



Multipl Skleroz Olgularında Prognoz-Özürlülük Biyoışaretçileri: Son Beş Yıla Ait Literatürün Gözden Geçirilmesi

Prognostic-disability Biomarkers in Multiple Sclerosis: Review of the Literature from the Last Five Years

© Nefati Kıyılıoğlu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Multipl skleroz hastalığı tedavisine yeni ajanların girmesi ile yeni tedavi modelleri oluşmuş (basamaklı tedavi-indüksiyon tedavisi) ve ilaçların artan etkinliği beraberinde ilaç ile ilişkili artan riskleri de taşımıştır. Risk/yarar dengesi daha dikkatle değerlendirilir hale gelmiştir. Prognozu-özürlülüğü tahmin ettiren güvenilir işaretçilere artan gereksinim ile bu alanda yapılan araştırmalar da artma göstermiştir. Bu kısa gözden geçirme çalışmasında 2012-2017 yılları arasında yapılmış yayınlarda özellikle prognoz ve özürlülük ile ilişkili olanlar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, özürlülük, prognoz, biyoışaretçi

Abstract

With the advent of new agents in the treatment of multiple sclerosis, new treatment modalities have emerged (escalation-induction therapy) and the increased efficacy of the drugs has led to increased drug-related risks. The risk/benefit balance has become more carefully assessed. The increased need for reliable markers to predict prognosis-disability has also led to an increase in research conducted in this area. In this short review, studies published between 2012-2017, especially those related to prognosis and disability, were compiled.

Keywords: Multiple sclerosis, disability, prognosis, biomarker

Giriş

Multipl skleroz (MS) hastalığında nöroenflamasyon ve nörorejenerasyon süreçleri iç içe seyredir. Klinik seyir her hastada farklılık gösterirken, iyi ya da kötü klinik seyirde neyin etken olduğu bilinmez. Klinik seyir ile ilişkili faktör ve işaretçileri tanımlamak için klinik veriler dışında, biyokimyasal-serolojik, radyolojik, elektrofizyolojik nitelikteki araştırmalar ile biyoışaretçi tanımlama çalışmaları yapılmaktadır. Biyoışaretçi, basit bir ifade ile normal biyolojik ya da patolojik bir süreci ya da tedavi girişimi sonrasında gelişen yanıt verme durumunu objektif olarak ölçebilen ve değerlendirmeye imkan veren bir indikatördür. Hastalık tanısı, evresi, prognoz göstergesi, tedavi yanıtının tahmini ya da tedavinin izlemi için kullanılabilir (1). Bu kısa gözden geçirme çalışmasında amaç, MS'in seyirini ve özürlülük gelişimini yansıtan son 5 yılda ortaya konmuş biyoışaretçileri derlemektir. Biyoışaretçilerin tanı anında var olmaları, yüksek etkinlik/yüksek risk taşıyan tedavi

seçimine gerek olup olmadığını ya da tedavi sırasında izlenmesi etki/etkisizlik noktasında olup olmadığını tanımlamada değer taşıyacaktır.

MS hastalığında hangi patofizyolojik süreçler gözlenir ve neden bireysel farklılıklar ortaya çıkar?

MS seyri incelendiğinde en basit yaklaşım ile ataklı ya da ilerleyici seyir olduğu gözlenir. Ataklar ile seyreden süreçte immün hücrelerin baskın olduğu doku enflamasyonu lokal olarak beyin bölgelerinde plak denilen demyelinize alanları oluştururken, o anda tüm beyinde yaygın bir mikroglia aktivasyonu olan “genel enflamasyon hali” bugün için gösterilmiştir (2). İmmün aktivasyon kendi hücre yıkım etkisi yanı sıra mitokondri genetik yapısında etkilenmelere de yol açmakta, mitokondri fonksiyonu ve enerji üretimi azalmaktadır (3). Yıkımlar sırasında nöron-glia arasındaki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nefati Kıyılıoğlu, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 256 444 12 56/3155 E-posta: knefati@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5783-1719

Geliş Tarihi/Received: 12.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.02.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

trofik destek döngüsü bozulmakta ve hücre yaşam döngüsü ölüme yönlendirilmektedir (4). Enerji üretimindeki azalmaya, enflamasyon bölgesine son yıllarda tanımlanmış vasküler beslenme yetersizliğinin yaptığı katkı (5), remyelinizasyon süreci içinde reorganize olan kanal yapılarının aşırı enerji tüketmesi de eklenince bir enerji darboğazı da ortaya çıkmaktadır. Enerji eksikliği hücre içi kalsiyum birikiminde artmaya ve apoptotik süreçlerin tetiklenmesine, reaktif oksijen ürünleri gibi toksik etkili maddelerin oluşmasına ve arındırma süreçlerindeki yetersizliklere yol açabilmektedir (6). Ataklar ile seyreden süreçten farklı olarak ilerleyici süreçte immün aktivasyon T ve B hücreleri yerine mikroglialar ile sürmeye devam eder. Artan doku hasarı sonrasında aksonal dejenerasyon ön-arka uzanımlar göstererek yaygınlaşır. Dokuda biriken demir serbest kalarak toksik yanıtlar üreten mekanizmaları daha da hareketlendirir, enerji dar boğazı artar, rejenerasyon yeteneği ilerleyen yaş ile azalır ve sonuç olarak atak olmaksızın özürlülük gelişir (7). Özürlülük, ataklı süreçte nöral yapıdaki anatomik yıkım ve fizyolojik yetmezliğin bir sonucu gibi görünürken, ilerleyici süreçte anatomik yıkım fizyolojik yitim ile ilişkili görünmektedir.

MS patofizyolojisinde nöroenflamasyon/nörodejenerasyon süreci özetlenecek olursa;

1. Normal doku yapısında yıkım ya da yapısal değişimler ortaya çıkar.
2. Değişen yapı sonrasında enerji ihtiyacı artar, etkin olmayan-aşırı enerji tüketimi gelişir.
3. Adaptasyon için geliştirilen süreçler "mal-adaptif" olur.
4. Rejenerasyon sürecinde yetersizlik ya da hücre hasarının büyüklüğü ile hücre ölüm hızı artar.

Bu sürecin yanına, tedavi edici ajanların hiç başlanmamış olması ya da bu ajanlarının etkinlik derecesindeki farklılıklar, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet gibi bireysel değişkenlikler, toksik etkenlerin varlığı ya da henüz tanımlanmamış olan diğer değişkenler de eklenecek olur ise MS olgularında gözlenen farklı prognoz-özürlülük varlığı açıklanabilir.

Özürlülük ile ilişkili hangi faktörler-biyoışaretçiler vardır?

Biyoışaretçilere ait klinik, radyolojik ve immünolojik çalışmalar gruplanarak verilecektir, ancak bu grupların birbiri içine girdiği unutulmamalıdır (Tablo 1, 2, 3). Olumsuz faktör ve işaretçi çalışmaları özürlülük habercisi oldukları için, olumlu faktör ve işaretçilere göre daha dikkat çekicidir ve sayıları da bu nedenle daha fazladır (çalışmaların özeti Tablo 4'te verilmiştir).

Tablo 1. Klinik prognoz-özürlülük biyoışaretçileri

Klinik belirteçler

İyi	Kötü
<ul style="list-style-type: none"> - İlk 5 yılda az atak, tam düzelme, duyuşsal ataklar (7) - Kadın, erken yaşta hastalık başlangıcı, tedavi almak (8) - İlk 3 yılda tedaviye başlanmış olması (12) - Yüksek bazal beyin volümü ve tedavi almak (19) - 15 yaş altı başlangıç, hastalık modifiye edici tedavi alma, izole supratentorial ve izole beyin sapı atakları (24) - Son 4 yılda atak geçirmemiş olmak (31) 	<ul style="list-style-type: none"> - Erkek cinsiyet, siyah ırk, ilk atakta düzelme olmaması, ilk yılda 2 ve fazla atak, ataklar arası sürenin kısa olması, piramidal ve serebellar bulgulu ataklar, EDSS 3'e kadar tedavi almamış olmak (16) - İleri yaşta başlangıç (19) - Bazal yüksek EDSS ve EDSS artışı (20) - Sigara içme (23) - Piramidal, serebellar, barsak/mesane tutuluşu - Multifokal tutulum, izole spinal kord ve izole optik sinir tutulumu (24) - Erken dönemde kognitif etkilenme varlığı (28) - 45 yaşın üzerinde ve yüksek hastalık aktivitesi varlığı (32) - Birinci yıldaki EDSS ve EDSS değişimi (42)

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Tablo 2. Radyolojik prognoz-özürlülük biyoışaretçileri

