

# Multipl Skleroz Hastalarında Sigara Kullanımının Hastalık Sürecine Etkisi ve IL17 ile IL23 Düzeylerinin Korelasyonu

## The Effect of Smoking and Passive Exposure on Multiple Sclerosis and Correlation with IL17 & IL23 Levels

Ayşe Deniz ELMALI<sup>1</sup>, Gizem ORAL<sup>2</sup>, Nurcan ORHAN<sup>3</sup>, Ayşe ALTINTAŞ<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı, sigara kullanım durumu veya pasif maruziyetin multipl skleroz (MS) alt tipleri üzerindeki etkisini ve IL17 ve IL23 seviyeleri ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Klinik izole sendrom (CIS), relapsing remitting MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS) tanısı almış hastalardan ve sağlıklı kontrollerden kan örnekleri alınmıştır. Sigara kullanım alışkanlıkları ve pasif maruziyet, özel olarak oluşturulmuş bir anket aracılığıyla sorgulanmıştır. Hastalar ve kontroller, sigara kullanım durumlarına göre aktif içiciler, bırakmışlar ve hiç içmemiş olanlar olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır.

**Bulgular:** Altmış hasta ve yaş- ve cinsiyet-uyumlu 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Aktif sigara içimi, yıllık atak oranını artırmıştır. Sigara içimi ile IL23 seviyeleri ters orantılıdır. Pasif sigara içimi, takip

edilen kranial MRG'de atrofi ile ilişkilendirilmiştir. Anne karınıdaki maruziyet, polisemptomatik hastalık başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Annesi çocukluğunda sigara içen hastalarda başlangıç semptomları farklılık göstermiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma, sigara tüketiminin ve pasif sigara maruziyetinin MS prezentasyonu ve hastalık süreci üzerindeki etkilerini göstermektedir. Bu olumsuz etkiler ve Th17 yolu arasındaki ilişki net değildir. MS hastalarının sigara içmekten kaçınmaları ve sigarayı bırakma programlarına yönlendirilmeleri gerektiği açıktır.

**Anahtar Sözcükler:** Başlangıç semptomları, çocukluk çağında maruziyet, hastalık başlangıcı, IL17, IL23, maternal sigara tüketimi, multipl skleroz, pasif sigara maruziyeti

### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of the study was to investigate whether there is any effect of smoking status or passive exposure on different subtypes of multiple sclerosis (MS) and their association with the IL17 & IL23 levels.

**Methods:** Blood samples were obtained from patients diagnosed with clinically isolated syndrome (CIS), relapsing remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS) and healthy controls. Smoking habits and passive exposure were questioned via a specifically created questionnaire. Patients and controls were grouped into three subgroups according to smoking status as active smokers, former smokers and never smokers.

**Results:** There were 60 patients and 20 age and sex-matched healthy controls. Active smoking was associated with a higher relapse rate

per year. Smoking was inversely proportional to IL23 levels. Passive smoking was associated with atrophy in the follow-up cranial MRI. In utero exposure was associated with a polysymptomatic disease onset. The onset symptoms differed between patients whose mothers smoked during their childhood.

**Conclusion:** This study shows the effects of smoking and passive smoking on the presenting symptoms and course of MS. The relationship between these adverse effects and the Th17 pathway is not clear. It is evident that MS patients should be advised against smoking and should be directed to programs for quitting smoking.

**Keywords:** Childhood exposure, disease onset, IL17, IL23, maternal smoking, multiple sclerosis, onset symptoms, passive smoking

**Cite this article as:** Elmalı AD, Oral G, Orhan N, Altıntaş A. Multipl Skleroz Hastalarında Sigara Kullanımının Hastalık Sürecine Etkisi ve IL17 ile IL23 Düzeylerinin Korelasyonu. Arch Neuropsychiatry 2025;62:54–61.

### GİRİŞ

MÖ 6000 yılında Amerika'da başladığı varsayılan tütün tarımı uzun bir geçmişe sahiptir, sigara içmeye dair ilk ipuçları ise MÖ 1500 yılına kadar uzanan Mayalara dayanmaktadır. Ancak, tütünün aslında insan sağlığına zararlı olabileceği fikrinin öne sürülmesi çok daha yakın tarihte, takvimler 1761'i gösterdiğinde John Hill tarafından öne sürülmüştür. Günümüzde

modern bilimin ışığında sigara içmenin zararlı etkileri her zamankinden daha belirgindir (1).

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin enflamatuvar, demiyelinizan, nörodegeneratif bir hastalıdır. Genç erişkinlerde travma dışı özüllüğün

## Öne Çıkan Noktalar

- RRMS hastalarında sigara kullananlarda yıllık relaps sayısı daha yüksektir.
- MS hastalarında maternal sigara kullanımı öyküsü başlangıç semptomlarını etkiler.
- Maternal sigara kullanımı, polisemptomatik başlangıç ile ilişkilidir.

önde gelen nedenlerinden biridir. Charcot tarafından 150 yılı aşkın bir süre önce tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın karmaşık klinik ve patolojik doğası ve genetik, immünolojik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle birçok yönü hâlâ tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sigara içmek ve pasif maruziyet MS için risk faktörüdür. Nurses'Health Study I ve II araştırmaları, MS riskinde 1,4 ile 1,8 arasında değişen bir relatif oran (RR) artışı ortaya koymuştur. Bu risk, kümülatif dozla orantılıdır (2,3) ve HLA allelleri gibi kişisel genetik faktörler tarafından da modüle edilir. Hedström ve ark., hem HLA DRB115 hem de A02'ye sahip kişilerin diğerlerine göre daha büyük bir risk taşıdığını göstermiştir (4). NAT1 gen polimorfizmleri de önemli bir risk faktörüdür (5). Pasif maruziyet de MS riskinde artışla ilişkilidir; ancak, in-utero maruziyetin insanlarda rolü belirgin değildir (6-9).

