



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARA BAĞLI
OPTİK NÖRİT GEÇİREN OLGULARDA OPTİK SİNİR
İLE MAKULA FONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Ceren ÖZKORKMAZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2026



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARA BAĞLI
OPTİK NÖRİT GEÇİREN OLGULARDA OPTİK SİNİR
İLE MAKULA FONKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Ceren ÖZKORKMAZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ**

ANKARA-2026

ONAY SAYFASI

Bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Başlığı: Otoimmün Demiyelinizan Hastalıklara Bağlı Optik Nörit Geçiren Olgularda Optik Sinir ile Makula Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Başkan: Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR

HÜTF Göz Hastalıkları A.B.D Başkanı

Üye (Danışman): Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ

HÜTF Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi

Üye: Prof. Dr. Hayyam KIRATLI

HÜTF Göz Hastalıkları Öğretim Üyesi

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından onaylanmıştır.

Onay Tarihi: 07 / 09 / 2026

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü/Fakülte tarafından onaylanan tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan, telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Dr. Ayşe Ceren ÖZKORKMAZ

07 /09 / 2026

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu ve Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini; bu çalışmanın Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandığını (Araştırma no: SBA 25/881; Karar no: 2026/02-39; Oturum tarihi: 20.01.2026) beyan ederim.

Dr. Ayşe Ceren ÖZKORKMAZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında değerli katkı ve yönlendirmeleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ'a ve tezimde emeği geçen Sayın Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR ile Dr. Öğr. Üyesi Figen BEZCİ AYGÜN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yürütülmesinde katkı sağlayan Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Meryem Aslı TUNCER'e, Doç. Dr. İlksen ÇOLPAK IŞIKAY'a ve Öğr. Gör. Dr. Nazire Pınar ACAR ÖZEN'e; eğitimime emeği geçen tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu süreçte desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Ceren ÖZKORKMAZ

Ankara, 2026

ÖZET

Otoimmün Demiyelinizan Hastalıklara Bağlı Optik Nörit Geçiren Olgularda Optik Sinir İle Makula Fonksiyonunun Değerlendirilmesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.

Giriş ve Amaç: Multipl Skleroz (MS), Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor ilişkili Hastalık (MOGAD) gibi merkezi sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalıkları sıklıkla optik nörit (ON) ataklarıyla seyretmektedir. Bu çalışmanın amacı; otoimmün demiyelinizan hastalıklara bağlı ON atağı geçiren olgularda optik sinir ve makulanın yapısal, vasküler, elektrofizyolojik ve fonksiyonel özelliklerini bütüncül ve nicel olarak değerlendirmek; hasarın subklinik ve klinik yansımalarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 191 birey/olgu (382 göz) dahil edildi. Gözler dört kategoriye ayrıldı: ON geçirmiş gözler (n=130), ON geçirmiş hastaların karşı gözü (n=38), demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (n=46) ve Kontrol (sağlıklı bireyler, n=168). Tüm olgularda makulanın fonksiyonel değerlendirmesi mikropereometri (MP) ile gerçekleştirildi, optik koherens tomografi (OKT), optik koherens tomografi anjiyografisi (OKTA) ve patern elektoretinografi (PERG) ile yapısal, vasküler ve elektrofizyolojik olarak değerlendirildi. Bilateral göz verisindeki hasta içi korelasyonu hesaba katmak amacıyla istatistiksel analizlerde Genelleştirilmiş Tahminleme Denklemleri (GEE) modeli kullanıldı ve modeller yaş ile cinsiyete göre düzeltildi. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni ve Benjamini–Hochberg yanlış keşif oranı (FDR) düzeltmeleri uygulandı.

Bulgular: MP ortalama retinal eşik değeri, kontrol grubuna kıyasla ON geçiren gözlerde, ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde anlamlı

olarak düşük saptandı (tüm veriler için $p < 0,001$). OKT ölçümlerinde GCL+IPL kalınlığı ON geçiren gözlerde ve ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (ON geçiren gözlerde $p < 0,001$; ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde $p < 0,001$), demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde anlamlı fark saptanmadı. Ortalama peripapiller RNFL kalınlığı ise ON geçiren gözlerde, ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p = 0,005$). OKTA analizlerinde, optik sinir başı çevresindeki radyal peripapiller kapiller ağın dış bölge persentili ON geçiren gözlerde ve ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (ON geçiren gözlerde $p < 0,001$; ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde $p < 0,001$). Maküler yüzeyel damar yoğunluğu ise ON geçiren gözlerde, ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (tüm $p < 0,001$). PERG değerlendirmesinde, ON geçiren gözlerde N95 amplitüdü ve N95/P50 oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p = 0,014$ ve $p < 0,001$).

Sonuç: Otoimmün demiyelinizan hastalıklarda optik nörit ile ilişkili nöronal, vasküler ve fonksiyonel etkilenimin yalnızca klinik olarak ON geçirmiş gözlerde değil, ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde de olmaktadır. Yapısal, vasküler, elektrofizyolojik ve fonksiyonel parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, hastalığa bağlı nörodejeneratif değişikliklerin izlenmesi ve subklinik tutulumun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Nöromiyelitis Optika, MOGAD, Optik Nörit, Optik Koherens Tomografi, Mikroperimetri, Patern ERG.

ABSTRACT

Özkorkmaz C. Evaluation of Optic Nerve and Macular Function in Patients with Optic Neuritis Secondary to Autoimmune Demyelinating Diseases (MS, NMOSD, MOGAD), Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Medical Specialty Thesis, Ankara, 2026.

Introduction and Aim: Multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) are autoimmune demyelinating disorders of the central nervous system that frequently present with attacks of optic neuritis (ON). The aim of this study was to comprehensively and quantitatively evaluate the structural, vascular, electrophysiological, and functional characteristics of the optic nerve and macula in patients with ON associated with autoimmune demyelinating diseases, and to investigate both clinical and subclinical manifestations of damage in comparison with healthy controls.

Materials and Methods: A total of 191 patients (382 eyes) were included in the study. Eyes were classified into four groups: eyes with a history of ON (n=130), fellow eyes of patients with previous ON (n=38), eyes of patients with demyelinating disease but no history of ON (n=46), and healthy control eyes (n=168). Macular function was assessed using microperimetry (MP), while structural, vascular, and electrophysiological evaluations were performed using optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA), and pattern electroretinography (PERG), respectively. Generalized estimating equations (GEE) were used to account for within-subject correlation arising from bilateral eye data, and the models were adjusted for age and sex. Bonferroni and Benjamini–Hochberg false discovery rate (FDR) corrections were applied for multiple comparisons.

Results: The mean retinal sensitivity on MP was significantly lower in eyes with previous ON, fellow eyes of patients with previous ON, and eyes of patients with demyelinating disease without a history of ON compared with healthy controls (all $p < 0.001$). On OCT, ganglion cell layer plus inner plexiform layer (GCL+IPL) thickness was significantly reduced in eyes with previous ON and in fellow eyes compared with controls (both $p < 0.001$), whereas no significant difference was observed in eyes without a history of ON. Mean peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was significantly lower in eyes with previous ON, fellow eyes, and eyes without a history of ON compared with controls ($p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.005$, respectively). OCTA analysis demonstrated that the outer-region percentile of the radial peripapillary capillary network surrounding the optic nerve head was significantly lower in eyes with previous ON and in fellow eyes than in controls (both $p < 0.001$). Macular superficial vessel density was significantly reduced in eyes with previous ON, fellow eyes, and eyes without a history of ON compared with controls (all $p < 0.001$). On PERG assessment, N95 amplitude and the N95/P50 ratio were significantly lower in eyes with previous ON than in controls ($p = 0.014$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: In autoimmune demyelinating diseases, neuronal, vascular, and functional involvement associated with optic neuritis is not confined to eyes with clinically overt ON, but is also detectable in fellow eyes and in eyes of patients with demyelinating disease without a history of ON. Combined assessment of structural, vascular, electrophysiological, and functional parameters may be valuable for monitoring disease-related neurodegenerative changes and identifying subclinical involvement.

Keywords: Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, MOGAD, Optic Neuritis, Optical Coherence Tomography, Microperimetry, Pattern ERG.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iii
ETİK BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Otoimmün Demiyelinizan Hastalıklar.....	4
2.1.1. Multipl Skleroz.....	5
2.1.1.1. Subklinik Hasar Örneği.....	8
2.1.1.2. Multipl Sklerozlu Hastalarda Tanı Kriterleri ve Ayırıcı Tanı	10
2.1.1.3. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler (DMT) ve Kronik İmmünosupresyon	10
2.1.1.4. İmmün Rekonstitüsyon Tedavileri (IRT) ve Yeni Paradigma	11
2.1.2. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) ..	12
2.1.2.1. Patogenez	13
2.1.2.2. Epidemiyolojik ve Genetik Faktörler	14
2.1.2.3. Klinik Tablo	15
2.1.3. MOG Antikor İlişkili Hastalık	20
2.1.3.1. MOGAD Prognuzu	25
2.2. Optik Nörit.....	27
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	28
2.2.2. Patofizyoloji.....	30

2.2.3. Klinik Bulgular.....	31
2.2.3.1. Klinik Sınıflandırma.....	33
2.2.4. Tipik ve Atipik Optik Nörit.....	34
2.2.5. MS, NMOSD ve MOGAD ilişkili Optik Nöritin Ayırıcı Özellikleri.....	36
2.2.6. Optik Nörit Sonrası Retinal Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikler	37
2.2.7. Optik Nöritin Etiyolojik, Anatomik ve Biyobelirteç Temelli Sınıflandırması	38
2.2.7.1. Klinik Seyre ve Etiyolojiye Dayalı Temel Sınıflandırma.....	38
2.2.7.1.1. Monofazik (Tek Ataklı) Seyir Gösteren Optik Nöritler	39
2.2.7.1.2. Relapsing Seyir Gösteren Optik Nöritler	39
2.2.7.2. Anatomik Kompartman Modeline Göre Patofizyolojik Farklılıklar	39
2.2.7.2.1. Sistemik ve Vasküler Tutulum (Tüm Vücut Kompartmanı).....	40
2.2.7.2.2. Ekstradural ve Dural Tutulum (Orbital Kompartman).....	40
2.2.7.2.3. İntraoküler Tutulum (Pre-laminar Kompartman).....	41
2.2.7.3. Etiyolojik Ayırıcı Tanıda Kullanılan Biyobelirteçler	41
2.2.7.4. Tanı ve Ayırıcı Tanıda Dikkate Alınan Klinik Bulgular	42
2.2.8. Optik Nöritte Kronolojik Evrelendirme, Görüntüleme Ve Yardımcı Tanı Yöntemleri.....	44
2.2.8.1. Kronolojik Sınıflandırma ve Klinik Evreler.....	44
2.2.8.1.1. Akut Optik Nörit.....	44
2.2.8.1.2. Subakut Optik Nörit.....	45
2.2.8.1.3. Relapsing Optik Nörit Formları	45

2.2.8.1.4. Kronik Optik Nörit ve Primer Progresif Form	45
2.2.8.2. Radyolojik Değerlendirme (Nörogörüntüleme / MRG).....	46
2.2.8.3. Retinal OKT Parametreleri	46
2.2.8.3.1. Retinal Asimetri ve Ölçüm Kriterleri	47
2.2.8.3.2. Etiyolojiye Özel OKT Kalıpları	47
2.2.8.4. Elektrofizyolojik İncelemeler	47
2.2.8.5. Tanısal Sınıflandırma ve Ayırıcı Tanı Tabloları	48
2.2.8.6. Optik Nöritte Anatomik Tutulum (Anterior - Posterior) ve İmmünopatogenetik Mekanizma Farklılıkları	48
2.2.8.6.1. Anterior (Ön / Pre-laminar) ON ve Mekanizması	48
2.2.8.6.2. Posterior (Arka / Retrobulber) ON ve Mekanizması	49
2.2.8.6.3. Patogenetik Mekanizmaların Tedavi Yönetimine Yansımaları.....	49
2.2.9. Optik Nöritte Görsel Fonksiyonlar, Retinal ve Nörogörüntüleme Değerlendirmeleri ile Tanı Algoritmaları.....	51
2.2.9.1. Görsel Fonksiyon ve Retinal Parametreler	51
2.2.9.2. Tanı Kriterleri ve Uygulama Algoritması	52
2.2.9.3. Optik Nöritte Yapısal, Mikrovasküler ve Fonksiyonel İlişki	53
2.2.9.3.1. Retinal Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi Değişiklikleri	53
2.2.9.3.2. Maküler ve Peripapiller Mikrovasküler Değişiklikler	54
2.2.9.3.3. Sinir Sisteminin İnflamatuar Demiyelinizan Hastalıklarında Maküler Duyarlılık ve Retinal Yapı İlişkisi: Mikroperimetri Bulguları	55

2.2.9.3.4. MS ve Mikroperimetri: Subklinik Hasarın Deteksiyonu.....	56
2.2.9.3.5. NMOSD ve Mikroperimetri: Ağır Primer Doku Hasarı.....	56
2.2.9.3.6. MS, NMOSD ve MOGAD Spektrumunda Mikroperimetrik Değerlendirme ve Klinik Önemi	57
2.2.9.3.7. Retinal Ganglion Hücre Fonksiyonunun Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	57
2.2.9.3.8. Yapısal, Mikrovasküler ve Fonksiyonel Parametreler Arasındaki İlişki	59
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1. Çalışma Tasarımı.....	60
3.2. Çalışma Grupları	60
3.2.1. Multipl Skleroz Grubu	60
3.2.2. NMOSD Grubu	61
3.2.3. MOGAD Grubu	61
3.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubu	61
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri ..	61
3.4. Demografik Ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	62
3.5. Optik Nörit Öyküsünün Değerlendirilmesi	62
3.6. Oftalmolojik Muayene.....	63
3.6.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği.....	63
3.6.2. Ön Segment ve Fundus Muayenesi	63
3.6.3. Pupilla Muayenesi ve Rölatif Afferent Pupilla Defekti Değerlendirmesi	63
3.7. Optik Koherens Tomografi (Okt) Değerlendirmesi	63
3.7.1. Peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası Ölçümleri	64
3.7.2. Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka Ölçümleri.....	64
3.7.3. Maküler Kalınlık Ölçümleri	64

