T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFLAMATUAR HASTALIKLARINDA (MULTİPL SKLEROZ, NÖROMYELİTİS OPTİKA İLİŞKİLİ HASTALIK, ANTİ-MOG İLE İLİŞKİLİ HASTALIK VE KRONİK REKÜRREN İNFLAMATUAR OPTİK NEVRİTLER) GÖRSEL BULGULARIN, GÖRME İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİNİN VE OKT BULGULARININ UZAMSAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selin DOĞU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TAKSİM TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFLAMATUAR HASTALIKLARINDA (MULTİPL SKLEROZ, NÖROMYELİTİS OPTİKA İLİŞKİLİ HASTALIK, ANTİ-MOG İLE İLİŞKİLİ HASTALIK VE KRONİK REKÜRREN İNFLAMATUAR OPTİK NEVRİTLER) GÖRSEL BULGULARIN, GÖRME İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİNİN VE OKT BULGULARININ UZAMSAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selin DOĞU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burcu ALTUNRENDE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım , tezimin hazırlanmasında katkıları olan değerli klinik şefimiz, eğitim sorumlumuz ve danışman hocam, mentorum Prof. Dr. Burcu ALTUNRENDE'ye; kliniğimizde asistan eğitimini ön planda tutan, bilgi ve tecrübelerini şefkat, özveri ve sabır ile aktaran, hayatım boyunca örnek olarak alacağım bir diğer değerli hocam Doç. Dr. Fulya Eren'e , asistanlığım ve tez sürecim boyunca hem akademik hem sosyal alanlarda desteklerini hiç esirgemeyen, samimiyeti ve iyi niyetini kalbimde hissettiren değerli abim Uzm. Dr. İzzettin Kemal Barkut'a, kliniğimizin kıymetli tüm diğer uzman hekimlerine , tez sürecimdeki görsel parametrelerin değerlendirilmesinde yardımlarını hiç esirgemeyen , yardımcı araştırmacı değerli ve özverili hocam Doç.Dr. İhsan Çakır'a , klinik nörofizyoloji rotasyon eğitimim öncesinde de idol olarak gördüğüm , değer verdiğim ve rotasyon süresince yakından tanıma şerefine eriştiğim ve çok sevdiğim çok kıymetli hocam, EMG'nin kraliçelerinden biri olan Prof. Dr. Fatma Münevver Gökyiğit 'e ve uzman ekibine , GOP EAH' ın biricik doçenti çok değerli ablam Doç. Dr. Aygül Tantik Pak'a, kısa sürede tanıyıp çok sevdiğim değerli arkadaşım Uzm. Dr. Hatice Deniz Atasoy'a, asistanlık sürecimin ilk ve en zorlu döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve üzerimde büyük emekleri olan , uzmanlık sürecimin, hastaya yaklaşımımın temel omurgasını inşaa eden Prof. Dr. Ayhan Köksal'a , Prof. Dr. Murat Çabalar'a, Prof. Dr. Ayça Özkul'a, Doç. Dr. Yavuz Altunkaynak'a; stajyerliğim, intörlüğüm, tıp fakültesi lisans eğitimim süresince ve sonrasında desteklerini esirgemeyen , Marmara ekolünün parçası olduğumu devamlı hissettiren ve bu vizyonu bana katan çok değerli Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma , bu zorlu eğitim sürecinde yol arkadaşlarım olan çalışmaktan büyük keyif aldığım kliniğimizin çok çalışkan ve özverili sekreterleri Tuğçe ve Selda ablalarıma, beraber mesai yapmaktan gurur duyduğum değerli hemşire, sağlık personeli ve tüm sağlık emekçilerine, asistanlığımın sadece iyi günlerinde değil, kötü günlerinde de desteklerini her daim hissettiğim canım dostlarım Dr . Sinem Demir, Dr. Bilge Koşargelir ve Dr. Nazif Seçkinülkü'ye ve kendime çokça teşekkür ederim.

En çok da benim ayakları üstünde durabilen güçlü bir kadın ve bir hekim olmamı sağlayan; her başarımın arka planındaki gizli kahramanlarım, hayatın tüm sınavlarında hep yanımda olan koruyucu meleklerim, varlıklarına her zaman şükrettiğim canım ailem,

Size her şey için minnettarım.

Dr. Selin DOĞU, İstanbul 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER viii
ÖZET x
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. OPTİK NEVRİT 3
2.2. MULTİPLE SKLEROZ 18
2.3. NÖROMYELİTİS OPTİKA İLİŞKİLİ HASTALIK (NMOİH) 26
2.4. MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU (ANTİ-MOG) İLİŞKİLİ HASTALIK (MOGİH) 31
2.5. KRONİK REKÜRREN İNFLAMATUAR OPTİK NÖRİT (KRION) 36
2.6. OPTİK NEVRİTTE TANI YÖNTEMLERİ 37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 43
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 43
3.2. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI 43
3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 43
3.4. ÇALIŞMANIN VERİLERİ 45
3.5. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ 51
3.6. ETİK KONULAR 52

3.7. İSTATİSTİK ANALİZ 52
4. BULGULAR 53
5. TARTIŞMA 95
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 111
7. KAYNAKLAR 114
8. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
KRION	: Kronik Rekürren İnflamatuar Optik Nöropati
EDSS	: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği
EİDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
MD30	: Mean Deviation (30°)
MOGİH	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor İlişkili Hastalık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NEI VFQ25/TR	: National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NMOİH	: Nöromiyelitis Optika İlişkili Hastalık
OKB	: Oligoklonal bant
OKT	: Optik koherens tomografi
ON	: Optik nevrit
PSD30	: Pattern Standard Deviation (30°)
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
VFI	: Visual Field Index

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1. Optik Nevrit Klinik Sınıflandırması (43)..... 9

Tablo 2. Optik Nevrit Tanısal Kriterleri (44)..... 10

Tablo 3. Optik Nevrit Alt Tipleri (44). 13

Tablo 4. NMOİH ve MS Ayırıcı Tanısı (2). 15

Tablo 5. MS, NMOİH ve MOGİH ilişkili ON Ayırt Edici Özellikleri (3). 17

Tablo 6. Başlangıç Atak Dönemindeki MS Hastaları Tanısı için McDonald Kriterleri (86). 24

Tablo 7. NMOİH Tanı Kriterleri..... 29

Tablo 8. MOGİH Tanı Kriterleri (111). 35

Tablo 9. Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 cihazının kadranlara göre normal değer aralığı 48

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 56

Tablo 11. Hastaların görme keskinliği bulguları 59

Tablo 12. Hastaların renkli görme bulguları..... 62

Tablo 13. Hastaların gözdibi muayene bulguları 66

Tablo 14. Hastaların görme alanı bulguları 75

Tablo 15. Hastaların OKT bulguları 80

Tablo 16. Hastaların EDSS ve NEI VFQ25/TR ölçeklerine ait bulgular 84

Tablo 17. Hastaların MRG bulguları 88

Tablo 18. Hastaların biyobelirteç özellikleri..... 90

Tablo 19. Hastaların kullandıkları tedavi ajanları..... 92

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Hastaların (a) yaş dağılımı, (b) tanı süresini ve (c) atak sayısını gösteren box-plot grafikleri 57

Şekil 2. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz görme keskinliği düzeyi ve başlangıç ve izlem dönemi arasındaki (c) sağ ve (d) sol göz görme keskinliği düzeyi fark dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri 60

Şekil 3. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz renkli görme düzeyi ve başlangıç ve izlem dönemi arasındaki (c) sağ ve (d) sol göz renkli görme düzeyi fark dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri 63

Şekil 4. MS/ON- hastalarının başlangıç ve izlem gözdibi muayene bulgularının dağılımı 67

Şekil 5. MS/ON+ hastalarının başlangıç ve izlem gözdibi muayene bulgularının dağılımı 68

Şekil 6. NMOİH hastalarının başlangıç ve izlem gözdibi muayene bulgularının dağılımı 69

Şekil 7. MOGİH hastalarının başlangıç ve izlem gözdibi muayene bulgularının dağılımı 70

Şekil 8. KRION hastalarının başlangıç ve izlem gözdibi muayene bulgularının dağılımı 71

Şekil 9. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz VFI, (c) sağ ve (d) sol göz MD30, (e) sağ ve (f) sol göz PSD30 dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri 76

Şekil 10. Hastaların başlangıç ve izlem arasındaki dönemde (a) sağ ve (b) sol göz VFI, (c) sağ ve (d) sol göz MD30, (e) sağ ve (f) sol göz PSD30 farklarının dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri 77

Şekil 11. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz nazal bölge, (c) sağ ve (d) sol göz superior bölge, (e) sağ ve (f) sol göz temporal bölge, (g) sağ ve (h) sol göz inferior bölge OKT ölçümlerinin dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri..... 81

Şekil 12. Hastaların başlangıç ve izlem arasındaki dönemde (a) sağ ve (b) sol göz nazal bölge, (c) sağ ve (d) sol göz superior bölge, (e) sağ ve (f) sol göz temporal bölge, (g) sağ ve (h) sol göz inferior bölge OKT ölçümleri farklarının dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri..... 82

Şekil 13. Hastaların (a) başlangıçtaki EDSS skorları, (b) başlangıç ve izlem arasındaki EDSS skorları değişimi, (c) başlangıçtaki NEI VFW25/TR skorları, (d) başlangıç ve izlem arasındaki NEI VFW25/TR skorları değişimi dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri..... 85

Şekil 14. Hastaların (a) başlangıç T1 karadelik sayısı ve (b) başlangıç ve izlem arasındaki T1 karadelik sayısı farkı dağılımını gösteren box-plot grafikleri..... 89

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika ilişkili hastalık (NMOİH), miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGİH) ve kronik rekürren inflamatuar optik nöropati (KRION) olgularında görme fonksiyonları ve göz bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve klinik ile radyolojik parametrelerle ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya MS/ON-, MS/ON+, NMOİH, MOGİH ve KRION tanısı ile izlenen hastalar dâhil edildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve eşlik eden sistemik hastalıkları kaydedildi. Klinik öykü, atak sıklığı, tedavi öyküsü ve nörolojik muayene bulguları dosya kayıtlarından elde edildi. Görme fonksiyonlarını değerlendirmek üzere en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) Snellen eşeli ile ölçüldü, renkli görme Ishihara testi ile değerlendirildi. Görme alanı testleri Humphrey otomatik perimetri ile yapılarak ortalama sapma (mean deviation, MD) değerleri belirlendi. Fundus muayenesi direkt ve indirekt oftalmoskop ile gerçekleştirildi; optik sinir başındaki değişiklikler "normal", "temporal solukluk" veya "diffüz solukluk" olarak sınıflandırıldı. Ayrıca tüm hastaların OKT verileri , kraniyal MRG bulguları incelendi, lezyon yükü ve lokalizasyonları, EDSS ve NEI VFQ-25/TR ölçek skorları kaydedildi. Tüm bu parametreler, başlangıç ve 1 yıllık izlem sonunda kaydedilmiştir. Hastalık grupları arasında başlangıç ve izlem dönemlerindeki demografik, klinik, oftalmolojik ve radyolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, görme fonksiyonları, (Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği) EDSS skorları ve radyolojik parametrelerin birinci yıl sonundaki değişim miktarları arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 215 hasta dahil edilmiştir. Hastalar beş tanı grubuna ayrılmıştır. MS/ON- grubunda 124, MS/ON+ grubunda 64, NMOİH grubunda 13, MOGİH grubunda 6 ve KRION grubunda 8 hasta vardır. Hastaların demografik ve klinik verileri, başlangıç ve izlem dönemine ait görme değerlendirmeleri, NEI VFQ-25/TR skorları, OKT bulguları, MRG ve EDSS skorları toplanmıştır. İzlem döneminde 27 hastada OKT ve görme değerlendirmeleri yapılamamış olup, 188 hastada (%87,4) tamamlanmıştır. NEI VFQ-25/TR ölçeği

başlangıçta 194 hastaya (%90,2), izlemde ise 183 hastaya (%85,1) uygulanabilmiştir. Yaş: Ortalama yaş tüm grupta 38,2±9,9 yıl olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,061). Tüm grupta kadın oranı %63,3'tür. KRION grubunda tüm hastalar erkekken, diğer gruplarda kadın baskınlığı vardır (p=0,002). MOGİH grubunda tanı süresi diğer gruplara göre anlamlı şekilde kısadır (p<0,05). KRION grubunda ortalama atak sayısı diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksektir (p<0,05). Unilateral ON en sık MS/ON+ grubunda (%90,6) görülmüş, bilateral ON en çok MOGİH (%33,3) ve NMOİH (%15,4) gruplarında gözlenmiştir. Başlangıçta sağ ve sol göz görme keskinliği MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında NMOİH ve KRION gruplarına göre anlamlı şekilde daha iyidir (p<0,05). İzlemde sağ ve sol göz görme keskinliğinde gruplar arası anlamlı değişim yoktur (p>0,05). Başlangıçta renkli görme MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında MOGİH ve NMOİH gruplarına göre anlamlı şekilde iyidir (p<0,05). İzlemde MOGİH grubunda sağ ve sol göz renkli görme düzeylerinde belirgin iyileşme görülmüştür (p<0,05). Başlangıçta MS/ON- grubunda fundus çoğunlukla normal, MOGİH ve NMOİH'de diffüz solukluk sıklığı yüksektir (p<0,001). İzlemde benzer trend korunmuş, MS/ON- grubunda fundus büyük ölçüde normal kalırken, MOGİH ve NMOİH'de diffüz solukluk yüksek seyretmiştir (p<0,001). Başlangıçta VFI ve MD30 değerleri MS/ON gruplarında yüksek, NMOİH ve MOGİH gruplarında düşük bulunmuştur; PSD30 ise NMOİH grubunda yüksek seyretmiştir. İzlemde MOGİH grubunda VFI ve MD30 değerlerinde anlamlı iyileşme gözlenmiş, diğer gruplar stabil kalmıştır. Başlangıçta MOGİH grubunda sağ göz nazal ve superior bölgelerde, sol göz superior bölgede retinada belirgin incelme saptanmıştır (p<0,05). İzlem döneminde OKT kalınlık farkları sağ ve sol gözün tüm bölgelerinde gruplar arasında anlamlı değildir (p>0,05). Başlangıçta EDSS skorları MS/ON+ grubunda MS/ON- ve NMOİH'ye göre daha düşüktür (p<0,05). İzlemde gruplar arası fark yoktur (p=0,198). Başlangıç NEI VFQ-25/TR skorları NMOİH ve MOGİH gruplarında MS/ON- grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür (p<0,05). İzlemde MOGİH grubunda yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme görülmüştür (p<0,05). Optik sinir uzun segment tutulumu MS gruplarında görülmezken, NMOİH, MOGİH ve KRION gruplarında saptanmıştır (p<0,001). Başlangıçta MS gruplarında kraniyal lezyon yükü en yüksek seviyededir; KRION'da hiç lezyon yoktur (p<0,001). T1 karadelik sayısı MS/ON gruplarında NMOİH, MOGİH ve KRION'a göre anlamlı

şekilde daha fazladır ($p<0,001$). İzlemde MS/ON gruplarında küçük azalma gözlenmiştir; diğer gruplarda fark yoktur.

Sonuç: Santral sinir sistemi inflamatuar hastalıklarında görme fonksiyonları ve optik sinir bulguları alt tiplere göre belirgin farklılık göstermektedir. MS hastalarında optik nevrit öyküsüne rağmen görme fonksiyonları büyük ölçüde korunurken, NMOİH ve MOGİH hastalarında optik sinir hasarı erken dönemde ağır seyretmektedir. Korelasyon analizleri, klinik ve radyolojik parametrelerin görsel fonksiyonlarla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, tanı ve izlemde görme fonksiyon testlerinin yanı sıra klinik skorların ve MRG bulgularının birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, nöromiyelitis optika spektrum hastalığı, miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık, kronik rekürren inflamatuar optik nöropati, optik nevrit.

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare visual functions and ocular findings in patients with multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, or chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, and to investigate their associations with clinical and radiological parameters.

Materials and Methods: The study population consisted of patients diagnosed with multiple sclerosis without optic neuritis (MS/ON-), multiple sclerosis with optic neuritis (MS/ON+), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD), and chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Demographic variables such as age, sex, disease duration, and comorbid systemic conditions were recorded. Clinical history, attack frequency, treatment history, and neurological examination findings were obtained from medical records. Best corrected visual acuity was assessed using a Snellen chart, and color vision was evaluated with the Ishihara test. Visual field testing was performed with Humphrey automated perimetry, and mean deviation values were recorded. Fundus examination was performed by direct and indirect ophthalmoscopy, and optic disc appearance was classified as normal, temporal pallor, or diffuse pallor. Additionally, OCT and brain magnetic resonance imaging (MRI) findings were reviewed, and lesion load-localization, EDSS and NEI VFQ-25/TR were documented. All parameters were recorded at baseline and after one year of follow-up. Demographic, clinical, ophthalmological, and radiological findings were compared between disease groups at baseline and at the end of follow-up. Furthermore, correlations between changes in visual functions, disability scores, and radiological parameters at one year were analyzed.

Results: A total of 215 patients were included in the study. Patients were categorized into five diagnostic groups: 124 patients in the MS/ON- group, 64 in the MS/ON+ group, 13 in the NMO-IgG+ (NMOSD) group, 6 in the MOG-IgG+ (MOGAD) group, and 8 in the CRION group. Demographic and clinical data, visual assessments at baseline and follow-up, NEI VFQ-25/TR scores, OCT findings, MRI

results, and EDSS scores were collected. During follow-up, OCT and visual assessments could not be performed in 27 patients; thus, complete data were available for 188 patients (87.4%). The NEI VFQ-25/TR questionnaire was applied to 194 patients (90.2%) at baseline and to 183 patients (85.1%) at follow-up. The mean age of the cohort was 38.2 ± 9.9 years, with no statistically significant differences between groups (p=0.061). Overall, 63.3% of patients were female. All patients in the CRION group were male, whereas female predominance was observed in the other groups (p = 0.002). Disease duration in the MOGAD group was significantly shorter compared to other groups ($p < 0.05$). The CRION group had a significantly higher mean number of relapses compared to other groups ($p<0.05$). Unilateral ON was most frequently observed in the MS/ON+ group (90.6%), while bilateral ON was most common in the MOGAD (33.3%) and NMOSD (15.4%) groups. At baseline, visual acuity in both eyes was significantly better in the MS/ON- and MS/ON+ groups compared to the NMOSD and CRION groups ($p < 0.05$). At follow-up, no significant intergroup differences in visual acuity were observed ($p>0.05$). Color vision at baseline was significantly better in the MS/ON- and MS/ON+ groups compared to the MOGAD and NMOSD groups ($p < 0.05$). At follow-up, significant improvement in color vision was observed in both eyes of the MOGAD group ($p < 0.05$). Fundoscopic examination at baseline was predominantly normal in the MS/ON- group, whereas diffuse pallor was more frequent in the MOGAD and NMOSD groups ($p < 0.001$). A similar trend was maintained at follow-up, with fundus largely remaining normal in the MS/ON- group, while diffuse pallor persisted in the MOGAD and NMOSD groups ($p<0.001$). Baseline VFI and MD30 values were higher in the MS/ON groups and lower in the NMOSD and MOGAD groups, while PSD30 was elevated in the NMOSD group. At follow-up, VFI and MD30 values in the MOG-IH group showed significant improvement, whereas other groups remained stable. Retinal thinning at baseline was noted in the MOGAD group in the nasal and superior regions of the right eye and in the superior region of the left eye ($p < 0.05$). At follow-up, OCT thickness differences across all retinal regions were not statistically significant between groups ($p>0.05$). Baseline EDSS scores were lower in the MS/ON+ group compared to the MS/ON- and NMOSD groups ($p < 0.05$). No intergroup differences were observed at follow-up ($p = 0.198$). Baseline NEI VFQ-25/TR scores were significantly lower in the NMOSD and

MOGAD groups compared to the MS/ON- group ($p < 0.05$). At follow-up, a significant improvement in quality of life was observed in the MOGAD group ($p<0.05$). Long-segment optic nerve involvement was absent in the MS groups but was observed in the NMOSD, MOGAD, and CRION groups ($p < 0.001$). At baseline, cranial lesion load was highest in the MS groups and absent in CRION patients ($p < 0.001$). The number of T1 black holes was significantly higher in the MS/ON groups compared to the NMOSD, MOGAD, and CRION groups ($p < 0.001$). At follow-up, a slight reduction in T1 black holes was noted in the MS/ON groups, with no changes observed in the other groups.

Conclusion: Visual functions and optic nerve findings in central nervous system inflammatory disorders differ substantially across disease subtypes. While visual functions are largely preserved in MS despite a history of optic neuritis, optic nerve damage develops early and severely in NMOSD and MOGAD. Correlation analyses highlight the close relationship between clinical and radiological parameters and visual outcomes. These findings underscore the importance of incorporating visual function tests alongside clinical scoring systems and MRI in the diagnosis and longitudinal monitoring of these disorders.

Keywords: Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, chronic relapsing inflammatory optic neuropathy, optic neuritis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Optik nevrit (ON), merkezi sinir sistemini etkileyen demiyelinizan hastalıkların görsel yansıması olarak karşımıza çıkan ve çoğunlukla genç erişkin yaş grubunu etkileyen, ani görme kaybı ile karakterize, inflamatuar bir optik nöropatidir. ON, özellikle multipl skleroz (MS) hastalığının ilk belirtisi olarak sıklıkla karşımıza çıkmakta olup, aynı zamanda nöromiyelitis optika ilişkili hastalık (NMOİH), myelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGİH) ve kronik rekürren inflamatuar optik nevrit (KRION) gibi farklı klinik ve immünolojik alt tiplerin de bir parçası olabilmektedir (1, 2). Her bir alt grubun klinik seyri, tanı süreci, tedavi yanıtı ve prognozu farklılık göstermektedir. Dolayısıyla ON'un yalnızca bir semptom değil, altta yatan otoimmün nörolojik hastalıkların spektrumu içinde farklı yaklaşımlar gerektiren bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir (3).

Optik nevritin epidemiyolojik dağılımı coğrafi ve etnik değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle 20-40 yaş aralığındaki kadın bireylerde daha sık gözlenmektedir (4-6). Etiyolojisinde en sık otoimmün nedenler yer almakla birlikte enfeksiyöz, toksik ve idiyopatik olgular da tanımlanmıştır. MS ile ilişkili optik nevrit genellikle monofazik ve spontan düzelme gösterebilirken, NMOİH ve MOGİH ilişkili ON tabloları çoğu zaman bilateral, tekrarlayıcı ve ciddi kalıcı görme kaybı ile seyretmektedir (7-9). KRION ise özellikle steroid tedavisine bağımlı, seronegatif ve rekürren ON atakları ile karakterizedir ve tanı için diğer sistemik hastalıkların dışlanması gerekmektedir (10-12).

Optik nevritin patogenezinde periferik T lenfositlerin aracılık ettiği inflamatuar süreçlerin miyelin yıkımı ve aksonal dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (2). Bu durum yalnızca geçici görsel kayıplara değil, aynı zamanda geri dönüşsüz yapısal hasarlara da yol açabilmektedir. Görme kaybının derecesi, tutulumun yaygınlığı ve nüks sıklığı ile ilişkili olup, erken tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin uygulanması bu nedenle önem arz etmektedir (13, 14). Son yıllarda özellikle optik koherens tomografi (OKT), beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve serum biyobelirteçlerinin (AQP4-IgG, MOG-IgG) kullanımı ile tanısal doğruluk önemli

ölçüde artmış, ON alt tiplerinin ayrımı ve izlem süreçleri daha sistematik hale gelmiştir (7, 15).

Bu bağlamda ON'un yalnızca klinik bir bulgu değil, aynı zamanda sistemik bir otimmün nörolojik hastalık spektrumunun erken göstergesi olduğu unutulmamalıdır. Özellikle MS hastalarının yaklaşık %15-20'sinde ON, hastalığın ilk kliniği olarak bildirilmiş olup, bu hastaların %50'sinden fazlasında 15 yıl içinde en az bir ON atağı gelişmektedir (14, 16). Benzer şekilde NMOİH ve MOGİH ilişkili ON olgularında da optik sinir tutulumu hastalığın ilk ya da baskın bulgusu olabilmekte ve tanı sürecinde belirleyici rol oynamaktadır (7, 17). ON ile ilişkili nöronal hasar, retinal sinir lifi tabakasında incelmeye, optik disk ödemine ve santral görme bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu bulguların klinik seyirle birlikte zamansal olarak değerlendirilmesi, hastalık takibi ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde hayati rol oynamaktadır (15, 18).

Bu çalışmanın amacı, MS olup optik nevriti olmayan (MS/ON-), MS olup optik nevriti olan (MS/ON+), NMOİH, MOGİH ve KRION tanılı beş hastalık grubundaki görsel bulgularda görülen özellikleri ve bunların yaşam kalitesi üzerine etkilerini belirlemek ve bunların erken tanı ve tedavi yönetimi açısından yararlı olup olmadıklarını tespit etmek ve bu bulguların bir yıl içindeki değişimlerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OPTİK NEVRİT

Optik nevrit (ON), demiyelinizan hastalığın neden olduğu inflamatuar bir optik nöropati olarak tanımlanmaktadır. ON görmeyi tehdit etmektedir ve sıklıkla multipl skleroz (MS) gibi demiyelinizan hastalıkların ilk belirtisini oluşturmaktadır (1). Bununla birlikte çeşitli enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklar ve bazı ilaçlar ON tablosuna neden olabilmektedir. En sık bildirilen semptomlar ani görme kaybı, özellikle göz hareketiyle oluşan göz ağrısı ve renkli görmede değişikliklerdir. ON'in tedavisi etiyoloji göz önünde bulundurularak planlanmakta, prognozu ise görme kaybı başta olmak üzere semptomların süresi, şiddeti, önceki atak ve tedaviye yanıtına göre değişkenlik göstermektedir. Bu kapsamda ON tanısının vakit kaybetmeden konulması ve erken dönemde tedavinin başlanması önem arz etmektedir (2, 3).

2.1.1. Epidemiyoloji

Yeni başlangıçlı (ilk atak) ON yılık insidansının her 100,000 kişide 0.56 ile 5.1 arasında değiştiği bildirilmektedir (6, 19). ON her yaşta görülebilmekle birlikte vakaların büyük çoğunluğunu genç erişkin (20-40 yaş) hastalar oluşturmaktadır (4). Amerika ON çalışma grubu vakaların çoğunlukla 18-46 yaş arasında olduğunu ve ortalama yaşın 32 saptandığını bildirmiştir (2). Kadın/erkek oranı değişkenlik gösterse de kadınlarda 3:1 oranında daha sık gözlenmektedir (1).

ON insidansının MS coğrafi dağılımıyla ilişkili bir coğrafi dağılım özelliği gösterdiği kabul edilmektedir. ON ile ilişkili MS insidansının daha yüksek enlemlerde yaşayan kişilerde arttığı (örn. Kuzey ABD, Kuzey ve Batı Avrupa; Yeni Zelanda ve Güney Avustralya) ve ekvatora yaklaştıkça önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (2, 5).

ON, diğer etnik gruplar ile karşılaştırıldığında beyaz ırkta daha yaygın görülmektedir. Ancak Asyalı ve Afrikalı popülasyonlarda ON'in MS dışındaki NMOİH gibi durumlarla ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (20). ABD'de

yapılan bir çalışmada ON insidansı 5.1/100 000 olarak bildirilmiş, beyaz ırkta siyah ırk popülasyonuna göre daha yüksek oranda görüldüğü rapor edilmiştir (21).

Pediatrik ON'in daha nadir görüldüğü ve yıllık insidansının 100.000 kişide 0,15-0,57 arasında değiştiği bildirilmektedir. Pediatrik ON küçük yaş grubu çocuklar ile karşılaştırıldığında ergenlerde belirgin şekilde daha yüksek oranda görülür. Yetişkin hastalarda olduğu gibi kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha yüksek oranda görüldüğü, 1.42/1 ile 2.7/1 arasında değiştiği gözlenmiştir (22).

2.1.2. Etiyoloji

Optik nevrit genellikle ani görme kaybı, göz ağrısı (özellikle göz hareketiyle), renkli görmede azalma bulgularının gözlendiği ve sıklıkla multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıkların ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilen bir klinik tablodur. Ayrıca enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve bazı ilaçlar ile ilişkili optik nevrit tabloları oluşabilmektedir (1, 19). ON tablosu oluşumunda optik sinir içindeki nöronları çevreleyen miyelin kılıfını hasara uğratan otoimmün reaksiyonun rol oynadığı kabul edilmektedir. Otoimmün hastalığı olan kişilerde ON tablosunun daha sık görüldüğü ve HLA DRB1, HLA-B27 ile ON arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, otoimmün reaksiyonlara zemin hazırladığı bilinen viral hastalıkların ON ataklarına neden olabileceğini öne sürmektedir (23-25). ON, geçici veya kalıcı görme kaybına yol açabilen sinir iltihabı ile karakterizedir. Bu durum, otoimmün, enfeksiyöz, toksik ve idiyopatik mekanizmalarla ile gelişebilmekte, multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu faktörler ve ilişkili oldukları etiyolojik etkenler aşağıda kısaca özetlenmiştir (9, 26).

Otoimmün durumlar: ON genellikle MS ile ilişkilidir ve sıklıkla bu demiyelinizan hastalığın ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon ile ilişkili olarak optik sinir de dahil olmak üzere sinir liflerini koruyan miyelin kılıfının immün aracılı yıkımı söz konusudur (13). NMOİH, optik siniri ve omuriliği etkileyen ve MS'dan farklı bir otoimmün tablodur. NMOİH'de genellikle bilateral optik nevrit gelişmekte ve daha şiddetli görme kaybı görülmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sarkoidoz da sistemik inflamatuar süreçlerinin bir parçası olarak ON' neden

olabilmektedir (27, 28). Anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru (Anti-MOG) ilişkili hastalık (MOGİH), kronik rekürren inflamatuar optik nevrit (KRION), ve izole rekürren ON (RION) immun sistemin etiyolojide rol oynadığı kabul edilen diğer ON tablolarıdır (2).

Enfeksiyonlar: Herpes zoster, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve kızamık gibi ajanların ON'e neden olabileceği bildirilmektedir. Bu virüsler doğrudan optik sinire invazyon özelliği gösterebildiği gibi immun aracılı bir yanıtı tetikleyerek de inflamasyona yol açabilmektedir (29). Sifiliz ve Lyme gibi bakteriyel hastalıkların da ON'e neden olabildiği belirtilmiştir. Bu hastalıkların tedavi edilmesi ile optik sinir inflamasyonun gerilediği rapor edilmiştir. Genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde görülen tüberküloz ve toksoplazmoz, merkezi sinir sistemine tutulumu ile seyredebilmektedir. ON tablosu bu enfeksiyonların merkezi sinir sistemi tutulumunun sekonder bir belirtisi olarak oluşmaktadır (30).

Viral enfeksiyon sonrası ve aşı ilişkili: Bazı durumlarda ON, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi viral bir enfeksiyon sonrasında veya özellikle kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) ve hepatit B'ye karşı aşılamadan sonra gelişebilmektedir. Bu vakalarda, virüsün veya aşının kontrolsüz güçlü bir immün yanıt oluşturduğu ve yanıtın optik sinir inflamasyonuna neden olarak ON tablosuna yol açtığı düşünülmektedir (31).

Toksik nedenler: Tüberküloz tedavisinde kullanılan metanol ve etambutol gibi antibiyotikler optik nöropati ve ON ile ilişkilendirilmiş, bu maddelerin optik sinir ve görmenin diğer yolaklarına direk toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (32).

Paraneoplastik nedenler: Paraneoplastik optik nöropatiler, diğer retinopatilere oranla daha nadir görülmektedir. Etiyolojisinde otoimmünitenin rol oynadığı kabul edilmektedir. Akciğer adenokarsinomu, akciğer küçük hücreli karsinom, prostat karsinomu, mide karsinoid tümörü, kolon adenokarsinomu ve kutanöz melanom ilişkili ON tabloları bildirilmiştir (33).

İdiyopatik: İdiyopatik ON, belirli bir nedenin belirlenemediği vakaları ifade etmektedir. İdiyopatik ON tanısı için, olası otoimmün, enfeksiyöz, toksik veya sistemik katkıda bulunan diğer nedenler için kapsamlı bir araştırma gerektirmektedir (9).

2.1.3. Patogenez

ON patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte aktive edilmiş periferik T lenfositleriden salınan sitokinler ve diğer inflamatuar medyatörler tarafından indüklenen gecikmiş tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonun rol aldığı düşünülmektedir. Bu hücrelerin kan beyin bariyerini geçebildiği ve neden olduğu inflamatuar sürecin miyelin yıkımına, sinir hücresi ölümüne ve aksonal dejenerasyona neden olduğu kabul edilmektedir (2).

ON tanısında kullanılan Optik Koherens Tomografi (OKT) gibi yöntemler ile elde edilen bulgular, miyelin kılıfına (beyaz madde) ek olarak aksonların (gri madde) da etkilendiğini göstermektedir (15). ON hastalarında ki kalıcı görme kaybı (%40 ila %60) ve görmede azalmadan, optik sinir ve retinadaki akson kaybı ve buna karşılık gelen retina sinir lifi tabakasının (RSLT) incelmesi rol oynamaktadır. Ayrıca optik sinirin demiyelinizasyonundan kaynaklanan iletim bloğunun patogeneze katkı sunduğu düşünülmektedir (2).

ON tablosunda merkezi sinir sisteminde inflamasyon ve demiyelinizasyona mevcuttur. MS, NMOİH ve MOGİH ON atakları bu hastalıkların merkezi sinir sisteminde daha geniş alanların etkilenmesi ile sonuçlanmaktadır. Optik nevrit nedenine bağlı olarak oluşan aksonal hasarın derecesi farklılık göstermektedir (16, 34).

ON, MS tanılı kişilerin %15 ila %20'sinde görülen ilk inflamatuar olaydır ve MS'li hastaların yaklaşık yarısı 15 yıl içinde en az 1 ON atağı yaşamaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) içindeki oligoklonal bantlar (OKB) MS için patognomonik kabul edilmektedir (14). NMOİH ve MOGİH ilişkili ON tablolarında görme kaybı genellikle daha şiddetlidir ve daha büyük skotomlar saptanmaktadır. Her iki durum optik siniri, kiazmayı ve yolakları etkilediğinden, iki taraflı görme kaybı yaygın olarak görülür ve genellikle uzunlamasına omurilik lezyonları da eş zamanlı ya da hastalık

sürecinde görülebilmektedir. NMOİH, ciddi bilateral görme kaybına neden olan sık ON atakları ile karakterize, fonksiyonel iyileşme şansının düşük olduğu bir hastalıktır. AQP4 immünoglobulin G (IgG) antikorlarının saptanması NMOİH tanısını doğrular (7, 8).

MOGİH ilişkili ON tablosunda ciddi bilateral görme bozukluğu söz konusudur. Literatürde papillit bulgusunun MOGİH ilişkili ON tablolarında daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (35, 36). Nöral görüntüleme çalışmalarında optik sinir, sinir kılıfı ve göz çevresi dokularda belirgin kontrastlanma vardır. NMOİH ilişkili tablo ile karşılaştırıldığında, MOGİH'li hastaların ON sonrası görme fonksiyonlarında iyileşme olasılığı daha yüksektir ve omurilik tutulumu daha az gözlenir. MS'den farklı olarak erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülmektedir (7, 8).

ON hastalarında histopatolojik incelemeler optik sinir inflamasyonu ile ilişkili bulguları ortaya koymaktadır. Histopatolojik inceleme, MS ve diğer otoimmün durumlarla ilişkili demiyelinizasyon ve inflamasyonu göstermektedir. Özellikle sistemik, otoimmün veya enfeksiyöz durum ile ilişkili atipik ON vakalarında optik sinir hasarının boyutunu anlamak için histopatolojik bulgular önem arz etmektedir. İnflamatuar infiltrasyon, demiyelinizasyon, akson kaybı ve gliozis ile birlikte vasküler değişiklikler ON vakalarında gözlenen en önemli histopatolojik bulguları oluşturmaktadır (37, 38).

İnflamatuar infiltrasyon: ON, esas olarak T lenfositler ve makrofajlar aracılığı ile optik sinirin perivasküler infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu inflamasyon öncelikle optik sinirin beyaz maddesini etkilemekte ve sinir liflerini izole eden miyelin kılıfına zarar vermektedir. İnflamatuar süreç sitokinlerin ve diğer immün medyatörlerin serbest bırakılmasına, bu maddelerde miyelin yıkımına ve devamında nöral hasara neden olmaktadır (39).

Demiyelinizasyon: Özellikle MS ilişkili ON'in en belirgin histopatolojik bulgulardan biri optik sinirin demiyelinizasyonudur. Miyelin kılıf kaybı sinir sinyali iletimini bozmakta ve görme fonksiyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Demiyelinizasyon, inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olarak düzensiz veya yaygın

şekilde görülebilir. Kronik vakalarda, akson kaybı da görülmekte ve bu durum görme fonksiyonunda zayıf düzeyde iyileşme ile ilişkilendirilmektedir (18).

Akson kaybı ve gliozis: Optik sinirde aksonal dejenerasyonuna ait kanıtlar, özellikle uzun süredir devam eden ON vakalarında gözlenmektedir. Akson kaybı, özellikle ağır veya rekürren vakalarda geri döndürülemez hasara ve kalıcı görme kaybına yol açmaktadır. Gliozis veya astrosit proliferasyonu özellikle kronik ON vakalarında sıklıkla saptanır. Bu bulgu, sinirin kendini onarma çabasını göstermektedir, ancak yaygın gliozis genellikle optik atrofiye neden olmaktadır (18).

Vasküler değişiklikler: Bazı vakalarda, kan damarı duvarlarında kalınlaşma ve perivasküler sertlik (cuffing) gibi vasküler değişiklikler optik sinirde belirgin olabilmektedir. Bu değişiklikler, altta yatan immün aracılı süreci ve inflamasyonu yansıtmakta ve bu durum sinir dokusunda iskemi veya hipoperfüzyonuna neden olarak kliniğe olumsuz yönde katkı sunmaktadır (40).

ON büyük ölçüde demiyelinizan hastalıklardan, kontrolsüz immün yanıt veya altta yatan otoimmün hastalıklarla ilişkili optik sinir inflamasyonundan kaynaklanmaktadır. Ancak toksik maddeler veya ilaçlar optik nöropati veya ON'i taklit eden klinik durumlara neden olabilmektedir (41).

Etambutol, amiodaron ve linezolid gibi ilaçlar optik nöropatiye neden olabilmektedir. Etambutol toksisitesi genellikle yüksek dozlarda uzun süreli kullanımla ilişkilidir, ilaç vücutta birikir ve özellikle optik siniri hedef alır. İlacın kesilmesi ile genellikle oluşan hasar geri döner, ancak bazı hastalarda hasarın seviyesine bağlı olarak tam iyileşme gözlenemeyebilir. Bir antibiyotik olan linezolid, özellikle uzun süreli kullanımda optik nöropatiye neden olabilmektedir. Toksik etkilerinin mitokondriyal toksisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (41).

Metanol ve ağır metaller gibi toksik maddelerin optik nöropatiye neden olabildiği bildirilmektedir. Metanol zehirlenmesi toksik optik nöropatinin iyi bilinen bir nedenidir. Metanol, karaciğerde optik sinir için oldukça toksik olan formaldehit ve formik aside metabolize edilmekte ve ON kliniğine neden olabilmektedir. Kurşun zehirlenmesi veya kronik maruziyet toksin aracılığı ON kliniğinin iyi bilinen bir diğer

nedenini oluşturmaktadır. Kurşun zehirlenmesi merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm dokularda kurşun birikmesine, bu süreçte optik sinirinde etkilenmesine neden olmaktadır (42).

2.1.4. Klinik Bulgular

ON gelişen hastalarda genellikle birkaç saat ile birkaç gün içerisinde etkilenen gözde hızla görme kaybı gerçekleşir. Renkli görmede ve kontrast duyarlılığında azalma karakteristik bulgularını oluşturmaktadır. İdiyopatik ve inflamatuar optik nevrit vakalarının yaklaşık %90'ında görme kaybı öncesinde göz hareketleri ile oluşan perioküler ağrı söz konusudur. Ağrı genellikle birkaç gün devam etmektedir. Ağrının azalması sonrasında ortalama iki hafta içinde pik noktasına ulaşan görme kaybı gelişir. Ağrının 7 günden daha uzun sürmesi durumunda, optik nevrit dışında yer alan diğer ayırıcı tanılar ön planda düşünülerek daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bazı kişilerde gözlere ışık tuttuğunda göz bebeklerinin aynı şekilde tepki vermemesi olarak tanımlanan (Marcus Gunn pupilla) bulgusu görülmektedir (43). Optik nevritin farklı alt tipleri Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. Optik Nevrit Klinik Sınıflandırması (43).