Sigaranın MS üzerindeki etkisiyle ilgili birçok çalışma, sigara içmenin artmış hastalık aktivitesi, daha hızlı progresif evreye geçiş, daha kötü yaşam kalitesi, artmış sakatlık ve ölüm oranı ile ilişkilendirildiğine dair kanıtlar sunmuştur (2,10-19). Ayrıca, sigara içmenin MS'li bireylerde tedavi yanıtı üzerine de olumsuz etkileri olduğu öne sürülmüştür (20,21).

CD4+T hücrelerin Thelper hücrelere farklılaşması, adaptif bağışıklığın önemli adımlarındandır. Th17 hücreleri, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı bağışıklıkta rol oynayan hücrelerdir. Bunun yanında psöriasis, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde de yer alırlar. Patojenler tarafından aktive edilen dendritik hücreler sayesinde Th17 hücrelerine farklılaşma başlar; bu dendritik hücreler TGF- $\beta$  ve IL6'nın yanı sıra dendritik hücrelerden ve makrofajlardan da salınabilen IL23 üretirler (22,23). IL23, Th17'ye farklılaşmanın kritik bir aşamasıdır, IL23 knock-out farelerde Th17'ye farklılaşma sağlanamaz, bu olgularda deneysel otoimmün ensefalomyelit modeline karşı direnç söz konusudur (24). Th17 hücreleri taşıdıkları kemokin reseptörleri aracılığıyla koroid pleksustan kolayca geçebilirler, dolayısıyla MS'in progresif formlarındaki süregelen enflamasyonda önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (25,26). Th17 hücrelerinden salınan en önemli sitokinler olan IL17 ailesi sadece enflamasyonu desteklemekle kalmaz, remiyelinizasyonu engeller ve merkezi sinir sisteminde ektopek lenfoid foliküllerin oluşumuna katkıda bulunur (27-33).

Bu çalışmada, sigara içme ile multipl skleroz (MS) arasındaki etkileşimi araştırmayı ve IL17/IL23 yolunun bu etkileşimdeki potansiyel rolünü incelemeyi hedefledik. Bu sayede sigaranın MS üzerindeki etkilerinin altında yatan karmaşık mekanizmalara ışık tutmayı ve bu bağlamda IL17/IL23 yolunun rolüne dair bilgi edinmeyi amaçladık.

## YÖNTEM

Bu çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası 2015/221015).

## Hasta seçimi ve demografik/klinik veri toplama

McDonald 2017 kriterlerine göre klinik olarak izole sendrom (KİS), ataklı yineleyici MS (relapsing remitting MS-RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) tanısı konmuş hastalar ve onam veren sağlıklı kontroller ardışık olarak veri toplama sürecine dâhil edildi. Aktif enfeksiyonu olan, son altı hafta içinde atak yaşamış, otoimmün/enflamatuvar ek hastalığı bulunan, sitokin seviyelerini değiştirebilecek ilaçlar kullanan, hamile veya emziren hasta veya sağlıklı kişiler çalışmaya dâhil edilmedi.

Yapılandırılmış bir anket aracılığı ile hastaların sigara kullanım alışkanlıkları, sigara hakkındaki düşünceleri, inançları, ayrıca doğumları, anne ve babalarının çocukluk dönemlerindeki sigara alışkanlıkları, geçmişte ve şu anda evde veya iş yerinde pasif maruziyet durumları hakkında bilgi toplandı.

Demografik ve klinik veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Tüm klinik ve laboratuvar verileri, veri tabanına girilmeden önce en az iki çalışmacı (ADE ve AA) tarafından incelendi. Tüm nöro-radyolojik görüntüler bu yazarlar tarafından konsensüs sağlamak amacıyla yeniden değerlendirildi.

Hastalar ve kontroller sigara içme durumlarına göre üç gruba ayrıldı: aktif sigara içenler, hiç sigara içmemiş olanlar ve sigarayı bırakmış olanlar.

## Laboratuvar testleri

Antekubital venden asit sitrat dekstrozu tüplerine 8 ml kan örneği alındı. Bu örnekler 300 rpm hızda 5 dakika santrifüj edilerek tüplerde -70°C derecede saklandı. Interlökin seviyelerini tespit etmek için ticari kitler (BioSource IL17 Cytoscreen kit, Nivelles, Belçika; Affymetrix human IL23 platinum ELISA, eBioscience, Viyana, Avusturya) firmaların talimatlarına göre kullanıldı.

## İstatistiksel analiz

Bu çalışmada toplanan tüm veriler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değerler sayı ve yüzdelilerle özetlendi. Sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum olarak gösterildi. Kategorik değerler Ki-kare ve Fisher'in exact testi ile sınılandı. Bağımsız örneklerde dağılım normal değilse Mann Whitney U testi, dağılım normal olduğunda ise t-test kullanıldı. İki denli gruba karşılaştırmalar için normal dağılım göstermeyen örnekler için Kruskal-Wallis, normal dağılım gösterenler için tek yönlü ANOVA tercih edildi. Sürekli değişkenler Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Bir son noktaya kadar geçen ortalama süreyi tahmin etmek için Kaplan Meier Metodu kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Altmış MS hastası ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Demografik veriler ve sigara alışkanlıkları Tablo 1a-b'de özetlendi. Yaş ve cinsiyet dağılımları, hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p=0,460$  ve  $0,80$ ). Sigaraya başlama yaşı da hastalar ve kontroller arasında ve sigarayı bırakmış olanlar ile aktif sigara içenler için hasta alt grupları arasında benzerdi ( $p=0,365$  ve  $0,747$ ).

## MS'nin klinik seyri ve sigara içme

Multipl skleroz alt tipleri ile sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p=0,024$ ). Daha ileri post-hoc analiz, bu farkın esas olarak hiçbir sigara içmeyen primer progresif MS (PPMS) hastalarından kaynaklandığını ortaya koydu. Hastalık başlangıcına ilişkin diğer hiçbir kriterin sigara içme ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulundu (Ek Tablolar).