3.8. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (Okta)	
Değerlendirmesi	64
3.8.1. Yüzeysel Kapiller Pleksus Parametreleri.....	64
3.8.2. Derin Kapiller Pleksus Parametreleri	64
3.8.3. Peripapiller Mikrovasküler Parametreler	65
3.8.4. Vasküler Yoğunluk ve Morfolojik Damar İndeksleri	65
3.9. Maküler Görme Alanı Testi (Mikroperimetri)	
Değerlendirmesi	65
3.9.1. Ortalama Maküler Duyarlılık.....	65
3.9.2. Fiksasyon Stabilitesi	65
3.9.3. Test Güvenilirlik Parametreleri	65
3.10. Patern Elektoretinografi (Perg) Değerlendirmesi	66
3.10.1. P50 Latans ve Amplitüd Değerleri.....	66
3.10.2. N95 Latans ve Amplitüd Değerleri.....	66
3.10.3. N95/P50 Oranı.....	66
3.11. Veri Seti Oluşturulması Ve Eksik Veri Yönetimi.....	66
3.12. İstatistiksel Analiz.....	67
3.12.1. Örneklem ve Gruplar	67
3.12.2. Genelleştirilmiş Tahminleme Denklemleri (GEE).....	68
3.12.3. Çoklu Karşılaştırma Düzeltmeleri.....	69
3.12.4. Etki Büyüklüğü.....	69
3.12.5. Tanıya Göre Kontrol Referans Analizleri	70
3.12.6. Tanıya Göre Alt Grup Analizleri.....	70
3.12.7. Yapısal-Fonksiyonel Korelasyon Analizleri.....	71
4. BULGULAR	72
4.1. Demografik Özellikler	72
4.2. Mikroperimetri Bulguları.....	72
4.3. OKT Bulguları	74
4.4. OKTA-ONH Bulguları	75
4.5. OKTA-Makula Bulguları	76

4.6. Patern ERG Bulguları.....	77
4.7. Tanıya Göre Kontrol Referans Analizleri	77
4.8. Tanıya Göre Alt Grup Analizleri	80
4.9. Yapısal-Fonksiyonel Korelasyon Analizleri	83
5. TARTIŞMA	86
5.1. Kısıtlılıklar	95
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	96
6.1. Sonuçlar.....	96
6.1.1. Anti-MOG Optik Nöritinde Ağır Aksonal hasar ve Yapısal Atrofi	96
6.1.2. Asemptomatik Gözlerde Subklinik Nörodejenerasyon ve Yaygın Retinal Etkilenme	96
6.1.3. Peripapiller Mikrodolaşım Kaybı ve Yapısal-Fonksiyonel Entegrasyon.....	97
6.1.4. Retinal Gangliyon Hücresi Disfonksiyonu ve Elektrofizyolojik Bulgular.....	97
6.2. Öneriler	98
6.2.1. Klinik Uygulamaya Yönelik Öneriler.....	98
6.2.2. Gelecek Araştırmalara Yönelik Öneriler.....	99
7. KAYNAKLAR.....	100

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. <i>Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğunda Karakteristik</i> <i>Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları</i>	16
---	----

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Optik Nöritin etiyolojik sınıflaması ⁵⁶	30
Tablo 2.2.	Yetişkinlerde tipik optik nörit özellikleri ⁵⁷	32
Tablo 2.3.	Optik Nörit Tanı Kriterleri ⁵⁷	34
Tablo 2.4.	MS, NMOSD ve MOGAD ilişkili Optik Nöritin Ayırıcı Özellikleri ⁶¹	36
Tablo 2.5.	Optik Nörit Etiyolojisinde Tanısal ve Prognostik Biyobelirteçler ⁷⁸	42
Tablo 2.6.	Optik Nörit Sınıflandırmasında ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Klinik Göstergeler ⁶¹	43
Tablo 2.7.	Anterior ve Posterior Optik Nörit Formlarının Karşılaştırmalı Özellikleri ⁹⁴	50
Tablo 2.8.	Optik Nörit Klinik ve Paraklinik Tanı Kriterleri (Lancet Consensus Panel) ⁹⁸	52
Tablo 2.9.	Tanı Kategorilerinin Sınıflandırılması ve Uygulama Protokolü ⁵²	53
Tablo 4.1.	Tanı gruplarına göre demografik özellikler	72
Tablo 4.2.	MP parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları	73
Tablo 4.3.	OKT parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları	74
Tablo 4.4.	OKTA-ONH parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları	75
Tablo 4.5.	OKTA-Makula parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları	76
Tablo 4.6.	PERG parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları	77

Tablo 4.7.	ON+ Gözlerinde Tanıya Göre Kontrol Referans GEE Sonuçları	78
Tablo 4.8.	ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde Tanıya Göre Kontrol Referans GEE Sonuçları	79
Tablo 4.9.	Tanıya göre MS referans alınarak mikroperimetri parametrelerinin GEE karşılaştırması	81
Tablo 4.10.	Tanıya göre OKT parametrelerinin MS referans alınarak GEE karşılaştırması	81
Tablo 4.11.	Tanıya göre OKTA-ONH parametrelerinin MS referans alınarak GEE karşılaştırması	82
Tablo 4.12.	Tanıya göre OKTA-Makula parametrelerinin GEE karşılaştırması	82
Tablo 4.13.	Tanıya göre PERG parametrelerinin GEE karşılaştırması	83
Tablo 4.14.	Yapısal-fonksiyonel tekrarlı ölçüm korelasyon analizi (tüm çalışma grubu)	84

1. GİRİŞ

Merkezi sinir sisteminin (MSS) primer demiyelinizan hastalıkları; miyelin kılıfının yapısal bütünlüğünün bozulması, oligodendrosit ile astrosit disfonksiyonu ve bunlara ikincil gelişen nöroaksonal harabiyet ile karakterize, genç erişkin grupta belirgin nörolojik maluliyete yol açan kompleks otoimmün süreçler olduğu gösterilmiştir. Uzun yıllar boyunca T hücre aracılı tek bir spektrum başlığı altında değerlendirilen bu hastalıklar; günümüz moleküler immünoloji, seroloji, nöroradyoloji ve yapısal/fonksiyonel nöro-oftalmolojik tetkik disiplinlerindeki gelişmeler sayesinde temel patofizyolojik, etiyolojik ve klinik özellikleri bakımından net sınırlarla ayrılan bağımsız nörolojik antitelere evrilmiştir. Söz konusu otoreaktif patolojilerin odağında Multipl Skleroz (MS), Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor İlişkili Hastalık (MOGAD) yer aldığı gösterilmiştir.¹

Tüm bu otoreaktif süreçlerin kesişim noktasında bulunan ve sıklıkla hastalığın ilk klinik bulgusu olarak karşımıza çıkan temel tablo Optik Nörit (ON)'tir. Optik sinirin demiyelinizasyonu ile karakterize olan ON; ani veya subakut gelişen görme kaybı, diskromatopsi ve sıklıkla göz hareketleriyle tetiklenen perioküler ağrı ile karakterizedir. ON atağını takiben gelişen doku hasarı yalnızca miyelin kılıfıyla sınırlı kalmayıp; retrograd aksonal dejenerasyon ve transsinaptik süreçler aracılığıyla retina ganglion hücrelerinde (RGH) ve bu hücrelerin aksonlarından oluşan miyelinsiz iç retina katmanlarında kalıcı atrofiye yol açmaktadır. Bu durum, görsel keskinlik kaybından kontrast duyarlılık azalmasına ve görme alanı bozukluklarına kadar geniş bir spektrumda görsel ve makuler disfonksiyon olarak kliniğe yansır.²

Hastalık spektrumunun en sık görülen üyesi olan MS, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin (Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, D vitamini eksikliği, tütün kullanımı) etkileşimiyle şekillenen, perivenüler lenfosit infiltrasyonu, "smoldering" kronik aktif lezyonlar ve ikincil nörodejenerasyonla seyreden bir tablodur. MS ilişkili ON; genellikle tek taraflı, ön segment yerleşimli ve kısa segment tutulumludur. Akut atak sonrası kılıf

demiyelinizasyonuna bağlı iletim blokları görülse de, uygun immünomodülatör tedaviler ve spontan remiyelinasyon süreçleri sayesinde makula fonksiyonlarında ve görsel yetilerde belirgin bir yenilenme izlenmektedir.³

Buna karşın, tarihsel süreçte atipik bir MS formu sayılan fakat 2004 yılında Aquaporin-4 (AQP4) su kanallarına karşı gelişen  zg l IgG1 antikorlarının tespitiyle primer bir astrositopati olduğu anlaşılan NMOSD, çok daha agresif bir patofizyolojiye sahiptir. AQP4-IgG'nin astrosit uç ayaklarına bağlanması; kompleman aktivasyonu, granülosit infiltrasyonu ve masif astrosit yıkımına ikincil olarak ağır demiyelinizasyon ile geniş doku nekrozuna yol açar. NMOSD ilişkili optik nörit; sıklıkla bilateral, optik kiazmayı da kapsayan uzun segmentli (uzunlamasına yaygın) tutulum gösterir. Astrositopatiye ikincil gelişen bu ağır yangı, RGH tabakasında ve peripapiller retinal sinir lifi tabakasında geri dönüşsüz, masif bir aksonal kayba sebebiyet vererek hastalarda kalıcı ve ağır makuler disfonksiyon bırakmaktadır.⁴

Son yıllarda AQP4-IgG seronegatif olgularda tanımlanan Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) antikorları ise MOGAD başlığı altında üçüncü bir kategoriyi oluşturmuştur. Oligodendrosit kılıfının dış yüzeyindeki MOG proteinini hedef alan bu imm nopatoloji; CD4+ T hücre ağırlıklı inflamasyonla seyreden bir oligodendrositopatidir. MOGAD ilişkili ON atakları; sıklıkla belirgin disk ödemi, perinörit ve bilateral uzun segment tutulumu ile seyrederek akut dönemde oldukça ağır bir görme kaybına neden olur. Ancak NMOSD'den farklı olarak, MOGAD'de yürütülen uygun antiinflamatuvar tedaviler sonrasında doku iyileşmesi ve makuler fonksiyonel toparlanma MS'tekine benzer şekilde oldukça yüz güldürücüdür.⁴

Optik Nörit Tedavi  alışması (ONTT) ile temelleri atılan tanısai yaklaşımlar, günümüzde retina katmanlarının mikrometre düzeyinde incelenmesine olanak tanıyan Optik Koherens Tomografi (OKT) ve görsel iletim yollarının elektrofizyolojik bütünlüğünü değerlendiren VEP gibi ileri tanı araçlarıyla boyut değiştirmiştir. Yapısal bir biyobelirteç olan OKT ile peripapiller retinal sinir lifi tabakası ve GC IPL kalınlıklarının ölçülmesi; fonksiyonel bir biyobelirteç olan VEP (P100 dalga latansı ve amplitüdü) ve ayrıntılı makula

fonksiyon testleri (kontrast duyarlılık, mikroperimetri) ile kombine edildiğinde, immünopatolojik süreçlerin optik sinir ve makula üzerindeki yıkıcı etkisi nicel olarak ortaya konabilmektedir.²

Ayırıcı tanıdaki bu katmanlandırma, MS, NMOSD ve MOGAD olgularında yalnızca hastalığın adını koymakla kalmayıp; geri d n  s z nöroaksonal ve makuler kaybı önleyecek doğru hedefe yönelik tedavilerin (IRT, IL-6 reseptör antagonistleri, kompleman inhibitörleri veya B hücre deplasman tedavileri) zamanında seçilmesi açısından kritik rol oynamaktadır.²

AMAÇ: Otoimmün demiyelinizan hastalıklarda optik sinir ba ı ve makulada optik n rite (ON) bağlı değişiklikler gelişebileceği gibi, bu değişiklikler ON atağı olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGAD) olgularında ON geçirmiş veya geçirmemiş gözlerde optik sinir ve makülanın yapısal özelliklerinin optik koherens tomografi (OKT), vasküler özelliklerinin optik koherens tomografi anjiyografisi (OKTA), elektrofizyolojik özelliklerinin patern elektroretinografi (PERG) ve fonksiyonel özelliklerinin mikroperimetri (MP) ile değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Demiyelinizan Hastalıklar

Merkezi sinir sisteminde (MSS) gözlenen primer demiyelinizasyon süreçleri, temel olarak miyelin kılıfının bütünlüğünün bozulması ya da bu yapıyı üreten oligodendrosit hücrelerinin hasar görmesiyle karakterizedir. Söz konusu patolojinin gelişiminde toksik etkiler, metabolik disfonksiyonlar, enfeksiyöz ajanlar ve otoimmün mekanizmalar gibi çoklu etiyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.⁵

İnsan popülasyonunda MSS'yi hedef alan en yaygın demiyelinizan patolojinin MS olduğu kabul edilmektedir. Günümüzde MS'in kesin çıkış nedeni henüz netleştirilememiş olsa da mevcut bilimsel literatür, hastalığın ortaya çıkışında kalıtsal yatkınlık ile çevresel tetikleyicilerin kombine bir etki yarattığına işaret etmektedir.⁶

Bu alandaki mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılması amacıyla yürütülen çalışmalarda, Deneysel Alerjik Ensefalomyelit modeli sıklıkla kullanılmaktadır. Genetik olarak duyarlı hayvan modellerinin spesifik miyelin proteinleriyle uyarılması sonucu indüklenen Deneysel Alerjik Ensefalomyelit, temelde otoreaktif T lenfositlerinin aracılık ettiği bir immün süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu deneysel modelde; Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) kısıtlamalarının, antijenik tanıma özgüllüğünün ve ensefalitojenik T hücre reseptörü (TCR) repertuarının deşifre edilmesi, hedefe yönelik spesifik immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.⁶

Benzer şekilde insanlarda da hem insan lökosit antijeni (HLA) kompleksinin hem de TCR gen varyasyonlarının MS'e karşı hassasiyeti artırdığı bildirilmektedir. Klinik tablonun, henüz tam olarak izole edilememiş bir otoantijeni hedef alan T hücre aktivasyonu ile tetiklendiği düşünülmektedir. Deneysel Alerjik Ensefalomyelit çalışmalarından elde edilen teorik birikim ve terapötik başarılar, MS araştırmalarının yönünü de doğrudan miyelin yapıtaşlarına karşı gelişen hücresel immün yanıtların detaylandırılmasına

