

## Multipl Skleroz'da Kognisyon ve Nörofilament Hafif Zinciri ile B Lenfosit Kemoatraktan Arasındaki İlişki

### The Relationship Between Neurofilament Light Chain and B Lymphocyte Chemoattractant and Cognition in Multiple Sclerosis

**Ezgi BAKIRCIOGLU-DUMAN<sup>1,2</sup>, Fatma Belgin PETEK-BALCI<sup>1</sup>, Nurcihan CALISKAN-DOLU<sup>3</sup>, Ayşe Ozlem COKAR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Nuffield Klinik Nörobilimler Bölümü, Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık

<sup>3</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Multipl skleroz (MS), sıklıkla kognitif bozuklukla ilişkili olan merkezi sinir sisteminin kronik inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan bir hastalığıdır. Bu çalışma, Nörofilament hafif zincirinin (NfL) ve B Lenfosit Kemoatraktanın (CXCL13) MS'te kognitif bozulmayı tespit etmek için potansiyel biyomarkerlar olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

**Yöntem:** Radyolojik İzole Sendrom (RİS), Klinik İzole Sendrom (CİS) veya Ataklarla seyreden MS (RRMS) olan 57 hasta ve 70 sağlıklı kontrol incelendi. NfL ve CXCL13, hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünoSorbent Analizi) ile ölçüldü. MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme (BICAMS) testinin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu uygulandı. Serum biyobelirteç düzeyleri ve kognitif testler kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Serum NfL ve CXCL13 değerleri, hasta grubunda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,043$ ;  $p<0,001$ ). BICAMS sonuçları hasta grubunda daha düşüktü ( $p<0,001$ ).

BOS CXCL13, California Sözel Bellek Testi-2 (CVLT-II) alt test puanlarıyla anlamlı negatif korelasyon gösterirken ( $p = 0,034$ ), BOS NfL seviyeleri, aynı test ile negatif korelasyona doğru bir eğilim gösterdi ( $p=0,067$ ). Serum veya BOS biyobelirteçleri ile BICAMS toplam puanları arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** NfL ve CXCL13 potansiyel biyobelirteçleri MS hastalarında bilişsel bozuklukla ilişkili olmayabilir. Bu çalışmanın sınırlamaları arasında sağlıklı bireylerden BOS verilerinin olmaması ve klinik MS alt tiplerine (RİS, CİS veya RRMS) göre sınıflandırmanın olmaması yer almaktadır. Bu biyobelirteçler, MS'te umut vadeden biyobelirteçler olarak görüldüklerinden, potansiyel ilişkiyi ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobelirteç, CXCL13, kognitif bozukluk, multipl skleroz, nörofilament hafif zincir

#### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system that is often associated with cognitive impairment. This study aims to investigate whether Neurofilament light chain (NfL) and B Lymphocyte Chemoattractant (CXCL13) are potential biomarkers for detecting cognitive impairment in MS.

**Methods:** 57 patients with Radiologically Isolated Syndrome (RIS), Clinically Isolated Syndrome (CIS) or Relapsing-remitting MS (RRMS) and 70 healthy controls were studied. NfL and CXCL13 were measured by ELISA (the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) in the patients' cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples. The Turkish-validated version of Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) test was applied. Serum biomarker levels and cognition tests were compared between the control and patient groups.

**Results:** Serum NfL and CXCL13 values were significantly higher in

the patient group ( $p = 0.043$  and  $p < 0.001$ , respectively) compared to healthy controls. BICAMS were lower in the patient group ( $p<0.001$ ). CSF CXCL13 levels demonstrated a significant negative correlation ( $p = 0.034$ ) with California Verbal Learning Test-2 (CVLT-II) subtest scores, while CSF NfL levels showed a trend towards a negative association ( $p=0.067$ ) with this subtest. There were no significant relationships between the serum or CSF biomarkers and the BICAMS total scores.