**Tablo 1a.** Demografik veriler

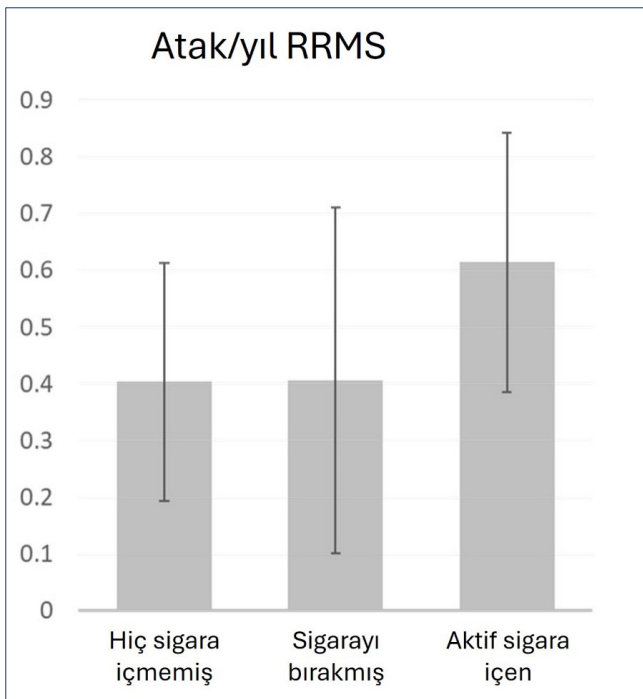
	MS hastaları	Hiç içmemiş	Bırakmış	Aktif içen	Kontrol
N	60	25	17	18	20
Yaş	39,02 (±9,05)	36,52 (±8,39)	41,29 (±11,15)	40,34 (±6,51)	37,35 (±7,03)
Kadın/erkek	35/25 (%58)	17/8	6/11	12/6	11/9 (%55)
MS başlangıç yaşı	29,95 (±8,93)	28,08 (±9,17)	30,29 (±8,88)	33,23 (±8,01)	-
Sigara başlangıç yaşı	19,06 (±5,33)	-	17,82 (±5,23)	20,23 (±5,17)	22,27 (±8,20)

MS: Multipl skleroz

**Tablo 1b.** Demografik veriler

	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Hiç içmemiş (n)	Bırakmış (n)	Aktif içen (n)	Tedaviler
Kontrol	37,35 (±7,03)	11/9	9	4	7	-
KİS	35,83 (±8,68)	4/2	2	0	4	5 TY 1 IFβ-Ib
RRMS	37,97 (±8,64)	22/12	12	10	12	14 IFβ-Ia im 6 GA 4 IFβ-Ib 5 IFβ-Ia sc 4 TY 1 GA & IFβ-Ib
SPMS	40,47 (±8,70)	9/6	9	4	2	2 GA 2 IFβ-Ia im 2 IFβ-Ia sc 2 IFβ-Ia sc & AZA 2 IFβ-Ib & AZA 1 IFβ-Ib 1 IFβ-Ib & AZA & SP 1 GA & AZA & SP 1 AZA 1 TY
PPMS	45,6 (±11,02)	0/5	2	3	0	1 AZA 1 GA & AZA 1 GA 1 IFβ-Ia sc & AZA & SP 1 TY

AZA: azatioprin; GA: glatiramer asetat; IFβ-Ia: interferon beta 1a; IFβ-Ib: interferon beta 1b; im: intramusküler; KİS: Klinik izole sendrom; PPMS: primer progresif MS; RRMS: ataklarla seyreden MS; sc: subkutan; SPMS: sekonder progresif MS; SP: siklofosamid; TY: tedavi yok.

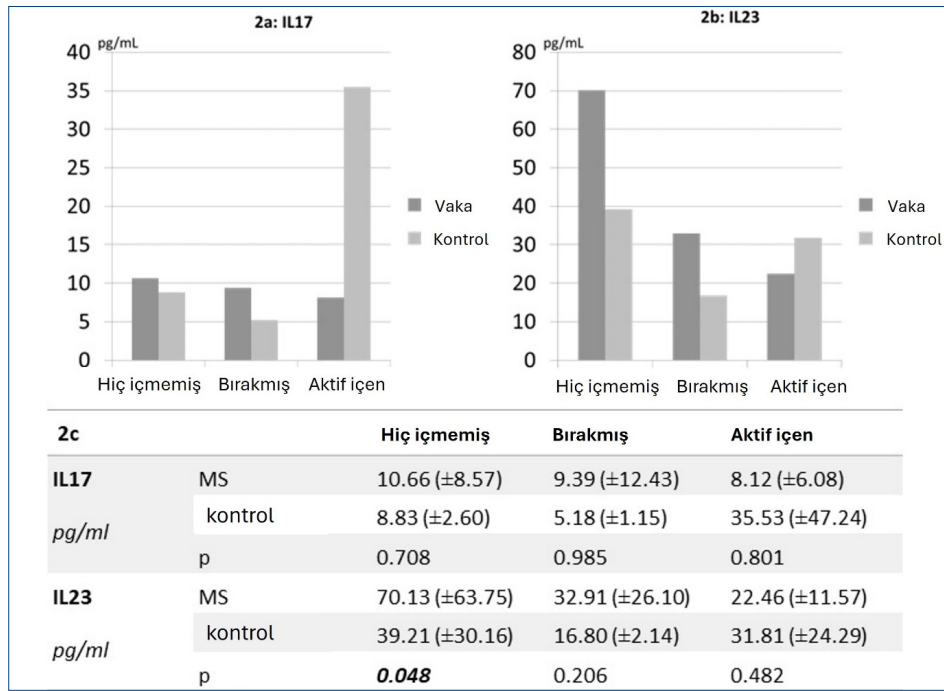
**Şekil 1.** Sigara içme durumuna göre yıllık atak sayısı.

Hastalık aktivitesi ve sakatlık değerlendirildiğinde, multipl skleroz şiddet skoru (MSSS), yıllık EDSS artışları, EDSS 3 veya 6'ya ulaşma süresi sigara içme durumu ile ilişkili bulunmadı ( $p=0,209$  ve  $0,560$ ). Relapsing remitting MS hastalarından aktif sigara içenlerde, hiç sigara içmemiş olanlar ve sigarayı bırakmış olanlara kıyasla yıllık nöks sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,039$ ) (Şekil 1).

