



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROMDA PROGNOSTİK
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. BETÜL GENEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2020



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROMDA PROGNOSTİK
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. BETÜL GENEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. YUSUF TAMAM

DİYARBAKIR-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin süresince her zaman bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu olmak üzere tüm değerli bölüm hocalarıma,
Bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan ve uzmanlık eğitiminin boyunca katkılarını esirgemeyen, değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf Tamam'a,
Tez çalışmam süresince her aşamada bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, tezin hazırlanmasına büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Erdem Tüzün'e;
Doç. Dr. Vuslat Yılmaz'a;
ve üstümde çok emeği olan, haklarını ödeyemeyeceğim çok değerli anneme, babama, kardeşlerime ve bütün aileme;
Çok teşekkür ederim.

.....
Dr. Betül GENEŞ

27.11.2020

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl skleroz, kronik inflamatuvar bir hastalık olup farklı klinik alt tipleri mevcuttur. Olguların %85 kadarında hastalık, genellikle tek bir ak madde lezyonu ile açıklanabilen bir atakla başlamaktadır. Bu izole atakla klinik izole sendrom adı verilmektedir. Böyle bir atakla başvuran hastanın MS'e dönüşüp dönüşmeyeceği, dönüşecekse prognozunun öngörülmesi oldukça önemlidir. İlk atakta klinik özelliklerin yanısıra, magnetik rezonans görüntüleme ve kan ile beyin omurilik sıvı incelemesinin faydalı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem serumda hem BOS'ta nörofilament hafif zincir, MS'e dönüşen KIS hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde, kitinaz-benzeri protein ailesinin bir üyesi olan YKL-40 (chitinase-3-like-1) proteini de MS'e dönüşüm gösteren hastalarda daha yüksek saptanmıştır. İnsan transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesi olan ve lenfosit matürasyonunda rol oynayan HOX-B3'ün de MS'e dönüşen hastalarda yüksekliği bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, KIS-MS dönüşümünü öngörmede potansiyel biyobelirteçler olan NFL, YKL-40 ve HOX-B3'ün prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve inflamatuvar atak, yani KIS tanısı konan 30 hastanın çalışmaya dahil edilmesi ve en az 3 yıl takip edilerek MS'e dönüşüm oranlarının saptanması planlanmıştır. Çalışmaya, hastalarla benzer demografik özelliklere sahip, 20 katılımcıdan oluşan sağlıklı kontrol grubu da dahil edilmiştir. İlk atak sonrası, 2015-2017 yılları arasından hastalardan venöz kan örneği alınmış olup; 2019-2020 yılları arasında, hastalardan daha önce alınmış olan venöz kan örneklerinin serumunda YKL-40, NFL ve HOX-B3 düzeyleri, ELISA yöntemi ile incelenmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analizde Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı versiyon 25.0 ve grafikler için GraphPad Prism programları kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için p değeri 0.05 sınır değer kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya KIS ile takip edilen, 20'si kadın 10'u erkek olmak üzere toplam 30 hasta ve yaş-cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer olan, 10'u erkek

10'u kadın toplam 20 sağlıklı kontrol (SK grubu) dahil edilmiştir. 30 KIS hastasının 12'si KIS olarak izlenmeye devam edilmiştir (KIS-KIS grubu). 18 hasta ise MS'e dönüşüm göstermiştir (KIS-MS grubu). Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı KIS-KIS grubunda 35 yıl, KIS-MS grubunda 27 yıl ve SK grubunda ise 37 yıl olup aralarında anlamlı farklılık yoktur. Çalışmamızda KIS-KIS grubundaki 12 hastanın 6'sında oligoklonal band (OKB) bakılabilmiş ve tamamında negatif saptanmıştır. KIS-MS grubundaki 18 hastanın 13'ünde OKB bakılabilmiş ve tamamı pozitif olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamızda KIS-KIS grubunda ortalama NFL düzeyleri 60.9, KIS-MS grubunda ise 65.6 saptanmış olup aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Serum YKL-40 düzeyleri için yapılan değerlendirmede KIS-KIS grubunun ortalama YKL-40 düzeyi 537.8 iken, KIS-MS grubunda bu değer ortalama 1162.2 bulunmuştur. Yani serum YKL-40 düzeyleri, KIS-MS grubunda anlamlı oranda daha yüksektir. Serum HOX-B3 düzeylerine bakıldığında ise, KIS-KIS grubunda ortalama 5.3 olan değer, KIS-MS grubunda 3.3 olarak saptanmıştır. Yani KIS-MS grubunda serum HOX-B3 düzeyi anlamlı oranda daha düşüktür.

Son olarak yapılan korelasyon analizinde, KIS-MS hastalarında MR T2/FLAIR görüntülemeledeki lezyon sayısı ile serum YKL-40 ve serum HOX-B3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. EDSS skoru ve yaş ise, üç parametre içerisinde sadece HOX-B3 düzeyi ile anlamlı ilişki sergilemiştir. Bakılan diğer parametreler açısından anlamlılık saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda serum-temelli biyobelirteçler içerisinde özellikle serum YKL-40 ve HOX-B3 düzeylerinin KIS-MS dönüşümünü başarılı bir şekilde öngörebildiği belirlenmiştir. Serum HOX-B3 düzeyi ile KIS-MS dönüşümü arasındaki ilişki oldukça güçlüdür. Çalışmamızda HOX-B3'ün yanısıra serum YKL-40 düzeyleri ile de anlamlı ilişki belirlenmiş olsa da, serum NFL düzeylerinin KIS-MS dönüşümünü öngörmeye yeterince başarılı olamadığı sonucuna varılmıştır. İleride yapılacak çalışmalarda bu parametrelerin KIS-MS dönüşümündeki prognostik değeri ile ilgili daha geniş verilere ulaşılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Klinik İzole Sendrom, NFL, YKL-40, HOX-B3



ABSTRACT

Background: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease with different clinical subtypes. The disease usually begins with an attack that can be explained by a single white matter lesion in about 85% of cases. This isolated attack is called clinically isolated syndrome [1]. It is very important to predict whether the patient presenting with such an attack will transform to MS or not, and if so, the prognosis. In addition to clinical features, magnetic resonance imaging and blood and cerebrospinal fluid examination are known to be useful in the first attack. In studies conducted in recent years, neurofilament light chain in both serum and CSF has been found to be higher in CIS patients transforming into MS. Similarly, YKL-40 (chitinase-3-like-1) protein, a member of the chitinase-like protein family, was also found to be higher in patients with conversion to MS. It has been reported that HOX-B3, a member of the human transcription factor family and playing a role in lymphocyte maturation, can also be elevated in patients who convert to MS. In our study, we aimed to investigate the prognostic value of potential biomarkers NFL, YKL-40 and HOX-B3 in predicting CIS-MS transformation.

Material and Methods: It was aimed to include 30 patients who applied to the Neurology Clinic of Diyarbakır Dicle University Medical Faculty Hospital and were diagnosed with CIS in the study and to determine the conversion rates to MS by following at least 3 years. The healthy control group of 20 participants was also included in the study with similar demographic characteristics to the patients. After the first attack, venous blood samples were taken from the patients between 2015-2017; and YKL-40, NFL and HOX-B3 levels in the serum of venous blood samples previously collected from the patients were analyzed between 2019-2020 by ELISA method. Statistical Package Program for Social Sciences (SPSS) version 25.0 was used to analyze the data, and P value was accepted as 0.05 for the level of statistical significance. GraphPad Prism program was used for graphics.

Results: Thirty patients (20 female and 10 male) followed up with CIS and 20 healthy controls (SK group) with similar demographic characteristics such as age and

gender were included in the study. 12 of 30 CIS patients continued to be followed up as CIS (CIS-CIS group). 18 patients showed conversion to MS (CIS-MS group). The mean age of the patients included in the study was 35 years in the CIS-CIS group, 27 years in the CIS-MS group and 37 years in the SC group, and there was no significant difference between the age of groups. In our study, oligoclonal band (OCB) could be determined in 6 of 12 patients in the CIS-CIS group and all of them were found as negative. OCB could be determined in 13 of 18 patients in the CIS-MS group and all of them were reported as positive.

In our study, the mean NFL levels were 60.9 in the CIS-CIS group and 65.6 in the CIS-MS group, and the difference was not significant. The mean YKL-40 level of the CIS-CIS group was 537.8, and 1162.2 in the CIS-MS group. Serum YKL-40 levels were significantly higher in the CIS-MS group. The mean value of serum HOX-B3 levels was 5.3 in the CIS-CIS group and 3.3 in the CIS-MS group. Serum HOX-B3 levels were significantly lower in the CIS-MS group.

Finally, a significant correlation was found between the number of lesions on MRI T2/FLAIR imaging, serum YKL-40 and serum HOX-B3 levels in CIS-MS patients. EDSS score and age showed a significant relationship with only HOX-B3 level among three parameters. Significance was not found in terms of other parameters examined.

Discussion and Conclusion: We determined that especially serum YKL-40 and HOX-B3 levels can successfully predict CIS-MS transformation. The relationship between serum HOX-B3 level and KIS-MS transformation is quite strong. Although a significant relationship was determined with serum YKL-40 levels in addition to HOX-B3 in our study, it was concluded that serum NFL levels were not sufficiently successful in predicting CIS-MS transformation. In future studies, larger data about the prognostic value of these parameters in KIS-MS transformation will be available.

Keywords: Multiple Sclerosis, Clinically Isolated Syndrome, NFL, YKL-40, HOX-B3

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	46

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** 2016 verilerine göre dünyada MS prevalansı..... 4
- Şekil 2:** Serum NFL düzeylerinin KIS-KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması..... 25
- Şekil 3:** Serum HOX-B3 düzeylerini nKIS- KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması. 26
- Şekil 4:** Serum YKL-40 düzeylerinin KIS-KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması..... 26
- Şekil 5:** Sınır değerlerine göre serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerleri için sensitivite ve 100-spesifite değerlerinin gösterimi. 28

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** KIS-KIS ve KIS-MS hastalarında OKB durumlarına göre hastaların tek tek NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerleri.....**24**
- Tablo 2:** KIS-KIS ve KIS-MS grupları arasında NFL, YKL-40 ve HOX-B3 ortalamalarının karşılaştırılması.....**25**
- Tablo 3:** Serumda prognostik biyobelirteçlerin sınır değerleri, sensitivite ve spesifite ile eğri altında kalan alan değerlendirmesi **28**
- Tablo 4:** Serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerlerinin yaş, T2/FLAIR lezyon sayısı ve EDSS Skoru ile korelasyonu, istatistiksel anlamlılık yönünden p değerleri..... **29**
- Tablo 5:** Serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerlerinin yaş, T2/FLAIR lezyon sayısı ve EDSS Skoru ile korelasyonu, korelasyon yönünden R korelasyon katsayıları..... **30**

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

MS: Multipl Skleroz

KIS: Klinik izole sendrom

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

NFL: Nörofilament hafif zincir

YKL-40: Kitinaz-3-benzeri-1 protein

HOX-B3: Homeobox-3 proteini

SPSS: Sosyal bilimler için İstatistik Paket Programı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

OKB: Oligoklonal band

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

VEP: Görsel Uyandırılmış Potansitel

INO: İnternükleer oftalmopleji

RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

RPMS: Relapsing Progresif Multipl Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

NMO: Nöromyelitis Optika

TM: Transvers Myelit

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası

LP: Lomber Ponksiyon

IVMP: İntravenöz Metilprednizolon

Gd-DTPA: Gadolinium-dietilen triamin paraasetik asit

NAA: N-asetil aspartat



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) farklı klinik alt tipleri olan kronik inflamatuvar bir hastalık olmakla birlikte olguların %85'inde hastalık klinik izole sendrom (KİS) olarak tanımlanan ve genellikle tek bir ak madde lezyonuyla açıklanabilen bir atak ile başlamaktadır. [2] KİS olgusuyla karşılaşan hekim için cevaplanması gereken iki önemli soru, bu hastanın MS'e dönüşüp dönüşmeyeceği ve MS'e dönüşecekse hastalığın prognozunun nasıl olacağıdır. Son yıllarda hastalık modifiye edici tedavi yöntemlerindeki gelişmeler de göz önüne alındığında, MS'e dönüşecek KİS olgularını öngörebilecek, ayrıca hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilecek biyobelirteçlerin saptanması, erken dönem tedavi ile hastalığın progresif faza geçişini yavaşlatmak adına oldukça önem kazanmıştır. İlk atağın klinik özelliklerinin yanı sıra, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MS'e dönüşümü öngörmek için kullanılan en yararlı tanısal araçlardır. [3] Birçok çalışma KİS olgularının MRG T2 lezyon yükünün MS'e dönüşüm riski ve süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [4, 5] BOS oligoklonal bant pozitifliğinin (OKB) MS'e dönüşüm riskini arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte, yapılan diğer biyobelirteç çalışmalarından klinik pratikte yer bulan kesin sonuçlar henüz elde edilememiştir. [3, 6] Akson iskeletinin temel proteinlerinden olan nörofilament (Nf) proteini, nöroaksonal yıkım durumunda BOS ve serumda yükselmektedir. Hem akut hem kronik fazda aksonal hasar MS patogenezinde önemli bir rol oynadığı için NF hafif ve ağır zincir alt tipleri aday biyobelirteç olarak çalışılmıştır.[7] En az 2 yıllık takip süresi olan KİS olgularında yapılan bağımsız çalışmalarda bazal BOS NF hafif zincir (NfHZ) düzeyinin MS'e dönüşen grupta KİS olarak seyreden gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[8-10] Serum NfHZ düzeyleri ile ilgili çalışmalarda teknik farklılıklar ve hasta sayısı kaynaklı olduğu düşünülen çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada KİS olgularında sağlıklı kontrollere göre serum NfHZ düzeyleri anlamlı yüksek saptanırken, MS'e dönüşen grupta dönüşmeyen gruba kıyasla saptanan yüksekliğin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı izlenmiştir. [11]

YKL-40 (Chitinase-3-like 1) proteini bir glial aktivasyon belirtecidir ancak aktive makrofajlar, düz kas hücreleri, tümör hücreleri gibi birçok hücreden de salgılanabilir. BOS YKL-40 düzeyinin MS'e dönüşümü öngörmenin yanı sıra hastalık prognozu ve özürlülük gelişme süresi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. [12, 13] Benzer şekilde serum YKL-40 düzeylerinin de hastalık progresyonuyla ilişkili olarak artış gösterdiği, belli bir sınırın üzerinde hastaların daha hızlı MS'e dönüştüğünü gösteren bir çalışma mevcuttur. [14]

