri ile uzun süreli takipte bilişsel performansın gelişimi arasında yalnızca zayıf bir ilişki bildirilmiştir [173].

Retrospektif bir çalışmada, MS hastalarında serum NfL ile kognitif performans arasında ilişki araştırılmış, BICAMS testi kullanılmış, kognitif bozukluğu olan hastalarda serum NfL düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunun gelecekteki bilgi işlem hızı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [174]. Klinik olarak stabil MS hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise serum NfL ile bilişsel performans arasında güçlü bir bağlantı bulunmamıştır [175]. Boylamsal pilot bir çalışmada, diğer retrospektif çalışmaları destekler şekilde, MS hastalarında serum NFL ile bellek ve yürütücü işlevler arasında ilişki araştırılmış olup kognitif bozukluk ile yüksek serum NfL düzeyinin korele olduğu vurgulanmıştır [176]. Bizim çalışmamızda, serum NfL ile BICAMS arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun muhtemel sebebi, serum NfL ölçümü için SIMOA yöntemi yerine ELISA yöntemi kullanmış olmamızdır. Ülkemizde SIMOA yöntemi pahalılığı nedeniyle henüz kullanılmamaktadır bu nedenle çalışmamızda BOS ve serum NfL ölçümünde ELISA yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda da gösterildiği gibi, başlangıç BOS NfL düzeyinin yüksek olması, kognitif bozulmanın daha şiddetli olacağını işaret etmektedir. Bu durum tedavi stratejileri açısından oldukça önemlidir.

Hasta grubun BOS CXCL13 düzeyleri ile CVLT arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,034$). Bu durum BOS CXCL13 düzeyi yüksek hastalarda CVLT sonucunun, dolayısıyla verbal öğrenmenin daha fazla bozulduğu ortaya koymaktadır. 2021’de yayınlanmış bir çalışmada, yeni tanı MS hastalarında BOS CXCL13 yüksekliği ile gri madde hasarı arasında güçlü ilişki olduğu, CXCL13’ün ciddi kognitif bozukluk ile hafif kognitif bozukluğu ayırt etmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir [177]. MS hastalarında CXCL13 yüksekliği ve kognisyon bozukluğu ilişkisini araştıran yayınlanmış başka bir çalışma bulunamamış olup çalışmamız bu açıdan önemlidir.

Hasta grupta BICAMS testinin üç alt testi de (SDMT, CVLT-II, BVST-R) birbirleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi. Bu durum kognisyonun farklı alanlarının birlikte etkilediğini işaret etmektedir. En yakın ilişki; SDMT ve BVST-R arasında bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç bilgi-işlem hızı ile görsel-uzamsal bellek bozukluğunun güçlü korelasyonunu ifade etmektedir. Beklenildiği gibi BICAMS toplam puanını, üç alt test de anlamlı olarak etkiliyordu. Çalışmamızda üçü arasında BICAMS toplam puanını en güçlü etkileyen test SDMT idi ($p<0,001$). Bu bulguyu

destekler şekilde; Strober ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu testler arasında SDMT'nin en sensitif olduğu saptanmıştır [178].

Çalışmamızda MS alt tipleri ile BOS ve serum NfL ve CXCL13 arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı istatistiksel sonuç bulunmadı. Bu durum hastalık süresinin kısa olması, hasta grubunda SPMS, PPMS olmaması, örneklem sayısı azlığı nedeniyle olabilir. Yapılan bir kohort çalışmasında, serum NfL düzeyi PPMS/SPMS'te, KİS/RRMS'e kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur [104]. Bu farkın, nörodejenerasyonun progresif MS'te daha ön planda olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Başka bir çalışmada, BOS CXCL13 düzeyi, RRMS ve PPMS'te kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak RRMS ve PPMS arasında anlamlı bir fark görülmemiştir [110].

Multipl skleroz alt tipleri RRMS (n=40), KİS (n=8) ile BICAMS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, MS alt tiplerini birbirleri ile kıyaslamak için örneklem sayımızın az olması, hastalık sürelerinin benzer olması ve takip süremizin kısalığı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki bu bulgu ile uyumlu olarak, yapılan çalışmalarda, RRMS'te kognitif bozulma daha yüksek olma eğiliminde olsa da KİS ile farklılıklar anlamlı bulunmamıştır [179][180]. BRB-N ve Stroop testinin kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada, SPMS ve PPMS'te kognitif bozulma varlığı, KİS ve RRMS'e kıyasla yaklaşık iki kat artmış bulunmuştur [179]. BICAMS gibi standartlaştırılmış bilişsel testlerin, SPMS'in erken teşhisini ve hastalık izlemeyi kolaylaştırabildiği ve bu bağlamda bu testlerin yıllık olarak uygulanması önerilmektedir [181].

Çalışmamızda kognitif bozukluk ile fiziksel özürlülük arasında da anlamlı ilişki gösterdik. BICAMS test sonuçları daha iyi olan hastalarda EDSS daha düşük idi. BICAMS toplam puanı, SDMT ve BVST-R, EDSS ile negatif korelasyon gösterdi (sırasıyla; $p=0,005$, $p=0,002$, $p=0,016$). 2021 yılında yapılan bir çalışmada, $EDSS \geq 4$ olanların BICAMS performanslarının daha düşük olduğu bildirilmiştir [182]. Başka bir klinik çalışmada yüksek EDSS, en az bir bozulmuş BICAMS testi ile ilişkilendirilmiştir ve özürlülük değerlendirilirken BICAMS kullanılmasının EDSS ile eksik kalan alanların değerlendirilmesinde faydalı olacağı vurgulanmıştır [183].

Çalışmamızda hastaların eğitim düzeyleri ile kognisyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. SDMT, BVST-R, BICAMS toplam puanı eğitim düzeyi ile pozitif

korelasyon göstermektedir (sırasıyla; $p=0,001>$, $p=0,016$, $p=0,003$). SDMT düzeyi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p=0,028$). Saccà ve ark.'nın çalışmasında MS hastalarında, ileri yaş, düşük eğitim düzeyi ve erkek cinsiyet, bozulmuş BICAMS testi ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir [183]. Çalışmamızda da benzer olarak ileri yaş ve düşük eğitim düzeyinin, bozulmuş kognisyon ile ilişkili olduğu saptanmış ancak cinsiyet açısından fark gözlenmemiştir. Eğitim, bir entelektüel zenginleşme kaynağıdır ve MS hastalarında bilişsel rezervi artırabilir. Rimkus ve ark.'nın çalışması, MS hastalık süresi <5 yıl olanlarda yüksek eğitim düzeyinin kognisyonu koruyucu etkileri güçlü iken, hastalık süresi uzadıkça artan inflamatuvar aktivitenin kognisyon üzerindeki olumsuz etkilerinin arttığını göstermiştir [184].

Hasta grubunda, BICAMS ile hastalık süresi, IgG BOS, IgG indeksi ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. CVLT-II ortalaması ise BOS OKB negatif olanlarda, BOS OKB Tip 2 pozitif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç, OKB negatif olanlarda verbal öğrenmenin daha iyi olduğunu göstermektedir. 2021 yılında yayınlanan, BICAMS testinin kullanıldığı prospektif bir çalışmada, MS hastalarında BOS'da OKB'ların varlığı bilgi işlem hızındaki düşüşle anlamlı olarak ilişkilendirilmiş ve MS'de bilişsel düşüşün potansiyel biyobelirteci olabileceği belirtilmiştir [185]. Kapsamlı nöropsikolojik bataryanın uygulandığı bir diğer MS çalışmasında ise, BOS OKB'nin varlığı, daha yaygın bilişsel değişikliklerle, özellikle de daha kötü görsel bellekle ilişkilendirilmiştir [186].