çevirmiştir. Bu bağlamda, miyelini hedef alan hücresel bağışıklık reaksiyonlarının netleştirilmesi, MS'in patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve gelecekte uygulanacak yeni nesil tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir öneme sahip kılınmaktadır.⁶

2.1.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), genç erişkin popülasyonda travmatik nedenlere bağlı olmayan maluliyetlerin en önde gelen gerekçesidir. Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan coğrafyalarda MS insidans ve prevalansında belirgin bir artış gözlenmekte, ancak bu eğilimin altında yatan etiyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamaktadır. Hastalığın patogenezi oldukça karmaşık bir yapı sergilemektedir; çok sayıda genetik varyant MS'e yatkınlığı sınırlı düzeyde artırırken, D vitamini eksikliği, ultraviyole B (UVB) radyasyonuna yetersiz maruziyet, EBV enfeksiyonu, obezite ve tütün kullanımı gibi iyi tanımlanmış çevresel faktörler de patolojik süreçte belirleyici rol oynamaktadır.³

Tarihsel süreçte MS, büyük ölçüde organa özgü ve T hücre aracılı bir otoimmün hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşın, B hücrelerini hedef alan güncel terapötik yaklaşımların gösterdiği yüksek başarı, geleneksel T hücre odaklı otoimmünite dogmasının yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Hastalık klasik olarak iki temel evrede ele alınmaktadır: Erken dönemde gözlenen inflamasyon ataklar ve remisyonlarla seyreden (relapsing-remitting) klinik tabloya yol açarken; geç dönemde ortaya çıkan nörodejeneratif süreçler ise ataklardan bağımsız ilerleyen sekonder ve primer progresif MS formlarının gelişimine neden olmaktadır.⁷

Son yıllarda, yüksek etkililiğe sahip biyolojik ajanların klinik kullanıma girmesi ve özellikle "belirgin hastalık aktivitesinin bulunmaması" hedefine odaklanan proaktif tedavi stratejileri, MS'li bireylerin uzun dönemli klinik projeksiyonlarını anlamlı ölçüde değiştirmektedir. Daha agresif bir yaklaşım sunan immün rekonstitüsyon tedavileri, hastaların bir bölümünde uzun süreli

remisyon sağlayarak kalıcı iyileşme (kür) yönünde potansiyel bir zemin oluşturmaktadır. Ayrıca, progresif MS formlarında hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT) son dönem klinik çalışmalarında elde edilen olumlu sonuçlar, ileri evre hastalar için mevcut fonksiyonel kapasitenin korunması ve engellilik ilerlemesinin yavaşlatılması adına umut verici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir⁸. Uygulanan bu modern tedavilerin, hastalığın doğal seyrinin farklı evrelerinde etkinlik göstermesi, MS patolojisine yönelik geleneksel iki aşamalı hipotezin geçerliliğini ciddi ölçüde tartışmaya açmaktadır.⁷

Epidemioloji ve Etiyoloji: MS'in etiyolojisinde EBV, solar UVB radyasyonu, tütün kullanımı ve D vitamini düzeyi, bireyin genetik yatkınlığı ile interaktif bir etkileşim içinde bulunarak patogeneze önemli rol oynamaktadır. Göç temelli epidemiyolojik çalışmalar, çevresel maruziyetlerin MS patogenezi üzerindeki belirleyici etkisini tutarlı bir şekilde ortaya koymaktadır. Örneğin, Karayipler gibi düşük prevalanslı bölgelerden Avrupa'ya göç eden birinci nesil yetişkinlerde MS riski düşük kalırken, bu göçmenlerin Avrupa doğumlu çocuklarında risk oranının dikkate değer şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Bu veriler, çevresel faktörlerin genetik faktörlerden etkili olduğunu göstermekte ve bilinen çevresel risk faktörlerini hedefleyen profilaktik yaklaşımların önemini literatürde desteklemektedir.⁹

Günümüzde MS kadın popülasyonunda daha yüksek insidans göstermektedir; ancak bu demografik dağılım tarihsel olarak değişkenlik arz etmiştir. 1900'lerin başındaki klinik serilerde cinsiyetler arası dağılım homojen bir seyir izlerken, ilerleyen süreçte bu oran kadınlar lehine sürekli bir artış kaydederek gelişmiş ülkelerin çoğunda günümüzde yaklaşık 3:1 (Kadın: Erkek) seviyesine ulaşmıştır.¹⁰

MS riskini yaklaşık %50 oranında artıran sigara kullanımının, kadınlardaki insidans artışının %40'a varan oranından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir²⁰. İkinci Dünya Savaşı öncesinde kadınlar arasında tütün kullanım oranı oldukça düşükken, savaş sonrası dönemde kadınlarda sigara tüketiminin

hızla yaygınlaşması, insidans eğrisindeki bu dramatik yükseliş ile paralellik göstermektedir.^{7,10}

Patoloji ve İmmünoloji: MS'in erken histopatolojik temelleri, Jean-Martin Charcot'un *sclérose en plaques* üzerine yaptığı ufuk açıcı tanımlamalara dayanmaktadır; Charcot, periventriküler bölge, pons ve medulla spinalis yerleşimli sklerotik plakların varlığına dikkat çekmiştir. Günümüz modern nöropatolojisinde ise MS'in temel ayırt edici histopatolojik belirteci, perivenüler lokalizasyon gösteren inflamatuvar odaklar ve bu odakların kronik süreçte tetiklediği demiyelinizan plaklardır.¹¹

Söz konusu inflamatuvar infiltrasyonun hücresel kompozisyonunda T lenfositleri baskın bileşen olarak öne çıkmakta ve bu popülasyonu majör olarak MHC Sınıf I kısıtlı CD8+ T hücreleri oluşturmaktadır; B hücreleri ve plazma hücreleri ise akut infiltratta görece daha düşük dansitede tespit edilmektedir. İnflamatuvar kaskadın ve sitotoksik aktivitenin bir sonucu olarak, oligodendrosit hasarı ve bunu takiben yaygın demiyelinizasyon süreci indüklenmektedir. Aksonal bütünlük hastalığın erken evrelerinde moleküler düzeyde kısmen korunsa da patolojinin kronikleşmesi ve kompanzasyon mekanizmalarının tükenmesiyle birlikte geri dönüşümsüz aksonal harabiyet ve nöral kayıp gelişmektedir.¹²

Klinik Özellikler ve Doğal Seyir: MS patogenezi; genetik ve çevresel risk faktörlerine maruziyet ile başlayan, ardından asemptomatik, prodromal ve nihayetinde semptomatik evrelerden geçerek ilerleyen dinamik bir klinik süreçtir. Klinik pratikte hastalıktan ilk şüphelenilen aşama genellikle Klinik İzole Sendrom tablosudur. Klinik İzole Sendrom, MSS'deki demiyelinizan odağın veya odakların anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak monofokal ya da multifokal semptomlarla prezente olabilmektedir. En sık gözlenen ilk klinik tablolar arasında optik nörit, beyin sapı disfonksiyonları ve akut miyelopatiler yer almakta; ancak dominant parietal lob tutulumuna bağlı kortikal sendromlar gibi daha nadir klinik prezentasyonlara da rastlanabilmektedir.⁷

MS atakları tipik olarak saatler veya günler içinde subakut bir gelişim seyri izler, birkaç hafta boyunca plato çizdikten sonra kademeli bir spontan ya da tedaviye bağlı remisyon evresine girer. Hastalığın erken dönemlerinde atak sonrasındaki klinik iyileşme makroskopik olarak tam görünse de detaylı nörolojik incelemeler çoğu atağın subklinik düzeyde kalıcı hasarlar bıraktığını göstermektedir.⁷

2.1.1.1. Subklinik Hasar Örneği

Akut ON atağını takiben hastanın standart görme keskinliği (Snellen eşeli ile) tamamen düzelse bile; renkli görme, kontrast duyarlılığı ve stereopsis anormalliklerinin kalıcı bir disfonksiyon olarak devam ettiği sıkça bildirilmektedir.¹³

Zamanla nöronal rezerv ve kompanzasyon kapasitesi tükendikçe, atak sonrası iyileşmeler yetersiz kalmakta ve nörolojik defisitlerin kümülatif olarak birikmesi hastayı kalıcı engelliliğe götürmektedir.¹³

Klinik-Radyolojik Paradoks ve Spektrum Kavramı: Klinik olarak saptanan her bir akut atak dönemine karşılık, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG, ortalama 10 adet "asemptomatik" yeni lezyon tespit edilmektedir. Semptomların açığa çıkması, lezyonun hacminden ziyade anatomik lokalizasyonu ile ilişkilidir; nitekim eloquent bölgelerdeki milimetrik bir odak ağır nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Geleneksel MRG sekanslarında izlenen makroskopik odaklar, patolojinin yalnızca görünen kısmını oluşturmaktadır; mikroskopik düzeyde ve özellikle derin/kortikal gri cevher yapılarında görüntülemeyle saptanamayan çok daha yaygın bir tutulum mevcuttur.¹⁴

Güncel literatür ve 2013 yılında MS klinik seyrine yönelik yapılan revizyonlar, MS'un inflamatuvar baskın (tekrarlayan) süreçler ile nörodejenerasyon baskın (ilerleyici) süreçler arasında uzanan geniş bir spektrum içinde yer alan tek bir hastalık antitesi olarak kabul edilmesini

desteklemektedir. Mevcut nosolojik tanımlamaların hastalar arasında yapay sınırlar çizdiği, bunun yerine tüm klinik alt tiplerin, gelecekte radyolojik olarak izole edilmiş sendromu (RIS) ve prodromal evreleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi gereken tek bir hastalık kontinuumunun farklı aşamaları olarak değerlendirilmesi gerektiği konsensüsü ağırlık kazanmaktadır.¹³

Klinik öncesi hastalık ve risk altındaki popülasyon: MS'un preklinik ve klinik evrelerinden önce riskli bir dönemi vardır. Göç çalışmaları, çevresel risk faktörlerine maruz kalma ile hastalığın başlangıcı arasındaki sürenin 10-20 yıl olduğunu göstermektedir. Patolojik çalışmalar, MS'in preklinik evresinin on yıllar sürebileceğini göstermektedir; Danimarka'da yapılan bir çalışmada, MS'in otopsi patolojik kanıtı bulunan vakaların dörtte birinin yaşamları boyunca MS tanısı almadığı tespit edilmiştir.¹⁵

MS ilk klinik atak öncesinde başlar; Klinik İzole Sendrom ile başvuran hastaların çoğunda MR'larında daha eski, inaktif lezyonlar bulunur. Radyolojik olarak izole sendrom (RIS) veya asemptomatik MS, baş ağrısı, kafa travması veya havacılık sektöründeki tarama gibi ilgisiz nedenlerle yapılan bir MR'da tespit edilir. Bu en erken aşamalarda bile uç organ hasarına dair kanıtlar vardır. Klinik İzole Sendrom'li gençlerde yapılan MR'da kontrollere kıyasla beyin hacmi kaybı görülmektedir [51](#). Daha sonra MS geliştiren çocukların okul performansı akranlarından daha düşüktür [52](#) ve RIS'li hastaların dörtte birinde, yerleşik MS'li hastalara benzer bir profilde önemli bilişsel bozukluk vardır [53](#). Bu, sadece tanıdan önce iltihaplanmanın mevcut olduğunu değil, aynı zamanda başlangıçtan itibaren eşlik eden nörodejenerasyonun da olduğunu göstermektedir.¹⁴

MS'in, özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar için semptom öncesi tanıya zemin hazırlayan, model bir nörodejeneratif hastalık olma potansiyeline sahip olduğu tahmin ediliyor. Büyük soru şu: Toplum, nüfus taramasına ve semptom öncesi tanıya hazır mı? Bir noktada, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili yük üzerinde anlamlı

bir etki yaratmak için bu durumların semptom öncesi aşamada teşhis edilmesi gerekeceğini kabul etmek gerekecek.⁷

2.1.1.2. Multipl Sklerozlu Hastalarda Tanı Kriterleri ve Ayırıcı Tanı

MS tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanmakla birlikte, tanının desteklenmesi ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanması amacıyla çeşitli paraklinik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bu kapsamda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, MRG, elektrofizyolojik testler ve serolojik değerlendirmeler önemli yer tutmaktadır. Ayırıcı tanı sürecinde anti-nükleer antikör (ANA), B12 vitamini düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, sifiliz ve HIV serolojileri değerlendirilmekte; klinik gereklilik halinde anti-aquaporin-4 (AQP4), anti-MOG ve HTLV-1/2 testleri de uygulanmaktadır.⁷

MRG, lezyonların zamanda ve mekânda dağılımını göstermesi nedeniyle MS tanısında en değerli görüntüleme yöntemidir. Beyin MRG tüm hastalarda, spinal kord MRG ise spinal semptom varlığında önerilmektedir. Elektrofizyolojik incelemeler ve uyarılmış potansiyeller, özellikle şüpheli olgularda subklinik lezyonların ortaya konulmasına katkı sağlamaktadır.¹⁴

Güncel tanı kriterlerinde BOS oligoklonal bantlarının zamanda dağılım göstergesi olarak kabul edilmesi, Klinik İzole Sendromlu bazı hastaların daha erken dönemde MS tanısı almasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte, tanı kriterlerindeki bu değişikliklerin tedaviye erişim ve klinik-radyolojik uyum açısından bazı uygulama güçlükleri oluşturabildiği bildirilmektedir.⁷

2.1.1.3. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler (DMT) ve Kronik İmmünosupresyon

Klinik kullanıma giren hastalık modifiye edici ajanların sayısının ve terapötik etkinliğinin artması, kalıcı sakatlık ve aksonal hasar birikimini engellemek amacıyla erken dönemde agresif tedaviye başlanması paradigmasını ön plana çıkarmıştır. Tarihsel süreçte ve günümüz klinik

pratiğinde kullanılan geleneksel ajanlar, mekanizmalarına göre immünosupresif ve immünomodülatör olarak ikiye ayrılmaktadır.¹⁶

