



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

www.noroimmunolojidernegi.org



ISSN 3023-6622

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Temmuz 2026 Sayı: 1





Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

künyemiz

Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Recai Türkoğlu (Başkan yardımcısı)

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz (Sayman)

Prof. Dr. Pınar Topaloğlu (Sekreter)

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Dr. Öğr. Üyesi Ahmed Serkan Emekli

Denetleme Kurulu

Dr. Mine Sezgin (Başkan)

Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot

Doç. Dr. Esme Ekizoğlu Turgut

Editöryal Kurul

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Prof. Dr. Recai Türkoğlu

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz

İlgi Alanlarımız

Klinik ve Temel Nöroimmunoloji

Yayın Türü

Yerel Süreli Yayın

ISSN: 3023-6622

Grafik Tasarım ve Uygulama

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 530 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

Online Yayın Tarihi

Temmuz 2026

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Temmuz 2026

Sayı: 1

İÇİNDEKİLER

- | | |
|----|--|
| 4 | İMMÜNOGLOBULİN G4 (IgG4) İLİŞKİLİ NÖROLOJİK HASTALIKLAR
Mert Göbel, Rabia Gökçen Gözübatık Çelik |
| 8 | MULTİPL SKLEROZDA SPİNAL KORD ATROFİSİ
Cansu Köseoğlu Toksoy, Murat Kürtüncü |
| 12 | MULTİPL SKLEROZDA ATAK İLİŞKİLİ KÖTÜLEŞME VE ATAKTAN BAĞIMSIZ PROGRESYON
Taha Burak Ayaz, Murat Kürtüncü |
| 16 | MULTİPL SKLEROZDA YENİ HEDEF: REMİYELİNİZASYON
Hazal Ceren Manazoğlu, Murat Kürtüncü |
| 23 | NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR: ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ, KLİNİK KULLANIMI VE SINIRLILIKLARI
Elif Dilsiz, Vuslat Yılmaz |



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

İMMÜNOGLOBULİN G4 (IgG4) İLİŞKİLİ NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Mert Göbel, Rabia Gökçen Gözübatık Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul

Giriş

İmmünooglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık, lenfositler ve plazma hücreleri ile yaygın doku infiltrasyonu ile karakterize birçok organı tutabilen, inflamatuvar, immün aracılı, fibrotik bir hastalıktır. Çeşitli boyutlarda sklerotik kitlelerin gelişmesine yol açan bu durum tüm organları farklı ya da eş zamanlı etkileyebilmektedir (1). Hastalık ilk kez 2001 yılında Japon Hamano ve ark. (2) tarafından otoimmün sklerozan pankreatitle birlikte serumda yüksek IgG4 düzeyleri olan 20 hastada saptanmış ve “IgG4 ilişkili hastalık” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamadan sonra aynı immünojenik mekanizma ile birçok organ tutulumunun varlığı saptanarak multisistem bir hastalık olduğu gözlenmiştir. Lenfositlerin doku infiltrasyonu ve dokulardaki fibrosklerotik değişiklikler tüm organ tutulumlarındaki en iyi belirteçlerdir. Günümüzde nadir görülen hastalıklar grubunda yer almakta ve klinik spektrumlar net anlaşılamamıştır.

Epidemiyolojik verilerin birçoğu Japonlardan bildirilen çalışmalarda yer almakta olup insidansı 100.000’de 0,28–1,08 kişidir. Hastalık görülme yaşı 50–70 yaş arasında pik yaptığı bilinse de nadir olarak pediatrik grupta da bildirilmiştir. Tüm klinik spektrumlara bakılacak olursak erkek tutulum belirgin olsa da organ tutulumuna bağlı kadın-erkek egemenliği değişmektedir (3). Yakın dönemli ABD merkezli bir çalışmada prevalansın 5,3/100.000 iken, insidans 1,4/100.000 olarak bildirilmiştir (4). Bilinen değiştirilebilir tek risk faktörü sigaradır.

Histopatogenez

IgG4 ilişkili hastalık, immün sistemin anormal regülasyonu sonucu gelişen, B ve T lenfositleri arasındaki karmaşık etkileşimlere dayalı bir fibro-inflamatuvar süreçtir. Hastalığın başlangıcında antijenik bir tetiklenme sonrasında aktive olan T-foliküler

yardımcı hücreleri, interlökin 4 (IL-4), IL-10 ve IL-21 gibi sitokinleri salgılayarak B hücrelerinin IgG4 alt tipine değişimini uyarır. Bu süreç sonucunda olgunlaşmış IgG4 üreten plazma hücreleri dolaşıma geçer ve hedef dokularda birikir. Doku düzeyinde görülen temel patolojik tablo, IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu, storiform tip fibrozis ve obliteratif flebit şeklindedir (5,6).

B hücrelerinden türeyen plazmablastların ve olgun plazma hücrelerinin sayısının artışı, hastalık aktivitesiyle yakından ilişkilidir. CD4+ sitotoksik T hücreleri de patogeneze merkezi rol oynar; bu hücreler SLAMF7, perforin, granzim B, interferon gama ve dönüştürücü büyüme faktörü beta gibi moleküller salgılayarak fibroblast aktivasyonuna ve doku sklerozuna yol açar. Ayrıca M2 fenotipindeki makrofajlar, fibrozisin devamında etkin rol oynar (7).

Otoantijenik hedefler—örneğin galektin-3, annexin A11, karbonik anhidraz ve amilaz α 2A—bazı organ tutulumlarında tanımlanmıştır; ancak bu antijenlerin tüm hastalık spektrumundaki rolü henüz net değildir. Genetik yatkınlık açısından, HLA-DRB1 ve Fc γ RIIb bölgesinde duyarlılık alelleri bildirilmiştir (8). Sonuç olarak IgG4 ilişkili hastalık, B hücrelerinin anormal aktivasyonu, T hücre aracılı fibrogenik yanıt ve immün düzenleyici sitokinlerin birlikte rol aldığı bir hastalıktır.

IgG4 ilişkili hastalığın histopatolojik görünümü oldukça karakteristiktir ve tanıda altın standart kabul edilir. Tipik bulgular lenfoplazmositer infiltrasyon, storiform tip fibrozis ve obliteratif flebit üçlüsüdür. Bu özelliklerin birlikte görülmesi, hastalık için yüksek özgüllük taşır. İnfiltrasyonda IgG4 pozitif plazma hücrelerinin sayısı genellikle artmıştır (alan başına >10–50 hücre) ve IgG4/IgG oranı çoğu zaman %40’ın üzerindedir (9).

Fibrozis, düzensiz yerleşimli fibroblast ve kollajen liflerinin oluşturduğu “tekerlek teli” benzeri (storiform)

bir düzen gösterir. Obliteratif flebit, damar lümeninin plazma hücreleri ve fibroblastlarla tıkanmasıyla karakterizedir; buna sıklıkla eozinofilik infiltrasyon eşlik eder. Hastalığın aktif evresinde lenfoplazmositer yoğunluk belirgin, geç evrede fibrotik komponent baskın hale gelir (10).

Bu histolojik özellikler, organlar arasında küçük farklılıklar gösterebilse de, pankreas, böbrek, dura ve salivaryal dokularda aynı fibroinflamatuvar paterni paylaşır. Histopatolojik tanı, serolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde yüksek tanısal doğruluk sağlar.

Klinik Belirtiler ve Tanı Kriterleri

Hastalığın semptomları ve bulguları tutulan organa göre çok çeşitli olmakla birlikte hastaların yaklaşık %60–90'ında birden fazla organ tutulum bulguları görülebilir. Hastalıktan tutulan organda muayenede ya da görüntülemelerde saptanabilen tümör benzeri lezyonların varlığı ile şüphelenilir.

Pankreas en sık tutulan organdır. Otoimmün pankreatit şeklinde olan tabloda sarılık, kaşıntı, steatore, karın ağrısı görülebilir. Safra yolları tutulumu ile sklerozan kolanjit tablosu gelişebilmektedir. Submandibular, parotis, sublingual tükürük bezlerinin tutulumu asimetrik şişlik şeklinde inflamasyon ve kitle ile karakterizedir. Akciğerde oluşan nodüler lezyonların malignitelerden, granülomatöz hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Fibröz mediastinit ve böbrek tutulumu da geri planda da olsa IgG4 ilişkili sendromlar arasındadır. Pankreas tutulumu ile birlikte en sık görülebilen bir diğer tutulum paterni retroperitoneal fibroziste ise karın ağrısı, yan ve bel ağrısı, alt ekstremitte ödemi, üriner sistem semptomları görülmektedir (11-13). Bu sistemik tutulumların yanında görece daha az sıklıkta görülen nörolojik sistem tutulumları oftalmik hastalık, hipertrofik pakimenenjit, hipofizit ve periferik sistem tutulumları şeklinde sıralanabilir. Bu nadir durumlar aşağıda detaylandırılmıştır.

IgG4 İlişkili Oftalmik Hastalık

IgG4 ilişkili oftalmik hastalık genellikle subakut başlangıçlı, çoğunlukla bilateral fakat asimetrik seyredebilen, lakrimal bezlerin belirgin büyümesi ile karakterize orbitopati şeklinde ortaya çıkar ve klinik çoğunlukla ağrısız, sert bir kitleleşme ile kendini gösterir; buna ek olarak periorbital şişlik, kapak ödemi, proptozis, nadiren orbital ağrı, göz hareketlerinde kısıtlılık ve diplopi görülebilir. Hastaların bir kısmında infraorbital sinir tutulumu (V2) bulunur ve bu durum

yanakta hipoestezi ile sonuçlanabilir; trigeminal sinir dallarının tutulumuna bağlı nöropatik yüz ağrısı veya orbitanın derininde baskı hissi görülebilir. Lakrimal bez dışı orbital yapıların tutulumu—ekstraoküler kaslar, çiğneme kasları, retrobulber yağ dokusu, pterigopalatin fossa boyunca genişleme—tümör benzeri kitle görüntüsü nedeniyle çoğu zaman lenfoma veya granülomatöz hastalıkları taklit eder (14). Görme kaybı çoğunlukla geç dönemlerde gelişir ve kompresyonel optik nöropatiye, orbital apex sendromuna veya yaygın fibrotik süreçlere bağlı olabilir. Klinik seyir genellikle sistemik katılım ile birlikte; hastaların önemli bir bölümü eş zamanlı olarak parotis, submandibular bez, tiroid, sinüsler veya böbrek tutulumu ile başvurabilir. Hastalık tedaviye oldukça duyarlıdır; kortikosteroidlere dramatik yanıt sıktır, ancak relaps eğilimi yüksek olduğundan kronik ve dalgalı bir klinik tablo oluşturabilir (15).

IgG4 İlişkili Hipertrofik Pakimenenjit

IgG4 ilişkili hipertrofik pakimenenjit genellikle subakut başlangıçlı, ilerleyici baş ağrısı ile karakterizedir ve çoğu olguda lokalize veya diffüz dural kalınlaşma, kraniyal sinirlerin kompresyonu ve intrakraniyal basınç artışı bulguları ile seyreder. Baş ağrısı genellikle donuk, inatçı ve derin karakterde olup, anatomik tutulumun olduğu bölgeyle ilişkili lokalizasyon gösterir; lezyonun kafa tabanına yakın yerleşimi durumunda özellikle I, II, III, IV, V ve VI. kraniyal sinirler etkilenebilir. Klinik tabloya diplopi, trigeminal nevralji benzeri yüz ağrısı, işitme azlığı, tinnitus, vertigo veya optik nöropati eşlik edebilir. Bazı hastalarda epileptik nöbetler, ense sertliği, ataksi veya yürüme bozukluğu görülebilir; spinal tutulumda radikülopati ve miyelopati eklenebilir. Tutulum çoğu zaman diğer IgG4 ilişkili hastalık organ bulgularıyla birlikte olur, ancak pakimenenjit izole de seyredebilir ve bu durumda tanı genellikle gecikir (16). Dural kalınlaşma radyolojik olarak granülomatöz enfeksiyonlar, meningiom, metastaz veya vaskülitlerle karışabilir. Klinik seyir tedavi edilmezse fibrotik ve irreversible dural sklerozis ile sonuçlanabilir; buna karşın erken dönemde kortikosteroidler ile belirgin klinik ve radyolojik düzelme tipiktir. Relaps riski yüksektir ve sistemik tutulum ile paralellik gösterebilir (17).

IgG4 İlişkili Hipofizit

IgG4 ilişkili hipofizit çoğunlukla erkeklerde, ileri yaşta görülen, subakut hipofiz büyümesi, hipofiz sapı kalınlaşması ve değişen derecelerde hipopitüitarizm

ile seyreden bir klinik tablodur. Hastalık sıklıkla baş ağrısı, görme bulanıklığı, bitemporal hemianopsi veya optik kiazma basısına bağlı diğer görme alanı defektleri ile başlayabilir; bazı olgularda ciddi baş ağrısı tek bulgu olabilir. Hastaların çoğunda ön hipofizer hormon eksiklikleri (adrenokortikotropik hormon, tiroid stimulan hormon, gonadotropin, büyüme hormonu) gelişir ve buna bağlı yorgunluk, kilo kaybı, hipotansiyon, hipotiroidi, hipogonadizm veya hiponatremiyle başvurabilirler. Posterior hipofiz tutulumu diabetes insipidus ile sonuçlanabilir ve bu durum IgG4 hipofizitte sık görülen bir özelliktir (18). Klinik seyir heterojendir; bazı hastalarda yalnızca hafif hormon eksiklikleri varken, bazılarında agresif kitle etkisi ve ciddi panhipopitüitarizm gelişebilir. Hipofizit çoğu zaman sistemik tutulumun bir parçasıdır ve eşlik eden orbital hastalık, sialoadenit, retroperitoneal fibrozis veya pankreatit tanıda önemli ipuçları sağlar. Tedaviye kortikosteroid yanıtı dramatiktir, hipofiz kitle boyutu hızla küçülür, ancak hormon eksikliklerinin geri dönüşü her zaman tam değildir (19).

IgG4 İlişkili Periferik Sistem Tutulumu

IgG4 ilişkili periferik sinir sistemi tutulumu genellikle epinörium boyunca gelişen fibroinflamatuvar süreç sonucu oluşan, yavaş ilerleyici, genellikle ağrısız ve kitleleşme ile seyreden bir nöropati tablosudur. Klinik çoğunlukla tek bir sinirin nodüler kalınlaşması, palpabl kitle ve buna bağlı fokal hipoestezi veya parestezi ile ortaya çıkar; nadiren motor defisit eşlik eder. Trigeminal sinir dallarının tutulumu yüz ağrısı, uyuşukluk ve orbital semptomlarla birliktedir ve sıklıkla malign schwannoma veya perinöral yayılım yapan tümörler ile karışır. Spinal radiküler tutulumda kronik radikülopati, sırt veya bel ağrısı ve dermatomal duysal kayıp görülebilir. Hastalık genellikle sistemik tutulum ile birliktedir ve eş zamanlı lakrimal bez, tükürük bezi, pankreas veya retroperitoneal fibrozis bulguları bulunabilir (20). Nöropati çoğunlukla kitle etkisine bağlıdır; demiyelinizan veya aksonal bir inflamatuvar polinöropati klinik olarak nadirdir ve IgG4 otoantikör aracılı nöropatilerden tamamen farklı patogeneze gösterir. Tutulum genellikle kortikosteroidlere oldukça iyi yanıt verir, radyolojik olarak sinir kalınlığında azalma ve klinik semptomlarda gerileme sık görülür; ancak fibrotik lezyonlar gelişmişse tam düzelme sınırlı olabilir (21).