Çalışmamızda hasta grubunda serum ve BOS NfL ve CXCL13 ile yaş, hastalık süresi, EDSS, IgG BOS, IgG indeksi, cinsiyet, eğitim durumu, BOS OKB arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yakın zamanlı bir kohort çalışmasında, yüksek serum NfL düzeyinin; MS hastalarında, atak riski ve EDSS kötüleşmesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [104]. Sağlıklı kontroller ile hastaların serum NfL düzeyleri cinsiyetle ilişkili bulunmamış ancak yaşla pozitif ilişkili bulunmuştur. Hastalık süresi de serum NfL ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur, bununla birlikte, yaş için düzeltme yapıldığında bu ilişkinin ortadan kalktığı görülmüştür [104]. Çalışmamızda, hastaların EDSS düzeyleri benzer olduğundan biyobelirteçler ile ilişkisi gösterilememiş olabilir. Bir prospektif araştırmada, 5 yıl içinde RRMS'ten SPMS'e dönen ya da EDSS progresyonu gösteren hastaların, başlangıç BOS NfL düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur, bu açıdan NfL prediktif

biyobelirteç olma özelliği taşımaktadır [103]. Bir diğer çalışmada, BOS'ta OKB varlığı ve yükselmiş lenfosit sayıları ile BOS NfL arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki MS'in aksonal hasarı ve özürülük artışında BOS NfL ve OKB'nin rolünü desteklemektedir [187].

Çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde, Iwanowski ve ark.'nın çalışmasında, serum ve BOS CXCL13 düzeyi ile hastaların yaşı, hastalık süresi, EDSS değeri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamış ancak PPMS ve RRMS'te, IgG indeksi ile BOS CXCL13 arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir [110]. Başka bir çalışmada, BOS CXCL13 düzeyi ile intratekal IgG sentezi arasında hafif bir korelasyon görülmüş ve BOS CXCL13'ün, KİS ve erken tanı RRMS'lerde, özellikle BOS OKB pozitif hastalarda arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu, aktive edilmiş mikrogial hücreler tarafından üretilen CXCL13'ün, hastalığın erken evrelerinden itibaren saptanabilir hale geldiğini ve SSS içinde naif B hücrelerinin toplanmasından sorumlu olduğunu göstermektedir [188].

Çalışmamızda hasta grubunda, BOS ve serum NfL ile MRG lezyonlarının dağılımı karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Günümüzde üzerinde durulan en önemli nokta, klinik uygulamada NfL'nin en iyi nasıl kullanılacağıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, yeni tanı konulan MS'de serum NfL düzeylerinin, 10 yıl sonra MRG'de lezyon yükünü ve beyin atrofisini öngörebileceğini göstermiştir [105]. Bu durum tanı anında yüksek serum NfL düzeyleri olan hastaların daha agresif tedavi edilmesi konusunda spekülasyona neden olmaktadır. Ayrıca yüksek, orta ve düşük NfL düzeylerini belirlemek için cut-off değerlerinin gerekliliğini göstermektedir [170].

Araştırmalar BOS NfL düzeyi ile MRG'de T2 hiperintens ve T1 gadolinyum tutan lezyon arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir [187][100]. ECL yöntemi ile serum NfL ölçümü yapılan bir çalışmada, serum NfL düzeyleri KİS ve RRMS hastalarında ak madde hastalığı şiddeti ve gadolinyum tutan lezyonlar arasında zayıf ilişkiler gösterilmiştir [171][189]. Ayrıca MS'de özürülük gelişiminde kilit bir faktör olan spinal hasar, serumdaki NfL konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunmaktadır [104]. Magliozzi ve ark.'nın 3 Tesla MRG cihazı kullandıkları çalışmada, BOS NfL ile T2 hiperintens ak madde lezyonları arasında ilişki yok iken kortikal lezyon volümü ve kortikal lezyon sayısı ile ilişki saptanmıştır [190].

Çalışmamızda ise 1,5 Tesla MRG kullanılmıştır ve kortikal lezyon değerlendirmeleri teknik sebeplerle yeterli olamamıştır. Aynı zamanda serum NfL ölçümü için SIMOA yöntemine kıyasla daha az sensitif olan ELISA metodunu kullanmamız da duyarlılığı azaltmıştır.

Hasta grubun BOS ve serum CXCL13 ile MRG'de saptanan lezyonların dağılımı karşılaştırıldığında; MRG'de üç ve daha fazla bölgede (kortikal/subkortikal, periventriküler, infratentoriyel, spinal ve optik sinir) demiyelinizan lezyonu olan hastaların serum CXCL13 değeri, <3 lezyonu olanlara kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Festa ve ark.'nın çalışmasında MRG'de yeni T2 lezyon ya da kontrast tutan lezyon varlığında, CXCL13'ün serum düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat bu sonucun yeterli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşamadığı, CXCL13'ün tek başına kullanımı yerine kemokin kombinasyonlarının daha faydalı olabileceği vurgulanmıştır [115]. Magliozzi ve ark.'nın çalışmasında ise, MRG'de yüksek kortikal lezyon volümü, BOS'ta pro-inflamatuar sitokinler ve CXCL13'ün de aralarında bulunduğu bazı kemokinler ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, CXCL13'ün kortikal hasar ve meningeal inflamasyonun yararlı bir prognostik belirteci olabileceği öne sürülmüştür [190]. Üç Tesla MRG'nin kullanıldığı başka bir çalışmada, BOS'da CXCL13 düzeyi yüksek olan MS hastalarında, global kortikal kalınlık daha düşük bulunmuş, bu durumun hastalık şiddetini gösterebileceği belirtilmiştir [188].

Hasta grubun BICAMS kognisyon test sonuçları ile MRG'de saptanan lezyonların dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Son yıllarda MRG kullanılarak kognisyon bileşenlerinin ilişkili olduğu beyin bölgeleri ile ilgili yeni araştırmalar yapılmıştır. BICAMS testinin kullanıldığı yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, çeşitli MRG parametreleri kullanılmış ve en kritik katkıların; görsel-uzaysal bellek için iki taraflı hipokampus boyutu, verbal bellek için sağ hipokampusun büyüklüğü ve lezyon yükü, bilgi işlem hızı için ise normal görünen ak maddenin difüzyon parametreleri olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada subkortikal yapıların hacmi ve ak madde difüzyon ölçümlerinin, fiziksel ve kognitif özürülük ilerlemesini anlamada önemli olduğu belirtilmiştir [191]. 2021 yılında yayınlanan bir derlemede, MS tanısından sonraki 3 yıl içinde MRG'de ısrar eden inflamatuvar aktivite kanıtı ve kortikal lezyon varlığının SPMS'e dönüşüm için öngörücü olduğu vurgulanmıştır

[181]. Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, kognitif bozukluğu olan MS hastalarında daha büyük üçüncü ventrikül genişliği, daha küçük korpus kallozum indeksi ve daha büyük lezyon hacmi olduğu bulunmuştur [192].