Radyolojik belirteçler

İyi	Kötü
<ul style="list-style-type: none"> - Gözlenen beyin volümünün beklenen beyin volümünden yüksek olması (44) - Subkortikal yapılardan talamus, kaudat ve putamen volüm bazal değerleri (47) 	<ul style="list-style-type: none"> - Yeni ya da genişleyen T2 lezyonu varlığı (37,42) - Spinal kord lezyonu varlığı (39,40) - Serebellar gri madde etkilenmesi (41) - Bazal T2 lezyon sayısı, T1 ve T2 lezyon volümleri, korpus kallozum ve talamik fraksiyonlar, korpus kallozum değişimi (42) - Yıllık tüm beyin atrofi, santral beyin atrofi hızı (43) - Gözlenen beyin volümünün beklenen beyin volümünden düşük olması (44), artmış beyin volüm kayıp hızı (45) - Düşük kortikal NAA/Cr oranı (46)

NAA/Cr: N-asetil aspartat/kreatin

Tablo 3. İmmünolojik prognoz-özürllülük bıyoışaretçileri

İmmünolojik belirteçler

İyi	Kötü
- HLA-A2 varlığı (52)	- HLA-B7 ve B4 varlığı (52)
- <i>TYK2</i> , <i>RGS1</i> , <i>CLEC16A</i> gen lokuslarının varlığı (55)	- HLA-DRB11 ve HLA-DRB14 varlığı (53)
- Yüksek serum vitamin D düzeyi (60)	- <i>MBP</i> gen yapısında re12959006 varyantının varlığı (54)
- Oligoklonal band yokluğu (69)	- <i>BATF</i> , <i>CYP27B1</i> , <i>IL12B</i> , <i>NFKB1</i> , <i>IL7</i> , <i>PLEK</i> , <i>EV15</i> , <i>TAGAP</i> , <i>nrs669607</i> gen lokuslarının varlığı (55)
	- BOS solubl CD27 yüksekliği (56)
	- BOS kitinaz-3-like-1 yüksekliği (57,58,59)
	- BOS nörofilaman hafif zincir değerleri (57,64)
	- <i>IL-33</i> , <i>IL-37</i> , <i>VEGFR2</i> düzeyleri (61)
	- Serum laktat, kreatinin, pürin-primidin değerleri (62)
	- BOS amiloid beta düzey düşüklüğü (63)
	- BOS nörofilaman ağır zincir değerleri (65)
	- IgG oligoklonal band varlığı (68,69)
	- IgM oligoklonal band varlığı (71)
	- Nötralizan antikor varlığı (72)

HLA: İnsan lökosit antijeni, *MBP*: Myelin bazık protein, BOS: Beyin omurilik sıvısı, IL: İnterlökin, VEGFR2: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2, Ig: İmmünoglobulin

Tablo 4. Yapılan çalışmaların özellikleri ve kısa tanımları

Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamli parametreler/çıkarımlar
Skoog ve ark. (8)	2012	307	15 yıl	Progresyon izlemi-atak sıklığı, klinik, EDSS	İyi huylu MS özellikleri; İlk 5 yılda; az atak, tam düzelme, afferent sistem tutuluşu baskın olan olgular.
Zivadinov ve ark. (9)	2016	6258	4 yıl-retrospektif	10 yıllık izlemde EDSS ≤2 ya da EDSS ≤3 olanlar Bazal beyin MS oranı %19,8-33,3	İyi huylu MS özellikleri; Tanı anında; kadın, erken hastalık başlangıcı. 4. yıl sonunda; tedavi alma, uzun hastalık süresi.
Leray ve ark. (10)	2013	874	30 yıl	10 yıllık izlemde EDSS ≤2 ya da EDSS ≤3 olanlar Her 10 yılda %50 azalan iyi huylu MS olgu oranı	İyi huylu MS özellikleri; 30. yılda kadın cinsiyet, düşük atak sayısı, tam düzelen atakların olması.
Capra ve ark. (12)	2017	1324	30 yıl	EDSS 6 olan olgu oranı	Hastalık modifiye edici tedavi özürllülük gelişimi üzerine etki eder; 2000 yılı öncesi EDSS 6 oranı anlamli düşüktür (%27-15).
Kavaliunas ve ark. (13)	2017	639	8 yıl	EDSS 4'e ulaşmada 1, 1-3, 3 yıldan uzun tedavi başlangıcı Özürllülük Yaş	Hastalık modifiye edici tedavinin 1 yıl içinde başlaması özürllülük üzerine etki eder. Ayrıca erken dönemde özürllülük ve ileri yaşta bağımsız değişkindir.
Cree ve ark. (14)	2016	512	17 yıl	EDSS NEDA SPMS'e dönüş oranı	SPMS dönüş oranı hastalık modifiye edici tedavi ile azalmıştır. Tedavi/doğal seyir oranları %36/11,3.
Bsteh ve ark. (15)	2017	532	11 yıl	Yaş, cinsiyet, özürllülük, MRG, başlangıç semptomları, OKB, tedavi	Başlangıç semptomu olan atipik/kortikal semptomlar "iyi huylu değil"
Vasconcelos ve ark. (16)	2016	303	10 yıl	Başlangıç semptomları (mono-polisemptomatik) EDSS, başlangıç yaşı, cinsiyet, ırk, İlk yıl atak sayısı, ilk 2 atak arası süre, ilk atakta düzelme, EDSS 3'e kadar tedavi alma durumu	Hızlı progresyon risk faktörleri; Erkek cinsiyet, siyah ırk, ilk atakta düzelme olmaması, ilk yılda 2 ve üzeri atak, yakın ilk 2 atak, piramidal ve serebellar başlangıçlı polisemptomatik başlangıç, EDSS 3'e kadar tedavisiz olma.

Tablo 4. Devamı					
Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamli parametreler/çıkarımlar
Aurençao ve ark. (17)	2016		Sistematiik gözden geçirme; 14 makale	Siyah ırk ile beyaz ırkın MS gelişimi ve progresyonu açısından kıyaslanması	Siyah ırkta daha nadir ama daha hızlı özürülük gelişimi.
Tutuncu ve ark. (18)	2012	964	10 yıl	Cinsiyet, MS başlangıç yaşı ile progresyon başlangıç yaşı, progresyon başlama yaşı, progresyon başlangıcından EDSS 6'ya ulaşma zamanı	Yaş hastalık süresi ve hastalık türünden bağımsız olarak özürülük gelişimi ile ilişkilidir.
Guillemin ve ark. (19)	2017	3597		EDSS 4 ve 6'ya ulaşma Sekonder progresif aşamaya geçiş	50 yaş sonrası başlangıç özürülük artışı için risk faktörüdür.
Traboulsee ve ark. (20)	2016	382	8 yıl	Yaş, hastalık süresi, bazal beyin volümü, EDSS skoru, T2 lezyon yükü, erken EDSS artışı, tedavi alma	İyi prognoz; yüksek bazal beyin volümü ve tedavi alma. Kötü prognoz; yüksek bazal EDSS, erken EDSS artışı.
Calabrese ve ark. (21)	2013	334	5 yıl	Yaş, kortikal lezyon yükü, serebellar kortikal volüm	Yaş, kortikal lezyon yükü, serebellar kortikal volüm %94 oranında RRMS olgularını, %88 oranında da SPMS olgularını tahmin ettirmiştir.
Scalfari ve ark. (22)	2014	806	28 yıl	Cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, ilk 2 yıldaki atak sayısı, semptom sayısı ve tipi	SPMS'e dönme için risk faktörleri; erkek cinsiyet, 30 yaş sonrası başlangıç, 3 ve üzeri relaps aktivitesi iken, EDSS 8 için 3 ve üzeri relaps ile serebellar ve beyin sapı ataklarının varlığı risk faktörüdür.
Ramanujam ve ark. (23)	2015	728	3 yıl	Cinsiyet, hastalık başlama yaşı, tanı öncesinde sigara içme, halen sigara içme	Halen sigara içme sekonder progresyon gelişimini hızlandırmaktadır.
Stewart ve ark. (24)	2017	19504	En az bir yıl takipli olgular	Atak sıklığı ve atak türleri ile özürülük ilişkisi	Piramidal, serebellar, barsak/mesane tutuluşu ile giden ataklar, beyin sapı, görsel, duyuşal ve serebral tutuluş ile giden ataklara kıyasla yüksek özürülük bırakır.
Iaffaldano ve ark. (25)	2017	602	10 yıl	Pediatric KİS ve MS olgularında özürülük ile ilişkili durumlar; cinsiyet, atak sıklığı, atak yerleşimi, tedavi kullanımı	Hastalık modifiye edici tedavilerin kullanımı özürülük gelişimini azaltan bir faktör olurken, multifokal, izole spinal ya da optik sinir tutuluşu ile giden atakların, izole supratentorial ya da beyin sapı ataklarına göre özürülük geliştirme riski daha yüksek olarak izlenmiştir.
Ruano ve ark. (26)	2017	1040	Kesitsel-10 ay	Kognitif yetmezlik	Kognitif bozulma ile yaş, uzun hastalık süresi ve yüksek EDSS arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki hastalık alt tiplerinden bağımsız ve progresif olgularda daha yüksek oranda gözlenir.
Johnen ve ark. (27)	2017	4460	Sistematiik gözden geçirme; 47 makale	Kognitif yetmezlik	SPMS; işleme hızı, verbal öğrenme ve verbal bellek alanları daha bozuk iken, RRMS olgularında çalışma belleği, kognitif akıcılık, yüksek yürütücü işlevler daha bozuk.
Pitteri ve ark. (28)	2017	78	8 yıl	Erken dönem kognitif yetmezlik anlamı	Erken dönemde saptanan kognitif yetmezlik varlığı olgularda klinik kesin MS'e dönme, özürülük artışı, sekonder progresif seyre dönme, MRG'deki kortikal incelmeyi tahmin ettirici olmuştur.