IgG4 ilişkili nörolojik ya da nörolojik olmayan tutulumların tanısının konmasında 2020 yılında revize edilen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlerde

3 ana başlık yer almakta olup tümünün varlığı kesin tanı, 1 ve 3'ün varlığı muhtemel iken 1 ve 2'nin birlikte varlığında olası IgG4 ilişkili hastalık tanısı konmaktadır (22).

a) Klinik/radyolojik bulgular: Tek veya birden fazla organda karakteristik yaygın veya lokalize şişlik ya da kitle oluşumu

b) Seroloji: Serum IgG4 düzeyi ≥ 135 mg/dL

c) Histopatolojik inceleme: Üç kriterden en az ikisinin bulunması gerekir

- Belirgin lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu
- Alan başına >10 IgG4+ hücresi ve IgG4+/IgG oranının $>40\%$ olması
- Tipik doku fibrozisi, özellikle storiform fibrozis veya obliteratif flebit

Tedavi

IgG4 ilişkili nörolojik hastalıkların tedavisi, hızlı inflamasyon kontrolünü sağlayan glukokortikoidlerle başlar ve çoğu durumda uzun dönem nüksleri azaltmaya yönelik immünsüpresif veya biyolojik tedavilerle sürdürülür. Prednizolon genellikle 0,6–1 mg/kg/gün dozunda başlanır; görme kaybı riski, belirgin dura veya hipofiz kitlesi gibi acil müdahale gerektiren durumlarda kısa süreli intravenöz metilprednizolon öncelikli seçenektir. Steroid tedavisi çoğu olguda hızlı klinik düzelme sağlasa da, azaltım döneminde nüks oranı yüksek olduğu için steroid alternatif ajanların erkenden eklenmesi önerilir. Bu amaçla azatiyopürin, mikofenolat mofetil ve metotreksat sık kullanılan seçeneklerdir. Güncel veriler, özellikle dirençli olgularda veya çoklu organ tutulumu bulunan hastalarda rituksimabın hem indüksiyon hem idame tedavisinde yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir; yaygın kullanılan rejimler 0 ve 15. gün 1000 mg veya haftalık $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ uygulamalarıdır. Rituksimab, oftalmik hastalık, hipertrofik pakimenez, hipofizit ve periferik sinir tutulumunda inflamasyonun baskılanması ve kitle etkisinin geriletilmesinde belirgin avantaj sağlar.

Takip süreci tedavinin önemli bir bileşenidir ve klinik muayene ile birlikte tutulum bölgesine göre manyetik rezonans görüntüleme, gerektiğinde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, hipofizit olgularında hormon profili ve biyolojik tedavi alanlarda B-hücre düzeyi değerlendirmelerini içerir. Cerrahi yaklaşım çoğunlukla tanısal biyopsi amacıyla kullanılır; terapötik müdahale yalnızca ciddi kompresyon veya nörolojik

bozulmanın eşlik ettiği seçilmiş durumlarla sınırlıdır. Genel olarak, IgG4 ilişkili nörolojik tutulumun yönetimi erken steroid başlanması, uygun immünsüpresif idame stratejisi ve rituksimab ile nüks kontrolü üzerine kuruludur. Hastalığın relaps eğilimi belirgin olduğundan, tedavi bireyselleştirilmeli ve hastalar uzun dönem izlem altında tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-551.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-738.
3. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, Zhang X, Tian X, Zheng W, Leng X, Xu D, Wang Q, Shen M, Wang L, Li J, Wu D, Zhao L, Wu C, Yang Y, Peng L, Zhou J, Wang Y, Sha Y, Huang X, Jiao Y, Zeng X, Shi Q, Li P, Zhang S, Hu C, Deng C, Li Y, Zhang S, Liu J, Su J, Hou Y, Jiang Y, You X, Zhang H, Yan L, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F, Lipsky PE. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;54:1982-1990.
4. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, Fu X, Zhang Y, Stone JH, Choi HK. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:957-962.
5. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, Kulikova M, Drijvers JM, Daccache J, Carruthers MN, Castellino F, Stone JR, Stone JH, Pillai S. Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:825-838.
6. Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S. New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:9-15.
7. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:702-714.
8. Chang CT, Chan TM, Yu HH, Yu KH. Diagnostic utility of serum IgG4 level in IgG4-related diseases: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2023;9:e003498.
9. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Godfrey Heathcote J, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-1192.
10. Yang L, Smith RJP, Scolding NJ, Rice CM. IgG4-related disease in the nervous system. *Pract Neurol*. 2025;25:217-227.
11. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology*. 2020;59(Suppl 3):iii123-iii131.
12. Yu WK, Tsai CC, Kao SC, Liu CJL. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018;8:9-14.
13. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:406-412.
14. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:806-817.
15. Sogabe Y, Ohshima KI, Azumi A, Takahira M, Kase S, Tsuji H, Yoshikawa H, Nakamura T. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:531-538.
16. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71:785-793.
17. Baptista B, Casian A, Gunawardena H, D'Cruz D, Rice CM. Neurological manifestations of IgG4-related disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:14.
18. Shikuma J, Kan K, Ito R, Hara K, Sakai H, Miwa T, Kanazawa A, Odawara M. Critical review of IgG4-related hypophysitis. *Pituitary*. 2017;20:282-291.
19. Li Y, Gao H, Li Z, Zhang X, Ding Y, Li F. Clinical characteristics of 76 patients with IgG4-related hypophysitis: a systematic literature review. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1-10.
20. AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol*. 2018;17:183-192.
21. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Watanabe H, Sobue G. Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2015;85:1400-1407.
22. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M, Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2021;31:529-533.



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

MULTİPL SKLEROZDA SPİNAL KORD ATROFİSİ

Cansu Köseoğlu Toksoy¹, Murat Kürtüncü²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Multipl sklerozda (MS) spinal kord atrofisi (SKA), uzun yıllar boyunca beyin odaklı araştırmaların gölgesinde kalmış; ancak son on yılda, klinik özürüllüğü öngörmedeki gücü sayesinde hızla öne çıkan kritik bir görüntüleme biyobelirteci hâline gelmiştir. MS'ye özgü en ağır klinik belirtiler büyük ölçüde spinal kord tutulumundan kaynaklanmaktadır. Buna karşın, MS izlem protokollerinin büyük bölümü geleneksel olarak beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ölçümlerine dayanmaktadır (1). Bu paradoks, son yıllarda spinal kord araştırmalarına ivme kazandırmıştır. Güncel çalışmalar SKA'nın beyin atrofisini aşan öngörü gücünü ve hastalığın nörodejeneratif boyutunu yansıtmadaki özgünlüğünü giderek daha belirgin biçimde ortaya koymuştur (2).

Casserly ve ark. (3) tarafından 2018 yılında gerçekleştirilen ve 94 çalışmayı kapsayan kapsamlı sistematik derleme ve meta-analiz, 1977–2017 yılları arasındaki SKA literatürünü sentezleyen dönüm noktası niteliğinde bir çalışmadır. Bu meta-analizde; tüm MS hastalarının havuzlanmış ortalama servikal spinal kord kesit alanı (SKKA) 73,1 mm², ataklarla seyreden multipl skleroz (RRMS) hastalarında 78,9 mm², progresif MS hastalarında 69,7 mm² ve sağlıklı kontrollerde ise 80,9 mm² olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ile MS hastaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca RRMS ile progresif MS arasında da belirgin bir fark olduğu gözlenmiştir. Aynı meta-analizde yıllık SKA hızı ortalama %1,8 (%95 güven aralığı [1,28–2,27]) olarak hesaplanmıştır. Bu oran, MS'de bildirilen beyin atrofisi hızlarının belirgin biçimde üzerindedir (3).

Bernitsas ve ark.'nın (4) RRMS ve progresif MS hastalarından oluşan 150 kişilik bir kohortta yürüttüğü çalışmada, C2 düzeyinde ölçülen servikal kord kesit alanı ile Genişletilmiş Özürüllük Durum Skalası (EDSS) puanı arasında güçlü bir negatif korelasyon ($r = -0,75$,

$p < 0,0001$) olduğu bulunmuştur. Ek olarak, çok değişkenli regresyon analizleri, SKA'nın hastalık süresi ve fenotipten bağımsız olarak özürüllüğü öngören bağımsız bir değişken olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle progresif fenotipin SKA'ya katkısı dikkat çekicidir. Progresif MS hastalarında ortalama SKKA 68,6 mm², RRMS hastalarında ise 87,3 mm² olarak ölçülmüştür ($p < 0,0001$).

Servikal SKA'nın ne zaman başladığı sorusu, MS araştırmalarında uzun süredir yanıt aranan önemli bir sorudur. Biberacher ve ark.'nın (5) klinik izole sendrom (KİS) ve RRMS hastalarını içeren büyük bir kohort çalışması, servikal kord atrofisinin hastalığın başlangıç evresinde, KİS aşamasında bile ortaya çıktığını göstermiştir. Üst servikal kord alanı (ÜKKA); sağlıklı kontrollere kıyasla KİS hastalarında ($76,1 \pm 6,9$ mm² vs. $73,5 \pm 5,8$ mm², $p = 0,018$) ve RRMS hastalarında ($72,4 \pm 7,0$ mm², $p < 0,001$) anlamlı düzeyde azalmış bulunmuştur. Bu bulgular, atrofinin hastalık evrelerine özgü olmadığını; aksine erken dönemde başladığını vurgulamaktadır (5). Weeda ve ark.'nın (6) iki yıllık longitudinal çalışması, önemli bir nüansı ortaya koymuştur: Erken RRMS'de ÜKKA ve servikal kord lezyon hacmi birbirinden bağımsız seyretmektedir. ÜKKA başlangıçta RRMS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı biçimde daha düşük saptanmış ($p = 0,003$); ancak lezyonlardan bağımsız olarak daha hızlı bir kayıp gözlemlenmemiştir. Kritik olarak, düşük başlangıç ÜKKA'sı lezyon hacminden bağımsız olarak ilerleyen özürüllüğün güçlü bir öngörücüsü olarak öne çıkmıştır. Bu durum, lezyonların ve atrofinin hastalık sürecine farklı mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunduğuna işaret etmektedir (6).

Zeydan ve ark.'nın (7) radyolojik izole sendrom (RİS), RRMS ve sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) hastalarını karşılaştırdıkları çalışma oldukça aydınlatıcıdır. Bu çalışmada, SPMS'ye geçişin klinik

olarak tanımlandığı dönemin yakınında ölçülen servikal spinal kord ortalama segmental alanı, RRMS ve RİS gruplarına kıyasla belirgin biçimde daha küçük bulunmuştur. Bu bulgular; SPMS tanısının nörodejeneratif sürecin başladığı zamandan çok sonra gerçekleştiğini düşündürürken, servikal kord atrofisinin progresif fenotipe geçişin öngörücüsü olduğuna dair kanıtları da güçlendirmektedir (7).

Bischof ve ark.'nın (8) Kaliforniya Üniversitesi San Francisco Ekspresyon, Proteomik, Görüntüleme ve Klinik çalışma/kohortunda gerçekleştirdiği kapsamlı çalışma, SKA'nın sessiz ilerleme ve SPMS dönüşümündeki merkezi rolünü net biçimde ortaya koymuştur. On iki yıllık izlem süresince SPMS'ye dönüşüm yaşayan RRMS hastaları, dönüşümden en az dört yıl önce belirgin biçimde daha hızlı kord atrofisi sergilemiştir (yılda $-2,19$). Oysa benzer klinik özelliklere sahip progresif olmayan hastalar yalnızca yılda $-0,88$ oranında atrofi göstermiştir ($p < 0,001$). Bu çalışmanın en çarpıcı bulgusu, kord atrofi hızındaki her $\%1$ 'lik artışın sessiz ilerlemeye kadar geçen süreyi $\%69$ ($p < 0,0001$) ve SPMS dönüşümüne kadar süreyi ise $\%53$ ($p < 0,0001$) oranında kısaltmasıdır. Söz konusu veriler; SPMS sürecinin bağımsız bir hastalık evresinden ziyade, başlangıçtan itibaren süregelen nörodejeneratif sürecin geç tanındığı bir evre olduğuna işaret etmektedir. Dönüşümün ardından kord atrofi hızının yavaşlaması (yılda $-1,6$), bu sürecin SPMS'nin kendisine özgü değil, öncül patolojiyi yansıttığını desteklemektedir (8).

Tsagkas ve ark.'nın (9) altı yıllık longitudinal izlem çalışması, spinal kord hacim kaybının (SKHK) MS'de özürllülüğün güçlü bir öngörücüsü olduğunu doğrulamıştır. Bu çalışmada SKHK'nin, toplam beyin hacmi ve T2 lezyon hacminin aksine, EDSS kötüleşmesinin anlamlı bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Ek olarak, yıllık SKHK hızındaki her $\%1$ 'lik artışın ilerleyen yılda hastalık progresyon riskini $\%28$ artırdığı hesaplanmıştır (9).