Optik nevrit subtipi	**Açıklama**
İzole ON	Görüntüleme veya serolojik olarak altta yatan bir hastalığa dair kanıtın saptanmadığı tek bir ON atağı.
İzole Rekürren ON (RION)	Kendiliğinden iyileşen tekrarlayan izole ON atakları
Kronik Rekürren İnflamatuar ON (KRION)	Tekrarlayan izole seronegatif ON atakları (kortikosteroid bağımlıdır)
Multiple skleroz ilişkili ON (MS-ON)	Multipl sklerozla ilişkili ilk veya tekrarlayan ON atağı
Neuromyelitis optika ilişkili ON (NMOİH-ON)	Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu ile birlikte ON ilk veya tekrarlayan atağı
Myelin oligodendrosit antikor ilişkili ON (MOGİH)	Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor hastalığı ile ilişkili ilk veya tekrarlayan ON atağı

2.1.5. Tanı

ON sınıflandırılması konusunda tam bir fikir birliği bulunmamakta, kesin tanı kriterlerinin olmaması ve etiyolojideki çeşitlilik ON tanısında güçlüklere neden olmaktadır. Bununla birlikte ON tanısının ve ilişkili olduğu etiyolojik durumun erken dönemde belirlenmesi (MS, NMOİH veya MOGİH ilişkili ON v.b.) erken dönemde etkin tedavi başlanmasına ve daha iyi tedavi yanıtlarına neden olmaktadır. ON tablosu en sık MS ile ilişkilendirilmekle birlikte epidemiyolojik veriler, kümülatif olarak ON'in MS dışındaki birçok diğer durumdan kaynaklandığını göstermektedir. Bu nedenler ile ON için tanı kriterlerini ve ON ilişkili klinik durumların sınıflandırmasının önemi vurgulanmaktadır (9, 44).

Yayınlanan güncel bir konsensüs raporunda ON için tanı kriterleri ve ON alt gruplarının sınıflandırması oluşturulmuştur. Bu raporda ON kriterleri; olası ON tanısı konulmasını sağlayan klinik özelliklere; beyin, orbita ve retina görüntülemesi ile birlikte antikor ve diğer protein biyobelirteç verilerini içeren tanısal testlere dayanmaktadır. Bu yaklaşım ile ON kesin tanısının konulabileceği ifade edilmiştir (44). Bu derleme rapor ile oluşturulan ON tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Optik Nevrit Tanısal Kriterleri (44).

Klinik kriterler
A: Monoküler, subakut görme kaybı, göz hareketleri ile artan orbital ağrı, azalmış kontrast ve renkli görme, relatif afferent pupilla defekti (RAPD)
B: Ağrı dışında A maddesindeki tüm bulgular
C: A ve B maddelerindeki tüm bulgular ile birlikte binoküler görme kaybı
Tanı testleri
OKT: Akut optik disk ödemi/şişmesi veya başlangıçtan sonraki 3 ay içinde mGCIPL'de >%4 veya >4 μm veya pRSLT'de >%5 veya >5 μm'lik gözler arası fark.
MRG: Semptomatik optik sinir ve kılıfında akut kontrast tutulumu veya 3 ay içinde intrinsik sinyal (daha parlak görünen) artışı
Biyobelirteç: AQP4, MOG veya CRMP5 antikor seropozitifliği veya intratekal BOS-OKB IgG pozitifliği

Kesin optik nevrit

- A ve en az bir test
- B ve iki test (farklı tanısal araçlarda)
- C ve iki farklı test (en az biri MRG bulgusu)

Olası optik nevrit

- A, B veya C'den birinin akut oluşumu, tanısal test yok, (ON için tipik fundus bulguları ve izlemde uyumlu süreç)
- Tanı testi pozitifliği, ON destekler tıbbi öykü

2.1.6. Tedavi

Yüksek doz intravenöz kortikosteroidler (örneğin, 3-5 gün boyunca günde 1 g metilprednizolon) ve ardından oral prednizonun kademeli olarak azaltılması akut ON tedavisinde temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Steroidler inflamasyonu baskılamakta, görsel iyileşmeyi hızlandırmaya ve semptomların şiddetini azaltmaya yardımcı olmaktadır. Tedavi süresi birçok merkezde 3-5 gün olarak belirlenmekte, ağır vakalarda 10 güne kadar uzatılabileceği belirtilmektedir (44, 45).

Rituksimab, mikofenolat mofetil ve azatioprin gibi immünosüpresif tedavilerin, NMOİH ve SLE gibi altta yatan otoimmün hastalıklar ile ilişkili ON nükslerini önlemede yararlı olduğu bildirilmektedir. Plazma Değişimi (PLEX), özellikle NMOİH ile ilişkili, kortikosteroidlere yanıt vermeyen şiddetli ON tablolarında kurtarma tedavisi olarak yararlı olabilir. Bu tedavi, patojenik antikorların ve diğer inflamatuar medyatörlerin uzaklaştırılmasını sağlayabilir (46).

İnterferon β, glatiramer asetat ve natalizumab ve ocrelizumab gibi immunmodilatör veya hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT), özellikle anormal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları olan MS gelişme riski yüksek olan hastalarda fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. Bu ajanların, hastalık sürecinde demiyelinizan olay riskini azaltmaya ve MS progresyonunu yavaşlatmaya yardımcı olabileceği ifade edilmektedir (47).

2.1.7. Prognoz ve İzlem

ON prognozu, altta yatan nedene, tekrarlayan atakların varlığına ve MS veya NMOİH gibi sistemik durumlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Göz hareketiyle ağrı genellikle günler ile haftalar içinde düzelir. Görme keskinliği ve renkli görme 2 haftadan 3 aya kadar iyileşmekte, hastaların yaklaşık %90'nında 6. ayda neredeyse normale ulaşmaktadır. Hastaların yalnızca %3'ü 5 yıl sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine 20/200 sahip olmaktadır. Vakaların %15 ila %20'sinde ON, MS gelişiminden önce ortaya çıkmaktadır ve tekrarlayan MS veya NMOİH gelişimi riskini artırmaktadır. MS hastalarının yaklaşık %50'sinin son 15 yıl içinde en az 1 ON atağı geçirdiği gözlenmiştir. Çok merkezli bir çalışmada; ileri yaşta ciddi görme kaybının varlığı ve PLEX'e daha uzun sürede geçilmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu öngörülmekle birlikte, MOGİH ilişkili ON'in daha olumlu bir prognozu olduğu gözlenmiştir (48). İdiyopatik ON vakalarının önemli bir bölümüne 6 ay içinde görme keskinliğinde olumlu bir iyileşme gözlenmektedir. Bununla birlikte kontrast duyarlılığı ve renkli görme fonksiyonları bozuklukları devam edebilir. Hastaların yaklaşık %90'ı neredeyse normal görme keskinliğine ulaşır, ancak görme kalitesi atak öncesi döneme tam olarak geri dönmeyebilir (17).

Kortikosteroidlerin azaltılması sonrasında nüks görülen hastalarda immünosupresif tedaviler önerilmektedir. Beş yeni biyolojik ajanın (eculizumab, inebilizumab, satralizumab, tocilizumab ve ublituximab) NMOİH'nin tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (44). Retrospektif dizayn edilmiş güncel gözlemsel bir çalışma da Rituximab tedavisinin NMOİH nükslerinin sıklığını azaltmada etkisi araştırılmıştır (49). Bu çalışmada 5 yıl boyunca rituximab tedavisinin NMOİH'li hastalarda nükslerin sıklığını sürekli olarak azalttığı rapor edilmiştir.

MOG veya aquaporin 4'e karşı antikorlarla ilişkili optik nevrit ve KRION idame tedavisinde azatioprin, metotreksat, mikofenolat, rituksimab, immünoglobulin ve plazma değişimi kullanılan diğer immünosüpresif stratejileri oluşturmaktadır (44, 50). Hastaların tedavi sonrası rehabilitasyon süreci ve izlemi; görme fonksiyonunun geri kazanılmasına, MS gelişimi, tekrarlaması veya ilerlemesine odaklanmaktadır. Görme ile ilgili rehabilitasyon süreci, özellikle görme ile ilgili fonksiyonları tam olarak

düzelmeyen hastalarda görme egzersizleri, adaptif cihazları veya düşük görüş yardımcılarını içermektedir (51).

Son olarak, geçici de olsa görme kaybının hastaların ruh sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceği için ON hastalarına psikolojik destek sunulmalıdır (51).

2.1.8. ON Alt Tipleri ve Sınıflandırma

Yayınlanan bir konsensüs raporunda; ON'in bir infeksiyon, aşı veya geniş spektrumlu bir hastalığın sonucunda oluşmasına; yüksek olasılıkla MS, NMOİH veya MOGİH ilişkili olmasına ve başvuru anında optik sinirde izole bir patoloji varlığına göre alt sınıflandırmalar yapılmıştır. Alt sınıflandırma oluşturulurken, etkilenen anatomik yapılar, immünolojik biyobelirteçler, kronolojik klinik özellikler, OKT ve MRG bulguları birlikte değerlendirilmiştir. ON alt tipleri Tablo 3'te sunulmuştur (44).

Tablo 3. Optik Nevrit Alt Tipleri (44).

ON alt tipi	**Açıklama**
ADEM-ON	Akut demiyelinizan ensefalomyelit ilişkili ON. Çocuklarda eş zamanlı, bilateral, tipik olarak enfeksiyon veya aşı sonrası,
AQP4-ON	Aquaporin 4 antikoru ilişkili ON. Tanı aquaporin 4-antikor testi gerektirir. İzole AQP4-ON, NMOİH spektrumunun bir formudur.
CRMP5-ON	Collapsin response mediator protein 5 ilişkili ON. Tanı, prelaminar ON'te CRMP5 antikor testini gerektirir.
MOG-ON	Myelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili ON. Tanı için pozitif MOG-antikor testi gereklidir. İzole MOG-ON, MOGİH'in bir formudur.
MS-ON	Multipl sklerozla uyumlu MRG veya BOS bulguları varlığında klinik izole sendromun ilk sunumu; multiple skleroz ilişkili ON. Ayrıca MS relapsları ilişkili olabilir. İzole MS-ON, MS'in bir formudur.
SION	Tek izole ON; tek optik nevrit atağıdır. Optik sinirle sınırlı ve bilinen ON ilişkili otoantikorlar negatiftir.
RION	Tekrarlayan izole ON, optik nevritin spontan tekrarlamasıdır. Optik sinirle sınırlı ve bilinen ON ilişkili otoantikorlar negatiftir.

KRION	Kronik tekrarlayan inflamatuar optik nöropati. Tanı ON relapslarını önlemek için kullanılan immünosüpresif tedaviye bağımlılığın gösterilmesini gerektirir.
Prelaminar ON	ON'in en erken tezahürü, miyelinsiz retinal aksonları ve ganglion hücre katmanını içerir ve prelaminar optik sinirle sınırlıdır. Akut olarak, MRG retrobulber optik sinirde bir anormallik göstermez. Prelaminar ON, ON'in tüm alt formlarına uygulanan anatomik temelli bir tanımlamadır.
PPON	Primer progresif ON. Tanı için progresif atrofi veya progresif görme kaybı veya her ikisinin de >12 ay sürmesi gerekir. PPON tanısı zamana dayanır ve relapslar ile seyreden hastalık tablosu dışında progresif özellik gösteren tüm ON alt formları için kullanılır.

2.1.9. ON ile Seyreden Hastalıkların Klinik Ayrımı

İzole ON, MS'in yaygın bir bulgusudur. Tipik izole akut ON'u olan hastaların yarısında uzun süreli takip sonrasında MS tanısı almaktadır. MS'e dönüşüm riskinin, izole ON atağından sonraki ilk birkaç yıl içinde en yüksek olduğu bildirilmektedir (3). Ülkemizde çocuk ve adolesan dönemde ON tanısı alan hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada; 279 ON tanısı ile izlenen hastaların sadece 2'si ilk yılın sonunda MS tanısı almıştır. İzlemin devamında 29 hastaya ikinci yılda MS tanısı konulmuş ve sırasıyla 3-6 yıl takip sürecinde sırası ile 24, 8, 9 ve 5 hastaya daha MS tanısı konulmuştur (52).

MS ilişkili ON tipik olarak genç erişkinlerde, daha sık olarak kadınlarda ani monoküler görme kaybı ve göz ağrısı ile ortaya çıkmaktadır. Her türlü görme alanı defekti gelişmekle birlikte, en sık santral skotom ya da generalize sensivite azalması gözlenir. Görme, görme keskinliği ve görme alanındaki daralmalar ile orantısız bir şekilde etkilenmektedir. Hastaların üçte ikisinde retrobulber ON gözlenirken, üçte birinde optik disk ödemi izlenir. Optik disk ödemine hemoraji eşlik etmez ve ON saptanan gözde RAPD izlenir. Görmede genel olarak oldukça iyi düzeyde bir iyileşme olmasına rağmen hastalar genellikle kalıcı kontrast duyarlılığı ifade ederler (3, 19).

MS’de göz hareketlerinde anormallik son derece sık görülen bir durumdur. Hastaların üçte birinde hastalığın seyri sırasında bir noktada çift görme bulgusu gözlenir. Tek ya da çift taraflı bakış kısıtlılıkları MS’te yaygın görülen bir belirti olan diplopi ile birlikte olabilir. Tek taraflı veya bilateral olarak ortaya çıkabilen internükleer oftalmopleji MS hastalığında sık gözlenir. Mediyal longitudinal fasikülün tutulması sonucunda gelişen internükleer oftalmopleji ile karakterizedir ve anormal yatay göz hareketleri, ipsilateral gözde addüksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan nistagmus MS’de sık görülen bir diğer göz bulgusudur (53, 54).

NMOİH, esas olarak optik sinirleri ve omuriliği etkileyen akut inflamatuar demiyelinizan bir hastalıktır. NMOİH ve MS'deki ON, başlangıç prezentasyonları oldukça benzerdir. Ancak, NMOİHilişkili ON, MS'den daha şiddetli ve yıkıcıdır ve bu nedenle doğru teşhis önem arz etmektedir. NMOİH'li hastaların %85'inden fazlasında, atak ON, transvers miyelit veya her ikisinin birlikte görülmesi şeklinde tekrarlamaktadır ve vakaların yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde felç veya körlük gelişmektedir. NMOİH ve MS ilişkili tablonun farklılıkları Tablo 7’de sunulmuştur (2).

Tablo 4. NMOİH ve MS Ayırıcı Tanısı (2).

Özellik	**NMOİH**	**MS**
Bilateral etkilenme	Çoğunlukla	Nadir
Görme kaybının ciddiyeti	Fazla, daha az iyileşme	Az, daha fazla iyileşme
MRG ak madde lezyonları	Nadiren	Çoğunlukla
Transvers myelit	Spinal MRG’de genellikle ≥3 omurilik segmentini tutulumu	2 vertebra korpusunu aşmayan omurilik segmenti tutulumu
Omurilik ve optik sinir dışı tutulum	Nadir	Çoğunlukla

Doku yıkımı ve kavitasyon		MS'den daha fazla	NMO'dan daha az
BOS analizi	OKB	Nadiren	Sıklıkla
	Protein yüksekliği	MS'den yüksek	NMO'dan düşük
Tedavi	DMD	Etkisiz daha da kötüleşiyor	Etkili
	Steroid	İlk seçenek tedavi	İlk seçenek tedavi

NMOİH ilişkili ON'in tipik demiyelinizan ON'den ayıran özellikler: İleri yaşta başlangıç, Afro-Karayip ve Doğu Asyalı olanlarda sık görülme, bilateral ON'in daha sık görülmesi, steroide yanıtsız ataklar olabilmesi ve sıklıkla ataklarla seyretmesi, MR görüntülemede tipik MS lezyonları olmadan uzun optik sinir segmentlerinin, optik kiazmanın, hipotalamusun veya beyin sapının tutulumu bulgularıdır. Ayrıca NMOİH'nin myastenia gravis, sistemik lupus eritamatozus, Sjögren sendromu ve çölyak hastalığı dahil olmak üzere diğer otoimmün bozuklukların birlikteliği bulunmaktadır (3).

MS ve NMOİH ilişkili ON tablosundaki kadın predominansında farklı olarak MOGİH'de kadın ve erkeklerde birbirine daha yakın oranda görülmektedir. MOGİH ilişkili ON'lu hastalarda yüksek oranda, sıklıkla şiddetli ve sinir lifi tabakası kanamalarının da eşlik ettiği disk şişmesi görülmektedir. MOGİH ilişkili ON, nispeten yüksek oranda bilateral, eş zamanlı, tekrarlayan ve/veya kronik tekrarlayan ON ile ilişkilidir. MOGİH ilişkili ON'i ayırt eden MR özellikler arasında özellikle anterior segmentte, perioptik orbital yağa uzanan perinöral kontrastlanma ve NMOİH ilişkili ON'de olduğu gibi, uzun optik sinir segmentlerinin tutulumu yer almaktadır (46, 55).

MOGİH tablosu içerisinde ON erişkinde en sık rastlanan klinik bulgudur. Benzer şekilde çocuklarda da ADEM eşlik etsin etmesin ON sık görülmektedir (46). Optik disk ödemi hastaların en az yarısında saptanan bir bulgudur. Bilateral tutulum diğer ON nedenlerinden daha sık görülmektedir. Relapslar %30-50 hastada gelişmekte ve genellikle tek taraflı gözlenmektedir. MOGİH ilişkili ON, tarihsel olarak kronik tekrarlayan inflamatuar optik nöropati olarak sınıflandırılan vakaların en az dörtte

birini oluşturmaktadır. Bu tabloda steroid azaltma sonrası tekrarlama önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir (3). Steroid sonrası görme keskinliğinde düzelme genellikle tam veya tama yakın olarak bildirilmektedir (46).

NMOİH ilişkili ON'te olduğu gibi, MOGİH ile ilişkili ON için akut atak tedavisi steroidler ve plazmaferezi içermekte, uzun süreli tedavi ile nüks önleme için mikofenolat mofetil, azatioprin ve rituksimab yer almaktadır. Ancak, MOG-IgG seropozitifliği saptanan tüm hastalarda uzun süreli immünosüpresyonu gerektirmeyebilmektedir ve ilk ON atağından sonra MS ve NMOİH gelişimi için negatif öngörü değeri olarak değerlendirilir. Tablo 8'de MS, NMOİH ve MOGİH ilişkili optik sinir tutulumunun ayırt edici özellikleri özetlenmiştir (3).

Tablo 5. MS, NMOİH ve MOGİH ilişkili ON Ayırt Edici Özellikleri (3).

Özellik	**MS**	**NMOİH**	**MOGİH**
• Cinsiyet	• Kadın>Erkek	• Kadın>Erkek	• Kadın=Erkek
• Lateralite	• Unilateral	• Sıklıkla bilateral	• Sıklıkla bilateral
• Optik sinir tutulumu	• Retrobulbar, kanaliküler	• İntrakraniyal, kiyazmal	• Retrobulbar, perinöral
• Lezyon uzunluğu	• Kısa segment	• Uzun segment	• Uzun segment
• Optik disk ödemi	• 1/3 vaka, kanama yok	• Nadir, kanama yok	• 2/3 vaka, kanama ile
• Görme kaybı	• Değişken, inkomplet	• Ciddi	• Ciddi
• Tipik iyileşme	• Çok iyi	• Sıklıkla kötü	• Genellikle iyi
• Rekürrens	• Monofazik	• Sıklıkla rekürren	• Kronik relaps, rekürren
• Beyin ve spinal kord tutulumu	• Yaygın, periventriküler subkortikal	• Yaygın, hipotalamik, area postrema, posterior fossa,	• Sık değil, ADEM benzeri, beyin sapı, derin gri madde

KRION tekrarlayan, idiyopatik bir optik nevrittir ve nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. KRION klinik prezentasyonu, tek taraflı veya iki taraflı optik nöropati, şiddetli ve kalıcı ağrıyı takiben subakut görme kaybı ile karakterizedir. Her iki optik sinir de etkilenmekte ve ataklar arası günlerden yıllara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (12).

Hastalık seyrinde orbital ağrı ve/veya göz hareketleriyle ağrı sıklıkla mevcuttur. KRION tablosunun en belirleyici özelliği, steroid tedavisine hızlı ve mükemmel yanıt vermesi, ancak steroidlerin kesilmesinden veya azaltılmasından sonraki haftalar veya aylar içinde nükslerle birlikte steroid bağımlılığı geliştirmesidir (10). KRION en az bir nüksle teşhis edilebilir ve immünosüpresiflere bağımlılık temel bir bulgu olarak değerlendirilir (12).

2.2. MULTİPLE SKLEROZ

2.2.1. Tanım

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde öncelikle beyaz cevherin etkilendiği, bununla birlikte korteks ve derin gri cevheri de tutan, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır (13). MS genellikle genç yetişkinleri etkileyen beyaz ve gri madde boyunca fokal demiyelinizan plaklar ve yaygın nörodejenerasyon ile karakterize ilerleyici otoimmün bir klinik tablodur (56).

MS'in nörolojik ve oftalmolojik bulgularının birlikte ve sistematik olarak tanımlanması, Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında yapılmıştır (57). Charcot; klinik gözlemleri sonucunda daha sonraları "Charcot triadı" olarak ifade edilecek nistagmus, dizartri ve ataksiyi tanımlamış, bu hastaların otopsilerinde "sclerose en plaque" şeklinde tanımlanan patolojik lezyonları ifade etmiştir. İnflamasyon, demiyelinizasyon ve gliozisi açıkladığı bu klinik tablo daha sonrasında MS olarak literatüre geçmiştir (58).

2.2.2. Epidemiyoloji

MS genç yetişkinlerde daha sık saptanan bir hastalıktır. Hastaların en 3'te 2'sinde ilk bulgu 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkmakta, 10 yaş öncesinde ve 60 yaş sonrasında ilk bulgu oldukça nadiren oluşmaktadır. Hastalık kadınlarda erkeklerden 2 veya 3 kat kadar daha fazla gözlenmekte, kadınlarda erkeklerden birkaç yıl önce ilk bulgu gelişmektedir (59, 60).

MS, genç erişkinlerde travma sonucunda oluşmayan engelliliğin en sık nedeni olarak bildirilmektedir. Dünyada 2.8 milyondan fazla MS hastası bulunduğu ve global prevalansının 100.000 kişide 35.9 olduğu belirtilmiştir (61).

MS insidansının ülkelere göre farklılık gösterdiği, beyaz ırkta ve Avrupa kökenli popülasyonlarda daha sık, tropikal bölgelerde ise daha nadir görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle Kuzey Amerika, Kanada, Kuzey Avrupa, İsrail, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya gibi bölgelerde MS sıklığının arttığı, insidansının 1000 kişi başına 3 ve üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (62).

Güncel çalışmalar ülkemiz ve çevresinde yer alan diğer ülkelerde de MS prevalansının arttığını bildirmektedir (63). Ülkemizde yürütülen resmi hastalık verilerine dayanan, MS tanısı alan hastaların dahil edildiği bir çalışmada ülkemizdeki MS prevalansının 100 000'de 96,4 olduğu rapor edilmiştir (64).

2.2.3. Etiyoloji

MS etiyolojisinde genetik faktörler ile birlikte çevresel faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Genetik orjinin araştırıldığı MS ile ilişkili çalışmalar 200'den fazla polimorfizmin etiyolojide rol aldığını göstermektedir. MS riskinin özellikle majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) belirli sınıf I ve sınıf II alelleri, bunlar içerisine de HLADRB1 lokusunun önemi vurgulanmaktadır. HLA-DRB1 allellerinin önemli bir bölümünde promotör bölgede bulunan bir D vitamini yanıt parçasının (vitamin D response element - VDRE), D vitamini çevresel farklılıklarının MS riskini belirlemede rol oynadığını düşündürmektedir (65, 66).

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalar, MHC sınıfında olmayan bazı gen gruplarının (CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 ve TNFRSF1A gibi) MS riski ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir (67, 68).

MS insidansının farklı toplumlarda farklılık göstermesi önceleri ırksal nedenler ile ilişkilendirilmiş, daha sonrasında ise ülkelerin coğrafi konumlarının belirleyici olabileceği tartışılmıştır. Yapılan çalışmalarda MS prevalansının güneyden kuzeye doğru arttığı bildirilmiştir. Coğrafi konumun MS insidansına etkisinin güneş ışığına maruz kalma ve/veya D vitamini etkisi ile olabileceği en çok araştırılan faktörlerin başında gelmektedir (69, 70).

Birçok enfeksiyoz etken ile MS patogenezi arasında ilişki varlığı araştırılmış, MS hastalarında Ebstein-Barr virüs (EBV) nükleer antijenine (EBNA-1) karşı tespit edilen yüksek antikor titreleri nedeni ile EBV ön plana çıkmıştır. MS hastalarının tamamında geçirilmiş EBV enfeksiyonu tespit edilmiş, görülmüştür. Bu virüs astrosit, mikroglia ve B lenfosit invazyonu, EBNA-2 aracılığıyla gen ekspresyonu yapmakta ve MS immünpatogenezine katkı sunmaktadır. EBV direk invazyon, moleküler benzerlik ve çapraz antijenik reaksiyonu baz alan immünolojik açıklamaların özellikle HLA-DRB1*15 alleli taşıyanlarda rol oynadığı düşünülmektedir(71, 72).

MS ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar; çocukluk ve ergenlik dönemi obezitesi, sigara kullanımı, tütün dumanı ve diğer solvent dumanı maruziyeti, hava kirliliği ve hormonal değişikliklerin rolü olabileceğini vurgulamaktadır (13, 59).

2.2.4. İmmünopatogenez

MS hastalığının klinik spektrumunun oldukça değişkenlik göstermesi birden fazla immün mekanizmanın rol oynadığı ile açıklanabilmektedir. MS immünopatogenezi için en kabul gören teori otoreaktif T lenfositlerin timik delesyondan kurtulması ve periferik inflamatuar süreci tetiklemesidir. Artan proinflamatuar yanıt (Th1 ve Th17 yanıtı) immün sistemin aşırı yanıtına (disregülasyon) ve periferik immün aracılı yıkıma neden olmaktadır. Periferik dolaşımdaki otoreaktif hücreler kan-beyin bariyerini aşarak miyelin ve

oligodendrositlerin zarar görmesine, sonuçta MSS'de inflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve nöroaksonal hasar oluşmasına yol açmaktadır (13, 73).

MS immünopatogenezinde B lenfositlerin rolü anlaşılmıştır. Hastaların BOS-OKB pozitifliğinin olması, anti-CD 20 monoklonal antikor tedavisinin yararları B lenfositlerin immünpatogenezdeki rolünü desteklemektedir (73-75).

MSS'de yer alan tersiyer foliküler hücrelerin MS inflamatuar sürecinde aktive olması, bu hücrelerin nörotoksik ve inflamatuar mediyatörlerin salınmasına neden olarak aksonal hasar ve nörodejenerasyona katkı sunması MS seyrinde doğal immün sisteminde rolü olduğunu desteklemektedir (73, 76).

2.2.5. Klinik Bulgular

MS genellikle 20-30 yaşlarındaki genç erişkinlerde, tek taraflı optik nevrit, parsiyel miyelit, duyusal bozukluklar veya birkaç gün içinde gelişen internükleer oftalmopleji gibi beyin sapı sendromları bulguları ile seyreden bir hastalıktır (77). Nörolojik fonksiyonların etkilendiği dönemleri, ataklar veya nüks ile karakterizedir. Atakların neden olduğu belirti ve bulgular nörolojik tutulum alanına bağlı olarak hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastalarda en sık saptanan belirti ve bulgular; hemiparezi, hemihipoestezi, güçsüzlük, monoküler ağrılı görme kaybı, yürüme bozuklukları, kognitif bozukluklar, dengesizlik, mesane disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluklarıdır (78).

MS hastalarının %15-20'sinde ilk klinik atak olarak ON gelişmekte ve hastaların büyük bir bölümünde hastalık seyri sırasında optik sinir tutulumu gelişmektedir (79). MS ilişkili ON; tipik olarak genç erişkinlerde ve sıklıkla kadınlarda, ani gelişen monoküler görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrı ile ifade olur (80). Hastalığın erken dönemlerinde hastalar göz ağrısından şikayetçidir ve genellikle ekstraoküler hareketlerle ağrı belirgindir. Görme keskinliğinde azalma 2 haftaya kadar devam etmektedir. Her türlü görme alanı defekti saptanmakla birlikte, en sık santral skotom görülmektedir. Tipik olarak MS ilişkili ON'te renkli görme de etkilenmektedir. Ancak renkli görme, görme keskinliği ve görme alanındaki daralma düzeyi ile orantısızdır. Hastaların üçte ikisinde retrobulber ON, 3'te 1'inde optik disk

ödemi gözlenir. ON saptanan gözde RAPD gözlenmekte, bu bulgu retrobulber olan ve dolayısıyla normal görünen optik sinir başlarına sahip hastaların tanısında önem arz etmektedir. Vakaların %90'ından fazlasında görme keskinliğinin, 6 ay içinde kendiliğinden en az 20/40'a ve daha fazlasına çıktığı gözlenir. Görmede genellikle tama yakın bir iyileşme gözlemlenmesine rağmen hastalar çeşitli düzeylerde kalıcı kontrast duyarlılığı kaybından şikayetçidir (78).

MS hastalarında nadir bir göz tutulumu olarak üveit gelişimi görülebilmektedir. Hastaların %1'inden azında üveit gelişmekle birlikte MS hastaları üveit riski genel toplumdan yaklaşık 10 kat daha yüksektir (54, 81).

MS'de okülomotor yolakların tutulumu sonucunda göz hareketlerinde anormallik sık görülen bir bulgudur. Hastaların yaklaşık 3'te 1'e kadarı MS seyri sırasında bir noktada çift görme geliştiğini ifade etmektedir. Diplopi ile birlikte tek ya da çift taraflı bakış kısıtlılığı gelişebilmektedir. Tek taraflı veya bilateral internükleer oftalmopleji MS seyri sırasında gelişebilmekle birlikte genellikle iyi huylu ve asemptomatiktir (54).

MS 4 farklı klinik tipte prezente olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın klinik seyrinin tanımlanması hastalığın prognozunu belirleme ve tedavi seçeneklerine karar vermede önem arz etmektedir. MS klinik tipleri (82);

1. Klinik İzole Sendrom (KİS): Aşağıda kısaca özetlenmiş maddeler ile karakterize ilk klinik atak KİS olarak tanımlanmaktadır.
    - MSS'de fokal veya multifokal inflamatuar demiyelinizan süreç ile uyumlu semptomlarla monofazik klinik atak,
    - Atak en az 24 saat devam etmeli, atak sırasında enfeksiyoz patoloji olmamalı,
    - Tipik MS nüksü ile karakterize olmasına rağmen MS tanısı olmayan hastada saptanmalıdır.

2. Relapsing Remitting MS (Tekrarlayan ve düzelen MS, RRMS): Gençlerde hastalık başlangıcında en sık gözlenen MS tipi olarak rapor edilmektedir. Ataklar arasında MS progresyonunun minimal düzeyde olduğu, tam iyileşmenin

gözlenebildiği bildirilmektedir. Ancak şiddetli atak sonrasında kalıcı sekellerinde görülebildiği MS tipidir. İlk tanıda hastaların % 85-90'ını oluşturur (83).

3. Primer Progresif MS (Birincil ilerleyen MS, PPMS): Hastalık sürecinde iyileşmelerin ve plato dönemlerinin görüldüğü, bazı vakalarda ağır seyretse de çoğunlukla sinsi ve progresif seyreden bir tablodur. İlk tanı sürecinde hastaların %10 PPMS tanısı almaktadır. Ancak BOS bulguları ve nöro-görüntüleme teknikleri ile RRMS'ten ayırt edilmesi güçtür ve tanı detaylı öykü sonrasında retrospektif olarak konmaktadır. Tanı biraz daha ileri yaşta, ortalama 40 yaş civarında konulmaktadır. Bu yaştan sonra tanı alan hastaların yarında fazlasının PPMS oluşturmaktadır (83).

4. Sekonder Progresif MS (İkincil ilerleyici MS, SPMS): SPMS, ilk dönemlerinde ataklar ve iyileşme dönemlerini içermekte, sonrasında relaps, relapslar arasında minimal düzeyde remisyonlar ve platolar olsun veya olmasın giderek ağırlaşan bir klinik tablo olarak bildirilmektedir. MS sürecinde hastalığın RRMS'dan SPMS'e ne zaman dönüştüğü ile ilgili kesin kriterler yoktur. PPMS tanısında olduğu gibi detaylı öykü ve hastalık seyrinin sorgulanması ile tanı konulmaktadır (84).

Geleneksel olarak MS, tekrarlayan-düzelen, sekonder progresif ve primer progresif gibi kategoriler içerisinde sınıflandırılmaktadır. Ancak artan kanıtlar, MS klinik seyrinin bir süreklilik olarak ele alınması gerektiğini, kişiler arasında ve zaman içerisinde değişen patofizyolojik süreçlerin olduğunu göstermektedir (85).

2.2.6. Tanı

MS tanısında 2017 yılında revize edilen McDonald kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 6). MS için tek başına klinik bulgular yeterli kabul edilmemekte, klinik bulguları destekleyen nörogörüntüleme bulguları, BOS bulguları, serolojik bulgular, uyandırılmış potansiyeller ve OKT bulguları değerlendirilmektedir.

Tablo 6. Başlangıç Atak Dönemindeki MS Hastaları Tanısı için McDonald Kriterleri (86).

Atak	**Klinik uyumlu lezyon sayısı**	**Ek bulgular**
≥2 atak	≥2	Yok
≥2 atak	1 (farklı bir anatomik lokasyonda lezyon içeren önceki atağa dair net kanıt)	Yok
≥2 atak	1	Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ilave klinik atak veya MRG ile gösterilen uzayda yayılım
1	≥2	İlave klinik atak veya MRG veya BOS'a özgü oligoklonal bantların gösterilmesi ile zamanda yayılım
1	1	Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ilave klinik atak veya MRG ile gösterilen uzayda yayılım VE İlave klinik atak veya MRG veya BOS'a özgü oligoklonal bantların gösterilmesi ile zamanda yayılım

2025 yılı mart ayında yayınlanmış ‘Multipl Skleroz İçin Birleştirilmiş Tanı Kriterleri Setine Doğru’ isimli çok merkezli bir çalışmada PPMS şüphesi olan hastalarda, tek ve birleşik bir tanı kriteri setinin uygulanabilirliği araştırılmıştır (87). Bu çalışmada PPMS tanısı için değiştirilmiş RRMS zamanda yayılım kriterleri [(i) optik sinir lezyonları; (ii) ≥2 omurilik lezyonları; ve (iii) zaman içinde yayılma/pozitif beyin omurilik sıvısı olmaksızın yalnızca DIS kriterlerinin daha yüksek oranda karşılanması (≥3 bölgedeki lezyonlar) dahil olmak üzere] araştırılmıştır. Değiştirilmiş RRMS zamanda yayılım kriterlerinin PPMS tanısında iyi performans gösterdiği

vurgulanarak, McDonald kriterlerinde yapılacak revizyonlar ile MS için tek ve birleşik bir tanı kriteri setinin oluşturulabileceği önerilmiştir.

2.2.7. Tedavi

MS ataklar, remisyon ve nükslerle seyreden kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. MS için tedavi yaklaşımı atak tedavisi ve uzun süreli tedavi olarak iki şekilde uygulanmaktadır.

Atak tedavisi: Klinik atak; inflamatuar ve demiyelinizan süreç sonucunda, en az 24 saat devam eden, yeni nörolojik semptomların saptandığı bir kötüleşme dönemi olarak ifade edilebilir. Bu ataklar tedavi ile veya tedavisiz çoğu hastada tam veya tama yakın iyileşme ile remisyona girmektedir. Ancak bazı hastalarda atak tedavisi sonrası rezidüel defisit kalmakta, zaman içerisinde basamaklı bir progresyon gözlenebilmektedir (2, 19).

Yüksek doz intravenöz kortikosteroidler (örneğin, 5-10 gün boyunca günde 1 g/gün metilprednizolon) ve ardından oral prednizonun kademeli olarak azaltılması MS tedavisinde temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu tedavisi genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte, olası yan etkiler açısından kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, sedimentasyon ve CRP gibi akut faz reaktanları ile izlem uygulanmalıdır. Yüksek doz steroide yanıt vermeyen veya atak tedavisi sürecinde klinik kötüleşmesi devam eden olgularda terapötik plazma değişimi (plazmaferez) ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (2, 19).

Hastalık aktivitesini modifiye eden tedaviler;

MS uzun dönem tedavisinde çeşitli immünmodülatör veya hastalık modifiye edici ajanlar (DMT) önerilmektedir. MS ilk basamak tedavisinde, interferonlar ve glatiramer asetat ilk onaylanan ilaçlardır ve MS'in relaps sıklığını orta düzeyde azaltmaktadır. Ayrıca, birincil lenfoid organlarda adezyonu bloke eden monoklonal antikorlar (natalizumab) veya lenfositleri sekestre ederek (sfingozin-1-fosfat [S1P] reseptör modülatörleri fingolimod, siponimod ve ozanimod) MSS'ye lenfosit erişimini önleyen yaklaşımlar söz konusudur. Anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab ile

ardından geliştirilen ocrelizumab ve ofatumumab B hücre aracılı humoral bağışıklığı baskılayarak etki etmektedirler. Dimetil fumarat ise nükleer faktör benzeri yol 2 (nrf2) aktivasyonu yaparak anti-inflamatuar ve sitoprotektif etki ile yararlı olmaktadır (2, 13). Alemtuzumab, özellikle B ve T hücreleri olmak üzere CD52+ hücrelerin yıkımını hedefleyen bir monoklonal antikordur. Alemtuzumab, dünyada birçok ülkede RRMS ve SPMS tablolarının tedavisi için kullanılmaktadır (88).

2.3. NÖROMYELİTİS OPTİKA İLİŞKİLİ HASTALIK (NMOİH)

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Nöromiyelitis Optika İlişkili Hastalık (NMOİH), MSS'nin kronik, otoimmün ve inflamatuar özellikte, ağırlıkla spinal kord ve optik sinir tutulumu ile seyreden, immünopatolojisinde astrosit kaybı, sekonder demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun izlendiği bir grup hastalığı tanımlamaktadır (89). Önceleri MS tanısı altında değerlendirilen olgular, 2004 yılında astrositler üzerinde eksprese edilen aquaporin 4 (AQP4) antijenine karşı gelişen antikorların (Anti-AQP4) saptanması ile patogenez ve hastalıkla ilgili detaylı bilgiler elde edilmiştir. Ancak tipik olarak NMOİH kliniğini ve bulgularını destekler verilere ulaşılmasına rağmen göstermesine rağmen bazı hastalarda (yaklaşık hastaların %10-40'ında) AQP4 antijenine karşı antikor saptanamamıştır (90). Artan veriler ışığında NMOİH başlığında AQP4 antikor negatifliğini (seronegatif olgular) de içerecek şekilde tanı kriterleri düzenlenmiştir (91).

NMOİH tanı kriterlerini karşılamakla birlikte Anti-AQP4 antikoru negatif olan bazı hastalarda myelin oligodentrosit glikoproteinine (MOG) karşı antikorların saptandığı bildirilmiş ve bu olguların demografik ve klinik olarak anti-AQP4 antikoru pozitif olgulardan farklılık gösterdiği rapor edilmiştir (92). NMOİHprevalansının dünya genelinde 100.000 kişide 0,7-10 arasında değiştiği bildirilmektedir (93). Epidemiyolojik çalışmalarda Asya ve Afrika ırklarında hastalığın görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (94). NMOİH'nin herhangi bir yaşta görülebileceği bildirilmesine rağmen, ortalama hastalık başlangıç yaşı AQP4 antikoru pozitif hastalar, seronegatif hastalar ve MOG antikoru pozitif hastalar için sırası ile

40, 38,5 ve 31 olarak rapor edilmiştir (95). AQP4 antikoru pozitif olgular belirgin şekilde kadınlarda daha sıktır ve kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Seronegatif (K/E=2/1) ve MOG antikoru pozitif vakalarda (K/E=1/1) ise bu oran AQP4 antikoru pozitiflere göre belirgin şekilde düşüktür (95, 96).