Tablo 4. Devamı					
Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamalı parametreler/çıkarımlar
Raffel ve ark. (30)	2017	161	7 yıl	Natalizumab kullanan olgularda ilk yıl MRG aktivitesini ve atakların uzun dönem özürülük tahmini konusundaki yeri	Özürülük artışı Rio skoru ile 1-2 yıl için tahmin edilebilirken, 3-7 yıl için tahmin edilememiştir.
Matell ve ark. (31)	2015	1872	6 yıl	Yaş ile natalizumab etkinliğinde değişme Hastalık süresi, EDSS, yaş SDMT testi sonucu, BOS CXCL13 düzeyi, nörofilaman hafif zincir	50 yaş üzerinde olanların tedaviyi bırakma oranları daha yüksek (%18,7/7,7), EDSS ve SDMT bozulmaları da daha yüksek.
Bsteh ve ark. (32)	2017	221	4 yıl	Demografik ve klinik veriler, MRG verileri	Ataksızlık; 45 yaş üstü olma, 4 yıllık ataksızlık, MRG'de kontrast tutan lezyon Atak; yüksek EDSS, 45 yaş üstü olma ve uzun hastalık süresi
Kiyloğlu ve ark. (33)	2015	67	Kesitsel-2 yıl	Ordinal skorlama ile elde edilen SEP + MEP skorları ile EDSS arasındaki ilişki varlığı	Ordinal SEP + MEP skorları EDSS değişkenliğinin %58'ini açıklar ($r^2=0,584$).
London ve ark. (34)	2017	108	15 yıl	Kompozit uyarılmış potansiyel skoru ile 10. ve 15. yılda EDSS skoru arasındaki ilişki varlığı	Multimodal uyarılmış potansiyel skoru değişmesi gelecekteki özürülük skorunu tahmin edebilmektedir ve EDSS ile ilişki içerisindedir.
Schlaeger ve ark. (35)	2014	28	20 yıl	RRMS ve SPMS olgularında MEP + VEP skoru ile 20 yıl sonrasındaki özürülük oranını tahmin etme	Yaş ve tedavi alma durumu ile uyarılmış potansiyel skoru 20 yıldaki EDSS değişkenliğinin %58'ini açıklar.
Martinez-Lapiscina ve ark. (36)	2016	879	5 yıl	Retina sinir lifi tabakası takibi ile MS olgularında özürülük gelişiminin tahmin etme	Retina sinir lifi kalınlığına ait bazal 87-88 mikrometrelik sınır değer ve altı EDSS artışı riski barındırır.
Río ve Ruiz-Peña (37)	2016		Sistemik gözden geçirme; 8 makale	Yeni ya da genişleyen 1 ve fazla T2 lezyonu; yeni ya da genişleyen 2 ve fazla T2 lezyonu; Rio skorunun 2 ve daha yüksek değerleri 2-5 yılda EDSS değerini tahmin etmek	Duyarlılık değerleri iyi olmak ile beraber prediktif değerleri yeterli değildir.
Hagström ve ark. (38)	2017	220	2 yıl	KİS ve RRMS olgularında EDSS, üst servikal spinal kord alanı, piramidal ve duyuşal fonksiyon skoru, motor yorgunluk ilişkisi bazal, 12. ve 24. ayda	Beyin gri ve beyaz cevher volüm değişimine göre üst servikal spinal kord alanı daha hızlı değişir. KİS ve RRMS olgularında potansiyel bir işaretçi olabilir.
Brownlee ve ark. (39)	2015	131	5 yıl	Beyin MRG lezyon yükü ve beyin atrofisi, spinal kord lezyon sayısı, üst servikal spinal kord kesit alanı, EDSS ilişkisi	Bazal asemptomatik spinal kord lezyon sayısı, lezyon sayı değişimi ve üst servikal spinal kord alanı değişimi ile EDSS arasında ilişki vardır.
D'Amico ve ark. (40)	2016	239	7 yıl	RRMS erken dönem spinal kord lezyon varlığı-özürülük ilişkisi	Spinal kord lezyonu varlığı RRMS olgularında kötü seyri tahmin ettirir.
Damasceno ve ark. (41)	2014	72	Kesitsel	Serebellar gri madde etkilenmesi ile MS olgularında klinik ve kognitif etkilenme ilişkisi	Serebellar intrakortikal lezyonlar, EDSS-serebellar-kol-bacak fonksiyonlarını tahmin eder. İntrakortikal lezyon yükü SDMT, lökokortikal lezyonlar düşük PASAT skoru ile ilişkilidir.

Tablo 4. Devamı

Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamli parametreler/çıkarmalar
Uher ve ark. (42)	2017	177	12 yıl	Kötüleşmeyi tahmin etmede klinik ve MRG değişkenleri araştırılmıştır; Bazal dönemde T2 lezyon sayısı, T1 ve T2 lezyon volümleri, korpus kalozum ve talamik fraksiyonlar, birinci yılda ise EDSS, EDSS değişimi, korpus kalozum volüm değişimi, yeni ya da genişleyen T2 lezyon sayısı	Klinik ve MRG değişkenlerinden oluşan kompozit skor değeri 4 ve üzerinde iken yüksek duyarlılık ile tek değişkene göre daha iyi tahmin ettirmiştir.
Popescu ve ark. (43)	2013	261	12 yıl	MRG değerleri ve 10. yıldaki özürülük durumu	2 yıldaki yıllık tüm beyin atrofi, santral beyin atrofi hızı ve T2 lezyon volümü 10. yıl EDSS değeri ile ilişkilidir.
Sormani ve ark. (44)	2017	2342	4 yıl	MRG ile ölçülen ve yaş, cinsiyet, T2 lezyon volümü, bazal EDSS değerleri ile hesaplanan beyin volümü arasındaki fark incelenmiştir.	MRG ilk bakı beyin volümü ile özürülük arasında 2-4 yıl süre ilişki vardır.
Jeffery ve ark. (45)	2016	1272	4 yıl	İlk 2 yıldaki beyin volüm kayıp hızı ile 2-4 yıl sonraki özürülük gelişimi ilişkisi	MS hastalık aktivitesi ve ciddiliği ile bazal beyin volümü 2-4 yıl sonraki beyin volüm kaybı-özürülük ile ilişkilidir.
Sormani ve ark. (46)	2014	13500	Meta-analiz; 13 makale	Hastalık modifiye edici tedavinin özürülük üzerine tedavi edici etkisi inceleniyor.	Beyin atrofi ve aktif MRG lezyonları EDSS artışını engellemede %75 oranında bu iki faktör üzerinden etkisi.
Nourbakhsh ve ark. (47)	2016	40	30 ay	Seri ölçümler ile talamus, kaudat ve putamen volümleri, klinik EDSS, 25 adım yürüme testi ve MSFC arasındaki ilişki	Subkortikal yapılarıdaki atrofi süregiden bir süreç olarak gözlenirken, bu yapıların bazal volüm değerleri 25 adım yürüme testini ve MSFC değerini tahmin ettirmiştir.
Wu ve ark. (49)	2014	6	7 yıl	NAA/Cr oranının EDSS ile ilişkisi	Bazal kortikal NAA/Cr oranı EDSS ile ters ilişki içindedir ve EDSS 4 ve üzerinde altındakilere göre anlamlı fark gösterir.
Giannetti ve ark. (50)	2014	19	Kesitsel	Mikroglial aktiviteyi gösteren 11C-PK11195 PET incelemesi ile T1 lezyonlarının incelenmesi ve klinik ile ilişki	T1 kara delikler sanıldığı gibi inaktif değil, mikroglia aktivasyonu var ve özürülük ile ilişki gösteriyorlar.
Rocca ve ark. (51)	2015	111	Kesitsel	Hipokampal istirahat hali ağ bağlantısı ile T2 lezyon yükü, hastalık süresi, özürülük ve depresyon arası ilişki	Azalmış hipokampal ağ bağlantısı yüksek T2 lezyon yükü, uzun hastalık süresi, depresyon ciddiliği ve özürülük ile ilişkilidir.
Lysandropoulos ve ark. (52)	2017	118	2 yıl	HLA tipleri, klinik ve MRG ilişkisi	HLA-A2 iyi prognoz, HLA-B7 ve B44 kötü prognoz lehine iken HLA-DRB115, HLA-DQB16, HLA-B8'in prognostik önemi yok.
Romero-Pinel ve ark. (53)	2011	1468	Kesitsel	HLA-DRB1 allellerinin MS açısından risk özelliklerinin incelenmesi	HLA-DRB11 ve HLA-DRB14 özürülük için kötü prognoz taşıyor.
Zhou ve ark. (54)	2017	127	5 yıl	MBP re12959006 varyantının özürülük ile ilişkisi	MBP re12959006 varyantı kötü prognoz ile ilişkilidir.
Akkad ve ark. (55)	2014	141	Kesitsel	Genetik lokuslar, klinik, MRG'de üst servikal spinal kord parametresi arasındaki ilişki	Üst servikal spinal kord alanı, özürülük ile ilişkilidir ve 9 lokusta doğrusal (BATE, CYP27B1, IL12B, NFKB1, IL7, PLEK, EVI5, TAGAP, nrs669607), 3 lokusta ters yönlü (TYK2, RGS1, CLEC16A) ilişki gözlenmiştir.
van der Vuurst de Vries ve ark. (56)	2017	77	5 yıl	İlk atak anında alınan BOS solubl CD27'nin MS tanı ve relaps hızı ile ilişkisi	BOS solubl CD27 KİS olgularında MS'e dönüşümü tahmin eder relaps hızı ile ilişkilidir.