Hastalık modifiye edici tedaviler öncelikle hastalığı durdurmak ve atakları önlemek için tasarlandığından, MS hastalarında kognisyonu iyileştirebilir, ancak doğrudan etkisi olup olmadığı spekülatif kalmaktadır. Bu tedavilerin kognisyon bağıntıları üzerindeki yararlı etkilerine dair kanıtlar mevcuttur; bunlar, demiyelinizan lezyon yükünde azalma, beyin atrofisinin ilerlemesini yavaşlatma ve MS'de inflamatuvar aktivitede azalmadır [193]. Bununla birlikte, MS ile ilişkili kognisyon bozukluğun tedavisinde hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğini destekleyen kanıtlar sınırlıdır ve bu amaç için henüz hiçbir ilaç onaylanmamıştır [165]. Daha da önemlisi, birinci basamak ve ikinci basamak hastalık modifiye edici tedavilerin denemeleri, kognisyonu öncelikli bir birincil sonuç olarak hesaba katmamaktadır [194]. Çalışmamızda kognisyon ve tedavi ilişkisi ele alındığında; hastaların BICAMS kognisyon testleri ile ilaç kullanım durumları ve kullandıkları ilaç ile kognisyon test sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun muhtemel sebepleri; ilaç kullanım sürelerinin kısa olması ve MS alt gruplarının örneklem sayısının az olmasıdır. Kognisyon üzerinde DMT etkinliğini değerlendirmek için düzenli aralıklarla kognisyon testlerinin tekrarlandığı, daha büyük örneklem grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yanları; iki farklı biyobelirteç olan NfL ve CXCL13'ü MS hastalarında kognisyonla ve demografik, klinik, görüntüleme özellikleri, özürlülük, BOS OKB, BOS IgG, IgG indeksi ve tedavileri ile karşılaştıran kapsamlı bir çalışma olması, ayrıca serum ve BOS'ta CXCL13 ile MS'te kognisyon ilişkisini araştıran ilk çalışma olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; alt grupların örneklem sayısının az oluşu, uzun süreli izlemin ve düzenli aralıklarla tekrarlayan kognitif değerlendirmenin yapılmamış olması, NfL serum örnekleri için SIMOA yönteminin (ülkemizde bulunmadığı için) kullanılmamasıdır.

6. SONUÇLAR

Serum NfL düzeyleri MS hastalarında yüksektir ve BOS NfL ile serum NfL düzeyleri korele bulunmuştur. Çalışmamızda saptadığımız BOS NfL ile BICAMS test puanları arasındaki anlamlı ilişki, kognisyonu değerlendirmede NfL'nin yol gösterici olduğunu göstermektedir. Ayrıca hasta grupta BOS NfL ve CXCL13'ün korele olması; MS hastalarında nörodejenerasyon ve B hücre aktivasyonunun birlikte olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda MS hastalarında NfL ve CXCL13 ile kognitif bozukluk arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Örneklem sayısı daha yüksek, prospektif uzun süreli takip içeren, ileri teknoloji ölçüm metotlarının kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. SIMOA yöntemi ucuzlayıp yaygınlaştığında serumdan düzenli aralıklarla NfL düzeyi bakılarak MS hastalarının kognisyonu ve özürlülük progresyonu hakkında bilgi edinmek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] J. Oh, A. Vidal-Jordana, and X. Montalban, 'Multiple sclerosis: clinical aspects', *Current Opinion in Neurology*, vol. 31, no. 6, pp. 752–759, Dec. 2018, doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
- [2] A. Compston and A. Coles, 'Multiple sclerosis', *The Lancet*, vol. 372, no. 9648, pp. 1502–1517, Oct. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [3] Ö. Ekmekci, 'Multipl skleroz; prognoz ve belirteçler.', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 41–7., 2020.
- [4] C. Oreja-Guevara, T. Ayuso Blanco, L. Brieva Ruiz, M. Á. Hernández Pérez, V. Meca-Lallana, and L. Ramió-Torrentà, 'Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis', *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 581, Jun. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00581.
- [5] J. Kamińska, O. M. Koper, K. Piechal, and H. Kemona, 'Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential', *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, vol. 71, no. 0, pp. 551–563, Jun. 2017, doi: 10.5604/01.3001.0010.3836.
- [6] B. Yamout and R. Alroughani, 'Multiple Sclerosis', *Semin Neurol*, vol. 38, no. 02, pp. 212–225, Apr. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1649502.
- [7] G. Giovannoni, 'Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm', *Current Opinion in Neurology*, vol. 31, no. 3, pp. 233–243, Jun. 2018, doi: 10.1097/WCO.0000000000000561.
- [8] D. M. Wingerchuk, C. F. Lucchinetti, and J. H. Noseworthy, 'Multiple Sclerosis: Current Pathophysiological Concepts', *Lab Invest*, vol. 81, no. 3, pp. 263–281, Mar. 2001, doi: 10.1038/labinvest.3780235.
- [9] D. S. Goodin, 'The epidemiology of multiple sclerosis', in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 122, Elsevier, 2014, pp. 231–266. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8.
- [10] R. B. Daroff, J. Jankovic, J. C. Mazziotta, and S. L. Pomeroy, *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, Seventh Edition., vol. 1. Elsevier, 2016.
- [11] A. Alonso and M. A. Hernan, 'Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review', *Neurology*, vol. 71, no. 2, pp. 129–135, Jul. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34.
- [12] T. Kalincik *et al.*, 'Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis', *Brain*, vol. 136, no. 12, pp. 3609–3617, Dec. 2013, doi: 10.1093/brain/awt281.

- [13] M. T. Wallin *et al.*, ‘Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016’, *The Lancet Neurology*, vol. 18, no. 3, pp. 269–285, Mar. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- [14] J. Howard, S. Trevick, and D. S. Younger, ‘Epidemiology of Multiple Sclerosis’, *Neurologic Clinics*, vol. 34, no. 4, pp. 919–939, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
- [15] Ü. Türk Börü, R. Alp, H. Sur, and L. Gül, ‘Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey’, *Neuroepidemiology*, vol. 27, no. 1, pp. 17–21, 2006, doi: 10.1159/000093895.
- [16] Ü. Türk Börü *et al.*, ‘Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey’, *Medicine*, vol. 97, no. 42, p. e12856, Oct. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012856.
- [17] Y. Celik *et al.*, ‘Prevalence Of Multiple Sclerosis In The Metropolitan Area Of Edirne City, Turkey’, *TUTFD*, 2010, doi: 10.5174/tutfd.2010.04089.0.
- [18] N. Akdemir, M. Terzi, N. Arslan, and M. Onar, ‘Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients’, *Arch Neuropsychiatr*, vol. 54, no. 1, pp. 11–14, May 2017, doi: 10.5152/npa.2016.12451.
- [19] H. L. Weiner, ‘Multiple Sclerosis Is an Inflammatory T-Cell–Mediated Autoimmune Disease’, *Arch Neurol*, vol. 61, no. 10, p. 1613, Oct. 2004, doi: 10.1001/archneur.61.10.1613.
- [20] E. S. Roach, ‘Is Multiple Sclerosis an Autoimmune Disorder?’, *Arch Neurol*, vol. 61, no. 10, p. 1615, Oct. 2004, doi: 10.1001/archneur.61.10.1615.
- [21] C. Lucchinetti, W. Brück, J. Parisi, B. Scheithauer, M. Rodriguez, and H. Lassmann, ‘Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination’, *Ann Neurol*, vol. 47, no. 6, pp. 707–717, Jun. 2000, doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q.
- [22] U. Traugott, E. L. Reinherz, and C. S. Raine, ‘Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages’, *Journal of Neuroimmunology*, vol. 4, no. 3, pp. 201–221, Jun. 1983, doi: 10.1016/0165-5728(83)90036-X.
- [23] M. Funaro *et al.*, ‘The role of B cells in multiple sclerosis: more than antibodies’, *Discov Med*, vol. 22, no. 122, pp. 251–255, Nov. 2016.
- [24] M. Pashenkov, M. Söderström, and H. Link, ‘Secondary lymphoid organ chemokines are elevated in the cerebrospinal fluid during central nervous system inflammation’, *Journal of Neuroimmunology*, vol. 135, no. 1–2, pp. 154–160, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0165-5728(02)00441-1.