2.3.2. Etiyoloji

Hastalık insidansının coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermesi, ayrıca ailevi yatkınlık göstermesi, etiyopatogenezde genetik temellerin olabileceğini düşündürmektedir. Otoimmün hastalıklarda sıklıkla araştırılan "Human Leukocyte Antigen" (HLA) genleriyle ilgili yapılan çalışmalarda HLA-DRB1 ve HLA-DQB1'in NMOİH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (97). NMOİH patogenezinde rolü olan AQP4 genindeki polimorfizmlerin de hastalık gelişiminde rolü olabileceği tartışılmaktadır (90).

Hastalıkla ilişkili çevresel faktörler arasında aktif B hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve bu hücrelerde apoptozisi indüklediği bilinen vitamin D düzeyi yer almaktadır. 25(OH)D3 düzeyinin NMOİH vakalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında düşük olduğu, akut dönemde remisyon dönemine göre düşük olduğu, vitamin D düzeyi ile özürlülük skorları arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir. Ancak neden sonuç ilişkisinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (98). Aktif sigara kullanımı veya pasif maruziyetin rolü olabileceği bildirilmektedir (99). NMOİH gelişimi ve nüksleri ile ilişkili bir enfeksiyon etkeni net olarak gösterilememiştir (100).

2.3.3. İmmünopatogenez

AQP4 antikorunun (AQP4-IgG) keşfedilmesi NMOİH patogenezinin anlaşılmasında oldukça önemli olmuştur (90). AQP4; astrositik ayaklarında, omurilik gri cevheri, periakuaduktal ve sirkumventriküler organ bölgelerinde yüksek oranda bulunan bir su kanalı proteinidir. NMOİH patofizyolojisinde B lenfositler, T lenfositler ve doğal immünite yapıları birlikte görev almaktadır. Periferik olarak sentezlenen AQP4-IgG kan beyin bariyerini geçerek, plazma membran depozitlerinin oluşmasına, hem kompleman membran atak kompleksi ilişkili sitotoksisiteye hem de

doğal öldürücü hücrelerin varlığında antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteye neden olmaktadır (101).

Histopatolojik incelemelerde NMOİH olgularında MSS'de yer alan damar çevresinde IgM, IgG ve kompleman depozitleri ile granülosit, B lenfosit, T lenfosit ve makrofaj/mikroglia infiltrasyonu içeren lezyonlar saptanmıştır (102).

2.3.4. Klinik Bulgular

NMOİH, ciddi görme kaybına yol açan tek taraflı veya bilateral olabilen optik nevrit ile motor, duysal ve sfinkter fonksiyon bozukluğuna neden olabilen transvers miyelit ataklarını içeren tekrarlayan bir seyir göstermektedir. NMOİH büyük bir oranda multifazik seyretmekte, optik nevrit ve transvers miyelit atakları eşzamanlı veya birkaç gün ara ile oluşmaktadır (17). ON görme kaybı ve oküler hareketlerde ağrı ile karakterizedir. Eş zamanlı olarak gelişen bilateral ON, optik kiazma tutulumu, altitudinal ağır görme kaybı gelişmesi (20/200 ya da daha düşük) NMOİH için karakteristiktir. Tek taraflı ON ile başvuran olgularda günler ya da haftalar sonra diğer gözde ON gelişebileceğinden tekrarlayan oftalmolojik muayene gerekmektedir. MS ilişkili ON'e göre daha fazla sekel geliştiği bildirilmektedir (28).

Spinal kord tutulumu ise çoğunlukla 3 ya da daha fazla segmentin etkilendiği, paroksismal tonik spazmların eşlik etiği inflamatuar bir miyelit tablosudur. Klinik bulguları hafif duysal yakınmalardan parapleji ve tetraplejiye, mesane-bağırsak disfonksiyonuna kadar farklılık arz etmektedir. Santral kord ön planda tutulmakta, olguların %70'inden fazlasında santral gri maddeye uzanan lezyonlar saptanmakta ve kronik süreçte spinal kord atrofisi gelişmektedir (28).

2.3.5. Tanı

NMOİH tanısı; 2015 yılında revize edilen çekirdek klinik bulgular, MRG bulguları ve AQP4-IgG saptanmasına göre oluşturulan tanı kriterleri ile yapılmaktadır (91). NMOİH tanı kriterleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. NMOİH Tanı Kriterleri

AQP4-IgG pozitif NMOİH tanısı

1. En az 1 çekirdek klinik bulgu
2. AQP4-IgG test pozitifliğinin gösterilmesi (mümkünse hücre bazlı yöntemle)
3. Alternatif diğer tanıların dışlanması

AQP4-IgG negatif veya antikor durumu bilinmeyen NMOİH tanısı

1. Bir veya birden fazla klinik atak sonrası gelişen en az 2 çekirdek klinik bulgu ve aşağıdaki tüm kriterlerin karşılanması
   a. ON, LETM veya area postrema sendromundan en birinin varlığı

   b. Uzayda yayılım (2 veya daha fazla çekirdek klinik bulgu)

   c. Ek MRG kriterleri varlığı
2. AQP4-IgG testinin negatif sonuçlanması veya yapılamaması
3. Alternatif diğer tanıların dışlanması

Çekirdek klinik bulgular

1. Optik nevrit
2. Akut miyelit
3. Area postrema sendromu: Açıklanamayan hıçkırık veya bulantı-kusma atakları
4. Akut beyin sapı sendromu
5. NMOİH uyumlu diensefalik MRG bulguları ile birlikte semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik sendrom
6. NMOİH uyumlu diensefalik MRG bulguları ile birlikte semptomatik serebral sendrom

AQP4-IgG negatif veya antikor durumu bilinmeyen NMOİH tanısı için ek MRG kriterleri

1. Akut optik nevrit için MRG ile aşağıdakilerin gösterilmesi:
   a. Normal bulgular veya sadece nonspesifik beyaz cevher lezyonları

   VEYA

   b. T2-FLAIR hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyonun optik sinirin en az ½'si uzunluğunda olması veya optik kiazmayı kapsaması
2. Akut miyelit için MRG ile aşağıdakilerin gösterilmesi;
   a. İntrameduller lezyonun en az 3 vertebral segment boyunca kesintisiz olarak uzanması VEYA
   b. akut miyelit atağı tarifleyen hastada en az 3 vertebra segmenti boyunca fokal spinal kord atrofisi görülmesi
3. Area postrema sendromu: MRG'de dorsal medulla /area postrema lezyonları
4. Akut beyinsapı sendromu: MRG'de periependimal beyinsapı lezyonları

AQP4-IgG: Aquaporin-4 İmmunglobulin-G, NMOİH: Nöromiyelitis Optika İlişkili Hastalık, ON: optik nevrit, LETM: Uzun segment miyelit (longutidunally-extensive transverse myelitis), MRG: magnetik rezonans görüntüleme

2.3.6. Tedavi

NMOİH tedavisi MS'de olduğu gibi atak tedavisi ve uzun süreli koruyucu tedavi olarak uygulanmaktadır.

Atak tedavisi: NMOİH relapslarının ciddi kalıcı sakatlık ile sonuçlanabilmesi nedeni ile atak tedavileri olabildiğince erken ve agresif şekilde başlanmalıdır. Geleneksel tedavi yaklaşımı yüksek doz intravenöz steroidlerin 3-7 gün boyunca yüksek doz uygulanmasını, ardından idame oral steroid tedavisine geçilmesini içermektedir. Bu tedavinin hastaların ancak %35'i kadarında tam düzelme sağlayabildiği bildirilmektedir. Plazmaferez uygulamasının ilk tedavi veya intravenöz steroidlerin sonrası kurtarma tedavisi olarak başlanabileceği, günaşırı 5-7 seans şeklinde uygulanabileceği belirtilmektedir. İstenilen tedavi yanıtının ve başarısının gözlenmediği olgularda IVIG tedavisinin (yükleme dozu 2 gr/kg şeklinde olup 3-5 gün içinde bölünerek) verilebileceği bildirilmektedir (28, 91).

Uzun dönem tedavi: NMOİH'nin kalıcı nörolojik sakatlığı riskinin yüksek olması nedeni ile tanı konulan tüm hastalara uzun dönem tedaviler önerilmektedir. Azatiyopurin (AZA) ve mikofenolat mofetilin (MMF) NMOİH'de nüks oranlarını azaltmada etkin olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bir monoklonal antikor olan Rituksimab ve IL-6 antagonisti olan tosilizumab, relaps oranını, relaps şiddetini azaltmada AZA ve MMF'den daha etkili olduğu bulunmuştur. İmmün mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla ekulizumab, inebilizumab, satralizumab ve ravlizumab gibi hedefe yönelik monoklonal antikorlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır (28, 89).

2.4. MİYELİN OLİGODENDROSİT GLİKOPROTEİN ANTİKORU (ANTİ-MOG) İLİŞKİLİ HASTALIK (MOGİH)

2.4.1. Tanım ve epidemiyoloji

Anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru (Anti-MOG) ilişkili hastalık (MOGİH); optik nevrit, transvers miyelit, akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM) ve kortikal ensefalit tablosu ile karakterize, MSS'nin nadir görülen inflamatuar demiyelinizan klinik tablosudur (103).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar MOG antikoru enjekte edilen hayvanlarda demiyelinizayon geliştiği gösterilmiştir (104). Bazı klinik çalışmalar sonucunda MOG antikorunun MS patofizyolojisinde rol oynayabileceği ifade edilmiş, ancak geniş seriler ile yapılan çalışmalarda MS hastalarının sadece %2'sinde MOG antikoru saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda MS tanısı alan hastalarda MOG antikorunun araştırılmaması önerilmiştir (105).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ADEM tablosu ile başvuran olgularda ve seronegatif NMOİH tanısı konulan hastaların bir bölümünde MOG antikoru izole edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda MOGİH, MS ve NMOİH'den ayrı bir tanım olarak literatürde yer almıştır (106).

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada MOGİH insidansının 1,6-3,4/100.000 olduğu belirtilmiş ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Hastaların önemli bir kısmının çocuklar olduğu, yaş aralığının 20-30 arasında ve erkek kadın oranın eşit olduğu bildirilmiştir (107).

2.4.2. İmmunopatogenez

MOG miyelin dış membranında bulunan ve ekstraselüler parçası immünglobulin özelliğinde bir glikoproteindir. Hücreler arası etkileşim, hücre adezyonu ve mikrotübül stabilizasyonunda görev aldığı kabul edilmekte ve miyelin immün sistem etkileşimini sağladığı düşünülmektedir. Ekstraselüler parçasının

immünglobulin özelliğinde immünojenik bir protein olması, antikor ve T hücre yanıtının hedefinde yer almasını sağlamaktadır (38).

Anti-MOG antikor üretiminin nasıl tetiklendiği tam olarak açıklanamamış, ancak otoimmün yanıtın periferik bağışıklık sistemi tarafından başlatıldığı kabul edilmektedir. Post infeksiyöz otoimmünite olası bir tetikleyici olarak düşünülmekle birlikte, henüz hastalığa özgü bir patojen veya enfeksiyon gösterilememiştir (38).

MOGİH tablosunun oluşabilmesi için MOG-IgG'nin yüksek düzeyde bulunması gerektiği (AQP4-IgG gibi kan beyin bariyerini bozamadığı için) yüksek kan düzeyi ile birlikte kan beyin bariyeri bozulduktan sonra MSS'ye geçebildiği kabul edilmektedir. Oligodendrositlerde hedef proteine bağlanmakta, MOG-spesifik CD4+T hücreler ve makrofaj aktivasyonu, proinflamatuar sitokinler ve B hücre kemokinlerinin salınımı gerçekleşerek, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon oluşmaktadır (38, 108).

2.4.3. Klinik bulgular

MOGİH tablosu içerisinde ciddi görme kaybı yaratabilen tek taraflı veya iki taraflı ON, ADEM, sfinkter disfonksiyonu meydana getirebilen transvers miyelit, serebral kortikal ensefalit ve beyin sapı ensefaliti gibi atak tipleri görülmektedir. Nöbetler, aseptik menenjit, NMDA-R ensefaliti, kraniyal sinir felçleri ve periferik sistem tutulumu nadir görülen diğer klinik bulguları oluşturmaktadır (38).

MOGİH'de optik sinir tutulumu tek taraflı veya bilateral görülebilmektedir. Optik sinirin ön kompartmanını tutulmakta ve genellikle papillit eşlik etmektedir. Gelişen ON atağı tedaviye rağmen tam iyileşmeyebilmekte veya steroid bağımlı olabilmektedir (109).

MOGİH tanılı hastaların yaklaşık yarısını 18 yaşından küçükler oluşturmaktadır. Çocuk yaş grubunda monofazik seyretme ve ADEM-benzeri prezentasyon daha sık bildirilmektedir (110).

2.4.4. Tanı

Hastalarda gözlenen MOGİH uyumlu klinik bulgular varlığında serum MOG-IgG antikorlarının saptanması ve 2023 yılında güncellenen tanı kriterleri ile MOGİH tanısını konulmaktadır (111). MOGİH tanısı için gerekli olan MOG-IgG testi endikasyonlarına ilişkin uluslararası tavsiyeler 2018'de bir konsensus raporu şeklinde yayınlanmıştır (103). Otoimmün etiyolojinin ön planda düşünüldüğü MSS demiyelinizasyonu olan hastalarda MOG-IgG testi için önerilen endikasyonlar aşağıda özetlenmiştir (103);

1. Monofazik veya tekrarlayan akut optik nevrit, miyelit, beyin sapı ensefaliti, ensefalit veya bunların kombinasyonu VE
2. Radyolojik olarak MSS demiyelinizasyonunun gösterilmesi veya optik nevrit öyküsü olan hastalarda MSS demiyelinizasyonu elektrofizyolojik (VEP) bulgularının gösterilmesi VE
3. Aşağıdakilerden en az biri;

   MRG;

   - Longitudinal spinal kord lezyonu
   - Longitudinal spinal kord atrofisi
   - Konus medullaris lezyonu, özellikle başlangıçta
   - Longitudinal optik sinir tutulumu
   - ON sırasında perioptik tutulum
   - ON, miyelit ve beyin sapı ensefaliti esnasında normal supratentoryel MRG saptanması
   - Beyin MRG'de anormal bulgular var ancak MS düşündürecek lezyon yok
   - Geniş, birleşme eğilimi gösteren ADEM-benzeri lezyonlar

   Fundoskopi;

   - ON sırasında belirgin papilödem, papillit, optik disk ödemi

   BOS;

   - Nötrofilik pleositoz veya >50 hücre/mm3
   - BOS-spesifik oligoklonal band yokluğu

Histopatoloji;

- İntralezyoner kompleman ve IgG birikimi görülen MSS demiyelinizasyonu
- Daha önce “patern 2 MS” tanısı

Klinik bulgular;

- Bilateral ON
- Rekürren ON
- ON sonrası ciddi rezidüel sekel bulgular
- Ciddi ve sık epizodlar halinde miyelit veya beyinsapı ensefaliti
- Miyelit sonrası sekel sfinkter veya erektil disfonksiyon
- ADEM, rekürren ADEM, multifazik ADEM veya ADEM-ON tanısı
- Akut solunumsal yetmezlik, bilinç değişikliği, davranışsal değişiklikler,
- Nöbetler
- Aşılama sonrası başlayan klinik
- Düzelmeyen kusma ve hıçkırık (area postrema sendromu)
- Eşlik eden NMDA-R ensefaliti (düşük kanıt)

Tedavi cevabı;

- İntravenöz steroid sonrası sık relaps veya steroid bağımlılığı
- MS tanısı almış hastalarda interferon veya natalizumab ile atak sayısının artması

2023 yılında güncellenen MOGİH tanısal yaklaşımı Tablo 8’de özetlenmiştir (111).

Tablo 8. MOGİH Tanı Kriterleri (111).

Antikor Özelliği	**Klinik Özellik**	
Belirgin antikor testi pozitif	Temel klinik özellikler	Optik nevrit Myelit Beyin sapı veya serebellar defisitler ADEM Serebral monofokal veya polifokal defisitler Serebral kortikal ensefalit (sıklıkla nöbet eşliğinde)
Düşük antikor pozitif, Serumda düşük pozitif veya negatif fakat BOS pozitif	Destekleyen bulgular	
	Optik nevrit	Bilateral eş zamanlı klinik tutulum Longitidunal optik sinir tutulumu (optik sinir uzunluğunun > 50%) Perinöral optik kılıf artışı Optik disk ödemi
	Myelit	Longitidunal yaygın myelit Santral kord lezyonları veya H bulgusu Konus lezyonu
	Beyin, beyin sapı ve serebral sendromlar	Supratentorial ve sıklıkla infratentorial beyaz cevherde çok sayıda iyi tanımlanmamış T2 hiperintens lezyon Derin gri madde tutulumu Pons, orta serebellar pedinkül veya medullayı içeren iyi tanımlanmamış T2 hiperintensitesi Kortikal lezyon (lezyonlu veya lezyonsuz ve üzerindeki meningeal kontrastlanma ile birlikte)
	Multipl skleroz dahil diğer tanıların dışlanması	Evet

2.4.5. Tedavi

Atak tedavisi: Atak tedavisinde steroidler kullanılmakta ve çoğunlukla steroide iyi cevap alınmaktadır. Ancak steroid kesildikten sonra kötüleşme görülebilmesi, uzun dönem tedavi etkisi başlayana kadar oral steroid tedavisine devam edilmesi gerekebilir. Steroidlere dirençli olgularda plazmaferez önerilmektedir (38).

Uzun dönem tedavi: Hastaların yaklaşık %50'sinde monofazik tablo görülmesi nedeni ile uzun dönem tedavi her hastada önerilmemektedir. Ataklı seyir gösterenlerde AZA ve MMF MOGİH tedavisinde en çok kullanılan oral seçeneklerdir. İnfüzyon tedavileri arasında aylık IVIG infüzyonu, rituksimab ve tocilizumab kullanılabilir (38).

2.5. KRONİK REKÜRREN İNFLAMATUAR OPTİK NÖRİT (KRION)

2.5.1. Tanım ve epidemiyoloji

Kronik rekürren inflamatuar optik nevrit (KRION), genellikle sistemik steroidlerle veya immünosüpresanlarla tedaviye yanıt veren ve dozun kesilmesi veya azaltılmasıyla nüksler gösteren, idiyopatik kökenli bir tekrarlayan optik nöropati türüdür (10). KRION ilk olarak 2003 yılında Kidd ve ark. ları tarafından hem aquaporin 4 hem de MOG antikorlarının tanımlanması öncesinde klinik olarak tanımlanmıştır (11). Erkeklerden daha çok kadınları etkileyen bu hastalığın etiyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (11, 12).

2.5.2. Klinik bulgular

KRION klinik prezentasyonu, tek taraflı veya iki taraflı optik nöropati, şiddetli ve kalıcı ağrıyı takiben subakut görme kaybı ile karakterizedir. Her iki optik sinir de etkilenmekte ve ataklar arası günlerden yıllara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (12).

Hastalık seyrinde orbital ağrı ve/veya göz hareketleriyle ağrı sıklıkla mevcuttur. KRION tablosunun en belirleyici özelliği, kortikosteroid tedavisine hızlı ve mükemmel yanıt vermesi, ancak kortikosteroidlerin kesilmesinden veya azaltılmasından sonraki haftalar veya aylar içinde nükslerle birlikte steroid bağımlılığı geliştirmesidir (11).

2.5.3. Tanı

Tanı konulabilmesi için MS, NMOİH, MOGİH, sarkoidoz, tüberküloz veya enfeksiyonlara bağlı granülomatöz optik nöropati ile diğer sistemik otoimmün

hastalıkların neden olduğu optik nevrit tablolarından ayırt edilmesini gerektirir. Doğru bir tanıya ulaşmak için iyi bir klinik öykü, fizik muayene ve yardımcı tanı testleri gerekmektedir (12).

KRION'un tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, beş tanı kriteri önerilmiştir. Bu kriterler (12);

1. Optik nöropati öyküsü ve en az bir nüks,
2. Görsel fonksiyon kaybına dair objektif klinik kanıt,
3. Aquaporin-4'e (AQP4-Abs) karşı seronegatif antikorlar;
4. Akut inflame optik sinir kontrast tutulumu görüntüsü;
5. İmmünsoüpresif tedaviye yanıt ve immünosüpresiflerin kesilmesi veya azaltılmasından sonra nüks gözlenmesidir.

2.5.4. Tedavi

Dikkatli bir değerlendirilme ve inceleme ile KRION tipik, demiyelinizan ON'den ayırt edilmelidir. Tedavisiz klinik seyrinin kötü olması ve KRION tedavisinin farklılık arz etmesi nedeni ile ayırıcı tanı gereklidir (112).

Meksika'da 30 KRION tanısı konulan hasta ile yürütülen bir çalışmada, steroid ve/veya plazmaferez akut tedavisinden sonra, hastalara rituksimab veya mikofenolat mofetil ile uzun vadeli baskılama tedavisi verilmiştir (12). Yazarlar bu yaklaşımdan hastaların belirgin fayda gördüğünü, yıllık nüks oranının uzun süreli bağışıklık baskılama tedavisi sonrasında yılda 4,5'ten 1,4'e düştüğünü belirtmişlerdir.

2.6. OPTİK NEVRİTTE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Nörooftalmolojik değerlendirme

Görme keskinliği: Görme keskinliği belirlenen bir mesafeden en küçük objenin görülebilme yetisi olarak tanımlanmaktadır. Belirlenen mesafe yakın görme için 35 cm, uzak görme için ise 6 metre olarak uygulanmaktadır. Hasta yaşı, pupilla büyüklüğü ve refraksiyon kusuru görme keskinliğini etkileyebilmektedir. Retina periferine doğru görme keskinliği azalmaktadır. Görme keskinliği değerlendirmesinde

en sık kullanılan levhalar, yakın görme için Jaeger ve uzak görme için Snellen'dir. Refraksiyon kusuru etkisini değerlendirme dışı tutmak için pinhole kapama aparatı önerilmektedir. İki satır ve daha fazla düzelme olması görme bozukluğunun refraksiyon kusuruna bağlı olduğunu göstermektedir (113).

Renkli görme: ON tanısı konulan hastaların öenmli bir kısmında kontrast duyarlılığında azalma ve renkli görme bozukluğu saptanmaktadır. Renkli görme değerlendirmesinde Ishihara ve Hardy-Rand-Ritter testleri en sık kullanılanları oluşturmaktadır. Bu testlerde farklı renklerdeki noktaların oluşturduğu zemin üzerindeki sayıları hastaların görebilmesi amaçlanır. Oldukça basit, her yerde bulunabilir, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması, sonuçların hemen görülmesi avantajlarını oluşturmaktadır (114).

Kontrast duyarlılık: Farklı aydınlık ve karanlık dereceler için eşik kontrast değerleri incelenmektedir. En yaygın kullanılan Pelli-Robson testidir. Bu testte her sırada altı harf bulunur, en soldaki ve en sağdaki üç harf aynı kontrasta sahiptir ve hastanın minimum kontrasta sahip okuyabildiği harfler tespit edilir. ON hastalarında kontrast duyarlığı önem arz etmektedir, tespitinde önem taşımaktadır. görmede düzelme olmasına rağmen kontrast duyarlılığında kalıcı azalmalar saptanabilmektedir (115).

Görme alanı: Görme alanı, gözün odaklandığı noktanın çevresindeki objeleri görebildiği alan olarak ifade edilmektedir ve optik siniri etkileyen ON, iskemik optik nöropati gibi klinik tabloların tanı ve izleminde önem arz etmektedir. Görme alanı normal sınırlarını 90 derece temporal, 70 derece inferior, 60 derece nazal ve superior bölgeler içermektedir. Yaş, pupil boyutu, göz içi saydamlık ve kırma kusuru görme alanı sonuçlarını etkilemektedir. Konfrontasyon yöntemi, amsler grid testi, statik ve kinetik perimetri klinik pratikte en çok kullanılan yöntemlerdir (114).

Fundus muayenesi: Fundus muayenesinde optik disk (OD), makula, periferik retina ve damarlar değerlendirilir. Tipik ON kliniğinde çoğunlukla patoloji retrobulber olduğundan, optik sinir başı akut fazda normal görünebilir (retrobulber optik nevrit). ON hastalarında %30-40 oranında ise OD ödemi ve hiperemi izlenmektedir ve bu

‘papillit’ olarak adlandırılmaktadır. OD ödemi genellikle çocuklarda veya atipik vakalarda görülmektedir. Bazen disk ödeminin yanında peripapiller hemoraji alanları da saptanabilmektedir. Atak sonrasında 4-6 hafta içinde retina sinir lifi tabakasında incelme ve akson kaybı, göz dibinde temporalde baskın solukluk gözlenebilmektedir. İntraoküler periflebit izole ON kliniğinde tespit edilebilmekte ve artmış MS gelişim riski ile ilişkilendirilmektedir (116).

2.6.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Görsel uyandırılmış poptansiyeller (visual evoked potentials; VEP) bir gözde görsel uyarıya cevap olarak oksipital kortekste oluşan elektriksel potansiyeller olarak açıklanmaktadır. Tipik olarak 100-150 uyarı verilir, dama taşı uyarım ile iki negatif dalga (N75, N145) ile bir pozitif dalga (P100) elde edilir. P100 dalga latansında uzama veya amptlitüd düşmesi, konfigürasyon değişiklikleri ve yanıt alamama olabileceği gibi iki göz arasındaki değerlerde farklılık oluşması şeklinde anormallikler saptanabilir. Demiyelinizasyon ile seyreden tablolarda konfigürasyon değişikliği görülmezken latans uzaması saptanmaktadır. Aksonal dejenerasyonda ise amplitüd düşüşü görülmekte latansta değişiklik saptanmamaktadır (117).

2.6.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

Tanı testleri arasında otoantikorlar en yaygın kullanılan biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçlerin tanı sürecinde, izlem ve tedavi takibinde yardımcı olabileceği belirtilmekte, ancak bu konuda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Günümüzde ON için spesifik üç otoantikor; aquaporin 4, MOG ve kollapsin yanıt aracı proteini 5 (CRMP5) karşı antikorlar en çok üzerinde durulan biyobelirteçlerdir (44).

Aquaporin 4: Aquaporin 4, astrositlerde ve Müller hücrelerinde bulunan bir su kanalıdır (118). Aquaporin 4 seropozitifliği ile ON arasındaki güçlü ilişki olduğu ifade edilmektedir. Aquaporin 4-seropozitif bireylerin optik sinir veya diğer spesifik MSS bölgelerini içeren tekrarlayan ataklar için yüksek riskli olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, aquaporin 4 testi MS ilişkili olmayan ON’li hastalarda ister ilk ister tekrarlayan bir atak olsun önerilmektedir (44, 90).

MOG: Miyelin, MSS'nin bol miktarda bulunan bir yapıdır. Miyelinin yalnızca %0,05'i MOG'den (26–28 kDa) oluşmaktadır. MOG testi, tekrarlayan optik nevritli hastalarda, aquaporin 4 için seronegatif olanlarda veya ilk başvuruda MRG taramasında perinevrit veya MRG'de orbital inflamasyon görülenlerde önerilmektedir. Mümkün ise aquaporin 4 ve MOG otoantikorları için eş zamanlı test yapılması önerilmektedir (38, 44).

CRMP5: CRMP5, mikrotübüllerle etkileşim yoluyla nöronal farklılaşma ve aksonal büyümede rol oynayan (60–66 kDa) bir proteindir. CRMP5, oligodendrositler tarafından ifade edilen önemli bir otoimmün hedef antijenidir. Paraneoplastik antikorlar ile ON arasındaki ilişkiye dair yaklaşık yüzden fazla bildiri bulunmaktadır. Çoğunlukla, bu ilişki CRMP5 seropozitif olan ve üveit ve retinitin eşlik ettiği ON geçiren kişilerde gösterilmiştir (44).

BOS IgG: Mekanda yayılmaya dair radyolojik kanıtı da olan ON hastalarında intratekal IgG sentezine dair kanıtların olması multipl sklerozu düşündürmektedir. Genel olarak, BOS'ta oligoklonal bantların varlığı patolojinin bir işaretidir, ancak multipl skleroz için spesifik olmadığı kabul edilmektedir (5, 44).

2.6.4. Radyolojik İnceleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):

ON tespit etmek için MRG'nin duyarlılığı, ON'in alt tipine bağlı olarak %20-44 arasında değişmektedir (44). Orbital MRG; ON hastalarında optik sinirin T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görülmesiyle karakterizedir. Optik sinirdeki inflamasyonu göstermede en duyarlı olan MRG türleri; BOS'un hipointens göründüğü yağ ve BOS baskılı sekanslar, FLAİR (fluid attenuates inversion recovery) ve postkontrast T1 ağırlıklı serilerdir (119).

MRG ön planda ON ayırıcı tanısını yapmak ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıklardan biri olan MS dönüşüm riskini değerlendirmek amacı ile uygulanmaktadır. İzole ON atağı olgularının %48-70'inde kraniyal MRG'de periventriküler beyaz madde lezyonları saptanmakta, lezyon saptamanın 5 yıl içinde

MS gelişim riskini %10'dan %70'e artırdığı bildirilmektedir. Özellikle 3 mm ve daha büyük çapta, ovoid şekilli beyaz madde lezyonları MS tanısını için önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (120).

Optik sinir lezyonunun MRG'de saptanan yeri ve uzunluğu tanı koymada yardımcı olabilir. Optik sinir ve retro-oküler orbital yağın etrafındaki kontrast artışı ve optik sinir kılıfının uzunlamasına artışı perinevriti göstermektedir. Perinevrit, anti-MOG antikorları seropozitif veya enfeksiyöz ON hastalarında diğer alt tiplerine göre daha sık görülmektedir (44).

Optik kohorens tomografi (OKT): Retinal OKT, retinayı kesitsel olarak görüntüleyerek, retina yapılarının kalınlık ve uzaklığı ile ilgili bilgi sunan, makula ve optik sinirin in vivo histolojik incelenmesini sağlayan invaziv olmayan bir değerlendirme aracıdır (121). OKT ultrasonografi ile benzer prensipte çalışmakta, ancak ultrasonografiden farklı olarak akustik yansımayı değil optik yansıtıcılığı değerlendirir. Nörooftalmolojide; görme kaybının açıklanamadığı retinal hastalıklar, retina sinir lifi tabakası (RSLT) analizi, optik disk ödemi ve atrofisi ana kullanım alanlarını oluşturmaktadır. MS ilişkili ON saptanan ve ON saptanmayan MS hastaları ile yapılan bir çalışmada ON saptananlarda RSLT'de azalma olduğu gösterilmiştir (122, 123).

Aksonların (peripapiller retina sinir lifi tabakası [pRSLT]) akut ON sonrası birkaç hafta ödemli kalması nedeni ile atrofinin en erken değişiklikleri maküler ganglion hücresi iç pleksiform tabakasında (mGCIPL) saptanır. Monoküler atrofiye ek olarak, retinal asimetrinin diğer ölçümleri arasında pRSLT veya mGCIPL için gözler arası fark yer almaktadır. %3–5'ten fazla (veya 3–5 μm, pRSLT için standart yaklaşık 100 μm olduğu için) gözler arası fark, tek taraflı optik nöropati için tanısaldır. Gözler arası fark için en yüksek tanı özgüllüğü makula iç pleksiform ve ganglion hücre katmanları için bulunmuştur (44, 124).

Mikrokistik makula ödemi, aquaporin-4 antikorları ilişkili ON veya şiddetli tek izole ON olan hastalarda, MS ile ilişkili ON olan hastalara göre daha sık

görülmektedir. Nazal pRSLT atrofisi, anti-MOG antikorlarıyla ilişkili optik nevritte, MS ilişkili ON'den daha sık gözlenir (44).

Noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden biri olan OKT, optik sinir hasarının göstergesi olan RSLT incelmesini değerlendirmek için giderek daha yaygın kullanılmaktadır. OKT aracılığı ile yapılan optik sinir değerlendirmesi, histopatolojik değerlendirme ile benzer derecede güvenilir bulgular sunmaktadır. Çeşitli araştırmalar OKT bulgularının hastalık süresi, hastalık klinik seyri, özürlülük, MRG ve VEP bulguları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (125, 126).

OKT akson kaybıyla ilişkili olan makula hacmi, optik sinir başı topografisi, peripapiller RSLT kalınlığı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bu ölçümler özellikle optik nöropatilerde ve MS'te ilgi çekicidir ve OKT parametreleri artık nörolojik klinik çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır (127). OKT, özellikle MS ilişkili vakalarda hastalığın ilerlemesini ve iyileşmesini izlem amacı ile kullanılmaktadır (122).

Optik kohorens tomografi anjiografi (OKTA): OKTA, kan hücrelerinin hareketi aracılığı ile retinal kan akımının görüntülenmesini sağlayan noninvaziv bir görüntüleme aracıdır. Fundus floresan anjiografi (FFA) ile karşılaştırıldığında OKTA'nın kontrast gerektirmemesi ve görüntüleme süresinin daha az olması avantalarını oluşturmaktadır. Ayrıca FFA iki boyutlu görüntüler sunarken OKTA ile üç boyutlu görüntüler elde edilmekte peripapiller retinanın daha ayrıntılı görüntülenmesi sağlanmaktadır (128).

Transorbital ultrasonografi (TOUS): TOUS hem gözün ve hem de retrobulber yapıların görüntülenmesini sağlayan kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, invazif olmayan ve radyasyon içermeyen bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Optik sinir çapı ile birlikte optik sinir kılıfı çapının da güvenilir şekilde ölçülmesi sağlanır. TOUS, hem ON tanı ve takibinde yararlı olmakla hem de MSS'nin kronik demiyelinizan hastalıklarında optik sinirin yapısal değerlendirilmesi ve optik sinir atrofisinin değerlendirilmesinde OKT'yle birlikte güvenilir bir araç olduğu ifade edilmektedir (129, 130).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Prospektif tipte uzunlamasına çalışma tasarımına sahip bu araştırma, santral sinir sisteminin inflamatuar hastalıkları (MS, NMOİH, MOGİH ve KRION) tanılı dört hasta grubuyla yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışma kapsamında, Nöroloji Kliniği'ne 01.03.2023 ve 29.06.2024 tarihleri arasında başvuran ve MS, NMOİH, MOGİH veya KRION tanısı almış hastalardan çalışmaya dahil olmaya uygun olup katılmayı gönüllü olarak kabul edenler 1 yıl süre ile izlenmiştir. Birinci yılın sonunda hastalar izlem değerlendirmesine alınmıştır.

Hastaların nörolojik değerlendirmeleri ve yaşam kalitesi ölçümleri İstanbul Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde, görme keskinliği, görme alanı ve optik koherens tomografik (OKT) incelemeleri Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışma popülasyonunu, İstanbul Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne 01.03.2023 ve 29.06.2024 tarihleri arasında başvuran ve MS, NMOİH, MOGİH veya KRION tanısı almış hastalardan çalışmaya dahil olmaya uygun olup katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastalar oluşmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 01.03.2023 ve 29.06.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvurmuş olmak,
- MS (*Mc Donald 2017 tanı kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı almış hastalar (86)*), NMOİH (*Wingerchuk 2015 kriterlerine göre Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları tanısı almış hastalar (91))*, MOGİH (*yeni MOGİH kriterlerine göre Anti- Mog ilişkili demyelinizan hastalık tanısı almış hastalar (131))* veya KRION (*ayırıcı tanısı yapılmış ve diğer optik nevrit etiyoloji nedenleri dışlanmış kronik rekürren inflamatuar optik nevrit tanılı hastalar*) tanısı almış olmak,
- Atak döneminde olmamak,
- 18-80 yaş arasında olmaktır.

Çalışmadan hariç tutma kriterleri:

- Çalışmaya katılımda tereddüt veya katılıma isteksiz olan hastalar,
- Kontrollere Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi demiyelinizan hastalıklar polikliniğinde düzenli katılım sağlamayan hastalar,
- Doğuştan ya da edinsel oftalmolojik (glokom, katarakt gibi) başka ek hastalığı veya göze ait operasyon öyküsü olan hastalar,
- Diyabet, hipertansiyon veya serebrovasküler hastalık nedenli retinopatisi olan hastalar,
- Santral sinir sistemi inflamatuar hastalığı dışında ek sistemik, otoimmün, vaskülitik, toksik, metabolik veya kanser hastalık tanısı olan hastalar,
- Optik nevrit kliniğini açıklayacak diğer etiyolojileri (paraneoplastik, enfeksiyöz nedenler gibi) mevcut olan hastalar,
- MOG- IgG ve AQP4-IgG çift seropozitifliği olan hastalar,
- Görsel testlere koopere olamayacak klinik durumdaki hastalar,
- Santral sinir sistemi inflamatuar hastalık tedavisine uyum göstermeyen hastalar.

3.4. ÇALIŞMANIN VERİLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik (yaş ve cinsiyet) özellikleri, klinik özellikleri (özgeçmiş, soygeçmiş, tanı zamanı, aldığı tedaviler, atak kliniği) ve otoimmün nörolojik bulguları (BOS-OKB), anti-myelin oligodendrosit glikoprotein antikoru [anti-MOG] pozitifliği, anti-nöromiyelitis optika antikoru [anti-NMO] pozitifliği) kayıt edilmiştir.

Ayrıca çalışmaya dahil edilme sırasında ve 1. yıl izleminde; görme keskinliği, renkli görme, gözdibi muayeneleri, görme alanı ve OKT tanı testleri, NEI VFQ25/TR Yaşam Kalitesi Ölçeği, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kraniyal lezyon yükü ve T1 ağırlıklı görüntülerde kara delik yükü, OKB, NMOİH ve MOGİH biyobelirteçleri gibi laboratuvar testleri kayıt edilmiştir.

3.4.1. Görme Keskinliği Muayenesi

Görme keskinliği, standart Snellen eşeli (Topcon ACP-8, Japonya) ile, iyi aydınlatılmış bir ortamda ve 6 metre mesafeden ölçüldü. Hasta, eşelin tam karşısında, doğru baş ve vücut pozisyonunda konumlandırıldı.

Muayene sırasında hastanın mevcut gözlük veya kontakt lensleri ile düzeltilmiş görmesi değerlendirildi. Önce sağ göz, ardından sol göz test edildi; diğer göz kapalı tutuldu. Test sırasında, kartın üst kısmındaki büyük harflerden başlanarak alt kısımlardaki giderek küçülen harflere doğru okuma yapıldı.

Elde edilen sonuçlar “6/x” formatında kaydedildi. Burada ilk sayı (6), test mesafesini, ikinci sayı ise normal görme keskinliğine sahip bir bireyin aynı harfleri okuyabileceği mesafeyi ifade etti. Daha sonrasında ölçümlerin desimal karşılıkları kaydedildi.

3.4.1. Renkli Görme Muayenesi

Renkli görme değerlendirmesi, iyi aydınlatılmış bir odada, Ishihara renkli görme test kartları (14 plaka, Kanehara & Co., Tokyo, Japonya) ile gerçekleştirildi.

Değerlendirme sırasında bir göz kapatıldı ve test diğer gözle yapıldı; önce sağ göz, ardından sol göz değerlendirildi. Her bir plaka, hastaya 5–10 saniye süreyle gösterildi ve plakadaki sayının söylenmesi istendi. Plakaların ilk bölümü daha büyük ve net rakamlar içerirken, sonraki plakalar daha karmaşık renk düzenlerine sahipti.

Sonuçların değerlendirilmesinde, her iki göz için ayrı ayrı olacak şekilde 14 test plakasından doğru tanımlanan plaka sayısı kayıt edildi.

3.4.2. Görme Alanı Muayenesi

Görme alanı değerlendirmesi, Humphrey Field Analyzer (HFA; Carl Zeiss Meditec, CA, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Bu şekilde, merkezi ve çevresel görme alanının ayrıntılı haritalandırılması sağlandı. Çalışmamızda, cihazın 30-2 SITA Fast test protokolü tercih edildi.

Muayene sırasında katılımcılar, dış uyaranlardan arındırılmış karanlık bir odada oturtuldu. Test, her iki göz için ayrı ayrı uygulandı. Ölçüm yapılacak göz, fiksasyon hedefi olarak belirlenen merkez noktaya odaklanırken diğer göz, opak bir göz yaması ile kapatıldı. Cihazın kubbe şeklindeki iç yüzeyinde, farklı konumlarda ve değişken parlaklıklarda ışık uyarıları rastgele belirlenmesi sağlanarak; katılımcılardan, gördükleri her ışık uyarısında cihazın el kumandasında bulunan düğmeye basmaları istendi.

Bu yöntem, retina duyarlılık haritasını kantitatif olarak ortaya koymakta; merkezi (0–30°) ve çevresel görme alanındaki olası defektlerin lokalizasyonu ile şiddetini belirlemektedir. Test sonuçları, cihaz tarafından otomatik olarak analiz edilerek; Mean Deviation 30 (MD30, dB), Pattern Standard Deviation (PSD, dB) ve Visual Field Index (VFI, %) şeklinde kayıt edildi.