Tablo 4. Devamı					
Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamli parametreler/çikarimlar
Modvig ve ark. (57)	2015	86	14	MRG, BOS lökosit, IgG indeksi, OKB, BOS kitinaz-3-like-1, osteopontin, nörofilaman hafif zincir, MBP, CCL2, CXCL10, CXCL13 ve MMP-9	MRG parametreleri ile birlikte, BOS kitinaz-3-like-1 ve yaş değişkeni KİS olgularında MS'e dönüşümü tahmin ettirir. Kitinaz-3-like-1 PASAT testindeki kognitif yetersizliği, nörofilaman hafif zincir dokuz delikli Peg testi ve MS ağırlık skalası değerlerini tahmin ettirir.
Cantó ve ark. (58)	2015	813	5 yıl	BOS kitinaz-3-like-1 seviyesi ile MS'e dönme ve özürllük gelişimi ilişkisi	KİS olgularında BOS kitinaz-3-like-1 bağımsız olarak MS'e dönüşüm ile ilişkilidir. Yüksek BOS kitinaz-3-like-1 değeri ayrıca MS'e erken dönüşüm ve erken özürllük artışı ile de ilişkilidir.
Martínez ve ark. (59)	2015	301	11 yıl	KİS ve RRMS olgularında BOS nörofilaman hafif protein, t-tau, p-tau, glial fibriler asidik protein, S-100B, kitinaz-3-like-1, monosit kemoatraktan protein, α -sAPP, β -sAPP, A β 38, A β 40, A β 42 değerleri ile MS'e dönüşümü ve özürllük artışını tahmin etme	Yüksek nörofilaman hafif protein seviyesi KİS-MS dönüşümü ile ilişkilidir. Yüksek kitinaz-3-like-1 ve GFAP seviyeleri erken EDSS artışı ile ilişkilidir. Yüksek kitinaz-3-like-1 EDSS 6'ya erken erişim ile ilişkilidir.
Ascherio ve ark. (60)	2014	334	5 yıl	Vitamin D düzeyi ile MRG parametreleri ve özürllük ilişkisi	İlk 1 yılda vitamin D düzeyi artışı relaps hızında azalma (%57), MRG'de yeni aktif lezyon sayısında azalma (%57), yıllık T2 lezyon volümünde azalma (%25), beyin volüm kaybı hızında azalma (%41) ve özürllükte azalma ile ilişkilidir.
Kouchaki ve ark. (61)	2017	159	Kesitsel	Serum IL-33, IL-37 ve sVEGFR2 ile EDSS arasındaki ilişki	Serum IL-33, IL-37 ve sVEGFR2 ile EDSS ciddiliği arasındaki ilişki vardır.
Lazzarino ve ark. (62)	2017	685	Kesitsel	Serum enerji metabolizma işaretleleri serum laktat, kreatinin, pürinler (hipoksantin, ksantin, ürik asit, inozin) ve primidinler (urasil, beta-psödoüridin, üridin) ile özürllük, hastalık seyri ve MRG ilişkisi	RRMS ve progresif MS olgularında farklı puanlar gözlenmiş, EDSS ve MRG parametreleri ile de ilişkili bulunmuştur. Mitokondriyal disfonksiyon bulguları ile MRG ilişkisi gösterilmiştir.
Pietroboni ve ark. (63)	2017	93	3 yıl	BOS amiloid beta ve tau düzeyi ile MRG ve özürllük ilişkisi	BOS amiloid beta düşük ve bazal düşük değer 3 yıl için EDSS artışını tahmin ettirmektedir. BOS tau seviyesi de MRG'de T1 ve T2 lezyon yoğunluğu ile ilişkilidir.
Håkansson ve ark. (64)	2017	63	2 yıl	KİS ve RRMS olgularında BOS CXCL1, CXCL8, CXCL10, CXCL13, CCL20, CCL22, NfL, NfH, GFAP, kitinaz-3-like-1 MMP-9, osteopontin düzeyleri ile klinik ve MRG ilişkisi	BOS NfL değerleri NEDA grubunda normalden farklı değilken, EDA grubunda farklıdır. NfL hastalık aktivitesini tek başına 2 yıl süre ile %85 oranında tahmin ettirmiştir.
Petzold (65)	2015	51	15 yıl	BOS NfH değerleri ile klinik EDSS ile ilişkisi	NfH değerleri EDSS ile korelasyon gösterir ve aksonal yıkımı yansıtır.
Petzold ve ark. (66)	2016	15	15 yıl	BOS NfH değerleri ile MRG atrofi ilişkisi	Yüksek BOS NfH düzeyi izlemde beyin ve spinal kord atrofi miktarını tahmin eder.

Tablo 4. Devamı

Yazar-kaynak numarası	Yıl	Olgu sayısı	İzlem süresi	Amaç/izlenen parametreler	Anlamli parametreler/çıkarımlar
Farina ve ark. (68)	2017	50	10 yıl	OKB (+) ve (-) olgularda kognitif, klinik ve MRG ilişkisi ile BOS profilleri CXCL13, CXCL12, CXCL10, TNFSF13, TNFSF13B, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF, MMP-2, GM-CSF, osteopontin ve sCD163	Bazal OKB varlığı 10 yılın sonunda fiziksel ve kognitif yetmezlik ile ilişkilidir. OKB + olgular gri madde lezyonlarının fazlalığı, yüksek miktardaki NfH oranı B lenfosit aktivitesi ve lenfoid neogenezi yanı sıra proenflamatuvar aktivite ile ilişkilidir.
Rojas ve ark. (69)	2012	196	13 yıl	OKB, EDSS ilişkisi	OKB negatif hastalar, daha iyi klinik seyir ve daha hafif EDSS değerlerine sahiptir.
Ozakbas ve ark. (71)	2017	81	Kesitsel	RRMS ve SPMS olgularında IgG indeksi yanı sıra IgM indeksinin değeri MRG ve EDSS ile ilişkisi	IgM indeksi IgG indeksinden farklı EDSS ve MRG parametreleri ile ilişkili, Sekonder progresif MS'te daha yüksek seviyede
Paolicelli ve ark. (72)	2013	567	5 yıl	İnterferon beta 1a/b tedavisi kullanan olgularda nötralizan antikor durumu ve hastalık seyrine etkisi	Tedavi ile %14 oranında nötralizan antikor gözlenmiş, relaps hızında artış ilk relaps zamanında kısalma ve EDSS 4 değerine ulaşmada negatif bir eğilim izlenmiştir.