**Conclusion:** NfL and CXCL13 potential biomarkers may not be associated with cognitive impairment in MS patients. The limitations of this study include the absence of CSF data from healthy individuals and the lack of stratification by clinical MS subtypes (RIS, CIS, or RRMS). Since they have been seen as promising biomarkers in MS, further studies are needed to determine this potential relationship.

**Keywords:** Biomarker, cognitive impairment, CXCL13, multiple sclerosis, neurofilament light chain

**Cite this article as:** Bakircioglu-Duman E, Petek-Balci FB, Caliskan-Dolu N, Cokar AO. The Relationship Between Neurofilament Light Chain and B Lymphocyte Chemoattractant and Cognition in Multiple Sclerosis. Arch Neuropsychiatry 2026;63:253-257. doi: 10.29399/npa.29126

## Öne Çıkan Noktalar

- CXCL13 düzeyleri, CVLT-II alt test puanlarıyla anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.
- Serum NfL ile CXCL13 düzeyleri MS hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Serum ve BOS NfL düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

## GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, inflamatuvar, otoimmün ve demiyelinizan bir hastalığı olup, dünya genelinde genç erişkinlerde en yaygın nörolojik özür lülük nedenlerinden biridir (1,2). Hastalığın seyri değişken ve öngörülemez olduğundan, MS'te erken tanı ve prognoza yardımcı olabilecek ileri düzey biyobelirteçler araştırılmaktadır (3).

Nöronal iskeletin yapısal proteinlerinden biri olan nörofilament hafif zinciri (NfL), MS'te aksonal hasar ile ilişkilendirilmiştir (4). NfL düzeyleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz (ELISA) yöntemi ile ölçülmektedir, ancak bu yöntemle serumda yapılan ölçümlerde duyarlılık düşüktür (3). Serum NfL ölçümü için "Tek Moleküllü Dizi - SIMOA (Single Molecular Array)" yöntemi önerilmektedir (5). BOS NfL ölçümünün, uzun vadeli klinik seyir açısından erken öngörücü bir biyobelirteç olduğu ve Ataklarla seyreden MS (RRMS)'ten Sekonder Progresif MS (SPMS)'e dönüşümü öngördüğü düşünülmektedir (6). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, MS hastalarında daha yüksek serum NfL düzeylerinin hem mevcut hem de gelecekteki bilişsel işlem hızı performansı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (7).

Son yıllarda MS patogenezinde B hücrelerinin önemi giderek daha belirgin hale gelmiştir. MS'te klonal olarak genişleyen B hücrelerinin, MSS'ne göç etmeden önce servikal lenf düğümlerinde köken aldığı ve afinitesi olgunlaştığı gösterilmiştir; bu da T hücresi aracılı mekanizmalarla birlikte B hücrelerinin MS immüno patolojisindeki kritik rolünü ortaya koymaktadır (8). Çok yakın zamanda yayımlanan bir çalışma, pro-inflamatuvar B hücrelerinin spesifik bir alt kümesi olan (T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>) hücrelerin, hem periferal sistemde hem de MSS'de bağışıklık yanıtlarının tetiklenmesinde kilit rol oynadığını ve hastalığın hem erken hem de kronik evrelerine katkıda bulunduğunu göstermiştir (9).

İmmün sistemdeki fonksiyonları nedeniyle pro-inflamatuvar özellikler taşıyan B hücresi kemotaktik faktörü (CXCL13), kemokin süper ailesinin CXC alt tipine ait bir üyedir (10). BOS'ta CXCL13 ekspresyonunun MS hastalarında arttığı gösterilmiştir ve hem serum hem de BOS CXCL13 düzeyleri hastalığın aktif döneminde daha yüksektir (11,12). CXCL13'ün Klinik İzole Sendrom (KİS) döneminden MS'e dönüşümün bir öngörücüsü olduğu düşünülmektedir (13,14).