Nöroradyolojik bulgular ile sigara içme durumu arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmadı. İncelenen faktörler arasında başlangıç kraniyal MRG durumu (normal/anormal ama tanısız değil/anormal ve tanısız), başlangıç kraniyal MRG'de kontrast tutan lezyonların varlığı, başlangıç spinal MRG bulguları, T2 yükü artışı, kontrast tutan lezyonların varlığı ve takip kraniyal ve spinal MRG'lerde atrofi yer almaktaydı. Ayrıntılı bilgi Ek Tablo 1'de bulunabilir.

#### IL17 ve IL23 seviyeleri

Interlökin 17 ve 23 seviyeleri hem hastalar ile kontroller arasında ( $p=0,519$  ve  $0,214$ ) hem de MS alt grupları arasında ( $p=0,699$  ve  $0,598$ ) benzerdi. Öte yandan, sigara içme ilginç farklılıklara yol açtı; sigarayı bırakmış olanların IL17 seviyeleri, hiç sigara içmemiş olanlar ve aktif sigara içenlere kıyasla daha düşüktü ( $p=0,047$ ). Ayrıca aktif sigara içimi, hastalar ve kontroller arasında daha düşük IL23 seviyeleri ile ilişkilidi ( $p<0,00$ ). Sadece MS hastaları incelendiğinde IL23 için aynı profilin ve istatistiki anlamlılığın korunduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Multipl skleroz hastalarında IL17 seviyeleri için de benzer bir trend gözlenmesine rağmen, bu durum



Şekil 2. Sigara içme durumuna göre IL 17 ve IL 23 seviyeleri.

istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0,175$ ) (Şekil 2a ve 2b). Sigara içme durumlarına göre hastalar ve kontroller arasında IL17 ve IL23 seviyeleri karşılaştırıldığında, hiç sigara içmemiş MS hastalarında IL23 seviyelerinin, hiç sigara içmemiş kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya çıktı ( $p=0,048$ ) (Şekil 2c).

Hastalığa ilişkin faktörlerin ayrıntılı incelemesi şu bulguları göz önüne serdi:

- Hastalık başlangıç yaşı ile IL17 seviyeleri arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon vardı ( $p=0,002$ ,  $r=-0,392$ ).
- Ataklarla seyreden MS (RRMS) hastaları için, IL23 seviyeleri ile yıllık atak sayısı arasında benzer bir negatif korelasyon vardı ( $p=0,040$ ,  $r=-0,354$ ).
- İlginç bir bulgu IL23 seviyeleri ile takip servikal spinal MRG bulguları arasındaki ilişkiydi. Servikal spinal MRG'de T2 yükünde artış görülen hastaların IL23 seviyeleri daha yüksekti ( $p=0,029$ ).

Bununla birlikte, IL seviyeleri ile hastalık başlangıcı, alt grup, aktivite ve progresyon ile ilgili diğer incelenen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıntılı bilgi Ek Tablo 1'de bulunabilir.

### Pasif maruziyet

Pasif maruziyet kapsamlı bir anket aracılığıyla sorgulandı. Detaylar Tablo 2'de özetlendi. Pasif maruziyet kriterlerinin MS ile ilgili faktörler üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak incelendi (Ek Tablo 2). Evde veya iş yerinde mevcut aktif pasif maruziyetin, takip kraniyal MRG'lerinde atrofi ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,040$ ) ve çok değişkenli analizler, bu etkinin hastaların sigara içme durumundan bağımsız olduğunu ortaya koydu.

Ortaya çıkan bir diğer ilginç ilişki ise MS başlangıç semptomları ile doğum öncesi maruziyet ve çocukluk döneminde annenin sigara içmesi arasındaydı. Gebelik döneminde annenin sigara içmiş olması polisemptomatik başlangıç ile ilişkili bulundu ( $p=0,015$ ). Anneleri onlar çocukken sigara içmiş olan hastaların başlangıç semptomları da farklılık göstermekteydi ( $p=0,027$ ) (Tablo 3). Annesi sigara içmemiş

Tablo 2. Pasif maruziyet

Pasif maruziyet	N, %
Evde/işyerinde pasif maruziyet	27 (%48,3)
In utero maruziyet	3 (%5)
Annenin sigara içimi	12 (%20)
Çocuklukta annenin sigara içimi	10 (%18,3)
Çocuklukta diğer aile üyelerinin sigara içimi	38 (%63,3)
Çocuklukta evde içilen sigara miktarı	
<10	18 (%30,0)
>11- <20	7 (%11,7)
>21- <30	3 (%5,0)
>31	9 (%15,0)

Tablo 3. Annenin sigara içimi ile hastaların başlangıç semptomları

		Başlangıç semptomu			
		Supratentoryal	Beyin sapı - Serebellum	Optik yollar	Spinal Kord
Annenin sigara içimi?	Evet	4	4	0	4
	Hayır	7	6	11	24

olan hastalarda hastalık çoğunlukla optik yollarda veya spinal kordda başlarken, annesi sigara içmiş olan hastalarda başlangıcın supratentoryal, spinal veya beyin sapı-serebellum tutulumu ile olma ihtimalinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu grupta optik sinir tutulumu atağı gözlemlenmedi.

Hastalık başlangıcı, alt grup, hastalık aktivitesi, progresyon ve IL seviyeleri ile ilgili incelenen diğer faktörlerin, pasif maruziyet kriterleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Ek Tablo 2).

## TARTIŞMA

Bu çalışma, sigara içmenin ve sigara dumanına pasif maruziyetin MS'li bireyler üzerindeki zararlı etkilerine dair bilgi birikimine katkıda bulunmaktadır. Bulgularımız, annenin sigara içmesinin gelecek nesilde hastalık başlangıcını etkileyebileceğini göstererek literatüre yeni bir bulgu sunmaktadır. Ayrıca, sigara içmenin ve sigara dumanına pasif maruziyetin hem sağlıklı bireylerde hem de farklı MS alt tiplerindeki hastalarda IL17 ve IL23 seviyeleri üzerindeki etkilerine dair de veri sağlamaktadır.