Relaps aktivitesinden bağımsız progresyon (PIRA), MS'de ciddi özürllülük birikiminin giderek daha iyi tanınan bir mekanizması hâline gelmekte; relaps olmaksızın gerçekleşen nörodejenerasyonun hastalık prognozundaki ağırlığını vurgulamaktadır (10). Cagol ve ark.'nın (10) çok merkezli İsviçre kohortunu inceleyen longitudinal çalışması, PIRA gelişen hastaların progresif MS (PMS) fenotipinde belirgin biçimde hızlanmış servikal kord atrofisi yaşadığını ortaya koymuştur. Çalışmada, RRMS ile PMS arasındaki yıllık yüzde hacim değişimindeki ortalama fark $-1,4$ olarak hesaplanmıştır ($p = 0,004$). Ayrıca, PIRA öngörüsüne

en güçlü katkısı yapan MRG değişkeni SKA olmuştur. PIRA gelişen hastalarda daha yüksek paramanyetik rim lezyon yükü de saptanmıştır. Bu durum, SKA ile kronik aktif inflamasyonun birlikte ilerlediğini ve PIRA'nın farklı biyolojik mekanizmaları kapsayan heterojen bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

Cagol ve ark.'nın (11) makine öğrenmesi tabanlı biyobelirteç karşılaştırma çalışması ise daha da ileri gitmekte ve 57 MRG biyobelirteci ile serum belirteçleri arasında SKA'nın özürllülük şiddetinin en güçlü öngörücüsü olduğunu ortaya koymaktadır. Kantitatif MRG'yi kapsayan birinci kohort ($n = 120$) ve konvansiyonel MRG içeren ikinci kohort ($n = 279$) incelendiğinde, her iki kohortta da SKA öne çıkmaktadır. Serum nörofilament hafif zinciri (snfL) ve glial fibriller asidik protein ise PIRA öngörüsüne bağımsız katkı sunmakta, SKA ile tamamlayıcı bir biyobelirteç profili oluşturmaktadır (11).

snfL, nöroaksonel hasarın güçlü bir göstergesi olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Barro ve ark.'nın (12) ortalama 6,5 yıl süren uzun dönemli izlem çalışmasında 259 MS hastasından 2183 serum örneği değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerin 90. persentili üzerindeki snfL düzeyleri, izleyen yıldaki EDSS kötüleşmesinin bağımsız öngörücüsü olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Kritik olarak yüksek snfL düzeyleri, hem beyin hem de servikal spinal kord hacim kaybıyla bağlantılıdır: 97,5. persentilin üzerindeki snfL, 5 yıllık izlemde $\%1,5$ ek beyin hacmi kaybı ($p < 0,001$) ve $\%2,5$ ek spinal kord hacim kaybıyla ($p = 0,009$) ilişkilendirilmiştir (12). Bu bulgular, snfL'nin yalnızca anlık hastalık aktivitesini değil, spinal kord dahil gelecekteki doku kaybını da öngördüğünü göstermekte ve SKA ile kombinasyonu için potansiyel sinerjik bir biyobelirteç çifti oluşturmaktadır. Söz konusu bulguların MAGNIMS konsensüs komitesinin önerileriyle örtüşmesi de dikkat çekicidir (2). Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MAGNIMS) grubu, spinal kord atrofi ölçümlerinin özellikle servikal düzeyde tedavi yanıtının erken değerlendirmesinde ve hastalık seyrinin öngörülmesinde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak klinik pratiğe entegre edilmesi yönünde güçlü öneriler sunmaktadır (2).

Atrofinin spinal kord içindeki bölgesel dağılımı, tek başına global ölçümlerden daha fazla bilgi sağlamaktadır. Bussas ve ark.'nın (13) 370 MS hastasını (27 KİS, 303 RRMS, 40 PMS) ve 17 sağlıklı kontrolü kapsayan çalışması, tüm spinal kord MRG'si kullanarak lezyonların C3-4 düzeyinde en sık görüldüğünü ve SKA'nın RRMS'de başlayıp PMS'de belirgin biçimde

arttığını ortaya koymuştur. Önemli bir bulgu olarak, spinal kord lezyonları ve atrofi birbiriyle korelasyon göstermemiş; her ikisinin özüllülükle bağımsız şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (13).

Mina ve ark.'nın (14) servikal ve torakal kordu kapsayan çalışması, RRMS hastalarının %22'sinde, progresif MS hastalarının ise yaklaşık %70'inde en az bir atrofik bölge saptandığını bildirmiştir. Torasik ölçümlerin eklenmesinin servikal ölçümlerle kıyaslandığında öngörü gücü artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, kapsamlı bir spinal kord değerlendirmesinin klinik değerini vurgulamaktadır (14).

Primer progresif MS (PPMS), başlangıçtan itibaren süregelen özüllülük artışıyla karakterize olup spinal kord tutulumunun en belirgin olduğu MS fenotipi olarak kabul görmektedir. Aymerich ve ark.'nın (15) 31 PPMS hastasını 6-7 yıl boyunca izlediği longitudinal çalışma, servikal kord atrofi hızı ile uzun dönem özüllülük progresyonu arasında bağımsız şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bazı normalize SKKA ölçümlerinin uzun dönem EDSS ile korelasyon gösterdiği (r değerleri $-0,44$ ile $-0,36$ arasında, $p < 0,05$) ve yıllık SKKA kayıp hızının bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Çalışmada dikkat çeken bir başka nokta, spinal kord lezyonları ile atrofi arasındaki ilişkinin karmaşık yapısıdır: Fokal lezyonlar hem ödeme bağlı şişme hem de kronik doku kaybı nedeniyle atrofi yaratabilmektedir. Bu durum spinal kord ölçümlerinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Söz konusu bulgu, Biberacher ve ark.'nın (5) fokal lezyonları konfounder olarak değerlendiren metodolojik yaklaşımıyla örtüşmekte, lezyon yükünden bağımsız atrofi değerlendirmesinin önemini bir kez daha pekiştirmektedir.

Mevcut kanıtlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, SKA'nın MS'li hasta izleminde vazgeçilmez bir biyobelirteç olduğu görülmektedir. MAGNIMS konsensüs kılavuzu, rutin klinik uygulamada atrofi ölçümlerinin konvansiyonel lezyon değerlendirmesini tamamlaması gerektiğini açıkça belirtmekte, özellikle servikal spinal kord hacim kayıplarının takip edilmesini önermektedir (2). Bununla birlikte, grup düzeyindeki sonuçların bireysel hasta yorumuna dönüştürülmesi, standart eşik değerlerinin olmayışı, protokol farklılıkları ve teknik zorluklar gibi önemli engeller aşılmayı beklemektedir.

Kaynaklar

1. Rudroff T. Spinal cord metabolism in multiple sclerosis: a decade of missed opportunities and future directions. *Spinal Cord*. 2025;63:642-647.
2. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, Wuerfel J, Sormani MP, Barkhof F, Yousry TA, De Stefano N, Tintoré M, Filippi M, Gasperini C, Kappos L, Río J, Frederiksen J, Palace J, Vrenken H, Montalban X, Rovira À, MAGNIMS Study Group. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:171-182.
3. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, Svendrovski A, Baral S, Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2018;28:556-586.
4. Bernitsas E, Bao F, Seraji-Bozorgzad N, Chorosteki J, Santiago C, Tselis A, Caon C, Zak I, Millis S, Khan O. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:47-51.
5. Biberacher V, Boucard CC, Schmidt P, Engl C, Buck D, Berthele A, Hoshi MM, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21:875-884.
6. Weeda MM, Zywicki S, Brouwer I, Moraal B, Killestein J, Gallo P, Barkhof F, Pouwels PJW, Vrenken H. Upper cervical cord atrophy is independent of cervical cord lesion volume in early multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;60:103713.
7. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinshenker BG, Tillema JM, Pelletier D, Azevedo CJ, Lebrun-Frenay C, Siva A, Okuda DT, Kantarci K, Kantarci OH. Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e435.
8. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, Mallott JM, Asteggiano C, Sacco S, Gundel TJ, Zhao C, Stern WA, Caverzasi E, Zhou Y, Gomez R, Ragan NR, Santaniello A, Zhu AH, Juwono J, Bevan CJ, Bove RM, Crabtree E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves JS, Green AJ, Oksenberg JR, Waubant E, Wilson MR, Zamvil SS, University of California San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hauser SL, Henry RG. Spinal cord atrophy predicts progressive disease in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2022;91:268-281.
9. Tsagkas C, Magon S, Gaetano L, Pezold S, Naegelin Y, Amann M, Stippich C, Cattin P, Wuerfel J, Bieri O, Sprenger T, Kappos L, Parmar K. Spinal cord volume loss: a marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;91:e349-e358.
10. Gogol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedel SA, Leber S, Tsagkas C, Barakovic M, Galbusera R, Lu PJ, Weigel M, Ruberte E, Radue EW, Yaldizli Ö, Oechtering J, Lorscheider J, D'Souza M, Fischer-Barnicol B, Müller S, Achtnichts L, Vehoff J, Disanto G, Findling O, Chan A, Salmen A, Pot C, Bridel C, Zecca C, Derfuss T, Lieb JM, Remonda L, Wagner F, Vargas MI, Du Pasquier RA, Lalive PH, Pravata E, Weber J, Cattin PC, Absinta M, Gobbi C, Leppert D, Kappos L, Kuhle J, Granziera C. Association of spinal cord atrophy and brain paramagnetic rim lesions with progression independent of relapse activity in people with MS. *Neurology*. 2024;102:e207768.
11. Gogol A, Benkert P, Schaedel S, Ocampo-Pineda M, Montobbio N, Lu PJ, Ayci B, Wenger A, Shukur AA, Kaim K, Melie-Garcia L, Weigel M, Signori A, Calabrese P, Kappos L, Sormani MP, Kuhle J, Granziera C. Assessing the relative importance of imaging and serum biomarkers in capturing disability, cognitive impairment, and clinical progression in multiple sclerosis. *Adv Sci (Weinh)*. 2026;13:e12946.

12. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, Leppert D, Gobbi C, Granziera C, Yaldizli Ö, Michalak Z, Wuerfel J, Kappos L, Parmar K, Kuhle J. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141:2382-2391.
13. Bussas M, El Hussein M, Harabacz L, Pineker V, Grahl S, Pongratz V, Berthele A, Riederer I, Zimmer C, Hemmer B, Kirschke JS, Mühlau M. Multiple sclerosis lesions and atrophy in the spinal cord: distribution across vertebral levels and correlation with disability. *Neuroimage Clin*. 2022;34:103006.
14. Mina Y, Azodi S, Dubuche T, Andrada F, Osuorah I, Ohayon J, Cortese I, Wu T, Johnson KR, Reich DS, Nair G, Jacobson S. Cervical and thoracic cord atrophy in multiple sclerosis phenotypes: Quantification and correlation with clinical disability. *NeuroImage: Clinical*. 2021;30:102680.
15. Aymerich FX, Auger C, Alonso J, Alberich M, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Montalban X, Rovira A. Cervical cord atrophy and long-term disease progression in patients with primary-progressive multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:399-404.



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

MULTİPL SKLEROZDA ATAK İLİŞKİLİ KÖTÜLEŞME VE ATAKTAN BAĞIMSIZ PROGRESYON

Taha Burak Ayaz, Murat Kürtüncü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim
Dalı, İstanbul

Multipl sklerozda (MS) engellilik birikimi büyük ölçüde atak ilişkili kötüleşme (RAW) ile açıklanmış olsa da son yıllarda ataktan bağımsız progresyonun (PIRA) bu süreçteki rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmalar, PIRA'nın yalnızca MS'nin progresif formu ile sınırlı kalmadığını ve hastalığın erken dönemlerinden itibaren MS'nin tüm alt tiplerinde görülebildiğini göstermektedir (1,2).

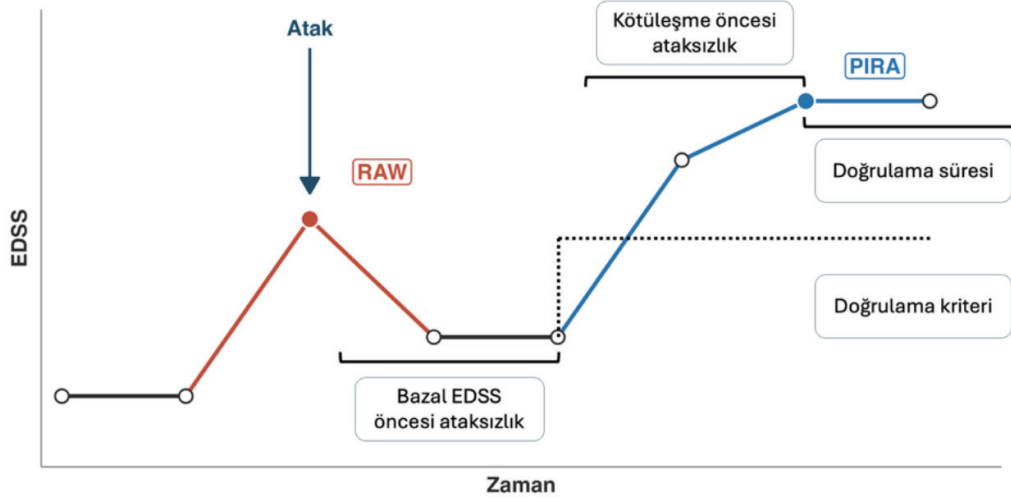
PIRA kavramının ataklı-yineleyici MS (RRMS) bağlamında yaygınlaşmasında, okrelizumabın faz III çalışmaları OPERA I ve II'nin post-hoc analizi önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu analizde, okrelizumab alan hastaların %14,4'ünde altı ay süreyle doğrulanmış PIRA saptanmış ve PIRA'nın total engellilik birikiminin %89,1'ini oluşturduğu gösterilmiştir (3). Bu bulgular, RRMS'de engelliliğin esas olarak ataklar aracılığıyla biriktiğine dair yerleşik görüşün sorgulanmasına neden olmuş; PIRA'nın daha iyi tanımlanması, ölçülmesi ve terapötik bir hedef olarak ele alınması yönünde güçlü bir ilgi doğurmuştur.

PIRA, en yaygın biçimde Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) üzerinden tanımlanmakta ve bazal, kötüleşme ve doğrulama EDSS'si olmak üzere en az üç değerlendirme gerektirmektedir. İdeal bir PIRA tanımı, atakla ilişkili olmayan geri dönüşümsüz engellilik birikimini gerekli olan en kısa takip süresi içinde yakalayabilmeli ve daha önce gelişen PIRA, RAW ve iyileşmeleri de göz önünde bulundurmalıdır. Bu nedenle PIRA tanımında bazal EDSS öncesi ve kötüleşme öncesi ataksızlık süresi, doğrulama süresi ve doğrulama kriteri gibi parametreler yer almalıdır (Şekil 1) (4).

PIRA tanımında kullanılan parametreler etrafındaki çeşitlilik, çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve sonuçların genellenebilirliğini kısıtladığından önemli bir metodolojik sorun oluşturmaktadır. Müller ve arkadaşlarının 2025 yılında yayımlanan çalışmasında,

43 ülkeden 186 merkezin katıldığı MSBase veri tabanındaki 33.303 hasta, beş kriterin 360 farklı kombinasyonu ile oluşturulan PIRA tanımları ile değerlendirilerek standart bir PIRA tanımı oluşturmak amaçlanmıştır (Tablo 1). Medyan 8,9 yıllık takipte PIRA prevalansının kullanılan tanıma bağlı olarak %9,3-40,3 arasında değiştiği, yani aynı kohort içinde PIRA prevalansında tanımlara göre dört kata ulaşan bir farklılık olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmada PIRA insidansı ve persistansı esas alınarak standardize edilmiş bir tanım önerilmiştir: her PIRA, RAW ve iyileşmenin ardından yeni bir bazal EDSS belirlenmesi, son muayeneden beri ataksızlık, 12 aylık doğrulama süresince EDSS'nin kötüleşme eşiğinin üstünde kalması ve doğrulama muayenesinden önceki bir ay boyunca atak olmaması bu tanımın temel bileşenlerini oluşturmaktadır.