- **İmmünomodülatör Ajanlar:** İnterferon-beta varyantları, glatiramer asetat ve teriflunomid gibi moleküller, immün sistem bileşenlerinin aktivasyon profillerini değiştirerek daha çok antiinflamatuvar bir denge kurmayı hedeflemektedir.¹⁶
- **İmmünosupresif Ajanlar:** Fingolimod, natalizumab ve ocrelizumab gibi yüksek etkililiğe sahip monoklonal antikolar ve sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri, lenfositlerin periferik dolaşıma çıkışını engelleyerek veya doğrudan belirli hücre popülasyonlarını deplet ederek santral sinir sistemindeki inflamatuvar kaskadı baskılamaktadır.⁷

Bu geleneksel terapötik stratejiler, inflamasyonun ve klinik/radyolojik hastalık aktivitesinin sürekli kontrol altında tutulabilmesi adına kesintisiz ve uzun süreli ilaç maruziyetini zorunlu kılmaktadır.⁷

2.1.1.4. İmmün Rekonstitüsyon Tedavileri (IRT) ve Yeni Paradigma

Geleneksel sürekli tedavilerin aksine, immün rekonstitüsyon tedavileri (IRT) MS yönetiminde yeni bir dönem başlatmıştır. Bu grupta yer alan alemtuzumab ve kladribin gibi ajanlar, belirli aralıklarla uygulanan kısa süreli tedavi kürleri şeklinde hastaya verilmektedir.³

IRT yaklaşımının temel amacı; mevcut otoreaktif immün hücre popülasyonunu hızla deplet etmek ve ardından immün sistemin kalitatif olarak yeniden yapılanmasına (rekonstitüsyonuna) izin vererek uzun vadeli, kalıcı bir immünolojik tolerans geliştirmektir. Günümüzde MS patofizyolojisinde kalıcı remisyona ve teorik olarak "kür" kavramına en yakın terapötik seçenek olarak bu yaklaşım değerlendirilmektedir. Bu klinik başarı, gelecekte prelinik ya da semptom öncesi (RIS) evrede başlatılacak erken IRT uygulamalarının,

hastalığın klinik olarak belirgin aşamaya evrilmesini tamamen önleyip önleyemeyeceği sorusunu modern nöroloji literatürünün merkezine taşımıştır.³

2.1.2. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD)

İlk olarak 1894 yılında Eugène Devic ve öğrencisi Fernand Gault tarafından tanımlanan ve tarihsel süreçte "Devic Hastalığı" olarak adlandırılan NMOSD; öncelikle optik sinirleri ve omuriliği hedef alan, nadir görülen, antikor aracılı bir MSS otoimmün hastalığıdır. Uzun yıllar boyunca MS'in daha şiddetli bir varyantı olup olmadığı tartışılan bu tablonun, 2004 yılında astrositlerin uç ayaklarında eksprese edilen bir su kanalı olan AQP4'e karşı gelişen spesifik antikorların saptanmasıyla MS'ten tamamen farklı bir patolojik antite olduğu ortaya konmuştur. Güncel tanı kılavuzlarında ise hem antikor pozitif hem de antikor negatif formlar NMOSD şemsiye terimi altında birleştirilerek standardize edilmiştir.¹⁷

Hastalığın epidemiyolojik verileri incelendiğinde, görülme sıklığının 100.000 kişide yaklaşık 1-2 vaka ile sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Klinik pratikte hastaların acil servislere veya akut tıp ünitelerine başvurabildiği; omuriliğin uzun segment tutulumuyla karakterize miyelit, şiddetli ON ve alan postrema sendromuna bağlı inatçı kusma ile hıçkırık nöbetlerinin hastalığın klasik klinik prezentasyonları arasında yer aldığı bildirilmiştir. MS'ten farklı olarak, NMOSD'de primer ilerleyici bir klinik seyir oldukça nadir görülmekte olup, nörolojik sakatlığın artışı doğrudan geçirilen akut nökslerle ilişkili bulunmuştur.¹⁸

Tanısal süreçte, hastaların yaklaşık %75'inde hücre bazlı testler vasıtasıyla son derece spesifik serum AQP4 antikorlarının saptanabildiği ve bu sayede kesin tanıya ulaşılabildiği gösterilmiştir. Erken teşhis ve agresif tedavi, uzun dönemli morbidite ve mortalite oranlarını düşürmede kritik öneme sahiptir; zira zamanında müdahale edilmeyen olguların yaklaşık %50'sinin tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldiği veya körlük geliştirdiği, üçte birinin ise ilk ataktan sonraki 5 yıl içinde hayatını kaybettiği rapor edilmiştir. Akut nöks

dönemlerinde kalıcı sakatlığı önlemek adına yüksek doz steroid tedavisi ve sıklıkla plazmaferez yöntemleri uygulanmaktadır. Uzun dönem prognozda ise kalıcı nörolojik defisit birikimini engellemek için nükslerin önlenmesi temel hedef olarak belirlenmiş ve bu doğrultuda uzun süreli immünosupresif idame tedavilerin gerekliliği vurgulanmıştır.¹⁸

2.1.2.1. Patogenez

AQP4 MSS'de beyin, omurilik ve optik sinirler başta olmak üzere geniş bir dağılım gösteren temel su kanalı proteindir. Serebrospinal sıvı ile doğrudan temas halinde olan bölgelerde yoğunlaşan AQP4, özellikle kan-beyin bariyerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünden sorumlu olan astrositik son ayak süreçlerinde (astrocytic end-feet) lokalize olmaktadır. Bu membran proteini MSS haricinde böbreğin toplayıcı kanallarında, midenin parietal hücrelerinde, solunum yollarında, salgı bezlerinde ve iskelet kası dokusunda da eksprese edilmektedir. Ancak periferik organların, beyin dokusunda bulunmayan lokal kompleman inhibitörlerine sahip olması sebebiyle antikor aracılı immün hasardan nispeten korunduğu değerlendirilmektedir.¹⁹

NMOSD patogenezinde rol oynayan AQP4 antikorları (AQP4-Abs), ağırlıklı olarak IgG1 izotipinde alt sınıflanmaktadır. Deneysel modellerden elde edilen veriler, bu otoreaktif antikorların hedef hücrelerde IL-6 üretimini tetiklediğini ve endotel hücrelerine yönelen IL-6 sinyalizasyonunun kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırarak bariyer fonksiyonunu zayıflattığını göstermektedir. AQP4 reseptörünün ekstrasellüler domainine spesifik olarak bağlanan AQP4 antikorlarının, kompleman kaskadını ve hücrel immün yanıtları aktive ederek astrosit hasarına yol açtığı bilinmektedir. Bu süreçte, ek olarak glutamat taşıyıcı EAAT-2'nin internalizasyonu da indüklenmektedir.²⁰

İmmünolojik süreçlerin devamında astrosit fonksiyonları disfonksiyonel hale gelmekte ve nihayetinde oligodendrositler ile nöronlar gibi komşu nöral hücrelere sağlanan metabolik ve yapısal desteğin kesilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu patolojiye granülosit infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı

ve takiben gelişen demiyelinizasyon odaklarının eşlik ettiği saptanmıştır. MS'in aksine, NMOSD tablosunda gözlenen demiyelinizasyonun birincil bir süreç olmadığı, doğrudan astrositlere yönelik gelişen primer hasarın sekonder bir sonucu olarak ortaya çıktığı değerlendirilmektedir.²¹

2.1.2.2. Epidemiyolojik ve Genetik Faktörler

NMOSD'nin epidemiyolojik verileri, coğrafi bölgelere ve etnik yapılara göre değişkenlik göstermektedir. Asya ve Afrika kökenli popülasyonların hastalık açısından daha yüksek risk grubunda yer aldığı, özellikle Afrika kökenli olgularda mortalite oranlarının daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Literatürde NMOSD'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 0,05-0,40, prevalansı ise 0,52-4,4 aralığında rapor edilmiştir. MS'den farklı olarak, NMOSD prevalansında enlemsel bir gradyan veya coğrafi eğilim odağı saptanmamıştır. Birçok otoimmün patolojide gözlemlendiği üzere, bu tabloda da kadın cinsiyet baskınlığı mevcut olup, kadın/erkek oranının 3:1 ile 9:1 arasında değiştiği belirlenmiştir. Bu belirgin cinsiyet dimorfizminde hormonal faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte, mekanizmanın netleştirilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir.²²

Hastalığın başlangıç yaş ortalaması 39 olarak tespit edilmekle birlikte, olguların %15-20'lik bir kısmının pediatrik (16 yaş altı) veya geriatrik (65 yaş üstü) yaş gruplarında prezante olabileceği gözlenmiştir. Ailesel NMOSD kümelenmesi nadir bir durum olarak kabul edilmekle birlikte, hastalığın gelişiminde karmaşık bir genetik yatkınlığın rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim yakın dönemde gerçekleştirilen tüm genom dizileme çalışmaları vasıtasıyla, NMOSD etiyolojisinde MHC spesifik genetik varyantların etkisi ortaya konulmuştur.²³

AQP4-Ab pozitifliği gösteren NMOSD olgularının yaklaşık %25'inde; miyastenia gravis, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve çölyak hastalığı gibi ek bir otoimmün komorbiditenin eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bağlamda, özellikle romatoloji kliniklerince takip edilen, belirgin bir

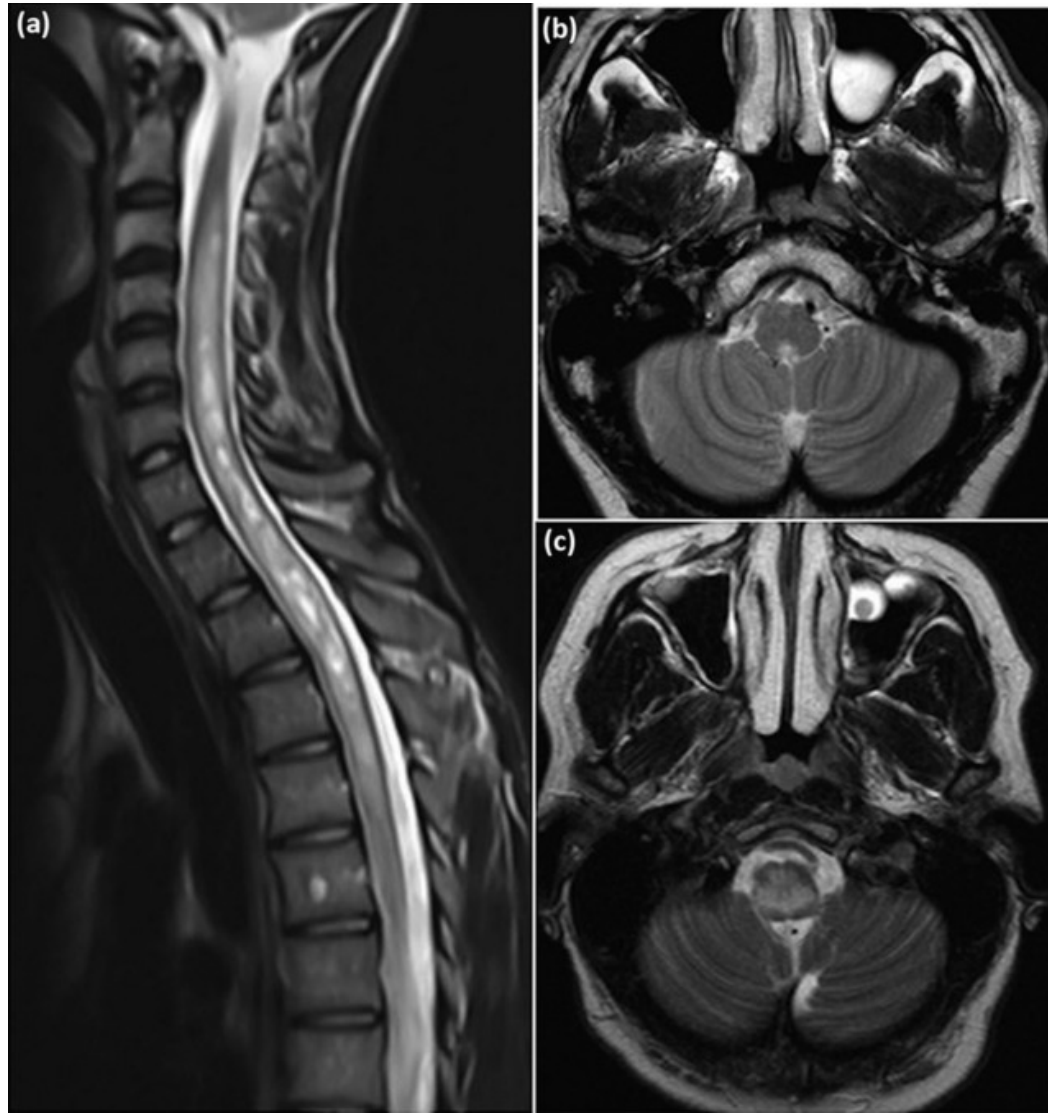
etiyoolojiye bağlanamayan inatçı kusma/hıçkırık (alan postrema sendromu) veya ON tablosu gelişen SLE hastalarında AQP4-Ab testi istemi için klinik eşiğin düşük tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Yapılan bir kohort çalışmasında, başlangıçta antifosfolipid sendromu veya SLE'ye sekonder miyelit olarak değerlendirilen vakaların %46'sında, ileri takiplere bağlı olarak AQP4-Ab pozitifliğinin saptandığı bildirilmiştir.²⁴

2.1.2.3. Klinik Tablo

Hastalığın karakteristik klinik prezentasyonlarını içeren 2015 NMOSD tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu tablo MSS'de AQP4 ekspresyonunun en yoğun olduğu anatomik bölgeleri yansıtmaktadır; nitekim omurilik tutulumu (boyuna uzanım gösteren yaygın transvers miyelit), optik sinir tutulumu (optik nörit), dorsal medulla tutulumu (area postrema sendromu), beyin sapı tutulumu (akut beyin sapı sendromları) ve talamus/hipotalamus tutulumu (semptomatik narkolepsi gibi akut diensefalik sendromlar) bu klinik varyantlar arasında değerlendirilmiştir. Akut atakların genellikle şiddetli seyrettiği ve semptomların sıklıkla bir haftadan daha kısa bir süre zarfında pik seviyeye ulaştığı gösterilmiştir.²⁵