### Sigara içme ve MS'nin klinik seyri

Sigara içmek, insan sağlığını en çok etkileyen zararlı alışkanlıklardan biridir ve MS hastalığı süreci de bu etkiden muaf değildir. Literatür, detayları zaman zaman çelişkili de olsa, sigara içmenin MS hastaları üzerindeki zararlı etkilerini güçlü bir biçimde göstermektedir. Sigara içmenin, MS riskinde artış ve daha erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (34). Sigara içme geçmiş, hastalık başlangıç tipini de etkileyebilir; Healy ve ark., sigara içenlerde progresif başlangıç riskinde artış bildirmişken, Manouchehrinia bu bulguların tekrarını gösterememiştir (10,14). Çalışmamız, PPMS hastalarının az sayıda olması ve hiçbir PPMS hastasının sigara içmemesi nedeniyle bu iddiaları destekleyememiş veya çürütememiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda hastalık başlangıcına ilişkin diğer kriterlerin hiçbiri de sigara içme ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

Hastalık aktivitesi, MS sürecinin bir diğer önemli yüzüdür. Bu hususta, RRMS hastalarından hiç sigara içmemiş olanlar ve sigarayı bırakmış olanlar aktif sigara içenler ile karşılaştırıldığında, yıllık nöks sayısının aktif sigara içenlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük. Bu konu oldukça tartışmalıdır; Petersen ve ark.'nın çalışması gibi bazı önemli çalışmalar sigara içme durumu ile nöks oranında bir artış göstermişken, diğer çalışmalar böyle bir ilişki göstermeyi başaramamıştır (15,34-38). Aktif sigara içimi ile nöks oranları arasında bir ilişki göstermeyi başaramayan bir diğer uluslararası çalışma ise, ilginç bir biçimde sigarayı bırakmanın nöks oranında belirgin bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur (15). Sigara içmenin nöks oranı üzerindeki etkisi konusunda kesin bir sonuca ulaşılmamış olsa da genel veriler, sigara bırakmanın hedeflenmesi ve hastaların bu yönde motive edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kohortumuzda, sigara içme durumu ile lezyon yükü, kontrast tutan lezyonlar ve atrofi ile ilgili ne başlangıç, ne de takip nöroradyolojik bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Genel konsensüs, sigara içmenin sadece daha fazla lezyon yükü ile değil, aynı zamanda daha fazla kontrast tutan lezyon ve atrofi ile ilişkili olduğuna işaret etmesine rağmen, bu tür bir ilişki göstermeyi başaramayan çalışmalar da mevcuttur (35,38). Buna rağmen, Healy ve ark., aktif sigara içenlerde T2 lezyon yükünün daha hızlı arttığını bildirmiş; ancak, sigarayı bırakmış olanlar ile hiç sigara içmemiş olanlar arasında anlamlı bir fark gösterememiştir (10). Öte yandan, Horakova bu bulguları tekrarlayamamış, ancak aktif sigara içmenin daha fazla sayıda ve daha büyük hacimde kontrast tutan lezyonlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (16).

Atrofi, önemli nöroradyolojik kriterlerden biri olup, MS hastalarında hatta KIS'te bile sigara içimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (17,39).

Çalışmamızda bu ilişkinin tespit edilememesinin temelinde, atrofi değerlendirilmede kullanılan görsel kalitatif yaklaşımının yattığını ve rutin takiplerde dahi atrofi değerlendirmesi için niceliksel ölçüm yöntemlerinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Engellilik açısından çalışmamızda, MSSS, yıllık EDSS artışı, EDSS  $\geq 3$  veya  $\geq 6$ 'ya ulaşma süresi sigara içme durumu ile ilişkili bulunmamış olup bu ilginç ve beklenmedik bir bulgudur. Oysa literatürdeki veriler, sigara içmenin engellilik ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (12,14,15,17). Bu durumun açıklaması, tersiyer merkezimizde tedavisi zor hastaların takip ediliyor olması ve bu hastaların daha kısa sürede EDSS  $\geq 3$  ve  $\geq 6$ 'ya ulaşılması olabilir. Çalışmamızda EDSS  $\geq 3$ 'e ulaşma süresi altı yıl iken, EDSS  $\geq 6$ 'ya ulaşma süresi dokuz yıldır, bu süreler Türk ortalamasına (EDSS 3 için 11 yıl ve EDSS altı için 18 yıl) ve diğer merkezlere (Lyon-Fransa için 8,4 ve 20,1 yıl, London Ontario için 7,7 ve 16 yıl, Olmsted County için 23 ve 28 yıl) kıyasla önemli ölçüde daha kısadır (40-43). Bu durum, çalışmanın daha ciddi ve tedaviye dirençli hastaların takip edildiği bir tersiyer merkezde yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

### IL17 ve IL23 seviyeleri

Th17 hücrelerinin otoimmün süreçlerdeki, özellikle de MS'teki önemi ile ilgili bilgi dağarcığımız her geçen gün genişlemektedir (25,44,45). Sigara içmenin de Th17 ile ilişkili süreçleri olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ancak, bilgilerimizin çoğu kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periodontit ve sedef hastalığı gibi hasta gruplarında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Th17 ve ilgili interlökinlerin, IL17 ve IL23'ün sigara içme ile ilişkisi MS'te kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Kohortumuz, sigara içmenin hastalar ve sağlıklı kontroller arasında daha düşük IL23 seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sadece MS hastalarını incelediğimizde de aynı profil tutarlı bir şekilde gözlenmiştir. Benzer bir eğilim IL17 seviyelerinde de öne çıkmıştır. Bu bulgu, sigara içenlerde azalmış IL-17 ve IL23 seviyelerine işaret eden diğer çalışmalarla tutarlıdır (46-48).