3.4.3. Göz dibi Muayenesi

Göz dibi muayeneleri, loş ışıklı bir muayene odasında, pupiller dilatasyon sağlanarak gerçekleştirildi. Pupiller dilatasyon amacıyla, incelenecek göze topikal %1 tropikamid (Tropamid, Bilim İlaç, Türkiye) damlatıldı ve yaklaşık 20 dakika beklendi. Muayene sırasında hasta, biyomikroskopi cihazına başı ve çenesi sabitlenecek şekilde yerleştirildi.

Biyomikroskopi, yarık ışık huzmesi ile gözün ön segment ve posterior segment yapılarının ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağladı. Öncelikle kornea, iris, lens gibi ön segment yapıları değerlendirildi. Ardından 90D kontakt olmayan volk lens (Volk Optical, ABD) yardımıyla pupilden fundusa geçilerek retina, makula, optik sinir başı ve retinal damar yapıları ayrıntılı olarak incelendi.

Optik disk görünümü, özellikle optik nöropati veya demiyelinizan hastalıklara bağlı olası değişikliklerin saptanabilmesi amacıyla dikkatle değerlendirilmiştir. Bulgular üç ana kategori altında kaydedilmiştir:

Normal: Optik disk rengi ve kenarları doğal, cup/disk oranı yaş ve refraksiyon kusuruna uygun, patolojik solukluk izlenmeyen olgular.

Temporal Soluk: Optik diskin temporal yarısında belirgin renk solukluğu, diğer segmentlerde normal görünüm.

Diffüz Soluk: Optik diskin tüm kadranlarında belirgin renk solukluğu, atrofi veya sinir lifi kaybı ile uyumlu görünüm.

3.4.4. NEI VFQ 25/TR Ölçeği

NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) görsel fonksiyon ve yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik, uluslararası geçerliliği yüksek bir anket formudur. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları sonucunda Türkçe versiyonu (NEI VFQ-25/TR) geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Bu ölçek, görme kaybının hastaların günlük yaşam aktiviteleri, psikososyal durumu ve genel

yaşam kalitesi üzerindeki etkisini nicel olarak ölçer. Ölçek toplam 25 ana sorudan oluşur ve görme ile ilgili 12 alt boyutu içerir. Ölçek puanları 0 ile 100 arasında değişir; yüksek puanlar daha iyi görsel fonksiyon ve yaşam kalitesine işaret eder. NEI VFQ-25/TR, kronik göz hastalıklarında ve otoimmün nörolojik hastalıklarda görsel fonksiyonun takibinde önemli bir araçtır (132, 133).

3.4.5. OKT Prosedürü

OKT ölçümleri, Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, İrlanda) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler, düşük aydınlatmalı bir odada, hastalar oturur pozisyonda ve doğal pupil genişliğinde yapıldı; pupil dilatasyonu uygulanmadı.

Her iki göz için, RSLT kalınlığı ölçümleri 360° tarama protokolü ile elde edildi. Ölçümler, superior, nazal, temporal ve inferior kadranlar ayrı ayrı değerlendirildi. Cihazın "Optic Disc Cube 200 × 200" tarama protokolü kullanıldı ve tarama alanı optik sinir başı merkezli olarak konumlandırıldı.

Her bir göz için en az üç ardışık tarama yapıldı, sinyal gücü ≥7 olan (maksimum 10) ve segmentasyon hatası bulunmayan en kaliteli görüntü analiz için seçildi. Cihazın otomatik segmentasyon algoritması ile elde edilen RSLT kalınlık değerleri, her kadran için ortalama (mikrometre cinsinden) olarak kayıt altına alındı.

Kadranlara göre OKT cihazı için tanımlanmış normal aralıklar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 cihazının kadranlara göre normal değer aralığı

Kadran	**Normal aralık**
Temporal	45,1-82,2 µm
Superior	88,9-136,7 µm
Nazal	50,0-86,2 µm
Inferior	89,4-138,3 µm

3.4.6. EDSS Ölçeği

Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale - EDSS), multipl skleroz ve benzeri otoimmün nörolojik hastalıklarda hastaların fonksiyonel durumunu ve engellilik seviyesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan klinik bir ölçektir. EDSS, 0'dan 10'a kadar puanlama yaparak hastanın motor, duyusal, koordinasyon, görme ve diğer nörolojik fonksiyonlarını ayrıntılı olarak derecelendirir. Ölçek, özellikle yürüyüş yeteneği ve fonksiyonel sistem skorlarına odaklanır; 0 puan sağlıklı, 10 puan ise ölümcül hastalığı ifade eder. Klinik pratikte EDSS skorunun yüksek olması, hastalığın ilerleyişi ve hastanın yaşam kalitesi ile ters orantılıdır. EDSS'in avantajı, hastanın nörolojik disfonksiyonlarını standart bir şekilde takip etmeye olanak sağlamasıdır; ancak motor fonksiyonlara aşırı ağırlık vermesi ve bazı fonksiyonel alanlardaki subjektiflik nedeniyle eleştiriler de mevcuttur. Ancak güncel literatür değerini halen koruduğu yönündedir (134, 135).

3.4.7. MRG Prosedürü

Görüntülemeler, 1,5 Tesla manyetik rezonans cihazı (GE Sigma Explorer 2019, GE Healthcare, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastalarda kraniyal, servikal ve torakal MRG protokolleri uygulanmıştır.

Kraniyal MRG Protokolü: Kraniyal MRG'de kullanılan sekanslar şunlardır:

- Lokalizasyon görüntüsü (Loc ART)
- 3D Sagittal T2 Cube FLAIR (5:16 dk)
- Koronal T2 ağırlıklı fast recovery fast spin echo (COR T2 frFSE) (0:36 dk)
- Aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme (Ax DWI b-1000) (0:35 dk)
- Aksiyel T1 ağırlıklı spin echo (Ax T1 FSE) (0:58 dk)
- Aksiyel T2 ağırlıklı frFSE (0:46 dk)
- Kontrast sonrası 3D Sagittal T1 (1:48 dk)

Kontrast madde olarak gadolinyum bazlı ajan intravenöz yolla uygulanmış, kontrast sonrası T1 ağırlıklı 3D sekanslar ile aktif lezyonlar değerlendirilmiştir.

Servikal Spinal MRG Protokolü: Servikal görüntülemeler aşağıdaki sekanslarla gerçekleştirilmiştir:

- Lokalizasyon görüntüsü
- Sagittal T2 frFSE
- Sagittal STIR
- Sagittal T1 FSE
- Aksiyel T2 frFSE
- Kontrast sonrası sagittal T1 FS
- Kontrast sonrası aksiyel T1 FSE

Torakal Spinal MRG Protokolü: Torakal omurilik MRG'si aşağıdaki sekanslardan oluşmaktadır:

- Lokalizasyon görüntüleri
- Sagittal T2 frFSE
- Sagittal STIR
- Sagittal T1 FSE
- Aksiyel T2 frFSE
- Kontrast sonrası sagittal T1 FS
- Kontrast sonrası aksiyel T1 FSE

Kontrastlı sekanslar için; Gadolinyum bazlı kontrast madde (Gadobutrol 1.0 mmol/mL, Bayer Healthcare, Almanya) 0,1 mmol/kg dozunda intravenöz yolla ve 2 mL/sn hızında uygulanmıştır.

Kraniyal lezyon yükü, multipl skleroz görüntüleme kriterlerine (MAGNIMS, 2016) uygun olarak, lezyon sayısı ve toplam lezyon hacmi üzerinden yarı otomatik planimetri yazılımı (OsiriX MD, Pixmeo SARL, İsviçre) kullanılarak hesaplanmıştır. T1-ağırlıklı görüntülerde kara delik (black hole) sayısı kayıt edilmiştir.

Tüm değerlendirmeler klinik verilerden bağımsız, 3-10 yıl arasında deneyime sahip radyoloji uzmanları tarafından yapılmıştır.

3.5. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ

Çalışma öncesi etik kurul onayı alınmasını takiben, 01.03.2023 ve 29.06.2024 tarihleri arasında çalışmanın dahil edilme ve hariç tutma kriterlerine uyan hastalar, çalışma hakkında bilgilendirme yapılarak çalışmaya katılmaya davet edilmiştir.

Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ait demografik, klinik ve biyobelirteçlere ait veriler kayıt edilmiştir.

Hastaların başlangıç MRG bulguları incelenmiş ve hastalara EDSS ve NEI VFQ25/TR ölçekleri uygulanmıştır.

Sonrasında hastalar göz muayenesi ve OKT değerlendirmesi için Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yönlendirilmiştir. Yönlendirme sırasında, 1 yıl sonrasında tekrar kontrole geleceğine dair hastalara bilgilendirme yapılmış, hastalara ulaşılabilecek güncel iletişim numaraları kayıt edilmiştir.

Birinci yıl izleminden 1 hafta önce hastalara telefon ile ulaşılıp izlem için hastalar davet edilmiştir.

Birinci yıl izleminde, tekrar MRG bulguları incelenmiş, hastalara EDSS ve NEI VFQ25/TR ölçekleri uygulanmış ve tekrar göz muayenesi ve OKT değerlendirmesi için Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yönlendirilmiştir.

Bu süreç içinde hastaların nörolojik veya optik sorunları dışında bir gereksinimleri olması durumunda ilgili klinik dalına yönlendirmesi yapılmıştır.

Hastaların başlangıç ve 1. yıl izlem verileri bilgisayar ortamına aktarılmış ve istatistiksel analiz yapılmıştır.

3.6. ETİK KONULAR

Çalışmaya başlanmadan önce, İstanbul T.C. Sağlık Bakanlığı Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvurulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır (Etik Kurul onay tarihi: 05/07/2023 ve numarası: 86) (Ek-1).

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'na tez onayı için başvurulmuş ve 04.04.2023 tarihinde tez konusu onayı alınmıştır (karar sıra numarası: 19) (Ek-2).

Çalışma, İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve Helsinki Bildirgesine uygun yapılmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi onay tarihi:16/05/2023, onay numarası: 126/1.

3.7. İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışma verilerinin istatistik analizleri IBM SPSS Statistics versiyon 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sunumunda; sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma (SS) ve minimum-maksimum değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzdeler (%) hesaplanmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemler (Histogram, Q-Q plot) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunan durumlarda, post-hoc ikili grup karşılaştırmalarında Dunn's Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli sayısal değişkenlerin görsel karşılaştırmasında ise Box-Plot grafikleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman Korelasyon katsayısı (R) kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 215 hasta, MS olup optik nevriti olmayan (MS/ON-, n=124), MS olup optik nevriti olan (MS/ON+, n=64), Nöromiyelitis Optika İlişkili Hastalık (NMOİH, n=13), Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor Hastalığı (MOGİH, n=6) ve Kronik Rekürren İdiyopatik Optik Nevrit (KRION, n=8) olmak üzere beş ayrı tanı grubunda değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 215 hastanın demografik özellikleri, klinik özgeçmişleri, başlangıç ve izlem dönemi görme, NEI VFQ 25/TR Ölçeği ve OKT değerlendirmeleri, MRG bulguları ve EDSS değerlendirmeleri yapılmıştır. İzlem döneminde, 27 hastanın OKT ve görme değerlendirmeleri yapılamamış olup, 188 hastanın (%87,4) OKT ve görme muayeneleri yapılmıştır. Bununa birlikte, başlangıçta hastaların 21'i NEI VFQ 25/TR Ölçeği'ni doldurmayı reddetmiş, başlangıç değerlendirmesinde 194 hastaya (%90,2) bu ölçek uygulanabilmiştir. İzlemde ise 194 hastanın 11'i ölçeği doldurmamış, 183 hastaya (%85,1) izlem NEI VFQ 25/TR Ölçeği uygulanabilmiştir.

Tablo 10'da hastaların demografik ve klinik özellikleri verilmiştir. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde, MS/ON- grubunda ortalama yaş 39,1±9,9, MS/ON+ grubunda 36,8±9,6, NMOİH grubunda 41,2±7,7, MOGİH grubunda 31,7±7,5 ve KRION grubunda 34,9±6,2 olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunun genel ortalama yaşı 38,2±9,9 olup gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,061) (Tablo 10 ve Şekil 1).

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, MS/ON- grubunda kadın hasta oranı %62,9 (n=78), erkek hasta oranı %37,1 (n=46); MS/ON+ grubunda kadın oranı %70,3 (n=45), erkek oranı %29,7 (n=19); NMOİH grubunda kadın oranı %61,5 (n=8), erkek oranı %38,5 (n=5); MOGİH grubunda kadın oranı %83,3 (n=5), erkek oranı %16,7 (n=1) olarak belirlenmiştir. KRION grubunda ise tüm hastaların erkek olduğu saptanmıştır (n=8, %100). Tüm hasta grubunda kadın oranı %63,3 (n=136), erkek oranı %36,7 (n=79) olarak bulunmuştur. KRION grubunda tüm hastalar erkek iken, diğer hasta gruplarında kadın cinsiyet baskındır (p=0,002).

MS/ON- hastalarında ortalama tanı süresi 7,6±6,1 yıl, MS/ON+ hastalarında 8,2±6,4 yıl, NMOİH hastalarında 7,5±4,5, MOGİH hastalarında 2,2±0,4 yıl ve KRION hastalarında 4,7±4,3 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,025), post-hoc karşılaştırmalarda MOGİH grubunda tanı süresinin, MS/ON-, MS/ON+ ve NMOİH gruplarına göre istatistiksel olarak kısa olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 10 ve Şekil 1).

Atak sayısı, MS/ON- hastalarında ortalama 1,6±0,6, MS/ON+ hastalarında 1,7±0,7, NMOİH hastalarında 1,9±0,9, MOGİH hastalarında 1,8±0,8 ve KRION hastalarında 2,5±0,5 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,005), post-hoc karşılaştırmalarda KRION grubunda atak sayısının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 10 ve Şekil 1).

Unilateral ON atağı MS/ON+ hastalarının %90,6'sında, NMOİH grubunun %53,8'inde, MOGİH grubunun %50'sinde ve KRION grubunun tamamında görülmüştür. Bilateral ON en fazla sıklıkta MOGİH (%33,3) ve NMOİH (%15,4) gruplarında görülmüşken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,174). Bir yıllık izlem sürecinde bir NMOİH hastasında ON atağı geçirmiştir.

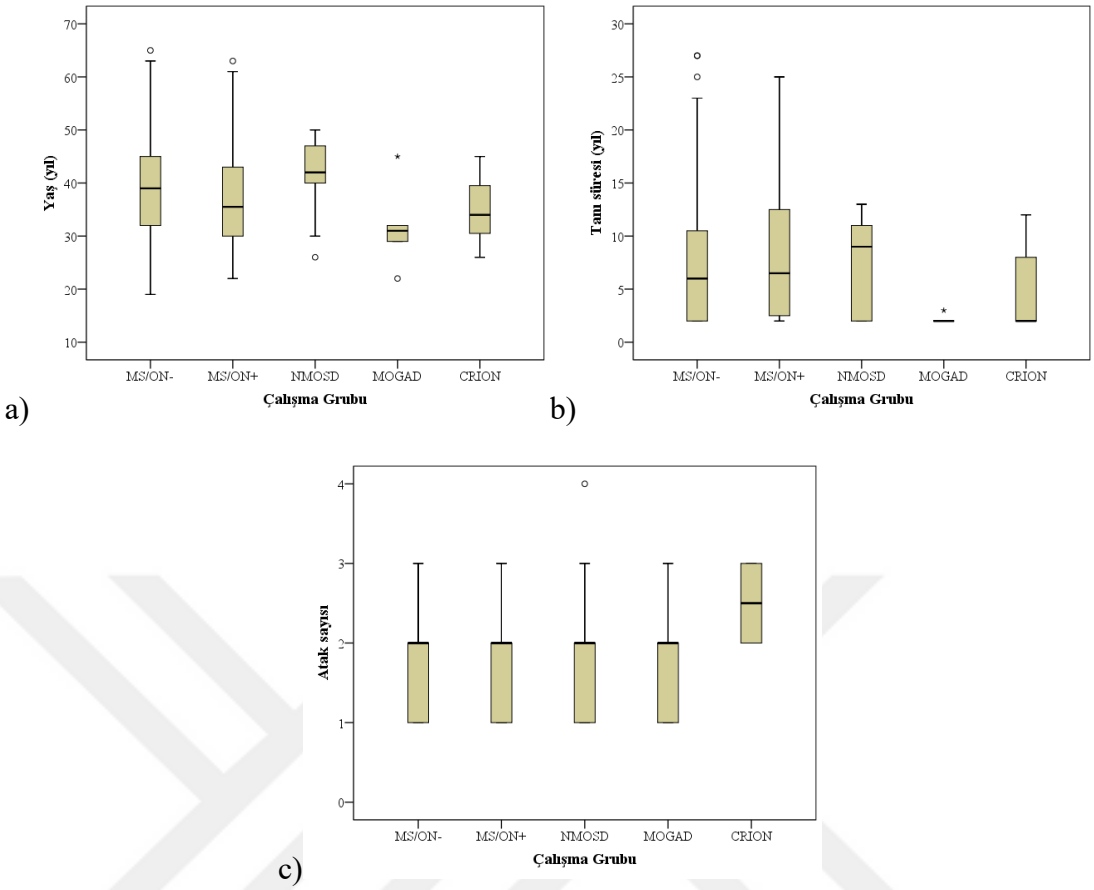
Hastaların eşlik eden kronik hastalık öykülerine bakıldığında, hipertansiyon MS/ON- grubunda %14,5 (n=18), MS/ON+ grubunda %14,1 (n=9), NMOİH grubunda %15,4 (n=2), MOGİH grubunda %16,7 (n=1) oranında bulunmuş; KRION grubunda ise hipertansiyon saptanmamıştır. Diabetes mellitus sıklığı MS/ON- grubunda %8,9 (n=11), MS/ON+ grubunda %3,1 (n=2), NMOİH grubunda %7,7 (n=1), MOGİH grubunda %16,7 (n=1), KRION grubunda ise saptanmamıştır. Migren öyküsü MS/ON- grubunda %3,2 (n=4), MS/ON+ grubunda %1,6 (n=1), NMOİH grubunda %7,7 (n=1) oranında izlenmiş, MOGİH ve KRION gruplarında ise saptanmamıştır. Haşimato tiroiditi MS/ON- grubunda %1,6 (n=2), MS/ON+ grubunda %3,1 (n=2), NMOİH grubunda %7,7 (n=1) oranında saptanırken, MOGİH ve KRION gruplarında bulunmamıştır. Hipotiroidi yalnızca MS/ON- grubunda %0,8 (n=1) oranında izlenmiş; diğer gruplarda saptanmamıştır. Kronik hastalık varlığı açısından

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik		**MS/ON- (n=124)**	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Yaş (yıl), Ort±SS (Min-Maks)		39,1±9,9 (19,0-65,0)	36,8±9,6 (22,0-63,0)	41,2±7,7 (26,0-50,0)	31,7±7,5 (22,0-45,0)	34,9±6,2 (26,0-45,0)	38,2±9,9 (19,0-65,0)	0,061[a]
Cinsiyet, n (%)	Kadın	78 (62,9)	45 (70,3)	8 (61,5)	5 (83,3)	0 (0,0)	136 (63,3)	**0,002[b]**
	Erkek	46 (37,1)	19 (29,7)	5 (38,5)	1 (16,7)	8 (100,0)	79 (36,7)	
Tanı süresi (yıl), Ort±SS (Min-Maks)		7,6±6,1 (2,0-27,0)	8,2±6,4 (2,0-25,0)	7,5±4,5 (2,0-13,0)	2,2±0,4 (2,0-3,0)	4,7±4,3 (2,0-12,0)	7,5±6,0 (2,0-27,0)	**0,025[a]**
Atak sayısı, Ort±SS (Min-Maks)		1,6±0,6 (1,0-3,0)	1,7±0,7 (1,0-3,0)	1,9±0,9 (1,0-4,0)	1,8±0,8 (1,0-3,0)	2,5±0,5 (2,0-3,0)	1,7±0,7 (1,0-4,0)	**0,005[a]**
Bilateral ON, n (%)		-	6 (9,4)	2 (15,4)	2 (33,3)	0 (0,0)	10 (11,1)[b]	0.174[c]
Hipertansiyon, n (%)		18 (14,5)	9 (14,1)	2 (15,4)	1 (16,7)	0 (0,0)	30 (14,0)	0,895[c]
DM, n (%)		11 (8,9)	2 (3,1)	1 (7,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	15 (7,0)	0,335[c]
Migren, n (%)		4 (3,2)	1 (1,6)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,8)	0,575[c]
Haşimato Hastalığı, n (%)		2 (1,6)	2 (3,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,3)	0,445[c]
Hipotiroidi, n (%)		1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,999[c]

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Toplam yüzdesi MS/ON- hariç diğer hastalar (n=91) üzerinden hesaplanmıştır.
[c]Ki-kare testi kullanılmıştır.



Şekil 1. Hastaların (a) yaş dağılımı, (b) tanı süresini ve (c) atak sayısını gösteren box-plot grafikleri

Hastaların görme keskinliği bulguları Tablo 11'de sunulmuştur. Hastaların başlangıç ve birinci yıl izlem dönemine ait görme keskinliği değerlendirmeleri, Snellen eşeli temel alınarak desimal formata çevrilmiştir.

MS/ON- grubunda başlangıç sağ göz görme keskinliği ortalaması 1,0±0,1, MS/ON+ grubunda 0,9±0,2, NMOİH grubunda 0,7±0,4, MOGİH grubunda 0,7±0,5 ve KRION grubunda 0,9±0,1 olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunda başlangıç sağ göz ortalama görme keskinliği 0,9±0,2 düzeyindedir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde MS/ON- grubunda sağ göz görme keskinliğinin NMOİH ve KRION gruplarına göre daha iyi olduğunu saptanmıştır ($p<0,05$).

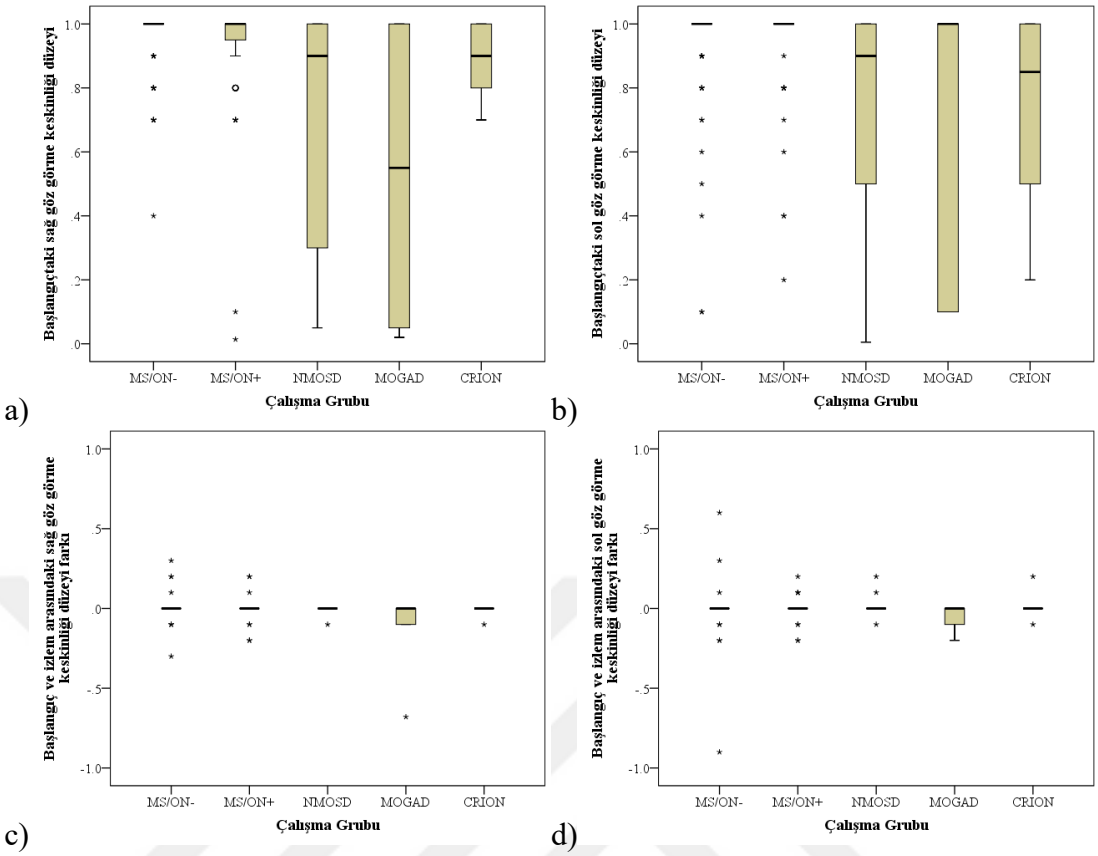
Başlangıç görme keskinliği sol gözde MS/ON- grubunda ortalama 1,0±0,1 ve MS/ON+ grubunda 0,9±0,2 olarak saptanmıştır. NMOİH grubunda ortalama 0,7±0,4, MOGİH grubunda 0,7±0,5 ve KRION grubunda 0,7±0,3 düzeyindedir. Tüm grupta genel ortalama sol göz görme keskinliği 0,9±0,2 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde MS/ON- ve MS/ON+ gruplarındaki sol göz görme keskinliğinin NMOİH ve KRION gruplarına göre daha iyi olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

İzlem dönemindeki sağ göz görme keskinliği değişimi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda ortalama fark 0,0 olup, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,093$). Benzer şekilde, ortalama sol göz görme keskinliği değişimi 0,0 olup, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,190$). Bir başka ifadeyle, izlem süresince sağ ve sol göz görme keskinliğindeki değişimler çalışma grupları arasında benzerdir (Tablo 11 ve Şekil 2).

Tablo 11. Hastaların görme keskinliği bulguları

	MS/ON- (n=124)	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Başlangıçtaki sağ göz görme keskinliği düzeyi, Ort±SS (Min-Maks)	1,0±0,1 (0,4-1,0)	0,9±0,2 (0,0-1,0)	0,7±0,4 (0,1-1,0)	0,7±0,5 (0,1-1,0)	0,9±0,1 (0,7-1,0)	0,9±0,2 (0,0-1,0)	**<0,001[a,b]**
Başlangıçtaki sol göz görme keskinliği düzeyi, Ort±SS (Min-Maks)	1,0±0,1 (0,1-1,0)	0,9±0,2 (0,2-1,0)	0,7±0,4 (0,0-1,0)	0,7±0,5 (0,1-1,0)	0,7±0,3 (0,2-1,0)	0,9±0,2 (0,0-1,0)	**<0,001[a,c]**
	MS/ON- (n=108)	**MS/ON+ (n=55)**	**NMOİH (n=12)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=7)**	**Tüm Hastalar (n=188)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz görme keskinliği düzeyi farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±0,1 (-0,3–0,3)	0,0±0,1 (-0,2–0,2)	0,0±0,0 (-0,1–0,0)	-0,1±0,3 (-0,7–0,0)	0,0±0,0 (-0,1–0,0)	0,0±0,1 (-0,7–0,3)	0,093[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz görme keskinliği düzeyi farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±0,1 (-0,9–0,6)	0,0±0,1 (-0,2–0,2)	0,0±0,1 (-0,1–0,2)	-0,1±0,1 (-0,2–0,0)	0,0±0,1 (-0,1–0,2)	0,0±0,1 (-0,9–0,6)	0,190[a]

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Post-hoc karşılaştırmalarda; MS/ON- grubuyla NMOİH ve KRION grupları arasında başlangıçtaki sağ göz görme keskinliği düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).
[c]MS/ON- ile NMOİH ve KRION grupları arasında ve MS/ON+ ile NMOİH ve KRION grupları arasında başlangıçtaki sol göz görme keskinliği düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 2. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz görme keskinliği düzeyi ve başlangıç ve izlem dönemi arasındaki (c) sağ ve (d) sol göz görme keskinliği düzeyi fark dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri

Tablo 12'de hastaların renkli görme bulguları verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç ve birinci yıl izlem dönemlerinde sağ ve sol göz renkli görme düzeyleri 14 kartlık İshihara testi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 14 puan üzerinden puanlandırılmıştır.

Başlangıç sağ göz renkli görme düzeyleri MS/ON- grubunda ortalama 13,7±1,5, MS/ON+ grubunda 13,8±1,6, NMOİH grubunda 10,1±5,3, MOGİH grubunda 8,3±6,2 ve KRION grubunda 12,9±3,2 olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunda sağ göz renkli görme düzeyi ortalama 13,4±2,5 düzeyindedir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, MS/ON- ve

MS/ON+ gruplarında sağ göz renkli görme düzeyinin MOGİH ve NMOİH gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sol göz renkli görme düzeyleri başlangıçta MS/ON- grubunda ortalama 13,7±1,9 ve MS/ON+ grubunda ortalama 14,0±0,0 iken, NMOİH grubunda 10,9±4,9, MOGİH grubunda 10,2±5,9, KRION grubunda 12,9±3,2 olarak saptanmıştır. Tüm grupta genel ortalama değer yine 13,5±2,3 olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında sol göz renkli görme düzeyinin MOGİH ve NMOİH gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

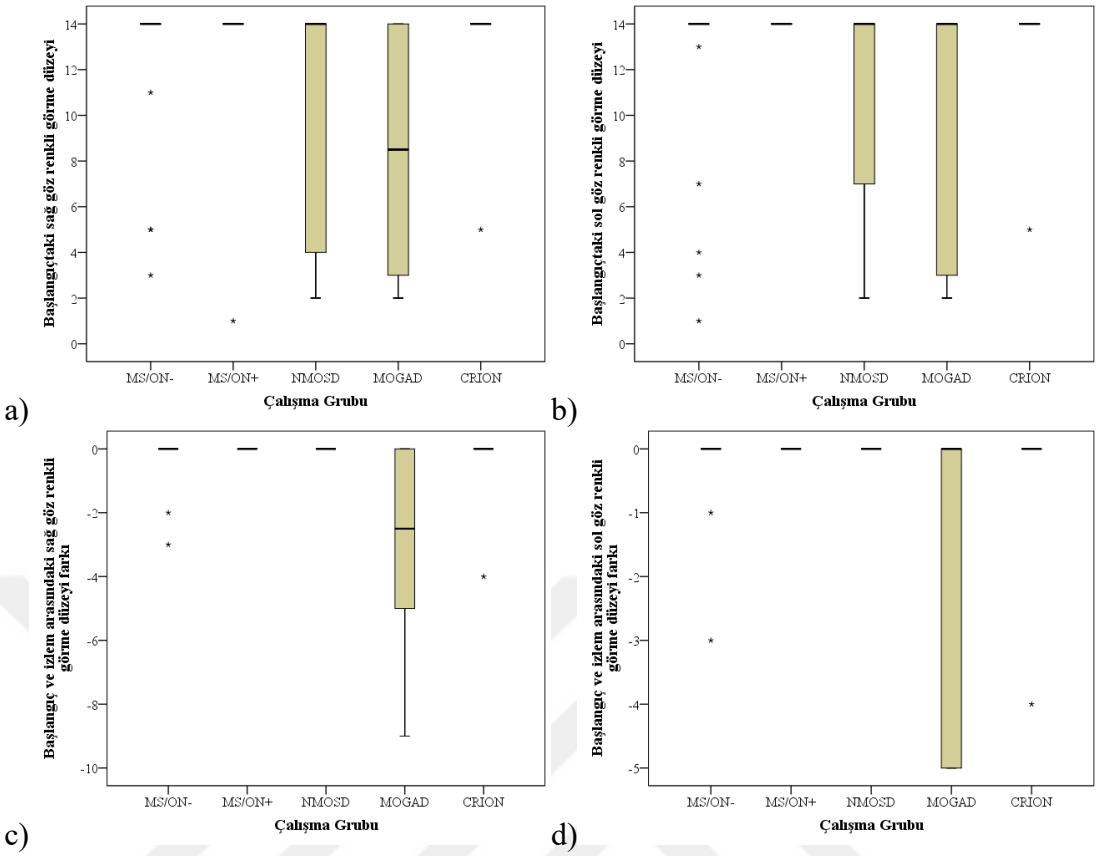
Başlangıç ve izlem dönemi arasındaki sağ göz renkli görme düzeyi farkları değerlendirildiğinde, MS/ON- grubunda ortalama fark 0,0±0,3, MS/ON+ grubunda 0,0±0,0, NMOİH grubunda 0,0±0,0, MOGİH grubunda -3,2±3,8 ve KRION grubunda -0,6±1,5 olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunda sağ göz renkli görme düzey farkı ortalama -0,1±0,9 bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, MOGİH grubunda sağ göz renkli görme düzeyinde; MS/ON-, MS/ON+, NMOİH ve KRION gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sol gözde başlangıç ve izlem farkı açısından MS/ON- grubunda ortalama fark 0,0±0,3, MS/ON+ grubunda 0,0±0,0, NMOİH grubunda 0,0±0,0, MOGİH grubunda -1,7±2,6, KRION grubunda -0,6±1,5 olarak belirlenmiştir. Tüm grupta genel ortalama fark -0,1±0,6 olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, MOGİH grubunda sol göz renkli görme düzeyinde; MS/ON-, MS/ON+, NMOİH ve KRION gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 12 ve Şekil 3).

Tablo 12. Hastaların renkli görme bulguları

	MS/ON- (n=124)	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Başlangıçtaki sağ göz renkli görme düzeyi, Ort±SS (Min-Maks)	13,7±1,5 (3,0-14,0)	13,8±1,6 (1,0-14,0)	10,1±5,3 (2,0-14,0)	8,3±6,2 (2,0-14,0)	12,9±3,2 (5,0-14,0)	13,4±2,5 (1,0-14,0)	**<0,001**[a,b]
Başlangıçtaki sol göz renkli görme düzeyi, Ort±SS (Min-Maks)	13,7±1,9 (1,0-14,0)	14,0±0,0 (14,0-14,0)	10,9±4,9 (2,0-14,0)	10,2±5,9 (2,0-14,0)	12,9±3,2 (5,0-14,0)	13,5±2,3 (1,0-14,0)	**<0,001**[a,c]
	MS/ON- (n=108)	**MS/ON+ (n=55)**	**NMOİH (n=12)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=7)**	**Tüm Hastalar (n=188)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz renkli görme düzeyi farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±0,3 (-3,0–0,0)	0,0±0,0 (0,0–0,0)	0,0±0,0 (0,0–0,0)	-3,2±3,8 (-9,0–0,0)	-0,6±1,5 (-4,0–0,0)	-0,1±0,9 (-9,0–0,0)	**<0,001**[a,d]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz renkli görme düzeyi farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±0,3 (-3,0–0,0)	0,0±0,0 (0,0–0,0)	0,0±0,0 (0,0–0,0)	-1,7±2,6 (-5,0–0,0)	-0,6±1,5 (-4,0–0,0)	-0,1±0,6 (-5,0–0,0)	**<0,001**[a,e]

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Post-hoc karşılaştırmalarda; MOGİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ arasında ve NMOİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında başlangıçtaki sağ göz renkli görme düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[c]MOGİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ arasında ve NMOİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında başlangıçtaki sol göz renkli görme düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[d]MOGİH grubuyla MS/ON-, MS/ON+, NMOİH ve KRION grupları arasında başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz renkli görme düzeyi farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[e]MOGİH grubuyla MS/ON-, MS/ON+, NMOİH ve KRION grupları arasında başlangıç ve izlem arasındaki sol göz renkli görme düzeyi farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 3. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz renkli görme düzeyi ve başlangıç ve izlem dönemi arasındaki (c) sağ ve (d) sol göz renkli görme düzeyi fark dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri

Hastaların gözdibi muayene bulguları Tablo 13'te verilmiştir. Başlangıçta sağ gözde fundus muayenesi MS/ON- grubunda %79,0 (n=98) oranında normal olarak değerlendirilmiş; %19,4'ünde (n=24) temporal solukluk, %1,6'sında (n=2) diffüz solukluk saptanmıştır. MS/ON+ grubunda sağ gözde normal fundus oranı %56,3 (n=36), temporal solukluk %32,8 (n=21), diffüz solukluk ise %10,9 (n=7) olarak bulunmuştur. NMOİH grubunda %46,2 (n=6) oranında normal fundus, %15,4 (n=2) temporal solukluk ve %38,5 (n=5) diffüz solukluk izlenmiştir. MOGİH grubunda normal fundus oranı %16,7 (n=1), temporal solukluk %33,3 (n=2) ve diffüz solukluk %50,0 (n=3) olarak kaydedilmiştir. KRION grubunda ise sağ gözde %50,0 (n=4) normal fundus, %25,0 (n=2) temporal solukluk ve %25,0 (n=2) diffüz solukluk saptanmıştır. Tüm hastalarda, sağ gözde %67,5 (n=145) normal, %23,7 (n=51)

temporal solukluk ve %8,8 (n=19) diffüz solukluk izlenmiştir. Gruplar arasında başlangıç sağ göz fundus bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p<0,001) ve MS/ON- grubunda fundus bulgularının büyük çoğunlukla normal olduğu, MOGİH ve NMOİH'de diffüz solukluk sıklığının fazla olduğu bulunmuştur.

İzlem muayenesinde MS/ON- grubunda normal sağ göz fundusu %75,0 (n=81), temporal solukluk %22,2 (n=24), diffüz solukluk %2,8 (n=3) oranlarında saptanmıştır. MS/ON+ grubunda normal fundus oranı %49,1 (n=27), temporal solukluk %40,0 (n=22) ve diffüz solukluk %10,9 (n=6) olarak belirlenmiştir. NMOİH grubunda %50,0 (n=6) normal fundus, %8,3 (n=1) temporal solukluk ve %41,7 (n=5) diffüz solukluk izlenmiştir. MOGİH grubunda %16,7 (n=1) normal, %33,3 (n=2) temporal ve %50,0 (n=3) diffüz solukluk saptanmıştır. KRION grubunda sağ gözde %57,1 (n=4) normal, %42,9 (n=3) temporal solukluk izlenmiştir. Tüm gruplarda sağ gözde izlemde %63,3 (n=119) normal, %27,7 (n=52) temporal solukluk ve %9,0 (n=17) diffüz solukluk izlenmiştir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0,001), izlemde MS/ON- grubunda fundusun büyük ölçüde normal kaldığı, MOGİH ve NMOİH'de ise diffüz solukluk sıklığının diğer gruplara göre yüksek seyrettiği saptanmıştır.