BOS örneklerinde yapılan bir proteomik çalışmasının sonucunda, transkripsiyon faktörü ailesi üyesi olan ve lenfosit matürasyonunda rolü olabileceği düşünülen HOXB3 proteinin KİS için potansiyel bir prognostik belirteç olabileceği öne sürülmüş, MS'e dönüşen olgularda BOS HOXB3 düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır. [15] KİS-MS dönüşümü için prognostik değer taşıyan biyobelirteçlerin saptanması yalnızca erken dönem tedavi olanağı sağlamakla kalmayıp hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. BOS MS ile ilişkili lokal değişiklikleri daha iyi yansıtıyor olmakla birlikte elde etmesi zor bir örnek olması nedeniyle biyobelirteç değerlendirmesi için ideal bir yöntem değildir. Bu çalışmada elde edilmesi daha kolay olan serumda KİS-MS dönüşümü ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğu düşünülen potansiyel biyobelirteçlerin değerlendirilmesi planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

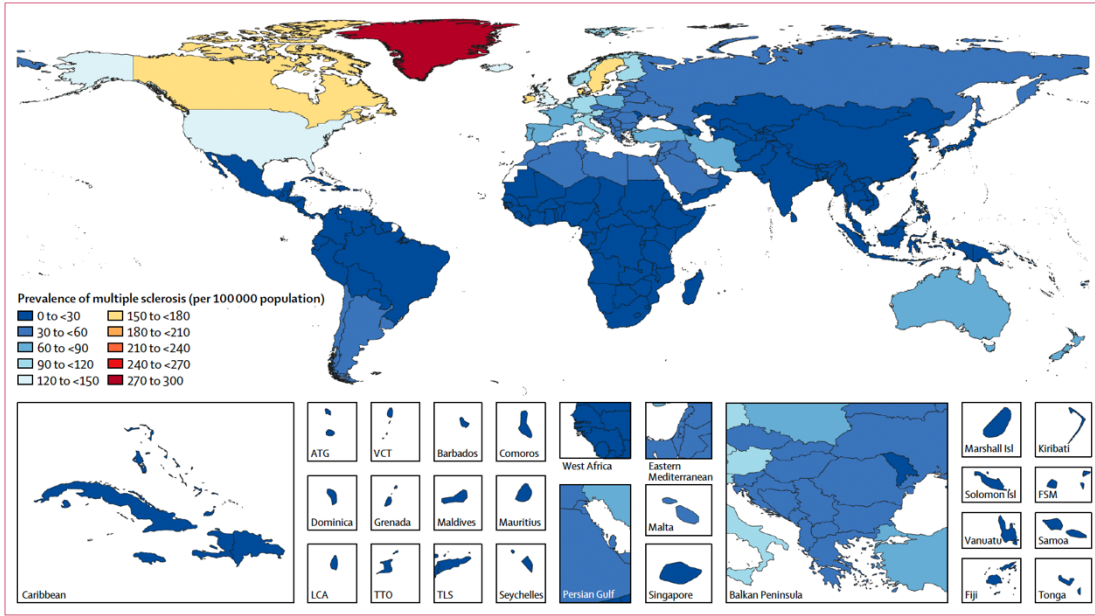
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl skleroz (MS) işlevlerin ilerleyici bir şekilde kaybı ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Nörodejenerasyonun da görüldüğü MS, özellikle genç yetişkinlerde engelliliğin travmadan sonraki en sık nedeni olarak bildirilmektedir [2].

Multipl skleroz, genç erişkinlerde en sık görülen inflamatuvar nörolojik hastalıktır. Çoğunlukla 20-40 yaşları arasında başlar; ancak çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra başlayan olgular da vardır. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 30'dur ve çoğu hastada periyodik nörolojik relapslar görülür [16]. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülür. Ayrıca kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Hastalığın başlangıcından 1-20 yıl sonra multipl sklerozlu birçok hasta, hastalığın ilerleyici aşamasına girer. MS gelişim riskini etkilediği bilinen çok çeşitli çevresel faktörler ve genetik aleller bildirilmiştir, ancak hastalığın patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir [17, 18]. MS'in en sık görülen nörolojik belirtileri optik nevrit, diplopi, duyuşsal kayıp, uzuv zayıflığı, yürüyüş ataksisi, mesane kontrolünün kaybı ve bilişsel işlev bozukluğu olarak bildirilmektedir. Nükslerin sayısını azaltmak ve nörolojik sekellerin ilerlemesini azaltmak için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından MS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan 15 ilaç mevcuttur [16]. Bu ilaçlar hastaların çoğunda kısmi etkilidir, ancak MS'in uzun vadeli seyrini değiştirip değiştirmediği belirsizliğini korumaktadır [19].

MS'in yaşam süresi üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Ancak yıllar içerisinde ilerleyici yeti yitimine neden olma potansiyelinden ötürü, hastalığın sosyoekonomik ve psikolojik açıdan önemli etkileri mevcuttur.

Prevelansı yüksek kabul edilen bölgeler Avrupa (Rusya dâhil), Güney Avustralya, Güney Kanada, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerikadır. Bu ülkelerin birçoğunda prevelans 100/100000'in üzerindedir. Orta sıklıkta görüldüğü yerler Güney Amerika, Avustralya'nın büyük bir kısmı, Rusya'nın Asya bölgeleri ve İtalya hariç Akdeniz kıyısıdır. Düşük sıklıkta görülen yerler Asya, Güney Amerika, Afrika ve Meksikadır. Özetle MS'in bölgesel bir hastalık olduğu düşünülebilir. [3]



Şekil 1. 2016 yılı verilerine göre dünyada 100.000 nüfus başına multipl skleroz (MS) prevalansı (yaşa göre standardize edilmiş, her iki cinsiyet için) [20]

2.1.2. Etyoloji

MS'in etyolojisinde çevresel faktörler gündeme gelmiştir ancak özellikle etkin yatkınlığın önemli olduğu düşünülmektedir. MS demiyelinizan bir hastalık olduğundan, bu demiyelinizasyona yol açan kesin çevresel faktörler net olarak bilinmemektedir. Ancak viral enfeksiyonların tetikleyici olabileceği ifade edilmektedir. Farklı çalışmalarda MS riskini arttırabileceği ifade edilen çeşitli faktörler ortaya sürülmüştür. Gebelik, Travma, soğuk iklim, et tüketimi, ev hayvanları, işlenmiş et ve süt ürünleri tüketimi gibi faktörler üzerine yapılan değerlendirmede; bu faktörlerin hiçbiri MS için bağımsız risk faktörü olarak belirlenememiştir.

Özellikle göç ve göç yaşının MS riskini arttırdığı bildirilmiştir. Eğer kişi 15 yaşından önce yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine göç ederse MS gelişim riskinin azaldığı düşünülmüştür. Kritik olan 15 yaş sınırından sonraki yaşlarda yapılan göçlerin riski etkilemediği ifade edilmektedir. Ailesel dağılım ve sıklığa bakıldığında, birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu söylemek mümkündür. Genetik lokuslarla geçen düşük relatif risk, kabul gören yaklaşımdır [3].

MS hastalarının yaklaşık %15'inin ailesinde etkilenmiş başka bireylerin olduğu düşünülmektedir. En yüksek risk, hastanın kardeşi için mevcuttur. Birinci derece akrabalarda risk %3-5 iken, monozigot ikizlerde bu oran %25-30'lara kadar artmaktadır,

dizigot ikizlerde ise risk artışı birinci derece akrabalarla benzer, %2-4 oranındadır [21].

2.1.3. Klinik Özellikler

MS'in en belirgin klinik özelliği; ataklar ve remisyonlarla seyretmesidir. Bunun dışında MS'li hastalarda birden fazla lezyon varsa bu lezyonlara ait klinik yansımaların belirtileri de birlikte ortaya çıkabilir. Bahsedilen belirtilerin azalarak kaybolması sıklıkla rastlanan bir durumdur [22]. Hastalarda önce halsizlik, yorgunluk, enerjide azalma, kilo kaybı, eklem ve kas ağrıları gibi spesifik olmayan bulgular görülebilmektedir. Bu bulgulardan sonra MS'in klinik belirtileri baskın hale gelmektedir.

MS'in kliniğinde ataklar sıklıkla gözlenir. Burada atak kelimesi ile neyin kastedildiği önemlidir. Akut veya subakut başlayabilen ataklarda semptom ve bulgular belirli zaman diliminde artar ve pik noktasına ulaştıktan sonra azalarak kaybolur. Ataklar için minimum sürenin 24 saat olduğu kabul edilmektedir ve iki atak arasında minimum süre bir ay olmalıdır.

MS hastalarında sıklıkla kafa karıştıran bir diğer durum ise psödoataklardır. Bu psödoataklara yoğun kaygı, uykusuzluk, enfeksiyon, menstrüasyon gibi durumlarla hastanın daha önce yaşadığı semptomlar belirginleşebilmekte ve kötüleşmektedir. MS atağı düşünülen bir hastada psödoatağın dışlanması oldukça kritik öneme sahiptir.

Hastalarda birçok sisteme ait hem duysal hem motor bulgular ortaya çıkabilmektedir. Başlıca klinik bulgular şu şekilde sınıflandırılabilir:

Duysal bulgular: Allodini, dizestezi ve hipoestezi gibi duysal belirtiler, hastaların %90'ından fazlasında görülen, genellikle ilk dönemde ortaya çıkan ve en sık gözlenen belirtilerdir. Duysal belirtinin sıklığı ve yoğunluğu, MS lezyonunun lokalizasyonu ile yakından ilişkilidir. Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu ve boyun fleksiyonu ile ortaya çıkan, ekstremit ve sırta yayılan elektriklenme hissi ile tarif edilen Lhermitte bulgusu, iki özellikli duysal bulgu olup sıkça karşılaşılan tablolar arasındadır. Trigeminal nevralji hastaların küçük bir bölümünde görülebilir. Özellikle iki taraflı trigeminal nevraljide MS mutlaka akla gelmelidir. Nadir görülebilen kalıcı duyu kusurları, alt ekstremitelerde derin duyu kaybı şeklinde kendini gösterebilmektedir [23].

Motor bulgular: MS'li hastalarda parezilerin hemen her türü (paraparezi, hemiparezi) sıklıkla gözlenebilmektedir. Alt ekstremitede parezi daha yaygın gözlenir. Özellikle MS'in ilerleyen dönemindeki hastalarda üçte iki oranında spastisite gözlenebildiği

raporlanmıştır. Bu spastisite gelişen hastalarda fleksiyon kontraktürleri gelişebilmekte ve oturma ile hareket etme kabiliyetini etkileyebilmektedir. Derin tendon reflekslerinde artış, klonus ve Babinski pozitifliği de gözlenebilen motor belirtilerdendir.

Optik nevrit: MS hastalarının yaklaşık dörtte bir kadarında başlangıç bulgusu olarak optik nevritte en sık belirti, birkaç gün içerisinde gelişen bulanık görme ve eşlik eden göz çevresinde ağrıdır. Ek bulgu olarak hastaların renk algısında bozulma, görme keskinliğinde azalma, görme alanı testinde de skotomlar (santral veya parasantral) görülebilmektedir. Özellikle retrobulber nevrit vakalarında göz dibi muayenesi sıklıkla normaldir. Bazı durumlarda ise optik sinir baş kısmında şişlik, hemoraji veya eksudalar ile papillit tablosu veya venöz kılıflanma ortaya çıkabilmektedir. Görsel belirtilere eşlik edebilen önemli bir bulgu, vücut ısısı artışına bağlı görmenin bulanıklaşıp kısa sürede düzelmesi ile kendini gösteren Uthoff fenomenidir. Hastaların küçük bir kısmında öyküde bir özellik olmadan ilerleyici görme bozukluğu gelişebilir. MS hastalarında bu belirtilerin dışında görülebilen diğer görsel semptomlar ise çift görme, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent pupil defektidir [24].

Serebellum ve Beyin sapı Bulguları: Beyincik (serebellum) bölgesine bağlı gelişen tremor, disdiadokokinezi, dizartri, ataksi, dismetri, nistagmus ve kompleks motor hareketlerin bozulması gibi belirtiler, hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdendir. Serebellar sistemin bulgularının genellikle remisyona girmemesi ve erken başlangıçlı serebellar ataksinin kötü prognoz göstergesi olduğu unutulmamalıdır. MS'li hastada en karakteristik belirtilerden biri, internükleer oftalmoplejidir (INO). MS hastalarda diplopinin en sık nedeni olan Medial longitudinal demet lezyonları INO'ya yol açabilir. Laterale bakışta horizontal çift görme meydana gelir. Bilateral INO, MS'i kuvvetle destekleyen bir bulgudur. Blefarospazm, fasial paralizi ve miyokimi nadir de olsa görülebilmektedir

Genitoüriner sistem belirtileri: MS'li hastalarda ilk dönemlerde daha az görülen üriner sistem sorunları, ilerleyen dönemlerde her beş hastanın dördünde görülebilmektedir. Sık ve acil idrara çıkma, damlama şeklinde idrar kaçırma gibi bulgular yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir. Bu bulguların ilerlemesi halinde hidronefroz ve kronik böbrek yetmezliği meydana gelebilmektedir. Yine sık idar yolu enfeksiyonu, meydana gelebilecek diğer bir durumdur.

Cinsel işlev bozuklukları hem erkek hem kadınlarda görülebilmektedir. Erkeklerde ereksiyonu sağlama ve sürdürmede zorluk, kadınlarda ise vajinal lubrikasyonda

azalma ve cinsel istekte azalma sıklıkla gözlenen belirtilerdir. Bu belirtilerin hastalarda sorgulanmaması, beraberinde var olan ek psikiyatrik durumlarla birlikte daha da büyük sorunlara yol açabilmektedir.

Bilişsel bozukluklar: MS'li hastaların %40-70 kadarında biliş bozuklukları meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda hafıza bozuklukları, dikkatsizlik, bilgileri yavaş işleme, kavramları soyutlamak ve özetlemekte güçlükler kaydedilmektedir. MR görüntüleme de görülen total lezyon yükünün bilişsel bozukluğun derecesiyle korele olduğu düşünülmektedir. Bilişsel bozukluklara zeka ve dil işlev bozukluğunun eşlik etmemesi önemlidir.

Psikiyatrik bulgular: MS'li hastalarda affektif bozukluk sıklıkla gözlenmektedir, en sık gözlenen bulgu ise depresyondur. Depresyon kronik ve kötü prognozlu MS formlarına sekonder meydana gelmektedir. Depresyon dışında bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, öfori, anormal ağlama ve gülme atakları da gözlenebilmektedir. MS hastalarında kronik yorgunluk görülme oranı da oldukça yüksektir. Uyku sorunları ve üriner disfonksiyon gibi nedenlerle de psikiyatrik bulgular gözlenebilir. Uyku bozukluğu MS hastalarında normal toplumdaki gibi yaygın gözlenir. Sosyal çekilme, disinhibisyon ve apati gibi psikiyatrik bulgular da gözlenebilmektedir.

MS hastalarının büyük bir kısmında affektif bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan en sık görüleni ise depresyondur. Sıklıkla kronik ve prognozu kötü formlara ikincil gelişmektedir. Anksiyete, anormal gülme ve ağlama atakları bipolar bozukluk, öfori depresyondan çok daha nadir görülmekle birlikte MS hastalarında sıklıkla görülür. MS hastalarında %84 oranında kronik yorgunluk da görülmektedir. Psikiyatrik hastalıklar; uyku problemleri ve üriner disfonksiyona sekonder de ortaya çıkabilir. Uyku bozukluğu normal popülasyondan daha sık izlenir. Bunların yanında disinhibisyon, apati ve sosyal çekilme eşlik edebilir (81).