Interlökin-23, Th17 hücrelerinin matürasyonunda önemli rol oynayan araçlardan biridir. IL23 knock-out farelerin Th17 hücreleri üretmediği ve bu farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelitinin indüklenemediği gösterilmiştir (23,24). Li ve ark., normal görünen beyaz maddeye kıyasla aktif MS lezyonlarının çevresindeki mikroglia/makrofağ ve dendritik hücrelerin IL23 ekspresyonunda artış olduğunu ortaya koymuştur (49). Bu çalışmalar, IL23'ün hastalık sürecindeki rolü ve önemi konusunda güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Çalışmamız, IL23 seviyeleri ile servikal spinal MRG bulguları arasındaki ilişkiyi gösteren ilginç bir bulgu ortaya çıkarmıştır. Özellikle, takip servikal MRG'lerinde T2 lezyon yükünde artış gösteren hastaların daha yüksek IL23 seviyelerine sahip olduğunu gözlenmiştir. Servikal lezyon yükü artışı, nispeten daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu bulgunun daha yüksek IL23 seviyeleri ile ilintili olması, alta yatan enflamasyona işaret ediyor olabileceği düşünüldüğünde şaşırtıcı değildir. Yine de IL23 seviyelerinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle bu sonuç başka çalışmalarda tekrarlanmalıdır.

Hiç sigara içmemiş olan olguların IL23 düzeyleri değerlendirildiğinde, MS hastalarının IL23 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Relapsing remitting MS hastaları için nöks oranları, IL23 seviyeleri ile ters orantılıydı; daha yüksek IL23 seviyeleri daha az nöks ile ilişkilendirildi. Böyle bakınca daha yüksek IL23 düzeylerinin hem servikal spinal MRG'lerde T2 lezyon yükündeki artışla, hem de daha düşük nöks oranlarıyla ilişkilendirilmesi çelişkili bir bulguydu. Bu durumun altında kan örneklemesi sırasında hastaların almakta olduğu tedavilerin yatıyor olabileceği düşünüldü. Kohortumuzdaki RRMS hastalarının önemli bir kısmı (34'ten 28'i) hastalık modifiye edici ilaçlar alıyordu ve bunların 24'ü interferon kullanmaktaydı (50-53). Bir diğer olası açıklama ise IL23 seviyelerinin, progresif bir seyir eğilimi ile ilişkili olması olabilir. Ancak, kohortumuzun alt gruplarındaki nispeten az sayılar bu hipotezleri daha derinlikli olarak ele almamızı engelledi. Daha geniş kohortlar ile, BOS



örneklerini de içeren gelecek çalışmalar, bu süreci aydınlatmada daha başarılı olabilir.

Hastalık başlangıç yaşı, IL17 seviyeleri ile ters orantılıydı; daha yüksek IL17 seviyeleri, daha genç bir başlangıç yaşı ile ilişkilendirildi. Bu bulgu beklenen bir sonuçtu, çünkü IL17'nin kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığı, oligodendrositlerin hayatta kalma süresini kısalttığı, apoptozlarını artırdığı, hücre içi kalsiyum dalgalanmalarına neden olduğu ve merkezi sinir sisteminde ektoptik lenfoid foliküllerin oluşumuna yardımcı olduğu bilinmektedir; tüm bunlar sadece enflamasyonu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda remiyelinizasyonu da bozar (25,29,30,33).

### Pasif maruziyet

Pasif maruziyet, sigara dumanına maruziyetin en yaygın kaynağıdır ve birçok hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Çoğu çalışma, pasif maruziyeti MS riskiyle ve MS hastaları için daha kötü bir prognozla ilişkilendirmektedir; ancak, pasif maruziyet kriterlerinin çeşitliliği bu konudaki literatürü değerlendirmeyi güçleştirmektedir (6,34,54,55). Kohortumuzda, evde veya iş yerinde mevcut süregelen pasif maruziyetin, takip kraniyal MRG'lerde atrofi ile ilişkili olduğu ve bu etkinin hastaların sigara içme durumundan bağımsız olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki verilerle tutarlıdır (17,56,57). Ancak, bu çalışmada atrofi değerlendirmesi için herhangi bir hacimsel ölçüm uygulanmadığından, bu bulgu literatürle tutarlı olmasına rağmen dikkatle ele alınmalıdır. Zira bu istatistiksel ilişki, yalnızca hastalığın beklenen kronik seyrini temsil ediyor olabilir. Yine de bu bulgunun incelenmeyi hak ettiğini ve özellikle bu konuyu hedefleyen prospektif çalışmalar planlanmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın literatüre kattığı yenilikçi bir bulgu hastalık başlangıç semptomları ile doğum öncesi maruziyet ve çocukluk döneminde annenin sigara içmesi arasındaki ilişkidir. Annenin sigara içmesi, çocuk için yaşamın ilerleyen dönemlerinde MS gelişimi açısından daha önce bildirilmiş bir risk faktörü olmasına rağmen, bu konudaki literatür oldukça çelişkilidir. Annenin sigara içmesinin çocuklarının MS başlangıcı ve prognozunu nasıl etkilediği konusunda ayrıntılar netleştirilememiştir (8,58-60).

Kohortumuzda, gebelik sırasında annenin sigara içmesinin MS hastalarında polisemptomatik hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu hastaların başlangıç semptomlarının, anneleri sigara içmeyenlere kıyasla farklı olduğu dikkati çekmiştir. Annesi sigara içmeyen hastalar arasında MS'in başlangıç semptomlarının çoğunlukla optik yolları veya spinal kordu etkilediğini, buna karşılık, annesi sigara içmiş olan hastalarda, spinal, supratentoryal bölgeler veya beyin sapı-serebellum tutulumu ile başlangıç semptomlarına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu gördük. İlginç bir şekilde, bu grupta optik sinir tutulumu ile nüks gözlemlenmedi. Bu bulgular, annenin sigara içme geçmişinin gelecek neslin MS'inin başlangıç semptomlarını etkileyebileceğini ve potansiyel olarak hastalık prognozu üzerinde de etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta etkilenen bölgelerdeki gözlemlenen değişimin, daha kötü bir prognozla ilişkilendirilen bölgelere doğru kaymasının, bu bireylerde daha olumsuz bir hastalık seyrine katkıda bulunabileceği fikri, spekülasyonu cazip bir hipotezdir.