Multipl Skleroz hastalarının yaklaşık %40-70'inde görülen kognitif bozukluk, MS'in tüm evrelerinde ve alt tiplerinde gelişebilir (15). Bilgi işlem hızı yavaşlaması ve episodik bellek kaybı, MS hastalarında en sık görülen kognitif bozukluklardır; genellikle yürütücü fonksiyonlar, sözel akıcılık ve görsel-uzamsal analizde zorluklar eşlik eder (16,17). KİS olgularının %20-30'unda kognitif bozukluk görülmekte olup, bu durum MS'e dönüşümün öngörülmesine yardımcı olabilir ve tedavi kararlarını etkileyebilir (18).

Bu çalışmada, MS hastalarında nörodejenerasyon ile ilişkili biyobelirteçler olan NfL ve CXCL13 düzeyleri ile Kısa Uluslararası Multipl Skleroz Bilişsel Değerlendirme Testi (BICAMS) yöntemiyle ölçülen kognitif bozukluk arasındaki ilişki ve bunun prognostik önemi incelenmiştir.

## YÖNTEM

Bu çalışma, Radyolojik İzole Sendrom (RİS), KİS, RRMS tanısı konmuş 57 hasta ile 70 sağlıklı kontrolü kapsamaktadır. Çalışmaya katılan tüm bireylerden, çalışmanın amaç ve içeriğinin açıklandığı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmanın etik onayı, 8 Temmuz 2020 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2020-119 onay numarası ile alınmıştır.

Hasta grubu için dahil etme kriterleri;

- 18-55 yaş aralığında olmak,
- Ek nörolojik ve/veya nörodejeneratif hastalık bulunmaması,
- McDonald kriterlerine göre KİS veya RRMS tanısı almak,
- Okuda kriterlerine göre RİS tanısı almak,
- Enfeksiyon, ateş veya malignite bulgusu olmamak,
- Tiroid fonksiyonları, vitamin B12 düzeyleri ve hemoglobin gibi rutin kan parametrelerinin normal olması; bilişsel performansı etkileyebilecek olası tıbbi durumların dışlanması için.

Kontrol grubu için dahil etme kriterleri;

- 18-55 yaş aralığında olmak,
- Bilinen herhangi bir kronik hastalığının olmaması,
- Bilinen nörolojik hastalık, yakınma ve/veya bulgunun olmaması,
- Daha önce MSS enfeksiyonu ve/veya malignitesi bulunmaması,
- Bilinen otoimmün ve/veya nörodejeneratif hastalığının olmaması.

## Kognitif Test

Kısa Uluslararası Multipl Skleroz Bilişsel Değerlendirme Testi'nin (BICAMS) Türkçe geçerlilik çalışması tamamlanmış versiyonu, 50 hasta ve 70 kontrol katılımcısına uygulanmıştır (19). Bilgi işlem hızı ve çalışma belleği Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT) ile, sözel öğrenme California Sözel Öğrenme Testi-2 (CVLT-II) ile, görsel-uzamsal bellek ise Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi Yenilenmiş (BVMT-R) ile değerlendirilmiştir. MS grubundaki kognitif değerlendirmeler, atağı takiben 3-6 ay içinde remisyon döneminde gerçekleştirilmiştir.

## ELISA

Kit sayısı sınırlamaları ve kontrol grubunda lomber ponksiyonun (LP) yapılmaması nedeniyle, nörofilament hafif zinciri (NfL) ve CXCL13 sadece 36 kontrol katılımcısının serum örneklerinde çalışılmıştır.

Lomber ponksiyon 55 hastaya uygulanmış ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteç düzeyleri ölçülmüştür. Grupların biyobelirteç ve BICAMS sonuçları ile aralarındaki ilişkiler araştırılmıştır. Serum ve BOS biyobelirteç düzeyleri arasındaki korelasyon ve bunların kognitif testlerle ilişkileri incelenmiştir.