Diğer bulgular: MS hastalarında nörolojik defisitler görülebilmektedir. Özellikle gün içerisinde tekrarlayabilen ve birkaç dakika süren bu defisit atakları MS için karakteristiktir. Hemifasiyal spazm, trigeminal nevralji, ataksi, diplopi, dizartri, diseztesi, kaşıntı, tonik spazmlar ve paroksizmal ağrı en sık görülen nörolojik defisit tipleridir. Tonik spazm denilen hareket bozukluğu, ekstremitelerde distonik postürün tek taraflı hakim olduğu stereotipik ve ağrılı olabilen ataklardır. MS'li hastalardan en sık görülen ikinci hareket bozukluğu şekli tonik spazmdır. Kabızlık ve ishal atakları da, otonomik

etkilenmeye ve pelvik spastisiteye ek olarak bir kısım hastada gözlenebilmektedir.

Epilepsi de MS hastalarında görülebilen bir hastalıktır. Sıklığı %2-7.5 arasında bildirilmektedir. MS'li hastaların epilepsi gelişim riski yönünden 3 kat artmış risk altında oldukları bildirilmiştir. Genellikle kortikal ya da subkortikal lezyonlar nöbete neden olabilmektedir. Ekstremitte ağrıları hastaların %80 kadarında eşlik edebilmektedir. Ağrının nedeni, bu hastalarda sıklıkla gözlenen medulla spinalis tutulumudur.

2.1.4. Sınıflandırma

MS klinik tipleri 2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından klinik izole sendrom (KİS), progresif (kötüleşen) MS ve relapsing (ataklı) MS olarak üç başlıkta tanımlanmıştır.

Progresif relapsing hastaları progresif-aktif hastalar grubu içine alındığı için artık bu terim kullanılmamaktadır. KİS, MS'in fenotipleri arasına alınmıştır. Radyolojik izole sendrom hastaların MS fenotipi olarak belirlenmesinin sebebi ise klinik belirti ve bulgulara sahip olmamalarıdır.

KİS: Medulla spinalis tutulumu, İzole optik nöropati, beyin sapı sendromu, ve daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'de MS'i düşündürülen asemptomatik ya da semptomatik lezyonların gözleendiği, SSS'nin enflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak tanımlanmaktadır.

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Akut atakları izleyen tama yakın ve ya tam düzelme dönemleri vardır.

Progresif seyreden MS: Hastalık seyrinde özürülülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası düzelmenin az olduğu, özürülülüğün giderek arttığı atak sayısının azaldığı, ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi ve ya başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürülülük artışı gözlenebilir gözlenebilir.

*Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.

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

2.1.5. Anamnez ve Klinik Değerlendirme

Multipl skleroz tanısı, öncelikle klinik bir tanı olup anamnez ve nörolojik muayeneye dayanmaktadır. Tanının kesinleştirilebilmesi amacıyla klinik verilere ek olarak; radyolojik görüntüleme (MRG), BOS incelemeleri, elektrofizyolojik incelemeler (vizüel ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyaller, VEP ve SEP) gibi paraklinik incelemelerden yararlanılmaktadır. Öncelikli olan hastanın yakınmasının MS ile ilişkilendirilebilmesi ve atak tanımını klinik olarak karşılamasıdır. MRG tetkiki de hem tanı hem de ayırıcı tanı amacıyla mutlaka yapılmaktadır. Ayırıcı tanıda hem klinik hem de radyolojik özellikler açısından MS ile karışabilecek hastalıkların dışlanması önemlidir.

MS tanısı için 1950'lerden bu yana hem klinik hem de radyolojik kriterler oluşturulmuştur. İlk kapsamlı klinik kriterler Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965'te tanımlanmıştır. Buna göre, diğer olası tanılar dışlandıktan ve atak tarifi yapılarak hastalık bir nörolog tarafından "olası MS" olarak nitelendirildikten sonra, kesin tanı için mutlaka bulunması gereken iki ön koşul tariflenmiştir.[25]

1. En az 1 ay arayla ve 24 saatten uzun sürecek şekilde, 2 ya da daha fazla atak geçirmiş (günümüzdeki karşılığı: zamanda yayılım) ve
2. Santral sinir sisteminde birden fazla alanda tutulumla işaret eden, 2 ya da daha fazla nörolojik bulgunun olmasıdır.

1983'te bu kriterlere Poser tarafından paraklinik yöntemler dahil edilmiş ve hastalığın tanısı "klinik kesin" veya "laboratuvar destekli kesin" MS olarak yeniden betimlenmiş ve tanının güvenilirliği artırılmıştır. Uyarılmış potansiyeller, beyin omurilik sıvısı incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri paraklinik destekleyici yöntemler olarak tanımlanmıştır.[26]

MRG bulgularının yer almaması Poser ölçütlerinin en önemli eksikliğidir. McDonald poser ölçütlere MRG bulguları da eklenerek kendi ölçütleri oluşturulmuştur. [27] 2001'de, MS tanısı için yayılım kanıtı olan MRG özelliklerini içeren ölçütler önerilmiştir.[26]

Bu ölçütler 2005'te KIS tanısı konmuş hastalarda MS'e dönüşümü erken dönemde ortaya koymak amacıyla mekanda ve zamanda yayılımın MRG kanıtlarını içerecek şekilde gözden geçirilmiş ve bazı değişiklikler eklenmiştir. [28]

Buna değişikliklere göre artık klinik olarak ikinci bir atak olmasa da ilk incelemenin üzerinden 3-6 ay sonra tekrarlanan yeni MRG incelemesinde spinal kord veya beyinde

önceden bulunmayan yeni bir lezyon görülmesi de ikinci bir atak ile eşdeğer kabul edilmiştir. McDonald IP, MS tanısını koymada SSS lezyonlarının mekânda yayılımını özgül ve nesnel olarak göstermek için Barkhof/Tintore ölçütlerini kendi tanı şeması ile birleştirmiştir.

Panel buna ek olarak KIS hastalarında erken dönemde MS'e dönüşümde zamanda yayılımı göstermek için MRG ölçütlerini hazırlamıştır.

Barkhof/Tintore ölçütleri mekânda yayılımın göstergesi:

- 1 ya da daha fazla büyüyen lezyon,
- 1 ya da daha fazla infratentoriyel lezyon,
- 1 ya da daha fazla jukstakortikal lezyon,
- MRG'de 3 ya da daha fazla periventriküler lezyon varlığı şeklinde 4 maddeden oluşur.

Daha önceki ölçütlerde yer alan eşik değerinin 9 ya da daha fazla olması, T' lezyon yada büyüyen lezyonun olması ölçütleri yerine bu 4 maddeden en az 3'ünün pozitif olması kabul edilmiştir. Ayrıca gerekli T2 lezyon sayısına ulaşmak için kord lezyonlarının beyin lezyonlarına eklenebileceği belirtilmiştir.

2005'te revize edilen McDonald ölçütlerine göre; ilk klinik olay başlangıcından en az 3 ay sonra yapılan MRG'de kontrast tutan lezyon görülmesi ya da klinik başlangıcından en az 1 ay sonra yapılan MRG'de yeni T2 lezyon görülmesi zamanda yayılım kanıtı olarak tanımlanmıştır.

Mekânda yayılım için ise Barkhof-Tintore ölçütlerinden 4'ünden en az 3'ünün varlığının gerekliliği devam etmiştir. [8, 11] Fakat spinal kord lezyonu daha fazla öneme sahip olmuştur. [28] MS'te erken tanı doğruluğunu artırmak için 2006 yılında Swanton ve arkadaşları yeni MRG ölçütlerini ortaya koymuşlardır.[28] Bu yeni ölçütlere göre mekanda yayılımın kanıtı olarak MS için 4 tipik yer olan, infratentoriyel ve jukstakortikal, periventriküler, spinal kordan en az 2'sinde en az 1 lezyon olması gerekliliği vurgulanmıştır.

Multipl skleroz'un erken tanısında önemli yere sahip olan McDonald ölçütleri yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. 2005'te McDonald ölçütlerinin revizyonundan beri bu ölçütlerin basitleştirilmesi ve uygulanabilirliğinin yaygınlaştırılması ihtiyacı doğmuştur. MS'e dönüşümü daha erken saptama ve dolayısıyla erken tedavi olanağını elde etmek için 2010'da ölçütler yeniden gözden geçirilmiştir.[29] İrlanda'da Mayıs 2010'da yapılan

panel’de mekanda ve zamanda yayılımın gösterilmesi ve Latin Amerika, Asya ve pediatrik popülasyonda MS tanısının konulabilmesi gerekliliği görüşülmüştür.

Ayrıca McDonald ölçütlerinin MS’i destekleyen tipik KIS hastalarında veya SSS’nin demiyelinizan enflamatuar hastalığını düşündüren bulguları olan hastalarda uygulanabildiği vurgulanmıştır. Bu panelde özellikle MS’in ayırıcı tanısında sıklıkla soruna yol açan nöromiyelitis optika (NMO) ya da NMO spektrumundaki hastalıklar tartışılmıştır.

Eğer;

- Miyelopatide spinal kord lezyonu 3 segmentten daha uzun ve aksiyel planda primer olarak santral kısmı içeriyorsa,
- MRG’de periakvaduktal medüller lezyon kanıtı varlığında 2 günden uzun süren bulantı/ kusma gibi NMO ya da NMO spektrumundaki hastalık kuşkusu varsa,
- Optik nevrit; bilateral ve şiddetliyse ya da optik disk ödemi ya da kiazma lezyonu/altitudüenal skotom varsa, MS tanısı konulmasında dikkatli olmak gerektiği belirtilmiştir.

Bu hastalarda ayrıca serum AQP4 (aquaporin 4) varlığı araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır. Panelde KKMS tanısı konulmadan önce görsel uyarılmış potansiyel (VEP)’de bozulma, nörolojik muayene ile doğrulanan en az 1 atak varlığı ve SSS’de demiyelinizasyonla uyumlu MRG bulguları varlığının gerekliliği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bu tür değişiklikler tanıda özgüllüğü artırmadan duyarlılığı artırırken mekânda ve zamanda yayılım için gerekli olan kanıtları basitleştirmiş ve daha az sayıda MRG incelemesini gerekli kılmıştır. [28]

McDonald 2010 revizyonunun en önemli faydası ilk klinik olayda dahi eşzamanlı asemptomatik kontrast tutan lezyon varlığı ile MS tanısı koyabilme ve immünmodülatör tedaviye olabildiğince erken başlayabilme imkanı sağlamasıdır. Bütün tanı ölçütlerindeki ana hedef; lezyonların radyolojik ve klinik olarak zaman ve SSS içerisindeki yayılımını göstermektir.

MS tanısını kesin olarak koymak için ayırt edici veya patognomonik bir klinik belirti ya da laboratuvar testi ne yazık ki yoktur. Bu amaçla yıllardır tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda ilk adımların atılması 1960’lı yıllara dayanmaktadır. 1965 yılında Schumacher paneli, kesin MS tanı kriterlerinin ilk belirlendiği yerdir. Bu kriterler esasen klinik bulgulara dayanmaktadır ve ardından gelen bütün klinik tanı kriterlerinin esasını

oluşturmuştur. MS tanısında esas prensip; hastalık lezyonlarının klinik olarak zamanda ve alanda yayıldığıının gösterilmesidir. 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri, Schumacher kriterlerinin yerini almıştır. Poser kriterlerinin farkı, ek olarak laboratuvar bulgularının da tanıda yer almasıdır. Özellikle BOS'ta oligoklonal band varlığı ve MR görüntüleme ile uyarılmış potansiyellerin paraklinik tanı kanıtı olarak kabul edilmesi bu açıdan önemli bir adım olmuştur. Poser tanı kriterlerine göre MS için dört ayrı tanı sınıflaması tanımlanmıştır: klinik olarak kesin MS, klinik olarak olası MS, laboratuvar destekli olası MS ve laboratuvar destekli kesin MS.

McDonald öncülüğünde 2001 yılında toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak isimlendirilen yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırılmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısını korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır.

2001 McDonald kriterleri hastaları olası MS, MS ve MS dışı kategorilerine ayırmıştır. 2005'de uluslararası panel 4 yılda kriterlerle ilgili kanıtı dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır. Bu revize de kriterlerin temel özellikleri korunmakla birlikte BOS ve görüntüleme ile ilgili kafa karıştıran, yanlış yorumlamaya sebep olan özellikler sadeleştirilmiştir. 2010 da yapılan revize de 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunmuş duyarlılığı artırılmış, mekan ve zamanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Daha sonra gelişen teknolojiler ve elde edilen yeni veriler nedeni ile "International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis" 2016 ve 2017'de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu yayınlamışlardır.

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Tanı Kriterleri [30]

Atak	Objektif Klinik Bulgular Lezyon Sayısı	MS Tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi veya SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak
1 atak	≥2	MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi, Ek bir klinik atak veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi veya SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak ve MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi, ek bir klinik atak veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • BOS-spesifik OKB varlığı • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon

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

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

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

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

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Panel 2010 kriterlerinin klinik ve araştırmalar bazında iyi bir temele oturduğuna karar vermiş ve majör bir değişiklik yapmamıştır. 2017 revizyonunda ise MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; spinal ve infratentorial lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için asemptomatik- semptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Primer progresif MS tanısında da lezyonların asemptomatik- semptomatik ayrımı

kaldırılmıştır. Ayrıca BOS’da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. Fakat 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur. Ayrıca Panel tanı konduğunda hastalığın önceki yıldaki seyrini değerlendirilerek hastalık tipi ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir. Yine bu revizyonda da hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS” olarak kabul edilmektedir. (Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil”dir.) Radyolojik izole sendromun da şimdilik hastalık olarak tanımlanmamasını, ancak tipik KİS ortaya çıkarsa ve mekanda ve zamanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları varsa MS tanısı konulmasını önermiştir. Panel, 2010 kriterleri yayımlandıktan sonra yapılan çalışmaları değerlendirdiğinde, bu kriterlerin Ortadoğu, Latin ve Asya topluluklarında kullanılamayacağını gösteren bir veri olmadığı kanaatine varmıştır. Yine de 2017 kriterlerini uygularken MS’in daha nadir fakat NMO’nun, MS ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkların ve beslenme yetersizliklerinin daha sık görüldüğü bu topluluklarda MS tanısı koyarken daha dikkatli davranılmasını önermişlerdir

2.1.6. Prognoz ve Değerlendirme Ölçütleri

MS hastaları ataklar ve iyileşme dönemleri ile seyreden bir klinik seyir gösterirler. Bu hastaların önemli bir kısmında yıllar içinde kötüye gidiş gözlenebilmektedir. Prognozu ve gidişatı değerlendirmek için birçok parametre kullanılabilir de, özürlülük gibi önemli durumların gelişimini ayırt etmek son derece önemlidir ve bu konuda en sık kullanılan ölçek; Kurtzke tarafından geliştirilen, genişletilmiş özürlülük durum skalası (extended disability status scala, EDSS)’dir. Bu skala, sıfır (0) ile on (10) arasında değerlendirilen, sekiz sistemdeki fonksiyonel yetersizliğin ölçülmesi ile elde edilen bir skor verir. EDSS skala değerlendirmesinde 0 puan nörolojik muayenenin normal olduğunu gösterirken, 10 puan ise nörolojik ölümü işaret etmektedir. EDSS skalasında genel yaklaşım, 3.5 puan ve altındaki hastalarda minimal etkilenme/özürlülük, 3.5-6 puanı olan hastalarda orta derecede etkilenme/özürlülük ve 6 puanın üstünü ise ağır özürlülük olarak sınıflandırma şeklindedir.