- [25] C. H. Polman *et al.*, 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria', *Ann Neurol.*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302, Feb. 2011, doi: 10.1002/ana.22366.
- [26] H. Lassmann, 'Multiple Sclerosis Pathology', *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 8, no. 3, p. a028936, Mar. 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a028936.
- [27] P. K. Stys, G. W. Zamponi, J. van Minnen, and J. J. G. Geurts, 'Will the real multiple sclerosis please stand up?', *Nat Rev Neurosci*, vol. 13, no. 7, pp. 507–514, Jul. 2012, doi: 10.1038/nrn3275.
- [28] R. Hohlfeld, K. Dornmair, E. Meinl, and H. Wekerle, 'The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research', *Lancet Neurol*, vol. 15, no. 3, pp. 317–331, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0.
- [29] C. S. Constantinescu, N. Farooqi, K. O'Brien, and B. Gran, 'Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS): EAE as model for MS', *British Journal of Pharmacology*, vol. 164, no. 4, pp. 1079–1106, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x.
- [30] W.-J. Huang, W.-W. Chen, and X. Zhang, 'Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments', *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 3163–3166, Jun. 2017, doi: 10.3892/etm.2017.4410.
- [31] T. Olsson, L. F. Barcellos, and L. Alfredsson, 'Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis', *Nat Rev Neurol*, vol. 13, no. 1, pp. 25–36, Jan. 2017, doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
- [32] G. C. Ebers, A. D. Sadovnick, and N. J. Risch, 'A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis', *Nature*, vol. 377, no. 6545, pp. 150–151, Sep. 1995, doi: 10.1038/377150a0.
- [33] G. C. Ebers *et al.*, 'A Population-Based Study of Multiple Sclerosis in Twins', *N Engl J Med*, vol. 315, no. 26, pp. 1638–1642, Dec. 1986, doi: 10.1056/NEJM198612253152603.
- [34] the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 'Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis', *Nat Genet*, vol. 47, no. 10, pp. 1107–1113, Oct. 2015, doi: 10.1038/ng.3395.
- [35] N. Isobe *et al.*, 'Association of HLA Genetic Risk Burden With Disease Phenotypes in Multiple Sclerosis', *JAMA Neurol*, vol. 73, no. 7, p. 795, Jul. 2016, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0980.
- [36] S. V. Ramagopalan, J. C. Knight, and G. C. Ebers, 'Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex', *Current Opinion in Neurology*, vol. 22, no. 3, pp. 219–225, Jun. 2009, doi: 10.1097/WCO.0b013e32832b5417.

- [37] A. K. Hedström *et al.*, ‘The interaction between smoking and HLA genes in multiple sclerosis: replication and refinement’, *Eur J Epidemiol*, vol. 32, no. 10, pp. 909–919, Oct. 2017, doi: 10.1007/s10654-017-0250-2.
- [38] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium*†, ‘Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility’, *Science*, vol. 365, no. 6460, p. eaav7188, Sep. 2019, doi: 10.1126/science.aav7188.
- [39] S. E. Baranzini and J. R. Oksenberg, ‘The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years’, *Trends in Genetics*, vol. 33, no. 12, pp. 960–970, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
- [40] K. Jamebozorgi, D. Rostami, H. Pormasoumi, E. Taghizadeh, G. E. Barreto, and A. Sahebkar, ‘Epigenetic aspects of multiple sclerosis and future therapeutic options’, *International Journal of Neuroscience*, vol. 131, no. 1, pp. 56–64, Jan. 2021, doi: 10.1080/00207454.2020.1732974.
- [41] M. Rosso and T. Chitnis, ‘Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review’, *JAMA Neurol*, vol. 77, no. 2, p. 245, Feb. 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4271.
- [42] R. Ramanujam *et al.*, ‘Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis’, *JAMA Neurol*, vol. 72, no. 10, p. 1117, Oct. 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1788.
- [43] H. F. Harbo, R. Gold, and M. Tintoré, ‘Sex and gender issues in multiple sclerosis’, *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 6, no. 4, pp. 237–248, Jul. 2013, doi: 10.1177/1756285613488434.
- [44] B. F. Bebo, E. Zelinka-Vincent, G. Adamus, D. Amundson, A. A. Vandembark, and H. Offner, ‘Gonadal hormones influence the immune response to PLP 139–151 and the clinical course of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis’, *Journal of Neuroimmunology*, vol. 84, no. 2, pp. 122–130, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0165-5728(97)00214-2.
- [45] R. Voskuhl and C. Momtazee, ‘Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding’, *Neurotherapeutics*, vol. 14, no. 4, pp. 974–984, Oct. 2017, doi: 10.1007/s13311-017-0562-7.
- [46] M. Ghareghani, R. J. Reiter, K. Zibara, and N. Farhadi, ‘Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway’, *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 2484, Oct. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02484.
- [47] L. McLaughlin, L. Clarke, E. Khalilidehkordi, H. Butzkueven, B. Taylor, and S. A. Broadley, ‘Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis’, *J Neurol*, vol. 265, no. 12, pp. 2893–2905, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00415-018-9074-6.

- [48] A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto, L. Handunnetthi, G. Giovannoni, and S. V. Ramagopalan, 'An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis', *PLoS ONE*, vol. 5, no. 9, p. e12496, Sep. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0012496.
- [49] P. Sundström, M. Nyström, K. Ruuth, and E. Lundgren, 'Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis', *Journal of Neuroimmunology*, vol. 215, no. 1–2, pp. 102–107, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.08.004.
- [50] A. K. Hedström, T. Olsson, and L. Alfredsson, 'High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women', *Mult Scler*, vol. 18, no. 9, pp. 1334–1336, Sep. 2012, doi: 10.1177/1352458512436596.
- [51] C. Boz, 'Multipl Skleroz Tanısı; Semptomatoloji ve Güncel Tanı Kriterleri', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 5–12, 2020.
- [52] R. G. Richards, F. C. Sampson, S. M. Beard, and P. Tappenden, 'A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models', *Health Technol Assess*, vol. 6, no. 10, 2002, doi: 10.3310/hta6100.
- [53] F. D. Lublin *et al.*, 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions', *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286, Jul. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [54] O. H. Kantarci, 'Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis', *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 25, no. 3, pp. 636–654, Jun. 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000737.
- [55] M. Tutuncu *et al.*, 'Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 188–198, Feb. 2013, doi: 10.1177/1352458512451510.
- [56] O. H. Kantarci *et al.*, 'Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome: Preprogressive Phase of PPMS', *Ann Neurol.*, vol. 79, no. 2, pp. 288–294, Feb. 2016, doi: 10.1002/ana.24564.
- [57] A. Ascherio *et al.*, 'Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression', *JAMA Neurol*, vol. 71, no. 3, p. 306, Mar. 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
- [58] B. C. Healy *et al.*, 'Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis', *Arch Neurol*, vol. 66, no. 7, Jul. 2009, doi: 10.1001/archneurol.2009.122.
- [59] M. Tintore *et al.*, 'New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Application in first demyelinating episode', *Neurology*, vol. 60, no. 1, pp. 27–30, Jan. 2003, doi: 10.1212/WNL.60.1.27.