NMOSD patolojisine en spesifik klinik sunumun boyuna uzanım gösteren yaygın transvers miyelit (LETM) olduğu ve bu tablonun MS oldukça nadir gözleendiği bildirilmiştir. Patolojik olarak LETM; tipik olarak merkezi gri cevheri etkileyen ve ardışık üç veya daha fazla vertebra korpusu boyunca uzanan inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanmıştır. Etkilenen omurilik segmentinin seviyesine bağlı olarak LETM tablosunun genellikle parapleji veya tetrapleji ile sonuçlandığı saptanmıştır. Semptomlara eşlik eden duyuşal seviye kayıpları ve nörojenik mesane tutulumunun, Guillain-Barré sendromu gibi akut gelişen motor güçsüzlük tablolarından ayırt edilmesinde önemli birer kriter olduğu ortaya konmuştur. Transvers miyelit tablosunun ayırıcı tanısında yer alan diğer klinik antiteler ise literatürde geniş ölçüde özetlenmiştir.²⁶

Klinik süreçte tanıyı destekleyen diğer önemli ipuçları arasında; spinotalamik traktustaki kaşıntıya spesifik liflerin inflamasyonundan kaynaklanan inatçı/yoğun kaşıntı hissi ile etkilenen ekstremitelerde distonik postür ve artmış kas tonusuyla karakterize, kısa süreli, tekrarlayıcı ve genellikle ağrılı tonik spazmların yer aldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, NMOSD olgularının %14'e varan bir kısmında MS lezyonlarını taklit edebilen kısa segment omurilik lezyonlarının da bulunabileceği gözlenmiştir. Bu tür atipik spinal tutulum varlığında, beyin MRG incelemelerinde MS'e özgü korpus kallozum lezyonlarının (örneğin 'Dawson parmakları') bulunmayışının, klinik şüpheyi doğrudan NMOSD yönüne kaydırması gerektiği vurgulanmıştır.²⁷



Şekil 2.1. *Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğunda Karakteristik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları*

NMOSD optik nörit, sıklıkla optik sinirin uzun bir segmentini tutan ve özellikle optik sinirin posterior bölümleri ile optik kiazmayı etkileyen bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda eş zamanlı bilateral optik sinir tutulumu görülebilmekte olup, şiddetli ve ağrılı görme kaybı ile birlikte görsel fonksiyonların yetersiz düzelmesi NMOSD lehine önemli klinik ipuçları arasında yer almaktadır.²⁸

Area postrema sendromu (APS), dördüncü ventrikül tabanında yer alan area postrema bölgesindeki inflamasyona bağlı olarak gelişmektedir. Bu sendrom genellikle uzun süre devam eden bulantı, kusma ve hıçkırık atakları ile karakterizedir. Klinik bulguların gastrointestinal hastalıkları taklit edebilmesi nedeniyle hastalar başlangıçta gastroenterit veya siklik kusma sendromu ön tanılarıyla değerlendirilebilmektedir. APS, NMOSD olgularının bir kısmında hastalığın ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir.²⁹

Akut beyin sapı sendromları, APS ile ortak anatomik bölgeleri etkileyebilmekle birlikte, lezyonun yerleşimine bağlı olarak farklı nörolojik bulgularla da seyredebilmektedir. Özellikle diplopi, nistagmus ve diğer kraniyal sinir işlev bozuklukları beyin sapı tutulumunun önemli klinik yansımaları arasında yer almaktadır.³⁰

AQP4 kanalları hipotalamusun periventriküler bölgelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir. Bu nedenle gelişen bilateral hipotalamik lezyonlar hipokretin üreten nöronların fonksiyonlarını bozabilmekte ve buna bağlı olarak narkolepsi benzeri klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda beyin omurilik sıvısında hipokretin düzeylerinin azalabildiği bildirilmiştir.²⁰

Her ne kadar “nöromiyelitis optika” terimi optik sinir ve omurilik tutulumu ile özdeşleşmiş olsa da, hastalığın seyri sırasında serebral tutulum da oldukça sık gözlenmektedir. Beyin lezyonları bazı hastalarda klinik belirti vermeksizin saptanabilirken, bazı olgularda ensefalopati, epileptik nöbetler veya hemiparezi gibi ciddi nörolojik bulgulara yol açabilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye bu lezyonların kontrast madde tutulumu gösterebilmesi,

zaman zaman primer MSS neoplazileri ile karışmalarına neden olabilmektedir. AQP4 ekspresyonunun ventriküler sistem çevresindeki periependimal bölgelerde yüksek olması nedeniyle, NMOSD'ye özgü lezyonların sıklıkla bu anatomik bölgelerde yerleşim gösterdiği bildirilmektedir.³¹

AQP4 antikor pozitifliği ile birlikte, hastalıkla ilişkili altı temel klinik tablodan [(LETM), optik nörit, APS, semptomatik beyin sapı, diensefalik veya serebral sendromlar] en az birinin mevcudiyeti, NMOSD tanısının konulması için yeterli kabul edilmektedir. Buna karşın, AQP4 antikoru negatif olan olgularda tanı algoritması daha katı parametrelere dayanmakta olup, spesifik MRG kriterlerinin de tam olarak karşılanması gerekmektedir. Bu doğrultuda, seronegatif LETM olgularında kranyal/spinal MRG'de en az üç ardışık vertebral segmenti tutan spinal kord inflamasyonu veya atrofisi; APS'de ise dorsal medulla lezyonunun gösterilmesi zorunludur.^{32,33}

MS patolojisi için tipik olarak kabul edilen santral sinir sistemi lezyonlarına, NMOSD hastalarının yaklaşık %10'unda da rastlanabildiği gösterilmiştir. Ancak bu iki kliniğin ayırıcı tanısında kilit rol oynayan ve MS'e özgü olan spesifik nöroradyolojik bulgular mevcuttur. Lateral ventrikül gövdesine komşu yerleşimli lezyonlar, inferior temporal lob tutulumları, S şeklindeki subkortikal U-lif lezyonları ve "Dawson parmakları" (Dawson's fingers) olarak adlandırılan perivenüler dikey uzanımlı lezyonların varlığı, tablonun NMOSD'den ziyade MS yönünde seyrettiğini kanıtlayan parametreler olarak değerlendirilmektedir. Klinik ve radyolojik düzeyde NMOSD ile MS arasındaki temel patofizyolojik ve ayırıcı farklar, Tablo 3'te detaylı olarak özetlenmiştir.³³

Aquaporin-4 antikoru: Mevcut serolojik belirteçler arasında AQP4-Ab tespitinde, hücre tabanlı analizin (CBA) %76,7 duyarlılık ve %99,8 özgüllük oranlarıyla en yüksek tanısal değere sahip yöntem olduğu gösterilmiştir. Söz konusu antikorların yüksek doğrulukla saptanabilmesi, NMOSD klinik tanı oranlarındaki küresel artışın temel etkenlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. Literatür verileri doğrultusunda, LETM atağını takiben AQP4-Ab pozitifliğinin,

sonraki 12 aylık süreçte hastalık nüksü riskini yaklaşık %50 oranında artırdığı gösterilmiştir.³⁴

Bunun yanı sıra, olgularda ANA, anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA), anti-Ro ve anti-La gibi organa özgü nitelik taşımayan otoantikorların varlığı da saptanabilmektedir. BOS incelemelerinde; lenfosit, nötrofil ve monositlerden oluşan karışık tipte bir pleositoz tablosu ile ortalama 19 hücre/µl (dağılım: 6-380) hücre sayısı izlenmektedir. MS)patolojisinden farklı olarak, NMOSD kliniğinde BOS'a özgü oligoklonal bant (OCB) varlığına nadiren rastlandığı gösterilmiştir. Tanı algoritmasında yer alan diğer yardımcı tetkikler kapsamında ise VEP ve OKT yöntemlerinin etkinliği klinik olarak değerlendirilmiştir.³⁴

MOG antikorları: 2012 yılında yapılan çalışmalar sonucunda, AQP4 antikoru negatif olan bazı NMOSD hastalarında MOG karşı gelişen antikorların (MOG-IgG) varlığı gösterilmiştir. MOG, MSS'de oligodendrositlerin ve miyelin kılıfının yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir ve uzun yıllardır santral sinir sistemi otoimmün hastalıklarında potansiyel hedef antijenlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Hücre bazlı testlerin (cell-based assay, CBA) geliştirilmesiyle birlikte, doğal konformasyonunu koruyan insan MOG proteinine karşı oluşan antikorların güvenilir şekilde saptanabilmesi mümkün olmuş ve bu durum MOG-IgG'nin tanısal önemini artırmıştır.³⁵

Çeşitli çalışmalarda, AQP4-IgG negatif NMOSD olgularının yaklaşık %40'ında MOG-IgG pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, NMOSD düşünülen hastalarda yalnızca AQP4-IgG'nin değil, aynı zamanda MOG-IgG'nin de araştırılması önerilmektedir.³⁶

MOG-IgG ile ilişkili hastalığın klinik spektrumu yaşa göre farklılık göstermektedir. Yedi yaşından küçük çocuklarda en sık akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tablosu görülürken, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ON en yaygın başlangıç bulgusu olarak tanımlanmıştır. MOG-IgG ilişkili optik nöritte inflamasyonun çoğunlukla optik sinirin anterior segmentlerini etkilediği, buna karşın AQP4-IgG pozitif NMOSD'de optik kiazma ve optik trakt

tutululumunun daha belirgin olduğu gösterilmiştir. MOG-IgG ilişkili optik nöritle görsel prognoz genel olarak daha iyi olmakla birlikte, kalıcı görme kaybı gelişebileceği de bildirilmiştir.³⁷

Benzer şekilde, miyelit sonrasında motor iyileşmenin AQP4-IgG pozitif hastalara kıyasla daha iyi olduğu değerlendirilmiş olsa da, sfinkter fonksiyon bozukluğu ve erektil disfonksiyon gibi kalıcı sekeller görülebilmektedir. Ayrıca kortikal tutulumun eşlik ettiği ensefalit benzeri tablolar ve nöbetlerin, MOG-IgG ilişkili hastalıkta AQP4-IgG pozitif olgulara göre daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir.³⁸

MOG-IgG ilişkili hastalığın önemli özelliklerinden biri de olguların bir kısmında antikor pozitifliğinin geçici olması ve hastalığın monofazik seyredebilmesidir. Bu nedenle, uzun süreli immünosüpresif tedavinin tüm hastalarda gerekli olmayabileceği belirtilmektedir. Her ne kadar AQP4-IgG ve MOG-IgG ilişkili santral sinir sistemi inflamasyonları arasında klinik benzerlikler bulunsa da, güncel veriler hastalıkların immüнопатогenezi, klinik fenotipi, nüks eğilimi ve tedaviye yanıt açısından belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu farklılıklar nedeniyle, 2015 yılında yayımlanan NMOSD tanı kriterlerinin MOG-IgG ilişkili hastalığı daha doğru yansıtabilecek şekilde güncellenmesi gerektiği ileri sürülmüştür.³⁹

2.1.3. MOG Antikor İlişkili Hastalık

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGAD), MSS'nin immün aracılı inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından biridir. Hastalık; optik sinir, beyin ve omuriliği etkileyen akut demiyelinizan ataklarla karakterize olup, çocukluk çağında erişkinlere kıyasla daha sık görülmektedir. Klinik ve radyolojik açıdan MS ile AQP-4 immünoglobulin G (AQP4-IgG) pozitif NMOSD ile benzer özellikler gösterebilmesine karşın, immüнопатolojik mekanizmaları, klinik seyri ve biyobelirteç profili bakımından farklılık göstermesi nedeniyle günümüzde bağımsız bir hastalık antitesi olarak kabul edilmektedir.⁴⁰

Hastalığın patogeneğinde, oligodendrositlerin ve miyelin kılıfının dış yüzeyinde bulunan MOG'ne karşı gelişen immün yanıt temel rol oynamaktadır. MOG proteininin hücre yüzeyinde yer alması, dolaşımdaki otoantikolar tarafından kolaylıkla hedef alınmasına neden olmaktadır. İnsan kaynaklı MOG antikorlarının deneysel modellerde demiyelinizasyona yol açabildiği gösterilmiş olsa da, insan antikorlarının büyük bölümünün kemirgen MOG'unu tanımaması nedeniyle mevcut hayvan modellerinin hastalığın patogeneğini tam olarak yansıtamadığı bildirilmektedir. Histopatolojik incelemelerde MOGAD'de CD4⁺ T lenfosit baskın inflamasyon, göreceli olarak korunmuş AQP-4 ekspresyonu ve sınırlı astrosit hasarı izlenirken, MS lezyonlarında CD8⁺ T hücre infiltrasyonu daha belirgin olarak saptanmaktadır.⁴¹

MOG-IgG antikorlarının ilk kez 2007 yılında tanımlanmış olması nedeniyle hastalığın gerçek epidemiyolojik özellikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Mevcut veriler, çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek insidans görüldüğünü ve prevalansın yaklaşık 2,5/100.000 kişi olduğunu düşündürmektedir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzer olup, erişkin olgularda başlangıç yaşı çoğunlukla üçüncü dekat civarındadır.⁴²

Klinik seyir tek atakla sınırlı (monofazik) olabileceği gibi relapslarla seyreden kronik bir özellik de gösterebilir. Ataklar genellikle birkaç gün içerisinde gelişmekte, iyileşme süreci ise haftalar hatta aylar boyunca devam edebilmektedir. Bazı hastalarda ilk ataktan önce viral enfeksiyon veya aşılama öyküsü bulunması dikkat çekmektedir. MOGAD farklı klinik fenotiplerle ortaya çıkmakta olup en sık optik nörit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve transvers miyelit tabloları izlenmektedir.⁴²

Optik nörit, özellikle erişkinlerde en sık başlangıç bulgusudur ve çoğu zaman bilateral yerleşim gösterir. Klinik olarak göz hareketleriyle artan ağrı, belirgin santral görme kaybı ve optik disk ödemi ile karakterizedir. Optik disk ödemi, MS ve AQP4-IgG pozitif NMOSD'ye kıyasla daha sık görülmektedir. Atak sonrasında optik atrofi gelişebilmesine rağmen görsel iyileşme genellikle daha iyi düzeydedir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık yarısında takip sürecinde ON relapsları ortaya çıkabilmektedir.⁴³