EDSS skalası ile görsel fonksiyonlar, beyin sapı fonksiyonları, piramidal fonksiyonlar, serebellar fonksiyonlar, duysal fonksiyonlar, barsak-mesane fonksiyonları,

serebral fonksiyonlar ve ambulasyon skoru değerlendirilmektedir.

Bilişsel yıkım MS hastalarının yaklaşık %45'inde görülmekle beraber hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir. [15] MS'te bilişsel işlevlerden problem çözme becerisi, dikkat, kavramsallaştırma, bilgi işleme, sözel akıcılık ve çalışma belleği en yaygın etkilenen alanlardır. Dil işlevleri görece korunmuştur. [31] KIS ve MS hastaları sıklıkla fiziksel yakınmalardan dolayı hekime başvurular. Özür lülüğü değerlendirmek amacıyla EDSS kullanılır. Fakat EDSS, bilinen birçok dezavantajının yanı sıra, bilişsel işlevleri değerlendirmede yetersiz ve MS'e bağlı bilişsel bozulmayı değerlendirmekten uzaktır. Oysa MS'te bilişsel sorunlar, sıradan ölçeklerle değerlendirilemeyen, yoğun bir alanı oluşturur ve sıklıkla hekimler ve bazen de hastalar tarafından göz ardı edilir.

MS'e dönüşüm riski; düzey veren duyu kusuru olmadan tek taraflı semptom ya da bulguların olması, BOS'ta OKB varlığı ve MRG'de iki ya da daha az segment tutulumunun olması ile artar.[32, 33] Akut TM'nin yıllık insidansı 1.34-4.6/1.000.000'dur. [34, 35] Transvers miyelit/miyelopati klinik olarak; duysal egemen, parsiyel, motor ve duysal bulgularla görülür. Lhermitte belirtisi, yanı sıra barsak ve mesane disfonksiyonu, "band- benzeri" abdominal ya da göğüste basınç hissi ve akut distoniler görülebilir. Akut transvers myelit, İzole bir klinik tablo ya da MS'in ilk atağı olarak (myelopatik MS) olarak gelişebilir.[36] Yüksek EDSS skoru, pozitif aile öyküsü, yüksek IgG indeksi, beyin MRG'de anormal bulgular (%59-93) ya da anormal uyarılmış potansiyeller (% 30), BOS'ta OKB varlığı, gelecek yıllarda MS gelişmesi için risk etmenleridir[36]. Duysal bulgular ve simetrik motor, birçok düzeyde kontrast tutan lezyon varlığı, MRG'de spinal kordda ödem ise MS gelişimi açısından düşük risk oluşturur [36].

2.2. KLİNİK İZOLE SENDROM (KIS)

Diğer alternatif tanılar yokken, MS olduğunu düşündüren, santral sinir sisteminde demiyelinizasyon ve enflamasyon ile giden bir klinik durumdur.[4, 5] MS gelişirse bu durum "ilk klinik olay" adını alır. İzole optik nevrit (ON), izole parsiyel medulla spinalis ya da beyin sapı tutulumu şeklinde ortaya çıkabildiği gibi supratentoriyelya da polirejyonel başlangıçlı da olabilir.

MS, %85 oranında KIS şeklinde başlar. [9, 37] KIS; multifazik, progresif ya da monofazik seyredebilir. Postinfeksiyöz olarak da ortaya çıkabilir.[9] KIS'ten sonra MS'e dönüşüm riskini belirlemek, MS'te erken tedavinin yararları açısından çok önemlidir.[6, 7]

MS hastaları için tanıda ve tedavide sağlanan iyileşme ve geliştirmeler sayesinde, KİS'li hastalarla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Başka bir deyişle KİS hastalarına olan ilgi artmıştır.

Çalışmalar, hastalığın nedenini ve patogenezi daha iyi anlamayı, MS tanı kriterlerinin doğruluğunu ve ayırıcı tanıyı geliştirmeyi ve hem akut KİS için hem de MS ve özürllük gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülen bireylerde sonraki seyrin değiştirilmesi için hastalığı modifiye edici tedavileri değerlendirmeyi amaçlamıştır.

KİS ve MS-KİS ilişkisi, çağdaş nörolojik uygulamada, bir hastanın santral sinir sisteminde enflamatuar demiyelinizan bozukluğunu düşündüren semptom ve belirtilere sahip olduğu ilk klinik epizodu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir. KİS terimi tipik olarak, oldukça hızlı bir şekilde (2-3 hafta içinde) zirveye ulaşan akut veya subakut başlangıçlı atak geçiren genç yetişkin (20-45 yaş) hastalar için kullanılmaktadır. Bir atağın KİS olarak isimlendirilebilmesi için atak en az 24 saat sürmeli ve ensefalopatinin klinik özellikleri olmaksızın, ateş veya enfeksiyon yokluğunda bu atak meydana gelmelidir. KİS, tanımı gereği zamanda izoledir, yani monofaziktir. Klinik olarak, optik sinirde (yapılan birçok KİS çalışmasında ortak prezentasyon şekli budur), omurilikte, beyin sapında veya serebellumda veya (nadiren) serebral hemisferde lezyonu gösteren bulgularla birlikte genellikle uzayda da izole (yani, monofokal) kabul edilmektedir.

Bununla birlikte, KİS'li bazı hastaların uzayda yayılmaya dair (yani, multifokal) klinik kanıtları vardır. Klinik olarak multifokal KİS sunumları (örn., ekstansör plantar yanıtı olan optik nörit [semptomlar tek bir lezyonu gösterir, ancak belirtiler yayılmayı tanımlar] veya eş zamanlı optik nörit ve internükleer oftalmopleji [semptomlar ve belirtiler yayılmayı gösterir]) tek fokal sunumlardan daha az yaygındır.

Diğer KİS'li hastalarda belirlenemeyen topografik görünüm görülür. MS, yukarıda tanımlandığı gibi santral sinir sisteminde akut demiyelinizan, enflamatuar bir olayı düşündürmeyen ilk epizodla kendini gösterebilir ve bilişsel değişiklikler, nöbetler ve ensefalopati gibi semptomları içerebilir. MS'de 24 saatten daha uzun süren paroksizmal semptomlar, demiyelinizan bir olayın kanıtı olarak kabul edilebilir.

Hem KİS hem MS için cinsiyet dağılımı yaklaşık 2.5/1 (kadın/erkek) olarak bildirilmektedir. KİS'te yaş olarak dağılımı, MS hastalarının yaş dağılımı ile benzerdir: Hastaların %70 kadarı 20-40 yaş aralığında (ortalama 30 yaş) olup; daha genç ya da daha yaşlı kişilerde de hastalık ortaya çıkabildiği bildirilmektedir. MS'in çocukluk çağı

başlangıcı hemen hemen her zaman KİS ile görülür: yetişkin hastaların %15'inde görülen birincil ilerleyici başlangıç, çocuklarda nadirdir. Çocuklarda KİS'in klinik özellikleri yetişkinlerde görülenlere benzerdir, ancak çok odaklı sunum nadir değildir. Çocuklarda ilk klinik olay ensefalopatik özellikler içeriyorsa, KİS olarak sınıflandırılmaz ve ayırıcı tanıda akut dissemine ensefalomyelit [38] de değerlendirilmelidir. Ancak ensefalopati MS'in ilk epizodunun bir özelliği de olabilir.

MS ile ilgili olarak en iyi çalışılmış klinik izole sendrom optik nevrit olup, takip çalışmalarında hastaların %10 ila %85'inde klinik olarak tanımlanmış MS'e dönüşüm bildirilmiştir. Spinal kord KİS'li hastalarda MS'e dönüşümün %41-61 arasında değiştiği bildirilmiştir. MS gelişen beyin sapı sendromlu hastaların oranı %53 ile %60 arasında değişmektedir. Önceki çalışmalarda bildirilen bu farklı dönüşüm oranları, MS'in farklı popülasyon prevalansından kaynaklanıyor olabilir - örneğin, MS'in yüksek prevalansa sahip olduğu bölgelerde (kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika), optik nöritin MS'e dönüşme riski genellikle yüksektir. Hastalığın seyrindeki coğrafi varyasyonlara ek olarak, takip süreleri ve MS gelişmeyen hasta oranı değişkenlik göstermektedir. Hastaların bir kısmının takip sürecinde kaybedilmesi de bu oranların yanlış şekilde bildirilmesine katkı sağlıyor olabilir. Genel olarak, MS gelişme riski tüm KİS türlerinde hemen hemen aynı görünmektedir.

Tablo 1'de KİS hastalarında görülen özellikler, MS için tipik ve atipik özelliklerine göre gösterilmektedir.

Tablo 1. KİS sendromlarının MS için tipik ve atipik özellikleri
<p>Optik Sinir</p> <p><i>MS için TİPİK Özellikler</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tek gözde optik nörit• Göz hareketinde hafif ağrı• Azalmış görme keskinliği ve renkli görme• Normal disk veya hafif disk şişmesi• Semptomların başlangıcından itibaren 3 hafta içinde başlayan düzelme• Afferent pupil defekti <p><i>MS için Atipik özellikler</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Her iki gözde aynı anda optik nevrit• Ağrı olmaması veya çok şiddetli ağrı varlığı• Işık algısının yokluğu

- Şiddetli kanamalar ve eksüdalar
- Uzun süreli görme kaybı
- Vitrit ve nöretinit
- Fotofobi

Beyin Sapı veya Serebellum

MS için TİPİK Özellikler

- İki taraflı internükleer oftalmopleji
- Ataksi ve bakışla uyarılmış nistagmus
- Altıncı sinir felci (20-40 yaş arası hastalarda)
- Paroksizmal olay (en az 24 saat meydana gelir)
- Çok odaklı hastalığa dair işaretler (örn. Yüz duyu kaybı ve baş dönmesi)

MS için Atipik özellikler

- Tam eksternal oftalmopleji
- Vasküler bölge bulguları
- İzole trigeminal nevralji
- Progresif trigeminal duyusal nöropati
- Hareket bozuklukları
- Dalgalı oküler veya bulber zayıflık veya her ikisi birden

Spinal Kord

MS için TİPİK Özellikler

- Tam olmayan transvers miyelit
- Lhermitte sendromu
- Sfinkter semptomları
- Asimetrik ekstremitte kuvvet kaybı
- Sağır el
- 4 saat ile 21 gün arasında en düşük seviyeye ilerleme

MS için Atipik özellikler

- Tam transvers miyelit
- Tam Brown-Séquard sendromu
- Cauda equina sendromu
- Ön spinal arter bölgesi lezyonu
- Lokalize veya radiküler omurga ağrısı

- Progresif ve simetrik spastik paraparezi veya ilerleyici duyuşal ataksi (Posterior bölge tutulumuna bağlı)
- Tüm duyuşal modalitelerde keskin seviye
- Arefleksi

Serebral Hemisferler

MS için TİPİK Özellikler

- Hemiparezi
- Hemisensoriyel rahatsızlık

MS için Atipik özellikler

- Ensefalopati
- Epilepsi
- Kortikal körlük

2.2.1. Optik Nevrit (ON)

Olguların %8-33'ünde MS'in ilk atağı Optik nevrittir. %24-41'inde multifokal ilk atağın bir parçasıdır ve tüm MS olgularının %27-66'sında gelişir. İzole ON sonrası MS gelişme riski, çeşitli etmenlere bağlı olarak, %16-51 arasında bulunmuştur. ON sonrası MS gelişme riski, ilk 2-5 yılda belirgin artarken, sonraki yıllarda bu risk azalarak devam eder. ON; tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. MS'e dönüşüm riskini artıran bazı etmenler vardır. Bunlar; beyin MRG'de lezyonlar, beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı, genç erişkin (20-40 yaşları arasında) olma, göz hareketleriyle ağrı olması, kadın cinsiyet, yineleyen ON, minor nörolojik semptomların varlığı ya da artmış intratekal IgG üretimidir.[3]

Genç erişkinlerde akut-subakut görme kaybının en sık nedeni ON'dir. Hastalar göz hareketleriyle artan orbital ağrı, görme keskinliğinde azalma, afferent pupil defekti, diskromatopsi tablosuyla başvururlar. Genellikle papil ödemi saptanmaz. Bu durum, MS'e dönüşüm riski taşıyan ON'nin retrobulber tutulum özelliğinden kaynaklanır. Görme alanı testlerinde sıklıkla santral defektler saptanır.[39]

ON; genellikle iyi prognoza sahiptir. Tedavide yüksek doz intravenöz metil prednizolon (IVMP) kullanılır ve iyileşme hızı IVMP kullanımı ile artar.[40] ağır disk ödemi varlığı, 10 yaşından küçük olma, makuler yıldız/eksudalar, beyin MRG lezyonlarının yokluğu göz hareketleriyle ağrı olmaması, retinal veya disk hemorajileri ve normal BOS bulgularının saptanması ise azalmış risk ile ilişkilidir.[13] Normal beyin MRG'sine sahip

ON hastalarında %22 olan MS'e dönüşüm riski, olay başlangıcında 1 tane bile MS için tipik lezyon olması ile iki katına çıkar.[13]

2.2.2. Akut Transvers Miyelit

Akut transvers myelit, motor, duyuşal ve/veya sfinkter bozukluğu ile sonuçlanan heterojen bir grup enflamatuvar spinal kord bozuklukları olarak tanımlanır. Bu grupta enfeksiyonlar, maligniteye bağlı spinal patolojiler MS, NMO, radyasyon veya sistemik bağ dokusu hastalığı yer aldığı gibi etiyolojisi ortaya konmamış bir grup da vardır. Bunlarda pinal lezyonun uzun (ender olarak kısa olabilir) olması onları MS'den ayıran en önemli kriterdir. Ayrıca MS dorsal ve/veya lateral tutulum gösterirken bunlar sıklıkla santraldir.

Duyusal, motor ya da otonomik disfonksiyon şeklinde klinik bulgu veren spinal kordun inflamasyonuna bağlı tablodur. Nonkompresif akut transvers miyelopatinin etiyolojisinde; paraenfeksiyöz durumlar, gecikmiş radyasyon etkisi, sistemik otoimmün hastalıklar, spinal enfarkt ve MS yer alır.[41] Eğer bir neden bulunamıyorsa bu durumda idiyopatik transvers miyelit (TM)'den söz edilir.