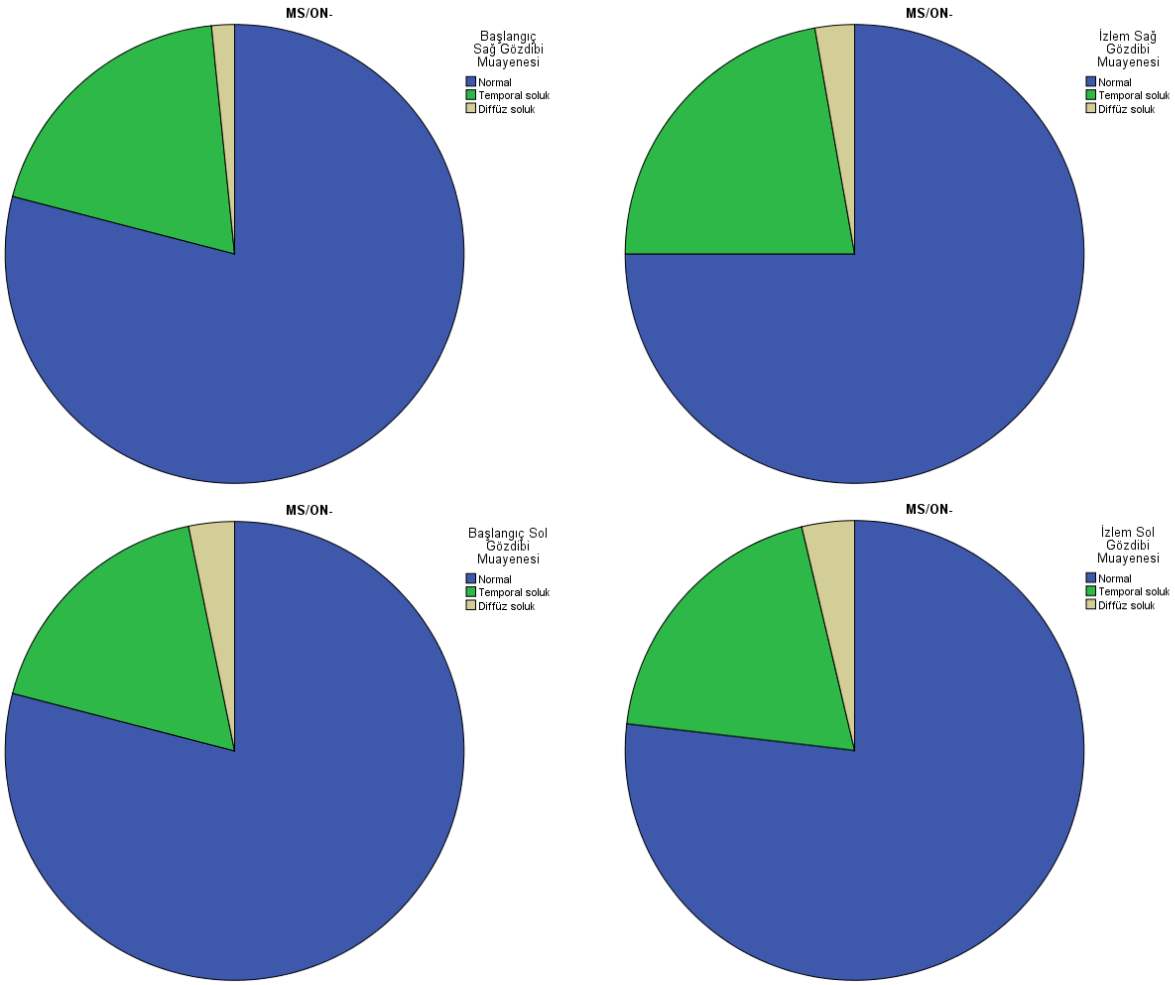
MS/ON- grubunda sol gözde başlangıçta %79,0 (n=98) oranında normal fundus, %17,7 (n=22) temporal solukluk ve %3,2 (n=4) diffüz solukluk izlenmiştir. MS/ON+ grubunda %51,6 (n=33) normal, %40,6 (n=26) temporal ve %7,8 (n=5) diffüz solukluk saptanmıştır. NMOİH grubunda %61,5 (n=8) normal, %7,7 (n=1) temporal ve %30,8 (n=4) diffüz solukluk mevcuttur. MOGİH grubunda %33,3 (n=2) normal, %33,3 (n=2) temporal ve %33,3 (n=2) diffüz solukluk belirlenmiştir. KRION grubunda %25,0 (n=2) normal, %50,0 (n=4) temporal ve %25,0 (n=2) diffüz solukluk izlenmiştir. Tüm hasta grubunda sol gözde başlangıçta %66,5 (n=143) normal, %25,6 (n=55) temporal ve %7,9 (n=17) diffüz solukluk saptanmıştır. Gruplar arasında başlangıç sol göz fundus bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (p<0,001) ve sol göz ile benzer şekilde MS/ON- grubunda fundus bulgularının büyük çoğunlukla normal olduğu, MOGİH ve NMOİH'de diffüz solukluk sıklığının fazla olduğu bulunmuştur.

İzlem döneminde MS/ON- grubunda sol gözde %76,9 (n=83) oranında normal, %19,4 (n=21) temporal ve %3,7 (n=4) diffüz solukluk izlenmiştir. MS/ON+ grubunda %49,1 (n=27) normal, %43,6 (n=24) temporal ve %7,3 (n=4) diffüz solukluk saptanmıştır. NMOİH grubunda %58,4 (n=7) normal, %8,3 (n=1) temporal ve %33,3 (n=4) diffüz solukluk izlenmiştir. MOGİH grubunda %33,3 (n=2) normal, %33,3 (n=2) temporal ve %33,3 (n=2) diffüz solukluk belirlenmiştir. KRION grubunda ise %42,8 (n=3) normal, %28,6 (n=2) temporal ve %28,6 (n=2) diffüz solukluk mevcuttur. Tüm çalışma grubunda izlemde sol gözde %64,9 (n=122) normal, %26,6 (n=50) temporal ve %8,5 (n=16) diffüz solukluk izlenmiştir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,001$), başlangıçtaki benzerlik gibi, izlemde de sol göze benzer şekilde sağ gözde de MS/ON- grubunda fundusun büyük ölçüde normal kaldığı, MOGİH ve NMOİH'de ise diffüz solukluk sıklığının diğer gruplara göre yüksek seyrettiği saptanmıştır (Tablo 13 ve Şekil 4-8).

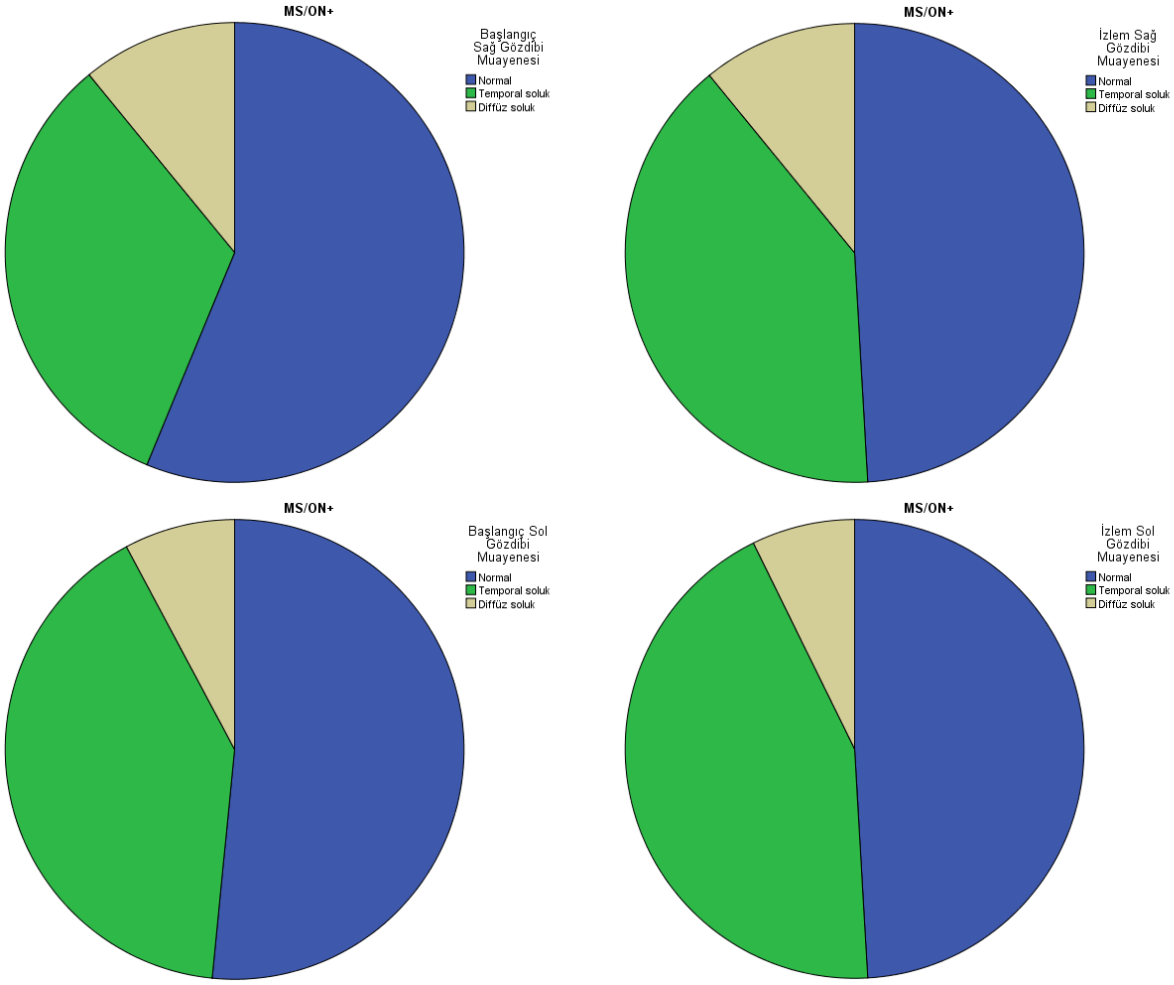
Tablo 13. Hastaların gözdibi muayene bulguları

Özellik		**MS/ON-**	**MS/ON+**	**NMOİH**	**MOGİH**	**KRION**	**Tüm Hastalar**	***p***
Başlangıçtaki sağ gözdibi muayenesi, n (%)	Normal	98 (79,0)	36 (56,3)	6 (46,2)	1 (16,7)	4 (50,0)	145 (67,5)	**<0,001[a]**
	Temporal soluk	24 (19,4)	21 (32,8)	2 (15,4)	2 (33,3)	2 (25,0)	51 (23,7)	
	Diffüz soluk	2 (1,6)	7 (10,9)	5 (38,5)	3 (50,0)	2 (25,0)	19 (8,8)	
Toplam		124 (100,0)	64 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)	8 (100,0)	215 (100,0)	
İzlemdeki sağ gözdibi muayenesi, n (%)	Normal	81 (75,0)	27 (49,1)	6 (50,0)	1 (16,7)	4 (57,1)	119 (63,3)	**<0,001[a]**
	Temporal soluk	24 (22,2)	22 (40,0)	1 (8,3)	2 (33,3)	3 (42,9)	52 (27,7)	
	Diffüz soluk	3 (2,8)	6 (10,9)	5 (41,7)	3 (50,0)	0 (0,0)	17 (9,0)	
Toplam		108 (100,0)	55 (100,0)	12 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	188 (100,0)	
Başlangıçtaki sol gözdibi muayenesi, n (%)	Normal	98 (79,0)	33 (51,6)	8 (61,5)	2 (33,3)	2 (25,0)	143 (66,5)	**<0,001[a]**
	Temporal soluk	22 (17,7)	26 (40,6)	1 (7,7)	2 (33,3)	4 (50,0)	55 (25,6)	
	Diffüz soluk	4 (3,2)	5 (7,8)	4 (30,8)	2 (33,3)	2 (25,0)	17 (7,9)	
Toplam		124 (100,0)	64 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)	8 (100,0)	215 (100,0)	
İzlemdeki sol gözdibi muayenesi, n (%)	Normal	83 (76,9)	27 (49,1)	7 (58,4)	2 (33,3)	3 (42,8)	122 (64,9)	**<0,001[a]**
	Temporal soluk	21 (19,4)	24 (43,6)	1 (8,3)	2 (33,3)	2 (28,6)	50 (26,6)	
	Diffüz soluk	4 (3,7)	4 (7,3)	4 (33,3)	2 (33,3)	2 (28,6)	16 (8,5)	
Toplam		108 (100,0)	55 (100,0)	12 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	188 (100,0)	

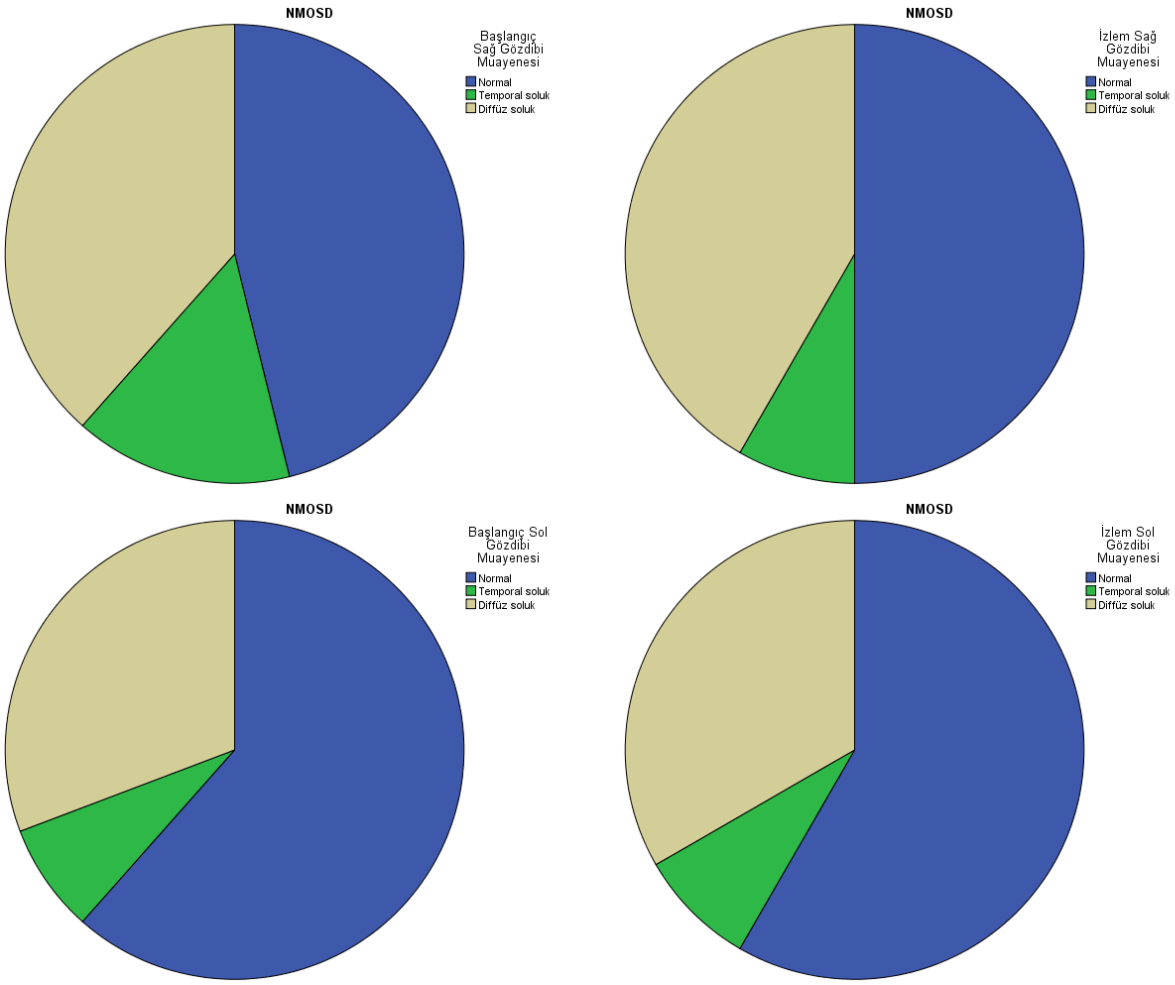
[a]Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.



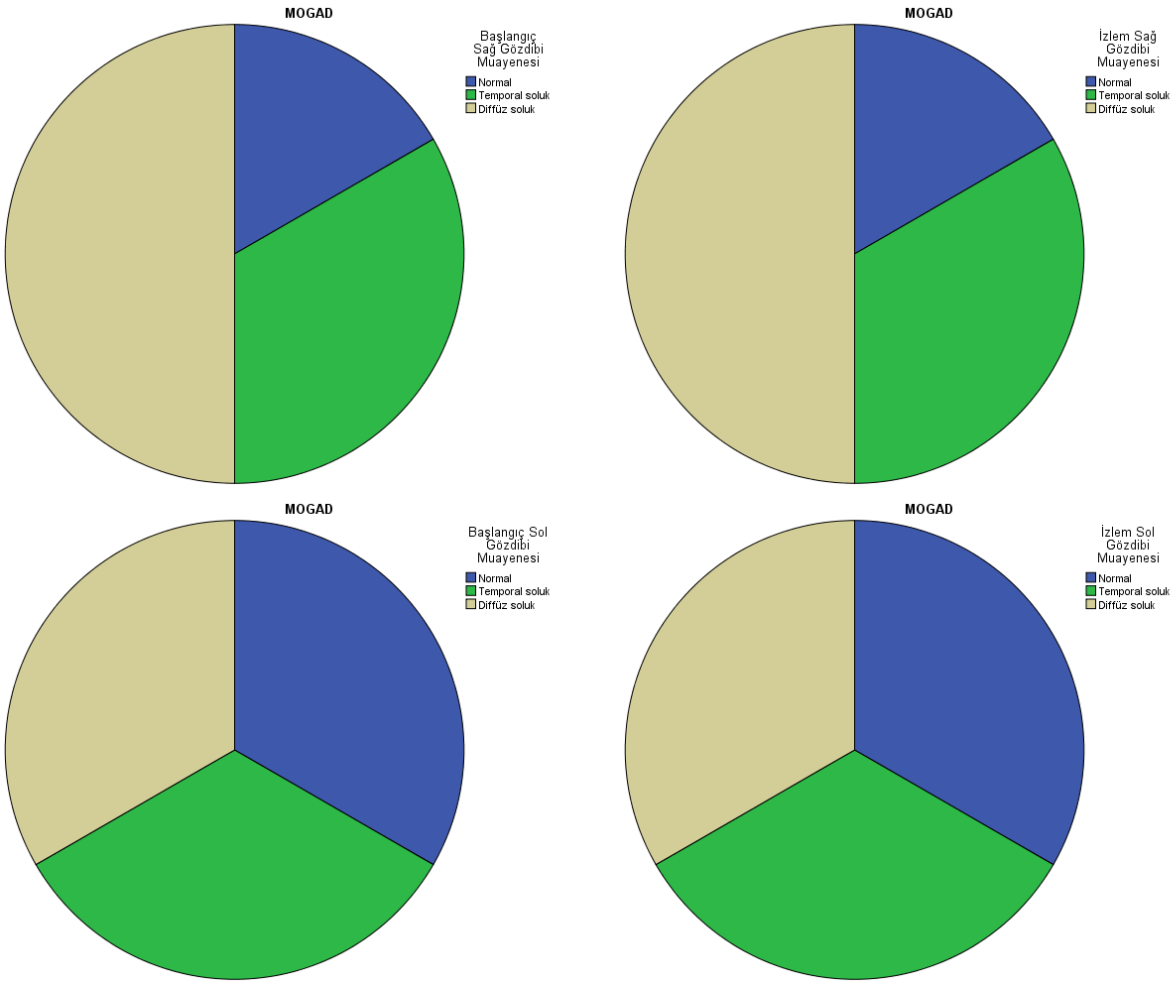
Şekil 4. MS/ON- hastalarının başlangıç ve izlem göz dibi muayene bulgularının dağılımı



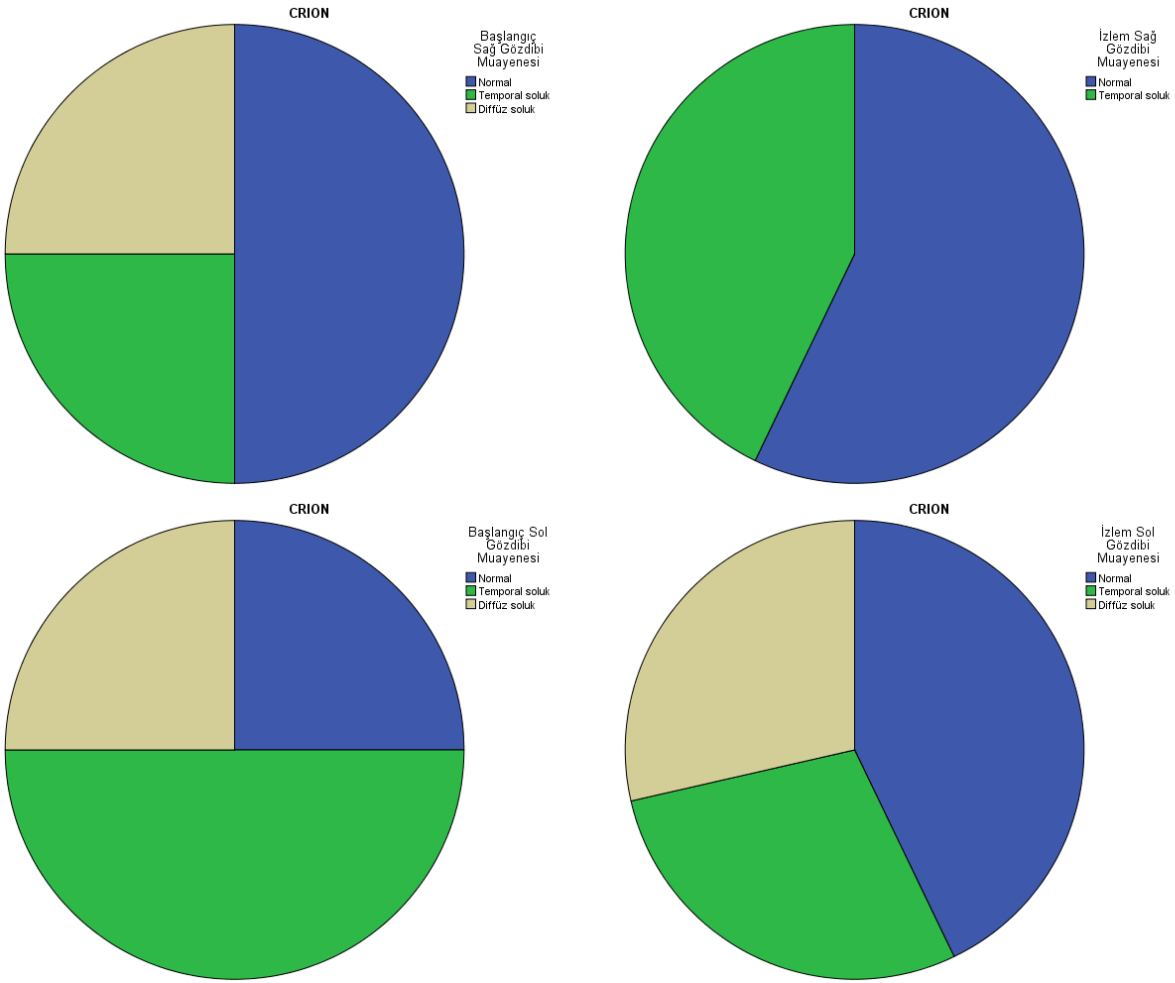
Şekil 5. MS/ON+ hastalarının başlangıç ve izlem göz dibi muayene bulgularının dağılımı



Şekil 6. NMOİH hastalarının başlangıç ve izlem göz dibi muayene bulgularının dağılımı



Şekil 7. MOGİH hastalarının başlangıç ve izlem göz dibi muayene bulgularının dağılımı



Şekil 8. KRION hastalarının başlangıç ve izlem göz dibi muayene bulgularının dağılımı

Hastaların görme alanı bulguları Tablo 14'te sunulmuştur. Görme alanı parametreleri arasında, VFI (Visual Field Index), MD30 (Mean Deviation 30 derece) ve PSD30 (Pattern Standard Deviation 30 derece) değerleri hem başlangıçta hem de izlemde sağ ve sol göz için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Başlangıçta, sağ göz VFI ortalamaları MS/ON- grubunda %96,7±5,0, MS/ON+ grubunda %93,7±11,2, NMOİH grubunda %74,4±26,4, MOGİH grubunda %66,0±39,4 ve KRION grubunda %83,9±22,0 olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama VFI %93,1±13,9 olup gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur (p=0,001). Post-hoc analizlerde NMOİH grubu hastalarda başlangıç sağ göz VFI değerlerinin MS/ON- ve MS/ON+ hastalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oluğu saptanmıştır (p<0,05).

Sol göz VFI değerleri başlangıçta MS/ON- grubunda %96,6±6,8, MS/ON+ grubunda %94,0±10,4, NMOİH grubunda %82,5±25,3, MOGİH grubunda %71,5±41,1 ve KRION grubunda %83,2±25,7 olarak ölçülmüştür. Tüm hasta grubunda ortalama sol göz VFI %93,8±13,6 olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0,003). Post-hoc analizlerde NMOİH grubu hastalarda başlangıç sol göz VFI değerlerinin MS/ON+ hastalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük oluğu saptanmıştır (p<0,05).

Başlangıçta sağ göz MD30 ortalama değerleri MS/ON- grubunda -1,7±3,1 dB, MS/ON+ grubunda -2,8±4,6 dB, NMOİH grubunda -8,0±8,7 dB, MOGİH grubunda -9,4±11,3 dB ve KRION grubunda -5,7±7,5 dB olarak saptanmıştır. Tüm grupta ortalama değer -2,8±5,0 dB olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,046). Post-hoc analizlerde NMOİH ile MS/ON- grubu arasında sağ göz MD30 açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Sol göz MD30 ortalama değerleri MS/ON- grubunda -2,3±3,0 dB, MS/ON+ grubunda -3,5±4,8 dB, NMOİH grubunda -7,0±8,4 dB, MOGİH grubunda -10,5±12,4 dB ve KRION grubunda -6,4±9,1 dB olarak ölçülmüştür. Tüm grupta ortalama değer -3,3±5,0 dB olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0,037). Post-hoc analizlerde NMOİH ile MS/ON- grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Başlangıçta sağ göz PSD30 ortalama değeri MS/ON- grubunda 2,8±2,1 dB, MS/ON+ grubunda 3,7±2,6 dB, NMOİH grubunda 6,2±3,2 dB, MOGİH grubunda 5,2±3,3 dB ve KRION grubunda 4,8±4,3 dB olarak bulunmuştur. Tüm hasta grubunda ortalama 3,4±2,6 dB olup gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,001). Post-hoc analizlerde NMOİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Sol göz PSD30 başlangıç değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0,148). Ortalama değerler sırasıyla MS/ON-: 2,8±2,4 dB, MS/ON+: 3,6±2,6 dB, NMOİH: 4,4±3,2 dB, MOGİH: 4,8±3,6 dB, KRION: 4,7±3,4 dB, tüm grup: 3,3±2,6 dB olarak hesaplanmıştır.

Başlangıç ve izlem arasında sağ göz VFI farkları MS/ON-: 0,0±3,1, MS/ON+: 0,3±3,2, NMOİH: 1,8±3,8, MOGİH: -12,0±17,2, KRION: -1,9±4,1, tüm grup: -0,3±4,8 olarak ölçülmüş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,030). Post-hoc analizlerde NMOİH ile MOGİH grupları arasında fark anlamlıdır (p<0,05).

Sol göz VFI farkları MS/ON-: 0,1±3,1, MS/ON+: 0,7±2,4, NMOİH: 3,2±9,5, MOGİH: -8,2±18,1, KRION: -1,3±2,0, tüm grup: 0,2±4,9 olarak bulunmuş ve gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,025). Post-hoc analizlerde NMOİH ile MOGİH grupları arasında fark saptanmıştır (p<0,05).

Sağ göz MD30 farkları MS/ON-: -0,4±1,7, MS/ON+: 0,2±1,5, NMOİH: 0,2±1,4, MOGİH: -4,0±5,3, KRION: -1,0±3,0, tüm grup: -0,3±2,0 olarak ölçülmüş ve gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,037). Post-hoc analizlerde NMOİH ile MOGİH arasında fark saptanmıştır (p<0,05).

Sol göz MD30 farkları MS/ON-: -0,1±1,6, MS/ON+: 0,3±1,4, NMOİH: 0,5±1,0, MOGİH: -4,0±7,4, KRION: -0,9±2,2, tüm grup: -0,1±2,1 olarak bulunmuş, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,102).

Ayrıca, sağ ve sol göz PSD30 farkları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sağ göz: p=0,509; sol göz: p=0,416).

Başlangıçta görme alanı bulguları, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında genellikle korunmuşken, diğer gruplara göre NMOİH ve MOGİH gruplarında VFI ve MD30

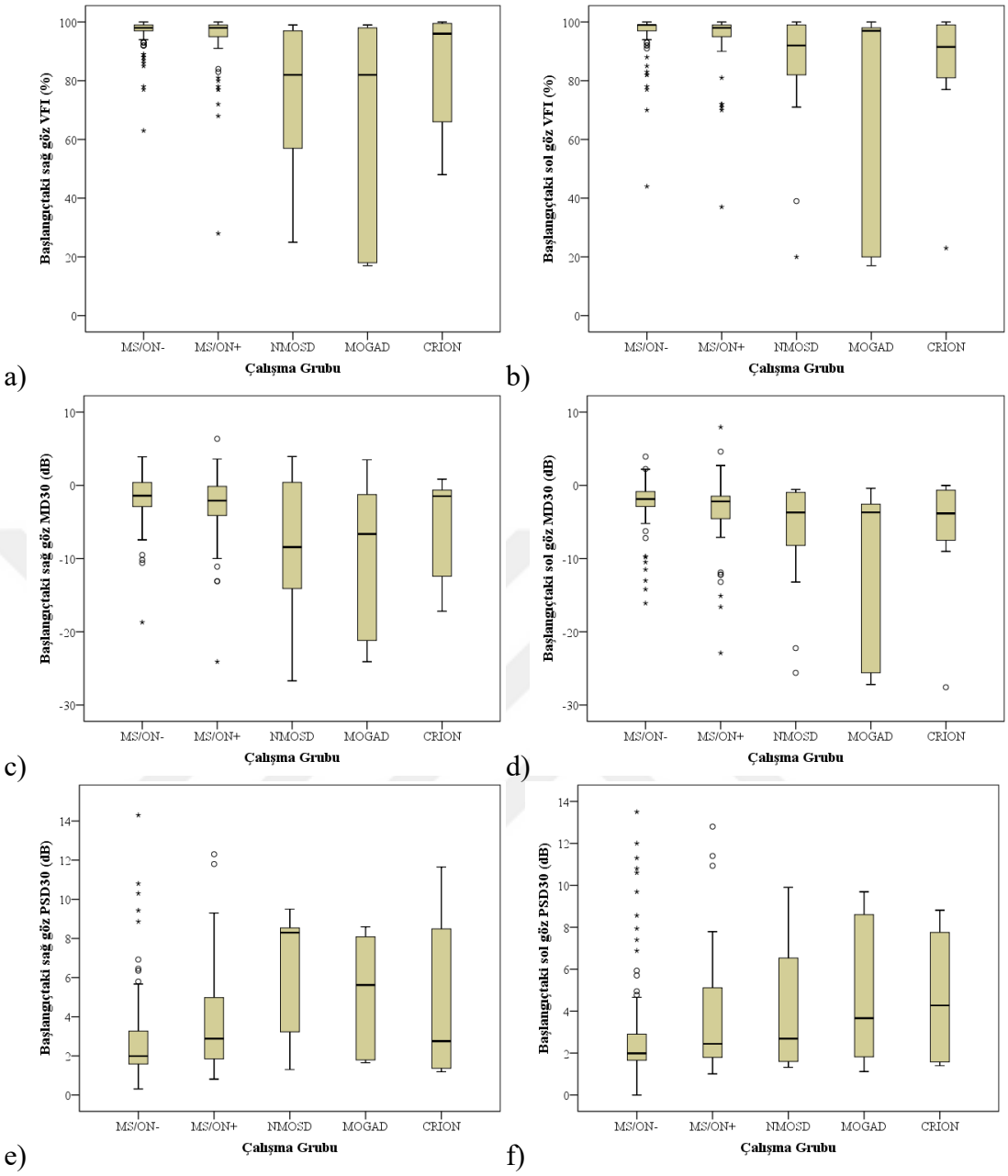
değerlerinin düşüklüğü ve sağ göz PSD30 değerlerinin yüksekliği görme alanı kaybının bu gruplarda hem merkezi hem de periferik alanlarda daha şiddetli olabileceğini göstermektedir.

İzlemde ise, diğer gruplara göre VFI ve MD30 değerindeki istatistiksel olarak anlamlı artış farkının olması ancak PSD30 değerindeki artışın ise diğer gruplarla benzer olmasının; MOGİH grubunda diffüz görme alanı kaybında iyileşmenin olduğunu, diğer gruplarda ise daha stabil seyrettiğini göstermektedir (Tablo 14, Şekil 9 ve Şekil 10).

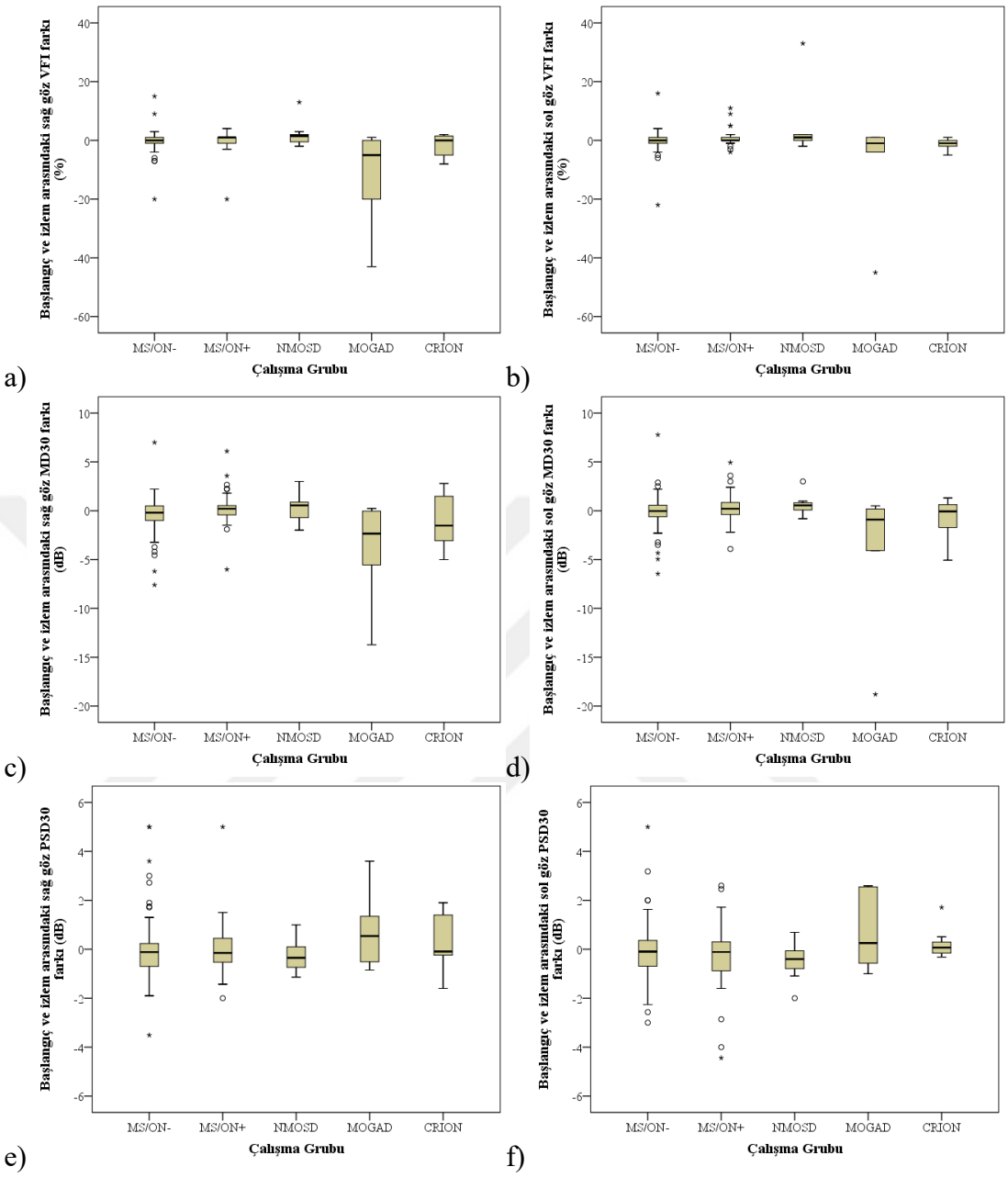
Tablo 14. Hastaların görme alanı bulguları

	MS/ON- (n=124)	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Başlangıçtaki sağ göz VFI (%), Ort±SS (Min-Maks)	96,7±5,0 (63,0-100,0)	93,7±11,2 (28,0-100,0)	74,4±26,4 (25,0-99,0)	66,0±39,4 (17,0-99,0)	83,9±22,0 (48,0-100,0)	93,1±13,9 (17,0-100,0)	**0,001**[a,b]
Başlangıçtaki sol göz VFI (%), Ort±SS (Min-Maks)	96,6±6,8 (44,0-100,0)	94,0±10,4 (37,0-100,0)	82,5±25,3 (20,0-100,0)	71,5±41,1 (17,0-100,0)	83,2±25,7 (23,0-100,0)	93,8±13,6 (17,0-100,0)	**0,003**[a,c]
Başlangıçtaki sağ göz MD30 (dB), Ort±SS (Min-Maks)	-1,7±3,1 (-18,7–3,9)	-2,8±4,6 (-24,0–6,3)	-8,0±8,7 (-26,7–3,9)	-9,4±11,3 (-24,1–3,5)	-5,7±7,5 (-17,2–0,8)	-2,8±5,0 (-26,7–6,3)	**0,046**[a,d]
Başlangıçtaki sol göz MD30 (dB), Ort±SS (Min-Maks)	-2,3±3,0 (-16,1–3,9)	-3,5±4,8 (-22,9–7,9)	-7,0±8,4 (-25,6–-0,6)	-10,5±12,4 (-27,2–-0,4)	-6,4±9,1 (-27,6–0,0)	-3,3±5,0 (-27,6–7,9)	**0,037**[a,e]
Başlangıçtaki sağ göz PSD30 (dB), Ort±SS (Min-Maks)	2,8±2,1 (0,3–14,3)	3,7±2,6 (0,8–12,3)	6,2±3,2 (1,3–9,5)	5,2±3,3 (1,6–8,6)	4,8±4,3 (1,2–11,6)	3,4±2,6 (0,3–14,3)	**0,001**[a,f]
Başlangıçtaki sol göz PSD30 (dB), Ort±SS (Min-Maks)	2,8±2,4 (0,3–13,5)	3,6±2,6 (1,0–12,8)	4,4±3,2 (1,3–9,9)	4,8±3,6 (1,1–9,7)	4,7±3,4 (1,4–8,8)	3,3±2,6 (0,0–13,5)	0,148[a]
	MS/ON- (n=108)	**MS/ON+ (n=55)**	**NMOİH (n=12)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=7)**	**Tüm Hastalar (n=188)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz VFI farkı (%), Ort±SS (Min-Maks)	0,0±3,1 (-20,0–15,0)	0,3±3,2 (-20,0–4,0)	1,8±3,8 (-2,0–13,0)	-12,0±17,2 (-43,0–1,0)	-1,9±4,1 (-8,0–2,0)	-0,3±4,8 (-43,0–15,0)	**0,030**[a,g]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz VFI farkı (%), Ort±SS (Min-Maks)	0,1±3,1 (-22,0–16,0)	0,7±2,4 (-4,0–11,0)	3,2±9,5 (-2,0–33,0)	-8,2±18,1 (-45,0–1,0)	-1,3±2,0 (-5,0–1,0)	0,2±4,9 (-45,0–33,0)	**0,025**[a,h]
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz MD30 farkı (dB), Ort±SS (Min-Maks)	-0,4±1,7 (-7,6–7,0)	0,2±1,5 (-0,6–6,1)	0,2±1,4 (-2,0–3,0)	-4,0±5,3 (-13,7–0,2)	-1,0±3,0 (-5,0–2,8)	-0,3±2,0 (-13,7–7,0)	**0,037**[a,i]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz MD30 farkı (dB), Ort±SS (Min-Maks)	-0,1±1,6 (-6,4–7,8)	0,3±1,4 (-3,9–4,9)	0,5±1,0 (-0,8–3,0)	-4,0±7,4 (-18,8–0,5)	-0,9±2,2 (-5,1–1,3)	-0,1±2,1 (-18,8–7,8)	0,102[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz PSD30 farkı (dB), Ort±SS (Min-Maks)	0,0±1,2 (-3,5–5,0)	0,0±1,0 (-2,0–5,0)	-0,3±0,6 (-1,1–1,0)	0,8±1,6 (-0,8–3,6)	0,4±1,3 (-1,6–1,9)	0,0±1,1 (-3,5–5,0)	0,509[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz PSD30 farkı (dB), Ort±SS (Min-Maks)	-0,1±1,1 (-3,0–5,0)	-0,2±1,3 (-4,4–2,6)	-0,5±0,7 (-2,0–0,7)	0,7±1,6 (-1,0–2,6)	0,2±0,7 (-0,3–1,7)	-0,1±1,1 (-4,4–5,0)	0,416[a]

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Post-hoc karşılaştırmalarda; NMOİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında başlangıçtaki sağ göz VFI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[c]NMOİH grubuyla MS/ON+ grubu arasında başlangıçtaki sol göz VFI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[d]NMOİH grubuyla MS/ON- grubu arasında başlangıçtaki sağ göz MD30 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[e]NMOİH grubuyla MS/ON- grubu arasında başlangıçtaki sol göz MD30 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[f]NMOİH grubuyla MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında başlangıçtaki sağ göz PSD30 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[g]NMOİH grubuyla MOGİH grubu arasında başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz VFI farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[h]NMOİH grubuyla MOGİH grubu arasında başlangıç ve izlem arasındaki sol göz VFI farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[i]NMOİH grubuyla MOGİH grubu arasında başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz MD30 farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 9. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz VFI, (c) sağ ve (d) sol göz MD30, (e) sağ ve (f) sol göz PSD30 dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri



Şekil 10. Hastaların başlangıç ve izlem arasındaki dönemde (a) sağ ve (b) sol göz VFI, (c) sağ ve (d) sol göz MD30, (e) sağ ve (f) sol göz PSD30 farklarının dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri

Tablo 15'te OKT bulguları verilmiştir. OKT bulguları incelendiğinde, başlangıçta sağ göz nazal bölgedeki ortalama retinal kalınlık MS/ON- grubunda 70,8±10,1 mikron, MS/ON+ 67,7±16,3 mikron, NMOİH 57,0±31,9 mikron, MOGİH 54,5±13,9 mikron ve KRION 79,4±13,5 mikron olarak ölçülmüştür. Tüm grup ortalaması 68,9±15,0 mikron olup gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,004). Post-hoc analizlerde, MOGİH hastalarındaki başlangıçta sağ göz nazal bölgedeki incelmenin KRION hastalarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Başlangıç sol göz nazal bölge kalınlıkları ise grupları arasında benzer bulunmuştur (p=0,249).