- [60] N. De Stefano *et al.*, ‘Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations’, *Mult Scler*, vol. 24, no. 2, pp. 214–221, Feb. 2018, doi: 10.1177/1352458517717808.
- [61] M. Hosseiny, S. D. Newsome, and D. M. Yousem, ‘Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists’, *AJNR Am J Neuroradiol*, p. ajnr;ajnr.A6649v1, Aug. 2020, doi: 10.3174/ajnr.A6649.
- [62] D. T. Okuda *et al.*, ‘Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event’, *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, p. e90509, Mar. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090509.
- [63] A. J. Thompson *et al.*, ‘Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria’, *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, Feb. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [64] D. H. Miller, D. T. Chard, and O. Ciccarelli, ‘Clinically isolated syndromes’, *The Lancet Neurology*, vol. 11, no. 2, pp. 157–169, Feb. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
- [65] J. O’Riordan, ‘The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up’, *Brain*, vol. 121, no. 3, pp. 495–503, Mar. 1998, doi: 10.1093/brain/121.3.495.
- [66] I. Katz Sand, S. Krieger, C. Farrell, and A. E. Miller, ‘Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis’, *Mult Scler*, vol. 20, no. 12, pp. 1654–1657, Oct. 2014, doi: 10.1177/1352458514521517.
- [67] D. Ontaneda, ‘Progressive Multiple Sclerosis’, *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 25, no. 3, pp. 736–752, Jun. 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000727.
- [68] W. J. Brownlee, T. A. Hardy, F. Fazekas, and D. H. Miller, ‘Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges’, *The Lancet*, vol. 389, no. 10076, pp. 1336–1346, Apr. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
- [69] G. A. Schumacher *et al.*, ‘PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS’, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 122, no. 1, pp. 552–568, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.
- [70] C. M. Poser *et al.*, ‘New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols’, *Ann Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 227–231, Mar. 1983, doi: 10.1002/ana.410130302.
- [71] M. Toledano, B. G. Weinshenker, and A. J. Solomon, ‘A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis’, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 15, no. 8, p. 57, Aug. 2015, doi: 10.1007/s11910-015-0576-7.

- [72] S. L. Hauser and B. A. C. Cree, 'Treatment of Multiple Sclerosis: A Review', *The American Journal of Medicine*, vol. 133, no. 12, pp. 1380-1390.e2, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
- [73] R. R. Berkovich, 'Acute Multiple Sclerosis Relapse', *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 22, no. 3, pp. 799–814, Jun. 2016, doi: 10.1212/CON.0000000000000330.
- [74] J. B. Selhorst and R. F. Saul, 'Uhthoff and his symptom', *J Neuroophthalmol*, vol. 15, no. 2, pp. 63–69, Jun. 1995.
- [75] I. Galea, N. Ward-Abel, and C. Heesen, 'Relapse in multiple sclerosis', *BMJ*, vol. 350, no. apr14 8, pp. h1765–h1765, Apr. 2015, doi: 10.1136/bmj.h1765.
- [76] J. S. Perumal *et al.*, 'Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis: IVMP and OPT for treatment of relapses in MS', *European Journal of Neurology*, vol. 15, no. 7, pp. 677–680, Jul. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02146.x.
- [77] B. Güleç and S. Saip, 'Multipl skleroz; atak ve tedavisi.', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 68–73, 2020.
- [78] L. Park-Wyllie *et al.*, 'Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies', *Teratology*, vol. 62, no. 6, pp. 385–392, Dec. 2000, doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
- [79] D. H. Miller, F. Fazekas, X. Montalban, S. C. Reingold, and M. Trojano, 'Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 20, no. 5, pp. 527–536, Apr. 2014, doi: 10.1177/1352458513519840.
- [80] T. Duman, 'Multipl skleroz hastalık seyrini değiştirici tedaviler: Multipl skleroz immünoterapi.', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 101–3, 2020.
- [81] G. Tekgöl Uzuner and N. Uzuner, 'Multipl skleroz hastalık seyrini değiştirici tedaviler: Alemtuzumab.', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 144–7, 2020.
- [82] M. Köseoğlu, 'Multipl skleroz hastalık seyrini değiştirici tedaviler: Okrelizumab.', *Türkiye Klinikleri: Multipl Skleroz*, no. 1, pp. 135–40, 2020.
- [83] F. De Angelis, N. A. John, and W. J. Brownlee, 'Disease-modifying therapies for multiple sclerosis', *BMJ*, p. k4674, Nov. 2018, doi: 10.1136/bmj.k4674.
- [84] T. Henze, P. Rieckmann, and K. V. Toyka, 'Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis', *Eur Neurol*, vol. 56, no. 2, pp. 78–105, 2006, doi: 10.1159/000095699.

- [85] A. Toosy, O. Ciccarelli, and A. Thompson, 'Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis', in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 122, Elsevier, 2014, pp. 513–562. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6.
- [86] P.-P. Axisa and D. A. Hafler, 'Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments', *Current Opinion in Neurology*, vol. 29, no. 3, pp. 345–353, Jun. 2016, doi: 10.1097/WCO.0000000000000319.
- [87] M. Stangel, S. Fredrikson, E. Meinl, A. Petzold, O. Stüve, and H. Tumani, 'The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis', *Nat Rev Neurol*, vol. 9, no. 5, pp. 267–276, May 2013, doi: 10.1038/nrneurol.2013.41.
- [88] J. Kuhle *et al.*, 'Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study', *Mult Scler*, vol. 21, no. 8, pp. 1013–1024, Jul. 2015, doi: 10.1177/1352458514568827.
- [89] L. K. Fisniku *et al.*, 'Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis', *Brain*, vol. 131, no. 3, pp. 808–817, Feb. 2008, doi: 10.1093/brain/awm329.
- [90] D. K. B. Li *et al.*, 'MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: A plateauing relationship with clinical disability', *Neurology*, vol. 66, no. 9, pp. 1384–1389, May 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000210506.00078.5c.
- [91] E. Fisher *et al.*, 'Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS', *Neurology*, vol. 59, no. 9, pp. 1412–1420, Nov. 2002, doi: 10.1212/01.WNL.0000036271.49066.06.
- [92] C. H. Polman *et al.*, 'A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis', *N Engl J Med*, vol. 354, no. 9, pp. 899–910, Mar. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa044397.
- [93] C. Antonioli and B. Stankoff, 'Immunological Markers for PML Prediction in MS Patients Treated with Natalizumab', *Front. Immunol.*, vol. 5, Jan. 2015, doi: 10.3389/fimmu.2014.00668.
- [94] W. J. Housley, D. Pitt, and D. A. Hafler, 'Biomarkers in multiple sclerosis', *Clinical Immunology*, vol. 161, no. 1, pp. 51–58, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.clim.2015.06.015.
- [95] C. E. Teunissen and M. Khalil, 'Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 18, no. 5, pp. 552–556, May 2012, doi: 10.1177/1352458512443092.
- [96] J. Kuhle *et al.*, 'Neurofilament light and heavy subunits compared as therapeutic biomarkers in multiple sclerosis', *Acta Neurol Scand*, vol. 128, no. 6, pp. e33–e36, Dec. 2013, doi: 10.1111/ane.12151.