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS: Multipl skleroz, NEDA: No evidence of disease activity, SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, OKB: Oligoklonal band, KİS: Klinik izole sendrom, RRMS: Relapsing-remitting multipl skleroz, SDMT: Symbol digit modalities test, BOS: Beyin omurilik sıvısı, SEP: Somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller, VEP: Görsel uyandırılmış potansiyel, MSFC: Multipl skleroz fonksiyonel kompoziti, NAA/Cr: N-asetil aspartat/kreatin, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HLA: İnsan lökosit antijeni, MBP: Myelin bazik protein, VEGFR2: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2, IL: İnterlökin, NFL: Nörofilaman hafif zincir, NfH: Nörofilament ağır zincir, PASAT: Paced auditory serial addition test, GFAP: Glial fibriler asidik protein, Ig: İmmünglobulin, IFN: İnterferon, TNF: Tümör nekrozu faktörü, GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör, EDA: Evidence of disease activity

Klinik Belirteçler

Klinik ve radyolojik olarak MS tanısı alan bazı olgularda özürülük gelişmez ve bu olgular “iyi huylu MS” adıyla anılır. Farklı tanımları olmakla birlikte “Expanded Disability Status Scale (EDSS) değeri, 10-15 yıllık süreçte 2 ya da 3’ün altında olmalı” diye tanımlanmıştır. İyi huylu MS olgu özelliklerini sorgulayan bir çalışmada 307 olgu 15 yıl süre ile izlenmiş, iyi huylu MS olgularının ilk 5 yıl içinde az atak geçiren ve ataklarında tam düzleme gösteren olgular ile ataklarında daha çok afferent sistem tutuluğu olan olgular olduğu görülmüştür (8). Bir başka çalışmada ise iyi huylu MS, 10 yıllık tanı sürecinde EDSS değerinin ayrı ayrı 2 ve 3’ün altında olması olarak tanımlanmış ve 6258 kişilik MS hasta grubu içinde ilk tanı anında %19,8-33,3 oranında gözlenmiştir. Tanı anındaki iyi seyir bulguları arasında kadın olma ve erken hastalık başlangıcı sayılmış, 4. yılın sonunda ise tedavi alıyor olma ile uzun hastalık süresine sahip olma durumu saptanmıştır (9). Uzun izlem süreli başka bir çalışmada, önceki çalışmanın iyi huylu MS tanımları kullanılmış, iyi seyir için 20. ve 30. yılda kadın cinsiyet, 30. yılda ise erken dönemde düşük atak sayısı ile tam düzelen atakların var olması bulunmuştur. Bu çalışmada 10., 20. ve 30. yıl gruplarındaki olgu sayısı her 10 yılda yarı yarıya azalmış, olguların iyi huylu olma özellikleri yok olmuştur (10). Bu sonuç seyri daha iyi olan iyi huylu MS olgularının, uzun dönemde özürülük geliştirme riski barındırdığını göstermiştir.

Ataklar ile giden MS olgularında, hastalık modifiye edici tedavilere ait plasebo kontrollü, randomize çalışmaların meta-analizi, ilaç verilmiş yolu ya da ilacın birinci veya ikinci sıra olmasına bağlı olmaksızın, hastalık modifiye edici tedavinin atak sıklık ve şiddetini azalttığını ve özürülük artışını yavaşlattığını göstermiştir

(11). Hastalık modifiye edici tedavi dönemi öncesi ve sonrası klinik seyir ve özürülük gelişiminde fark olup olmadığı bir çalışmada sorgulanmıştır. 1980-2013 yılları arasında izlenen olgularda EDSS 6 değerine ulaşma zamanı 5 yıllık aralar ile incelenmiş, 2000 yılı sonrasında seyrin değiştiği ve EDSS artışı için geçen sürenin uzadığı görülmüştür. Örneğin; 2000 yılı öncesinde 50 yaşındaki olguların EDSS 6’ya ulaşma oranı %27 iken, 2000 yılı sonrasına bu oran anlamlı derecede düşük (%15) bulunmuştur. Bu değişikliğin nedenleri arasında değişen hastalık tanımlamaları ile tanı yaşının küçülmesi, tedavi almada gecikme süresinin kısalması, daha etkin tedavilerin ortaya çıkması vurgulanmış, tedavinin EDSS artışını geciktirdiği gösterilmiştir (12). Ataklar ile giden MS olgularında özürülük üzerine tedavi başlama zamanı etkisi sorgulanmış, 3 yıldan daha kısa bir süre içinde tedaviye başlamanın özürülük artışı üzerine anlamlı azaltıcı etki yaptığı gösterilmiştir (13). Çalışma 8 yıllık süre boyunca 639 hasta ile yapılmış ve erken özürülük gelişmesi ile yaşın ileri olması da diğer bir faktör olarak öne çıkmıştır. Hastalık modifiye edici tedavi alan 512 hastanın 17 yıl süre ile izlendiği bir diğer çalışmada hem özürülük gelişim süresi hem de sekonder progresyon zamanları doğal seyir çalışmalarına göre uzun bulunmuş ve bu sonuç tedaviler ile ilişkilendirilmiştir (14). On yedi yıllık izlem süresinde olguların %36-50’sinin sekonder progresif MS (SPMS) olması beklenirken, %11,3’ü SPMS olmuştur.

MS hastalık seyrinde nadiren ilk bulgu olarak görülen paroksizmal semptomlar (saniyeler/dakikalar süren ve çok sayıda gözlenen) ve alışılmadık kortikal kökenli bulguların (afazi ya da epileptik nöbet) yeri 512 hastada, 12 yıl süre ile araştırıldığında MS’e dönüşme oranı ve özürülüğe neden olma açısından klasik semptom ve bulgular ile benzer nitelikte olduğu, sanıldığı gibi “iyi huylu” olmadığı gösterilmiştir (15).

EDSS artışı üzerine etki eden hastalık değışkenlerini sorgulayan bir çalışmada erkek cinsiyet, siyah ırk, ilk atakta düzelmenin olmaması, ilk yılda 2 veya daha fazla atağın varlığı, ataklar arasının kısa olması, piramidal ve serebellar etkilenme bulgularının olduğu çok semptomlu başlangıç, EDSS 3 değerine ulaşmadan tedaviye başlanmamasının EDSS artışına etki eden değışkenler olduğu saptanmıştır (16). Siyah ırkta MS görölme sıklığının az, ama EDSS artışının erken ve klinik seyrin daha kötü olduğu görölmüştür (17).

Özürüllük artışında hastalık başlangıç yaşı, önemli bir değışken olarak öne çıkmaktadır. MS hastalık tipi, hasta yaşı ve özürüllük ilişkisi incelendiğinde, ilerleyici seyir gösteren MS'te [SPMS, primer progresif MS (PPMS)] özürüllüğün önceki hastalık aktivitesi ya da hastalık süresinden bağımsız bir şekilde yaş ile ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (18). Hastalık başlangıç yaşı 50 yaş üzeri olan olgularda EDSS artışı 50 yaş altındaki olgulara göre hastalık seyrinden bağımsız, daha kısa sürede olmuştur (19). Yaş değışkeni yanı sıra, hastalık süresi, bazal beyin volümü, EDSS skoru ve T2 hastalık yükü bir başka çalışmada araştırılmış, yüksek bazal beyin volümü ve tedavi almış olma iyi prognozu işaret ederken, bazal yüksek EDSS ve erken EDSS artışı kötü prognozu gösteren değışkenler olarak tanımlanmıştır (20). Relapsing-remitting MS (RRMS) olgularında çalışmaya giriş sırasında toplanan verilerden hastalık başlangıç yaşı, kortikal lezyon volümü ve serebellar kortikal volüm değışkenlerinin önemi sorgulandığında, 5 yıl sonunda RRMS olarak kalma ya da sekonder progresif forma dönüşü tahmin etmede sırası ile %94 ile %88 oranında başarılı olmuştur (21). Sekonder progresif aşamaya geçiş sürecinde erkek cinsiyet, 30 yaş sonrası başlangıç, erken dönemde 3 ve üzerinde atak varlığı var ise sürecin kısaldığı gözlenmiştir. Progresyon sürecinde EDSS 8'e ulaşan olguların 3 ve üzerinde atak geçirdiği, ataklarda da serebellar ve beyin sapı bulguları olduğu gözlenmiştir (22). Sigara içmenin sekonder progresyon gelişimi üzerine etkisi progresyon başlama yaşları ile araştırılmış, sigarayı içen ve bırakan olgularda sırası ile 48 ve 56 yaşları bulunmuştur. Dolayısı ile sigara içmenin hastalık seyrini kötüleştirdiği sonucuna ulaşılmıştır (23).

Atak sıklığı, hastalık aktivitesinin göstergesi ve özürüllük artışı için de bir risk faktörüdür. Tedavi hedeflerinden biridir. Özürüllük artışında atak sıklığı yanında atağın etkilediği alan da önem taşır. Piramidal, serebellar, barsak/mesane tutuluşu ile giden atakların beyin sapı, görsel, duyuşal ve serebral tutulum ile giden ataklara kıyasla daha yüksek EDSS artışına neden oldukları gösterilmiştir (24). Pediatrik MS olgularında 15 yaş altında başlangıç ve hastalık modifiye edici tedavi kullanımı EDSS artış riskini azaltan bir faktör iken, ataklar riski artırmıştır. İzlem sırasında EDSS kötüleşme riski gösteren atakların multifokal tutulum, izole spinal kord, izole optik sinir tutulumu gösteren atakları içerdiği, izole supratentorial veya izole beyin sapı lezyonlarında kötüleşme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (25).

Kognitif bozulma MS seyri sırasında gözlenen bir durumdur. Yaş ile kognitif bozulma arasında bir ilişki olduğu gibi, uzun hastalık süresi ve yüksek EDSS değeri ile kognitif bozulma arasında da bir ilişki vardır. Ayrıca bu ilişki hastalık alt tiplerinden bağımsız olarak ortaya çıkar. Klinik izole sendrom (KİS) olgularında %35, RRMS olgularında %45, SPMS olgularında %80 ve PPMS olgularında %91 oranında kognitif bozulma olduğu gözlenmiştir (26). Bir meta-analiz çalışmasında RRMS ve PPMS olgularında

izlenen kognitif bozukluğun alt fonksiyonlarında farklılıklar bulunmuş, SPMS olgularında işleme hızı, verbal öğrenme ve verbal bellek alanlarının RRMS'e göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir. RRMS olgularında ise çalışma belleği, kognitif akıcılık, yüksek yürütücü işlevlerde etkilenme daha fazla gözlenmiş ve her iki gruba farklı yaklaşımda bulunulması gerektiği vurgulanmıştır (27).

