



# Klinik İzole Sendromlu Hastalarda Serum Nörofilamentlerinin Prognostik Değeri

## Prognostic Value of Serum Neurofilaments in Patients with Clinically Isolated Syndromes

İpek Güngör Doğan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, klinik kesin multipl skleroz, klinik izole sendrom, nörofilament hafif zincir

**Keywords:** Multiple sclerosis, clinically definite multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, neurofilament light chain

### Sendromlar

Nörofilament hafif zincirler (NfL) nöronal hasarın ardından hücre dışı alana salınan nöron yapısına ait protein bileşenleridir. NfL seviyelerinin, klinik izole sendrom (KİS) ve multipl skleroz (MS) hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) yüksek oranlarda olduğu ve KİS'den MS'e dönüşümde biyobelirteç vazifesi görebileceği daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Nitekim, bu yapısal proteinin hastaların ilk demiyelinizan klinik atağında serumda ölçülmesi, NfL'yi prognozu değerlendirmede ideal bir biyobelirteç yapabilir. Bu fikirden yola çıkarak, Dalla Costa ve ark. (1) "Neurology" dergisinde yayınlanan "Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes" adlı çalışmalarında, KİS hastalarında serum NfL seviyelerini BOS, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve klinik verilerle birlikte değerlendirmiş, KİS'den MS'e dönüşümde serum NfL'nin prognostik değerini analiz etmişlerdir.

Çalışmada, 2000-2015 yılları arasında, Nöroloji departmanına ilk demiyelinizan klinik atağı ile başvuran ve dahil etme kriterlerini karşılayan 222 KİS hastası (ortalama takip süresi 100,6±58 ay) retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların iki yıllık izleminde 45'i (%20) klinik kesin MS, 141'i (%63,5) McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı almıştır. Toplam takip süresinin sonunda 152 hasta klinik kesin MS ya da McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı almış, 70 hasta KİS olarak kalmıştır. MS tanısı alan hastaların daha genç olduğu, bu hastalarda multifokal özellikte semptomların, BOS oligoklonal bant (OKB)

pozitifliğinin, kranyal MRG'de T2 ve gadolinyum (Gd) tutan lezyon yükünün daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada, NfL seviyeleri valide edilmiş elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüş, 3,91 pg/mL serum NfL seviyesi analitik duyarlılık kabul edilmiştir. Serum NfL'nin tüm hastalarda medyan seviyesi 22 pg/mL [çeyrekler arası aralık (IQR) 11,6-40,4] saptanmıştır. MS'e dönüşüm gösteren hastalarda serum NfL seviyeleri (medyan 30,2; IQR 16,4-48,7 pg/mL), KİS olarak kalan hastaların serum NfL seviyelerine (medyan 9,7; IQR 5,5-18,1 pg/mL) oranla daha yüksek ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur.

Medyan BOS NfL seviyeleri 731,3 pg/mL (IQR 346,9-1.194,6), serum NfL seviyeleri ile doğrudan ilişki göstermiş, bu ilişki özellikle Gd tutan lezyonu olan hastalarda istatistiksel olarak öne çıkmıştır. Bu veri doğrultusunda, kan-beyin bariyeri hasarı Gd tutan lezyon varlığı ile kanıtlanan hastalarda, serum NfL seviyelerinin doğrudan BOS profilini yansıtabileceğine dikkat çekilmiştir. Öte yandan, hastalık aktivitesi ve dolayısıyla erken rekürren ataklar ile yakından ilişkili MRG bulgularının paralelinde, serum biyobelirteçlerinin de ikinci bir atak için prognostik olabileceğine vurgu yapılmıştır.

İlk demiyelinizan klinik atakla bakılan serum NfL seviyeleri için; yaş, ataktan örneklemenin yapıldığı zamana kadar geçen süre, ilk MRG'deki T2 ve Gd tutan lezyon yükü ile atak anındaki "Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği [(EDSS) Expanded Disability Status Scale]" skoru prediktif bulunmuştur.

Klinik atak sonrası, atağın erken döneminde bakılan serum NfL seviyelerinin daha yüksek olması da önceki çalışmalarını

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. İpek Güngör Doğan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 535 510 65 77 E-posta: dripekgnr@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8667-9119

**Geliş Tarihi/Received:** 04.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

doğrularak, serum NfL'nin enflamasyonla olan yakın ilişkisini desteklemiştir.

Atak anındaki EDSS skoru ve serum NfL seviyeleri korelasyon gösterirken; izlemde EDSS skoru artan 35 hastanın, ilk klinik ataktaki serum NfL seviyeleri ile disabilite progresyonları arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Serum NfL seviyeleri hem klinik kesin MS hem McDonald 2017 kriterlerine göre MS için prognostik bulunmuştur. Beş farklı persentilde değerlendirilen serum NfL seviyelerine göre; düşük ve son derece düşük NfL seviyeleri olan hastalarda dönüşüm riskinin azaldığı, yüksek ve son derece yüksek NfL seviyeleri olan hastalarda dönüşüm riskinin arttığı tespit edilmiştir. MS'e dönüşümde etkisi olduğu bilinen OKB pozitifliği ve ilk MRG'deki T2 ve Gd tutan lezyon yükü değişkenlerinin etkisi kontrol edildiğinde de sonuçlarda bir değişiklik olmamıştır.

Sonuç olarak; serum NfL'nin, KİS hastalarında MS'e dönüşüm için prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Öte yandan,

mevcut verilerle, serum NfL'nin tepe değerleri ile şiddetli enflamatuvar aktivitenin nicel bir belirteci olabileceği, kararlı durum seviyeleri ile de hem merkezi sinir sisteminin bazal metabolik süreçlerinin, hem kronik enflamatuvar ve nörodejeneratif süreçlerinin bir yansıması olabileceği speküle edilmiştir.

#### **Etik**

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

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

#### **Kaynak**

1. Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F, et al. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2019;92:733-741.