- [97] N. Norgren, L. Rosengren, and T. Stigbrand, 'Elevated neurofilament levels in neurological diseases', *Brain Research*, vol. 987, no. 1, pp. 25–31, Oct. 2003, doi: 10.1016/S0006-8993(03)03219-0.
- [98] J. Kuhle *et al.*, 'A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS', *Mult Scler*, vol. 19, no. 12, pp. 1597–1603, Oct. 2013, doi: 10.1177/1352458513482374.
- [99] J. N. Lycke, J.-E. Karlsson, O. Andersen, and L. E. Rosengren, 'Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 64, no. 3, pp. 402–404, Mar. 1998, doi: 10.1136/jnnp.64.3.402.
- [100] C. E. Teunissen *et al.*, 'Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis', *Neurology*, vol. 72, no. 15, pp. 1322–1329, Apr. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a0fe3f.
- [101] J. Kuhle *et al.*, 'Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 54, no. 10, Jan. 2016, doi: 10.1515/cclm-2015-1195.
- [102] D. Castle, R. Wynford-Thomas, S. Loveless, E. Bentley, O. W. Howell, and E. C. Tallantyre, 'Using biomarkers to predict clinical outcomes in multiple sclerosis', *Pract Neurol*, vol. 19, no. 4, pp. 342–349, Aug. 2019, doi: 10.1136/practneurol-2018-002000.
- [103] A. Bhan, C. Jacobsen, K. M. Myhr, I. Dalen, K. Lode, and E. Farbu, 'Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 24, no. 10, pp. 1301–1307, Sep. 2018, doi: 10.1177/1352458518782005.
- [104] G. Disanto *et al.*, 'Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis: Serum NfL as a Biomarker in MS', *Ann Neurol*, vol. 81, no. 6, pp. 857–870, Jun. 2017, doi: 10.1002/ana.24954.
- [105] T. Chitnis *et al.*, 'Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis', *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 5, no. 12, pp. 1478–1491, Dec. 2018, doi: 10.1002/acn3.638.
- [106] C. Malmstrom, S. Haghighi, L. Rosengren, O. Andersen, and J. Lycke, 'Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS', *Neurology*, vol. 61, no. 12, pp. 1720–1725, Dec. 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000098880.19793.B6.
- [107] N. Norgren, P. Sundstrom, A. Svenningsson, L. Rosengren, T. Stigbrand, and M. Gunnarsson, 'Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis', *Neurology*, vol. 63, no. 9, pp. 1586–1590, Nov. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000142988.49341.D1.

- [108] A. Petzold, 'Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations', *Brain*, vol. 125, no. 7, pp. 1462–1473, Jul. 2002, doi: 10.1093/brain/awf165.
- [109] A. Szczuciński and J. Losy, 'CCL5, CXCL10 and CXCL11 Chemokines in Patients with Active and Stable Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis', *Neuroimmunomodulation*, vol. 18, no. 1, pp. 67–72, 2011, doi: 10.1159/000317394.
- [110] P. Iwanowski, J. Losy, L. Kramer, M. Wójcicka, and E. Kaufman, 'CXCL10 and CXCL13 chemokines in patients with relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis', *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 380, pp. 22–26, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.jns.2017.06.048.
- [111] W. Cheng and G. Chen, 'Chemokines and Chemokine Receptors in Multiple Sclerosis', *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1155/2014/659206.
- [112] H.-Y. Wang, M. Matsui, S. Araya, N. Onai, K. Matsushima, and T. Saida, 'Chemokine receptors associated with immunity within and outside the central nervous system in early relapsing–remitting multiple sclerosis', *Journal of Neuroimmunology*, vol. 133, no. 1–2, pp. 184–192, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0165-5728(02)00352-1.
- [113] M. Krumbholz *et al.*, 'Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment', *Brain*, vol. 129, no. 1, pp. 200–211, Jan. 2006, doi: 10.1093/brain/awh680.
- [114] M. Stilund, M. C. Gjelstrup, T. Petersen, H. J. Møller, P. V. Rasmussen, and T. Christensen, 'Biomarkers of Inflammation and Axonal Degeneration/Damage in Patients with Newly Diagnosed Multiple Sclerosis: Contributions of the Soluble CD163 CSF/Serum Ratio to a Biomarker Panel', *PLoS ONE*, vol. 10, no. 4, p. e0119681, Apr. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0119681.
- [115] E. D. Festa *et al.*, 'Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 15, no. 11, pp. 1271–1279, Nov. 2009, doi: 10.1177/1352458509107017.
- [116] M. Khademi *et al.*, 'Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course', *Mult Scler*, vol. 17, no. 3, pp. 335–343, Mar. 2011, doi: 10.1177/1352458510389102.
- [117] J. Brettschneider *et al.*, 'The Chemokine CXCL13 Is a Prognostic Marker in Clinically Isolated Syndrome (CIS)', *PLoS ONE*, vol. 5, no. 8, p. e11986, Aug. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0011986.

- [118] G. W. Jones and S. A. Jones, 'Ectopic lymphoid follicles: inducible centres for generating antigen-specific immune responses within tissues', *Immunology*, vol. 147, no. 2, pp. 141–151, Feb. 2016, doi: 10.1111/imm.12554.
- [119] C. M. Weyand, P. J. Kurtin, and J. J. Goronzy, 'Ectopic Lymphoid Organogenesis', *The American Journal of Pathology*, vol. 159, no. 3, pp. 787–793, Sep. 2001, doi: 10.1016/S0002-9440(10)61751-8.
- [120] M. Bonnan, 'Intrathecal immune reset in multiple sclerosis: Exploring a new concept', *Medical Hypotheses*, vol. 82, no. 3, pp. 300–309, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.mehy.2013.12.015.
- [121] A. C. Londoño and C. A. Mora, 'Role of CXCL13 in the formation of the meningeal tertiary lymphoid organ in multiple sclerosis', *F1000Res*, vol. 7, p. 514, Oct. 2018, doi: 10.12688/f1000research.14556.3.
- [122] D. Bonne-Barkay, G. Wang, A. Starkey, R. L. Hamilton, and C. A. Wiley, 'In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases', *J Neuroinflammation*, vol. 7, no. 1, p. 34, 2010, doi: 10.1186/1742-2094-7-34.
- [123] M. A. M. Martínez *et al.*, 'Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 21, no. 5, pp. 550–561, Apr. 2015, doi: 10.1177/1352458514549397.
- [124] M. Comabella *et al.*, 'Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis', *Brain*, vol. 133, no. 4, pp. 1082–1093, Apr. 2010, doi: 10.1093/brain/awq035.
- [125] M. Bandopadhyay *et al.*, 'Osteopontin as a therapeutic target for cancer', *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 18, no. 8, pp. 883–895, Aug. 2014, doi: 10.1517/14728222.2014.925447.
- [126] S. A. Lund, C. M. Giachelli, and M. Scatena, 'The role of osteopontin in inflammatory processes', *J. Cell Commun. Signal.*, vol. 3, no. 3–4, pp. 311–322, Dec. 2009, doi: 10.1007/s12079-009-0068-0.
- [127] S. R. Rittling and R. Singh, 'Osteopontin in Immune-mediated Diseases', *J Dent Res*, vol. 94, no. 12, pp. 1638–1645, Dec. 2015, doi: 10.1177/0022034515605270.
- [128] E. Agah, A. Zardoui, A. Saghadzadeh, M. Ahmadi, A. Tafakhori, and N. Rezaei, 'Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis', *PLoS ONE*, vol. 13, no. 1, p. e0190252, Jan. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0190252.
- [129] D. P. Bartel, 'Metazoan MicroRNAs', *Cell*, vol. 173, no. 1, pp. 20–51, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.