Transvers miyelit olgularında paraparezi, duyu kusurları ve sfinkter fonksiyon bozuklukları ön plandadır. Özellikle konus medullaris tutulumu nedeniyle mesane, barsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları MOGAD için karakteristik kabul edilmektedir. Ayrıca miyelit tablosu, MS'e kıyasla daha ağır nörolojik defisitlerle seyretme eğilimindedir.³⁵

Çocukluk çağında ADEM, MOGAD'nin en sık başlangıç klinik tablosunu oluşturmaktadır. Ensefalopati, ateş ve multifokal nörolojik bulgularla seyreden bu tabloda, gri cevheri de içine alabilen yaygın beyaz cevher lezyonları dikkati çekmektedir. İzlem sırasında gelişen relapslar ise çoğunlukla ON şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra orta serebellar pedinkül, dördüncü ventrikül çevresi, supratentoryal beyaz cevher, juktakortikal ve kortikal bölgelerin tutulumu sonucunda saatler veya günler içerisinde gelişen mono-ya da polifokal nörolojik defisitler görülebilmektedir. Beyin sapı tutulumu mümkün olmakla birlikte izole beyin sapı sendromları MS'e göre daha seyrek ve bu bölgenin tek başına etkilenmesi beklenen bir bulgu değildir.⁴⁴

MOGAD'nin dikkat çeken klinik özelliklerinden biri de serebral kortikal ensefalittir. Bu tablo baş ağrısı, ateş, nöbet, afazi ve inme benzeri fokal nörolojik bulgularla ortaya çıkabilmekte ve sıklıkla tek taraflı kortikal tutulum göstermektedir. Özellikle çocuklarda ilk relaps sırasında gelişen nöbetler, serebral kortikal ensefalit veya ADEM ile birliktelik göstermektedir. En sık fokal motor nöbetler ile fokalden bilateral tonik-klonik nöbetlere dönüşen epileptik nöbetler izlenirken, status epileptikus gelişimi nadirdir.⁴⁵

Manyetik rezonans görüntülemeye lezyonlar genellikle geniş, sınırları belirgin olmayan ve santral yerleşimli özellik göstermektedir. Pediatrik hastalarda derin gri cevher, kortiko-subkortikal alanlar, periventriküler beyaz cevher, leptomeninksler, bilateral optik sinirler ve longitudinal ekstensif transvers miyelit (H işareti) birlikteliği erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Buna karşın erişkin olgularda ON ve longitudinal ekstensif transvers miyelit ön plandadır. MOGAD'nin ayırt edici görüntüleme özelliklerinden biri, T2 ağırlıklı lezyonların zaman içerisinde tamamen gerileyebilmesi ve klinik relapslar dışında asemptomatik yeni lezyon gelişiminin nadir olmasıdır.⁴⁶

Tanı, serumda hücre bazlı yöntemlerle gösterilen MOG-IgG pozitifliğinin karakteristik klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte özellikle düşük titreli pozitifliklerde yanlış pozitif sonuçlar görülebileceğinden laboratuvar bulgularının klinik tablo ile birlikte yorumlanması gerekmektedir. Yüksek titreli ($\geq 1:100$) MOG-IgG pozitifliği tanısal açıdan daha güvenilir kabul edilmektedir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde oligoklonal bant pozitifliği MOGAD'de oldukça seyrek olduğundan, bu bulgu özellikle MS ile ayırıcı tanıda önem taşımaktadır.⁴⁵

Ayırıcı tanıda en önemli hastalıklar MS ve AQP4-IgG pozitif NMOSD'dir. MOGAD'de oligoklonal bantların çoğunlukla negatif olması, relaps sonrasında manyetik rezonans görüntüleme bulgularının belirgin düzelme göstermesi ve ataklar arasında progresif nörolojik kötüleşmenin bulunmaması MS'den ayırıcıda yol gösterici özelliklerdir. NMOSD ile ayırım ise büyük ölçüde AQP4-IgG ve MOG-IgG antikor testleri ile sağlanabilmektedir. Bununla birlikte özellikle düşük titreli MOG-IgG pozitifliği saptanan veya tipik olmayan klinik sendromlarla başvuran olgularda tanı dikkatli klinik değerlendirme ve görüntüleme bulguları ile desteklenmelidir.³⁵

MOGAD'de akut ataklar çoğunlukla ciddi nörolojik defisitlere yol açabildiğinden, hemen tüm relapsların gecikmeden tedavi edilmesi önerilmektedir. Erken dönemde başlanan glukokortikoid tedavisinin hem inflamasyonu baskıladığı hem de relaps riskini azaltarak kalıcı nörolojik hasarın önlenmesine katkı sağladığı bildirilmektedir. Bu nedenle ilk basamak tedavi olarak erişkinlerde günlük 1000 mg, çocuklarda ise 20–30 mg/kg/gün dozunda intravenöz metilprednizolonun beş gün süreyle uygulanması önerilmektedir. Akut atak sonrası hastaların büyük çoğunluğunda kısmi veya tam klinik düzelme gözlenmesi nedeniyle, kortikosteroidlere hızlı yanıt alınması MOGAD tanısını destekleyen önemli klinik ipuçlarından biri olarak değerlendirilmektedir.⁴⁷

Başlangıç tedavisine yeterli yanıt vermeyen olgularda ikinci basamak kurtarma tedavileri gündeme gelmektedir. Bu hastalarda gün aşırı uygulanacak şekilde toplam 5–7 seans plazma değişimi veya 2–5 gün

içerisinde toplam 2 g/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi önerilmektedir. Nadir olmakla birlikte fulminan beyin ödemi ile seyreden ağır ataklarda ise kafa içi basıncını azaltmaya yönelik standart medikal tedavilerin yanı sıra gerekli durumlarda nöroşirürjik girişimler de uygulanmalıdır.⁴⁷

İlk klinik ataktan sonra hastaların önemli bir bölümünde monofazik seyir izlendiğinden, uzun dönem immünosupresif tedavi genellikle relaps gelişen hastalarda planlanmaktadır. Bununla birlikte ilk atağın ağır nörolojik sekeller bırakması durumunda, relaps beklenmeksizin immünosupresif tedavinin başlatılması uygun görülebilir. Tekrarlayan atak öyküsü bulunan veya relaps açısından yüksek risk taşıyan olgularda intravenöz metilprednizolon sonrasında oral glukokortikoid tedavisinin birkaç ay boyunca kademeli doz azaltımıyla sürdürülmesi, başlanacak idame immünosupresif tedavinin etkinliği ortaya çıkıncaya kadar erken dönem relaps riskini azaltabilmektedir. Son yıllarda elde edilen uzun dönem izlem verileri, başlangıçta monofazik kabul edilen bazı hastalarda daha sonraki süreçte relaps gelişebildiğini göstermiştir. Bu nedenle ilk ataktan sonra koruyucu immünoterapinin erken dönemde başlanmasının gerekliliği güncel literatürde tartışılan konular arasında yer almaktadır.⁴⁸

Koruyucu tedavide kullanılan başlıca ajanlar arasında azatiyoprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, intravenöz immünoglobulin, tosilizumab ve düşük doz oral glukokortikoidler bulunmaktadır. Bununla birlikte MOGAD'de bu tedavilerin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir. Güncel klinik uygulamada en sık tercih edilen ajanlar B hücrelerini hedefleyen tedaviler, oral kortikosteroidler ve azatiyoprindir.⁴⁹

CD20 yüzey antijenini hedefleyen monoklonal antikor olan rituksimab, genellikle vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozlarda altı ay aralıklarla uygulanmaktadır. Retrospektif çalışmalarda relaps sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, etkinliğinin AQP4-IgG pozitif NMOSD hastalarına kıyasla daha sınırlı olduğu bildirilmektedir. IVIG ise 3–4 haftada bir uygulanan 1 g/kg idame infüzyonları ile relapsların önlenmesinde etkili seçeneklerden biri olarak kabul edilmektedir. İnterlökin-6 reseptör inhibitörü olan tosilizumabın

etkinliğine ilişkin mevcut veriler ise sınırlı olup, daha geniş hasta serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.⁵⁰

Uzun süreli immünomodülatör ve immünosupresif tedavi alan hastalar olası ilaç toksisiteleri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Glukokortikoid tedavisi osteoporoz, büyüme geriliği ve glukoz metabolizması bozukluklarına yol açabilirken; azatiyoprin enfeksiyon, sitopeni, hepatotoksisite, döküntü ve nadiren malignite gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Mikofenolat mofetil kullanımında gastrointestinal yan etkiler, enfeksiyon riski ve teratojenite ön plandayken; rituksimab hepatit B reaktivasyonu, hipogamaglobulinemi ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. IVIG tedavisi sırasında ise tromboembolik olaylar ve böbrek fonksiyon bozuklukları gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.⁵⁰

MOGAD'de idame tedavisinin optimal süresi konusunda henüz görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavinin sürdürülmesi veya sonlandırılması kararı; hastanın klinik seyri, relaps öyküsü, kalıcı nörolojik sekelleri ve tedaviye bağlı olası yan etkiler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.⁵⁰

Semptomatik tedavi de hastalık yönetiminin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Nöbet gelişen hastalarda uygun süreyle antiepileptik tedavi uygulanırken; nöropatik ağrı, yorgunluk, spastisite, motor fonksiyon kaybı, koordinasyon bozuklukları ile mesane ve bağırsak disfonksiyonlarına yönelik farmakolojik tedaviler planlanmalıdır. Ayrıca nörolojik rehabilitasyon programları ve multidisipliner yaklaşım, fonksiyonel iyileşmenin desteklenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından tedavinin ayrılmaz parçalarıdır.⁵⁰

2.1.3.1. MOGAD Prognozu

MOGAD'nin doğal seyri hastadan hastaya farklılık gösterebilmekte olup hastalık tek atakla sınırlı monofazik bir seyir izleyebileceği gibi tekrarlayan relapslarla karakterize kronik bir tablo da oluşturabilmektedir. Monofazik olguların erken dönemde belirlenmesi, gereksiz uzun süreli immünosupresif

tedaviden kaçınılması açısından klinik önem taşımaktadır. MOGAD'de kalıcı nörolojik engellilik, MS'de görülen ilerleyici nörodejeneratif süreçten ziyade tekrarlayan inflamatuvar atakların birikici etkisine bağlı gelişmektedir. Bu nedenle hastalığın relaps eğiliminin doğru değerlendirilmesi prognozun öngörülmesinde temel belirleyicilerden biridir. Güncel çalışmalar, hastaların yaklaşık yarısında ilk birkaç yıl içerisinde en az bir relaps geliştiğini göstermektedir.⁵¹

Serum MOG-IgG antikorlarının uzun süre pozitif kalmasının relaps gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Pediatrik yaş grubunda küçük yaşta başlayıp ADEM ile prezente olan olgular çoğunlukla monofazik seyir gösterirken, daha ileri çocukluk döneminde ON ile başlayan hastalarda relaps gelişme olasılığı daha yüksektir.¹⁷

Akut atakların şiddeti çoğunlukla MS'e göre daha ağır olup klinik özellikler açısından NMOSD'ye benzerlik göstermektedir. Buna karşın tedaviye yanıt ve nörolojik iyileşme oranları genel olarak daha yüksektir. Kalıcı engellilik özellikle ileri yaşta başlayan hastalarda ve sık relaps geçiren olgularda daha belirgin olmakla birlikte, genel prognoz AQP4-IgG pozitif veya seronegatif NMOSD hastalarına göre daha olumludur. Hastaların büyük bölümünde Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorları düşük seyretmekle birlikte, mesane, bağırsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi kalıcı sekeller yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.¹⁷

MOGAD'de MS'ten farklı olarak primer veya sekonder progresif nörolojik kötüleşme beklenmemektedir. Ayrıca MS hastalarında saptanan MOG-IgG pozitifliklerinin oldukça nadir olduğu ve çoğunlukla yanlış pozitif sonuç olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir. Genel olarak MOGAD'nin mortalitesi düşük olup, ölüm olguları büyük oranda fulminan MSS ataklarına bağlı gelişmektedir ve oldukça seyrektr.¹⁷

2.2. Optik Nörit

Optik nörit (ON), optik sinirin inflamasyonu sonucunda gelişen ve özellikle genç erişkinlerde ani veya subakut başlangıçlı görme kaybının en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hastalık çoğunlukla tek taraflı tutuluma neden olmakta, göz hareketleri ile artan ağrı ve değişen derecelerde görme azalması ile klinik olarak kendini göstermektedir. Glokom gibi diğer optik nöropati nedenleri dışlandıktan sonra, ON terimi optik sinirin enfeksiyöz, inflamatuvar, demiyelinizan, otoimmün ve diğer çeşitli etiyolojilere bağlı gelişen inflamasyonunu tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle 50 yaşın altındaki bireylerde en sık karşılaşılan optik nöropati nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, MS hastalarının yaklaşık beşte birinde ilk klinik belirti olarak optik nöritin ortaya çıktığı gösterilmiştir.²

Optik nöritin tanı ve tedavi yaklaşımının şekillenmesinde en önemli dönüm noktalarından biri Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) çalışmasıdır. Bu çok merkezli prospektif çalışmada, 1988–1991 yılları arasında akut tek taraflı ON tanısı alan 18–45 yaş arasındaki hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya, görme semptomlarının başlangıcından itibaren sekiz gün içinde başvuran, etkilenen gözde daha önce ON öyküsü bulunmayan, MS dışında optik nöriti açıklayabilecek sistemik hastalığı olmayan ve daha önce MS veya ON nedeniyle kortikosteroid tedavisi almamış bireyler dahil edilmiştir. ONTT sonuçları, kortikosteroid tedavisinin görme iyileşmesini hızlandırabildiğini, ancak uzun dönem görme keskinliği üzerine belirgin bir üstünlük sağlamadığını ortaya koymuş ve günümüzde uygulanan tedavi algoritmalarının oluşturulmasına önemli katkı sağlamıştır.⁵²