Hastalık başlangıcındaki kognitif durumun önemi, geriye dönük yapılmış 78 olguluk bir seride 8 yıl süre ile araştırıldığında, erken dönemde gözlenen kognitif bozulmanın kesin MS'e dönme, özürüllük artışı, sekonder progresif seyre dönme ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kortikal incelmeyi tahmin ettirici olduğu saptanmıştır (28).

İnterferon beta ile SPMS tedavisi yapılmış olguların meta-analizinde atak sıklığında azalma izlenmesine rağmen progresyonda fark gözlenmemiş olması, ilaca ait anti-enflamatuvar etkinin özürüllüğü engellememesi olarak yorumlanmıştır (29). Natalizumab ile yapılmış bir çalışmada enflamatuvar aktivite Rio skoru ile tanımlanmıştır. Rio skoru hesabında MRG'de "4 ve altında T2 lezyonu=0, 4'ten fazla T2 lezyonu=1; relapslarda ise yok=0, 1 relaps=1, 2 relaps=2 puan" ile puanlandırılmıştır. Bu skorlama ile EDSS artışı erken dönemde (1-2 yıl) tahmin edilebilirken, uzun dönemde (3-7 yıl) tahmin edilememiştir (30). Natalizumab ile tedavi edilen olgularda 50 yaş üzerinde tedavi alan olguların, 50 yaş altı olgulara göre tedaviye daha az yanıtlı oldukları bulunmuştur (31).

MS olgularında hastalık modifiye edici tedavi aksayabilir ya da kesintiye uğrayabilir. Tedavi yan etkisi, gebelik gibi zorunlu nedenler yanı sıra çocuk yapma isteği, stabil hastalık seyri nedeniyle tedaviyi artık istememe sebepleri ile de kesilebilir. Benzer durumlarda glatiramer asetat ve interferon (IFN) tedavisini bırakan olgular geriye dönük olarak izlenmiş, 45 yaş üzeri, son 4 yıl ve üzerinde atak geçirmemiş olma, MRG'de kontrast tutan lezyona sahip olmama halinin, tedavi bırakılması sonrasında ataksızlığı tahmin ettiren bağımsız değışkenler olduğu ortaya çıkmıştır. Hatta MRG verisi olmadan da demografik ve klinik verilerin iyi bir şekilde tahmin ettirebildiği ortaya çıkmıştır. Tedavi bırakılması sonrasında EDSS artışını tahmin ettiren veriler ise yüksek EDSS değeri, 45 yaşın üzerinde olma ve uzun hastalık süresi olmuştur (32).

Uyarılmış potansiyel incelemelerinden somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller (SEP) ve motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) skorları ile EDSS değeri arasındaki ilişki kesitsel bir incelemede incelenmiş ve ilişkili bulunmuştur (33). SEP ve MEP skorları EDSS değışkenliğinin %58'ini açıklamıştır. Ardışık incelemeler ilk bakı anı ile 10-15 yıllık takip EDSS değerleri ve uyandırılmış potansiyel skorları arasındaki ilişkinin sürmekte olduğunu göstermiştir. Bu durum EDSS artışının erken evre artmış uyandırılmış potansiyel skorları ile tahmin edilebileceğini düşündürmüştür (34). Yaş ve tedavi alma durumu ile beraber MEP ve görsel uyandırılmış potansiyel verileri 20 yılda EDSS değışkenliğinin %58'ini açıklayabilmiştir (35). Eşitliğe bazal EDSS değeri ya da MRG'deki T2 lezyon sayısı-kontrast tutan lezyon sayısı verisinin eklenmesi tahmin etmede ek katkı yapmamıştır.

Optik koherens tomografisi ile yapılan retina sinir lifi ölçüm çalışmalarının EDSS ile ilişkisi 5 yıllık geriye dönük bir çalışmada sorgulanmış, tüm diğerk hastalık değışkenleri kontrol edilmiş

iken bazal 87-88 mikrometrelik sınır değer ve altının EDSS artışı riskini barındırdığı gösterilmiştir (36).

Radyolojik Belirteçler

Birinci basamak tedavinin etkililiğini inceleyen bir gözden geçirme çalışmasında, 2-5. yıllar arasındaki klinik yanıt ve EDSS artışını, erken dönem MRG parametrelerinin tahmin edemediği sorgulanmıştır. Kriter olarak yeni ya da genişleyen 1 ve daha fazla T2 lezyonu; yeni ya da genişleyen 2 ve daha fazla T2 lezyonu; Rio skorunun 2 ve daha yüksek değerleri kullanılmıştır. Sonuç olarak tahmin edebilme yeteneklerinin sınırlı olduğu gözlenmiş ve kısa vadede daha duyarlı ölçütlere ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (37).

MRG'de üst servikal spinal kord alanı KİS ve RRMS olgularında küçülmüş; güçsüzlük ve yorgunluk ile de ilişkili bulunmuştur. Üst servikal spinal kord alan değişim hızı, beyin gri ve beyaz cevher volüm değişim hızından daha hızlıdır ve bu özellik potansiyel bir değer taşıyabilir (38). Spinal tutulum izlenmeyen KİS olgularında gözlenen spinal kord lezyon sayısı, 5 yıldaki lezyon sayı değişimi ve üst servikal spinal kord alan değişimi ile EDSS arasında bir ilişki olduğu, asemptomatik spinal kord lezyonlarının 5 yılda özürlülüğe katkı yaptığı gösterilmiştir (39). Yine spinal kordda en az 1 lezyon varlığı, lezyon olmamasına göre EDSS 4'e ulaşmayı tahmin ettirici olmuştur (40).

Serebellar gri maddenin etkilenmesi, beyin gri madde etkilenmesinden bağımsız, özürlülük skorları ile ilişkilidir. Özürlülük skorları EDSS, serebellar fonksiyonel sistem skoru, kol ve bacak işlevleridir. Ayrıca yüksek serebellar lökokortikal lezyon yükü düşük 'paced auditory serial addition test' (PASAT) skoru ile ilişkili, yüksek intrakortikal lezyon yükü de düşük 'symbol digit modalities test' skoru ile ilişkilidir (41). MRG ve klinik verilerin beraber kullanılması ile kötüleşmeyi tahmin ettiren değişkenleri bulma amacıyla yapılan bir çalışmada, bazal dönem T2 lezyon sayısı, T1 ve T2 lezyon volümleri, korpus kallozum ve talamik fraksiyonlar, 1. yılda ise EDSS, EDSS değişimi, korpus kallozum volüm değişimi, yeni ya da genişleyen T2 lezyon sayısı gibi değişkenler öne çıkmıştır. On iki yıllık izlem verilerine dayanarak bu çalışmada en iyi klinik ve MRG tahmin ettirici değişkenlerinden oluşan bir kompozit skor oluşturulduğunda, 4 ve üzerindeki skorların yüksek duyarlılık ile tek bir değişkene göre kötüleşmeyi daha iyi tahmin ettirdiği görülmüştür (42).

Geriyeye dönük bir çalışmada bazal ve ilk 2 yıl MRG değerleri ile 10. yıldaki EDSS değeri arasındaki ilişki araştırılmış, 10. yıldaki EDSS değerinin yıllık tüm beyin atrofisi, santral beyin atrofi hızı ve T2 lezyon volümü değişkenleri ile tahmin edilebildiği görülmüştür (43).

Bir başka çalışmada, MRG temelli beyin volüm ölçümü ile yaş, cinsiyet, T2 lezyon volümü, bazal EDSS değerleri ile hesaplanan-beklenen beyin volüm ölçümü yapılmıştır. Alt-normal ve üst değerler hesaplanmış, gözlenen-hesaplanan fark bulunmuştur. İlk bakı beyin volümü ile özürlülük gelişimi arasında 2-4 yıl süre ilişki olduğu ortaya konmuştur (44). İlk 2 yıldaki beyin volüm kayıp hızı da benzer şekilde 2-4 yıl sonraki özürlülük gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (45). Ancak beyin volüm ölçümlerinin henüz rutine girmemiş olması ve yöntemin de deneyim gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımdan uzaktır. Randomize kontrollü çalışmalardaki RRMS olguları meta-analiz yöntemi ile

incelendiğinde, özürlülük artışı üzerine tedavi edici etkinin beyin atrofisi ve aktif MRG lezyonlarının varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür (46).