Biyobelirteç ölçümleri, CXCL13 (CLOUD-CLONE CORP., SEB601Hu, Houston, ABD; Tespit Aralığı: 15,6-1.000 pg/mL) ve NfL (CLOUD-CLONE CORP., SEE038Hu, Houston, ABD; Tespit Aralığı: 15,6-1.000 pg/mL), üretici firmanın talimatlarına uygun olarak ELİSA kitleri kullanılarak hem BOS hem de serum örneklerinde gerçekleştirilmiştir. Her iki kit için intra-metod varyasyon katsayısı <%10, inter-metod varyasyon katsayısı ise <%12 olarak belirlenmiştir. Tüm örnekler uygun koşullarda saklanmış ve topluca analiz edilmiştir.

Çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun hastalığın erken evresinde olması nedeniyle Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) analize dahil edilmemiştir.

### İstatistiksel Yöntemler

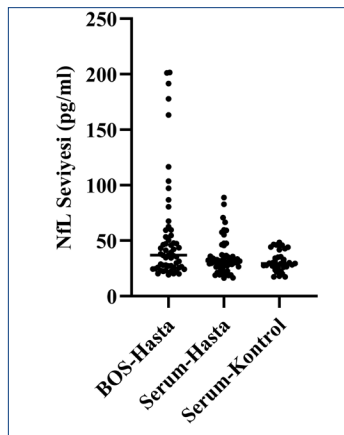
Veri analizinde SPSS 25 istatistik paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Ortalama, standart sapma, medyan ve frekanslar gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. Normal dağılan değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla grup için ise Tek Yönlü Varyans Analizi (F-ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ancak aynı özellikteki veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri uygulanmıştır. Değişkenlerin korelasyon dereceleri Pearson Korelasyon testi ile incelenmiştir. Hasta-kontrol grup karşılaştırmalarında, normal dağılan veriler için Tek Örneklem t-testi, normal dağılmayan değişkenler için ise Tek Örneklem Wilcoxon işaretli Sıra testi kullanılmıştır.

### BULGULAR

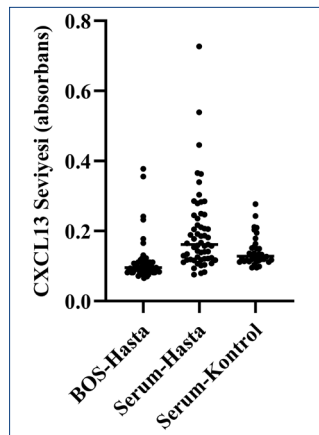
Çalışmaya 57 hasta (40 kadın, 17 erkek) ve 70 kontrol (44 kadın, 26 erkek) dahil edilmiştir. Hasta grubunun ortalama yaşı  $33,7 \pm 10,5$  yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı ise  $36,3 \pm 9,4$  yıl olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet (sırasıyla  $p=0,113$ ;  $p=0,386$ ) ve eğitim durumu ( $p=0,159$ ) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Serum ve BOS NfL düzeyleri, kontrol serumları ile karşılaştırıldığında MS serumlarının ve BOS örneklerinin bir kısmında artmış olarak saptanmıştır (serum için;  $p=0,043$ ) (Şekil 1). Serum ve BOS CXCL13 düzeyleri ise kontrol serumlarına göre artmış bulunmuştur (serum için;  $p<0,001$ ) (Şekil 2). Beklendiği üzere, serum CXCL13 düzeyleri BOS düzeylerinden daha yüksek bulunurken, NfL düzeyleri açısından bunun tersi gözlenmiştir.