Bu çalışmanın ana limitasyonları, retrospektif doğası, kotinin seviyeleri ile korelasyon yapılmamış olması, atrofının ampirik olarak değerlendirilmesi ve özellikle PPMS grubunda nispeten az sayıda hasta bulunmasıdır. Sigara içme durumu ve pasif maruziyete ilişkin veriler, anketler ve yarı yapılandırılmış görüşmeler aracılığıyla toplandığından, hatırlamadaki eksikliklerden ve sorunlardan mustarip olmaları mümkündür. Bu risk, anne sigara içme geçmişi gibi sorular söz konusu olduğunda daha da yüksektir. Retrospektif tasarım ve standardize olmayan MRG kayıtları, atrofının niceliksel analizini gerçekleştirme yeteneğimizi engellemiştir. Daha fazla hasta ve örnek sayısı, yalnızca hastalığın başlangıcı ve seyri

hakkında değil, aynı zamanda IL17 ve IL23 yolağı hakkında da daha net sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bu verilerin kotinin seviyeleri ile ilişkilendirilmesi, hatırlama ve raporlama yanlılığını önleyebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız sigara içmenin multipl skleroz (MS) hastaları üzerindeki zararlı etkilerini araştırmanın yanı sıra, bu bağlamda IL17 ve IL23'ün rolünü de incelemeyi hedeflemiştir. Verilerimiz, RRMS hastaları arasında aktif sigara içenlerin, hiç sigara içmemiş olanlar ve sigarayı bırakmış olanlara kıyasla yıllık nüks sayısının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca annenin sigara içmesi ile çocuklarında polisemptomatik hastalık başlangıcı arasında potansiyel bir ilişki ortaya çıkarmıştır. Ek olarak, sigara içen annelerin çocuklarında MS başlangıç semptomlarının, sigara içmeyen annelerin çocuklarına kıyasla farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

Bu bulgular, MS hastalarında sigara içmenin olumsuz etkilerini anlamamıza katkıda bulunmakta, hastalık aktivitesi, hastalık başlangıcı ve semptomların ortaya çıkması süreçlerindeki rolünü anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu bulgular hem MS sürecini anlamaya hem de MS'te sigara içmenin olumsuz sonuçlarını önlemek için stratejiler geliştirmeye ışık tutabilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası 2015/221015).

**Hasta Onamı:** McDonald 2017 kriterlerine göre klinik olarak izole sendrom (KİS), ataklı yineleyici MS (relapsing remitting MS-RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) tanısı konmuş hastalar ve onam veren sağlıklı kontroller ardışık olarak veri toplama sürecine dâhil edildi.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlıdır.

**Yazar Katkıları:** Fikir- ADE, NO, AA; Tasarım- ADE, NO, AA ; Denetleme- NO, AA; Kaynaklar- AA; Malzemeler- ADE, GO, NO, AA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ADE, GO, NO, AA; Analiz ve/veya Yorum- ADE, AA; Literatür Taraması- ADE, GO, AA; Yazıyı Yazan- ADE, GO, NO, AA; Eleştirel İnceleme- ADE, NO, AA.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nörolojik Araştırmaları Destekleme Derneği tarafından finanse edilmiştir.

### EK TABLOLAR

[https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA\\_28790\\_TR\\_EK.pdf](https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA_28790_TR_EK.pdf)

### KAYNAKLAR

1. Laccourreye O, Werner A, Laccourreye H, Bonfils P. Tobacco and otorhinolaryngology: epic and disaster. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131:183-188. [Crossref]
2. Hernan MA, Oleky MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol. 2001;154(1):69-74. [Crossref]
3. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. Eur J Epidemiol. 2013;28(11):867-874. [Crossref]
4. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. Brain. 2011;134(3):653-664. [Crossref]
5. Briggs FBS, Acuna B, Shen L, Ramsay P, Quach H, Bernstein A, et al. Smoking and risk of multiple sclerosis: evidence of modification by NAT1 variants. Epidemiology. 2014;25(4):605-614. [Crossref]
6. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. Mult Scler. 2011;17(7):788-793. [Crossref]
7. Sundström P, Nyström L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2008;15(6):579-583. [Crossref]
8. Montgomery SM, Bahmanyar S, Hillert J, Ekbohm A, Olsson T. Maternal smoking during pregnancy and multiple sclerosis amongst offspring. Eur J Neurol. 2008;15(12):1395-1399. [Crossref]