Bsteh ve ark. (5) 2026 yılında, PIRA tanımındaki çeşitlilik sorununu daha geniş bir parametre yelpazesıyla ele almıştır. Avusturya MS Tedavi Kayıt Sistemi'nden 3.273 RRMS hastasının olduğu bu çalışmada 1.440 farklı tanım kombinasyonu incelenmiştir. Müller ve ark.'nın (4) çalışmasına kıyasla en temel fark, sınıflandırmaya RAW ve PIRA'nın yanı sıra "doğrulama sürecinde atak olan PIRA" ve "tanımlanmamış kötüleşme" kategorilerinin eklenmesidir. Ayrıca bu çalışmada; ardışık olayların birleştirilmesi, atakların oluşturduğu RAW penceresi ve doğrulama aralığındaki atakların PIRAsınıflandırmasını etkileyip etkilemeyeceği de parametreler arasında yer almaktadır. 1.440 kombinasyonda geri dönüşümsüz engellilik oranının %15,7—41,6 arasında olduğu hesaplanmış, bunun içinde PIRA'nın payı ise %56,1—86,3 arasında değişmiştir. Çalışmada, Müller ve ark.'nın (4) standardize edilmiş tanımı ve yeni parametrelerin kombinasyonu ile oluşturulan 144 kombinasyonda geri dönüşümsüz engellilik oranı %19,1—21,7, PIRA oranı ise %59,8-85,8 arasında seyretmiştir. Bu durum, mevcut standardizasyon çabalarına karşın



Şekil 1. PIRA tanımlarında yaygın olarak kullanılan temel parametrelerin şematik gösterimi. Şemada, EDSS seyri üzerinden RAW ile PIRA ayırımında kullanılan başlıca zamansal ve klinik parametreler gösterilmiştir. PIRA tanımlarında sıklıkla değerlendirilen parametreler arasında bazal ve kötüleşme EDSS'leri öncesi ataksızlık süresi, doğrulama süresi ve doğrulanmış kötüleşme için gereken EDSS eşik kriteri yer almaktadır.

Tablo 1. Müller ve ark.'nın (4) çalışmasında değerlendirilen PIRA tanımları kriterleri.

Bazal EDSS kriteri	Kötüleşme öncesi ataksızlık	Doğrulama süresi	Doğrulama kriteri	Doğrulama öncesi ataksızlık
PIRA	3 ay önce	6 ay	Mutlak	3 ay önce
PIRA + atak	3 ay önce 1 ay sonra	12 ay	Eşik değer	6 ay önce
PIRA + atak + iyileşme	6 ay önce 6 ay sonra	24 ay		3 ay önce 3 ay sonra
				Kötüleşme EDSS'sinden beri

Tabloda, 360 farklı PIRA tanımını oluşturmak için kullanılan beş temel parametre ve bunlara ait seçenekler özetlenmiştir. Bazal EDSS kriteri, referans EDSS değerinin hangi klinik olaylardan sonra yeniden belirleneceğini; kötüleşme öncesi ve doğrulama öncesi ataksızlık kriterleri ise EDSS kötüleşmesi ve doğrulama ölçümlerinin ataktan bağımsız kabul edilebilmesi için gereken zaman aralıklarını ifade eder. Doğrulama süresi 6, 12 veya 24 ay olarak değerlendirilmiştir. Doğrulama kriteri ise mutlak EDSS değeri veya bazal EDSS'ye göre belirlenen eşik değer üzerinden tanımlanmıştır. Eşik değer bazal EDSS 0 için $\geq 1,5$ puan, EDSS 1,0–5,5 için $\geq 1,0$ puan ve EDSS $\geq 6,0$ için $\geq 0,5$ puan artış olarak kabul edilmiştir.

PIRA tanımındaki belirsizliğin giderilemediğini ortaya koymaktadır.

EDSS temelli PIRA tanımlarındaki değişkenlik, yalnızca klinik ölçeklerle progresyonu tanımlamanın önemli sınırlılıklarını da gözler önüne sermektedir. EDSS ambulatuvar fonksiyona ağırlık veren bir ölçek olduğundan, üst ekstremité işlevi, bilişsel etkilenme ve subklinik doku hasarı gibi progresyonun diğer boyutlarını yeterince yansıtmayabilmektedir (6). Bu nedenle PIRA'nın daha kapsamlı değerlendirilmesinde MSFC bileşenleri gibi ek fonksiyonel ölçütler ve görüntüleme temelli nörodejenerasyon belirteçleri giderek önem kazanmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, PIRA'nın EDSS kötüleşmesinin ötesinde doku hasarı

ve atrofi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. PIRA gelişen hastalarda daha hızlı total beyin hacim kaybı ve özellikle serebral korteks kaynaklı gri cevher atrofi, artmış servikal spinal kord atrofi ve daha yüksek paramanyetik rim lezyon yükünün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazal spinal kord kesitsel alanı, tüm beyin ve korteks hacmi gibi ölçümlerin PIRA gelişimini öngördüğü de saptanmıştır (7,8). Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları ile PIRA gelişen hastalarda korpus kallozum ve motor yollarda fraksiyonel anizotropide azalma; radyal, aksiyal ve ortalama difüzivitede artış saptanması, normal görünümüne beyaz cevherde mikroyapısal hasar ve dejenerasyonun sürece eşlik edebileceğini göstermektedir (9). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde PIRA, kortikal ve spinal atrofinin yanı sıra beyaz cevher ağlarının

bütünlüğündeki bozulmayla da ilişkili çok boyutlu bir nörodejeneratif süreç olarak öne çıkmaktadır (10).

Sıvı biyobelirteç çalışmaları, PIRA'nın aksonal hasar, astrogial aktivasyon ve intratekal inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum nörofilament hafif zincir düzeylerinin hem RAW hem de PIRA'dan aylar önce yükselebilmesi, nöroaksonal hasarın klinik progresyondan önce başlayabileceğini desteklemektedir (11). Buna karşılık serum glial fibriler asidik proteinin progresif kötüleşmeyle daha korele olması ve relaps ile MRG aktivitesinden görece daha az etkilenmesi, onu PIRA bağlamında değerli bir biyobelirteç adayı haline getirmektedir (12). Marastoni ve ark'nın (13) 2025 yılında yayımlanan beş yıllık prospektif çalışması, erken RRMS'de PIRA gelişiminin tanı anında saptanan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve MRG özellikleriyle ilişkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmada tanı anında değerlendirilmiş, tedavi naif 80 RRMS hastası izlenmiş ve takip süresince hastaların %28,8'inde PIRA gelişmiştir. PIRA gelişen hastalarda başlangıçta daha yüksek EDSS skoru ve daha belirgin lezyon yükü saptanmış; ayrıca bu hastalar intratekal inflamasyonu yansıtan farklı bir BOS profili ile ayrılmıştır. BOS'ta değerlendirilen inflamatuvar belirteçler arasında özellikle LIGHT, CXCL13, sTNFR1, sTNFR2, CCL7, MIF, sIL6R β , IL-35, CCL2 ve IFN β PIRA ile ilişkili moleküller olarak öne çıkmıştır. Bu profilin TNF süper ailesi, lenfoid hücre göçü, B hücre ilişkili inflamasyon ve meningeal/perivasküler immün yanıtlarla ilişkili olması, PIRA'nın erken dönemde kompartmantalize intratekal inflamasyonla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu belirteçler içinde sTNFR1, sTNFR2 ve LIGHT PIRA ile en ilişkili BOS belirteçleri olarak bildirilmiştir. MRG'de ise daha düşük tüm beyin gri cevher hacmi dikkat çekmiş; özellikle talamik hacim, orta frontal girus kortikal kalınlığı ve kortikal lezyon sayısı PIRA ile ilişkili başlıca görüntüleme belirteçleri olarak öne çıkmıştır. Bu bulgular, erken RRMS'de PIRA'nın yalnızca klinik kötüleşme ile sınırlı olmadığını; intratekal inflamasyon, kortikal lezyon yükü ve derin gri cevher hasarının birlikte rol oynadığı daha geniş bir biyolojik süreci yansıtabileceğini desteklemektedir (13).

PIRA'nın giderek daha iyi tanımlanan biyolojik altyapısı, MS tedavi araştırmalarında atakları önlemenin ötesine geçen yeni bir yönelimi beraberinde getirmiştir. Kan-beyin bariyerini geçebilen Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKi), periferik B hücre aktivitesinin yanı sıra merkezi sinir sistemi içindeki mikrogliya, miyeloid hücreler ve kompartmantalize inflamasyonu

hedefleme potansiyelleri nedeniyle relapslardan bağımsız engellilik birikimine yönelik en dikkat çekici terapötik yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. Bir BTKi olan tolebrutinibin ataklı-yineleyici MS hastalarında teriflunomide karşı değerlendirildiği GEMINI 1 ve 2 çalışmalarında yıllık atak oranı açısından üstünlük gösterilememesine karşın, altı ay süreyle doğrulanmış engellilik progresyonu tolebrutinib kolunda daha düşük bulunmuştur (14). Aktif olmayan sekonder progresif MS (naSPMS) hastalarında yürütülen HERCULES çalışmasında ise altı ay süreyle doğrulanmış engellilik progresyonu primer sonlanım noktası olarak belirlenmiş ve tolebrutinib ile plaseboya kıyasla anlamlı azalma gösterilmiştir (15). BTKi'lerin yanı sıra nazal anti-CD3 antikoru foralumab gibi immünomodülatör yaklaşımlar da PIRA'yı doğrudan hedefleyen tedaviler açısından dikkat çekici veriler sunmaktadır. Chitnis ve arkadaşları tarafından 2026 yılında naSPMS hastalarında yapılan açık etiketli bir çalışmada foralumab grubunda EDSS stabilizasyonu, yorgunlukta iyileşme ve TSPO-PET ile mikrogliyal sinyalde azalma bildirilmiştir (16). Bununla birlikte, PIRA'nın klinik araştırmalarda terapötik hedef ve sonlanım noktası olarak giderek daha fazla kullanılması, mevcut tanımların sınırlılıklarını da görünür kılmıştır. RRMS klinik çalışma verilerinde PIRA olaylarının önemli bir bölümünün MRG aktivitesiyle örtüşebilmesi ve EDSS temelli ölçümlerin rastlantısal değişkenlikten etkilenmesi, PIRA'nın nörodejenerasyona özgü bir sonlanım noktası olarak dikkatle yorumlanması gerektiğini göstermektedir (17).

Sonuç olarak PIRA, MS'de engellilik birikimini anlamada ve progresyonu hedefleyen yeni tedavileri değerlendirmede giderek daha önemli bir kavram haline gelmiştir. Ancak PIRA'nın hem klinik pratikte hem de araştırmalarda güvenilir bir sonlanım noktası ve terapötik hedef olarak kullanılabilmesi için fonksiyonel ölçümleri, MRG aktivitesini, atrofi ve kronik aktif lezyonları ve sıvı biyobelirteçlerini dikkate alan standart, tekrarlanabilir ve biyolojik olarak anlamlı bir tanıma ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, Aarden P, Dahlke F, Arnold DL, Wiendl H, Chitnis T, Nichols TE, Kieseier BC, Bermel RA. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022;145:3147-3161.
2. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, Spitaleri D, Lugaresi A, Cocco E, Onofri M, Di Palma F, Patti F, Maimone D, Valentino P, Confalonieri P, Protti A, Sola P, Lus G, Maniscalco GT, Brescia Morra V, Salemi G, Granella F, Pesci

- I, Bergamaschi R, Aguglia U, Vianello M, Simone M, Lepore V, Iaffaldano P, Filippi M, Trojano M, Amato MP; Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*. 2022;145:2796-2805.
3. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Koendgen H, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020;77:1132-1140.
4. Müller J, Sharmin S, Lorscheider J, Ozakbas S, Karabudak R, Horakova D, Weinstock-Guttman B, Shaygannejad V, Etemadifar M, Alroughani R, Patti F, Eichau S, Prat A, Lugaresi A, Tomassini V, Kermodé AG, Amato MP, Turkoglu R, Altintas A, Buzzard K, Soysal A, van der Walt A, Butzkueven H, Blanco Y, Gerlach O, Khoury SJ, Barnett M, John N, Lechner-Scott J, Foschi M, Surcinelli A, van Pesch V, Prevost J, Sa MJ, Maimone D, D'hooghe M, Hughes S, Hodgkinson S, McGuigan C, Cartechini E, Taylor B, Spitaleri D, Slee M, McCombe P, Yamout B, Benkert P, Kuhle J, Kappos L, Roos I, Kalincik T; MSBase Study Group. Standardized definition of progression independent of relapse activity (PIRA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2025;82:614-625.
5. Bsteh G, Marti S, Hammer H, Krajnc N, Guger M, Di Pauli F, Kraus J, Enzinger C, Chan A, Berger T, Hegen H, Hoepner R. Dissecting definitions of disability accrual in relapsing multiple sclerosis—have we reached standardization yet? *Mult Scler*. 2026;32:179-191.
6. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Oreja-Guevara C, Boz C, Pucci E, Bergamaschi R, Lechner-Scott J, Alroughani R, Van Pesch V, Iuliano G, Fernandez-Bolaños R, Ramo C, Terzi M, Slee M, Spitaleri D, Verheul F, Cristiano E, Sánchez-Menoyo JL, Fiol M, Gray O, Cabrera-Gomez JA, Barnett M, Butzkueven H. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138:3287-3298.
7. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, Benkert P, Todea RA, Rahmanzadeh R, Galbusera R, Lu PJ, Weigel M, Melie-Garcia L, Ruberte E, Siebenborn N, Battaglini M, Radue EW, Yaldizli Ö, Oechtering J, Sinnecker T, Lorscheider J, Fischer-Barnicol B, Müller S, Achtnichts L, Vehoff J, Disanto G, Findling O, Chan A, Salmen A, Pot C, Bridel C, Zecca C, Derfuss T, Lieb JM, Remonda L, Wagner F, Vargas MI, Du Pasquier R, Lalive PH, Pravata E, Weber J, Cattin PC, Gobbi C, Leppert D, Kappos L, Kuhle J, Granziera C. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022;79:682-692.
8. Cagol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedelin SA, Leber S, Tsagkas C, Barakovic M, Galbusera R, Lu PJ, Weigel M, Ruberte E, Radue EW, Yaldizli Ö, Oechtering J, Lorscheider J, D'Souza M, Fischer-Barnicol B, Müller S, Achtnichts L, Vehoff J, Disanto G, Findling O, Chan A, Salmen A, Pot C, Bridel C, Zecca C, Derfuss T, Lieb JM, Remonda L, Wagner F, Vargas MI, Du Pasquier RA, Lalive PH, Pravata E, Weber J, Cattin PC, Absinta M, Gobbi C, Leppert D, Kappos L, Kuhle J, Granziera C. Association of spinal cord atrophy and brain paramagnetic rim lesions with progression independent of relapse activity in people with MS. *Neurology*. 2024;102:e207768.
9. Ocampo-Pineda M, Cagol A, Benkert P, Barakovic M, Lu PJ, Müller J, Schaedelin SA, Melie-Garcia L, Weigel M, Sormani MP, Kappos L, Kuhle J, Granziera C. White matter tract degeneration in multiple sclerosis patients with progression independent of relapse activity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12:e200388.
10. Ciccirelli O, Barkhof F, Calabrese M, De Stefano N, Eshaghi A, Filippi M, Gasperini C, Granziera C, Kappos L, Rocca MA, Rovira A, Sastre-Garriga J, Sormani MP, Tur C, Toosy AT; MAGNIMS Study Group. Using the progression independent of relapse activity framework to unveil the pathobiological foundations of multiple sclerosis. *Neurology*. 2024;103:e209444.
11. Abdelhak A, Benkert P, Schaedelin S, Boscardin WJ, Cordano C, Oechtering J, Ananth K, Granziera C, Melie-Garcia L, Condor Montes S, Beaudry-Richard A, Achtnichts L, Oertel FC, Lalive PH, Leppert D, Müller S, Henry RG, Pot C, Matthias A, Salmen A, Oksenberg JR, Disanto G, Zecca C, D'Souza M, Du Pasquier R, Bridel C, Gobbi C, Kappos L, Hauser SL, Cree BAC, Kuhle J, Green AJ; UCSF, MS EPIC, and SMSC Study Teams. Neurofilament light chain elevation and disability progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80:1317-1325.
12. Meier S, Willemse EAJ, Schaedelin S, Oechtering J, Lorscheider J, Melie-Garcia L, Cagol A, Barakovic M, Galbusera R, Subramaniam S, Barro C, Abdelhak A, Thebault S, Achtnichts L, Lalive P, Müller S, Pot C, Salmen A, Disanto G, Zecca C, D'Souza M, Orleth A, Khalil M, Buchmann A, Du Pasquier R, Yaldizli Ö, Derfuss T, Berger K, Hermesdorf M, Wiendl H, Piehl F, Battaglini M, Fischer U, Kappos L, Gobbi C, Granziera C, Bridel C, Leppert D, Maleska Maceski A, Benkert P, Kuhle J. Serum glial fibrillary acidic protein compared with neurofilament light chain as a biomarker for disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80:287-297.
13. Marastoni D, Colato E, Foschi M, Tamanti A, Ziccardi S, Eccher C, Crescenzo F, Bajrami A, Schiavi GM, Camera V, Anni D, Virla F, Guandalini M, Turano E, Pizzini FB, Montemezzi S, Bonetti B, Howell O, Magliozzi R, Nicholas RS, Scalfari A, Granziera C, Kappos L, Calabrese M. Intrathecal inflammatory profile and gray matter damage predict progression independent of relapse activity in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025;12:e200399.
14. Oh J, Arnold DL, Cree BAC, Ionete C, Kim HJ, Sormani MP, Syed S, Chen Y, Maxwell CR, Benoit P, Turner TJ, Wallstroem E, Wiendl H; Tolebrutinib Phase 3 GEMINI 1 and 2 Trial Group. Tolebrutinib versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2025;392:1893-1904.
15. Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, Oreja-Guevara C, Giovannoni G, Vermersch P, Syed S, Li Y, Vargas WS, Turner TJ, Wallstroem E, Reich DS; HERCULES Trial Group. Tolebrutinib in nonrelapsing secondary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2025;392:1883-1892.
16. Chitnis T, Singhal T, Zurawski J, Saraceno TJ, Gopalakrishnan N, Cain L, LaBarre B, King D, Bergmark RW, Maxfield AZ, Cicero S, Pan H, Dubey S, Vaquerano S, Hansel C, Healy B, Saxena S, Lokhande H, Baharnoori M, Madill E, Sheth M, Rodin R, Ye J, Clementi N, Clementi WA, Weiner HL. Nasal foralumab for the treatment of progression independent of relapses in patients with nonactive secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2026;13:e200543.
17. Strijbis EMM, Mostert J, Comtois J, Salter A, Repovic P, Bowen JD, Uitdehaag BMJ, Cutter GR, Koch MW. Utility of progression independent of relapse activity as a trial outcome in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2025;104:e210153.