2.3. KIS-MS DÖNÜŐMÜNÜ ÖNGÖREN PARAMETRELER

Klinik İzole Sendrom tanılı hastaların %85'inde, McDonald kriterlerine göre ikinci bir atak ve/veya en erken 3 ay sonra herhangi bir sürede çekilen kraniyal MRG'de yeni bir T2 hiperintens lezyonun varlığı ile kesin MS'e dönüşüm gerçekteşmektedir.[29]

BOS bulguları KIS'te MS'e dönüşüm riski açısından önemlidir. Özellikle izoelektrik odaklama yöntemi ile bakılan OKB varlığı oldukça özgüldür.[13, 42] KIS'te gözlenen BOS'ta OKB varlığı, artımış IgG değerleri gibi laboratuvar anormallikleri son yıllarda MS'e dönüşüm açısından incelenen özellikler olup intratekal IgG sentezi KIS'te ilk belirti olabilir.[14] Ayrıca son yıllarda BOS immünglobulin M (IgM) üretiminin yüksek EDSS skoru ve sık relaps ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir. [14]

Demografik özelliklerin ele alındığı çalışmalarda, KIS'i izleyen bir iki yıl içinde ikinci bir atağın gelişiminde; genç yaş, beyaz ırktan olma ve polisemptomatik klinik başlangıcın etkili olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde bilişsel etkilenmenin varlığı ve MRG'de serebral atrofinin izlenmesi MS'e dönüşüm açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.[5] Retrospektif çalışmalarda başlangıç belirtilerinin belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Optik nörit varlığında %10-85, spinal kord etkileniminde %41-61,

beyin sapı tutulumunda ise %53-60 oranında kesin MS'e dönüşüm bildirilmiştir. [5]

KİS tanılı hastaların kraniyal MRG'lerinde %50-70 oranında MS ile uyumlu T2 hiperintens lezyonlar mevcuttur. MRG lezyonlarının kesin MS'e dönüşümde önemli bir etken olduğu uzun süreli izlem çalışmaları sonucunda anlaşılmıştır. Klinik kesin MS'e dönüşüm normal kraniyal MRG'si olan hastalarda %20 düzeyinde kalırken; MRG lezyonları olan hastalarda bu oran %60-80 düzeyinde olup belirgin düzeyde yükselmektedir.[5] Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışmasında (ONTT) 15 yıl içinde, normal MRG'si olan hastalarda risk %25 oranında kalırken, en az bir T2 lezyonun izlendiği hastalarda bu oran %72'ye yükselmiştir.[43] Beyin sapı tutulumu ve transvers miyeliti olan hastalarda da, MRG lezyonları ile riskin orantılı olarak arttığı bilinmektedir.[44]

MS'e dönüşümü öngörmeye yararlı olan bir diğer belirteç olan BOS'ta izole OKB varlığı, KİS hastalarında %60-70 oranında pozitifdir. 415 KİS tanılı hastanın izlendiği Tintore ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 3 ay sonunda klinik kesin MS'e dönüşen hastalarda OKB pozitifliği %61 oranında bulunmuştur. [45] OKB pozitifliğinin ortalama 50 aylık bir süre içinde ikinci bir atak geçirme riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir. MRG lezyonu olan ve MS ile uyumlu radyolojik görünümün izlendiği hastalarda, OKB analizinin tanıya katkısı yalnızca %5-8 düzeyinde kalırken; MRG'de lezyon izlenmeyen hastalarda ise bu katkı %4'ten %23'e yükselmektedir. MRG ve BOS OKB incelemelerinin birlikte değerlendirilmesi MS'e dönüşümü ön görmede daha yüksek duyarlılığı sağlamaktadır [5, 45]

2.3.1. Serum Nörofilament Hafif Zincir (NFL)

Nörofilaman proteinleri, aksonların temel yapı iskeleti proteinleridir. Nörofilamentler, hafif (NfL), orta (NfM) ve ağır (NfH) zincir alt birimlerinden oluşan heteropolimerlerdir. Aksonal hasara neden olan patolojik süreçler, nörofilaman proteinlerinin hücre dışı boşluğa salınmasına neden olur. Bunlar daha sonra beyin omurilik sıvısına (BOS) yayılır ve periferik kana taşınır. Nörofilaman proteinlerinin seviyeleri bu nedenle aksonal hasarı ölçmek için iyi bir gösterge olabilir.

İnme, küçük damar hastalığı, HIV enfeksiyonu, kafa travması, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, omurilik yaralanması, nöromiyelitis optika ve multipl skleroz gibi çok çeşitli hastalıklarda biyolojik belirteç olarak BOS ve periferik kan nörofilaman seviyelerinin potansiyel faydası hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yakın zamana kadar, nörofilaman seviyelerinin yalnızca BOS'taki

ölçümü yapılabiliyordu, bu da yaygın şekilde kullanımını sınırlandıran bir etmendi. Bununla birlikte, periferik kan NfL seviyelerini ölçmek için ultra duyarlı enzime bağlı immünosorbent (ELISA) tekniği olan tek moleküllu dizilerin (Simoa) ortaya çıkışı, multipl skleroz dahil birçok hastalıkta bir biyobelirteç olarak NfL'nin yeniden gündeme gelmesine yol açmıştır. Nörofilamentlerin biyobelirteç olarak geçerliliği yüksek olmasına rağmen, multipl skleroz klinik deneyleri bağlamında periferik kan NfL seviyelerinin bir belirteç son noktada ne kadar kısa sürede benimsenebileceği halen kritik bir soru olarak gündemdeki yerini korumaktadır.

Nörofilament hafif zincirleri (NfL), hasar sonrası nöronlardan ve aksonlardan salınan nöronal spesifik ara proteinlerdir. BOS'ta NfL düzeylerinin hem mevcut hem de gelecekteki hastalık aktivitesinin bir biyobelirteci olduğu düşünülmektedir [46]. Tanı teknolojisindeki gelişmelerle serumda NfL seviyelerinin BOS seviyeleri ile yüksek oranda korele olduğu gösterilmiştir. Klinik ve MR görüntüleme ile tespit edilen hastalık aktivitesi ile de yakından ilişkili olan bu parametreyi BOS yerine daha pratik bir biyo-sıvı olan serumda ölçmenin güvenilir kantifikasyon sağladığı bildirilmiştir [47]. Yakın zamanda yapılan çalışmalardan elde edilen artmış kanıtlar, NfL'nin hastalık şiddeti, yakın zamandaki hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı için biyobelirteç olarak rolüne işaret etmektedir [1, 48-51].

Birkaç çalışmada, klinik sonuçların kısa vadeli bir öngörücüsü olarak serum NfL'in umut verici sonuçlar verdiğini ve 10 yıl sonrasına kadar MR değişikliklerini öngörebildiğini göstermiştir [52-56].

2.3.2. Serum YKL-40 Düzeyleri

YKL-40, 40 kDa ağırlığında, heparin ve kitin bağlayıcı glikoproteindir ve aynı zamanda insan kıkırdak glikoproteini 39 (HCgp39), 38-kDa heparin bağlayıcı glikoprotein veya kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) glikoprotein olarak da bilinir. Akut ve kronik inflamasyon, hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi, doğal immün yanıt, anjiyogenez, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Sistemik enfeksiyon, inflamatuvar hastalık ve kanser gibi durumlarda YKL-40'ın serum seviyeleri yükselmektedir [57-62]. Hem monositler / makrofajlar, nötrofiller hem de kanser hücreleri YKL-40 üretme kapasitesine sahiptir [63]. Fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır ancak YKL-40, inflamatuvar süreçlerle ilişkili çeşitli nörolojik ve nörodejeneratif

hastalıklarda beyinde ve beyin omurilik sıvısında (BOS) yükselmektedir. Yine demans vakalarında YKL-40'ın kesin karakterizasyonu bilinmemektedir.

Beyinde YKL-40, inme, lentiviral ensefalit, travmatik beyin hasarı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda artmaktadır [64-67]. YKL-40 başlangıçta makrofaj hücre serisiyle ilişkilendirilse de [68-70]; kanıtlar nöroinflamatuvar süreçler sırasında YKL-40 ekspresyonunun reaktif astrositlerde bol ve mikroglial hücrelerde residüel (kalıntı) olduğunu göstermektedir [66, 71]. Aslında, astrositik YKL-40 ekspresyonu hem akut hem de kronik nörolojik durumlarda ve Alzheimer hastalığında amiloid plakları ve nörofibriler yumakların yakınında rapor edilmiştir [71].

2.3.3. Serum HOX-B3 Düzeyleri

Homeobox proteini Hox-B3, insanlarda HOXB3 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Bu gen, Antp homeobox ailesinin bir üyesidir ve homeobox DNA bağlama alanına sahip bir nükleer proteini kodlar. Kromozom 17 üzerinde bulunan bir homeobox B genleri kümesine dahil edilmiştir. Kodlanmış protein, gelişimde yer alan bir diziyeye özgü transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Bu genin artan ekspresyonu, akut miyeloid lösemnin (AML) farklı bir biyolojik alt grubu ile ilişkilidir.

Araştırmacılar, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) yüksek homeobox proteini HoxB3 seviyelerinin MS dönüşümünü doğru bir şekilde tahmin ettiğini bulmuşlardır. Çalışmaların birinde, en az 60 ay boyunca takip edilen 42 ardışık KIS hastasından alınan veriler analiz edilmiştir. İlk tanıda alınan BOS örnekleri dondurulmuş olarak tutulmuştur. İnflamatuvar olmayan nörolojik hastalığı olan 36 kontrol grubu bireyi de çalışılmıştır. 5 yıllık takip süresince 20 hasta MS kriterlerini karşılamıştır. Kütle spektrometresi analizi KIS'li hastalarda daha yüksek olan 5 protein bulmuştur. Bunlardan sadece HoxB3 seviyeleri, MS gelişenlerde anlamlı olarak yükselmiş bulunmuştur. Regresyon analizi, 3 ng/ml'den yüksek HoxB3 seviyelerinin dönüşüm için %83 duyarlılığa ve %62 spesifiteye sahip olduğunu bulmuştur. Oligoklonal bantla (OKB) birlikte HoxB3 seviyeleri yükselen hastaların %85'inde 5 yıl içinde MS gelişmiştir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan takip edilen 30 KİS olgusunun çalışmaya dahil edilmesi, ve en az 3 yıllık takip sonucu klinik olarak kesin MS'e dönen ve KİS olarak kalan hastaların ayrıca değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu hastalar, 2015-2017 yılları arasında hastanemize başvuran ve ilk değerlendirmede venöz kan örneği alınan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamıza alınan ve hasta grubunda analiz edilen 30 hastanın 20'si (%66.7) kadın olup, 10'u (%33.3) erkektir. Yaş ve cins açısından eşleştirilmiş inflamatuvar hastalık öyküsü bulunmayan 20 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olma,
- 2017 McDonald kriterlerine göre KİS tanı kriterlerini doldurma

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 30 gün içerisinde kortikosteroid ilaç kullanımı
- MS için hastalık modifiye edici tedavi almış olmak
- Biyobelirteç düzeylerini etkileyebilecek romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım, malignite gibi ek hastalıkların bulunması
- Gebelik

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin demografik bilgileri, ilk başvuru semptomları, detaylı nörolojik muayenesi, özgeçmiş ve aile hikayesi bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar belirli aralıklarla kontrol muayeneye çağrılmıştır. İlk atak sonrası steroid gerektiren durumlarda tedaviden an az 1 ay sonra hastalardan 10 cc venöz kan örneği kuru tüpe alınmıştır. Sağlıklı kontrol olarak alınan gönüllülerden de kan örnekleri alındıktan sonra serumlar ayrılarak -80 derecede saklanmıştır. İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Nöroimmünoloji laboratuvarında hasta gruplarının serum örneklerinde YKL-40, nörofilament hafif zincir ve HOXB3 proteinleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda ELISA kitleri ile incelenmiştir.

Laboratuvar Analizi

Tüm hastaların venöz kan örneklerinden elde edilen serumları ve sağlıklı donörlerin serum örnekleri santrifüj sonrası porsiyonlandı ve analiz edilinceye kadar -80 ° C'de saklanmıştır. Serum NFL (SunRed Biotechnology Company, Şangay, Çin, Hassasiyet: 0.75 ng/mL), (YKL-40 (SunRed Biotechnology Company, 201-12-2064 Şangay / Çin, Hassasiyet: 15.257 pg/ml) ve HOXB-3 (SunRed Biotechnology Company, 201-12-5988, Şangay / Çin, Hassasiyet: 0.033 ng/ml) ELISA kitleri, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde çalışılmıştır. Bu serum proteinlerinin düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda ve çalışmaya dahil edilen olguların örneklerinde ölçülmüştür. Donör serumları kandan izole edilip çalışılincaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

Genel olarak ELISA çalışma planı şu basamaklarda yapılmıştır:

1. 96 kuyucuklu spesifik antijen ile kaplı plaklara uygun şekilde hazırlanan standart (50 mikrolitre) ve örnekler (40 mikrolitre dilüent ve 10 mikrolitre serum örneği) eklenir.
2. 45 dakika 37°C'de inkübe edilir.
3. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkanır.
4. Her kuyuya 50 mikrolitre HRP konjuge belirleyici (detection) antikor eklenir.
5. 30-60 dakika 37°C'de inkübe edilir.
6. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkanır.
7. Her kuyuya 50 mikrolitre kromojen eklenir.
8. Yaklaşık 15 dakika (özellikle standartların bulunduğu kuyulardaki renk değişimi olunca) oda ısısında inkübe edildi.
9. Her kuyuya 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklenir. Renk değişimi spektrofotometre cihazında 450 nm'de okunur ve oluşturulacak eğriye göre pg/ml cinsinden değerlendirilir.