Başlangıç sağ göz superior bölge kalınlıkları MS/ON-: 112,8±14,8, MS/ON+: 104,1±23,2, NMOİH: 87,5±34,2, MOGİH: 76,7±21,3, KRION: 100,2±32,5, tüm grup için 107,2±21,6 mikron olarak bulunmuştur. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,001). Post-hoc analizlerde, MOGİH hastalarında başlangıç sağ göz superior bölgedeki incelmenin MS/ON- hastalarında göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Başlangıç sol göz superior bölge kalınlıkları MS/ON-: 114,2±17,7, MS/ON+: 112,7±16,8, NMOİH: 96,5±27,7, MOGİH: 90,3±31,9, KRION: 110,0±32,6, tüm grup için 111,9±19,9 mikron olarak ölçülmüştür. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,036). Post-hoc analizlerde, MOGİH hastalarında başlangıç sol göz superior bölgedeki incelmenin MS/ON- hastalarında göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Başlangıç sağ göz temporal bölgesi kalınlıkları MS/ON-: 65,6±14,1, MS/ON+: 59,3±15,4, NMOİH: 55,1±19,1, MOGİH: 48,3±16,0, KRION: 66,6±15,9, tüm grup için 62,6±15,4 mikron olarak ölçülmüştür. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,005). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda, MOGİH hastalarında başlangıç sağ göz temporal bölgedeki incelmenin KRION hastalarına göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Başlangıç sol göz temporal bölgesi kalınlıkları MS/ON-: 64,0±14,7, MS/ON+: 57,2±14,7, NMOİH: 58,7±21,6, MOGİH: 58,0±24,6, KRION: 51,8±16,4, tüm grup için 61,0±16,0 mikron olarak ölçülmüştür. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,027). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda, KRION hastalarında başlangıç sol temporal bölgedeki incelmenin diğer gruplara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Başlangıçta sağ göz inferior bölge kalınlıkları MS/ON-: 116,1±14,0, MS/ON+: 105,8±20,1, NMOİH: 89,8±35,7, MOGİH: 85,8±24,6, KRION: 100,9±36,7, tüm grup için ise 110,0±20,8 mikron olarak bulunmuş olup, gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda, MOGİH ve MS/ON+ hastalarında başlangıç sağ göz inferior bölgedeki incelmenin MS/ON- grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

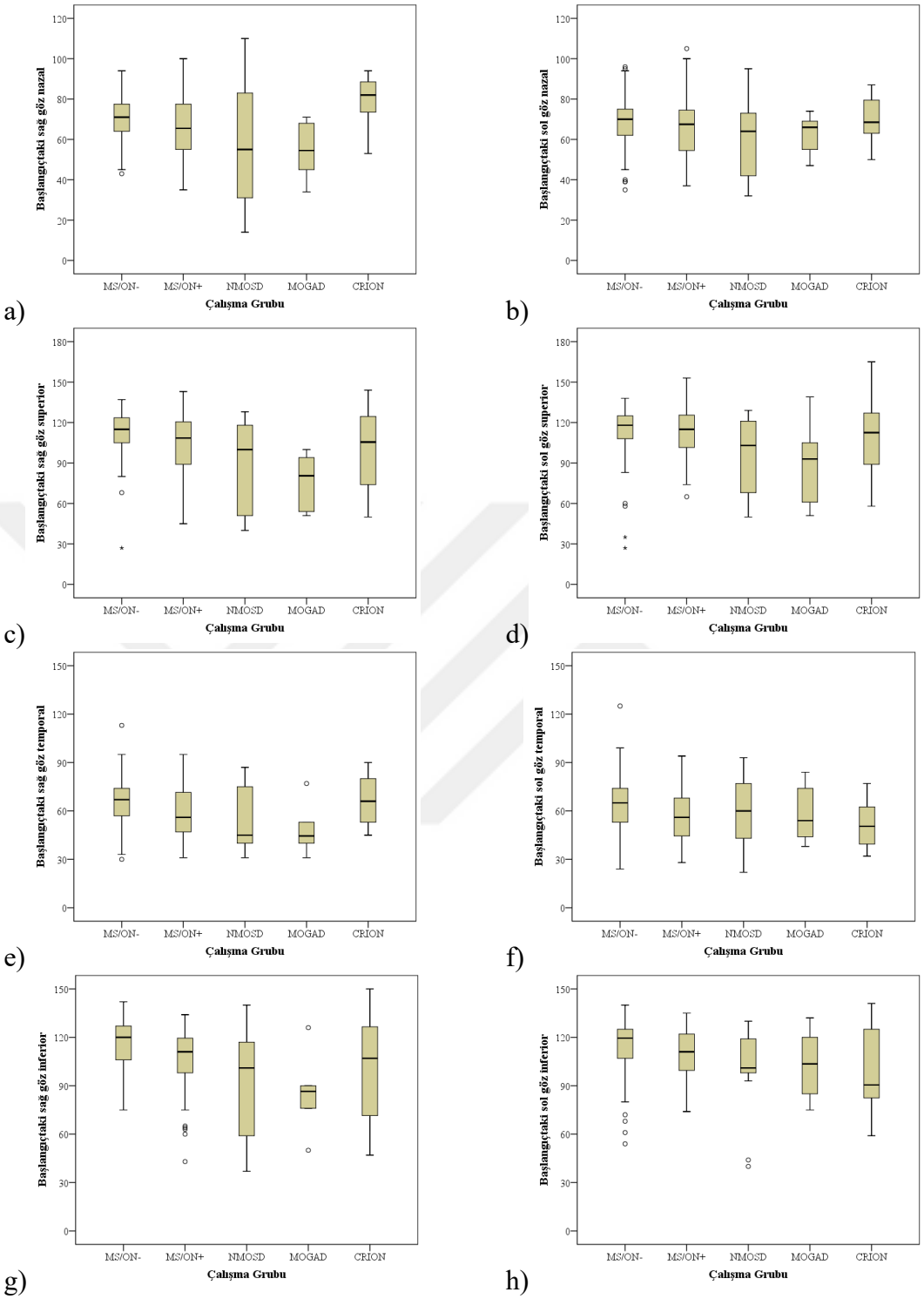
Başlangıçta sol göz inferior bölgesi kalınlıkları MS/ON-: 114,6±15,8, MS/ON+: 109,9±16,2, NMOİH: 99,7±27,9, MOGİH: 103,2±21,3, KRION: 99,5±28,0, tüm grup için 111,4±18,0 mikron olarak ölçülmüş olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,030$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda, NMOİH ve MS/ON+ hastalarında başlangıç sol göz inferior bölgedeki incelmenin MS/ON- grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

İzlem döneminde başlangıç ve son ölçümler arasındaki OKT kalınlık farkları sağ ve sol gözün tüm bölgelerinde gruplar arası anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15, Şekil 11 ve Şekil 12).

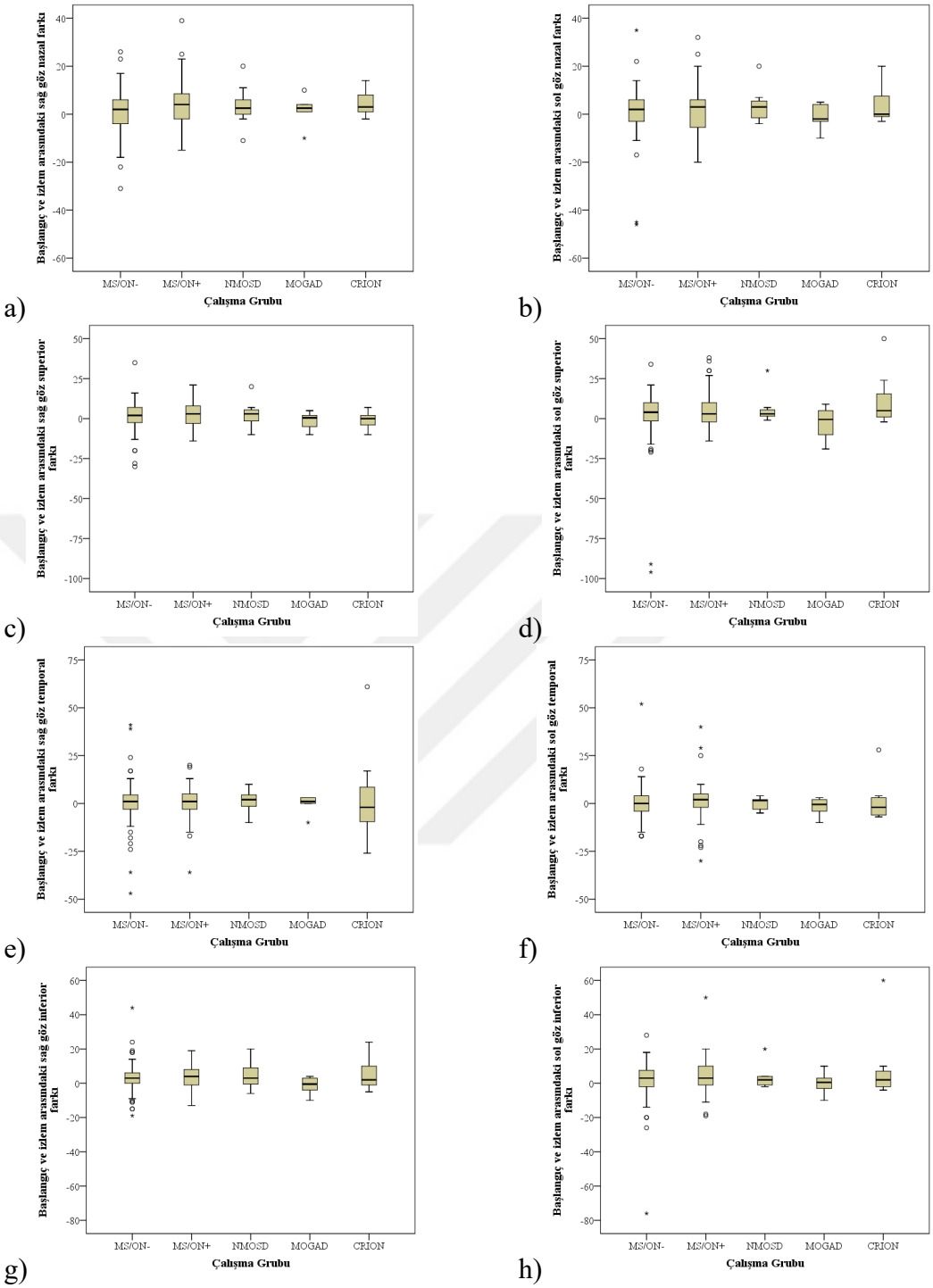
Tablo 15. Hastaların OKT bulguları

	MS/ON- (n=124)	MS/ON+ (n=64)	NMOİH (n=13)	MOGİH (n=6)	KRION (n=8)	Tüm Hastalar (n=215)	*p*
Başlangıçtaki sağ göz nazal, Ort±SS (Min-Maks)	70,8±10,1 (43,0-94,0)	67,7±16,3 (35,0-100)	57,0±31,9 (14,0-110,0)	54,5±13,9 (34,0-71,0)	79,4±13,5 (53,0-94,0)	68,9±15,0 (14,0-110,0)	**0,004**[a,b]
Başlangıçtaki sol göz nazal, Ort±SS (Min-Maks)	68,78±11,6 (35,0-96,0)	66,3±14,7 (37,0-105,0)	60,3±21,2 (32,0-95,0)	62,8±10,0 (47,0-74,0)	69,9±12,3 (50,0-87,0)	67,3±13,4 (32,0-105,0)	0,249[a]
Başlangıçtaki sağ göz superior, Ort±SS (Min-Maks)	112,8±14,8 (27,0-137,0)	104,1±23,2 (45,0-143,0)	87,5±34,2 (40,0-128,0)	76,7±21,3 (51,0-100,0)	100,2±32,5 (50,0-144,0)	107,2±21,6 (27,0-144,0)	**0,001**[a,c]
Başlangıçtaki sol göz superior, Ort±SS (Min-Maks)	114,2±17,7 (27,0-138,0)	112,7±16,8 (65,0-153,0)	96,5±27,7 (50,0-129,0)	90,3±31,9 (51,0-139,0)	110,0±32,6 (58,0-165,0)	111,9±19,9 (27,0-165,0)	**0,036**[a,d]
Başlangıçtaki sağ göz temporal, Ort±SS (Min-Maks)	65,6±14,1 (30,0-113,0)	59,3±15,4 (31,0-95,0)	55,1±19,1 (31,0-87,0)	48,3±16,0 (31,0-77,0)	66,6±15,9 (45,0-90,0)	62,6±15,4 (30,0-113,0)	**0,005**[a,e]
Başlangıçtaki sol göz temporal, Ort±SS (Min-Maks)	64,0±14,7 (24,0-125,0)	57,2±15,9 (28,0-94,0)	58,7±21,6 (22,0-93,0)	58,0±24,6 (38,0-84,0)	51,8±16,4 (32,0-77,0)	61,0±16,0 (22,0-125,0)	**0,027**[a,f]
Başlangıçtaki sağ göz inferior, Ort±SS (Min-Maks)	116,1±14,0 (75,0-142,0)	105,8±20,1 (43,0-134,0)	89,8±35,7 (37,0-140,0)	85,8±24,6 (50,0-126,0)	100,9±36,7 (47,0-150,0)	110,0±20,8 (37,0-150,0)	**<0,001**[a,g]
Başlangıçtaki sol göz inferior, Ort±SS (Min-Maks)	114,6±15,8 (54,0-140,0)	109,9±16,2 (74,0-135,0)	99,7±27,9 (40,0-130,0)	103,2±21,3 (75,0-132,0)	99,5±28,0 (59,0-141,0)	111,4±18,0 (40,0-141,0)	**0,030**[a,h]
	MS/ON- (n=108)	**MS/ON+ (n=55)**	**NMOİH (n=12)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=7)**	**Tüm Hastalar (n=188)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz nazal farkı, Ort±SS (Min-Maks)	1,0±8,6 (-31,0–26,0)	4,1±9,4 (-15,0–39,0)	3,4±7,5 (-11,0–20,0)	1,7±6,5 (-10,0–10,0)	4,7±5,7 (-2,0–14,0)	2,2±8,7 (-31,0–39,0)	0,429[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz nazal farkı, Ort±SS (Min-Maks)	1,3±9,6 (-46,0–35,0)	1,0±10,8 (-20,0–32,0)	3,2±6,5 (-4,0–20,0)	-1,3±5,4 (-10,0–5,0)	4,3±8,7 (-3,0–20,0)	1,4±9,6 (-46,0–35,0)	0,793[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz superior farkı, Ort±SS (Min-Maks)	1,6±8,9 (-30,0–35,0)	2,9±8,3 (-14,0–21,0)	2,7±7,3 (-10,0–20,0)	-1,2±5,4 (-10,0–5,0)	-1,0±5,5 (-10,0–7,0)	1,8±8,4 (-30,0–35,0)	0,442[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz superior farkı, Ort±SS (Min-Maks)	1,6±16,0 (-96,0–34,0)	4,9±11,4 (-14,0–38,0)	5,1±8,3 (-1,0–30,0)	-2,7±10,4 (-19,0–9,0)	12,3±18,7 (-2,0–50,0)	3,0±14,5 (-96,0–50,0)	0,641[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz temporal farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,4±10,6 (-47,0–41,0)	0,6±8,9 (-36,0–20,0)	1,5±5,7 (-10,0–10,0)	-0,3±4,9 (-10,0–3,0)	4,4±28,2 (-26,0–61,0)	0,7±10,8 (-47,0–61,0)	0,925[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz temporal farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±8,4 (-17,0–52,0)	1,2±10,9 (-30,0–40,0)	0,1±3,0 (-5,0–4,0)	-1,7±4,8 (-10,0–3,0)	1,9±12,3 (-7,0–28,0)	0,4±9,1 (-30,0–52,0)	0,553[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sağ göz inferior farkı, Ort±SS (Min-Maks)	3,0±8,3 (-19,0–44,0)	3,6±6,6 (-13,0–19,0)	5,2±8,2 (-6,0–20,0)	-1,3±5,6 (-10,0–4,0)	5,6±9,9 (-5,0–24,0)	3,3±7,8 (-19,0–44,0)	0,535[a]
Başlangıç ve izlem arasındaki sol göz inferior farkı, Ort±SS (Min-Maks)	1,2±11,3 (-76,0–28,0)	4,5±10,3 (-19,0–50,0)	2,7±5,9 (-2,0–20,0)	0,2±6,8 (-10,0–10,0)	9,7±22,7 (-4,0–60,0)	2,6±11,3 (-76,0–60,0)	0,660[a]

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Post-hoc karşılaştırmalarda; MOGİH ve KRION grupları arasında başlangıçtaki sağ göz nazal OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[c]MS/ON- ve MOGİH grubu arasında başlangıçtaki sağ göz superior OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[d]MS/ON- ve MOGİH grubu arasında başlangıçtaki sol göz superior OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[e]MOGİH ve KRION grubu arasında başlangıçtaki sağ göz temporal OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[f]MS/ON- ve MS/ON+ ve KRION grupları arasında başlangıçtaki sol göz temporal OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[g]MS/ON- grubuyla MOGİH ve MS/ON+ grupları arasında başlangıçtaki sağ göz inferior OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[h]MS/ON- grubuyla MS/ON+ ve NMOİH grupları arasında başlangıçtaki sol göz inferior OKT ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 11. Hastaların başlangıçtaki (a) sağ ve (b) sol göz nazal bölge, (c) sağ ve (d) sol göz superior bölge, (e) sağ ve (f) sol göz temporal bölge, (g) sağ ve (h) sol göz inferior bölge OKT ölçümlerinin dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri



Şekil 12. Hastaların başlangıç ve izlem arasındaki dönemde (a) sağ ve (b) sol göz nazal bölge, (c) sağ ve (d) sol göz superior bölge, (e) sağ ve (f) sol göz temporal bölge, (g) sağ ve (h) sol göz inferior bölge OKT ölçümleri farklarının dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri

Tablo 16'da EDSS ve Görme Fonksiyon Kalitesi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu (NEI VFQ-25/TR) skorları verilmiştir. Başlangıçtaki EDSS skorları MS/ON-: 2,7±1,1, MS/ON+: 2,3±0,8, NMOİH: 2,8±0,4, MOGİH: 2,4±0,5, KRION: 2,3±0,5, tüm grup için ise 2,6±1,0 olarak ölçülmüştür (p=0,004). Post-hoc analizlerde MS/ON+ hastalarının EDSS skorunun MS/ON- ve NMOİH hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Başlangıç ve izlem arasındaki EDSS farkları MS/ON-: 0,0±0,3, MS/ON+: 0,0±0,1, NMOİH: 0,0, MOGİH: 0,2±0,3, KRION: 0,0, tüm grup için ise 0,0±0,2 olup, gruplar arası fark anlamlı değildir (p=0,198).

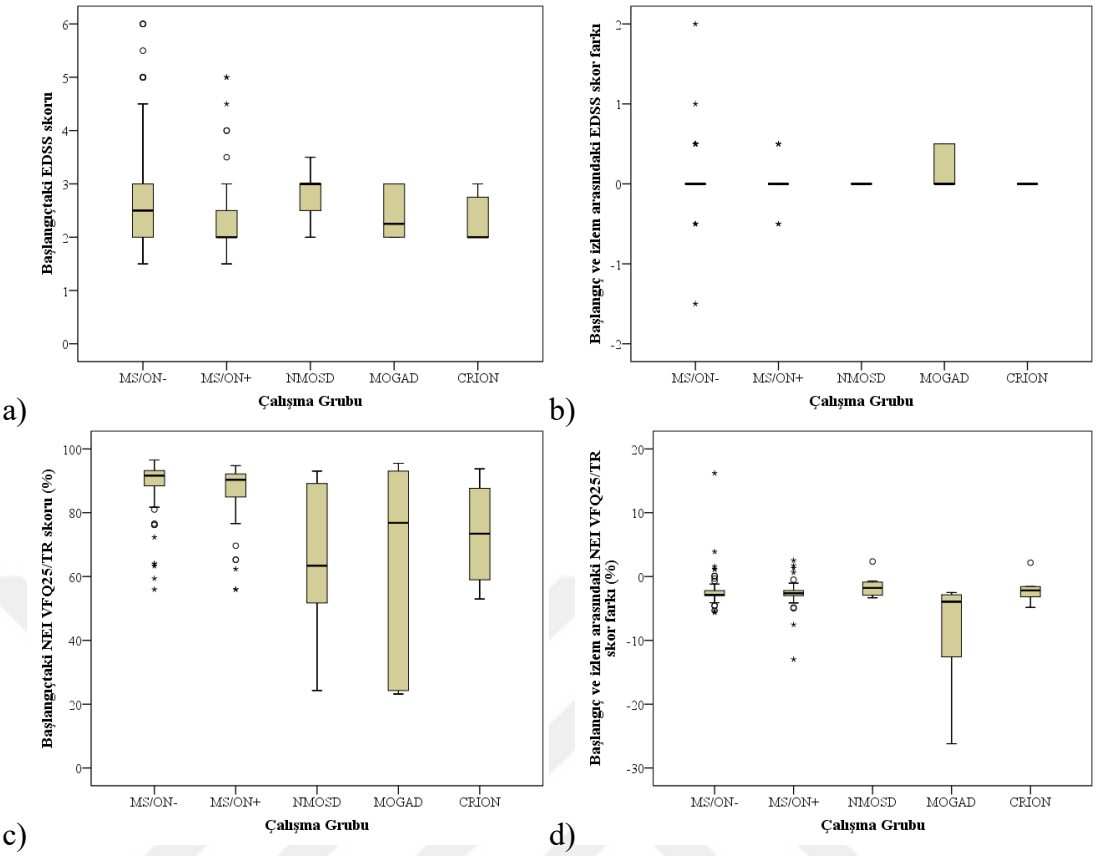
Başlangıç NEI VFQ-25/TR skorları MS/ON-: 89,4±7,5, MS/ON+: 86,4±9,5, NMOİH: 63,4, MOGİH: 76,8, KRION: 73,4, tüm grup için ise 85,4±14,2 olarak ölçülmüş ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Post-hoc analizlerde, NMOİH ve MOGİH hastalarının başlangıç NEI VFQ-25/TR skorları MS/ON- hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p<0,05).

Başlangıç ve izlem dönemleri arasındaki NEI VFQ-25/TR skor farkları MS/ON-: -2,4, MS/ON+: -2,7, NMOİH: -1,7, MOGİH: -3,9, KRION: -2,2 olarak ölçülmüş ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (p=0,036). Post-hoc analizlerde, MOGİH hastalarında izlem döneminde NEI VFQ-25/TR skorlarına göre yaşam kalitesindeki iyileşme düzeyi NMOİH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır (p<0,05) (Tablo 16 ve Şekil 13).

Tablo 16. Hastaların EDSS ve NEI VFQ25/TR ölçeklerine ait bulgular

	MS/ON- (n=124)	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Başlangıçtaki EDSS skoru, Ort±SS (Min-Maks)	2,7±1,1 (1,5-6,0)	2,3±0,8 (1,5-5,0)	2,8±0,4 (2,0-3,5)	2,4±0,5 (2,0-3,0)	2,3±0,5 (2,0-3,0)	2,6±1,0 (1,5-6,0)	**0,004[a,b]**
	MS/ON- (n=124)	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki EDSS skor farkı, Ort±SS (Min-Maks)	0,0±0,3 (-1,5–2,0)	0,0±0,1 (-0,5–0,5)	0,0 (0,0–0,0)	0,2±0,3 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,0)	0,0±0,2 (-1,5–2,0)	0,198[a]
	MS/ON- (n=110)	**MS/ON+ (n=57)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=194)**	
Başlangıçtaki NEI VFQ25/TR skoru (%), Ort±SS (Min-Maks)	89,4±7,5 (56,0-96,5)	86,4±9,5 (56,0-94,7)	63,4 (40,0-90,0)	64,9 (24,0-93,7)	73,4 (58,9-89,6)	85,4±14,2 (23,2-96,5)	**<0,001[a,c]**
	MS/ON- (n=105)	**MS/ON+ (n=53)**	**NMOİH (n=12)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=7)**	**Tüm Hastalar (n=188)**	
Başlangıç ve izlem arasındaki NEI VFQ25/TR skor farkı (%), Ort±SS (Min-Maks)	-2,4±2,2 (-5,7–16,2)	-2,7±2,1 (-13,0–2,5)	-1,6±1,6 (-3,3–2,3)	-8,7±9,4 (-26,2–-2,5)	-2,0±2,3 (-4,8–2,2)	-2,6±2,9 (-26,2–16,2)	**0,036[a,d]**

[a]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]Post-hoc karşılaştırmalarda; NM/ON+ grubuyla MS/ON- ve NMOİH grupları arasında başlangıçtaki EDSS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[c]MS/ON- grubuyla NMOİH ve MOGİH grupları arasında NEI VFQ25/TR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).
[d]MOGİH ve NMOİH grupları arasında başlangıç ve izlem arasındaki NEI VFQ25/TR skor farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).



Şekil 13. Hastaların (a) başlangıçtaki EDSS skorları, (b) başlangıç ve izlem arasındaki EDSS skorları değişimi, (c) başlangıçtaki NEI VFW25/TR skorları, (d) başlangıç ve izlem arasındaki NEI VFW25/TR skorları değişimi dağılımlarını gösteren box-plot grafikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç ve izlem dönemine ait kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları Tablo 16'da verilmiştir.

MRG'de optik sinir uzun segment tutulumu MS hastalarında hiç saptanmamışken, NMOİH grubunda 3 hastada (%23,1), MOGİH grubunda 3 hastada (%50,0), ve KRION grubunda 3 hastada (%37,5) saptanmıştır. MS grubunda uzun segment tutulumu, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha azdır (hepsi için $p<0,001$).

Ayrıca NMOİH grubunda bir hastada (%7,7,) kiazmatik tutulum varken, diğer gruplarda saptanmamıştır. Kiazmatik tutulum sıklığı ikili gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir.

MOGİH grubunda 2 hastada (%33,3) perinevrit saptanmışken, diğer gruplarda saptanmamıştır. Perinevrit sıklığı, MOGİH grubunda MS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken ($p<0,001$), diğer ikili grup karşılaştırmalarında benzer bulunmuştur.

Başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü, MS gruplarında en yüksek düzeyde gözlenmiştir. MS/ON- grubunda hastaların %90,3'ünde (n=112) 1-20 arasında lezyon, %9,7'sinde (n=12) ise 20-50 arasında lezyon tespit edilmiştir. MS/ON+ grubunda %87,5'inde (n=56) 1-20 lezyon, %12,5'inde (n=8) ise 20-50 lezyon mevcuttur. NMOİH grubunda ise %84,6 (n=11) oranında 1-20 lezyon, %15,4 (n=2) oranında ise hiç lezyon izlenmemiştir. MOGİH grubundaki tüm hastalarda (%100, n=6) 1-20 arası lezyon görülmüştür. KRION grubunda ise hiçbir hastada lezyon saptanmamışken, kraniyal lezyon yükü başlangıçta sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı şekilde en fazla MS/ON+, MS/ON-, MOGİH ve NMOİH gruplarında görülmüştür ($p<0,001$).

İzlem döneminde, MS/ON- hastaların %91,9'unda (n=114) 1-20 lezyon, %8,1'inde (n=10) ise 20-50 lezyon saptanmıştır. MS/ON+ grubunda %85,9'unda (n=55) 1-20 lezyon, %14,1'inde (n=9) ise 20-50 lezyon izlenmiştir. NMOİH grubunda ise %61,5'inde (n=8) hiç lezyon görülmemiştir. KRION grubunda başlangıçta olduğu gibi hiç lezyon izlenmemişken, MOGİH grubu tüm hastalarda başlangıçta saptanan kraniyal lezyon yükü izlemde saptanmamıştır. Ayrıca, başlangıçta olduğu gibi, MS/ON+ hastalarında MS/ON- hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yoğun bir kraniyal lezyon yükü olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Başlangıçtaki T1 ağırlıklı görüntülerde karadelik (black hole) sayısı, MS/ON- grubunda ortalama 3,5±2,5, MS/ON+ grubunda 3,2±2,4 olarak saptanmıştır. NMOİH, MOGİH ve KRION gruplarında ise karadelik görülmemektedir. Gruplar arasında T1 karadelik sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında NMOİH, MOGİH ve KRION

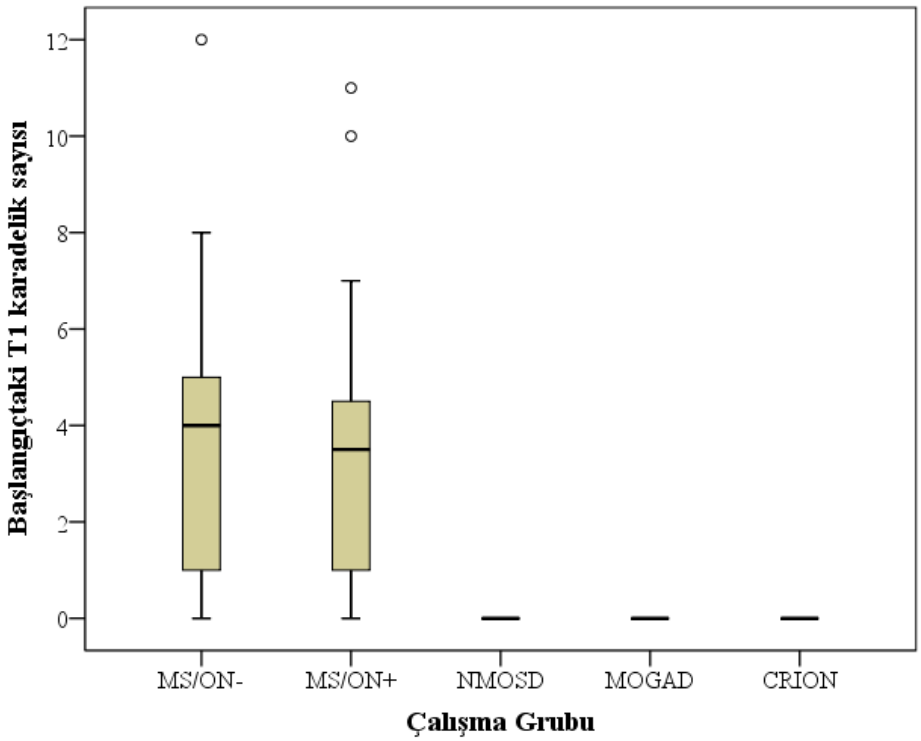
gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla kara delik saptanmışken ($p<0,05$), MS/ON- ve MS/ON+ kara delik sayıları istatistiksel olarak benzerdir.

Başlangıç ve izlem arasındaki T1 karadelik sayısı farkı değerlendirildiğinde, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında ortalama fark -0,6±0,7 ve -0,5±0,7 olarak saptanmıştır. Diğer gruplarda (NMOİH, MOGİH, KRION) fark 0,0'dır (ÇAD: 0,0–0,0). Genel hasta grubunda ortalama fark -0,5±0,7 olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında T1 karadelik sayısında görülen artışın NMOİH, MOGİH ve KRION gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p<0,05$), ancak izlemde kara delik sayılarındaki artışın MS/ON- ve MS/ON+ grupları arasında istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür (Tablo 16 ve Şekil 14).

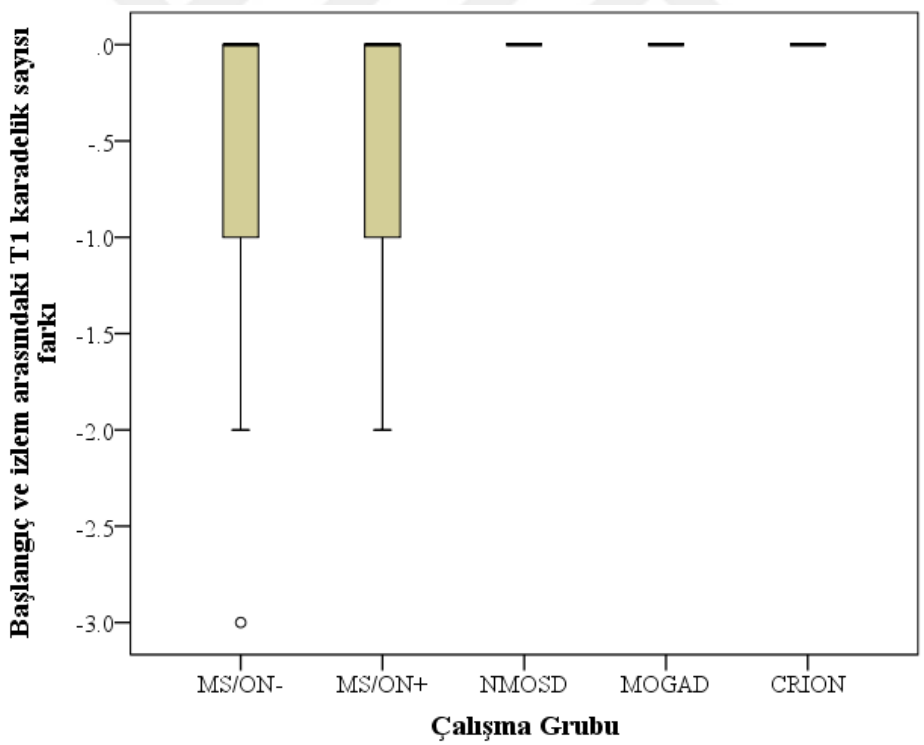
Tablo 17. Hastaların MRG bulguları

Özellik		**MS/ON- (n=124)**	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	8 (100,0)	10 (4,7)	**<0,001**[a]
	1-20	112 (90,3)	56 (87,5)	11 (84,6)	6 (100,0)	0 (0,0)	185 (86,0)	
	20-50	12 (9,7)	8 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (9,3)	
İzlemdeki kraniyal lezyon yükü, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (61,5)	6 (100,0)	8 (100,0)	22 (10,2)	**<0,001**[a]
	1-20	114 (91,9)	55 (85,9)	5 (38,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	174 (80,9)	
	20-50	10 (8,1)	9 (14,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (8,8)	
Başlangıçtaki T1 karadelik sayısı, Ort±SS (Min-Maks)		3,5±2,5 (0,0-12,0)	3,2±2,4 (0,0-11,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	3,0±2,6 (0,0-12,0)	**<0,001**[b,c]
Başlangıç ve izlem arasındaki T1 karadelik sayısı farkı, Ort±SS (Min-Maks)		-0,6±0,7 (-3,0–0,0)	-0,5±0,7 (-2,0–0,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 (0,0-0,0)	-0,5±0,7 (-3,0–0,0)	**<0,001**[b,d]

[a]Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.
[b]Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.
[c]Post-hoc karşılaştırmalarda; MS/ON- grubuyla NMOİH, MOGİH ve KRION grupları arasında ve MS/ON+ grubuyla NMOİH, MOGİH ve KRION grupları arasında başlangıçtaki T1 karadelik sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).
[d]MS/ON- grubuyla NMOİH, MOGİH ve KRION grubu arasında başlangıç ve izlemde arasındaki T1 karadelik sayısı farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).



a)



b)

Şekil 14. Hastaların (a) başlangıç T1 karadelik sayısı ve (b) başlangıç ve izlem arasındaki T1 karadelik sayısı farkı dağılımını gösteren box-plot grafikleri

BOS oligoklonal bant (OKB) sonuçları değerlendirildiğinde, Tip 2 OKB en fazla sıklıkta MS/ON+ (%89,7) ve MS/ON- (%84,7) gruplarında saptanmışken, Tip 3 OKB ise sırasıyla en fazla sıklıkta NMOİH (%23,1) ve MOGİH (%16,7) gruplarında saptanmıştır.

Anti-NMO antikor düzeyi NMOİH grubunda %92,3 (n=12) pozitif olarak saptanmıştır. Anti-MOG antikor düzeyi MOGİH grubundaki tüm hastalarda pozitif olarak saptanmıştır. NMOİH ve MOGİH hastalarında dual seropozitivite saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların biyobelirteç özellikleri

Özellik		**MS/ON- (n=124)**	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**
BOS OKB, n (%)	Negatif	19 (15,3)	5 (7,8)	10 (76,9)	2 (33,3)	7 (87,5)
	Tip 2	105 (84,7)	57 (89,1)	0 (0,0)	3 (50,0)	1 (12,5)
	Tip 3	0 (0,0)	2 (3,1)	3 (23,1)	1 (16,7)	0 (0,0)
Anti-NMO, n (%)	Negatif	124 (100,0)	64 (100,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	8 (100,0)
	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-MOG, n (%)	Negatif	124 (100,0)	64 (100,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)

Tüm hastaların atak tedavisinde intravenöz metil prednizolon verilmiştir. NMOİH grubunda 3 hastada plazmaferez ve 1 hastada IVIG tedavisi, MOGİH grubunda ise 1 hastada plazmaferez uygulanmıştır.

Hastaların kullandıkları koruyucu tedavi ajanları Tablo 18'de sunulmuştur. MS gruplarında koruyucu tedavide en sık tercih edilen ajan dimetil fumarat olup, MS/ON- (%49,2) ve MS/ON+ (%48,4) gruplarında benzer oranlarda uygulanmış ve tüm hasta grubunda %42,8 ile en yüksek kullanım oranına ulaşmış, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). MS hastalarında ikinci sıklıkla fingolimod (%10,7), ocrelizumab (%9,3), teriflunomid (%10,2) ve glatiramer asetat (%12,1) kullanılmış, interferon beta-1a/1b ve natalizumab daha düşük oranlarda tercih edilmiştir. Kladribin,

yalnızca MS gruplarında nadiren (%3,3) uygulanmış ve sınırda istatistiksel anlamlılık göstermiştir (p=0,056). Alemtuzumab ise yalnızca tek bir MS/ON+ hastasında (%1,6) kullanılmış ve en az tercih edilen tedavi olmuştur. NMOİH ve MOGİH gruplarında ise biyolojik tedaviler öne çıkmış, rituksimab (NMOİH %38,5; MOGİH %33,3) ve azatioprin (NMOİH %23,1; MOGİH %50,0) en sık kullanılan ajanlar olmuştur. Mikofenolat mofetil (%23,1), IVIG (%7,7) ve oral steroid (%7,7) yalnızca NMOİH'de; azatioprin ise KRION (%50,0) grubunda en sık tercih edilen ajan olarak bildirilmiştir (Tablo 18).

Tablo 19. Hastaların kullandıkları tedavi ajanları

Tedavi ajanı	**MS/ON- (n=124)**	**MS/ON+ (n=64)**	**NMOİH (n=13)**	**MOGİH (n=6)**	**KRION (n=8)**	**Tüm Hastalar (n=215)**	***p***
Glatiramer asesat, n (%)	20 (16,1)	6 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (12,1)	0,330[a]
Dimetil fumarat, n (%)	61 (49,2)	31 (48,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	92 (42,8)	**<0,001[a]**
Fingolimod hidroklorid, n (%)	16 (12,9)	7 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (10,7)	0,694[a]
Teruflomid, n (%)	11 (8,9)	11 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (10,2)	0,262[a]
IFN Beta 1a, n (%)	9 (7,3)	6 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,0)	0,863[a]
IFN Beta 1b, n (%)	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,9)	0,593[a]
Ocrelizumab, n (%)	15 (12,1)	5 (7,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (9,3)	0,660[a]
Natalizumab, n (%)	4 (3,2)	3 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,3)	0,881[a]
Kladribin, n (%)	1 (0,8)	6 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,3)	0,056[a]
Alemtuzumab, n (%)	0 (0,0)	0 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,423[a]
Rituximab, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,5)	2 (33,3)	0 (0,0)	7 (3,3)	**<0,001[a]**
Azatioprin, n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (23,1)	3 (50,0)	4 (5,0)	11 (5,1)	**<0,001[a]**
Mikofenolat mofetil, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	**0,001[a]**
IVIG, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,126[a]
Oral steroid, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,126[a]

[a]Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır.