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

MULTİPL SKLEROZDA YENİ HEDEF: REMİYELİNİZASYON

Hazal Ceren Manazoğlu¹, Murat Kürtüncü²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Öne Çıkan Noktalar

- Hastalık modifiye edici tedaviler son yirmi yılda relaps sıklığını ve yeni inflamatuvar lezyon gelişimini belirgin biçimde azaltmıştır.
- Buna rağmen, relapslardan bağımsız özürlülük progresyonu (PIRA) multipl sklerozda (MS) önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.
- Kronik demiyelinizasyon, nörodejenerasyon ve kalıcı özürlülük birikiminin temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir.
- Remiyelinizasyon, yalnızca miyelin onarımını değil, aynı zamanda nöroproteksiyon ve aksonal korunmayı da hedefleyen yeni bir tedavi yaklaşımıdır.
- Klemastine, opisinumab ve yeni nesil ajanlarla elde edilen veriler, remiyelinizasyonun MS’de biyolojik olarak mümkün olduğunu göstermektedir.
- Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), optik koherens tomografi (OCT), ileri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ve pozitron emisyon tomografisi (PET), remiyelinizasyonu ölçmede umut verici biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır.

Giriş

1965 yılında Périer ve Grégoire (1), MS plaklarını elektron mikroskobu altında incelerken beklenmedik bir bulguyla karşılaştı: bazı lezyonların içinde, sağlıklı miyeline kıyasla daha ince ama düzenli yapıda yeniden oluşmuş miyelin kılıfları vardı. “Gölge plak” olarak adlandırılan bu alanlar, hasarlı beyin sessizce kendini onarmaya çalıştığının ilk doğrudan kanıtıydı. Aradan geçen altmış yıl boyunca, bu doğal onarım sürecinin neden yetersiz kaldığı ve nasıl güçlendirilebileceği MS araştırmalarının temel sorularından biri oldu. Bugün remiyelinizasyon, yalnızca biyolojik bir merak konusu değil, MS tedavisinde yeni bir paradigmanın

merkezinde yer alan terapötik bir hedef olarak değerlendirilmektedir.

Merkezinin sistemindeki (MSS) kronik demiyelinizasyon, hem relapsla ilişkili özürlülüğün hem de PIRA’nın temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (2,3). Miyelin kaybı, saltatuvur iletim yoluyla etkin sinyal iletimini bozmakta, nöral ağ entegrasyon kapasitesini azaltmakta ve aksonları hasara karşı daha savunmasız hale getirmektedir (3,4). Bunun ötesinde miyelin, yalnızca elektriksel iletimi sağlayan bir yapı değil; aynı zamanda aksonlara metabolik destek sunarak nöronal bütünlüğün korunmasında kritik rol oynayan dinamik bir bileşendir (2). Bu nedenle kronik demiyelinizasyon, zamanla nörodejenerasyonun ve kalıcı özürlülük progresyonunun önemli itici güçlerinden biri haline gelmektedir.

Miyelinin işlevsel bütünlük ve nöroproteksiyon açısından taşıdığı önem göz önüne alındığında, son yıllarda dikkatler yalnızca inflamasyonu baskılamaya değil, aynı zamanda hasarlı sinir dokusunun onarımını hedefleyen yaklaşımlara, özellikle de remiyelinizasyona yönelmiştir. Remiyelinizasyonu destekleyen tedaviler, MS’de özürlülük birikimini yavaşlatma veya önleme potansiyeli taşıyan en umut verici stratejiler arasında yer almaktadır.

Remiyelinizasyon Nedir ve Neden Önemlidir?

Remiyelinizasyon, inflamasyon veya diğer patolojik süreçler sonucunda hasar gören ya da kaybedilen miyelin kılıfının yeniden oluşması sürecidir (2). Merkezi sinir sisteminde miyelin, oligodendrositler tarafından üretilir ve aksonların çevresini sararak elektriksel iletinin hızlı, senkronize ve verimli biçimde iletilmesini sağlar (3). Ancak, miyelin yalnızca pasif bir “yalıtım tabakası” değildir; aynı zamanda aksonlara metabolik destek sağlayan, iyon dengesini düzenleyen ve nöronal bütünlüğün korunmasına katkıda bulunan dinamik bir

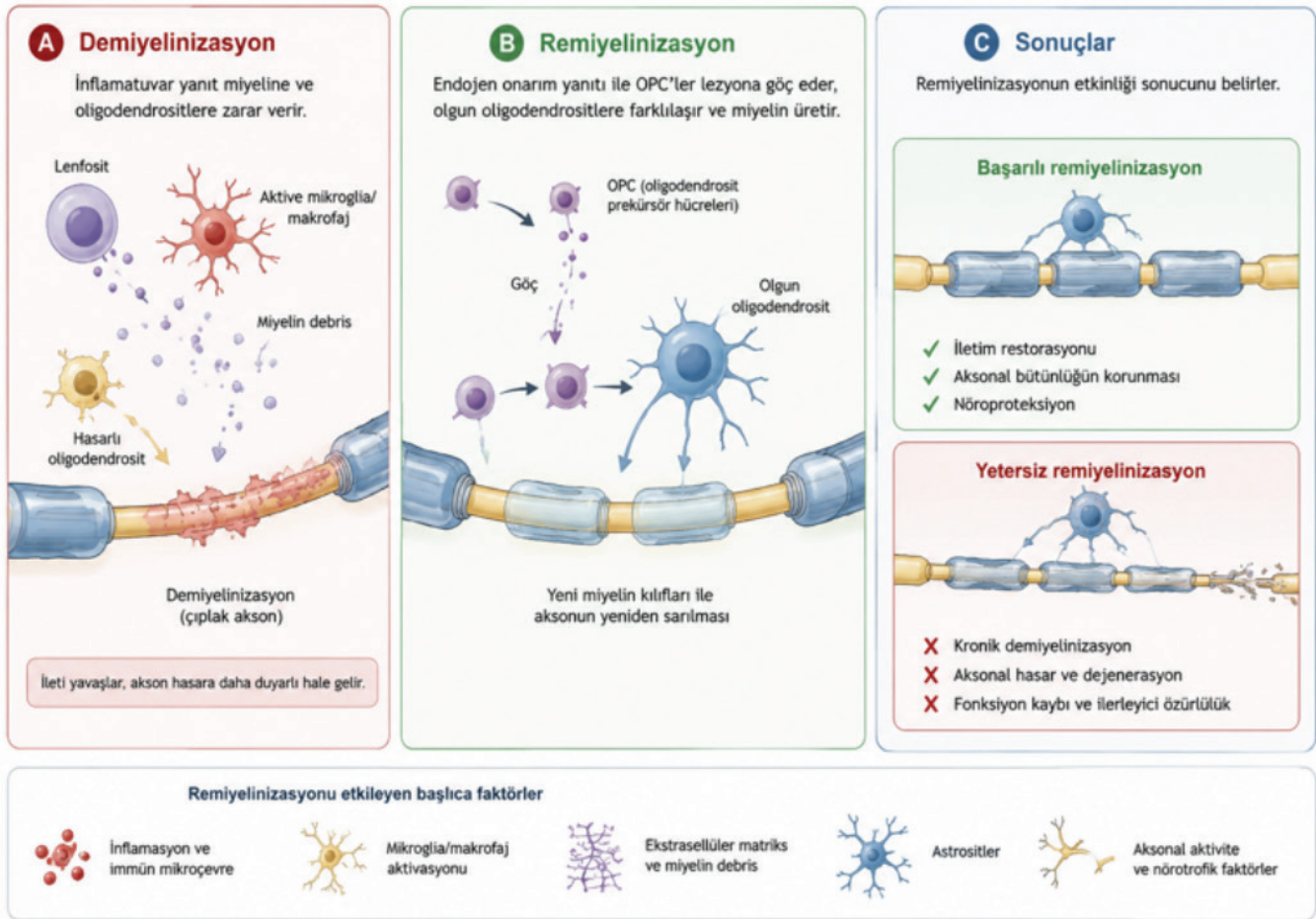
yapıdır (2,3). Bu nedenle miyelin kaybı, yalnızca ileti hızında azalmaya değil, aynı zamanda aksonal hasar ve nörodejenerasyona da zemin hazırlar.

Multipl sklerozda inflamatuvar süreçlerin neden olduğu demiyelinizasyon sonucunda sinir ileti hızının yavaşlaması semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Asıl sorun, kronik dönemde miyelinsiz kalan aksonların artmış enerji gereksinimlerini karşılayamaması ve metabolik stres altında dejenerasyona daha açık hale gelmesidir (4). Günümüzde özellikle PIRA'nın altında yatan temel mekanizmalardan birinin süregelen demiyelinizasyon olduğu düşünülmektedir (2,3). Bu nedenle remiyelinizasyon yalnızca semptomatik düzelme sağlayabilecek bir süreç değil, aynı zamanda nöroproteksiyon ve uzun dönem özürlülük birikiminin önlenmesi açısından umut verici bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

Aslında remiyelinizasyon MS için tamamen yabancı bir süreç değildir. Hastalığın erken dönemlerinde MSS'nin

belirli bir ölçüde kendiliğinden onarım kapasitesine sahip olduğu uzun süredir bilinmektedir. Histopatolojik incelemelerde tanımlanan ve "gölge plak" olarak adlandırılan alanlar, daha ince ve daha kısa miyelin kılıfıyla remiyelinize olmuş aksonları temsil etmektedir (1,3). Ancak, bu doğal tamir mekanizması çoğu zaman yeterli değildir. Oluşan miyelin sağlıklı miyeline kıyasla daha ince ve kısa kalmakta, ayrıca zaman içerisinde etkinliği belirgin biçimde azalmaktadır (5). Klinik gözlemler de remiyelinizasyon kapasitesinin özellikle genç yaşta ve kısa hastalık süresine sahip bireylerde yüksek olduğunu, ilerleyen yaş ve kronik hastalıkla birlikte azaldığını desteklemektedir (2,3).

Güncel bilgiler, remiyelinizasyonun temel olarak oligodendrosit prekürsör hücrelerinin (OPC) aktivasyonu ile gerçekleştiğini göstermektedir (5). Demiyelinizasyon sonrası aktive olan OPC'ler hasarlı bölgelere göç eder, burada farklılaşarak miyelin üreten olgun oligodendrositlere dönüşür ve yaşamını sürdüren çıplak aksonları yeniden sarar (Şekil 1). Önceleri hayatta kalan



Şekil 1. MS'de remiyelinizasyon süreci.

olgun oligodendrositlerin remiyelinizasyondaki rolü tartışılmış olsa da, günümüzde elde edilen veriler, yeni miyelin oluşumunun büyük ölçüde yeni farklılaşmış OPC'ler aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir (2,5,6).