İstatistiksel Analiz

Hastaların klinik ve demografik özellikleri ile sağlıklı kontrol olgularının yaş ve hastalık başlangıç yaşı parametreleri ANOVA testi ile, EDSS skorları Kruskal-Wallis testi ile, cinsiyet ve oligoklonal bant pozitifliği oranları ki-kare testi ile

karşılaştırılmıştır. Hastaların cinsiyet ve oligoklonal bant pozitiflik oranları ki-kare testi ile, ortalama yaş, ortalama hastalık başlangıç yaşı ve MR plak sayısı parametreleri Student t-test ile, EDSS skorları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm bu analizler için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) versiyon 25.0 kullanılmıştır. Veriler Ortanca/median olarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlılık, p değerinin 0,05'den küçük olması olarak tanımlanmıştır. Grafikler için ise GraphPad Prism 5 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda klinik izole sendrom (KIS) tanısı konan toplam 30 hasta incelenmiş ve bu hastalarda semptomların tek atakla sınırlı kalıp KIS olarak mı devam edeceği, yoksa tekrarlayıp multipl skleroz'a (MS) mı dönüşeceği incelenmiştir. Hasta grubu olarak incelenen bu 30 hastanın 20'si (%66.7) kadın olup, tüm hastaların 12'sinde klinik izole sendrom tablosu devam etmiş (1.Grup, KIS-KIS grubu), 18 hastada ise MS'e dönüşüm meydana gelmiştir (2.grup, KIS-MS grubu). Çalışmada KIS-KIS grubundaki 12 hastanın 7'si kadın 5'i erkek olup; KIS-MS grubundaki 18 hastanın ise 5'i erkek 13'ü kadındır. Çalışmaya ayrıca 10'u erkek 10'u kadın olmak üzere 20 sağlıklı kontrol (3.grup, SK grubu) da dahil edilmiş olup, bu grup ile KIS ve MS gelişen gruplar karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen KIS-KIS, KIS-MS ve sağlıklı kontrol olguları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır. KIS-KIS grubunda ortalama yaş 35.41, KIS-MS grubunda ortalama yaş 27.72 yıl ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı da 37.00 yaş olup; gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen gruplardan KIS-KIS grubundaki 12 hastanın yaş ortalaması 35.41 yıl olup, bu hastaların 2'si hariç hepsinde T2/FLAIR lezyon sayısı sıfırdır. 2 hastada ise T2/FLAIR görüntülemesinde 1'er adet lezyon saptandığı kaydedilmiştir. Hastalarda ayrıca EDSS (expanded disability status scale, yani genişletilmiş özürülük durum skalası) skorları da incelenmiştir. KIS-KIS grubundaki tüm hastalarda EDSS skoru 0 olup, NFL ortalaması 61.76, YKL-40 ortalaması 720.78, HOX-B3 ortalaması ise 5.749'dur. Bu 12 hastanın 6'sında oligoklonal band (OKB) bakılmış ve hepsinde negatif olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın ikinci grubu, KIS olarak başlayıp MS'e dönüşüm gelişen gruptur (KIS-MS grubu). Bu gruptaki 18 hastamızın yaş ortalaması 27.72 yıl, T2/FLAIR görüntülemeledeki lezyon sayısı ortalaması 12.94, EDSS skor ortalaması 2.38'dir. Çalışmamız parametreleri açısından NFL ortalama düzeyleri 65.94, YKL-40 ortalaması 1131.11, ve HOX-B3 ortalaması ise 3.38 olarak kaydedilmiştir. OKB açısından yapılan incelemede ise, 18 hastanın 13'ünde pozitif olarak kaydedildiği belirlenmiştir.

OKB pozitiflik ve negatifliği KIS ve MS açısından özel öneme sahip olduğu için; çalışmamız parametreleri ile OKB arasındaki ilişki de incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 12 KIS-KIS hastasının 6'sında OKB bakılabilmif ve hepsinde negatif bulunmuştur. Buna karşılık 18 KIS-MS hastasının 13'nde OKB bakılabilmif ve hepsinde pozitif bulunmuştur. Tüm bu hastaların tek tek NFL, YKL-40 ve HOX-B3 parametreleri incelenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. KIS-KIS ve KIS-MS hastalarında OKB durumlarına göre hastaların tek tek NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerleri

	OKB	NFL	YKL-40	HOX-B3
Klinik İzole Sendrom (KIS) olup KIS olarak kalan hastalar	Negatif	44.26	1628	7.09
	Negatif	48.87	294.1	2.899
	Negatif	108.7	344	6.452
	Negatif	53.42	333.8	5.926
	Negatif	53.03	325.4	3.126
	Negatif	57.31	301.7	6.617
KIS olarak başlayan ve Multipl Skleroz (MS) Dönüşümü olan Hastalar	Pozitif	67.02	1400	6.024
	Pozitif	57.08	795.1	3.216
	Pozitif	62.32	3064.269	2.139
	Pozitif	63.04	2243.18	5.394
	Pozitif	57.82	1083	4.678
	Pozitif	73.21	844.8	2.239
	Pozitif	118.6	732.8	2.218
	Pozitif	60.11	889.8	5.476
	Pozitif	37.5	854.6	2.157
	Pozitif	50.31	741.1	2.289
	Pozitif	82.04	842.3	2.467
	Pozitif	73.5	812.1	2.405
Pozitif	50.48	805.7	2.506	

Buna göre bu KIS-KIS grubundaki OKB negatif 6 hastanın ortalama değerleri NFL: 60.93 ± 23.82 , YKL-40: 537.83 ± 534.40 , ve HOX-B3: 5.35 ± 1.85 olarak belirlenmiştir.

KIS-MS grubundaki OKB pozitif saptanan 13 hastanın ortalama NFL: 65.61 ± 19.65 , YKL-40: 1162.21 ± 705.17 ve HOX-B3: 3.32 ± 1.48 olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel karşılaştırmada student-t-test ile yapılan analizlerde, OKB negatif olan 6 KIS-KIS hastasının ortalama NFL değeri ile OKB pozitif olan 13 KIS-MS hastasının ortalama NFL değeri arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (p: 0.342).

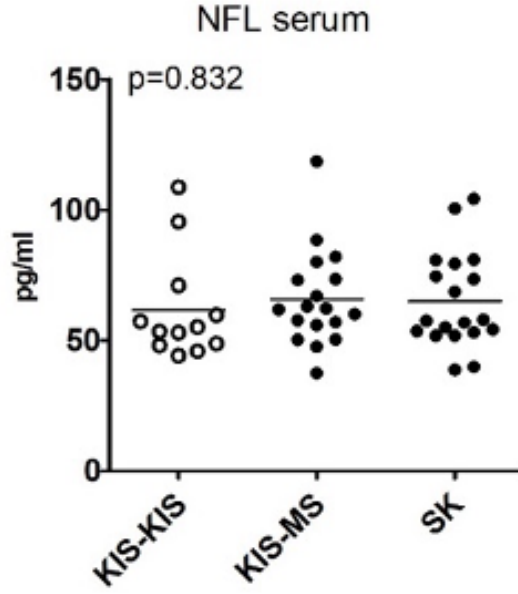
OKB negatif 6 KIS hastasının ortalama YKL-40 değerinin, OKB pozitif 13 MS hastasının YKL-40 değerinden anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir (p: 0.027).

OKB negatif 6 KIS hastasının ortalama HOX-B3 değerinin, OKB pozitif 13 MS hastasının değerinden anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p: 0.023).

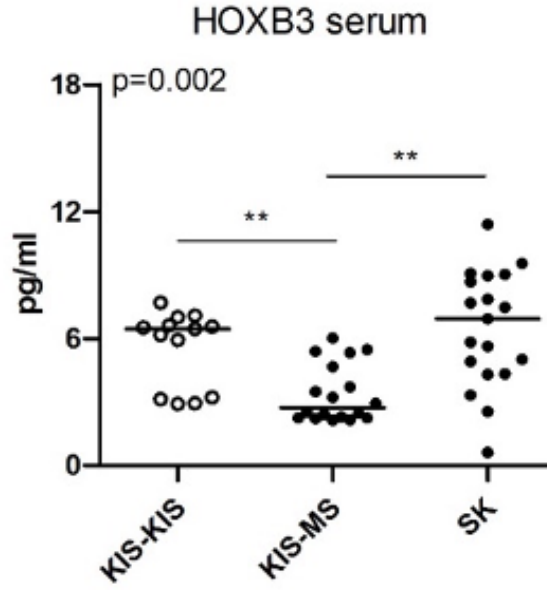
Tablo 2. KIS ve MS grupları arasında NFL, YKL-40 ve HOX-B3 ortalamalarının karşılaştırılması

	<u>KIS / OKB Negatif</u>	<u>MS / OKB Pozitif</u>	<u>P değ.</u>
NFL	60.932	65.618	0.342
YKL-40	537.833	1162.211	0.027*
HOX-B3	5.352	3.324	0.023*

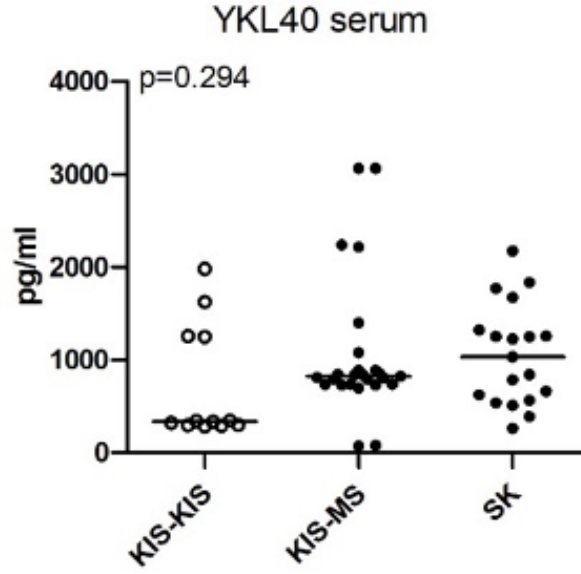
*Karşılaştırmalarda student-t testi kullanılmış olup anlamlı çıkan parametreler * ile gösterilmiştir.*



Şeki 2. Serum NFL düzeylerinin KIS-KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması. Üç grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir.



Şekil 3. Serum HOX-B3 düzeylerini nKIS- KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması. Şekilde de görüldüğü gibi hem KIS-KIS ile KIS-MS grupları arasında hem de KIS-MS ile SK grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur. KIS-MS grubunda serum HOX-B3 düzeyleri anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır.



Şekil 4. Serum YKL-40 düzeylerinin KIS-KIS, KIS-MS ve Sağlıklı Kontrol (SK) grupları arasındaki karşılaştırması. Şekilde de görüldüğü gibi üç grup arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte, KIS-KIS grubunda serum YKL-40 düzeyleri KIS-MS grubundakilerden anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda incelenen prognostik belirteçlerin sensitivite, spesifite, 1-spesifite (ya da %100-Spesifite%) değerleri ile Youden indeksi ve eğri altında kalan alan analizleri de gerçekleştirilmiştir.

Bunları kısaca tanımlamak gerekirse; sensitivite, bakılan her bir parametre için KIS hastasında MS'e dönüşümü öngörmenin düzeyi olarak tanımlanmaktadır. Bir parametrenin sensitivitesi ne kadar yüksekse, KIS hastasının MS'e dönüşümünü o kadar yüksek doğrulukta öngörebileceği anlamına gelir. Spesifite, KIS hastalarının MS'e dönüşmeme oranını doğru bir şekilde öngörme olarak tanımlanmaktadır. 1-spesifite (ya da yüzde olarak %100-spesifite%) değeri ise, MS'e dönüşmeyeceği halde, yanlış olarak MS'e dönüşeceği öngörülen KIS olgularının oranını vermektedir.

Dolayısıyla çalışmamızın her bir parametresi için bu değerlerin hesaplanması, çalışmanın tamamlayıcılığı açısından oldukça önemli görülmüştür.

Çalışmada incelenen parametreler için sınır (cut-off) değerleri ise, *Youden indeksi* adı verilen özel yöntemle hesaplanmıştır. Youden'in J istatistiği (ya da Youden indeksi), ikili (dikotom) bir tanı testinin performansını gösteren tek bir istatistiksel değerdir. Bu indeks, sensitivite ve spesifiteyi toplayarak bu değerleri 1'den çıkarır ve böylece sınır

değerin doğru bir değer olup olmadığı hakkında fikir verir.

Çalışmamızda Youden indeksi ile elde edilen sınır değerler baz alınarak yapılan incelemede, Serum NFL için 55.55 pg/mL üstü sınır (cut-off) değer olarak alındığında sensitivitesinin %77.78, spesifitesinin %41.67 olduğu ve eğri altında kalan alanın (AUC) 0.643 olduğu belirlenmiştir.

Benzer şekilde Serum YKL-40 için yapılan değerlendirmede sınır değeri 524.0 pg/mL olarak alınmış ve sensitivitesi %92.0, spesifitesi %66.67 olarak belirlenmiştir. Eğri altında kalan alan, serum YKL-40 için 0.673 olarak kaydedilmiştir.

Son olarak serum HOX-B3 için yapılan analizde sınır değeri 5.701 olarak belirlenmiş ve bu değer altı anlamlı kabul edilmiştir. Bu değere göre sensitivite %94.4, spesifite %62.93 olarak belirlenmiştir. HOX-B3 için eğri altında kalan da 0.855 olarak raporlanmıştır.

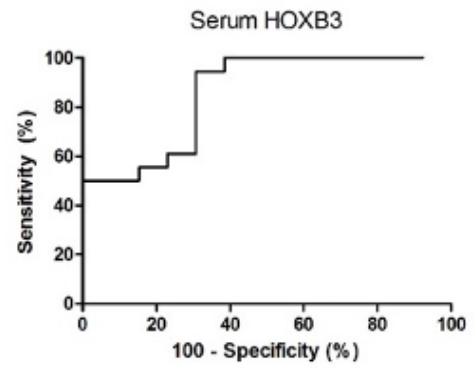
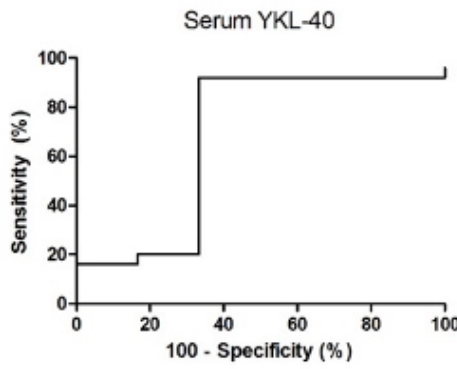
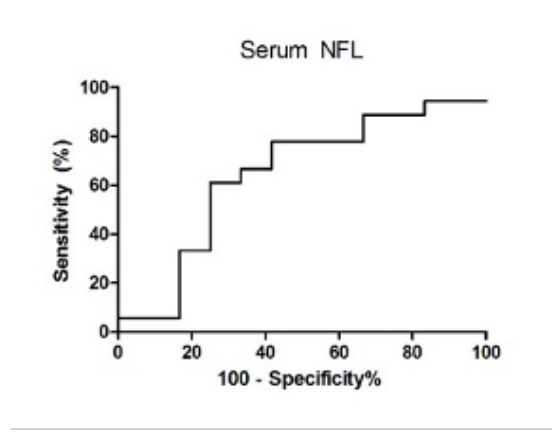
Sonuç olarak bu üç parametre içerisinde hem Youden indeksi, hem eğri altında kalan alanı hem de sensitivite ve spesifitesi en yüksek parametre, serum HOX-B3 olarak gözlenmektedir.

Veriler aşağıdaki grafik ve şekillerde detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3. Serumda prognostik biyobelirteçlerin sınır değerleri, sensitivite ve spesifite ile eğri altında kalan alan değerlendirmesi

	Sınır değeri (pg/ml)	Sensitivite	Spesifite	100-Spesifite	Youden indeksi	Eğri altında kalan alan
Serum NFL	> 55.55	77,78	58,33	41.67	0.361	0.643
Serum YKL-40	> 524.0	92,00	66,67	33.33	0.587	0.673
Serum HOXB3	< 5.701	94,44	69,23	30.77	0.637	0.855

Aşağıdaki şekilde de serum YKL-40, HOX-B3 ve NFL için sensitivite ve 100-spesifite değerlerinin grafiksel gösterimi yer almaktadır.