Çalışmada MS/ON+ ve MS/ON- hasta gruplarında başlangıç ve izlem arasındaki kraniyal MRG bulguları, görsel fonksiyon testleri, OKT parametreleri, EDSS skorları ve NEI VFQ-25/TR yaşam kalitesi ölçeklerindeki değişimler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir.

MS/ON- grubundaki hastalarda yapılan analizlerde, başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü ile başlangıç ve izlem dönemleri arasındaki sağ gözdeki ve sol gözdeki renkli görme, görme keskinliği, görme alanı parametreleri, OKT parametreleri ortalamasındaki değişim, EDSS ölçeği ve NEI VFQ-25/TR skor farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın, başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü ile başlangıç ve izlem dönemleri arasındaki T1 karadelik sayısındaki değişim arasında negatif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (R=-0,192 ve p=0,033).

Diğer parametreler değerlendirildiğinde; başlangıçtaki ve izlemdeki kraniyal lezyon yükü ile görme keskinliği, renkli görme, görme alanı (VFI, MD30, PSD30), OKT parametreleri değişimi, EDSS ölçeği ve NEI VFQ-25/TR skor farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bununla birlikte, görme fonksiyonlarına ait alt parametrelerde ilişkiler dikkat çekmiştir. Sağ gözdeki görme keskinliği değişimi ile sol gözdeki görme keskinliği değişimi arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttur (R=0,371, p<0,001). Sağ ve sol göz VFI değişimleri de güçlü pozitif korelasyon göstermiştir (R=0,543, p<0,001). Ayrıca OKT ortalama değerlerindeki değişim ile görme alanı parametrelerindeki (MD ve VFI) değişimler arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

MS/ON+ grubundaki hastalarda başlangıç ve izlem dönemlerindeki kraniyal lezyon yükleri arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (R=0,934, p<0,001). Ancak, kraniyal lezyon yükü ile T1 karadelik sayısındaki değişim, görme fonksiyonları, OKT, EDSS ve NEI VFQ-25/TR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Görme fonksiyonları arasında ise bazı anlamlı ilişkiler dikkat çekmiştir. Sağ gözdeki görme keskinliği değişimi ile sol gözdeki görme keskinliği değişimi arasında

pozitif korelasyon bulunmuştur (R=0,128, p=0,350, anlamlı değil). Buna karşın, sağ gözdeki görme keskinliği değişimi ile VFI sağ (R=0,395, p=0,003) ve MD sağ (R=0,383, p=0,004) parametreleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Benzer şekilde, sol gözdeki görme keskinliği değişimi ile PSD sol arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (R=-0,298, p=0,027).

OKT parametreleri değerlendirildiğinde, sağ göz OKT ortalama değişimi ile sağ göz görme keskinliği (R=0,340, p=0,011) ve NEI VFQ-25/TR skor değişimi (R=0,234, p=0,094, anlamlı eğilim) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sol göz OKT ortalama değişimi ile sol göz görme keskinliği (R=0,312, p=0,020) ve NEI VFQ-25/TR skor değişimi (R=0,334, p=0,016) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Optik nevrit, optik sinirin akut gelişen inflamatuar bir hastalığıdır ve etiyolojisinde enfeksiyoz ve immün aracılı süreçler dahil çeşitli faktörler rol oynamaktadır (136). Multipl sklerozla ilişkili ON (MS-ON) veya tipik ON olarak da bilinen tablo, Avrupa kökenli beyaz ırktaki insanları ciddi şekilde etkilemektedir (137). Optik Nevrit Tedavi Çalışma grubu, tipik ON'li hastaların yaklaşık %50'sinde 15 yıl içinde MS geliştiğini rapor etmiştir (138). Bu çalışmada, MS/ON-, MS/ON+, NMOİH, MOGİH ve KRION tanısı konulan hastaların demografik özellikleri ile birlikte görsel bulgularda görülen özellikleri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca görsel bulgularda görülen özelliklerin bir yıl içindeki değişimleri değerlendirilerek, saptanan özelliklerin yaşam kalitesi üzerine etkileri, erken tanı ve tedavi yönetimi açısından yararları araştırılmıştır.

Çalışmamızda 215 hasta beş tanı grubuna ayrılmış olup, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında başlangıçta görme keskinliği ve renkli görme diğer gruplara göre belirgin şekilde daha iyiydi, en ağır etklenim NMOİH grubunda idi; NMOİH ve MOGİH gruplarında fundus diffüz solukluk ve retinal incelmeler sık gözlendi. KRION grubunda tüm hastalar erkek olup, atak sayısı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. MOGİH grubunda tanı süresi kısaydı ve izlemde hem renkli görme hem de VFI ve MD değerlerinde anlamlı iyileşme saptandı. EDSS skorları başlangıçta MS/ON+ grubunda daha düşükken, izlemde gruplar arası fark ortadan kalktı. Yaşam kalitesi NMOİH ve MOGİH gruplarında başlangıçta düşüktü; MOGİH grubunda izlemde anlamlı iyileşme gözlendi. Optik sinir uzun segment tutulumu MS gruplarında gözlenmezken, NMOİH, MOGİH ve KRION gruplarında belirgindi. MS gruplarında kraniyal lezyon yükü ve T1 karadelik sayısı yüksek, KRION'da ise lezyon yoktu. Genel olarak, MS grupları görsel fonksiyon, EDSS skorları ve retinal yapıda daha stabil seyrederken, NMOİH, MOGİH ve KRION gruplarında belirgin yapısal ve fonksiyonel farklılıklar, yaşam kalitesi ve EDSS skorlarında izlemde kısmi iyileşmeler gözlenmiştir.

ON kliniği hem MS ilk bulgusu olarak bildirilmekte hem de MS tanısı ile izlenen hastalarda zaman içerisinde gelişebilmektedir (139). Birçok çalışmada MS ilişkili ON tüm ON nedenleri içerisinde en sık bildirilen tabloyu oluşturmaktadır. Bununla birlikte AQP4-IgG ve MOG-IgG gibi biyobelirteçlerin keşfi ile birlikte farklı etiyolojilerin ON gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (140). NMOİH veya MOGİH ilişkili ON klinik bulgularının, prognozun ve tedavi yaklaşımlarının MS ilişkili ON'ten farklı olması ON tablosunda ayırıcı tanı yapılmasını gerekli kılmaktadır (141). Behbehani ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada MS ilişkili ON (%53) en sık saptanan tablo olarak bildirilmiş, idiopatik (%42,3) ikinci en sık neden olarak saptanırken, NMOİH (%2,8) ve MOGİH (%1,4) diğer nedenleri oluşturmuştur (142). Bizim çalışmamız MS olup optik nevriti olmayan (MS/ON-) 124 hasta ile birlikte, MS/ON+ 64 hasta, NMOİH ilişikli ON olan 13 hasta, MOGİH ilişkili ON olan 6 hasta ve KRION olan 8 hasta ile yürütülmüştür. ON etiyolojik dağılımların diğer çalışmalar ile benzer olduğu MS'in en sık etiyolojik neden olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

ON'in en sık 20 – 40 yaş arasında gözlenmekte ve kadınlarda daha sık rapor edilmektedir. İzole ON (22 hasta), NMOİH ilişkili ON (19 hasta) ve MS ilişkili ON (15 hasta) tanısı konulan 56 hasta ile yürütülen bir çalışmada, tüm hastaların yaş ortalaması 43,5 olarak saptanmıştır (143). Aynı çalışmada izole ON, NMOİH ve MS ilişkili ON hastalarının yaş ortalaması sırası ile 48,05, 43,7 ve 32,0 olarak saptanmış, ortalama yaşın istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu, MS grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur. Vanikieti ve arkadaşları tarafından tüm ON etiyolojik etkenlerin dahil edildiği 171 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada yaş ortalaması 45 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada idiyopatik nedenler hastaların %51,5'ini oluşturmuş, NMOİH, MOGİH diğer otoimmün nedenler sırası ile %30,9, %5,3 ve %9,9'unda saptanmış, MS ilişkili ON'in ise sadece %1,8'ini oluşturmuştur. MS ilişkili ON hastalarının yaş ortalaması diğerlerinden farklı olarak daha düşük saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmış, bununla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışma grubumuzun büyük bir bölümümün MS hastalarından oluşmasının yaş ortalamasının daha düşük saptanmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Demiyelinizan ON'in kadınlarda daha sık gözlendiği rapor edilmektedir (2). Yayınlanan bir derlemede MS ve NMOİH ilişkili ON'in kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görüldüğü MOGİH ilişkili ON'in ise kadın/erkek oranının 1 olduğu bildirilmiştir (144). Jeyakumar ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede ON'in yetişkinlerde MOGİH'ın en sık görülen ilk belirtisi olduğu, MOGİH ilişkili ON'in kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü belirtilmiştir (145). KRION; etiyolojisi aydınlatılamamış idiyopatik orjinli tekrarlayan ON tablosudur ve benzer şekilde kadınlarda daha sık gözlenmektedir (10, 12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çoğunluğunu kadın hastalar (%63,3) oluşturmuştur. Bununla birlikte gruplar arası cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. MOGİH grubunda yer alan 6 hastanın 5'nin (%83,3) kadınlardan, KRION grubunda yer alan 8 hastanın tamamının erkeklerden (%100) oluşması dikkati çekmektedir ve anlamlı farklılığın oluşmasında rol oynamaktadır. Bu iki grupta yer alan hasta sayısının oldukça düşük olmasının literatürde yer alan cinsiyet dağılımı oranlarından (MOGİH da kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda, KRION'da ise kadınlarda daha sık) farklı olmasında etkili olabileceği düşünülmüştür.

Diyabet ve HT gibi kronik hastalıların genellikle ileri yaştaki hastalarda sıklığı arttığı bilinmektedir (146). Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının 38,2 yıl olması ile kronik hastalık yükünün düşük saptaması açıklanabilir. Ayrıca gruplar arasında kronik hastalıklar açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

MS ilişkili ON tabloları ile karşılaştırıldığında NMOİH ve MOGİH ilişkili ON tablolarında görme fonksiyonlarında daha ciddi düzeyde etkilenme olduğu bildirilmektedir. Merle ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, NMOİH grubundaki 30 hastanın 15'inde (%50) her iki gözde, 6 hastada ise (%20) tek veya tekrarlayan ataklar sonrası görme keskinliği 20/200'in altında bulunmuş ve MS ile karşılaştırıldığında NMOİH hastalarında görme bozukluklarının daha ciddi olduğu saptanmıştır (147). Fernandes ve arkadaşlarının sonuçlarına göre, NMOİH hastalarında görme alanında orta ve şiddetli kayıp oranları MS hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Örneğin, çalışmada NMOİH grubunun yaklaşık %45'inde görme alanı kaybı MD <−6 dB (orta veya şiddetli) olarak tespit edilmiştir, oysa MS grubunda bu oran %20 civarındadır. Bu durum, NMOİH'nin MS'e kıyasla

görme fonksiyonunu daha ciddi etkilediğini göstermektedir (148). NMOİH ve MS ilişkili ON tablolarının görme fonksiyonlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, NMOİH hastalarında ON'in başlangıçta daha şiddetli görme kaybına yol açtığı ve izlem süresi boyunca iyileşme potansiyelinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle, NMOİH grubunda hastaların %50'sinde görme keskinliğinin 20/200'den daha kötü olduğu ve hastaların %60'ında renkli görme düzeyi normalin altında kaldığı bulunmuştur (149). Aynı çalışmada hastalar ortalama 3,7 yıl kadar takip edilmiş ve takip verilerinde de benzer şekilde NMOİH hastalarında görme keskinliği bozukluğu olan hasta oranı daha yüksek ve renkli görme skorlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte takip verileri karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ciddi görme kaybı ilişkili bağımsız risk faktörleri araştırılmış ve başlangıç görme keskinliği durumu ciddi görme kaybı ile ilişkili bağımsız risk faktörü (OR=2.512) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, her iki göz başlangıç görme keskinliği karşılaştırmalarında da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Post-hoc analizlerde MS/ON- grubuyla NMOİH ve KRION grupları arasında sağ göz görme keskinliği açısından anlamlı fark, MS/ON- ve NMOİH-KRION grupları ile ayrıca MS/ON+ ve NMOİH-KRION grupları arasında sol göz görme keskinliği açısından anlamlı fark bulunmuştur. İzlem dönemindeki sağ göz ve sol göz görme keskinliği değişimi ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu, izlem verilerinde anlamlı farklılık gözlenmemesinde atipik ON hasta gruplarındaki sınırlı hasta sayısının ekili olabileceği düşünülmüştür. Hastalarda etkin tedavi ile yeni bir atak olmadığından görsel bulguların stabil seyretmiş olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca, çalışmamızda başlangıç sağ ve sol göz renkli görme düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmuştur. Post-hoc analizlerde, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında sağ ve sol göz renkli görme düzeyinin MOGİH ve NMOİH gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi olduğu belirlenmiştir. İzlem döneminde ise MOGİH grubunda renkli görme düzeyinde iyileşmenin diğer gruplara göre daha ileri düzeyde olduğu saptanmıştır. MOGİH hastalarında görme ile ilgili semptomlarda iyileşme olasılığı genellikle yüksektir. Akaishi ve arkadaşlarının çalışmasında, 23 MOGAD-ON hastasının (31 göz) izleminde, başlangıçta ciddi görme kaybı görülmesine rağmen,

akut tedaviyle 22 hastada görme keskinliği neredeyse tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Yazarlar, tedaviye erken başlamanın görsel semptomlarda iyileşmeyi hızlandırdığını vurgulamıştır (150). Gericke ve arkadaşlarının pediyatrik MOGİH hastalarında yaptığı çalışmada ise tüm hastaların ilk ataktan sonra tam görsel iyileşme gösterdiği ve renkli görme ile peripapiller RSLT kalınlıklarının 12 aylık izlem süresince stabil kaldığı belirtilmiştir. Yazarlar MOGİH hastalarında sessiz/subklinik etkilenim olmadığını belirtmiştir (151). Chen ve arkadaşlarının MOGİH ilişkili ON hastalarında yaptığı çalışmada, 107 hastada toplam 140 atak değerlendirilmiştir. Tüm olgular intravenöz metilprednizolon tedavisi almış ve tedavi başlangıç zamanı ile görsel sonuçlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Atakların %89'unda (125/140) göz ağrısı bildirilmiş, ağrının görme kaybından ortalama 3 gün (0–20 gün aralığında) önce başladığı saptanmıştır. Görme kaybının başlamasından sonraki 2 gün içinde steroid tedavisi başlanan 46 atakta, iyileşme süresi ortanca 4 gün (0–103 gün aralığında) bulunmuş; bu süre, tedaviye 2 günden sonra başlanan 94 atakta ortanca 15 gün (0–365 gün aralığında) olarak bildirilmiştir (p=0,004). Ayrıca, erken tedavi alan olgularda tedavi başlangıcındaki görme kaybı daha hafif düzeyde olup (ortanca LogMAR VA 0.48, aralık 0.1–3), geç tedavi alanlarda bu değer 1.7 (aralık 0–3) olarak saptanmıştır (p<0,001). Nihai görsel sonuç açısından da erken tedavi alan grupta 20/40 veya daha iyi görme keskinliği oranı %98, geç tedavi alanlarda ise %83 olarak bildirilmiştir (p=0,01) (152). Min ve arkadaşlarının 355 hasta ile yürüttükleri çalışmada, başlangıç görme keskinliği, tüm ON alt tiplerinde (MOGİH, NMOİH, MS-ON ve idiyopatik ON) görme bulgularında hem tam iyileşme hem de orta düzeyde iyileşme için güçlü bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Erken steroid uygulaması, MOGİH ve NMOİH ilişkili hastalarında tam görsel iyileşme oranlarını anlamlı biçimde artırmıştır, ancak MS-ON veya idiyopatik ON olgularında benzer bir etki gözlenmemiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu, MOGİH'de görme bulgularında iyileşmenin daha çok beklenen bir durum olduğu ve erken dönem tedavinin öneminin vurgulandığı sonucuna varılmıştır.

MOGİH ilişkili ON tablolarında optik disk ödemi %86'ya ulaşan oranlarda görülebildiği bildirilmektedir. Bu kapsamda belirgin disk ödemi ile birlikte göz ağrısı, genç yaş ve bilateral eş zamanlı optik sinir tutulumu olan hastalarda MOG-IgG ON

tanısı düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (4). Bizim çalışmamızda gruplar arasında göz dibi muayene bulgularında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Tüm gruplar içerisinde her iki göz için pozitif göz dibi muayene bulgularının en yüksek olduğu hasta grubu MOGİH olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel farklılığın oluşmasında sıklıkla anterior optik sinir segmentini tutan MOGİH grubunun bu özelliğinin önemli bir faktör olduğu değerlendirilmiştir.

Görme alanı testi ile etkilenen görme yolundaki bozukluğun lokalizasyonu ve derecesi ölçülmektedir. Başta NMOİH ilişkili ON olmak üzere atipik ON tablolarında daha ciddi düzeyde görme alanı kusurlarının olduğu bildirilmektedir (153). Liang ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada NMOİH ilişkili ON hastalarında idiyopatik ON hastaları ile karşılaştırıldığında daha ciddi düzeyde görme alanı hasarı tespit edilmiştir (154). Bizim çalışmamızda hem başlangıçta hem de izlemde sağ ve sol göz için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hem sağ göz hem de sol göz başlangıç VFI ve MD30 değerlendirmelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Başlangıçta görme alanı bulguları, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında genellikle korunmuşken, diğer gruplara göre NMOİH ve MOGİH gruplarında VFI ve MD30 değerlerinin düşüklüğü ve sağ göz PSD30 değerlerinin yüksekliği görme alanı kaybının bu gruplarda hem merkezi hem de periferik alanlarda daha şiddetli olabileceğini göstermektedir. İzlemde ise, diğer gruplara göre VFI ve MD30 değerindeki istatistiksel olarak anlamlı artış farkının olması ancak PSD30 değerindeki artışın ise diğer gruplarla benzer olmasının; MOGİH grubunda diffüz görme alanı kaybında iyileşmenin olduğunu, diğer gruplarda ise daha stabil seyrettiğini göstermektedir. Literatürde atipik ON tablolarında daha ciddi görme alanı hasarı ve tedaviye yanıtının daha sınırlı olması bildirilmektedir. Bizim çalışma verilerimizin de bu bakış açısı ile literatür bilgisini kısmen desteklediği görülmektedir (147). Ancak MS grupları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda özellikle NMOİH ve MOGİH hasta sayısının oldukça düşük olmasının sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. MOGİH hastalarında etkin atak tedavisi ve sonrasında koruyucu tedavi verilmesini takiben düzelme olması beklenebilmektedir. Kesin sonuçlara ulaşmak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

OKT, ON hastalarında önemli klinik bilgileri ortaya koyan hızlı ve kolay uygulanan noninvaziv bir testtir (121, 155). OKT akson kaybıyla ilişkili olan makula hacmi, optik sinir başı topografisi ve peripapiller RSLT kalınlığı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (126, 127). RSLT ölçümleri farklı yaşlardaki ON hastalarının görme prognozunu tahmin etmek için potansiyel yapısal bir belirteçler olarak kullanılmaktadır (156). Normal kişilerde, RSLT kalınlığı optik diskin superior ve inferior kısımlarında nazal ve temporal kısımlara göre daha yüksek saptanmaktadır (127). Peripapiller RSLT kalınlığında bireyler arası farklılıklar söz konusudur ve bu kalınlık yaş artışından büyük ölçüde etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada 30'lu yaşlarındaki deneklerde normal RSLT kalınlığı 104,4±7,6 µm olarak saptanmış, 70'li yaşlara gelindiğinde normal RSLT kalınlığının 89,5±7,5 µm'ye düştüğü gözlenmiştir (157).

Literatürde, MS, NMOİH, MOGİH ve KRİON olgularında OKT parametrelerinin farklı örüntüler gösterdiği bildirilmiştir. MS hastalarında, ON geçirmemiş gözlerde dahi RNFL kalınlığında anlamlı düşüşler saptanmıştır. Örneğin, MS olgularında ON öyküsü olmayan gözlerde dahi yaklaşık 7 µm'lik pRNFL incelmesi bildirilmiştir (158). NMOİH olgularında bu azalma çok daha belirgin hale gelmektedir. Yirmi dört çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, ON geçirmiş NMOİH'lı bireylerin gözlerinde RSLT kaybının MS'e kıyasla anlamlı derecede daha ciddi olduğu gösterilmiştir. Buna göre, RSLT kalınlığı farkı NMOİH'da −30,98 µm, MS'te ise −9,87 µm olarak bildirilmiş; ayrıca optik nörit öyküsü olmayan gözlerde de subklinik aksonal hasar saptanmıştır. Bu bulgular, MS'te görsel yolak tutulumu ve yapısal kaybın yalnızca akut ataklarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda sessiz dönemde de devam eden nörodejeneratif süreçleri yansıttığını düşündürmektedir (159). MOGİH ilişkili ON olgularına ait sayısal veriler de dikkat çekicidir. Pache ve arkadaşlarının çalışmasında, ON geçirmiş MOGİH hastaların gözlerinde ortalama pRSLT =59±23 µm olarak bulunmuştur; bu değerler sağlıklı kontrollerin ortalama pRSLT =99±6 µm değerine kıyasla anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$). Aynı çalışmada, MOGİH olgularında ON epizodları arttıkça pRSLT kaybı artış göstermekte olup, her ON olgusunun yaklaşık 12,8 µm pRSLT kaybına karşılık geldiği bildirilmiştir (160). KRİON olgularında yapılan OKT çalışmalarında da belirgin yapısal kayıplar

saptanmıştır. Örneğin, bir karşılaştırmalı çalışmada KRİON hastalarının (n=14) küresel pRSLT kalınlığı 39,33±1,8 µm olarak ölçülmüş; NMOİH ve sağlıklı kontrollerde bu değerler sırasıyla 81,67±7,7 µm ve 92,00±3,5 µm olarak belirlenmiştir. Çalışmada, tüm kadranlarda (temporal, inferior, nazal, superior) RSLT kalınlığı KRİON grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (161). OKT'de saptanan bu farklılıklar bu hastalık grubunun ayırıcı tanısında OKT'nin yerini bir kez daha vurgulamaktadır.

Akut ON hastalarında yapılan çalışmalara RSLT'nin ON'in başlangıcından 2 ila 4 ay sonra, başlangıç muayenesine kıyasla önemli ölçüde inceldiğini göstermiştir (162). Ayrıca RSLT kalınlığı ile görme keskinliği ve görme alanı arasında korelasyon olduğu, kalınlık azaldıkça görme fonksiyonları kaybında artış olduğu ifade edilmektedir (127). MS, NMOİH, MOGİH ve KRION ilişkili ON vakalarının kendine özgü klinik, serolojik ve görüntüleme bulguları olmakla birlikte, atipik olarak tanımlanan her etiyolojik gruptan farklı özellikleri içerebilen hastaların olması, bu hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde güçlüklere neden olabilmektedir. Etiyolojik faktöre göre farklı ON alt tiplerinin, akut olarak değişen derecelerde optik disk şişmesi gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle, OKT ile bazal RSLT ölçümlerinin derecesini tespit etmek, etiyolojik ayrımda yardımcı olabilir (155). Chen ve arkadaşları, MOGİH ilişkili ON hastalarında MS hastalarına göre başlangıçta daha belirgin optik disk ödemi görülme eğilimi olması nedeni ile, RSLT ölçümlerinin her iki tablonun ayrımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (163). NMOİH ilişkili ON atağı geçiren hastalarda, MS hastalarına göre daha ince RSLT kalınlığı saptandığı bildirilmiştir (164). Bu durum, NMOİH'nin erken aşamalarında MS ile ilişkili ON'e ile karşılaştırıldığında daha şiddetli akson kaybı gözlemlenmesiyle açıklanmaktadır. De Seze ve ark. ları ayrıca, RSLT kalınlığındaki azalmanın NMO'da EDSS ile ölçülen nörolojik sakatlık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (165). Bennet ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede; NMOİH ilişkili ON tablosunda, tipik olarak MS'e göre daha şiddetli RSLT ve ganglion hücre tabakası incelmesi, daha sık mikrokistik maküler ödem gelişimi rapor edilmiştir (166). Sonuç olarak bu derlemede OKT'nin NMOİH'i MS'den ayırt etmede yararlı olabileceği ve klinik çalışmalarda kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda her iki göz için RSLT kalınlığı ölçümleri 360° tarama protokolü ile elde edildi. Ölçümler, superior, nazal, temporal ve inferior kadranlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, MOGİH hastalarındaki başlangıçta sağ göz nazal bölgedeki incelmenin KRION hastalarına göre daha fazla olduğu, başlangıç sol göz nazal bölge kalınlıkları ise grupları arasında benzer olduğu bulunmuştur. MOGİH hastalarında başlangıç sağ ve sol göz superior bölgedeki incelmenin MS/ON- hastalarında göre daha fazla olduğu, ayrıca MOGİH hastalarında başlangıç sağ göz temporal bölgedeki incelmenin KRION hastalarına göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bununla beraber, KRION hastalarında başlangıç sol temporal bölgedeki incelmenin diğer gruplara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. MOGİH, NMOİH ve MS/ON+ hastalarında ise başlangıçta inferior bölgedeki incelmenin daha fazla olduğu görülmüştür. Buna karşın, izlemdeki değişimler gruplar arasında benzer bulunmuştur. Tüm bu verilerimiz genel olarak atipik ON klinik tablolarında OKT ölçümlerinin literatür ile uyumlu olarak MS ilişkili tablodan farklı olduğunu göstermektedir. Ancak atipik tablolardaki sınırlı hasta sayımız sonuçlar yorumlarınken dikkate alınmalı ve daha geniş kapsamlı çalışmalar ile verilerimiz desteklenmelidir.

MS ilişkili ON klinik tablosunun daha hafif seyrettiği ve tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilirken, NMOİH ilişkili ON tablolarında ağır nörolojik disfonksiyonların gözlenebildiği, relaps oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (167). Nakajima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NMOİH ve MS ilişkili ON tabloları EDSS skorları karşılaştırılmış, NMOİH grubunda istatistiksel anlamlı olarak MS grubundan daha yüksek bulunmuştur (168). MOGİH ilişkili tablolarda ise hem klinik seyir sürecinde hem de rekürrens oranlarında farklılıklar bildirilmektedir (169). Bizim çalışmamızda başlangıç EDSS skoru en yüksek grup NMOİH hasta grubu olarak saptanmış, MS/ON-, MS/ON+, MOGİH ve KRION gruplarında daha düşük bulunmuştur. EDSS skorları dağılımının istatistiksel anlamlı olarak gruplar arasında farklı olduğu, literatür ile uyumlu olarak en yüksek skorların, diğer ifade ile hastaların engellilik durumlarının en yüksek NMOİH grubunda olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Başlangıç ve izlem arasındaki EDSS skor farkında ise anlamlı değişim gözlenmemiş, bu sonuçlarda çalışmamızın 1 yıl gibi kısa süre izlem sonuçlarını içermesinin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda başlangıç NEI VFQ25/TR skorunun hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu, bu skorun NMOİH grubunda en düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca post-hoc analizde MOGİH ve NMOİH grupları arasında başlangıç ve izlem skorları arasındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş, NMOİH grubunda daha düşük düzeyde yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiştir. Literatürde bulgularımızı destekleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Schmidt ve arkadaşları NMOİH hastalarının görme ile ilişkili yaşam kalitesinin MS hastalarına göre daha düşük olduğunu belirtmiştir (170). Ayrıca, yine bizim çalışmamızla benzer şekilde, Nicolescu ve arkadaşları NMOİH ve MOGİH hastalarının görme fonksiyonlarındaki bozulmanın, yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini belirtmiştir (171). Bu bulgular, görme fonksiyonlarındaki bozulmanın, yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir.

MOGİH özelinde yapılan çalışmalar da yaşam kalitesinin sadece görme ile ilişkili olmadığını; yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyon ve psikososyal zorlukların MOGİH hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ve önemli bir yük oluşturduğunu rapor etmiştir (172, 173).

Çalışmamızda, izlem dönemindeki NEI VFQ-25/TR skor farkları arasında anlamlı bir fark bulunmuş ve MOGİH hastalarında yaşam kalitesinde iyileşme, NMOİH hastalarına göre daha fazla saptanmıştır. Meca-Lallana ve arkadaşları NMOSD hastalarının yaşam kalitesinin, hastalığın seyrine bağlı olarak değiştiğini belirtmiştir (174). Bu durum, hastalıkların seyrinin ve tedavi yaklaşımlarının yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini gösterebileceğini göstermektedir. Diğer taraftan, Gassan ve arkadaşlarının Kanada merkezli çalışmasında, görmeyle ilişkili yaşam kalitesinin hem NMOİH hem de MOGİH hastalarında bozulduğunu, ancak skorlamalarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yazarlar, oftalmolojik değerlendirmede değişiklik olmasa da görme ile ilişkili yaşam kalitesinde değişiklik olabileceğini vurgulamıştır (175). Ayrıca, NEI VFQ-25 skorlarındaki değişikliklerin klinik anlamlılığına dair metodolojik çerçeve de önemlidir. Bressler ve arkadaşları diyabetik maküler ödemi olan hastalarda yaptığı çalışmada, NEI-VFQ-25 bileşik skorunda 3–5 puanlık değişimin klinik olarak anlamlı kabul edilebileceğini önermiştir (176). Bu eşik,

çalışmamızdaki skor farklarının hem istatistiksel hem de klinik açıdan yorumlanmasında faydalı olacaktır.

Kraniyal MRG, ON tanı sürecinin bir parçası olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Hem demiyelinizan hastalık tanısının konulmasında hem de MS'e ilerlemeyi öngörebilmekte MRG'den yararlanılmaktadır (177). Ayrıca bazı çalışmalarda MS, NMOİH ve MOGİH ile ilişkili ON klinik tablolarının kraniyal MRG özelliklerindeki farklılıklar araştırılmıştır. Spinal MRG'nin, MS'i NMO, MOG-AD veya diğer inflamatuar hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olabilecek önemli bilgiler sunabileceği bildirilmektedir (177, 178).

ON başlangıç döneminde radyolojik farklılıkların ortaya konulması, özellikle antikor testlerinin mevcut olmadığı atipik ON (NMOİH ve MOGİH ilişkili ON gibi) şüphesinin yüksek olduğu hastalarda klinik yönetimi önemli ölçüde değiştirebilir (177). Ambika ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada MS, NMOİH ve MOGİH ile ilişkili ON hastalarında kraniyal MRG bulguları karşılaştırılmıştır (179). MS hastalarının %91,7'sinde anormal MRG bulguları saptanırken NMOİH ve MOGİH hastalarının sırası ile %40 ve %22,8 anormal bulgular gözlenmiş, istatistiksel anlamlı farklılık olduğu belirtilmiştir. NMOİH ve MOGİH olguları arasında MR bulguları açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. NMOİH ilişkili ON genellikle posterior segmentte ve uzun segmentli tutulumu ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle en az üç optik sinir segmentini kapsar ve 15 mm'den daha uzun olabilir. Bu özellik, NMOİH'ın MS'dan ayırt edici bir MR bulgusu olarak kabul edilebilir (180). MOGİH'de ise ON daha anterior segmentte ve intraorbital bölgede yoğunlaşır; lezyonlar genellikle bilateral ve uzun segmentli olup, disk ödemi ve perinevral kontrast tutulumu gibi özellikler sıkça görülür (145). Kraniyal MR açısından, NMOİH tipik olarak periependimal ve diencephalon/area postrema lezyonları ile karakterizedir; bu lezyonlar, NMOİH'a özgü yardım-bulgular olarak kabul edilir (181). MOGİH'de ise lezyonlar daha değişken olup, konus medullaris ve kortiko-subkortikal bölgeler tutulabilmektedir. Çocuklarda özellikle T2 lezyonlarının takipte gerilemesi MOGİH için ayırt edici bir özellik olabilmektedir (182). İleri MR uygulamaları çalışmalarında ise; MOGİH olgularında mikro-yapısal değişikliklerin daha belirgin olduğu, NMOİH olgularında ise genel beyin hacim kaybı ve derin gri-madde atrofisinin daha belirgin

olabildiği bildirilmiştir (183). Bizim çalışmamızda da hem başlangıç döneminde hem de izlem döneminde kraniyal lezyon yükü istatistiksel anlamlı olarak MS gruplarında diğer hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca başlangıç T1 karadelik sayısı istatistiksel anlamlı olarak MS gruplarında diğer hastalardan daha yüksek bulunmuş, başlangıç ve izlem arasındaki T1 karadelik sayısı farkı da anlamlı bulunmuştur. Verilerimiz ON klinik tablosu ile başvuran hastalarda, anormal kraniyal lezyonların ve lezyon yükünün MS lehine bulgu olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Ancak kraniyal lezyonların MS dışı diğer etiyolojik durumlarda da gözlenmesi, bu bulguların tek başına ayırt edici olamayacağını, diğer klinik, serolojik ve radyolojik bulgular ile birlikte bütüncül bir değerlendirme gerektirdiğini desteklemektedir.

MOGİH ilişkili ON tablosunun tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve çoğunlukla immünoterapi gerektirmediği, NMOİH ilişkili ON tablosunda ise körlük riskinin yüksek olduğu, daha agresif tedavilerin ve sıklıkla kronik immünoterapinin gerektiği bildirilmektedir (4). Bu kapsamda MS ilişkili ON tablosundan farklı olarak, bilateral, tekrarlayan, karakteristik MS plaklarının kraniyal MR'da gözlemlenmediği atipik ON tablolarında NMOİH veya MOGİH tanısı için önerilen AQP4-IgG ve Anti MOG antikorların bakılması önem arz etmektedir (4, 184). Bizim çalışmamızda da önerilen ON tanısal algoritmalarına uygun olarak tüm hastalarda ilgili antikorlar araştırılmış ve ayırıcı tanı gerçekleştirilmiştir.

OKB, MS tanılı hastaların %95'ine varan oranlarda pozitif saptanabilmektedir (185). MS'de BOS'da OKB'ın pozitif saptanması (tip 2 veya tip 3) MSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu göstermektedir. OKB'ın BOS'da negatif saptanması durumunda klinik şüphe devam ediyor ise testin tekrarlanması önerilmektedir (186). NMOİH'de ise OKB vakaların %70 ila 85'inde negatif saptanmaktadır (187, 188). MOGİH ve KRION hastalarında da MS'den farklı olarak büyük bir kısmında OKB negatif bulunmaktadır (189, 190). Bizim çalışmamızda OKB pozitifliğinin anlamlı olarak gruplar arasında farklı olduğu gözlenmiş, literatür ile uyumlu olarak MS hasta grubunda yüksek oranda pozitif saptanırken NMOİH ve KRION hasta gruplarında yüksek oranda negatif bulunmuştur. Literatürden farklı olarak MOGİH hasta grubumuzun %66,7'sinde OKB pozitif saptanmıştır.

Çalışmamızda MOGİH grubunun en düşük hasta grubunu oluşturmasının (sadece 6 hasta) bu sonuçta etkili olduğu, bu nedenle genel literatür verileri yansıtmadığı öngörülmüştür.

Anti-NMO antikor ve Anti-MOG antikor düzeyi araştırılması; ON ayırıcı tanısında önerilmekte ve başta MS ilişkili ON olmak üzere diğer nedenlerden ayırt etmede önem arz etmektedir (3). Bizim çalışmamızda da bu antikorlar araştırılmış, Anti-NMO antikor düzeyi NMOİH grubunda %92,3 pozitif iken, diğer tüm gruplarda negatif saptanmıştır. Anti-MOG antikor düzeyi ise sadece MOGİH grubunda pozitif saptanmış diğer gruplarda negatif bulunmuştur.

Rituksimab, mikofenolat mofetil ve azatioprin gibi immünosüpresif tedavilerin, otoimmün hastalıklar ile ilişkili ON nükslerini önlemede yararlı olduğu bildirilmektedir (46). İnterferon β, glatiramer asetat, dimetil fumarat natalizumab ve ocrelizumab gibi immunmodülatör tedaviler MS gelişme riski yüksek olan hastalarda tercih edilmektedir (47). Bizim çalışmamızda dimetil fumarat her iki MS grubunda en çok tercih edilen ajan olarak saptanmış, tüm gruplar karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmuştur. MS gruplarında diğer tercih edilen tedaviler; glatiramer asetat, fingolimod hidroklorid, teruflomid, ocrelizumab, natalizumab ve IFN Beta olarak belirlenmiştir.

MOG veya aquaporin 4'e karşı antikorlarla ilişkili optik nevrit ve KRION idame tedavisinde azatioprin, metotreksat, mikofenolat, rituksimab ve immünoglobulin en sık kullanılan ajanlardır (50, 138). Gözlemsel bir çalışma da Rituximab tedavisinin 5 yıl süresince NMOİH nükslerinin sıklığını azalttığı gösterilmiştir (191). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak rituximab NMOİH hasta grubunda en sık tercih edilen ajan olarak saptanmış, azatioprin ve mikofenolat bu grupta diğer seçenekleri oluşturmuştur. MOGİH ve KRION gruplarında ise en sık azatioprinin tercih edildiği gözlenmiştir. Farklı etiyolojik ON tablolarının, tedavi ajanları seçimi ile birlikte daha uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılmasını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında kraniyal MRG bulguları, başlangıç ve izlem dönemi arasındaki görsel fonksiyon testleri, OKT parametreleri, EDSS skorları ve NEI VFQ-25/TR yaşam kalitesi ölçeklerindeki değişimler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir.

MS/ON- grubunda başlangıç (pre) ile izlem (post) dönemindeki kraniyal lezyon yükü arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($R=0,905$; $p<0,001$). Bu güçlü korelasyon, çalışmadaki aynı kohort içinde toplam lezyon yükünün zaman içinde birbirine paralel değişim gösterdiğini işaret etmektedir. Kraniyal MRG'deki bulguların sürekliliğini gösteren bu bulgu daha geniş MRG çalışmalarında da bildirilmektedir (192).

MS/ON- grubunda başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü ile başlangıç-izlem arasındaki T1 karadelik sayısındaki değişim arasında negatif yönlü, çok düşük düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($R=-0,192$; $p=0,033$). Literatürde T1 hipointens lezyonlar (karadelikler) kronik aksonal hasarı yansıttığı ve lezyon birikiminin hastalık ilerlemesi ve kalıcı engellilik ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda T1 lezyon değişimi; akut inflamasyon, remisyon ve zamanlama gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilmektedir (193, 194). Bu bağlamda çalışmamızdaki negatif yöndeki küçük korelasyon, metodolojik farklılıklar, görüntüleme-zamanlaması veya kohort özellikleri (ör. bazı hastalarda başlangıç lezyon yükünün kronik ve stabil lezyonlardan oluşması) nedeniyle yorumlanabilir. T1 lezyonların dinamik doğası bu tür ters yönlü veya beklenmedik ilişkileri açıklayabilmektedir (192, 195).

MS/ON- grubunda başlangıçtaki kraniyal lezyon yükü ile başlangıç-izlem dönemleri arasındaki sağ/sol gözdeki renkli görme, görme keskinliği, görme alanı parametreleri, OKT ortalamaları, EDSS ve NEI VFQ-25/TR skor farkları arasında genel olarak istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, kraniyal lezyon yükünün görme ile ilişkili yapıların yapısal ve fonksiyonel kayıpları ile doğrudan ve tutarlı bir ilişki göstermeyebileceğini. Bir başka ifadeyle, klasik "kliniko-radyolojik paradoks"a işaret edebileceğini düşündürmektedir (192, 196-198).

Bununla birlikte MS/ON- grubunda yapısal-fonksiyonel uyumları gösteren önemli ilişkiler mevcuttur: sağ göz ve sol göz görme keskinliği değişimleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (R=0,371; p<0,001) ve sağ-sol VFI değişimleri arasında güçlü pozitif korelasyon (R=0,543; p<0,001) saptanmıştır. Ayrıca, OKT ortalama değerlerindeki değişim ile görme alanı parametrelerindeki (MD, VFI) değişimler arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gözlenmiş olup, bu durum retinal sinir lifi ve ganglion hücre kaybı ile fonksiyonel görme bozukluğu arasındaki beklenen ilişkiyle uyumlu bulunmuştur (199, 200).

Literatürde özellikle Stolowy ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında mGCIPL volümünün kontrast-duyarlılık ile en kuvvetli ilişkiyi gösterdiği ve pRSLT için keskin bir "cut-off" etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma OKT katmanları ile fonksiyonel görme testleri arasındaki mekanik ve nörolojik ilişkileri desteklemektedir (199). Çalışma bulgularınızın genel profili, yani kraniyal lezyon yükünün görme parametreleriyle zayıf/kararsız ilişkileri ve OKT ile görme fonksiyonları arasındaki daha güçlü ilişkisi, mevcut literatürle geniş ölçüde uyumludur.