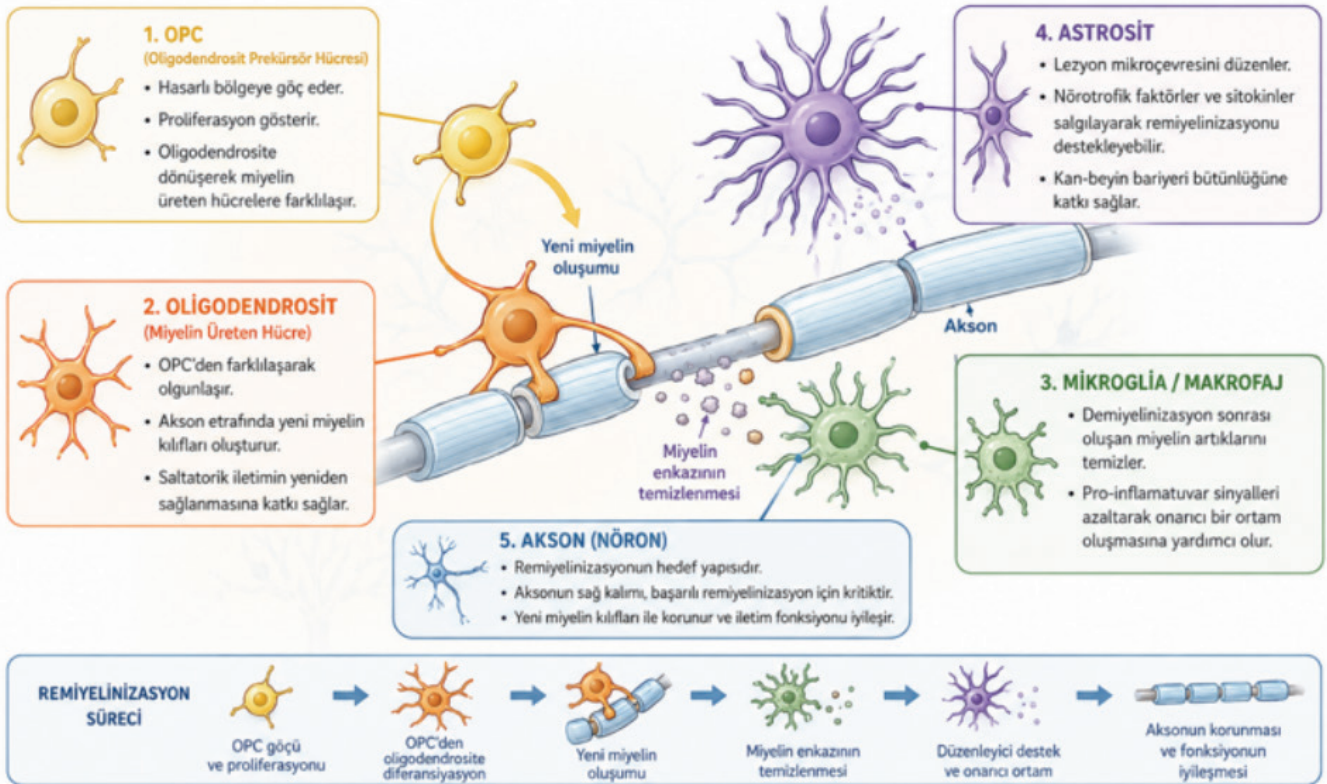
Bununla birlikte, remiyelinizasyon yalnızca OPC'lerin varlığına bağlı değildir. Mikroglialar ve makrofajlar, miyelin debrisinin temizlenmesinde kritik rol oynarken; astrositler, ekstraselüler matriks bileşenleri ve inflamatuvar mikroçevre de onarım sürecini şekillendirmektedir (Şekil 2). Özellikle kronik inflamasyonun sürmesi, miyelin artıklarının yeterince temizlenememesi, inhibitör sinyal moleküllerinin artışı ve enerji metabolizmasındaki bozulmalar, OPC farklılaşmasını baskılayarak remiyelinizasyonun başarısız olmasına yol açabilmektedir (2,3,7). Ek olarak, progresif MS'de belirginleşen kronik inflamasyon ile kronik aktif lezyonlar, intrinsik onarım kapasitesini sınırlayan önemli faktörler arasında görülmektedir (7).

Tüm bu bilgiler, günümüzde remiyelinizasyonu hedefleyen tedavi çalışmalarının neden büyük ölçüde OPC farklılaşmasını artırmaya, miyelin onarımını destekleyen sinyal yollarını güçlendirmeye veya

lezyon mikroçevresini daha onarıcı hale getirmeye odaklandığını açıklamaktadır. Son yıllarda elde edilen klinik çalışma verileri, remiyelinizasyonun MS hastalarında mümkün olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın klinik pratiğe nasıl aktarılacağı, hangi hasta grubunun en fazla yarar göreceği ve remiyelinizasyonun en doğru şekilde nasıl ölçüleceği hâlen yanıt bekleyen temel sorular arasında yer almaktadır.

İmmün Sistem Her Zaman Düşman mı?

MS bağlamında immün sistem geleneksel olarak miyelini hedef alan ve onarım sürecini engelleyen bir aktör olarak ele alınmıştır. Ancak son on yılda biriken kanıtlar, immün hücrelerin remiyelinizasyonu sadece engellemediğini, aksine remiyelinizasyonun başlatılması için gerekli olduğunu da göstermektedir. Mikroglia ve makrofajlar, miyelin debrisinin temizlenmesinde kritik görevler üstlenmektedir. Bu temizlik gerçekleşmediğinde miyelin artıkları OPC farklılaşmasını inhibe ederek onarımı baskılamaktadır (7,8). Ek olarak, mikrogliaların "proinflamatuvar" ve "onarıcı" fenotipleri arasındaki geçişin remiyelinizasyon



Şekil 2. Remiyelinizasyonu destekleyen hücreler.

başarısını belirleyen kritik bir basamak olduğu da gösterilmiştir. Bu geçişin sağlanamadığı kronik aktif lezyonlar, ilerleyici MS'nin tipik patolojik bulguları arasında yer almaktadır (8).

Günümüzde T hücrelerinin rolü de yeniden tanımlanmaktadır. Regüle edici T hücreleri (Treg) ve Th2 yanıtının, oligodendrosit prekürsör hücrelerinin farklılaşmasını destekleyen sitokin profilleri oluşturduğu; bu yanıtın baskılandığı durumlarda remiyelinizasyonun belirgin biçimde bozulduğu bildirilmiştir (8). Bu bulgular, remiyelinizasyon stratejilerinin yalnızca oligodendrosit biyolojisini değil, lezyon mikroçevresindeki immün dengeyi de hedeflemesi gerektiğini düşündürmektedir. Bir başka deyişle, geleceğin remiyelinizasyon tedavileri muhtemelen yalnızca "OPC'yi farklılaşmaya zorlayan" ajanlar olmayacaktır. Bu bağlamda immün mikroçevreyi onarıma izin verecek biçimde yeniden şekillendiren yaklaşımlar da önem kazanabilir.

Remiyelinizasyonu Nasıl Ölçebiliriz?

MS'de remiyelinizasyon araştırmalarının önündeki temel güçlüklerden biri, insanlarda bu süreci güvenilir şekilde ölçebilme gücüdür. Klinik düzelmenin gösterilmesi zaman alabilir ve standart özürlülük ölçekleri erken biyolojik etkileri yakalamakta yetersiz kalabilir. Bu nedenle son yıllarda görüntüleme ve biyobelirteç alanında önemli ilerlemeler yaşanmaktadır.

Özellikle görsel sistem, remiyelinizasyon çalışmalarında ideal bir model olarak öne çıkmaktadır. Optik nörit sonrası görsel yolakta meydana gelen demiyelinizasyon, VEP ile fonksiyonel olarak değerlendirilebilmektedir. VEP latansındaki kısalma, remiyelinizasyonun dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (9). Bunun yanında OCT, retinal sinir lifi tabakasındaki yapısal değişiklikleri ortaya koyarken; ileri MRG teknikleri arasında manyetizasyon transfer oranı (MTR), miyelin su fraksiyonu (MWF) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) gibi yöntemler miyelin bütünlüğünü daha hassas biçimde değerlendirme potansiyeli taşımaktadır (10,11).

PET, miyelin içeriğini değerlendirme potansiyeline sahip alternatif bir görüntüleme yöntemidir (12). Amiloid plaklarını tanımlamak amacıyla kullanılan belirteçlerin (örneğin [18F] florbetaben) (13), miyeline de bağlandığı gösterilmiş ve bu yaklaşım başlangıç düzeyinde umut verici sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, miyeline özgü alternatif PET belirteçlerinin geliştirilmesi halen devam etmektedir.

Kan biyobelirteçleri arasında serum nörofilament hafif zinciri (NfL) dikkat çekmektedir. NFL doğrudan remiyelinizasyonu göstermese de nöroaksonal hasarın duyarlı bir belirteci olarak nöroproteksiyonun dolaylı göstergesi olabilir (14).

Remiyelinizasyonu Hedefleyen Tedaviler: Umut Ne Kadar Gerçekçi?

Son yıllarda remiyelinizasyonu artırabilecek tedavilere yönelik klinik araştırmalarda belirgin bir ivme kazanılmıştır. Bu yaklaşımın temel amacı, yalnızca inflamasyonu baskılamak değil; aynı zamanda miyelin onarımını destekleyerek aksonal bütünlüğü korumak ve özürlülük progresyonunu yavaşlatmaktır. Günümüzde remiyelinizasyonu hedefleyen stratejiler genel olarak birkaç temel biyolojik mekanizma etrafında şekillenmektedir. Bunlar OPC farklılaşmasını artırmak, remiyelinizasyonu baskılayan inhibitör sinyalleri bloke etmek, lezyon mikroçevresini daha onarıcı hale getirmek ve enerji metabolizmasını desteklemektir. Günümüzde değerlendirilen başlıca ajanlar ve elde edilen klinik sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu alandaki ilk dikkat çekici klinik başarı, antihistaminik ve antimuskarinik özelliklere sahip klemastin fumarat ile elde edilmiştir. Klemastinin, muskarinik M1 reseptör antagonizması yoluyla OPC farklılaşmasını artırdığı düşünülmektedir (15). Kronik demiyelinizasyon optik nöropatisi bulunan ataklı-yineleyici MS hastalarında yürütülen ReBUILD çalışmasında, klemastin tedavisi sonrasında VEP incelemesinde P100 latansında anlamlı iyileşme gösterilmiştir (16). Bu bulgu, insanlarda remiyelinizasyonun farmakolojik olarak uyarılabileceğine dair ilk önemli klinik kanıt olarak kabul edilmiş ve alan açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Ancak, bu olumlu sonuçlara rağmen, elde edilen etkinin görece mütevazı olması ve klinik fonksiyonel kazanımlara ne ölçüde dönüştüğünün henüz tam netleşmemesi, daha uzun süreli ve geniş ölçekli çalışmalara duyulan gereksinimi sürdürmektedir.

Remiyelinizasyonu artırmaya yönelik bir diğer dikkat çekici yaklaşım, oligodendrosit farklılaşmasını baskıladığı düşünülen LINGO-1 yolunun inhibisyonu olmuştur. Bu amaçla geliştirilen opisinumab (anti-LINGO-1 monoklonal antikor), özellikle optik nörit ve ataklı-yineleyici MS popülasyonlarında yürütülen faz II çalışmalarda değerlendirilmiştir (17). Her ne kadar genç hastalarda biyolojik etkinliği düşündüren sinyaller ve elektrofizyolojik iyileşmeler bildirilmiş olsa da, çalışmalar genel olarak birincil sonlanım noktalarına ulaşamamış ve klinik fayda beklendiği

Tablo 1. MS’de remiyelinizasyonu hedefleyen başlıca klinik çalışmalar.

Tedavi	Mekanizma	Çalışmalar	Hasta grupları	Temel bulgu
Clemastine	M1 muskarinik reseptör antagonisti	ReBUILD, RESTORE, RECOVER, ReINFORCE, TRAP-MS	RRMS, optik nörit, progresif MS	ReBUILD’de VEP iyileşmesi; remiyelinizasyon için ilk pozitif faz II kanıt
Opicinumab (anti-LINGO-1)	OPC farklılaşmasını destekleme	RENEW, SYNERGY, AFFINITY	Optik nörit, RRMS, SPMS	Biyolojik sinyaller mevcut, ancak primer sonlanımlar genel olarak negatif
Bexarotene	RXR-γ agonisti	CCMR Two	RRMS	Anlamli miyelin onarımı gösterilemedi.
CNM-Au8	Hücrel enerji metabolizmasını destekleme	VISIONARY-MS, REPAIR-MS	Kronik optik nöropati, progresif MS	Umut verici erken sonuçlar
Bazedoxifene	SERM	ReWRAP	Stabil RRMS	Sonuçlar henüz yayınlanmadı.
Metformin	OPC rejuvenasyonu, metabolik etki	Faz II çalışmalar	Progresif MS	Çalışma devam ediyor.
PIPE-307	M1 antagonisti	Faz II	Progresif MS	Faz II VISTA çalışmasında primer ve sekonder sonlanım noktalarına ulaşamadı.

Tabloda yer alan çalışmalar, remiyelinizasyonu artırmayı amaçlayan başlıca klinik araştırmaları özetlemektedir. Sonuçlar ilgili çalışmaların yayımlanmış verileri temel alınarak sunulmuştur; devam eden çalışmaların nihai sonuçları değişiklik gösterebilir.

ölçüde gösterilememiştir (17,18). Bu durum, remiyelinizasyonun biyolojik olarak mümkün olsa bile, klinik etkinin gösterilmesinin düşündüğümüzden daha karmaşık olabileceğini ortaya koymuştur.

Benzer şekilde, retinoid X reseptör (RXR) agonistleri arasında yer alan beksaroten prelinik çalışmalarda OPC farklılaşmasını ve miyelin onarımını destekleyen umut verici sonuçlar göstermiştir (19). Multipl skleroz hastalarında yürütülen klinik çalışmalarda bazı MRG parametrelerinde olumlu sinyaller gözlenmesine rağmen, hipotiroidi ve hipertrigliseridemi gibi yan etkiler nedeniyle güvenlik sorunları ön plana çıkmış ve beklenen klinik etkinlik gösterilememiştir (20). Bu çalışma remiyelinizasyon araştırmalarında yalnızca biyolojik etkinliğin değil, aynı zamanda tedavi tolerabilitesinin de kritik önem taşıdığını göstermektedir.

Son yıllarda daha farklı mekanistik yaklaşımlar da gündeme gelmiştir. Bunlardan biri olan CNM-Au8 (nanokristalin altın), NAD⁺ metabolizmasını artırarak hücrel enerji üretimini desteklemeyi ve böylece oligodendrosit biyolojisini güçlendirmeyi hedeflemektedir (21). Erken dönem klinik veriler, özellikle kronik demiyelinizan optik nöropatili hastalarda görsel işlevler ve bazı nörolojik sonlanımlarda umut verici etkiler bildirmiştir (21). Bunun yanında metformin, yaşlanmaya bağlı OPC işlev bozukluğunu tersine çevirebilme potansiyeli nedeniyle; bazedoksifen, OPC farklılaşmasını artırıcı etkileri

nedeniyle; ve ifenprodil, miyelin biyolojisini etkileyen alternatif yollar üzerinden halen faz II çalışmalarda değerlendirilmektedir (22).