9. Gardener H, Munger KL, Chitnis T, Michels KB, Spiegelman D, Ascherio A. Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2009;20(4):611-618. [\[Crossref\]](#)
10. Healy BC, Ali EN, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(7):858-864. [\[Crossref\]](#)
11. Roudbari SA, Ansar MM, Yousefzad A. Smoking as a risk factor for development of secondary progressive multiple sclerosis: a study in Iran, Guilan. *J Neurol Sci*. 2013;330(1-2):52-55. [\[Crossref\]](#)
12. Pittas F, Ponsonby A-LL, Van Der Mei IAF, Taylor BV, Blizzard L, Groom P, et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(4):577-585. [\[Crossref\]](#)
13. Sundström P, Nyström L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1031-1035. [\[Crossref\]](#)
14. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013;136(7):2298-2304. [\[Crossref\]](#)
15. Weiland TJ, Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):211-219. [\[Crossref\]](#)
16. Horakova D, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Havrdova E, Qu J, Tamaño-Blanco M, et al. Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multi-center SET study. *PLoS One*. 2013;8(1):e53996. [\[Crossref\]](#)
17. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(7):504-510. [\[Crossref\]](#)
18. Turner AP, Hartoonian N, Maynard C, Leipertz SL, Haselkorn JK. Smoking and physical activity: examining health behaviors and 15-year mortality among individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(3):402-409. [\[Crossref\]](#)
19. Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1091-1095. [\[Crossref\]](#)
20. Hedström A, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. 2013;20(8):1081-1085. [\[Crossref\]](#)
21. Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon  $\beta$ -1a. *Mult Scler*. 2014;20(4):445-450. [\[Crossref\]](#)
22. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$ mat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126(6):1121-1133. [\[Crossref\]](#)
23. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1390-1397. [\[Crossref\]](#)
24. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421(6924):744-748. [\[Crossref\]](#)
25. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):518-524. [\[Crossref\]](#)
26. Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, Benvenuto F, Bottinelli D, Lira S, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009;10(5):514-523. [\[Crossref\]](#)
27. Owyang AM, Zaph C, Wilson EH, Guild KJ, McClanahan T, Miller HRP, et al. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2006;203(4):843-849. [\[Crossref\]](#)
28. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*. 2011;12(12):1159-1166. [\[Crossref\]](#)
29. Ruocco G, Rossi S, Motta C, Macchiarulo G, Barbieri F, De Bardi M, et al. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(4):291-303. [\[Crossref\]](#)
30. Tang S, Fan X, Pan Q, Sun Q, Liu Y. Decreased expression of IL-27 and its correlation with Th1 and Th17 cells in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;348(1-2):174-180. [\[Crossref\]](#)
31. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, et al. Cellular mechanisms of IL-17 induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J*. 2010;24(4):1023-1034. [\[Crossref\]](#)
32. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-1175. [\[Crossref\]](#)
33. Peters A, Pitcher LA, Sullivan JM, Mitsdoerffer M, Acton SE, Franz B, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity*. 2011;35(6):986-996. [\[Crossref\]](#)
34. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. *JAMA Neurol*. 2020;77:245-253. [\[Crossref\]](#)
35. Kvistad S, Myhr KM, Holmøy T, Benth JS, Løken-Amsrud KI, Wergeland S, et al. No association of tobacco use and disease activity in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(4):e260. [\[Crossref\]](#)
36. Petersen ER, Oturai AB, Koch-Henriksen N, Magyar M, Sørensen PS, Sellebjerg F, et al. Smoking affects the interferon beta treatment response in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(7):e593-e600. [\[Crossref\]](#)
37. Petersen ER, Søndergaard HB, Laursen JH, Olsson AG, Börnsen L, Soelberg Sørensen P, et al. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(9):1298-1305. [\[Crossref\]](#)
38. Munger KL, Fitzgerald KC, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, et al. No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. *Neurology*. 2015;85(19):1694-1701. [\[Crossref\]](#)
39. Durhan G, Diker S, Has AC, Karakaya J, Kurne AT, Karabudak R, et al. Assessment of the effect of cigarette smoking on regional brain volumes and lesion load in patients with clinically isolated syndrome. *Int J Neurosci*. 2016;126(9):805-811. [\[Crossref\]](#)
40. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlüç S, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*. 1998;51(3):765-772. [\[Crossref\]](#)
41. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-1438. [\[Crossref\]](#)
42. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133-146. [\[Crossref\]](#)
43. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology*. 2004;62(4):601-606. [\[Crossref\]](#)
44. Ammitzbøll C, von Essen MR, Börnsen L, Petersen ER, McWilliam O, Ratzer R, et al. GPR15+ T cells are Th17 like, increased in smokers and associated with multiple sclerosis. *J Autoimmun*. 2019;97:114-121. [\[Crossref\]](#)
45. Barac IS, Iancu M, Văcăraș V, Cozma A, Negrea V, Sâmpolean D, et al. Potential contribution of IL-27 and IL-23 gene polymorphisms to multiple sclerosis susceptibility: An association analysis at genotype and haplotype level. *J Clin Med*. 2022;11(1). [\[Crossref\]](#)
46. Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol*. 2008;181(2):1536-1547. [\[Crossref\]](#)
47. Jin Y, Wan Y, Chen G, Chen L, Zhang M-Q, Deng L, et al. Treg/IL-17 ratio and Treg differentiation in patients with COPD. *PLoS One*. 2014;9(10):e111044. [\[Crossref\]](#)
48. Zhang X, Zheng H, Zhang H, Ma W, Wang F, Liu C, et al. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke. *Cytokine*. 2011;56(3):717-725. [\[Crossref\]](#)
49. Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang G-X. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain*. 2007;130(Pt 2):490-501. [\[Crossref\]](#)
50. Esendagli G, Kurne AT, Sayat G, Kilic AK, Guc D, Karabudak R. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon beta-1 therapy. *J Neuroimmunol*. 2013;255(1-2):81-84. [\[Crossref\]](#)
51. Zhang X, Markovic-Plese S. Interferon beta inhibits the Th17 cell-mediated autoimmune response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):641-645. [\[Crossref\]](#)
52. Krakauer M, Sorensen P, Khademi M, Olsson T, Sellebjerg F. Increased IL-10 mRNA and IL-23 mRNA expression in multiple sclerosis: interferon-beta treatment increases IL-10 mRNA expression while reducing IL-23 mRNA expression. *Mult Scler*. 2008;14(5):622-630. [\[Crossref\]](#)

53. Kürtüncü M, Tüzün E, Türkoğlu R, Petek-Balci B, İçöz S, Pehlivan M, et al. Effect of short-term interferon- $\beta$  treatment on cytokines in multiple sclerosis: Significant modulation of IL-17 and IL-23. *Cytokine*. 2012;59(2):400–402. [\[Crossref\]](#)
54. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(8):1021–1026. [\[Crossref\]](#)
55. Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjølgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard GO, et al. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol*. 2014;14:196. [\[Crossref\]](#)
56. Lie IA, Wesnes K, Kvistad SS, Brouwer I, Wergeland S, Holmøy T, et al. The effect of smoking on long-term gray matter atrophy and clinical disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(5):e200008. [\[Crossref\]](#)
57. Graetz C, Gröger A, Luessi F, Salmen A, Zöller D, Schultz J, et al. Association of smoking but not HLA-DRB1\*15:01, APOE or body mass index with brain atrophy in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(5):661–668. [\[Crossref\]](#)
58. Goldacre A, Pakpoor J, Goldacre M. Maternal and perinatal characteristics of infants who, later in life, developed multiple sclerosis: record-linkage study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;13:98–102. [\[Crossref\]](#)
59. Badihian N, Riahi R, Goli P, Badihian S, Poursafa P, Kelishadi R. Prenatal and perinatal factors associated with developing multiple sclerosis later in life: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(6):102823. [\[Crossref\]](#)
60. Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Rubin J, Zelikovitch AS, Nourbakhsh B, et al. Maternal and perinatal exposures are associated with risk for pediatric-onset multiple sclerosis. *Pediatrics*. 2017;139(4):e20162838. [\[Crossref\]](#)