- [130] M. P. Mycko and S. E. Baranzini, ‘microRNA and exosome profiling in multiple sclerosis’, *Mult Scler*, vol. 26, no. 5, pp. 599–604, Apr. 2020, doi: 10.1177/1352458519879303.
- [131] D. Otaegui *et al.*, ‘Differential Micro RNA Expression in PBMC from Multiple Sclerosis Patients’, *PLoS ONE*, vol. 4, no. 7, p. e6309, Jul. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0006309.
- [132] K. Regev *et al.*, ‘Comprehensive evaluation of serum microRNAs as biomarkers in multiple sclerosis’, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 3, no. 5, p. e267, Oct. 2016, doi: 10.1212/NXI.0000000000000267.
- [133] M. Stilund, A.-K. Reuschlein, T. Christensen, H. J. Møller, P. V. Rasmussen, and T. Petersen, ‘Soluble CD163 as a Marker of Macrophage Activity in Newly Diagnosed Patients with Multiple Sclerosis’, *PLoS ONE*, vol. 9, no. 6, p. e98588, Jun. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098588.
- [134] Y. Cao *et al.*, ‘Functional inflammatory profiles distinguish myelin-reactive T cells from patients with multiple sclerosis’, *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no. 287, pp. 287ra74–287ra74, May 2015, doi: 10.1126/scitranslmed.aaa8038.
- [135] M. Imamura *et al.*, ‘Anti-Kir4.1 Antibodies in Multiple Sclerosis: Specificity and Pathogenicity’, *IJMS*, vol. 21, no. 24, p. 9632, Dec. 2020, doi: 10.3390/ijms21249632.
- [136] R. Srivastava *et al.*, ‘Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis’, *N Engl J Med*, vol. 367, no. 2, pp. 115–123, Jul. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1110740.
- [137] L. Brill *et al.*, ‘Increased anti-KIR4.1 antibodies in multiple sclerosis: Could it be a marker of disease relapse?’, *Mult Scler*, vol. 21, no. 5, pp. 572–579, Apr. 2015, doi: 10.1177/1352458514551779.
- [138] Y. K. Lee, J. S. Menezes, Y. Umesaki, and S. K. Mazmanian, ‘Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. Supplement_1, pp. 4615–4622, Mar. 2011, doi: 10.1073/pnas.1000082107.
- [139] V. Farrokhi *et al.*, ‘Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis’, *Clin Trans Immunol*, vol. 2, no. 11, p. e8, Nov. 2013, doi: 10.1038/cti.2013.11.
- [140] J. F. Sumowski *et al.*, ‘Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future’, *Neurology*, vol. 90, no. 6, pp. 278–288, Feb. 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000004977.
- [141] R. H. B. Benedict, J. DeLuca, C. Enzinger, J. J. G. Geurts, L. B. Krupp, and S. M. Rao, ‘Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward’, *J Int Neuropsychol Soc*, vol. 23, no. 9–10, pp. 832–842, Oct. 2017, doi: 10.1017/S1355617717000959.

- [142] S. M. Rao, G. J. Leo, L. Bernardin, and F. Unverzagt, 'Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction', *Neurology*, vol. 41, no. 5, pp. 685–691, May 1991, doi: 10.1212/WNL.41.5.685.
- [143] R. H. B. Benedict *et al.*, 'Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)', *J. Inter. Neuropsych. Soc.*, vol. 12, no. 04, Jul. 2006, doi: 10.1017/S1355617706060723.
- [144] N. D. Chiaravalloti and J. DeLuca, 'Cognitive impairment in multiple sclerosis', *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 12, pp. 1139–1151, Dec. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- [145] V. Zipoli *et al.*, 'Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes', *Mult Scler*, vol. 16, no. 1, pp. 62–67, Jan. 2010, doi: 10.1177/1352458509350311.
- [146] M. Deloire, A. Ruet, D. Hamel, M. Bonnet, and B. Brochet, 'Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later', *Mult Scler*, vol. 16, no. 5, pp. 581–587, May 2010, doi: 10.1177/1352458510362819.
- [147] M. P. Amato *et al.*, 'Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes', *Neurology*, vol. 78, no. 5, pp. 309–314, Jan. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9.
- [148] E. Bilgi, H. H. Özdemir, and S. Bulut, 'Multipl Sklerozlu Hastalarda Depresyon ve Kognitif Fonksiyon Bozukluğu Sıklığının Belirlenmesi', *Tnd*, vol. 19, no. 01, pp. 11–14, Mar. 2013, doi: 10.4274/Tnd.15045.
- [149] B. P. Cinar, G. Kösehasanoğulları, P. Yigit, and S. Ozakbas, 'Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery', *Neurol Sci*, vol. 38, no. 2, pp. 337–342, Feb. 2017, doi: 10.1007/s10072-016-2775-7.
- [150] F. Paul, 'Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS', *Acta Neurol Scand*, vol. 134, pp. 24–33, Sep. 2016, doi: 10.1111/ane.12649.
- [151] D. Wybrecht *et al.*, 'New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten-year longitudinal study', *PLoS ONE*, vol. 12, no. 11, p. e0184650, Nov. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184650.
- [152] S. Batista *et al.*, 'Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis', *J Neurol*, vol. 259, no. 1, pp. 139–146, Jan. 2012, doi: 10.1007/s00415-011-6147-1.

- [153] R. H. B. Benedict *et al.*, 'Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach', *The Clinical Neuropsychologist*, vol. 16, no. 3, pp. 381–397, Aug. 2002, doi: 10.1076/clin.16.3.381.13859.
- [154] C. Bever, L. Grattan, H. Panitch, and K. Johnson, 'The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study', *Mult Scler*, vol. 1, no. 3, pp. 165–169, Nov. 1995, doi: 10.1177/135245859500100306.
- [155] J. B. Boringa *et al.*, 'The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice', *Mult Scler*, vol. 7, no. 4, pp. 263–267, Aug. 2001, doi: 10.1177/135245850100700409.
- [156] R. Kane, T. Roebuckspencer, P. Short, M. Kabat, and J. Wilken, 'Identifying and monitoring cognitive deficits in clinical populations using Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM) tests', *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 22, pp. 115–126, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.acn.2006.10.006.
- [157] J. A. Wilken *et al.*, 'The utility of computerized neuropsychological assessment of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 9, no. 2, pp. 119–127, Apr. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms893oa.
- [158] R. H. Benedict *et al.*, 'Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation', *BMC Neurol*, vol. 12, no. 1, p. 55, Dec. 2012, doi: 10.1186/1471-2377-12-55.
- [159] D. Langdon *et al.*, 'Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)', *Mult Scler*, vol. 18, no. 6, pp. 891–898, Jun. 2012, doi: 10.1177/1352458511431076.
- [160] S. Ozakbas, P. Yigit, B. P. Cinar, H. Limoncu, T. Kahraman, and G. Kösehasanoğulları, 'The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery', *BMC Neurol*, vol. 17, no. 1, p. 208, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12883-017-0993-0.
- [161] S. Aksoy, E. Timer, S. Mumcu, M. Akgün, E. Kırak, and D. Necioğlu Örken, 'Multipl Sklerozda Bilişsel Etkilenmenin MOBİD Ölçeği ile Taranması', *tnd*, vol. 19, no. 2, pp. 52–54, Jun. 2013, doi: 10.4274/Tnd.86570.
- [162] F. Patti *et al.*, 'Subcutaneous Interferon β -1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study', *PLoS ONE*, vol. 8, no. 8, p. e74111, Aug. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074111.
- [163] Y. Barak and A. Achiron, 'Effect of Interferon-beta-1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis', *Eur Neurol*, vol. 47, no. 1, pp. 11–14, 2002, doi: 10.1159/000047940.