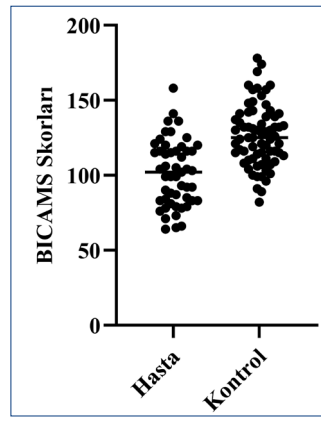
BICAMS alt testleri ve toplam puanları, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (tüm alt testler ve toplam puan  $p<0,001$ ) (Şekil 3). Hasta grubunda, biyobelirteçler ile BICAMS arasında korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. BOS NfL düzeyleri ile BICAMS arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ( $p=0,030$ ) ve Pearson korelasyon katsayısı ( $r$ )  $-0,308$  olarak bulunmuştur. Ayrıca, BOS CXCL13 düzeyleri ile CVLT-II arasında da negatif bir korelasyon belirlenmiştir ( $p=0,034$ ,  $r = -0,300$ ). Serum NfL düzeyleri, BOS NfL düzeylerini yansıtmaktadır ( $p=0,002$ ,  $r=0,4$ ). Ek olarak, BOS NfL ve BOS CXCL13 düzeyleri birbiriyle korelasyon göstermiştir ( $p=0,004$ ,  $r=0,4$ ).



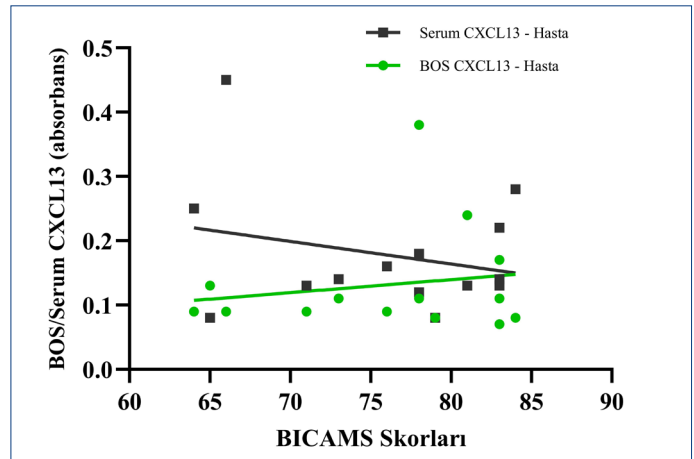
**Şekil 1.** Hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında BOS ve serum NfL düzeylerinin karşılaştırılması.



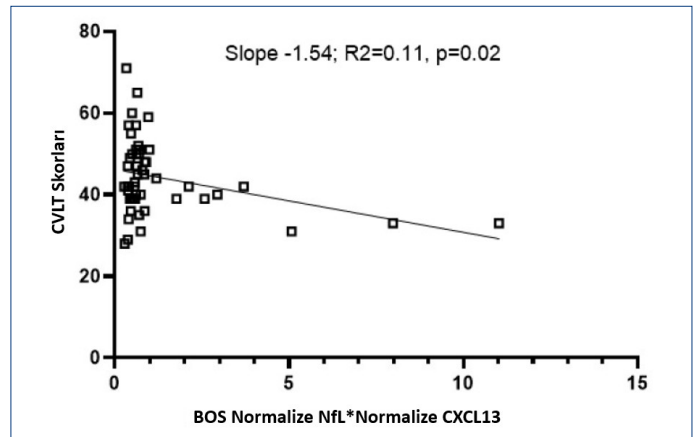
**Şekil 2.** Hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında BOS ve serum CXCL13 düzeylerinin karşılaştırılması.



**Şekil 3.** Hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde BICAMS puanları.



**Şekil 4.** Hasta grubunda BICAMS puanlarının dağılımı; sadece %28'inin normal referans aralığının (Ortalama - 2\*SD) altında puan aldığı gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Normalize edilmiş BOS NfL ve CXCL13 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ile CVLT-II puanları arasındaki ilişki.