Şeki 5. Sınır değerlerine göre serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerleri için sensitivite ve 100-spesifite değerlerinin gösterimi.

Çalışmamızda son olarak, değerlendirilen parametrelerin, hastaların yaş, T2/FLAIR lezyon sayısı ve EDSS skoru ile olan korelasyonu incelenmiş ve bu incelemeler için p değeri ile R katsayısı elde edilmiştir.

Bu değerlendirmeye göre, serum NFL düzeyleri ile hastaların yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p: 0.582, r: -0.105). Yine serum NFL düzeyleri ile T2/FLAIR lezyon sayısı arasında da anlamlı bir korelasyon mevcut değildir (p: 0.741, r: -0.063). EDSS skoru ile serum NFL düzeyleri arasındaki korelasyon da anlamlı değildir (p: 0.720, r: 0.068).

Serum YKL-40 düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon da anlamlı bulunmamıştır (p: 0.319, r: -0.188). Serum YKL-40 ile T2/FLAIR lezyon sayısı arasında ise anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (p: 0.046, r: 0.366). EDSS skoru ile serum YKL-40 düzeyleri arasındaki korelasyon ise anlamlı değildir (p: 0.112, r: 0.297).

Tablo 4. Serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerlerinin yaş, T2/FLAIR lezyon sayısı ve EDSS Skoru ile korelasyonu, istatistiksel anlamlılık yönünden p değerleri

p değeri	NFL	YKL-40	HOX-B3
YAŞ	0.582	0.319	0.010**
T2 / FLAIR	0.741	0.046**	0.001**
EDSS SKORU	0.720	0.112	0.003**
NFL	--	0.600	0.829
YKL-40	0.600	--	0.628
HOX-B3	0.829	0.628	--

Serum HOX-B3 düzeyleri açısından inceleme yapıldığında, en anlamlı korelasyonun bu parametre açısından elde edildiği gözlenmiştir. Buna göre hastaların yaşı ile serum HOX-B3 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttur (p: 0.010, r: 0.464). Yine serum HOX-B3 ile T2/FLAIR lezyon sayısı açısından da istatistiksel açıdan anlamlı ama negatif bir korelasyon saptanmıştır (p: 0.001, r: -0.576). Son olarak serum HOX-B3 düzeyleri ile EDSS skoru arasında da anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (p: 0.003, r: -0.525).

Serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 parametrelerinin kendi aralarında korelasyon gösterip göstermedikleri de değerlendirilmiş ve bu üç parametre arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır.

Detaylı veriler Tablo'da gösterilmektedir.

Tablo 5. Serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 değerlerinin yaş, T2/FLAIR lezyon sayısı ve EDSS Skoru ile korelasyonu, korelasyon yönünden R korelasyon katsayıları

p değeri	NFL	YKL-40	HOX-B3
YAŞ	-0.105	-0.188	0.464**
T2 / FLAIR	-0.063	0.366**	-0.576**

EDSS SKORU	0.068	0.297	-0.525**
NFL	--	-0.100	-0.041
YKL-40	-0.100	--	-0.092
HOX-B3	-0.041	-0.092	--



5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminde zaman ve mekanda yayılan immün aracılı fokal demiyelinizasyon alanları ile karakterize, genç erişkinlerde sakatlıklara yol açabilen önemli bir hastalıktır [72]. Nöropatolojik kanıtlar, aksonal hasarın hastalığın erken evrelerinden beri meydana geldiğini göstermektedir [73]. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi, hastalık yönetiminde kritik öneme sahiptir. MS tanısında özellikle magnetik rezonans (MR) görüntüleme önemli bir rol oynar [74]. Ancak ek klinik ve paraklinik belirteçlerin, klinik izole sendromu (KIS) olan hastalarda hastalığın gelişimi için bağımsız prognostik faktörler olduğu bilinmektedir [75, 76]. Bununla birlikte, KIS için hastalığın serum belirteçlerine dair veriler oldukça azdır [77, 78].

KIS olgularının sadece bir kısmı yeni klinik atak ve lezyonlar geliştirerek MS kriterlerini doldurmaktadır. KIS'den MS'e dönüşümü öngören bazı faktörler olmakla beraber güvenilir ve objektif bir laboratuvar bulgusu yoktur [79]. Klinik izole sendrom (KIS) ve Multipl Skleroz (MS) olan hastalarda serumda çeşitli parametrelerin düzeyinin ölçülmesinin hastalık prognozuna dair bilgi sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çalışmamızda, KIS, MS ve sağlıklı kontrollerden oluşan üç hasta grubunda üç ayrı parametre incelenmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.

Nörofilament hafif zincirler (NFL), nöron ölümünden sonra ekstraselüler boşlukta salınan nöronların yapısal elemanlarıdır ve seviyelerinin KIS ve MS'li hastaların BOS'unda olağandışı derecede yüksek olduğu kanıtlanmıştır [38, 80-84].

Bu nedenle KIS ve MS hastalarında serumda NFL ölçümü potansiyel bir biyobelirteç olarak gündeme gelmiştir. Serumda NFL çalışılması ile ilgili literatürdeki çalışma sayısı, YKL-40 ve HOX-B3 çalışmalarına kıyasla daha fazladır.

2019 yılında Dalla Costa ve ark., yaptıkları çalışmalarında serum NFL düzeyinin KIS-MS dönüşümünü öngörmeye prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir [85]. Yazarlar 222 hastayı incelemişlerdir ve 2 yıllık takipte 141 hastada MS geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaları inceleyen araştırmacılar, yakın zamanda relaps gelişen hastalarda serum NFL düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğunu, yine bu hastalarda T2 sekans gadolinyumlu MR görüntülemeye saptanan lezyonların başlangıçtaki MR'a kıyasla arttığını saptamışlardır. Yazarlar, serum NFL düzeyi yüksek olan hastalarda relaps gelişme riskinin, serum NFL düzeyi düşük ve çok düşük hastalara kıyasla sırasıyla iki ve üç kat artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Martinez ve ark., da 2015 yılında yaptıkları araştırmalarında, beyin omurilik sıvısında NFL ölçümünün, KIS-MS dönüşümü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar, 109 KIS hastası ve 192 RRMS hastası üzerinde yaptıkları araştırmada; BOS'ta NFL düzeyi yüksek olan hastalarda KIS-MS dönüşümünün bir yıldan kısa gibi bir sürede meydana gelme riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir [86]. Disanto ve ark.da, 100 KIS hastası ve 92 sağlıklı kontrol bireyi üzerinde yaptıkları araştırmalarında; KIS hastalarında serum NFL düzeyinin daha yüksek olduğunu, ancak KIS'ın MS'e hızlı dönüşümünü ayırt edemeyeceğini bildirmişlerdir [81]

2018 yılında Hakansson ve ark., KIS ya da MS'i olan 41 hastada serum ve BOS NFL düzeylerini araştırmışlardır. Yazarlar; hastaların tamamında serum ve BOS NFL düzeylerinin korele olduğunu göstermişlerdir. Ancak hastalık aktivitesini göstermede BOS NFL düzeylerinin serum NFL düzeylerine göre daha başarılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Sözkonusu yazarlara göre, BOS NFL düzeyleri; hem yeni T2 lezyonlarının gelişimi hem de beyinde volüm kaybı ile ilişkili klinik durumları daha iyi öngörebilmektedir [87]. Benzer şekilde Fialova ve ark., KIS olup erken dönemde MS'e dönüşüm gösteren 19 hasta; KIS olup MS'e dönmeyen 20 hasta, MS olan 23 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak 32 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında; özellikle BOS'taki NFL düzeylerinin, bütün hasta gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır [88]. Bizim çalışmamızda da, serum NFL düzeylerinin ölçümü yapılmış ve KIS, MS ve sağlıklı kontrol gruplarında değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizde, KIS olan 12 hastamızda ve MS gelişen 18 hastamızda ölçülen serum NFL düzeylerinin birbirine benzer olduğu, başka bir deyişle serum NFL düzeylerinin KIS olan hastalarda MS gelişimini öngörmeye yetersiz bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Daha önceki çalışmalarda da ağırlıklı olarak BOS'ta ölçülen NFL düzeylerinin daha iyi bir öngörücü olduğu sonucuna varılmış olsa da, serum NFL düzeylerinin de KIS'dan MS'e hızlı dönüşümü öngörebileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda KIS ve MS grubundaki NFL düzeylerinin benzer çıkmasının olası sebebi, kısıtlı sayıdaki hastamız ve tek merkez deneyimi olması olabilir. Kitinaz-3-benzeri-1 protein, ya da diğer adıyla YKL-40 proteini, glial aktivasyon belirteçidir ancak aktive makrofajlar, düz kas hücreleri, tümör hücreleri gibi birçok hücrede de salgılanabilir. BOS'ta ölçülen YKL-40 düzeyinin; KIS'li hastalarda MS'e dönüşümü öngörmenin yanı sıra hastalık prognozu ve özürllülük gelişme süresi ile de

ilişkili olabileceği gösterilmiştir. [12, 13] Benzer şekilde, BOS'un yanısıra serumda da YKL-40 düzeylerinin hastalık progresyonuyla ilişkili olarak artış gösterdiği, belli bir sınıрын üzerinde olduğunda ise hastaların daha hızlı MS'e dönüştüğünü gösteren bir çalışma mevcuttur [14]. Literatürde YKL-40'ın KIS-MS dönüşümünü öngörmesi ile ilgili çalışmalar genellikle BOS'taki ölçüme odaklanmıştır. Serumda YKL-40 çalışılması ile ilgili yapılan araştırmaların sayısı oldukça azdır. Çalışmamızın verilerini karşılaştırmak için yaptığımız literatür taramasında elde ettiğimiz sonuçları burada değerlendirdik.

Biz de bu literatür verileri ışığında; KİS'li hastalarda serumda YKL-40 düzeylerinin MS'e dönüşümü öngörüp öngörmediğini belirlemek amacıyla değerlendirme yaptık. KİS ile izlenen toplam 30 hastamızın 18'inde MS'e dönüşüm meydana gelmiştir. Bu 18 hastamızın serum YKL-40 düzeyleri ortalaması 1162.11 iken, MS'e dönüşüm olmayan ve sadece KİS ile izlenen 12 hastada ise serum YKL-40 düzeyleri 537.83 olup aralarında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

Hinsinger ve ark., 2015 yılında yaptıkları çalışmada MS hastalarında YKL-40'ın tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak önemini incelemiştir. Yazarlar; KIS hastalarında yüksek BOS ve serum YKL-40 düzeylerine sahip hastalarda RRMS'ye dönüşümün daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, çalışmanın sonuç bölümünde özellikle BOS ve serum YKL-40 düzeylerinin MS hastalık evresini belirlemede ve KIS prognozunda önemli rol oynayabileceği yorumunda bulunmuşlardır [89]. Benzer bir çalışmada Perez-Miralles ve ark., primer progresif MS (PPMS) hastalarında BOS'ta YKL-40 düzeylerini araştırmışlardır. Yazarlar YKL-40'a ek olarak BOS'ta CHI3L2 ve NFL'nin de PPMS hastalarındaki gidişatı öngörmedeki rollerini incelemiştir. Çalışma sonucunda artmış YKL-40 düzeylerinin daha yüksek EDSS skorları ile ve hastalığın ilerleyişi açısından daha yüksek riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yazarlar; BOS'ta NFL düzeyleri açısından ise böyle bir ilişki bulmadıklarını raporlamışlardır. Sonuç olarak PPMS hastalarında BOS'ta yüksek YKL-40 düzeylerinin hastalığın progresyonunu öngörebileceği ve EDSS skorunun daha yüksek olması açısından risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir [90]. Bizim çalışmamızda BOS'ta parametre bakılmamış olsa da, serumda baktığımız parametrelerde özellikle YKL-40 düzeyindeki yüksekliğin KIS-MS dönüşümü gerçekleşen hastalarda anlamlı oranda daha yüksek saptanması, önceki çalışmalara benzerdir. Bu bağlamda çalışmamızın verileri, literatürle uyumludur. Çalışmamızda incelenen bir diğer parametre, serum HOX-B3 düzeyidir. Homeobox

proteini HOX-B3, insanlarda HOXB3 geni tarafından kodlanan bir proteindir. HOX-B3 çok yeni keşfedilen ve çalışılan bir protein olduğu için, KIS-MS dönüşümünü öngörmesi açısından serumda yapılmış herhangi bir çalışması yoktur, BOS düzeylerinin ölçülmesi ile ilgili çalışmalar da oldukça azdır.