MRG volüm ölçümü yapılan ve 30 aylık bir izlem periyodu olan 42 hastalık bir olgu grubunda, subkortikal yapılardan talamus, kaudat ve putamen volümlerinde bazal değerler 25 adım yürüme testi ve multipl skleroz fonksiyonel kompozit 'multiple sclerosis functional composite' değerini tahmin ettirmiş ve yanı sıra bu yapılarda volüm kaybının da sürdüğünü göstermiştir (47). Ayrıca MRG parametreleri ile ilişkili geniş bir gözden geçirme yakın zamanda yayınlanmıştır (48).

MRG'de kortikal N-asetil aspartat/kreatin (Cr) oranı ile 2. ve 7. yıldaki EDSS değerleri arasında korelasyon bulunurken, EDSS ≥ 4 olgularda diğerlerine göre daha düşük olarak bulunmuştur (49).

Progresif olgularda mikroglial aktiviteyi gösteren 11C-PK11195 pozitron emisyon tomografisi incelemesi ile kara delikler incelendiğinde bunların inaktif olmadığı, aksine delik kenarlarında aktif mikrogliaların bulunduğu ve özürlülük ile de ilişkili oldukları bulunmuştur (50).

MRG ile ilişkili bir diğer çalışma yöntemi, fonksiyonel MRG ile yapılan istirahat hali ağ bağlantılarının (default mode network) incelenmesidir. Bir çalışmada hipokampus bölgesinin diğer kortikal-subkortikal yapılar ile arasındaki ağ bağlantıları sorgulanmış, azalmış istirahat hali ağ bağlantısının yüksek T2 lezyon yükü, uzun hastalık süresi, depresyon ağırlığı ve özürlülük ile ilişkili olduğu bulunmuştur (51).

İmmünolojik Belirteçler

Bilindiği gibi insan lökosit antijeni (HLA) majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf 1 (HLA A, B, C) ve MHC sınıf 2 (HLA-DR-DQ) olarak ayrılır. HLA genotipi ile MS prognozu ilişkisini araştıran bir çalışmada HLA-A2'nin iyi prognoz, HLA-B7 ve B44'ün kötü prognoz lehine olduğu, HLA-DRB115, HLA-DQB16, HLA-B8 allellerinin ise prognostik bir öneminin olmadığı bildirilmiştir (52). HLA-DRB11 ve HLA-DRB14 allellerinin ise bir başka çalışmada EDSS 6'ya erişme süresi göz önüne alındığında kötü prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur (53). Miyelin bazik protein gen yapısındaki değişkenliklerin klinik seyri etkileyip etkilemediği (MS'e dönüşüm ve özürlülüğe artış), ilk atak sonrası 5 yılı kapsayan bir sürede 127 kişide çalışılmış ve re12959006 varyantının kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Atak tekrarı, özürlülük artışı gibi durumları tahmin ettirebilmiştir (54). MS ile ilişkili genetik risk taşıyan lokusları tanımlamak isteyen bir çalışmada da, 9 lokusta MRG parametresi olan üst servikal spinal kord alanı atrofisi ile doğrusal, 3 lokusta ise ters yönlü bir ilişki gösterilmiştir (55).

KİS olgularında MS'e dönüşüm kötü prognoz kriteri olarak yorumlanabilir. T hücre aktivasyon işaretçisi olan beyin omurilik sıvısı (BOS) solubl CD27, KİS olgularında MS'e dönüşümü tahmin ettirmiş ve atak sıklığı ile de ilişkili bulunmuştur (56). On dört yıllık izlemi olan bir çalışmada MRG parametreleri ile birlikte, BOS kitinaz-3-like-1 ve yaş değişkeninin MS'e dönüşümü tahmin ettirdiği gözlenmiştir. Yine BOS kitinaz-3-like-1 düzeyi PASAT testindeki kognitif bozulma, nörofilaman hafif zincir (NfL) düzeyi ise dokuz delikli Peg testi ve MS ağırlık skalası ile ölçülen özürlülük derecesi için tahmin ettirici olmuştur (57). Sekiz yüz

on üç katımlı KİS olgu serisinde BOS kitinaz-3-like-1'in MS'e dönüşme ve EDSS 3 değerine ulaşmada bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (58). Yüksek BOS kitinaz-3-like-1 değeri MS için erken dönüşüm ve erken özürüllük artışı ile de ilişkili bulunmuştur. KİS ve RRMS olgularının 11 yıllık izleminde glial fibriler asidik protein ve kitinaz-3-like-1'in MS'e dönüşme ve EDSS 3 değerine ulaşmada ve yine kitinaz-3-like-1'in EDSS 6 değerine ulaşmada ilişkili risk faktörleri olduğu tanımlanmıştır (59).

D vitamini ile MRG değişkenleri IFN tedavisi alan olgularda sorgulanmış, serum vitamin D düzeyinin ilk 12 ayda 50 nmol/mL (20 ng/mL) artması ile relaps hızında azalma (%57), MRG'de yeni aktif lezyon sayısında azalma (%57), yıllık T2 lezyon volümünde azalma (%25), beyin volüm kaybı hızında azalma (%41) ve özürüllükte azalma bulunmuştur (60).

Kesitsel tasarımlı bir çalışmada enflamatuvar interlökin (IL) ailesi üyesi IL-33, anti-enflamatuvar IL ailesi üyesi IL-37, solubl vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2'nin yüksek olması ile EDSS yüksekliği arasında ilişki gözlenmiştir (61). Ancak immün patogenezi seyreden diğer hastalıklarda da yüksek olan bu parametrelerin MS için spesifik olmaması, sonuçların tekrar edilmesi gerekliliği ve uzun dönemli izlemlerin yapılması gerekliliği göze çarpmaktadır. Serum enerji metabolizma işaretçileri ile özürüllük, hastalık seyri ve MRG ilişkisi sorgulanmış, serum laktat, Cr, pürinler (hipoksantin, ksantin, ürik asit, inozin) ve primidinlere ait (urasil, beta-psödoüridin, üridin) değerler puanlanmıştır. RRMS ve progresif MS olgularında farklı puanlar gözlenir iken, EDSS ve MRG parametreleri ile de ilişki gözlenmiştir (62).

BOS amiloid beta seviyesi MS olgularında normale göre daha düşük bulunmuş, bazal düşük değerlerin 3 yıllık izlem sonunda EDSS artışını tahmin ettirdiği, ayrıca BOS tau seviyesinin de MRG'de T1 ve T2 incelemelerde gözlenen lezyon yoğunluğu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (63). KİS ve RRMS olgularında BOS bazal NfL değerleri 'no evidence of disease activity' (NEDA) + (hastalık aktivitesi kanıtı yokluğu olan hastalar) ve 'evidence of disease activity' (EDA) + (hastalık aktivitesi kanıtı olan hastalar) olarak ayrılıp normal olgular ile kıyaslandığında, NEDA + olguların normal grup ile benzer, EDA + olguların farklı olduğu bulunmuştur. NfL değerleri hastalık aktivitesini tek başına 2 yıl süre ile %85 doğruluk oranı ile tahmin ettirmiştir (64). BOS nörofilament ağır zincir (NfH) değerlerinin de 17 yıllık bir izlem sürecinde EDSS ile ilişki gösterdiği, kronik aksonal yıkımı yansıttığı (65), aynı zamanda da MRG'de beyin ve spinal kord atrofi miktarını tahmin ettirdiği bulunmuştur (66). BOS-serum değerleri arasında ilişki olduğu ve bir diğeri yerine kullanılabilmesi ifade edilmiş olmakla birlikte NfH'nin MS'e spesifik olmadığı hatırlanmalıdır (67). BOS oligoklonal band (OKB) varlığı, 10 yıllık izleminde gri madde lezyonlarının fazlalığı, yüksek miktardaki NfH oranı, pro-enflamatuvar mediatörler ve B hücre aktivasyon mediatörlerinde izlenen artış ile ilişkili bulunmuştur. OKB'nin başlangıçta var olması, fiziksel ve kognitif yetmezlik ile ilişkili olduğu gibi (68), OKB negatif hastaların pozitif hastalara göre daha iyi bir klinik seyir ve daha hafif EDSS değerlerine sahip olduğu da gösterilmiştir (69). Ancak OKB'nin prognostik önemi bazı diğer çalışmaların ilişki gösterememiş olması nedeniyle belirsiz kalmıştır (70). RRMS ve SPMS olgularında immünglobulin (Ig) M indeksinin değerini

araştıran bir çalışmada IgM indeksi IgG indeksinden farklı olarak EDSS ile ve MRG parametreleri ile ilişki içerisinde ve SPMS olgularında daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (71).

Biyolojik ajan tedavisi sırasında gözlenen nötralizan antikorlar da tedavi etkisini azaltan bir diğer değişken olarak karşımıza çıkabilir. İnterferon beta-1a/1b tedavisi ile %14 oranında nötralizan antikor gözlenmiş, nötralizan antikorlar ile relaps hızında artış ve ilk relaps zamanında kısımla, EDSS 4 değerine ulaşmada da negatif bir eğilim izlenmiştir (72).