BICAMS puanları, kontrol grubunun referans aralığının (ortalama: 126; 126 - 2\*SD olarak tanımlanmıştır) altına yalnızca 50 hastanın 14'ünde (%28) düşmüştür. Bu alt grup ayrı olarak analiz edildiğinde, biyobelirteçlerle güçlü bir ilişki gözlenmemiştir (Şekil 4). Bununla birlikte, NfL ve CXCL13 düzeyleri MS kohortunun ortalama değerine normalize edildiğinde, BOS NfL ile CVLT-II alt test puanları arasında anlamlılığa doğru bir eğilim ( $p=0,067$ ) ve CXCL13 ile anlamlı bir ilişki ( $p=0,034$ ) gözlenmiştir. NfL ve CXCL13 düzeylerinin birleşik etkisinin bilişsel performansla güçlü bir şekilde ilişkili olup olmadığını test etmek amacıyla normalize edilmiş değerler çarpıldığında, biyobelirteçler ile CVLT-II arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Eğim:  $-1,54$ ;  $R^2: 0,11$ ;  $p=0,02$ ) (Şekil 5).

## TARTIŞMA

Multipl Skleroz'da erken tanı koymak ve prognozu öngörebilmek amacıyla serum ve BOS'taki biyobelirteçler yoğun şekilde araştırılmaktadır. Ancak pratik açıdan bakıldığında, MS hastalığının seyrini kesin olarak öngörebilen tek bir biyobelirteç bulunmamaktadır (2). Yaşam kalitesi ve fonksiyonelliği etkileyen kognitif bozukluğun erken tanısı ve rehabilitasyonu büyük önem taşımaktadır. MS'te kullanılan hastalık modifiye edici ajanların kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bilinmekle birlikte, kognitif bozukluk için henüz onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır (16,17,20).

Bu çalışmada ortaya konulmak istenen temel veri, incelenen iki biyobelirteç ile MS'te kognitif bozukluk arasındaki ilişkidir. BOS NfL düzeyleri ile BICAMS toplam puanı arasında negatif bir korelasyon saptanmış olmamıza rağmen, kognisyon düzeyi kontrol grubuna göre düşük olan hastalar dikkate alındığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmanın diğer önemli sonucu, hasta grubunda BOS CXCL13 düzeyleri ile CVLT-II arasında negatif bir korelasyon bulunmasıdır. Bu durum, yüksek BOS CXCL13 düzeyine sahip hastalarda sözel öğrenmenin daha fazla etkilenebileceğini göstermektedir. Ancak, bilişsel düzeyi kontrol grubuna göre düşük olan hastalar dikkate alındığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar, grup sayısının az olması, progresif MS hastalarının olmaması, hastalığın uzun süreli seyrine sahip bireylerin bulunmaması ve ölçümlerin SIMOA yerine ELISA yöntemiyle yapılması ile açıklanabilir.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, BOS NfL ile ilgili olarak mevcut sonuçlarla paralel şekilde, yüksek serum ve BOS NfL düzeyine sahip MS hastalarında CVLT-II puanlarında daha belirgin bir azalma rapor edilmiştir (21). BICAMS kullanan retrospektif bir çalışmada, kognitif bozukluğu olan hastalarda serum NfL düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunun gelecekteki bilgi işlem hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Başka bir çalışma, SIMOA yöntemi kullanarak MS hastalarında serum NfL düzeyleri ile bellek ve yürütücü fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmada, kognitif bozukluk ile yüksek serum NfL düzeyleri arasında korelasyon olduğu vurgulanmıştır (22). Serum NfL ile BICAMS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun olası nedeni, SIMOA yönteminin merkezimizde henüz mevcut olmaması nedeniyle hem BOS hem de serum NfL ölçümlerinde ELISA yönteminin kullanılmış olmasıdır.

Yeni tanı almış MS hastalarında yapılan, 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, BOS CXCL13 düzeylerindeki artış ile gri cevher hasarı arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve CXCL13'ün şiddetli bilişsel bozukluk ile hafif bilişsel bozukluğu ayırt etmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (23).

Bilindiği kadarıyla, MS hastalarında CXCL13 düzeyleri ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen bir çalışma yayımlanmamış olup, bu durum mevcut sonuçları bu açıdan önemli kılmaktadır.