Bir diğer önemli sorun ise uygun biyobelirteçlerin eksikliğidir. VEP, OCT ve MWF gibi yöntemler umut verici olsa da remiyelinizasyonu doğrudan ve güvenilir biçimde ölçebilen standart bir araç henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, günümüzde remiyelinizasyon araştırmaları yalnızca yeni ilaçların geliştirilmesine değil, aynı zamanda bu biyolojik süreci hassas biçimde gösterebilecek ölçüm yöntemlerinin doğrulanmasına da yoğunlaşmaktadır.

Geleceğe Bakış

Bugüne kadar elde edilen veriler, remiyelinizasyonun MS’de biyolojik olarak mümkün olduğunu, ancak klinik pratiğe taşınmasının önemli güçlükler içerdiğini göstermektedir. Bu güçlüklerin başında, doğru hasta popülasyonunun seçimi, remiyelinizasyonun güvenilir biçimde ölçülmesi ve biyolojik etkinin klinik iyileşmeye dönüşmesi için gerekli sürenin belirlenmesi gelmektedir. Özellikle daha genç yaşta, daha kısa hastalık süresine sahip ve belirgin nörodejenerasyonu henüz gelişmemiş bireylerin remiyelinizasyondan daha fazla yararlanabileceği düşünülmektedir.

Bir diğer önemli sorun, terapötik gecikme kavramıdır. Yeni miyelin oluşumu kısa sürede başlayabilse de bunun fonksiyonel kazanıma dönüşmesi aylar

hatta yıllar alabilmektedir. Bu nedenle kısa süreli klinik çalışmalarda biyolojik olarak etkili ajanların başarısız kabul edilmesi riski bulunmaktadır. Ayrıca VEP, OCT, MTR ve MWF gibi yöntemler umut verici olsa da, remiyelinizasyonu doğrudan ve güvenilir biçimde ölçebilen standart bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır.

Buna rağmen, son yıllardaki deneysel ve klinik çalışmalar MS tedavisinde yeni bir paradigma değişiminin habercisi olabilir. MS tedavi yaklaşımları üç döneme ayrılıysaydı; ilk dönemin inflamasyonu baskılama, ikinci dönemin yüksek etkinlikte immünoterapiler, üçüncü dönemin de rejeneratif tedavi yaklaşımları olması beklenirdi. Günümüzde en gerçekçi yaklaşım, remiyelinizasyonu mevcut immünomodülatör tedavilere ek bir “onarım katmanı” olarak değerlendirmek gibi görünmektedir. Yakın gelecekte MS tedavisinin yalnızca inflamasyonu kontrol etmekle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda kaybedilen miyelini geri kazandırmayı ve nörolojik rezervi korumayı hedefleyen çok katmanlı bir yapıya evrilmesi olası görünmektedir.

Kaynaklar

- Périer O, Grégoire A. Electron microscopic features of multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1965;88:937-952.
- Zuroff L, Farkhondeh V, Bove R, Green AJ. The road to remyelination in multiple sclerosis: breakthroughs, challenges, and considerations for future trial design. *Drugs*. 2025;85:1337-1362.
- Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol*. 2020;19:678-688. Plemel JR, Liu WQ, Yong VW. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:617-634.
- Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, Brundin L, Frisén J. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature*. 2019;566:538-542.
- Duncan ID, Marik RL, Broman AT, Heidari M. Thin myelin sheaths as the hallmark of remyelination persist over time and preserve axon function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:E9685-E9691.
- Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, Wegner C, Antel J, Brück W. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:1749-1758.
- Klotz L, Antel J, Kuhlmann T. Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:305-320.
- Cordano C, Sin JH, Timmons G, Yiu HH, Stebbins K, Guglielmetti C, Cruz-Herranz A, Xin W, Lorrain D, Chan JR, Green AJ. Validating visual evoked potentials as a preclinical, quantitative biomarker for remyelination efficacy. *Brain*. 2022;145:3943-3952.
- Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2004;56:407-415.
- Laule C, Moore GRW. Myelin water imaging to detect demyelination and remyelination and its validation in pathology. *Brain Pathol*. 2018;28:750-764.
- Bodini B, Veronese M, García-Lorenzo D, Battaglini M, Poirion E, Chardain A, Freeman L, Louapre C, Tchikviladze M, Papeix C, Dollé F, Zalc B, Lubetzki C, Bottlaender M, Turkheimer F, Stankoff B. Dynamic imaging of individual remyelination profiles in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;79:726-738.
- Auvity S, Tonietto M, Caillé F, Bodini B, Bottlaender M, Tournier N, Kuhnast B, Stankoff B. Repurposing radiotracers for myelin imaging: a study comparing 18F-florbetaben, 18F-florbetapir, 18F-flutemetamol, 11C-MeDAS, and 11C-PiB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:490-501.
- Khalil M, Teunissen CE, Lehmann S, Otto M, Piehl F, Ziemssen T, Bittner S, Sormani MP, Gattringer T, Abu-Rumeileh S, Thebault S, Abdelhak A, Green A, Benkert P, Kappos L, Comabella M, Tumani H, Freedman MS, Petzold A, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders — towards clinical application. *Nat Rev Neurol*. 2024;20:269-287.
- Kocot J, Kosa P, Ashida S, Pirjanian N, Goldbach-Mansky R, Peterson K, Fossati V, Holland SM, Bielekova B. Clemastine fumarate accelerates accumulation of disability in progressive multiple sclerosis by enhancing pyroptosis. *medRxiv*. 2024.
- Green AJ, Gelfand JM, Cree BAC, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, Inman J, Arnow S, Devereux M, Abounasr A, Nobuta H, Zhu A, Friessen M, Gerona R, von Büdingen HC, Henry RG, Hauser SL, Chan JR. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2017;390:2481-2489.
- Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, Frederiksen J, Skeen M, Jaffe GJ, Butzkueven H, Ziemssen F, Massacesi L, Chai Y, Xu L, Freeman S; RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:189-199.
- Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulović J, Giovannoni G, Hartung HP, Arnold DL, Fisher E, Rudick R, Mi S, Chai Y, Li J, Zhang Y, Cheng W, Xu L, Zhu B, Green SM, Chang I, Deykin A, Sheikh SI, Agüera Morales E, Al Khedr A, Ampapa R, Arroyo R, Belkin M, Bonek R, Boyko A, Capra R, Centonze D, Clavelou P, Debouverie M, Drulovic J, Edwards K, Evangelou N, Evdoshenko E, Fernández O, Fernández Sánchez V, Freedman M, Freedman S, Fryze W, Garcia-Merino A, Gavrlic-Kezic M, Ghezzi A, Gout O, Grimaldi L, Hendin B, Hertmanowska H, Hintzen R, Hradilek P, Ilkowsky J, Ivashinenkova E, Izquierdo G, Jacques F, Jakab G, Khabirov F, Klodowska-Duda G, Komoly S, Kostic S, Kovarova I, Kremenchuzky M, Laganke C, LaPierre Y, Maciejowski M, Maison FG, Marfia GA, Martínez Yélamos S, Meluzinova E, Montalban X, Murray R, Naismith R, Newsome S, Nguyen V, Oreja D, Pardo G, Pasechnik E, Patti F, Potemkowski A, Prokopenko S, Qian P, Rodríguez-Antigüedad A, Rossman H, Rozsa C, Sánchez López F, Selmaj K, Silber E, Stepien A, Stepniewska A, Swiat M, Toncev G, Tourbah A, Trushnikova T, Uccelli A, Vachova M, Valis M, Vecsei L, Wiertlewski S, Zaffaroni M, Zielinski T. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:845-856.

18. Huang JK, Jarjour AA, Nait Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, Kagechika H, Bauer J, Zhao C, Baron-Van Evercooren A, Chambon P, Ffrench-Constant C, Franklin RJM. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci.* 2011;14:45-53.
19. Brown JWL, Cunniffe NG, Prados F, Kanber B, Jones JL, Needham E, Georgieva Z, Rog D, Pearson OR, Overell J, MacManus D, Samson RS, Stutters J, Ffrench-Constant C, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, Moran C, Flynn PD, Michell AW, Franklin RJM, Chandran S, Altmann DR, Chard DT, Connick P, Coles AJ. Safety and efficacy of bexarotene in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CCMR One): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2a study. *Lancet Neurol.* 2021;20:709-720.
20. Robinson AP, Zhang JZ, Titus HE, Karl M, Merzliakov M, Dorfman AR, Karlik S, Stewart MG, Watt RK, Facer BD, Facer JD, Christian ND, Ho KS, Hotchkin MT, Mortenson MG, Miller RH, Miller SD. Nanocatalytic activity of clean-surfaced, faceted nanocrystalline gold enhances remyelination in animal models of multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2020;10:1936.
21. Neumann B, Baror R, Zhao C, Segel M, Dietmann S, Rawji KS, Foerster S, McClain CR, Chalut K, van Wijngaarden P, Franklin RJM. Metformin restores CNS remyelination capacity by rejuvenating aged stem cells. *Cell Stem Cell.* 2019;25:473-485.e8.

NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR: ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ, KLİNİK KULLANIMI VE SINIRLILIKLARI

Elif Dilsiz, Vuslat Yılmaz

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Nörofilamentler, ara filament ailesinin bir üyesidir ve nöronlarda hücre içi iskelet proteinlerinin temelini oluşturur. Nörofilamentler moleküler ağırlıklarına göre üçe ayrılırlar; Nörofilament ağır zincir (NfH), Nörofilament orta zincir (NfM) ve Nörofilament hafif zincir (NfL). NfL, NfM ve NfH proteinleri, tek başlarına filament oluşturamayan, birbirleriyle birleşerek yapı kuran zorunlu heteropolimerlerdir. Nörofilamentler akson bütünlüğü için kritik öneme sahiptir (1). Bu proteinler, hem periferik sinir sistemi (PSS) hem de merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronların sitoplazmasında yer alırlar. En çok aksonlarda bulunmakla birlikte hücre gövdesi ve dendritlerde de bulunabilirler (2). Aksonların radyal büyümesinde ve miyelinli aksonlarda hızlı sinir iletiminde etkilidirler (3).

Özellikle bazı nöron alttıplerinde NfL, nörofilamentlerin bir araya gelmesini sağladığı için önemli bir role sahiptir. Sağlıklı insanlarda da beyin omurilik sıvısında (BOS) ve kanda bir miktar NfL görülmesi normal olsa da nörodejeneratif hastalıklarda akson hasarı sonucunda bu proteinler BOS ve kanda yüksek miktarlarda tespit edilebilirler (4). NfL ölçümü, kullanılan biyolojik sıvıya ve ölçüm yöntemine göre farklılık göstermektedir. Beyin omurilik sıvısında seruma göre yaklaşık 40 kat daha fazla NfL ölçülebilmektedir (5). Bu nedenle kanda NfL ölçümü daha yüksek hassasiyet gerektirir (5). Bununla birlikte BOS alımı, serum örneği alınmasına kıyasla daha invazif olduğundan her hastadan BOS alınması mümkün olmayabilir. Buna karşılık kan örneklerinin gerekli periyotlarda toplanması çok daha kolaydır. Bu durum, özellikle hastalık takibi ve seri ölçümler açısından serum NfL ölçümünü önemli hale getirmektedir.

NfL ölçümünde kullanılan yöntemlerden biri, BOS örneklerinde çözünmüş halde bulunan NfL'yi ölçmek için iki monoklonal antikor kullanan ELISA'dır. Ancak ELISA, kan örneklerinde NfL ölçümü için yeterince

hassas değildir (6). Elektrokemilüminesans (ECL) yöntemi ise hem daha az örnek miktarı gerektirmesi hem de daha yüksek hassasiyete sahip olması nedeniyle kullanılmaktadır (6). Daha yeni ve hassas yöntemlerden biri olan SIMOA, tek enzim moleküllerini tespit edebilmekte ve femtomolar konsantrasyondaki proteinleri bile serumda ölçebilmektedir (7). SIMOA teknolojisi, plazma ve serum gibi biyolojik örneklerde çok düşük konsantrasyondaki proteinleri ölçebilmesi nedeniyle kan biyobelirteçleri alanında önemli bir avantaj sağlar. Fernández-Ceballos ve ark.'nın SIMOA-temelli Alzheimer biyobelirteç çalışmalarını değerlendirdiği sistematik derlemede, bu platformun SR-X, HD-1 ve HD-X olmak üzere farklı modellerinin kullanıldığı; bu modellerin otomasyon düzeyi, örnek işleme kapasitesi ve laboratuvar altyapısı gereksinimleri açısından farklılık gösterdiği vurgulanmıştır (8). SR-X daha yarı otomatik ve esnek bir sistemken, HD-1 ve özellikle HD-X daha yüksek otomasyon ve kapasite sunar. Ancak bu teknik farklılıklar, çalışmalar arası sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştırabilir (8). Bu nedenle SIMOA'nın yüksek analitik duyarlılığı, klinik olarak her durumda tek başına yeterli olduğu anlamına gelmez. Aynı biyobelirteçler ELISA, Lumipulse, Ella, Elecsys veya kütle spektrometrisi gibi başka platformlarla da ölçülebilir; ancak farklı platformlardan elde edilen mutlak değerler ve eşik değerler birbirinin yerine kullanılamaz. Bu durum özellikle NfL gibi hastalığa özgül olmayan bir belirteçte önemlidir. Sonuçlar kullanılan platform, örnek işleme koşulları ve laboratuvar standardizasyonu dikkate alınarak yorumlanmalıdır (8).

Kullanılan yöntemlerin hassasiyetleri karşılaştırıldığında belirgin farklar görülmektedir. NfL ölçümünde SIMOA'nın 0,62 pg/mL hassasiyet değeri ile en hassas yöntem olduğu; bu değerin ECL için 15,6 pg/mL, ELISA için ise 78 pg/mL olduğu bildirilmiştir (6). Serum ve BOS ikili örnekleri karşılaştırıldığında, SIMOA ve ECL

ölçümleri pozitif korelasyon gösterirken ($r = 0,88$, $p < 0,001$; $r = 0,78$, $p < 0,001$), ELISA için güçlü bir ilişki saptanmamıştır ($r = 0,38$, $p = 0,030$). BOS NfL değerleri açısından üç yöntem birlikte değerlendirildiğinde tüm yöntemler arasında güçlü korelasyon bulunmuştur (ECL-ELISA, ELISA-SIMOA, SIMOA-ECL; $r = 1,0$, $p < 0,001$). Serum örneklerinde ise ECL ve SIMOA arasında pozitif korelasyon görülürken ($r = 0,86$, $p < 0,001$), ECL ile ELISA ($r = 0,41$, $p = 0,018$) ve ELISA ile SIMOA arasında ($r = 0,43$, $p = 0,013$) anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (6). Bu bulgular, özellikle kanda NfL ölçümü için SIMOA'nın diğer yöntemlere göre daha uygun olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda NfL ölçümü için tam otomatik sistemler geliştirilmektedir. Siemens Atellica, NfL ölçümü için kullanılan yeni ve tam otomatik bir yöntemdir. Bu yöntemde örneklerin toplu olarak çalışılması gerekmez; örnekler tek tek yüklenebilir ve yaklaşık 51 dakika gibi kısa bir sürede sonuç elde edilebilir (9). İlk olarak RRMS hastaları için geliştirilmiş olan bu yöntemin SIMOA ile ölçüm sonuçları arasında oldukça güçlü bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,95$) (9). Siemens Atellica'nın otomatik olması, daha kısa sürede sonuç vermesi ve rutin laboratuvar uygulamalarına daha kolay uyarlanabilmesi önemli avantajları arasında sayılabilir.