2017 yılında Tüzün ve ark., en az 5 yıl boyunca takip ettikleri 42 KIS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, bütün hastalardan BOS örneği alarak incelemişlerdir. Prospektif takip sürecinde 20 hastada (McDonald kriterlerine göre) MS geliştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, KIS-MS dönüşümü olan hastalarda 72 protein saptadıklarını, ancak bunların özellikle 5 tanesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu 5 proteinin (homeobox proteini HoxB3, tümör nekroz faktör reseptörü süper ailesi üyesi 21, kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40), Kv kanalı etkileşimli protein 4 ve iduronat 2-sülfataz) içerisinde ise, özellikle HOX-B3'ün KIS-MS dönüşümü olan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, ROC eğrisi analizlerine göre ise, HOX-B3 düzeyi 3 ng/mL'den yüksek olan hastalarda, MS dönüşümünün %83 sensitivite ve %62 spesifite ile öngörülebileceğini bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca univariate Cox regresyon analizi de yapmışlar ve >3 ng/mL HOX-B3 düzeylerinin MS dönüşümü için anlamlı bir gösterge olduğu yorumunu yapmışlardır. Hem oligoklonal band pozitifliği hem de HOX-B3 yüksekliği olan hastaların %85'inde 60 ay içerisinde MS dönüşümü olduğu belirlenmiştir [91]. Bizim çalışmamızda ise eğri altında kalan alan analizine göre belirlenen sınır değerlerine göre serum HOX-B3 için sınır değeri <5.70 pg/mL olarak belirlenmiştir. Buna göre %94.4 sensitivite ve %69.2 spesifite ile KIS-MS dönüşümünün öngörülebileceği ortaya konmuştur. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumludur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle tek merkezli olarak yapılan araştırmamıza sadece 30 hasta dahil edilebilmiştir. Çalışmamızda tek atakla başvuran ve KIS olarak izlenen hastaların süreç içerisinde kaçında MS gelişeceği izlenmiştir. Her hastamızda oligoklonal band (OKB) bakılmamış olması da bir kısıtlılık sayılabilir. Bir biyobelirteç olarak OKB testi de KIS-MS dönüşümünü gösterme konusunda değerlidir ama çalışmamızda olduğu gibi tek atak geçirmiş her inflamatuvar demyelinizan hastalık olgusunda OKB bakılması güç olabilir. Bu sebeple serum-temelli biyobelirteçlerin araştırılması daha pratik ve kolay uygulanabilir oldukları için önemlidir. Biz de bu tez çalışmasında bunu ortaya koymayı hedefledik. Her ne kadar KIS-KIS grubunda OKB

bakılan tüm hastalarda negatif, KIS-MS grubunda ise bakılan tüm hastalarda pozitif olarak saptansa da, literatür verilerine göre her zaman böyle olmadığı görülebilmektedir. Yani bizim çalışmamızda, literatürle çok da uyumlu olmayan bir şekilde OKB negatiflik ve pozitifliğinin de KIS-MS dönüşümü için bir parametre oluşturabileceği şeklinde bir çıkarım yapılması olasıdır, ancak bu sonucun dikkatli yorumlanması önerilir. Çalışmamızda serum NFL, YKL-40 ve HOX-B3 çalışılmıştır ancak BOS'ta bu parametrelerin düzeyine bakılmamıştır. Bu da bir başka kısıtlama olarak kabul edilebilir. Yine de tüm bu kısıtlamalarına rağmen çalışmamızda özellikle serum YKL-40 ve HOX-B3 parametrelerinin KIS-MS dönüşümü açısından önemli parametreler olarak kullanılabilmesi sonucuna varılması önemlidir. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

İleride yapılacak çalışmalarda daha büyük hasta gruplarında bu parametrelerin daha ayrıntılı bir şekilde çalışılması, seruma ek olarak BOS'ta da düzeylerine bakılması, serum ve BOS değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığının belirlenmesi ile bu parametrelerin KIS ve MS tanısı ile prognozundaki önemi daha net şekilde anlaşılacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda serum-temelli biyobelirteçlerin KIS hastalarında ve KIS-MS dönüşümünü öngörmeye rolleri araştırılmıştır. Özellikle serumda NFL, YKL-40 ve HOX-B3 parametrelerinin incelendiği çalışmamızda, serum YKL-40 ve HOX-B3 düzeylerinin KIS-MS dönüşümünü başarılı bir şekilde öngörebildiği belirlenmiştir. Bu parameteler içerisinde en güçlü ilişki HOX-B3 ile KIS-MS dönüşümü arasında saptanmıştır. Ek olarak serum YKL-40 düzeyinin de MS gelişen hastalarda anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda MS hastalarından bakılabilen tüm hastalarda OKB pozitifliği saptanması, yine bakılabilen tüm KIS hastalarında OKB'nin negatif saptanması kafa karıştırıcı bir sonuç olabilir. OKB pozitiflik ya da negatifliği önemli bir parametre olsa da, KIS-KIS ve KIS-MS ayrımını yapabilmesi diğer parametrelere göre daha düşük bir ihtimaldir. Kaldı ki çoğu KIS hastası sadece bir inflamatuvar demiyelinizan atak geçirmektedir ve bu hastaların hepsinde OKB incelemesi yapmak her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bunun yerine serumda çalışılabilecek parametrelerin incelenmesi daha önemlidir. Bizim çalışmamızda da bu amaçla serum-temelli biyobelirteçlerin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bazı kısıtlamalarına rağmen çalışmamızın verileri büyük ölçüde literatürle uyumludur. Özellikle serum HOX-B3 düzeyleri ile KIS-MS dönüşümü arasındaki yüksek korelasyon dikkatleri çekmektedir. Çalışmamızda HOX-B3'ün yanısıra serum YKL-40 düzeyleri ile de anlamlı ilişki belirlenmiş olsa da, serum NFL düzeylerinin KIS-MS dönüşümünü öngörmeye yeterince başarılı olamadığı sonucuna varılmıştır.

İleride yapılacak çalışmalarda daha büyük hasta gruplarında bu parametrelerin daha ayrıntılı bir şekilde çalışılması, seruma ek olarak BOS'ta da düzeylerine bakılması, serum ve BOS değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığının belirlenmesi ile bu parametrelerin KIS ve MS tanısı ile prognozundaki önemi daha net şekilde anlaşılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kuhle, J., et al., Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 2015. 84(16): p. 1639-1643.
2. Noseworthy, J.H., Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*, 1999. 399(6738): p. A40-A47.
3. Daroff, R.B., et al., *Neurology in clinical practice*. 2012: Elsevier Health Sciences.
4. Brex, P., et al., Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology*, 1999. 53(6): p. 1184-1184.
5. Miller, D., et al., Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 2005. 4(5): p. 281-288.
6. Jacobs, L.D., et al., Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(13): p. 898-904.
7. Kappos, L., et al., Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(7): p. 1242-1249.
8. Barkhof, F., et al., Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 1997. 120 (Pt 11): p. 2059-69.
9. Jacobi, C., et al., Prospective combined brain and spinal cord MRI in clinically isolated syndromes and possible early multiple sclerosis: impact on dissemination in space and time. *European journal of neurology*, 2008. 15(12): p. 1359-1364.
10. Swanton, J., et al., Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2010. 16(2): p. 156-165.
11. Tintoré, M., et al., Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2000. 21(4): p. 702-706.
12. Diener, H. and S. Nitschmann, Glatiramer acetate in patients with clinically isolated multiple sclerosis syndrome: PreCISe study. *Der Internist*, 2010.

51(6): p. 793-794.

13. Thrower, B.W., Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology*, 2007. 68(24 suppl 4): p. S12-S15.
14. Paolino, E., et al., A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1996. 60(5): p. 572-575.
15. Amato, M.P., et al., Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of neurology*, 1995. 52(2): p. 168-172.
16. Reich D, L.C., Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169–80.
17. Baranzini SE, O.J., The genetics of multiple sclerosis. From 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet*, 2017. 2017; 33: 960–70.
18. Belbasis L, B.V., Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis, an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263–73.
19. Palace J, D.M., Bregenzer T, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol* 2015; 14: 497–505.
20. Wallin, M.T., Culpepper, W. J., Nichols, E., Bhutta, Z. A., Gebrehiwot, T. T., Hay, S. I., Mokdad, A. H. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(3), 269-285.
21. Sawcer, S., The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*, 2008. 131(12): p. 3118-3131.
22. McFarland, H.F. and R. Martin, Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*, 2007. 8(9): p. 913-919.
23. Newman, M., *Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis*, Randall T. Schapiro, Demos Medical Publishing, New York (2003), 198 pages, Illus., \$19.95, ISBN: 1-888799-78-1. 2005, Elsevier.

24. Kansu T. Multipl Skleroz'da Nöro-oftalmolojik Belirtiler. Türkiye Klinikleri – Nöroloji
25. Karussis, D., H.L. Weiner, and O. Abramsky, Multiple sclerosis vs Lyme disease: a case presentation to a discussant and a review of the literature. *Multiple Sclerosis Journal*, 1999. 5(6): p. 395-402.
26. Poser, C.M., et al., New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1983. 13(3): p. 227-231.
27. McDonald, W.I., et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2001. 50(1): p. 121-127.
28. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2005. 58(6): p. 840-846.
29. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 2011. 69(2): p. 292-302.
30. Thompson, A.J., et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 2018. 17(2): p. 162-173.
31. Archelos, J.J., M.K. Storch, and H.P. Hartung, The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2000. 47(6): p. 694-706.
32. Ford, B., D. Tampieri, and G. Francis, Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology*, 1992. 42(1): p. 250-250.
33. Sharief, M.K. and E.J. Thompson, The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and*

- the Child Neurology Society, 1991. 29(2): p. 147-151.
34. Berman, M., et al., Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology*, 1981. 31(8): p. 966-966.
 35. Jeffery, D.R., R.N. Mandler, and L.E. Davis, Transverse myelitis: retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Archives of neurology*, 1993. 50(5): p. 532-535.
 36. Sellner, J., et al., Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 2008. 15(4): p. 398-405.
 37. Jh, N., Lucchinetti C. Rodriguez M. Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343: p. 938-52.
 38. Teunissen CE, I.E., KhademiM, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:1322–1329. .
 39. Olenina, L., I.P. Patel, and A.P. Portal, Health Information Optic Neuritis.
 40. Costello, F., Optic neuritis: The role of disease-modifying therapy disease-modifying therapy in this clinically isolated syndrome. *Current treatment options in neurology*, 2007. 9(1): p. 48-54.
 41. De Seze, J., et al., Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain*, 2001. 124(8): p. 1509-1521.
 42. Masjuan, J., et al., Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*, 2006. 66(4): p. 576-578.
 43. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 2012. 11(2): p. 157-169.
 44. Minneboo, A., et al., Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 2004. 61(2): p. 217-221.
 45. Tintoré, M., et al., Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(6): p. 968-972.
 46. Teunissen, C.E.K., M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 18, 552–556 (2012).
 47. Teunissen, C.E. and M. Khalil, Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012. 18(5): p. 552-556.

48. Kuhle, J., 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. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016. 22(12): p. 1550-1559.
49. Disanto, G., et al., Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 2017. 81(6): p. 857-870.
50. Varhaug, K.N., et al., Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2018. 5(1).
51. Thebault, S., et al., High serum neurofilament light chain normalizes after hematopoietic stem cell transplantation for MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2019. 6(5): p. e598.
52. Chitnis, T., et al., Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Annals of clinical and translational neurology*, 2018. 5(12): p. 1478-1491.
53. Dalla Costa, G., et al., Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2019. 92(7): p. e733-e741.
54. Barro, C., et al., Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 2018. 141(8): p. 2382-2391.
55. Siller, N., et al., Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019. 25(5): p. 678-686.
56. Cantó, E., et al., Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. *Jama Neurology*, 2019. 76(11): p. 1359-1366.
57. Chupp, G.L., et al., A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(20): p. 2016-2027.
58. Malinda, K.M., et al., Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Experimental cell research*, 1999. 250(1): p. 168-173.
59. Hakala, B., C. White, and A. Recklies, Human cartilage gp-39, a major

- secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *Journal of Biological Chemistry*, 1993. 268(34): p. 25803-25810.
60. Shackelton, L.M., D.M. Mann, and A.J. Millis, Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(22): p. 13076-13083.
 61. Rathcke, C.N. and H. Vestergaard, YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 2009. 8(1): p. 1-7.
 62. Rehli, M., S. Krause, and R. Andreesen, Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*, 1997. 43(2): p. 221-225.
 63. Nielsen, A.R., et al., IL-6, but not TNF- α , increases plasma YKL-40 in human subjects. *Cytokine*, 2011. 55(1): p. 152-155.
 64. Comabella, M., et al., Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain*, 2010. 133(4): p. 1082-1093.
 65. Bonne-Barkay, D., et al., YKL-40 expression in traumatic brain injury: an initial analysis. *Journal of neurotrauma*, 2010. 27(7): p. 1215-1223.
 66. Bonne-Barkay, D., et al., In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases. *Journal of neuroinflammation*, 2010. 7(1): p. 34.
 67. Bonne-Barkay, D., et al., YKL-40, a marker of simian immunodeficiency virus encephalitis, modulates the biological activity of basic fibroblast growth factor. *The American journal of pathology*, 2008. 173(1): p. 130-143.
 68. Johansen, J.S., et al., YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1999. 42(12): p. 2624-2630.
 69. Junker, N., et al., Expression of YKL-40 by peritumoral macrophages in human small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005. 48(2): p. 223-231.

70. Létuvé, S., et al., YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *The Journal of Immunology*, 2008. 181(7): p. 5167-5173.
71. Bonnef-Barkay, D., et al., Astrocyte and macrophage regulation of YKL-40 expression and cellular response in neuroinflammation. *Brain pathology*, 2012. 22(4): p. 530-546.
72. Thompson AJ, B.B., Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–173.
73. Trapp BD, P.J., Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278–285.
74. Young IR, H.A., Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063–1066.
75. QDalla Costa G, P.G., Messina MJ, et al. Clinical significance of the number of oligoclonal bands in patients with clinically isolated syndromes. *J Neuroimmunol* 2015;289:62–67. .
76. Martinelli V, D.C.G., Messina MJ, et al. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand* 2017;136:454–461.
77. Fuchs, E. and D.W. Cleveland, A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science*, 1998. 279(5350): p. 514-519.
78. Yabe JT, C.T., Wang FS, et al. Neurofilaments consist of distinct populations that can be distinguished by C-terminal phosphorylation, bundling, and axonal transport rate in growing axonal neurites. *J Neurosci* 2001;21:2195–2205. .
79. Tintore M, O.-R.S., Río J, Arrambide G, et.al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1368-1374.
80. Khalil M, E.C., Langkammer C, et al. CSF neurofilament and N-acetylaspartate related brain changes in clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013;19:436–442. 10.
81. Disanto G, A.R., Dobson R, et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry 2016;87:126–129. .
82. Hakansson I, T.A., Cassel P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2017;24:703–712. .
 83. Modvig S, D.M., Horwitz H, et al. Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers for inflammation, demyelination and neurodegeneration in acute optic neuritis. *PLoS One* 2013;8:e77163. .
 84. Arrambide G, E.C., Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology* 2016;87:1076–1084.
 85. Dalla Costa, G., Martinelli, V., Sangalli, F., Moiola, L., Colombo, B., Radaelli, M., Comi, G. (2019). Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 92(7), e733-e741.
 86. Martinez MA, O.B., Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21:550–561.
 87. Håkansson, I., Tisell, A., Cassel, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Lundberg, P., Dahle, C., Vrethem, M., & Ernerudh, J. (2018). Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 209. .
 88. Fialová, L., Bartos, A., Svarcová, J., Zimova, D., Kotoucova, J., & Malbohan, I. (2013). Serum and cerebrospinal fluid light neurofilaments and antibodies against them in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 262(1-2), 113–120.
 89. Hingsinger, G., Galéotti, N., Nabholz, N., Urbach, S., Rigau, V., Demattei, C., Lehmann, S., Camu, W., Labauge, P., Castelnovo, G., Brassat, D., Loussouarn, D., Salou, M., Laplaud, D., Casez, O., Bockaert, J., Marin, P., & Thouvenot, E. (2015). Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(10), 1251–1261. .
 90. Pérez-Miralles, F., Prefasi, D., García-Merino, A., Gascón-Giménez, F., Medrano, N., Castillo-Villalba, J. & Maurino, J. (2020). CSF chitinase 3-like-1 association with disability of primary progressive MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(5). .

91. Tuzun, E., Karaaslan, Z., Timirci-Kahraman, O., Ulusoy, C., Kucukali, C. I., Gunduz, T., & Eraksoy, M. (2017, October). HoxB3, a novel biomarker that predicts conversion to multiple sclerosis. In MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (Vol. 23, pp. 428-429).



8. EKLER

8.1. ETİK KURUL ONAYI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

179 KARAR					
Prof. Dr. Yusuf TAMAM, Asist. Dr. Betül GENEŞ isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Klinik izole sendromda prognostik biyobelirteçlerin araştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Investigation of prognostic biomarkes in clinically isolated syndrome" planned by Yusuf TAMAM, Betül GENEŞ has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 15.03.2019		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ/ MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com