Multipl Skleroz hastalarında serum NfL ve serum CXCL13 düzeylerinin her ikisi de artmış olup, BOS NfL ve BOS CXCL13 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, aktif hastalıkta nörodejenerasyon ile B hücreli ilişkili inflamasyonun korelasyon içinde olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, hasta grubunda BOS ve serum NfL düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon da bulunmuştur. Varhaug ve ark. MS hastalarında tüm alt tiplerde ve atak dönemlerinde BOS ile serum NfL düzeylerinin arttığını göstermiştir. Aktif MS'teki artmış NfL, hem inflamasyonu hem de nörodejenerasyonu yansıtmaktadır (24). Bizim çalışmamızda da bu araştırma uyumlu olarak, hastaların çoğunluğuna atak sırasında lomber ponksiyon uygulanmış ve biyobelirteç düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Serum ve BOS NfL düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmış olup, bu bulgu literatürle uyumludur (25), (26).

Çalışmanın güçlü yönleri; MS hastalarında kognisyon ile ilişkilendirilen iki farklı biyobelirtecin, NfL ve CXCL13'ün kapsamlı olarak karşılaştırıldığı bir çalışma olmasıdır. Ayrıca, serum ve BOS CXCL13 ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmanın kısıtlılıkları ise; alt grupların küçük örneklem büyüklüğüne sahip olması, uzun dönem takip ve düzenli tekrarlayan kognitif değerlendirmelerin yapılmaması ile NfL ölçümlerinde SIMOA yönteminin kullanılmamış olmasıdır. Son olarak, biyobelirteç ölçümlerinin atak döneminde yapılması, düzeylerin temel hastalık aktivitesinden bağımsız olarak etkilenebileceği anlamına gelmektedir.

Sonuç olarak, hem NfL hem de CXCL13, kognitif bozukluğun potansiyel öngörücü biyobelirteçleri olabilir. Bu çalışmada, MS hastalarında NfL ve CXCL13 ile kognitif bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. MS hastalarında serum NfL düzeyleri daha yüksek olup, BOS ve serum NfL düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, hasta grubunda BOS NfL ile CXCL13 arasındaki korelasyon, nörodejenerasyon ve B hücreli aktivasyonunun MS hastalarında birlikte olduğunu göstermektedir. Daha yüksek örneklem büyüklüğüne sahip, prospektif uzun dönem takipli ve ileri teknoloji ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. SIMOA yöntemi yaygınlaştığında, serumdan düzenli aralıklarla NfL düzeylerinin kontrol edilmesi ile MS hastalarının bilişsel fonksiyonları ve özürüllük progresyonu hakkında bilgi edinmek mümkün olacaktır. Gelecek çalışmalar, bu biyobelirteçlerin kognitif bozukluğu öngörebileceği ve erken immünoterapilerin uygulanmasıyla kognitif özürüllüğün önlenmesine yardımcı olabileceği hastalığın erken evresindeki MS hastalarına odaklanmalıdır.

**Teşekkür:** Bu çalışma Dr. Ezgi Bakircioğlu Duman'ın nöroloji uzmanlık eğitimi tezinin bir parçası olarak yürütülmüş ve 2023 yılında Budapeşte'de düzenlenen 9. Avrupa Nöroloji Akademisi Kongresi'nde e-poster olarak sunulmuştur. Yazarlar, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyel Tıp Enstitüsü'nden Araştırma Görevlisi Elif Şanlı, Doç. Dr. Vuslat Yılmaz ve Prof. Dr. Erdem Tüzün'e çalışmanın deneysel kısmına yaptıkları önemli katkılardan dolayı; ayrıca Prof. Angela Vincent'a, makalenin hazırlanması sürecindeki değerli geri bildirim ve önerileri için teşekkür ederler.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmanın etik onayı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 08.07.2020, Onay No: 2020-119).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını ve mali destek almadıklarını beyan ederler.