Optik nörit (ON) çocukluk ve erişkin yaş grubunda akut optik sinir hasarının en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmekle birlikte, etiyolojisi oldukça heterojendir. Demiyelinizan hastalıklar başta olmak üzere otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, granülomatöz hastalıklar ve paraneoplastik sendromlar optik sinir inflamasyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle ON olgularında altta yatan nedenin erken dönemde belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Etiyolojinin doğru şekilde ortaya konulması yalnızca uygun

tedavinin zamanında başlanmasını sağlamakla kalmamakta; aynı zamanda hastanın görsel prognozunun öngörülmesine, ilerleyen dönemde gelişebilecek nörolojik hastalık riskinin değerlendirilmesine ve gerekli ek incelemelerin planlanmasına da katkı sağlamaktadır.⁵³

Optik nöritin farklı nedenlerinin birbirinden ayırt edilmesi çoğu zaman yalnızca ayrıntılı klinik öykü ve nörooftalmolojik muayene ile mümkün olmamaktadır. Bu nedenle tanısal değerlendirmede görme alanı incelemesi, OKT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG,, serum otoantikör analizleri ve gerektiğinde beyin omurilik sıvısı incelemelerinden yararlanılmaktadır. Bu yardımcı tanı yöntemleri, ayırıcı tanının daraltılmasına, alternatif tanıların dışlanmasına ve hastaya özgü en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Sonuç olarak optik nöritli hastalarda klinik bulguların dikkatli değerlendirilmesi, uygun görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri ile desteklenmesi ve erken tedavi planlaması, görme fonksiyonlarının korunması ve uzun dönem nörolojik sonuçların iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.⁵³

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya genelinde tek taraflı ON görülme sıklığının 100.000'de 0,94 ile 2,18 arasında değiştiği belirlenmiş olmakla birlikte, Orta Avrupa coğrafyasında bu oranın yıllık 100.000 kişide 5 vakaya kadar yükseldiği gözlemlenmiştir. Küresel veriler incelendiğinde; Japonya'daki insidans hızının (1,6/100.000) İsveç (1,46/100.000) ve Birleşik Krallık (1/100.000) değerleriyle benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın evrensel olarak kadınlarda belirgin bir baskınlık gösterdiğini ortaya koysa da cinsiyet oranlarında etnik varyasyonlar mevcuttur; nitekim Japon toplumundaki erkek/kadın oranının (1:1,22), hastaların %70'inden fazlasının kadın olduğu bildirilen Kuzey ve Orta Avrupa kohortlarına (3:1) kıyasla daha dengeli bir dağılım sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca Kuzey Yarımküre ve Avustralya odaklı meta-analizlerde; yüksek enlemlerde, bahar aylarında ve Kuzey Avrupa kökenli popülasyonlarda insidansın arttığı gösterilmiştir. Hastalığın ortalama

başlangıç yaşının 36 olduğu, 18 yaş altı ile 50 yaş üstü gruplarda ise nadir seyrettiği değerlendirilmiştir.⁵³

MS prevalansının yüksek olduğu coğrafyalarda, ON etiyojisi ile MS risk faktörleri arasında güçlü bir paralellik bulunmaktadır. Bu doğrultuda, geçirilmiş EBV enfeksiyonuna ait serolojik bulgular ile HLA-DRB1*1501 genotip varlığının birleşik bir risk artışına yol açtığı belirlenmiştir. Güncel literatür verilerine göre optik nörit, MS'in öncül evresi kabul edilen "klinik izole sendrom" olgularının %43'ünü oluşturmaktadır. Bu durum, klinisyenlerin (özellikle oftalmologların) tanı anında sağlıklı görünen genç kadın hastalara, gelecekte MS gelişme riski veya mevcut bir MS tablosu taşıyabileceklerini bildirme zorunluluğunu doğurmaktadır. Öte yandan, MS yaygınlığının düşük olduğu bölgelerde ON olgularının MS ile ilişkisinin zayıfladığı ve farklı risk profillerine sahip olduğu değerlendirilmiştir.⁵⁴

Erişkin yaştaki Batı popülasyonlarında eş zamanlı iki taraflı tutulum insidansının oldukça düşük olduğu ve tıpkı pediatrik gruptaki gibi bu hastalarda MS gelişim riskinin zayıf seyrettiği gösterilmiştir. Tekrarlayan (rekürren) ON vakalarında ise gerek görme fonksiyonlarının geri kazanımı gerekse nörolojik prognozun daha heterojen ve değişken bir yapı sergilediği belirlenmiştir. Bu tablonun, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinden ve popülasyonların zemininde yatan temel hastalık risk varyasyonlarından kaynaklandığı değerlendirilmiştir.⁵⁵

Tablo 2.1. Optik Nöritin etiyolojik sınıflaması⁵⁶

Etiyolojik Kategori	Spesifik Klinik Tablolar ve Hastalıklar
Demiyelinizan Bozukluklar (En Sık Görülen Grup)	- MS (<i>En yaygın etiyolojik neden</i>) - NMOSD - Schilder Hastalığı - MOGAD
Sistemik Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar	- Sarkoidoz - Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) - Sjögren Sendromu (SS) - Behçet Hastalığı
Enfeksiyöz ve Para-enfeksiyöz Nedenler	- Viral: Herpes Zoster, Varisella Zoster Kabakulak, Kızamık, Dang Humması, Chikungunya, Batı Nil Virüsü, Adenovirüs, Cocksackievirus - Bakteriyel / Spiroketal: Lyme Hastalığı, Sifiliz (Frengi), Tüberküloz, Leptospiroz, Bruselloz, Kedi Tırmığı Hastalığı, beta-hemolitik Streptokok ve Menenkok Enfeksiyonları, Tifo, Whipple Hastalığı - Paraziter: Toksoplazmoz
Lokal İnflamasyon ve Post-vaksinal (Aşı Sonrası) Tablolar	- Sinüzit - Tüberküloz, Hepatit B, Kuduz, Tetanoz, Menenjit, Şarbon, Kızamık, Kızamıkçık ve İnfluenza (Grip) aşılı

2.2.2. Patofizyoloji

Optik nöritin (ON) etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da hastalığın temelinde, aktif periferik T hücrelerinden salınan sitokinler ve inflammatuar medyatörlerin tetiklediği bir süreç yattığı değerlendirilmiştir. Akut fazda, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulmasıyla birlikte pro-inflamatuar sitokin salınımı, yoğun T hücre aktivasyonu, B hücre katılımı ve mikrogliya aktivasyonu ile karakterize bir inflammatuar demiyelinizasyon sürecinin geliştiği saptanmıştır. Bu patolojinin, Tip IV gecikmiş aşırı duyarlılık

reaksiyonu mekanizmasıyla miyelin yıkımına, sinir hücresi ölümüne ve aksonal dejenerasyona yol açtığı; nitekim optik sinirdeki bu lezyonların patolojik açıdan MS beyin lezyonlarıyla büyük bir benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Akut evredeki demiyelinizasyonun, değişen derecelerde iletim bloğuna ve buna bağlı olarak ani görme kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁶

Takip eden haftalarda inflamasyonun gerilemesiyle birlikte görme fonksiyonlarında iyileşme gözlenirse de remiyelinasyon sürecinin genellikle yetersiz kaldığı belirlenmiştir. Demiyelinize olan segmentlerde sodyum kanallarının yeniden dağılım göstermesinin sinir iletimini kısmen düzelttiği, ancak hayatta kalan aksonları hasara karşı daha savunmasız hale getirdiği değerlendirilmiştir. OKT, VEP ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG, gibi ileri teknolojik yöntemlerle elde edilen güncel veriler, bu patolojik süreçte beyaz maddeyi oluşturan miyelin kılıfının yanı sıra gri maddeyi oluşturan aksonların da doğrudan etkilendiğini ortaya koymuştur. Klinik tablolarda karşılaşılan kalıcı görme kayıpları (%40-60) ve görme yetersizliklerinin, kalıcı demiyelinizasyonun yanı sıra optik sinir ve retinadaki aksonal kayıplardan ve buna bağlı retinal sinir lifi tabakasındaki (RNFL) incelmeden kaynaklandığı gösterilmiştir.⁵⁶

2.2.3. Klinik Bulgular

Optik nöritin (ON) tipik olarak perioküler ağrı, görme kaybı ve renk görme bozukluğundan oluşan klasik bir semptom üçlüsü ile karakterize olduğu bilinmektedir. Klinik tablonun ilk belirtisi genellikle göz hareketleriyle tetiklenen ağrıdır ve bunu takip eden süreçte görme keskinliğinde subakut bir azalma meydana gelmektedir. Hastalık seyrinde görme yetisindeki bu kötüleşme birkaç gün devam ederek, tedavi uygulanmayan olgularda genellikle bir ila iki hafta içinde en alt seviyeye ulaşmakta, ardından spontan bir iyileşme eğilimi göstermektedir. Vakaların çok büyük bir kısmında unilateral (tek taraflı) tutulum izlenirken, eş zamanlı bilateral (iki taraflı) semptom gelişiminin sadece %0,4 gibi oldukça düşük bir hasta popülasyonunda görüldüğü saptanmıştır.⁵⁶

Hastaların neredeyse tamamı semptomların başladığı günü kesin bir şekilde tarihlendirebilmektedir; bu akut/subakut başlangıç özelliğinin, yavaş ilerleyen optik sinir tümörlerinin ayırıcı tanısında önemli bir klinik kriter olduğu değerlendirilmiştir. İnflamasyon odağının optik sinirin intrakraniyal (kafa içi) bölgesinde yerleştiği ve hareketli segmentlerden uzak kaldığı %8'lik hasta grubunda ise göz hareketleriyle oluşan ağrının gözlenmediği belirlenmiştir. Hastalar süreç içerisinde nesneleri karanlık, bulanık ve düşük kontrastlı algıladıklarını belirtmekte, renklerin ise soluk ve kirli görüldüğünü ifade etmektedirler. Renk görme kusurları açısından ON olgularının, "kırmızı-yeşil kusurlarının optik sinir patolojilerini, mavi-sarı kusurlarının ise retinal hastalıkları işaret ettiğini" savunan geleneksel Köllner kuralına her zaman uyum göstermediği gösterilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda pozitif optik fenomenlerin algılandığı, görsel şekil işlemeden ziyade görsel hareket işleme mekanizmalarının akut fazda daha belirgin ve uzun süreli etkilendiği saptanmıştır.⁵⁶

Tablo 2.2. Yetişkinlerde tipik optik nörit özellikleri⁵⁷

Anatomik / Klinik Sınıflandırma	Belirgin Özellikleri ve Klinik İlişkileri
1. Retrobulber Nörit	Optik diskin normal görünümünü koruduğu, olguların yaklaşık üçte ikisini oluşturan en yaygın formdur. Primer olarak MS ile ilişkilidir.
2. Papillit	Optik diskte ödem, hiperemi ve şişliğin eşlik ettiği anatomik formdur. Primer olarak MS ile ilişkilidir.
3. Perinörit	Optik disk ödeminden bağımsız seyredebilen, doğrudan optik sinir kılıfının etkilendiği tablodur. Sıklıkla enfeksiyöz veya sistemik inflamatuvar süreçlere sekonder gelişir.
4. Nöroretinit	Optik disk ödeme ek olarak, maküla bölgesinde karakteristik "maküler yıldız" tarzında eksüda formasyonunun izlendiği tablodur. Sıklıkla enfeksiyöz veya sistemik inflamatuvar süreçlere sekonder gelişir.

2.2.3.1. Klinik Sınıflandırma

Hastalık, tutulumun gerçekleştiği anatomik bölgeye göre dört temel kategoride sınıflandırılmaktadır.⁵²

1. **Retrobulber Nörit:** Optik diskin normal görünümde korunduğu ve olguların yaklaşık üçte ikisini oluşturan formdur.
2. **Papillit:** Optik diskte ödem ve şişliğin eşlik ettiği tablodur.
3. **Perinörit:** Optik disk ödeminden bağımsız olarak, doğrudan optik sinir kılıfının etkilendiği durumdur.
4. **Nöroretinit:** Optik disk ödeme ek olarak maküla bölgesinde yıldız tarzında eksüda formasyonunun izlendiği klinik tablodur.⁵²

Bu anatomik sınıflandırmada retrobulber nörit ve papillit olgularının primer olarak MS ile ilişkili olduğu; buna karşın perinörit ve nöroretinit tablolarının ise daha çok enfeksiyöz veya sistemik inflamatuvar patolojiler zemininde geliştiği belirlenmiştir. ON, klinik özelliklerine göre sistemik bir hastalık bulgusu taşımayan "klinik izole sendrom" ya da MS eşlikli "tipik/atipik" formlar olarak ayrılmaktadır.⁵⁷

Hastalığın kronikleştiği ya da hafiflediği dönemlerde ortaya çıkan iki klasik fenomen tanımlanmıştır. Bunlardan ilki olan Pulfrich fenomeninde, görüş çizgisinde lineer olarak sallanan bir nesnenin dairesel bir hat izliyormuş gibi algılandığı; ancak bu durumun normal gözlerde gri filtre simülasyonu ile da taklit edilebilmesi nedeniyle ON patolojisine spesifik olmadığı gösterilmiştir. İkinci klasik bulgu olan Uhthoff fenomeninde ise egzersiz, fiziksel efor, sıcak banyo veya duş gibi etkenlerle vücut sıcaklığının artması neticesinde görme fonksiyonlarında geçici bir kötüleşme yaşandığı belirlenmiştir. Uhthoff fenomeninin MS patolojisine yüksek oranda özgüllük gösterdiği, ancak klinik pratikte hastaların yalnızca yaklaşık yarısında tespit edilebildiği değerlendirilmiştir.⁵⁷

Tablo 2.3. Optik Nörit Tanı Kriterleri⁵⁷

Kriter Kategorisi	Klinik ve Radyolojik Koşullar
Majör (Mutlak) Kriterler <i>(Her iki bulgunun da varlığı zorunludur)</i>	Optik Nörit: Optik sinirin inflamatuvar demiyelinizan tablosu. Akut Miyelit: Omuriliğin akut fonksiyon kaybıyla seyreden enflamasyonu.
Minör (Destekleyici) Kriterler <i>(Majör kriterlere ek olarak en az iki bulgunun varlığı gereklidir)</i>	Kranial Radyoloji: Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG, bulgularının, MS için tanımlanan geleneksel tanı kriterlerini karşılamaması. Spinal Radyoloji: Omurilik MRG incelemesinde, T2 ağırlıklı sekanslarda saptanan sinyal anomalilerinin ardışık olarak üç veya daha fazla vertebra (omur) segmenti boyunca uzanım göstermesi. Serolojik Belirteç: Kan serumunda NMO-IgG (AQP-4 antikoru) seropozitifliğinin saptanması.