- [164] F. Mattioli, C. Stampatori, F. Bellomi, C. Scarpazza, and R. Capra, 'Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings', *PLoS One*, vol. 10, no. 7, p. e0131803, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0131803.
- [165] E. Miller, A. Morel, J. Redlicka, I. Miller, and J. Saluk, 'Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis', *CN*, vol. 16, no. 4, pp. 475–483, May 2018, doi: 10.2174/1570159X15666171109132650.
- [166] K. R. Hollinger, J. Alt, A. M. Riehm, B. S. Slusher, and A. I. Kaplin, 'Dose-dependent inhibition of GCPII to prevent and treat cognitive impairment in the EAE model of multiple sclerosis', *Brain Research*, vol. 1635, pp. 105–112, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.035.
- [167] L. F. ten Brinke *et al.*, 'Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial', *Br J Sports Med*, vol. 49, no. 4, pp. 248–254, Feb. 2015, doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
- [168] N. D. Chiaravalloti, N. B. Moore, O. M. Nickelshpur, and J. DeLuca, 'An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial', *Neurology*, vol. 81, no. 24, pp. 2066–2072, Dec. 2013, doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8.
- [169] V. M. Leavitt, G. R. Wylie, P. A. Girgis, J. DeLuca, and N. D. Chiaravalloti, 'Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis', *Brain Imaging and Behavior*, vol. 8, no. 3, pp. 394–402, Sep. 2014, doi: 10.1007/s11682-012-9183-2.
- [170] K. N. Varhaug, Ø. Torkildsen, K.-M. Myhr, and C. A. Vedeler, 'Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis', *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 338, Apr. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00338.
- [171] J. Kuhle *et al.*, 'Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity', *Mult Scler*, vol. 22, no. 12, pp. 1550–1559, Oct. 2016, doi: 10.1177/1352458515623365.
- [172] L. Novakova *et al.*, 'NFL and CXCL13 may reveal disease activity in clinically and radiologically stable MS', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 46, p. 102463, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102463.
- [173] L. Friedova *et al.*, 'The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 46, p. 102534, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102534.

- [174] D. Jakimovski *et al.*, 'Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study', *Mult Scler*, vol. 26, no. 13, pp. 1670–1681, Nov. 2020, doi: 10.1177/1352458519881428.
- [175] O. Aktas *et al.*, 'Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS', *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 7, no. 6, p. e885, Nov. 2020, doi: 10.1212/NXI.0000000000000885.
- [176] F. Mattioli *et al.*, 'Longitudinal serum neurofilament light chain (sNfL) concentration relates to cognitive function in multiple sclerosis patients', *J Neurol*, vol. 267, no. 8, pp. 2245–2251, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00415-020-09832-1.
- [177] M. Pitteri *et al.*, 'Cerebrospinal fluid inflammatory profile of cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients', *Mult Scler*, p. 135245852110325, Jul. 2021, doi: 10.1177/13524585211032510.
- [178] L. Strober, J. Englert, F. Munschauer, B. Weinstock-Guttman, S. Rao, and R. Benedict, 'Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS', *Mult Scler*, vol. 15, no. 9, pp. 1077–1084, Sep. 2009, doi: 10.1177/1352458509106615.
- [179] L. Ruano *et al.*, 'Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes', *Mult Scler*, vol. 23, no. 9, pp. 1258–1267, Aug. 2017, doi: 10.1177/1352458516674367.
- [180] M. Khalil *et al.*, 'Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome', *Mult Scler*, vol. 17, no. 2, pp. 173–180, Feb. 2011, doi: 10.1177/1352458510384009.
- [181] I.-K. Penner, A. Gass, H. Schreiber, and M. P. Wattjes, 'Neuropsychologische und Magnetresonanztomographie(MRT)-Diagnostik bei sekundär progredienter Multipler Sklerose', *Nervenarzt*, vol. 92, no. 12, pp. 1293–1301, Dec. 2021, doi: 10.1007/s00115-021-01118-9.
- [182] P. Yigit, A. Acikgoz, Z. Mehdiyev, A. Dayi, and S. Ozakbas, 'The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis', *Ir J Med Sci*, vol. 190, no. 3, pp. 1129–1136, Aug. 2021, doi: 10.1007/s11845-020-02377-2.
- [183] F. Saccà *et al.*, 'The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests', *Mult Scler*, vol. 23, no. 9, pp. 1289–1296, Aug. 2017, doi: 10.1177/1352458516677592.
- [184] C. de M. Rimkus *et al.*, 'The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 22, pp. 41–48, May 2018, doi: 10.1016/j.msard.2018.03.001.

- [185] N. Giedraitiene, E. Drukteinienė, R. Kizlaitienė, A. Cimbalas, R. Asoklis, and G. Kaubrys, 'Cognitive Decline in Multiple Sclerosis Is Related to the Progression of Retinal Atrophy and Presence of Oligoclonal Bands: A 5-Year Follow-Up Study', *Front. Neurol.*, vol. 12, p. 678735, Jul. 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.678735.
- [186] M. Anagnostouli *et al.*, 'Clinical and cognitive implications of cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis patients', *Neurol Sci*, vol. 36, no. 11, pp. 2053–2060, Nov. 2015, doi: 10.1007/s10072-015-2303-1.
- [187] L. M. Villar *et al.*, 'Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis', *Eur J Neurol*, vol. 22, no. 8, pp. 1169–1175, Aug. 2015, doi: 10.1111/ene.12579.
- [188] M. Puthenparampil *et al.*, 'BAFF Index and CXCL13 levels in the cerebrospinal fluid associate respectively with intrathecal IgG synthesis and cortical atrophy in multiple sclerosis at clinical onset', *J Neuroinflammation*, vol. 14, no. 1, p. 11, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12974-016-0785-2.
- [189] G. Disanto *et al.*, 'Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, p. jnnp-2014-309690, Feb. 2015, doi: 10.1136/jnnp-2014-309690.
- [190] R. Magliozzi *et al.*, 'Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis: Intrathecal Inflammation in MS', *Ann Neurol.*, vol. 83, no. 4, pp. 739–755, Apr. 2018, doi: 10.1002/ana.25197.
- [191] E. Tóth *et al.*, 'The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis', *Front. Neurol.*, vol. 9, p. 1172, Jan. 2019, doi: 10.3389/fneur.2018.01172.
- [192] A. Artemiadis, M. Anagnostouli, I. Zalonis, K. Chairopoulos, and N. Triantafyllou, 'Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 21, pp. 1–8, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.msard.2018.02.003.
- [193] M. P. Amato *et al.*, 'Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper', *J Neurol*, vol. 260, no. 6, pp. 1452–1468, Jun. 2013, doi: 10.1007/s00415-012-6678-0.
- [194] J. DeLuca, N. D. Chiaravalloti, and B. M. Sandroff, 'Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis', *Nat Rev Neurol*, vol. 16, no. 6, pp. 319–332, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41582-020-0355-1.