Sonuç

Atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması yanı sıra özürüllük gelişimini azaltmayı hedefleyen güncel tedavilerin yanına, rejenerasyonu sağlayan, özürüllüğü kaldıran tedavilerin de ekleneceği umut edilmektedir. En ütopyik nokta ise koruyucu tedavi yani hastalık oluşumunu daha başlamadan engelleyebilme durumudur. Bu hedeflere ulaşmaya kadar, doğru zamanda doğru davranışı gösterebilmek için hastalık ile ilişkili prognoz-özürüllük biyoışaretçilerini tanımak ve kullanmak gereksinimi vardır.

Bu çalışmada son 5 yıl içinde elde edilen veriler PubMed veri tabanından "multiple sclerosis", "disability", "prognosis OR prognostic", "predictive OR prediction" anahtar kelimeleri kullanılarak taranmış ve 2012-2017 yılları arasında 1068 yayın bulunmuştur. Bunların 295 tanesine tam metin olarak ulaşılmış ve ayrıca 33 farklı yayın daha gözden geçirilmiştir. Çalışma son dönem verileri yansıtmakla birlikte daha önceki yıllara ait verilerin kısmen değerlendirilmiş olması ve sadece bir veri tabanı-İngilizce dili taranmış olması gibi nedenler dolayısı ile sınırlılıklar barındırmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95.
2. Gao Z, Tsirka SE. Animal Models of MS Reveal Multiple Roles of Microglia in Disease Pathogenesis. Neurol Res Int 2011;2011:383087.
3. Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2011;69:481-492.
4. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1100-1106.
5. Davies AL, Desai RA, Bloomfield PS, et al. Neurological deficits caused by tissue hypoxia in neuroinflammatory disease. Ann Neurol 2013;74:815-825.
6. Rajda C, Pukoli D, Bende Z, Majláth Z, Vécsei L. Excitotoxins, Mitochondrial and Redox Disturbances in Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci 2017;18.
7. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015;14:183-193.
8. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy. Brain 2012;135:900-911.
9. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). BMC Neurol 2016;16:102.

10. Leray E, Coustans M, Le Page E, Yaouanq J, Oger J, Edan G. "Clinically definite benign multiple sclerosis", an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study. *Mult Scler* 2013;19:458-465.
11. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0144538.
12. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani MP. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017;23:1757-1761.
13. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:1233-1240.
14. University of California, San Francisco MS-EPIC Team: Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016;80:499-510.
15. Bsteh G, Ehling R, Walchhofer LM, et al. Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis-The PaSiMS II study. *PLoS One* 2017;12:e0181458.
16. Vasconcelos CC, Aurenção JC, Thuler LC, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RM. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:27-34.
17. Aurenção JC, Vasconcelos CC, Thuler LC, Alvarenga RM. Disability and progression in Afro-descendant patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:836-841.
18. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:188-198.
19. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology* 2017;48:179-187.
20. Traboulsee AL, Cornelisse P, Sandberg-Wollheim M, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2:2055217316666406.
21. Calabrese M, Romualdi C, Poretto V, Fet al. The changing clinical course of multiple sclerosis: a matter of gray matter. *Ann Neurol* 2013;74:76-83.
22. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:67-75.
23. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol* 2015;72:1117-1123.
24. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:266-276.
25. Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2017;81:729-739.
26. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2017;23:1258-1267.
27. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:568-578.
28. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, Monaco S, Calabrese M. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler* 2017;23:848-854.
29. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. Interferon for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:420-426.
30. Raffel J, Gafson AR, Dahdaleh S, Malik O, Jones B, Nicholas R. Inflammatory Activity on Natalizumab Predicts Short-Term but Not Long-Term Disability in Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2017;12:e0169546.
31. Matell H, Lycke J, Svenningsson A, et al. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Mult Scler* 2015;21:48-56.
32. Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler* 2017;23:1241-1248.
33. Kıyılıoğlu N, Parlaz AU, Akyıldız UO, Tataroğlu C. Evoked potentials and disability in multiple sclerosis: A different perspective to a neglected method. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;133:11-17.
34. London F, El Sankari S, van Pesch V. Early disturbances in multimodal evoked potentials as a prognostic factor for long-term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2017;128:561-569.
35. Schlager R, Schindler C, Grize L, et al. Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years. *Mult Scler* 2014;20:1348-1354.
36. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2016;15:574-584.
37. Río J, Ruiz-Peña JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016;361:158-167.
38. Hagström IT, Schneider R, Bellenberg B, et al. Relevance of early cervical cord volume loss in the disease evolution of clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol* 2017;264:1402-1412.
39. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2017;23:665-674.
40. D'Amico E, Patti F, Leone C, Lo Fermo S, Zappia M. Negative prognostic impact of MRI spinal lesions in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2:20552173166631565.
41. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. The Clinical Impact of Cerebellar Grey Matter Pathology in Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e96193.
42. Uher T, Vaneckova M, Sobisek L, et al. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:51-61.
43. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082-1091.
44. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, et al. Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Mult Scler* 2017;23:656-664.
45. Jeffery DR, Di Cantogno EV, Ritter S, Meier DP, Radue EW, Camu W. The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS. *J Neurol* 2016;263:299-305.
46. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;75:43-49.
47. Nourbakhsh B, Azevedo C, Maghzi AH, Spain R, Pelletier D, Waubant E. Subcortical grey matter volumes predict subsequent walking function in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2016;366:229-233.
48. Rocca MA, Comi G, Filippi M. The Role of T1-Weighted Derived Measures of Neurodegeneration for Assessing Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2017;8:433.
49. Wu X, Hanson LG, Skimminge A, et al. Cortical N-acetyl aspartate is a predictor of long-term clinical disability in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2014;36:701-708.
50. Giannetti P, Politis M, Su P, et al. Microglia activation in multiple sclerosis black holes predicts outcome in progressive patients: An in vivo [(11C)(R)-PK11195]-PET pilot study. *Neurobiol Dis* 2014;65:203-210.
51. Rocca MA, Pravatà E, Valsasina P, et al. Hippocampal-DMN disconnectivity in MS is related to WM lesions and depression. *Hum Brain Mapp* 2015;36:5051-5063.
52. Lysandropoulos AP, Mavroudikis N, Pandolfo M, et al. HLA genotype as a marker of multiple sclerosis prognosis: A pilot study. *J Neurol Sci* 2017;375:348-354.
53. Romero-Pinel L, Pujal JM, Martínez-Yélamos S, et al. HLA-DRB1: genetic susceptibility and disability progression in a Spanish multiple sclerosis population. *Eur J Neurol* 2011;18:337-342.
54. Zhou Y, Simpson S, Charlesworth JC, et al. Variation within MBP gene predicts disease course in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2017;7:e00670.
55. Akkad DA, Bellenberg B, Esser S, et al. Multiple sclerosis risk loci correlate with cervical cord atrophy and may explain the course of disability. *Neurogenetics* 2015;16:161-168.

56. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Runia TF, Jafari N, Siepmann TA, Hintzen RQ. Soluble CD27 Levels in Cerebrospinal Fluid as a Prognostic Biomarker in Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol* 2017;74:286-292.
57. Modvig S, Degen M, Roed H, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler* 2015;21:1761-1770.
58. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015;138:918-931.
59. Martínez MA, Olsson B, Bau L, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21:550-561.
60. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol* 2014;71:306-314.
61. Kouchaki E, Tamtaji OR, Dadgostar E, Karami M, Nikouejad H, Akbari H. Correlation of Serum Levels of IL-33, IL-37, Soluble Form of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2), and Circulatory Frequency of VEGFR2-expressing Cells with Multiple Sclerosis Severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017;16:329-337.
62. Lazzarino G, Amorini AM, Petzold A, et al. Serum Compounds of Energy Metabolism Impairment Are Related to Disability, Disease Course and Neuroimaging in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol* 2017;54:7520-7533.
63. Pietronboni AM, Schiano di Cola F, Scarioni M, et al. CSF β -amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:1085-1091.
64. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2017;24:703-712.
65. Petzold A. The prognostic value of CSF neurofilaments in multiple sclerosis at 15-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1388-1390.
66. Petzold A, Steenwijk MD, Eikelenboom JM, Wattjes MP, Uitdehaag BM. Elevated CSF neurofilament proteins predict brain atrophy: A 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2016;22:1154-1162.
67. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler* 2017;23:1442-1452.
68. Farina G, Magliozzi R, Pitteri M, et al. Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: a combined CSF and MRI study. *J Neuroinflammation* 2017;14:40.
69. Rojas JI, Tizio S, Patrucco L, Cristiano E. Oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: worse prognosis? *Neurol Res* 2012;34:889-892.
70. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:267-276.
71. Ozakbas S, Cinar BP, Özcelik P, Baser H, Kosehasanoğullari G. Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: Clinical and MRI results. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;160:27-29.
72. Paolicelli D, D'Onghia M, Pellegrini F, et al. The impact of neutralizing antibodies on the risk of disease worsening in interferon β -treated relapsing multiple sclerosis: a 5 year post-marketing study. *J Neurol* 2013;260:1562-1568.