NfL ve Nörodejenerasyon İlişkisi

Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve multipl skleroz (MS) NfL çalışmalarının en çok yapıldığı hastalık gruplarıdır (4). ALS hastalarında NfL değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür ve fonksiyonel gerileme, daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (10). Alzheimer hastalığında biyobelirteçler erken tanı için büyük önem taşımaktadır. Serum NfL konsantrasyonları hem hafif bilişsel bozukluk hastalarında hem de Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (11). Yüksek NfL seviyesi düşük Mini Mental Durum Testi (MMSE) ile ilişkilendirilmiş ve yüksek NfL konsantrasyonunun tespit edildiği kişilerde puanların anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (23,2 vs. 29,1; $p < 0,001$) (11). Alzheimer hastalığında NfL'nin tek başına tanısallık bir belirteç olarak değil, daha çok hastalık progresyonu ve nöronal hasar yükünü izlemeye yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılması daha uygun görünmektedir (8). p-Tau217 ve p-Tau181 gibi tau belirteçlerinin Alzheimer patolojisi açısından daha özgül bilgi verdiği, GFAP'nin ise özellikle erken evrelerde astrositik aktivasyon ve inflamatuvar yanıtı yansıtabildiği belirtilmektedir. Bu

nedenle NfL'nin klinik değeri, p-Tau, Aβ42/Aβ40 oranı ve GFAP gibi belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde artmaktadır. Özellikle GFAP ve NfL birlikteliği, tanıdan çok hastalık evresi ve progresyon takibi açısından tamamlayıcı bilgi sağlayabilir (8).

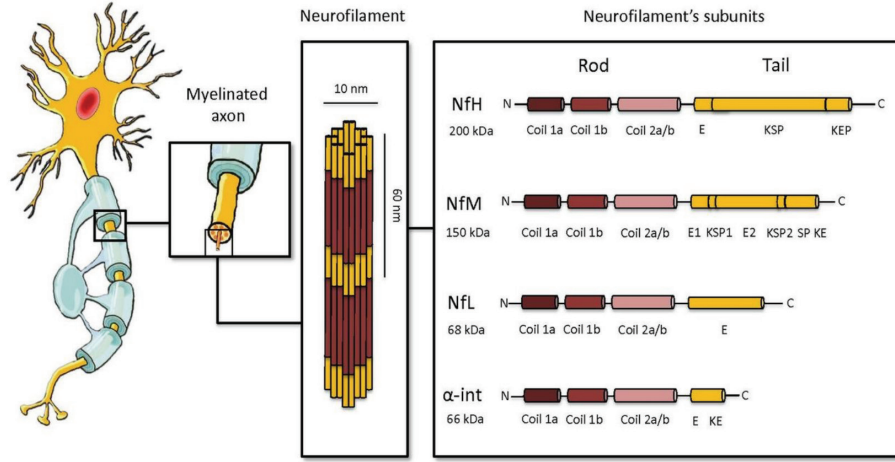
Tümörün eşlik ettiği veya immün kontrol noktası inhibitörleri gibi ilaçlar sonucunda ortaya çıkan ensefalitlerde NfL düzeyinde artış görülmüştür (12). Otoantikörler nöronal yüzey antijenlerine karşı gelişmişse (NMDAR, GABAR, CASPR2 ensefalitleri) nöronlar çoğunlukla sağlam kalır. Ancak intraselüler antijenlere yönelikse (anti-Hu, anti-GAD, anti-Yo vb.) sitotoksik T hücre aracılı mekanizmaların devreye girmesiyle hücre ölümü gerçekleşebilir ve bu durumda NfL konsantrasyonunda belirgin artış gözlenebilir (12). Akut fazda veya semptomların gelişmesinden sonra gecikmeli artış olabileceği için tek seferlik ölçüm yerine seri NfL ölçümleri önerilmektedir (12). NfL en çok MS hastalarında çalışılmaktadır ve MS'te hasta gruplarını ayırmada ve hastalık progresyonunu tahmin etmedeki yetkinliği incelenmektedir.

NfL ve MS İlişkisi

NfL konsantrasyonundaki artış MS'te inflamasyonun ve nörodejenerasyonun bir göstergesi olarak görülür. NfL, yeni nöronal hasarın nicel ve objektif bir göstergesi olarak gerçek zamanlı hastalık aktivitesinin izlenmesi için biyobelirteç görevi görür.

Serum NfL düzeyleri ve T2 lezyonları arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir (13). Yüksek bazal serum NfL düzeyi, gelecekteki atakları ($p = 0,0068$), MRG lezyonlarını ($p = 0,0096$), atakla ilişkili bileşik kötüleşmeyi ($p = 0,01$) ve atak aktivitesinden bağımsız progresyonu ($p = 0,0096$) öngörmüştür. Ancak Santana ve ark.'nın (14) yalnızca SIMOA yöntemi ile ölçülen serum NfL çalışmalarını dahil ettiği meta-analizde, serum NfL'nin MS hastalık aktivitesini tek başına göstermedeki tanısallık doğruluğunun sınırlı olduğu bildirilmiştir; çalışmada AUC değerleri 0,61–0,71 arasında kalmış, klinik relaps için önerilen 10 pg/mL eşik değerinde ise duyarlılık 0,69 ve özgüllük 0,65 olarak hesaplanmıştır (14). Bu nedenle serum NfL'nin özellikle klinik değerlendirme ve MRG bulguları ile yorumlanması daha uygun görünmektedir. Ayrıca yaş, böbrek fonksiyonu, vücut kitle indeksi, diyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi değişkenlerin serum NfL düzeylerini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır (14).

Hastalık başlangıcında ölçülen yüksek NfL konsantrasyonu, ilerleyen zamanlarda artan EDSS



Şekil 1. Nörofilamentlerin akson içindeki yerleşimi, yapısı ve alt birimleri.

skoru ile ilişkili bulunmuştur (15). Ayrıca 6 yıl içinde RRMS'ten SPMS'ye dönüşmede ve relapstan bağımsız ilerleme aktivitesini (PIRA) öngörmeye başlangıç serum NfL seviyeleri ile ilişkili olduğu izlenmiştir ($p = 0,0096$) (13). Başlangıç serum NfL düzeyi $\geq 7,3$ pg/mL olan hastalarda, takipte ataktan bağımsız hastalık ilerlemesi yaşama riskinin %190 arttığı gösterilmiştir (HR 2,90, %95 GA 1,19–7,03, $p = 0,009$). MS için kullanılan hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) NfL seviyelerini düşürmektedir (13). Tedaviye başladıktan 6 ay sonra serum NfL'deki azalma; 2 yıl boyunca daha az yeni T2 lezyonu, daha az beyin atrofisi ve 4 yıl boyunca daha az EDSS artışı ile ilişkili bulunmuştur (13). Tedaviye rağmen yüksek seyreden NfL seviyeleri, 4 yıl sonra daha kötü MRG sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (13). Fingolimod, 6 ayda NfL seviyelerini plasebo ve IFN β gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde azaltmıştır; bu fark çalışmalar boyunca sürdürülmüştür. İnterferon beta-1a alan hastalarda serum NfL seviyelerinin ortalama olarak azaldığı gösterilmiştir ($p < 0,01$). Yedi yıl boyunca takip edilen ve Alemtuzumab kullanan hastalarda serum NfL'de kalıcı azalma sağlandı. Natalizumab kullanan hastalarla yapılan çalışmada, sekonder progresif MS hastalarında serum NfL seviyelerinin azaldığı izlenmiştir (13).

Klinik uygulama açısından dünyada kan biyobelirteçleri giderek daha fazla araştırma ve uzman merkez pratiğine girmektedir. Alzheimer alanında Lumipulse pTau217/ β -amiloid 1–42 plazma oranının tanıya yardımcı kan testi olarak düzenleyici onay alması, kan biyobelirteçlerinin kliniğe geçişini gösteren önemli bir gelişmedir. Buna karşılık SIMOA, özellikle araştırma ve klinik çalışma ortamlarında çok değerli bir referans teknoloji olarak öne çıkmakla birlikte, maliyet, altyapı gereksinimi,

platformlar arası değişkenlik ve standardize eşik değerlerin eksikliği nedeniyle henüz yaygın rutin klinik kullanım için sınırlılıklar taşımaktadır (8).

Anti-NfL Antikorları

NfL sıkça çalışılan bir konu olsa da NfL'nin immünolojik yönü ile ilgili çalışma fazla bulunmamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda, beyin omurilik sıvısı ve kana salınan NfL miktarındaki artış immünolojik mekanizmaları nasıl etkiliyor ve NfL'ye karşı antikorlar geliyor mu sorularını birkaç çalışma incelemiştir. RRMS, PPMS, SPMS ve kontrol gruplarından alınan BOS ve serum örneklerinde laboratuvar içi ELISA yöntemi ile olası antikorları inceleyen bir çalışma; PPMS ve SPMS gruplarında intratekal antikor üretiminin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (16). Ayrıca EDSS skorları ve BOS anti-NfL OD değerleri arasında korelasyon bulunmuştur ($r = 0,62$; $p \leq 0,0001$) (16). Bir başka çalışma da yine MS'nin progresif formlarında antikor değerlerini diğer gruplara kıyasla yüksek bulmuştur (17). Bir başka çalışmada ise olası antikorlar MS grubu ile kontrol grubu arasında fark göstermemiş ve klinik gidişatla ilişkili bulunmamıştır (18). Farklı bir çalışmaya göre ise hem anti-NfL antikor seviyeleri hem de antikorların aviditesi progresif MS hastalarında KIS ve RRMS hastalarına göre anlamlı derecede yüksektir ($p = 0,010$; $p = 0,037$) (19). DMT alan RRMS hastalarında antikor seviyeleri tedavi almayan gruba kıyasla daha düşüktür ($p = 0,008$) (19). Klinik açıdan antikorları inceleyen bir çalışma ise EDSS ile antikor seviyeleri arasında negatif bir ilişki bulmuştur ($r = -0,45$; $p = 0,03$) (20).

Sonuç

Nöronal hasarın en sık çalışılan belirtici olan NfL, nörodejeneratif hastalıkların çoğunda yükselmektedir. Bu sebeple spesifik hastalık belirtici olarak değerlendirmek son derece zor olmaktadır. Olası NfL antikorları ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlı olmakla birlikte klinik yansıması da net değildir. NfL'ye karşı immün yanıt ile ilgili hâlâ yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle NfL'nin en güçlü kullanımı, tek başına tanı koydurucu bir test olmasından çok, klinik değerlendirme ve görüntüleme bulgularını destekleyen bir izlem biyobelirtici olarak görünmektedir.

Genel olarak NfL, aksonal hasarı duyarlı biçimde yansıtan fakat hastalığa özgül olmayan bir biyobelirticidir. Bu nedenle klinikte yorumlanırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, MRG/PET bulguları, klinik seyri ve aynı anda değerlendirilen diğer biyobelirticilerle birlikte ele alınmalıdır. Özellikle Alzheimer hastalığında NfL'nin p-Tau, Aβ42/Aβ40 ve GFAP ile birlikte yorumlanması; MS'te ise klinik aktivite, MRG bulguları ve seri ölçümlerle birlikte değerlendirilmesi daha bilimsel ve güvenli bir yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020;143:1975-1998.
2. Yuan A, Sershen H, Veeranna, Basavarajappa BS, Kumar A, Hashim A. Neurofilament subunits are integral components of synapses and modulate neurotransmission and behavior in vivo. *Mol Psychiatry*. 2015;20:986-994.
3. Kriz J, Zhu Q, Julien JP, Padjen AL. Electrophysiological properties of axons in mice lacking neurofilament subunit genes: disparity between conduction velocity and axon diameter in absence of NF-H. *Brain Res*. 2000;885:32-44.
4. Arslan B, Zetterberg H. Neurofilament light chain as neuronal injury marker - what is needed to facilitate implementation in clinical laboratory practice? *Clin Chem Lab Med*. 2023;61:1140-1149.
5. Vecchio D, Puricelli C, Malucchi S, Virgilio E, Martire S, Perga S. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chains measured by SIMOATM, EllaTM, and LumipulseTM in multiple sclerosis naïve patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;82:105412.
6. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54:1655-1661.
7. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L. Single-Molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010;28:595-599.
8. De Los Angeles Fernández-Ceballos M, Prieto-González JM, Agís-Balboa RC. Plasma Biomarkers for Alzheimer's Disease Across the Continuum: A Systematic Review of SIMOA-Based Studies. *Cell Mol Neurobiol*. 2026.
9. Pussinen C, Anttonen M, Wihersaari L, Tiainen M, Reinikainen M, Hästbacka J. Neurofilament light chain evaluated with a new automated commercially available method for outcome prediction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2025;215:110698.
10. Benatar M, Wu J, Turner MR. Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: a critical appraisal. *Brain*. 2022;146:2711-2716.
11. Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2019;76:791-799.
12. Wellmann S, Geis T, Kuhle J, Lehnerer V. Neurofilament Light Chain as Biomarker in Encephalitis. *J Clin Med*. 2024;13:5416.
13. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, Calabresi PA, Khalil M, Kuhle J. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine*. 2024;101:104970.
14. Santana JLS, Themoteo RM, Allioni GA, Marzano LAS, Bernal HDM, Veiga ML. Is serum neurofilament light chain accurate enough to guide multiple sclerosis care? Diagnostic performance and optimal cutoff in a systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2026;112:107330.
15. Uphaus T, Steffen F, Muthuraman M, Ripfel N, Fleischer V, Groppa S. NfL predicts relapse-free progression in a longitudinal multiple sclerosis cohort study. *EBioMedicine*. 2021;72:103590.
16. Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology*. 2002;58:1372-1381.
17. Zmira O, Halpern AI, Drori T. Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: Markers and generators. *J Neuroimmunol*. 2020;344:577248.
18. Bartoš A, Fialová L, Soukupová J, Kukal J, Malbohan I, Piřha J. Antibodies against light neurofilaments in multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007;116:100-107.
19. Puentes F, Benkert P, Amor S, Kuhle J, Giovannoni G. Antibodies to neurofilament light as potential biomarkers in multiple sclerosis. *BMJ Neurol Open*. 2021;3:e000192.
20. Fialová L, Bartoš A, Svarcová J, Zimova D, Kotoučova J, Malbohan I. Serum and cerebrospinal fluid light neurofilaments and antibodies against them in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013;262:113-120.

Every Step We Take
Follows Charcot's Path!



Please scan the QR code
to watch our video
inspired by Jean
Martin Charcot.



www.alirail.com.tr

ali raif ilaç