Balcer ve çalışma arkadaşlarının değerlendirmeleri, OKT-temelli retinal ölçümlerin görme ile ilişkili bulguları yakalamada T1 lezyon yükünden daha duyarlı olabildiğini göstermektedir (196, 199). Ayrıca çalışmalar RSLT/mGCIPL incelmesinin beyin atrofisi, klinik fonksiyon ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Bu nedenle retinal incelemeler hem nörodejenerasyonun lokal bir göstergesi hem de görsel fonksiyonun pratik bir belirteci olarak değerlendirilmektedir (201, 202).

Çalışmadaki bazı analizlerde değişkenlere göre örneklem büyüklüklerinin farklılıklar mevcuttur. Farklı örneklem büyüklükleri, istatistiksel gücü etkileyebileceğinden ötürü, özellikle altgrup analizlerinde sonuçların istikrarlı olup olmadığının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. MRG temelli ‘‘T1 karadelik’’ tanımları ve sayımları çalışmalara göre farklı yöntemler kullanılarak elde edilebilmektedir. Bu metodolojik heterojenlik T1 lezyon değişimleri ile ilgili karşılaştırmaların yorumlanmasını sınırlayabilmektedir (192, 203).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları söz konusudur. İlk olarak bu çalışma tek merkezde yürütülmüştür ve bu nedenle özellikle atipik ON olarak tanımlanan grupta sınırla sayıda hasta yer almaktadır. İstatistiksel analiz sonuçlarında bu durumun etkisi söz konusudur ve sonuçlar yorumlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci olarak çalışmamız 1 yıl gibi kısa bir süre sonundaki takip verilerini içermektedir. Birçok çalışmada 5 yıl gibi daha uzun takip verileri karşılaştırmaları ile klinik seyir ve prognoz için daha geçerli yorumlar yapılabilmektedir. Oldukça çeşitli sayıda farklı ilaç tedavilerinin klinik tablo ve prognoz üzerine etkileri yine her ilaç kolunda sınırlı sayıda hastanın yer alması nedeni ile yapılamamıştır.

Ayrıca, korelasyon analizlerinin doğası gereği nedensellik çıkarımı yapılamaz ve gözlemlenen ilişkilerin biyolojik açıklamaları (ör. trans-sinaptik dejenerasyon, doğrudan optik sinir akson kaybı) ek olarak longitudinal ve daha geniş seriler ile tekrar çalışılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda değerlendirilen otoimmün nörolojik hasta gruplarında görme fonksiyonu ve göz bulguları açısından belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Genel olarak, MS hastalarında optik nevrit varlığına bağlı olarak başlangıçta görme keskinliği ve renkli görme düzeyleri korunmuşken, NMOİH ve MOGİH hastalarında hem tek hem de çift gözde belirgin görme kayıpları saptanmıştır. Bu bulgular, NMOİH ve MOGİH hastalarında optik sinir fonksiyon kaybının daha erken ve şiddetli olabileceğini göstermektedir.

Görme alanı değerlendirmelerinde, MS/ON- ve MS/ON+ gruplarında nispeten stabil bir görme alanı gözlenmiş, NMOİH ve MOGİH hastalarında ise başlangıçta azalmış görme alanı değerleri izlenmiş, izlem süresince bazı iyileşmeler veya stabilizasyonlar görülmüştür. Bu durum, optik tutulum görülen otoimmün nörolojik hastalıklarda hastalık seyri ve tedavi yanıtının grup özelliklerine göre değişebileceğini düşündürmektedir.

Gözdibi muayene bulguları, MS/ON- grubunda genellikle normal fundus yapısını korurken, MS/ON+ ve diğer inflamatuar gruplarda temporal ve diffüz soluklukların daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. NMOİH ve MOGİH'de diffüz fundus değişikliklerinin yüksek oranlarda gözlenmesi, bu hastalardaki optik sinir hasarının şiddetini ve potansiyel kalıcılığını işaret etmektedir. İzlem döneminde bazı gruplarda fundus bulgularında kısmi iyileşmeler gözlense de, MS/ON+ hastalarında optik sinir değişikliklerinin daha kalıcı olabileceği öne sürülmektedir.

Demografik değerlendirmede, cinsiyet dağılımının gruplar arasında farklılık gösterdiği, özellikle KRION grubunda tüm hastaların erkek olması dikkat çekmiştir. Bu durum, bazı otoimmün nörolojik hastalıklarda cinsiyetin potansiyel bir belirleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir. Eşlik eden kronik hastalıklar açısından ise hipertansiyon, diyabet, migren veya tiroid hastalıklarının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Genel olarak, çalışmamız NMOİH ve MOGİH hastalarında optik sinir hasarının hem görme keskinliği hem de renkli görme ve görme alanı parametreleri

açısından daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. MS hastalarında, optik nevrit varlığına rağmen görme fonksiyonlarının büyük ölçüde korunduğu ve izlem süresince stabil kaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, otoimmün nörolojik hastalıkların tanı ve izleminde hastalık alt tipine özgü görme değerlendirmelerinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda başlangıç NEI VFQ25/TR skorunun hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu, literatür ile uyumlu olarak bu skorun en düşük olduğu grup NMOİH olarak saptanmıştır. Ayrıca post-hoc analizde MOGİH ve NMOİH grupları arasında başlangıç ve izlem skorları arasındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş, NMOİH grubunda daha düşük düzeyde yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiştir. Tüm bu veriler literatür ile uyumlu olarak; NMOİH grubunda engellilik düzeyinin daha yüksek ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu ayrıca tedavi yanıtının daha düşük ve prognozun daha kötü olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak ON tablosu ile başvuran hastalarda epidemiyolojik özellikler ile birlikte klinik ve görüntüleme bulguları erken dönemde etiyolojik ayrımın yapılmasında ve hastaların klinik yönetiminde yararlı olabilir. Bilateral, genç yaşta, optik disk ödeminin belirgin olduğu ve MS için karakteristik kraniyal bulguların olmadığı hastalarda MOGİH ilişkili ON'den öncelikle şüphe edilebilir. Bilateral, başlangıç EDSS skorlarının daha yüksek, NEI VFQ25/TR skorunun daha düşük ve MS için karakteristik kraniyal bulguların olmadığı, MOGİH'e göre bir dekad kadar daha yüksek yaş grubunda NMOİH ilişkili ON öncelikle ayırıcı tanıda düşünülebilir. Bununla birlikte başta serolojik özellikleri, tanısal süreçte kullanılan klinik ve görüntüleme özellikleri, ON etiyolojik ayrımda yararlı olsa da her klinik tablonun birbiri ile örtüşen birçok ortak özelliğe sahip olması, her gruptan geniş serileri içeren daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmanın bulguları doğrultusunda otoimmün nörolojik hastalıkların tanı, takip ve yönetimi için bazı kısa ve orta vadeli öneriler geliştirilmiştir. NMOİH ve MOGİH hastalarında başlangıçta belirgin görme kaybı gözlendiğinden, bu hastalarda erken dönemde detaylı görme keskinliği, renkli görme ve görme alanı

değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. Düzenli aralıklarla izlem muayeneleri, hastalığın ilerleyişini daha iyi takip etmeye yardımcı olacaktır. KRION gibi bazı gruplarda cinsiyetin belirleyici olduğu gözlendiği için, cinsiyete özgü risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesi önemlidir. Fundus bulgularında özellikle MOGİH ve NMOİH hastalarında diffüz solukluk oranlarının yüksek olması, bu gruplarda fundus ve optik sinir izleminin daha sık ve detaylı yapılmasını gerekli kılmaktadır. Optik tutulum görülen otoimmün nörolojik hastalıkların sistemik ve oftalmolojik bulguları kapsaması nedeniyle, nöroloji, oftalmoloji ve immünoloji alanlarının birlikte çalıştığı multidisipliner takip programları önerilmektedir. Hastaların görme kaybı belirtileri konusunda bilgilendirilmesi ve erken başvuru konusunda farkındalıklarının artırılması, hastalık progresyonunun erken tespiti açısından faydalı olacaktır. Ayrıca, bu gruplardaki görme fonksiyon değişikliklerini ve fundus bulgularını daha iyi anlamak için ulusal veya bölgesel hasta kayıt sistemlerinin geliştirilmesi ve veri tabanlarının oluşturulması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Clark D., Kebede W., Eggenberger E. Optic neuritis. Neurol Clin. 2010;28(3):573-80.

2. Hoorbakht H., Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. Open Ophthalmol J. 2012;6:65-72.

3. Levin M.H. Demyelinating Optic Neuritis and its Subtypes. Int Ophthalmol Clin. 2019;59(3):23-37.

4. Chen J.J., Bhatti M.T. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):47-54.

5. Chen J.J., Tobin W.O., Majed M., Jitprapaikulsan J., Fryer J.P., Leavitt J.A., et al. Prevalence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4-IgG in Patients in the Optic Neuritis Treatment Trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136(4):419-22.

6. Martínez-Lapiscina E.H., Fraga-Pumar E., Pastor X., Gómez M., Conesa A., Lozano-Rubí R., et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008-2012. J Neurol. 2014;261(4):759-67.

7. de Seze J. MOG-antibody neuromyelitis optica spectrum disorder: is it a separate disease? Brain. 2017;140(12):3072-5.

8. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R., Raza N., Everett R., Roca-Fernandez A., et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain. 2017;140(12):3128-38.

9. Kraker J.A., Chen J.J. An update on optic neuritis. J Neurol. 2023;270(10):5113-26.

10. Chwalisz B.K. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Arq Neuropsiquiatr. 2022;80(5):453-4.

11. Kidd D., Burton B., Plant G.T., Graham E.M. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Brain. 2003;126(Pt 2):276-84.

12. Molina-Carrion L.E., Lira-Tecpa J., Jimenez-Arellano M.P., Cruz-Dominguez M.P., Medina G. Disease course of Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy (CRION) in a single care center. Arq Neuropsiquiatr. 2022;80(5):510-5.

13. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40.

14. Guier C.P., Kaur K., Stokkermans T.J. Optic neuritis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2025.

15. Kallenbach K., Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. Eur J Neurol. 2007;14(8):841-9.

16. Ross R., Kenney R., Balcer L.J., Galetta S.L., Krupp L., O'Neill K.A., et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease Optic Neuritis: A Structure-Function Paradox? J Neuroophthalmol. 2024;44(2):172-7.

17. Srikajon J., Siritho S., Ngamsombat C., Prayoonwiwat N., Chirapapaisan N. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018;4(3):2055217318791196.

18. Maddineni P., Kasetti R.B., Patel P.D., Millar J.C., Kiehlbauch C., Clark A.F., et al. CNS axonal degeneration and transport deficits at the optic nerve head precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma. Mol Neurodegener. 2020;15(1):48.

19. Wilhelm H., Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(37):616-25; quiz 26.

20. Zhou L., Huang Y., Li H., Fan J., Zhangbao J., Yu H., et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients. J Neuroimmunol. 2017;305:19-28.

21. Rodriguez M., Siva A., Cross S.A., O'Brien P.C., Kurland L.T. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology. 1995;45(2):244-50.

22. Lock J.H., Newman N.J., Biousse V., Peragallo J.H. Update on pediatric optic neuritis. Curr Opin Ophthalmol. 2019;30(6):418-25.

23. Soelberg K., Nilsson A.C., Nielsen C., Jarius S., Reindl M., Wildemann B., et al. Autoimmune and immunogenetic profile of patients with optic neuritis in a population-based cohort. Mult Scler Relat Disord. 2018;21:97-102.

24. Tuwir I., Dunne C., Crowley J., Saddik T., Murphy R., Cassidy L. The relationship between HLA-DRB1 alleles and optic neuritis in Irish patients and the risk of developing multiple sclerosis. Br J Ophthalmol. 2007;91(10):1288-92.

25. Zhao S., Zhou H., Peng X., Zhu J., Wang W., Kang H., et al. Optic neuritis with positive HLA-B27: Characteristic phenotype in the Chinese population. J Neurol Sci. 2016;362:100-5.

26. Abel A., McClelland C., Lee M.S. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. Surv Ophthalmol. 2019;64(6):770-9.

27. Turk M.A., Hayworth J.L., Nevskaya T., Pope J.E. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol. 2021;48(1):25-34.

28. Jarius S., Aktas O., Ayzenberg I., Bellmann-Strobl J., Berthele A., Giglhuber K., et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelits optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol. 2023;270(7):3341-68.

29. Kahloun R., Abroug N., Ksiaa I., Mahmoud A., Zeghidi H., Zaouali S., et al. Infectious optic neuropathies: a clinical update. Eye Brain. 2015;7:59-81.

30. Costello F. Inflammatory optic neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(4 Neuro-ophthalmology):816-37.

31. Moradian S., Ahmadieh H. Early onset optic neuritis following measles-rubella vaccination. J Ophthalmic Vis Res. 2008;3(2):118-22.

32. Grzybowski A., Zülsdorff M., Wilhelm H., Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. Acta Ophthalmol. 2015;93(5):402-10.

33. Przeździecka-Dołyk J., Brzecka A., Ejma M., Misiuk-Hojło M., Torres Solis L.F., Solís Herrera A., et al. Ocular Paraneoplastic Syndromes. Biomedicines. 2020;8(11).

34. Shen T., You Y., Arunachalam S., Fontes A., Liu S., Gupta V., et al. Differing Structural and Functional Patterns of Optic Nerve Damage in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Ophthalmology. 2019;126(3):445-53.

35. Dauby S., Dive D., Lutteri L., Andris C., Hansen I., Maquet P., et al. Comparative study of AQP4-NMOSD, MOGAD and seronegative NMOSD: a single-center Belgian cohort. Acta Neurol Belg. 2022;122(1):135-44.

36. Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I., Borisow N., Asgari N., Pitarokoili K., et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation. 2016;13(1):279.

37. Oray M., Tuncer S., Kir N., Karacorlu M., Tugal-Tutkun I. Optic neuritis and rapidly progressive necrotizing retinitis as the initial signs of subacute sclerosing panencephalitis: a case report with clinical and histopathologic findings. Int Ophthalmol. 2014;34(4):983-7.

38. Ambrosius W., Michalak S., Kozubski W., Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. Int J Mol Sci. 2020;22(1).

39. Ciapă M.A., Șalaru D.L., Stătescu C., Sascău R.A., Bogdănici C.M. Optic Neuritis in Multiple Sclerosis-A Review of Molecular Mechanisms Involved in the Degenerative Process. Curr Issues Mol Biol. 2022;44(9):3959-79.

40. Guo X., Zhao Z. Vascular inflammation in the central nervous system. Neural Regeneration Research. 2022;17(8):1728-30.

41. Shah S., Adhikari Y.R., Paudel S., Sitaula S., Koirala B., Aryal S., et al. Optic neuropathy induced by ethambutol: A rare case from Nepal. Ann Med Surg (Lond). 2022;77:103637.

42. Margolin E., Blair K., Shemesh A. Toxic and Nutritional Optic Neuropathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

43. Hickman S.J., Petzold A. Update on Optic Neuritis: An International View. Neuroophthalmology. 2022;46(1):1-18.

44. Petzold A., Fraser C.L., Abegg M., Alroughani R., Alshowaeir D., Alvarenga R., et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. Lancet Neurol. 2022;21(12):1120-34.

45. Attia R., Stolowy N., Fitoussi R., Mairot K., David T. Epidemiology of optic disc edema in 2021/2022: Results from a cohort of 197 patients. Rev Neurol (Paris). 2025;181(1-2):93-7.

46. Marignier R., Hacohen Y., Cobo-Calvo A., Pröbstel A.K., Aktas O., Alexopoulos H., et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol. 2021;20(9):762-72.

47. Freeman L., Longbrake E.E., Coyle P.K., Hendin B., Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2022;36(12):1285-99.

48. Chen J.J., Flanagan E.P., Pittock S.J., Stern N.C., Tisavipat N., Bhatti M.T., et al. Visual Outcomes Following Plasma Exchange for Optic Neuritis: An International Multicenter Retrospective Analysis of 395 Optic Neuritis Attacks. Am J Ophthalmol. 2023;252:213-24.

49. Novi G., Bovis F., Sciolla C., Frau J., Minetti M., Napoli F., et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A 5-Year Observational Study. CNS Drugs. 2025;39(7):693-705.

50. Kleiter I., Gahlen A., Borisow N., Fischer K., Wernecke K.D., Hellwig K., et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(6):e504.

51. Lai Y.F., Lin T.Y., Ho P.K., Chen Y.H., Huang Y.C., Lu D.W. Erythropoietin in Optic Neuropathies: Current Future Strategies for Optic Nerve Protection and Repair. Int J Mol Sci. 2022;23(13).

52. Direk M.C., Besen S., Oncel I., Gunbey C., Ozdogan O., Orgun L.T., et al. Optic neuritis in Turkish children and adolescents: A multicenter retrospective study. Mult Scler Relat Disord. 2024;81:105149.

53. Chen L., Gordon L.K. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16(5):315-20.

54. Alcubierre R., Sánchez-Dalmau B.F., Muñoz S. Multiple sclerosis in ophthalmology: beyond optic neuritis. Med Clin (Barc). 2020;155(2):70-6.

55. Jitprapaikulsan J., Chen J.J., Flanagan E.P., Tobin W.O., Fryer J.P., Weinshenker B.G., et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. Ophthalmology. 2018;125(10):1628-37.

56. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(2):183-93.

57. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018;141(12):3482-8.

58. Walusinski O. 1903 manuscript revived: Cerebral disturbances in multiple sclerosis (Des troubles cérébraux dans la sclérose en plaques) by Raymond Cestan (1872-1933) and Claudien Philippe (1866-1903). Rev Neurol (Paris). 2015;171(4):333-40.

59. Howard J., Trevick S., Younger D.S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2016;34(4):919-39.

60. Kingwell E., Marriott J.J., Jetté N., Pringsheim T., Makhani N., Morrow S.A., et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurol. 2013;13:128.

61. Lane J., Ng H.S., Poyser C., Lucas R.M., Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103932.

62. Nielsen N.M., Westergaard T., Rostgaard K., Frisch M., Hjalgrim H., Wohlfahrt J., et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. Am J Epidemiol. 2005;162(8):774-8.

63. Gökçe Ş F., Çiğdem B., Nemmezi Karaca S., Bolayır A., Kayım Yıldız Ö., Topaktaş A.S., et al. Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey. Turk J Med Sci. 2019;49(1):288-94.

64. Öztürk B., Taşkıran E., Demir S., Tuncer M.A., Kürtüncü M., Karabudak R., et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. Mult Scler. 2024;30(7):790-9.

65. Consortium*† I.M.S.G., ANZgene, IIBDGC, WTCCC2. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science. 2019;365(6460):eaav7188.

66. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476(7359):214-9.

67. Rubio J.P., Stankovich J., Field J., Tubridy N., Marriott M., Chapman C., et al. Replication of KIAA0350, IL2RA, RPL5 and CD58 as multiple sclerosis susceptibility genes in Australians. Genes Immun. 2008;9(7):624-30.

68. Beecham A.H., Patsopoulos N.A., Xifara D.K., Davis M.F., Kemppinen A., Cotsapas C., et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. Nat Genet. 2013;45(11):1353-60.

69. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.

70. Wallin M.T., Culpepper W.J., Coffman P., Pulaski S., Maloni H., Mahan C.M., et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. Brain. 2012;135(Pt 6):1778-85.

71. Sundqvist E., Sundström P., Lindén M., Hedström A.K., Aloisi F., Hillert J., et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. Genes Immun. 2012;13(1):14-20.

72. Nielsen T.R., Rostgaard K., Askling J., Steffensen R., Oturai A., Jersild C., et al. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis. Mult Scler. 2009;15(4):431-6.

73. Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-58.

74. Khandait P.D., Rohatgi S., Nirhale S.P., Rao P.M., Naphade P.U. Rituximab Therapy for Immune-Mediated Neurological Diseases: Our Experience at a Tertiary Care Centre. Cureus. 2024;16(6):e62227.

75. Skarlis C., Kotsari M., Anagnostouli M. Advancing Treatment in Pediatric Multiple Sclerosis: The Promise of B-Cell-Targeting Therapies. Int J Mol Sci. 2025;26(13).

76. Comi G., Bar-Or A., Lassmann H., Uccelli A., Hartung H.P., Montalban X., et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. Ann Neurol. 2021;89(1):13-23.

77. McGinley M.P., Goldschmidt C.H., Rae-Grant A.D. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Jama. 2021;325(8):765-79.

78. Gelfand J.M. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handb Clin Neurol. 2014;122:269-90.

79. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. Semin Neurol. 2016;36(2):185-95.

80. Neuritis O. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Arch Neurol. 2008;65(6):727-32.

81. Nerrant E., Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. J Neuroophthalmol. 2017;37(3):332-40.

82. Lublin F.D., Coetzee T., Cohen J.A., Marrie R.A., Thompson A.J. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. Neurology. 2020;94(24):1088-92.

83. Vukusic S., Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. Curr Opin Neurol. 2007;20(3):269-74.

84. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.

85. Kuhlmann T., Moccia M., Coetzee T., Cohen J.A., Correale J., Graves J., et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. Lancet Neurol. 2023;22(1):78-88.

86. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018;17(2):162-73.

87. Brownlee W.J., Vidal-Jordana A., Shatila M., Strijbis E., Schoof L., Killestein J., et al. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2025;97(3):571-82.

88. Evan J.R., Bozkurt S.B., Thomas N.C., Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(3):323-34.

89. Bruscolini A., Sacchetti M., La Cava M., Gharbiya M., Ralli M., Lambiase A., et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. Autoimmun Rev. 2018;17(3):195-200.

90. Jarius S., Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol. 2010;6(7):383-92.

91. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., Cabre P., Carroll W., Chitnis T., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

92. Mader S., Gredler V., Schanda K., Rostasy K., Dujmovic I., Pfaller K., et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. J Neuroinflammation. 2011;8:184.

93. Mori M., Kuwabara S., Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(6):555-6.

94. Bukhari W., Prain K.M., Waters P., Woodhall M., O'Gorman C.M., Clarke L., et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(8):632-8.

95. Mao Z., Lu Z., Hu X. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology. 2014;83(12):1122.

96. Quek A.M., McKeon A., Lennon V.A., Mandrekar J.N., Iorio R., Jiao Y., et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. Arch Neurol. 2012;69(8):1039-43.

97. Brill L., Mandel M., Karussis D., Petrou P., Miller K., Ben-Hur T., et al. Increased occurrence of anti-AQP4 seropositivity and unique HLA Class II associations with neuromyelitis optica (NMO), among Muslim Arabs in Israel. J Neuroimmunol. 2016;293:65-70.

98. Jitprapaikulsan J., Siritho S., Prayoonwiwat N. Vitamin D level status in Thai neuromyelitis optica patients. J Neuroimmunol. 2016;295-296:75-8.

99. Eskandarieh S., Moghadasi A.N., Sahraiain M.A., Azimi A.R., Molazadeh N. Association of cigarette smoking with neuromyelitis optica-immunoglobulin G sero-positivity in neuromyelitis optica spectrum disorder. Iran J Neurol. 2019;18(3):93-8.

100. Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I., Borisow N., Asgari N., Pitarokoili K., et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation. 2016;13(1):280.

101. Ratelade J., Zhang H., Saadoun S., Bennett J.L., Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. Acta Neuropathol. 2012;123(6):861-72.

102. Popescu B.F., Lucchinetti C.F. Pathology of demyelinating diseases. Annu Rev Pathol. 2012;7:185-217.

103. Jarius S., Paul F., Aktas O., Asgari N., Dale R.C., de Seze J., et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation. 2018;15(1):134.

104. Bittner S., Afzali A.M., Wiendl H., Meuth S.G. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG35-55) induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 mice. J Vis Exp. 2014(86).

105. Berger T., Rubner P., Schautzer F., Egg R., Ulmer H., Mayringer I., et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. N Engl J Med. 2003;349(2):139-45.

106. Mariotto S., Monaco S., Peschl P., Coledan I., Mazzi R., Höftberger R., et al. MOG antibody seropositivity in a patient with encephalitis: beyond the classical syndrome. BMC Neurol. 2017;17(1):190.

107. de Mol C.L., Wong Y., van Pelt E.D., Wokke B., Siepman T., Neuteboom R.F., et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Mult Scler. 2020;26(7):806-14.

108. Spadaro M., Winklmeier S., Beltrán E., Macrini C., Höftberger R., Schuh E., et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. Ann Neurol. 2018;84(2):315-28.

109. García Ortega A., Montañez Campos F.J., Muñoz S., Sanchez-Dalmau B. Autoimmune and demyelinating optic neuritis. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2020;95(8):386-95.

110. Armangue T., Olivé-Cirera G., Martínez-Hernandez E., Sepulveda M., Ruiz-Garcia R., Muñoz-Batista M., et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2020;19(3):234-46.

111. Cacciaguerra L., Flanagan E.P. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. Neurol Clin. 2024;42(1):77-114.

112. Zoric L., Colak E. Review of atypical optic neuritis. Neurol Sci. 2025;46(4):1555-64.

113. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E., Galetta S.L., Volpe N.J., Nano-Schiavi M.L., et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2006;113(2):324-32.

114. KANSU T. Akut Görme Kaybı-Tanı İçin İpuçları. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2011;4(1):32.

115. Skrandies W. Human contrast sensitivity: regional retinal differences. Hum Neurobiol. 1985;4(2):97-9.

116. Frisén L., Hoyt W.F. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopic identification in patients with and without visual complaints. Arch Ophthalmol. 1974;92(2):91-7.

117. Fischer C., André-Obadia N., Mauguière F. [Diagnostic criteria of multiple sclerosis: electrophysiological criteria]. Rev Neurol (Paris). 2001;157(8-9 Pt 2):974-80.

118. Ramanathan S., Fraser C., Curnow S.R., Ghaly M., Leventer R.J., Lechner-Scott J., et al. Uveitis and optic perineuritis in the context of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositivity. Eur J Neurol. 2019;26(8):1137-e75.

119. Reith W., Yilmaz U. [Orbit: Part 1: anatomy, imaging procedures and retrobulbar lesions]. Radiologe. 2015;55(8):701-18; quiz 19-20.

120. Beck R.W., Arrington J., Murtagh F.R., Cleary P.A., Kaufman D.I. Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. Arch Neurol. 1993;50(8):841-6.

121. Xu S.C., Kardon R.H., Leavitt J.A., Flanagan E.P., Pittock S.J., Chen J.J. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. Neurology. 2019;92(6):e527-e35.

122. Podoleanu A.G. Optical coherence tomography. Br J Radiol. 2005;78(935):976-88.

123. Jiang H., Delgado S., Wang J. Advances in ophthalmic structural and functional measures in multiple sclerosis: do the potential ocular biomarkers meet the unmet needs? Curr Opin Neurol. 2021;34(1):97-107.

124. Coric D., Balk L.J., Uitdehaag B.M.J., Petzold A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography inter-eye percentage difference for optic neuritis in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2017;24(12):1479-84.

125. Jakimovski D., Bittner S., Zivadinov R., Morrow S.A., Benedict R.H., Zipp F., et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2024;403(10422):183-202.

126. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.

127. Lamirel C., Newman N.J., Biousse V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2010;166(12):978-86.

128. Hagag A.M., Gao S.S., Jia Y., Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. Taiwan J Ophthalmol. 2017;7(3):115-29.

129. Schroeder C., Katsanos A.H., Ayzenberg I., Schwake C., Gahlen A., Tsivgoulis G., et al. Atrophy of optic nerve detected by transorbital sonography in patients with demyelinating diseases of the central nervous system. Eur J Neurol. 2020;27(4):626-32.

130. Lochner P., Leone M.A., Fassbender K., Cantello R., Coppo L., Nardone R., et al. Transorbital Sonography and Visual Outcome for the Diagnosis and Monitoring of Optic Neuritis. J Neuroimaging. 2017;27(1):92-6.

131. Voase S., Robertson N.P. Diagnostic criteria for MOGAD. Journal of Neurology. 2024;271(6):3690-2.

132. Mangione C.M., Lee P.P., Gutierrez P.R., Spritzer K., Berry S., Hays R.D. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2001;119(7):1050-8.

133. Toprak A.B., Eser E., Guler C., Baser F.E., Mayali H. Cross-validation of the Turkish version of the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25). Ophthalmic epidemiology. 2005;12(4):259-69.

134. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.

135. Çinar B.P., Yorgun Y.G. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. Noro psikiyatri arsivi. 2018;55(Suppl 1):S69-s75.

136. Pau D., Al Zubidi N., Yalamanchili S., Plant G.T., Lee A.G. Optic neuritis. Eye (Lond). 2011;25(7):833-42.

137. Amezcua L., McCauley J.L. Race and ethnicity on MS presentation and disease course. Mult Scler. 2020;26(5):561-7.

138. Petzold A., Fraser C.L., Abegg M., Alroughani R., Alshowaeir D., Alvarenga R., et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. Lancet Neurol. 2022;21(12):1120-34.

139. Pineles S.L., Henderson R.J., Repka M.X., Heidary G., Liu G.T., Waldman A.T., et al. The Pediatric Optic Neuritis Prospective Outcomes Study: Two-Year Results. Ophthalmology. 2022;129(8):856-64.

140. Chen J.J., Pittock S.J., Flanagan E.P., Lennon V.A., Bhatti M.T. Optic neuritis in the era of biomarkers. Surv Ophthalmol. 2020;65(1):12-7.

141. Vanikieti K., Janyaprasert P., Lueangram S., Nimworaphan J., Rattanathamsakul N., Tiraset N., et al. Etiologies of Acute Optic Neuritis in Thailand: An Observational Study of 171 Patients. Clin Ophthalmol. 2020;14:2935-42.

142. Behbehani R., Ali A., Alakool A., Farouk S., Alroughani R. The clinical profile of new-onset optic neuritis in arabs, a tertiary center experience in Kuwait. Heliyon. 2024;10(13):e33985.

143. Park K.A., Kim J., Oh S.Y. Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. Acta Ophthalmol. 2014;92(1):e57-65.

144. Hor J.Y., Asgari N., Nakashima I., Broadley S.A., Leite M.I., Kissani N., et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Front Neurol. 2020;11:501.

145. Jeyakumar N., Lerch M., Dale R.C., Ramanathan S. MOG antibody-associated optic neuritis. Eye (London, England). 2024;38(12):2289-301.

146. Cleven L., Krell-Roesch J., Nigg C.R., Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. BMC Public Health. 2020;20(1):726.

147. Merle H., Olindo S., Bonnan M., Donnio A., Richer R., Smadja D., et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. Ophthalmology. 2007;114(4):810-5.

148. Fernandes D.B., Ramos Rde I., Falcochio C., Apostolos-Pereira S., Callegaro D., Monteiro M.L. Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in

patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis. J Neuroophthalmol. 2012;32(2):102-6.

149. Kim H., Park K.A., Oh S.Y., Min J.H., Kim B.J. Association of Optic Neuritis with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis in Korea. Korean J Ophthalmol. 2019;33(1):82-90.

150. Akaishi T., Himori N., Takeshita T., Misu T., Takahashi T., Takai Y., et al. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. Multiple sclerosis and related disorders. 2021;56:103222.

151. Gericke F.C., Hanson J.V.M., Hackenberg A., Gerth-Kahlert C. Visual outcome measures in pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD). European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2024;48:113-20.

152. Chen J.J., Flanagan E.P., Bhatti M.T., Tisavipat N., Jamali S., Kunchok A., et al. Details and outcomes of a large cohort of MOG-IgG associated optic neuritis. Multiple sclerosis and related disorders. 2022;68:104237.

153. Masuda H., Mori M., Uzawa A., Muto M., Uchida T., Ohtani R., et al. Recovery from optic neuritis attack in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2016;367:375-9.

154. Liang J., Zhang Y., Liu K., Xu X., Zhao X., Qiu W., et al. Comparing evolvement of visual field defect in neuromyelitis optica spectrum disorder-optic neuritis and idiopathic optic neuritis: a prospective study. BMC Ophthalmol. 2022;22(1):338.

155. Shin H.J., Costello F. Imaging the optic nerve with optical coherence tomography. Eye (Lond). 2024;38(12):2365-79.

156. Shi W., Zhang H.T., Zuo H.X., Li S.Y., Zheng P.P., Xu Q.G., et al. Structural-visual functional relationships detected by optical coherence tomography in varying age-cohorts' patients with optic neuritis. Int J Ophthalmol. 2022;15(6):967-74.

157. Harwerth R.S., Vilupuru A.S., Rangaswamy N.V., Smith E.L., 3rd. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(2):763-73.

158. Bennett J.L., de Seze J., Lana-Peixoto M., Palace J., Waldman A., Schippling S., et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(6):678-88.

159. Peng A., Qiu X., Zhang L., Zhu X., He S., Lai W., et al. Evaluation of the retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Journal of the Neurological Sciences. 2017;383:108-13.

160. Pache F., Zimmermann H., Mikolajczak J., Schumacher S., Lacheta A., Oertel F.C., et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. Journal of Neuroinflammation. 2016;13(1):282.

161. Eslami M., Lichtman-Mikol S., Razmjou S., Bernitsas E. Optical Coherence Tomography in Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy, Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis: A Comparative Study. Brain sciences. 2022;12(9).

162. Pro M.J., Pons M.E., Liebmann J.M., Ritch R., Zafar S., Lefton D., et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. J Neurol Sci. 2006;250(1-2):114-9.

163. Chen J.J., Sotirchos E.S., Henderson A.D., Vasileiou E.S., Flanagan E.P., Bhatti M.T., et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. Mult Scler Relat Disord. 2022;58:103525.

164. Naismith R.T., Tutlam N.T., Xu J., Klawiter E.C., Shepherd J., Trinkaus K., et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. Neurology. 2009;72(12):1077-82.

165. de Seze J., Blanc F., Jeanjean L., Zéphir H., Labauge P., Bouyon M., et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. Arch Neurol. 2008;65(7):920-3.

166. Bennett J.L., de Seze J., Lana-Peixoto M., Palace J., Waldman A., Schippling S., et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. Mult Scler. 2015;21(6):678-88.

167. Fadda G., Flanagan E.P., Cacciaguerra L., Jitprapaikulsan J., Solla P., Zara P., et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. Front Neurol. 2022;13:1011579.

168. Nakajima H., Hosokawa T., Sugino M., Kimura F., Sugasawa J., Hanafusa T., et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2010;10:45.

169. Flanagan E.P. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(3):815-44.

170. Schmidt F., Zimmermann H., Mikolajczak J., Oertel F.C., Pache F., Weinhold M., et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;11:45-50.

171. Nicolescu M., Häußler V., Paul F., Oertel F.C., Schindler P., Strobl J.B., et al. Visual quality of life in NMOSD and MOGAD: profiles, dynamics and associations with ageing and vision. Journal of neurology. 2024;272(1):86.

172. Lyou H.J., Shin H.Y., Lee H.L., Kwon Y.N., Oh S.I., Oh J., et al. Quality of life in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease compared to patients with AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders: A Korean multicenter study. Multiple sclerosis and related disorders. 2024;91:105914.

173. Said Y., Ladakis D.C., Lefelar J.M., Khazen J.M., Gould J., Fitzgerald K.C., et al. Quality of life is impaired in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease. Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical. 2024;10(3):20552173241274605.

174. Meca-Lallana J.E., Gómez-Ballesteros R., Pérez-Miralles F., Forero L., Sepúlveda M., Calles C., et al. Impact of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder on Quality of Life from the Patients' Perspective: An Observational Cross-Sectional Study. Neurology and therapy. 2022;11(3):1101-16.

175. Gassan A.A., Konig A., Nisenbaum R., Freedman M.S., Lee L., Marrie R.A., et al. Comparison of vision-related quality of life in NMOSD and MOGAD. Multiple sclerosis and related disorders. 2025;97:106392.

176. Bressler N., Haskova Z., Kapre A., Gentile B. Clinically Meaningful Change Estimates for the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in Patients With Diabetic Macular Edema. Translational vision science & technology. 2024;13(12):27.

177. Winter A., Chwalisz B. MRI Characteristics of NMO, MOG and MS Related Optic Neuritis. Semin Ophthalmol. 2020;35(7-8):333-42.

178. Kim H.J., Paul F., Lana-Peixoto M.A., Tenembaum S., Asgari N., Palace J., et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology. 2015;84(11):1165-73.

179. Ambika S., Durgapriyadarshini S., Padmalakshmi K., Noronha V., Arjundas D. Clinical profile, imaging features and short term visual outcomes of Indian optic

neuritis patients with and without seromarkers for myelin oligodendrocyte glycoprotein and neuromyelitis optica. Indian J Ophthalmol. 2022;70(1):194-200.

180. Mealy M.A., Whetstone A., Orman G., Izbudak I., Calabresi P.A., Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2015;355(1-2):59-63.

181. Kim W., Kim S.H., Huh S.Y., Kim H.J. Brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis international. 2012;2012:735486.

182. Sechi E., Cacciaguerra L., Chen J.J., Mariotto S., Fadda G., Dinoto A., et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. Frontiers in neurology. 2022;13:885218.

183. Shor N., Deschamps R., Cobo Calvo A., Maillart E., Zephir H., Ciron J., et al. MRI characteristics of MOG-Ab associated disease in adults: An update. Revue neurologique. 2021;177(1-2):39-50.

184. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418762083.

185. Link H., Huang Y.M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. Journal of neuroimmunology. 2006;180(1-2):17-28.

186. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F., Giovannoni G., Grimsley G., Keir G., et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol. 2005;62(6):865-70.

187. Ghezzi A., Bergamaschi R., Martinelli V., Trojano M., Tola M.R., Merelli E., et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. J Neurol. 2004;251(1):47-52.

188. Banwell B., Bennett J.L., Marignier R., Kim H.J., Brilot F., Flanagan E.P., et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023;22(3):268-82.

189. Cacciaguerra L., Morris P., Tobin W.O., Chen J.J., Banks S.A., Elsbernd P., et al. Tumefactive Demyelination in MOG Ab-Associated Disease, Multiple Sclerosis, and AQP-4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology. 2023;100(13):e1418-e32.

190. Waschbisch A., Atiya M., Schaub C., Derfuss T., Schwab S., Lee D.H., et al. Aquaporin-4 antibody negative recurrent isolated optic neuritis: clinical evidence for disease heterogeneity. J Neurol Sci. 2013;331(1-2):72-5.

191. Barreras P., Vasileiou E.S., Filippatou A.G., Fitzgerald K.C., Levy M., Pardo C.A., et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. Neurology. 2022;99(22):e2504-e16.

192. Rocca M.A., 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.

193. Truyen L., van Waesberghe J.H., van Walderveen M.A., van Oosten B.W., Polman C.H., Hommes O.R., et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. Neurology. 1996;47(6):1469-76.

194. Thaler C., Faizy T.D., Sedlacik J., Holst B., Stürner K., Heesen C., et al. T1 Recovery Is Predominantly Found in Black Holes and Is Associated with Clinical Improvement in Patients with Multiple Sclerosis. AJNR American journal of neuroradiology. 2017;38(2):264-9.

195. Bagnato F., Jeffries N., Richert N.D., Stone R.D., Ohayon J.M., McFarland H.F., et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. Brain. 2003;126(8):1782-9.

196. Balcer L.J., Miller D.H., Reingold S.C., Cohen J.A. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. Brain. 2015;138(Pt 1):11-27.

197. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Current opinion in neurology. 2002;15(3):239-45.

198. Hartmann A., Noro F., Bahia P.R.V., Fontes-Dantas F.L., Andreiuolo R.F., Lopes F.C.R., et al. The clinical-radiological paradox in multiple sclerosis: myth or truth? Arquivos de neuro-psiquiatria. 2023;81(1):55-61.

199. Stolowy N., Gutmann L., Lüpke M., David T., Dorr M., Mayer C., et al. OCT-Based Retina Assessment Reflects Visual Impairment in Multiple Sclerosis. Investigative ophthalmology & visual science. 2025;66(2):39.

200. Balk L.J., Coric D., Nij Bijvank J.A., Killestein J., Uitdehaag B.M., Petzold A. Retinal atrophy in relation to visual functioning and vision-related quality of life in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2018;24(6):767-76.

201. Saidha S., Al-Louzi O., Ratchford J.N., Bhargava P., Oh J., Newsome S.D., et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. Annals of neurology. 2015;78(5):801-13.

202. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S., Smith S.A., Pulicken M., Balcer L.J., et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(16):1603-9.

203. Thaler C., Faizy T., Sedlacik J., Holst B., Stellmann J.-P., Young K.L., et al. T1- Thresholds in Black Holes Increase Clinical-Radiological Correlation in Multiple Sclerosis Patients. PLOS ONE. 2015;10(12):e0144693.