**Yazar Katkıları:** Fikir: EBD, FBPB; Tasarım: EBD, FBPB; Denetleme: FBPB, AOC; Malzeme: EBD, ECD; Veri toplanması/işlenmesi: EBD, FBPB, NCD; Analiz ve yorum: EBD, FBPB; Literatür Tarama: EBD, FBPB; Makale Yazımı: EBD, FBPB; Eleştirel Değerlendirme: EBD, AOC.

## KAYNAKLAR

1. Kaminska J, Koper OM, Piechal K, Kemon H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017;71(0):551-563. [Crossref]
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018;31(6):752-759. [Crossref]
3. Ekmekci Ö. Multipl skleroz; prognoz ve belirteçler. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 41-47.
4. Housley WJ, Pitt D, Hafler DA. Biomarkers in multiple sclerosis. Clin Immunol. 2015;161(1):51-58. [Crossref]
5. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) [Internet]. 2016;54(10). [Crossref]
6. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Dalen I, Lode K, Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(10):1301-1307. [Crossref]
7. Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanathan M, Hagemeier J, Weinstock-Guttman B, Tomic D, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. Mult Scler. 2020;26(13):1670-1681. [Crossref]

8. Stern JNH, Yaari G, Vander Heiden JA, Church G, Donahue WF, Hintzen RQ, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci Transl Med [Internet]*. 2014 Aug 6 [cited 2025 Jun 24];6(248). [\[Crossref\]](#)
9. Jelcic I, Naghavian R, Fanaswala I, Macnair W, Esposito C, Calini D, et al. T-bet+ CXCR3+ B cells drive hyperreactive B-T cell interactions in multiple sclerosis. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(3):102027. [\[Crossref\]](#)
10. Iwanowski P, Losy J, Kramer L, Wójcicka M, Kaufman E. CXCL10 and CXCL13 chemokines in patients with relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017;380:22–26. [\[Crossref\]](#)
11. Festa ED, Hankiewicz K, Kim S, Skurnick J, Wolansky LJ, Cook SD, et al. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(11):1271–1279. [\[Crossref\]](#)
12. Stilund M, Gjelstrup MC, Petersen T, Møller HJ, Rasmussen PV, Christensen T. Biomarkers of inflammation and axonal degeneration/damage in patients with newly diagnosed multiple sclerosis: contributions of the soluble CD163 CSF/serum ratio to a biomarker panel. Reindl M, editor. *PLoS One*. 2015;10(4):e0119681. [\[Crossref\]](#)
13. Bretschneider J, Czerwoniak A, Senel M, Fang L, Kassubek J, Pinkhardt E, et al. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS). Kleinschnitz C, editor. *PLoS One*. 2010;5(8):e11986. [\[Crossref\]](#)
14. Khademi M, Kockum I, Andersson ML, Iacobaeus E, Brundin L, Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler*. 2011;17(3):335–343. [\[Crossref\]](#)
15. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:581. [\[Crossref\]](#)
16. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Inter Neuropsych Soc [Internet]*. 2006 Jul [cited 2021 Oct 12];12(04). [\[Crossref\]](#)
17. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685–691. [\[Crossref\]](#)
18. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010;16(1):62–67. [\[Crossref\]](#)
19. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanoğulları G. The Turkish validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol*. 2017;17(1):208. [\[Crossref\]](#)
20. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JJG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):832–842. [\[Crossref\]](#)
21. Friedova L, Motyl J, Srpova B, Oechtering J, Barro C, Vodehnalova K, et al. The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102534. [\[Crossref\]](#)
22. Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Longitudinal serum neurofilament light chain (snfL) concentration relates to cognitive function in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2020;267(8):2245–2251. [\[Crossref\]](#)
23. Pitteri M, Magliozzi R, Nicholas R, Ziccardi S, Pisani AI, Pezzini F, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory profile of cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2021;135245852110325. [\[Crossref\]](#)
24. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, Vedeler CA. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:338. [\[Crossref\]](#)
25. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis: Serum NFL as a Biomarker in MS. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857–870. [\[Crossref\]](#)
26. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson C, Bonnier G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016;22(12):1550–1559. [\[Crossref\]](#)