2.2.4. Tipik ve Atipik Optik Nörit

Optik nörit, bir veya her iki görme sinirini eş zamanlı ya da ardışık olarak etkileyen, inflamatuvar kaynaklı akut bir optik nöropati tablosu olarak tanımlanmaktadır. Literatürde en sık karşılaşılan form olan tipik (demiyelinizan) optik nöritin, MS patolojisi ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Genellikle tek taraflı (unilateral) tutulumla seyreden bu tablonun; genç, beyaz kadın popülasyonda daha yüksek oranda ortaya çıktığı ve klinik olarak ani görme kaybı, disromatopsi (renk görme bozukluğu) ile oküler hareketler sırasında tetiklenen perioküler ağrıyla karakterize olduğu gözlenmiştir. Hastalık tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanarak konulmakla birlikte; manyetik rezonans görüntüleme (MRG, ve lomber ponksiyon (LP) tetkiklerinin, tanının doğrulanmasında ve hastanın ilerleyen süreçteki MS gelişme riskinin sınıflandırılmasında kritik rol oynadığı değerlendirilmiştir.⁵⁸

Klinik başvurularda hastaların başlangıç görme keskinliği seviyeleri Snellen eşeli spektrumunda geniş bir varyasyon gösterse de olguların çok büyük bir kısmında ortak işlevsel kayıplar saptanmaktadır. Yapılan kantitatif

analizlerde, hastaların %97,5'inde görme alanı defekti, %93,8'inde renk görme bozukluğu (renk doygunluğunda azalma), %98'inde kontrast duyarlılık kaybı ve afferent pupiller defekt (APD) varlığı rapor edilmiştir. Akut dönem fundus muayenelerinde optik disk yapısının yaklaşık üçte iki (%66) oranında normal sınırlarda kaldığı (retrobulber nörit), üçte bir (%33) oranında ise hafif disk ödemi ile seyrettiği belirlenmiştir. Hastaların vizyon ve görme alanı fonksiyonlarının, herhangi bir medikal tedavi uygulanmasa dahi ilk bir ay içinde spontan olarak toparlanmaya başladığı ve birkaç ay içerisinde büyük oranda düzeldiği gösterilmiştir. Bu süreçte uygulanan intravenöz kortikosteroid tedavisinin, klinik klinik toparlanma hızını artırdığı ancak uzun dönem görsel prognoz üzerinde kalıcı bir etki oluşturmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, kraniyal MRG incelemelerinde saptanan demiyelinizan odakların varlığı, uzun vadeli MS gelişim riski açısından en önemli prognostik parametre olarak kabul edilmiştir.⁵⁹

Öte yandan, demiyelinizan süreçler dışındaki farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişen ve klasik seyir göstermeyen tablolar atipik ON sınıfında ele alınmıştır. Klinik çalışmalarda; erkek cinsiyet, 18 yaş altı (pediatrik) veya 50 yaş üstü (geriatrik) başlangıç, perioküler ağrı eksikliği ve bilateral (çift taraflı) tutulum atipik klinik özellikler arasında sıralanmıştır. Görme keskinliğinin ışık algısı seviyesinin altına düşmesi, vizyon kaybının iki haftadan uzun süre boyunca ilerleyici nitelik taşıması ve steroid tedavisine ya da gözleme rağmen klinik iyileşme sağlanamaması da atipik seyir kriterleri olarak değerlendirilmiştir.⁶⁰

Oftalmolojik muayenede saptanan üveit, vitritis, şiddetli optik disk ödemi, peripapiller kanama odakları ve maküler eksüda (nöroretinit tablosu) varlığının, atipik ON ön tanısını güçlü bir şekilde desteklediği gösterilmiştir. Radyolojik incelemelerde ise aksiyal planda ön optik sinir segmentiyle sınırlı kalmayan, sinir uzunluğunun yarısından fazlasını ($>1/2$) kapsayan yaygın kontrast tutulumu, kılıf ağırlıklı (perineural) kontrastlanma ile optik kiazma veya optik kanalda izlenen kontrast fiksasyonu, tanı sürecinde yol gösterici atipik radyografik bulgular olarak belirlenmiştir.^{58,60}

2.2.5. MS, NMOSD ve MOGAD İlişkili Optik Nöritin Ayırıcı Özellikleri

Tablo 2.4. MS, NMOSD ve MOGAD İlişkili Optik Nöritin Ayırıcı Özellikleri⁶¹

Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler	NMOSD	MOGAD	Multipl Skleroz (MS)
Cinsiyet Dağılımı	Belirgin kadın baskınlığı	Yaklaşık 1:1 (Kadın: Erkek) oranı	Kadın baskınlığı
Pik Başlangıç Yaşı	40 yaş	30 yaş	20–30 yaş
Etnik / Irksal Baskınlık	Beyaz olmayan popülasyonlar	Belirlenmemiştir	Beyaz popülasyonlar
Pediyatrik Başlangıç	Nadir	Sık	Seyrek
Hastalık Seyri	Ataklar ile giden (relapsing)	Monofazik veya ataklar ile giden	Ataklar ile giden veya ilerleyici (progresif)
Klinik Düzleme	Zayıf / Yetersiz	Olumlu / İyi	Olumlu / İyi
Prognoz	Nispeten kötü (şiddetli ataklar veya yetersiz düzleme nedeniyle)	Olumlu / İyi	Nispeten kötü (progresyon/ilerleme nedeniyle)
Optik Nörit	Şiddetli	Orta ila şiddetli arası	Hafif ila orta arası
Miyelit	Şiddetli	Orta ila şiddetli arası	Hafif ila orta arası
MRG Bulguları			
Optik Sinir Lezyonları	* Sıklıkla bilateral (çift taraflı) * Posterior (arka segment) yerleşimli * Kiazma tutulumu	* Sıklıkla bilateral (çift taraflı) * Anterior (ön segment) yerleşimli * Uzun ve yaygın lezyonlar * Perinöral kılıf tutulumu * Perinöral doku tutulumu	* Unilateral (tek taraflı) * Fokal (odaksal) lezyonlar
Spinal Kord Lezyonları	* LETM (Boylamasına uzanan transvers miyelit) * Servikal veya üst torasik kord baskınlığı * Transvers yerleşimli * Parlak noktasal (bright spotty) lezyonlar * Santral yerleşim	* LETM (Boylamasına uzanan transvers miyelit) * Alt torasik kord baskınlığı * Konus medullaris tutulumu * "H" işareti bulgusu	* Kısa segment lezyonlar * Fokal (odaksal) * Periferik (yüzeyel) yerleşim
Beyin Lezyonları	* Area postrema tutulumu * Hipotalamus veya talamus tutulumu * Ödemli korpus kallozum * Bulut benzeri (cloud-like) kontrastlanma	* Beyaz cevher lezyonları * ADEM benzeri görünüm * Serebellar pedikül tutulumu * Kortikal ensefalit	* Periventriküler lezyonlar * Ovoid (oval) lezyonlar * Jukstakortikal yerleşim
Diğer Özellikler			
Patojenik Antikor	AQP4-IgG	MOG-IgG	Bilinmiyor
Patoloji	Astrositopati (AQP4 kaybı), kompleman ve IgG birikimi	Oligodendrositopati	Demiyelinasyon, aksonal kayıp
Biyobelirteçler	GFAP, IL-6, NfL, bazı olgularda kompleman	MOG-IgG, NfL, GFAP, bazı olgularda OCB veya IL-6	NfL, OCB (Oligoklonal bantlar)

2.2.6. Optik Nörit Sonrası Retinal Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikler

- **Otoimmün Süreç ve Yapısal Dejenerasyon:** Akut optik nöritte (AON) gelişen otoimmün süreç miyelini tahrip eder ve aksonları koparır. Bu durum RGH'nin retrograd dejenerasyonuna, iç retina atrofisine ve posterior görsel yolda anterograd fonksiyonel bozulmaya yol açarak görme bozukluğuna neden olur.⁶¹
- **Erken Dönem Doku Kaybı (Atrofi Zamanlaması):** İç retinada (özellikle GCIPL ve peripapiller retinal sinir lifi tabakası katmanlarında) incelme esas olarak başlangıçtan sonraki **ilk 4 hafta (ilk 26 gün)** içinde çok hızlı ve şiddetli bir şekilde gerçekleşir. 26 ile 71. günler arasında orta düzeyde devam eden bu atrofi, yaklaşık 160. günden (3-4. ay) itibaren neredeyse sabit kalarak stabilize olur.⁶²
- **Katman Bazlı Retinal Değişimler:**⁶²
 - o **GCIPL (Ganglion Hücresi + İç Pleksiform Tabaka):** İlk 26 günde günlük ortalama 0,32mm hızla incelir; 71. günden sonra anlamlı bir değişim göstermez.
 - o **Peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası:** İncelme seyri zamanla belirginleşir; günler arasında günde 0,58mm ile en yüksek incelme oranına ulaşır.⁶²
 - o **INL (İç Nükleer Tabaka):** Diğer tabakaların aksine ilk 3 ay boyunca geçici ve hafif bir erken kalınlaşma (ödem/iltihap yanıtı) sergiler.⁶²
- **Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değişimler:**
 - o Başlangıçta gözlerde orta düzeyde görme alanı bozukluğu, uzamış VEP latansları ve azalmış genlikler izlenir.⁶²

- o 6.ayın sonunda görme alanı ve genlikler kısmen düzelse de VEP latanslarındaki uzama kalıcı patolojik ve moleküler anormalliklerin göstergesi olarak belirgin şekilde devam eder.⁶²
- **Kalıcı Görme Kaybının Tahmin Edilmesinde Retina Kalınlığı:**⁶²
 - o Başlangıçtaki retina hasarı, uzun dönemli görme engelliliğinin en güçlü öngördürücülerinden biridir.
 - o 6.aydaki kalıcı düşük kontrastlı görme keskinliği (%2.5 LCVA) kaybını tahmin etmede GC IPL kalınlığı en güvenilir parametredir.
 - o Renkli görmedeki kalıcı bozulmayı öngörmeye ise yine GC IPL kalınlığı ve **Peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası değerinin 75mm'nin altında olması** kritik bir eşik değer oluşturur.⁶³

2.2.7. Optik Nöritin Etiyolojik, Anatomik ve Biyobelirteç Temelli Sınıflandırması

Optik nörit (ON); primer demiyelinizan hastalıklar, otoimmün süreçler, sistemik inflamatuvar tablolar, enfeksiyonlar ve paraneoplastik sendromlar dahil olmak üzere 60'tan fazla farklı klinik duruma sekonder olarak gelişebilen heterojen bir nöro-oftalmolojik tablodur (*The Lancet Neurology*, 2022). Hastalığın temelinde yatan etiyolojik mekanizma; klinik gidişatı, nüks olasılığını, nöronal hasarın topografik dağılımını ve uygulanacak uzun dönemli immünomodülatör/immünsüpresif tedavi stratejilerini doğrudan belirler.⁶⁴

2.2.7.1. Klinik Seyre ve Etiyolojiye Dayalı Temel Sınıflandırma

Optik nörit olguları, patogenezinde rol oynayan etiyolojik faktörlere ve klinik gidişatlarına göre iki temel kategori altında incelenmektedir⁵²

2.2.7.1.1. Monofazik (Tek Ataklı) Seyir Gösteren Optik Nöritler

Otoimmün kökenli olmayan olguların büyük çoğunluğu bu grupta yer alır.

- **Etkenler:** Enfeksiyon ajanlarının doğrudan optik sinir invazyonu ya da enfeksiyon/aşılamayı takip eden 28 günlük süreçte gelişen sekonder immün yanıtlar (post-enfeksiyöz ve post-vaksinel süreçler) neticesinde tetiklenir.
- **Klinik Yaklaşım:** Genel olarak tek bir klinik atak ile sınırlıdır (monofazik). Bu nedenle hastalarda uzun süreli idame immünsüpresif tedavi gereksinimi bulunmamaktadır.⁵²

2.2.7.1.2. Relapsing Seyir Gösteren Optik Nöritler

Otoimmün kökenli klinik tabloları kapsar.⁵²

- **Etkenler:** Spesifik otoreaktif antikorlar (AQP4, MOG vb.) veya T hücre aracılı otoimmün mekanizmaların tetiklediği süreçlerdir.
- **Klinik Yaklaşım:** Yüksek nüks riski barındırdıklarından, kalıcı nörolojik ve görsel yetitimi önlemek amacıyla hastaların uzun dönemli immünomodülatör veya immünsüpresif tedavi protokollerine alınması zorunludur.⁵²

2.2.7.2. Anatomik Kompartman Modeline Göre Patofizyolojik Farklılıklar

Optik sinir liflerinin retrobulber alandan beyin sapına kadar uzanan rotası boyunca yangısal sürecin odaklandığı anatomik bölge (kompartman), etiyolojik nedene bağlı olarak değişmekte ve karakteristik klinik/radyolojik bulgular üretmektedir.⁶⁵

2.2.7.2.1. Sistemik ve Vasküler Tutulum (Tüm Vücut Kompartmanı)

Sistemik vaskülitler, otoinflamatuvar hastalıklar (örneğin Sarkoidoz) ve enfeksiyöz süreçler, sistemik tutulumun yanı sıra optik siniri ve çevre dokularını etkileyebilir.

- Etnik köken hastalığın etiyolojik dağılımında rol oynar; örneğin Sarkoidoz Afro-Karayip kökenli bireylerde, AQP4-IgG ilişkili tablolar ise Asya popülasyonunda daha yüksek insidansa sahiptir.
- Vaskülitik tıkanıklıklara veya trombofiliye sekonder gelişen iskemik optik nöropatilerin, inflamatuvar ON tablosundan klinik ve radyolojik olarak ayırt edilmesi kritik önem taşır.^{55,66,67}
- **Santral Sinir Sistemi Tutulumu (Beyin Kompartmanı):**Tüm intradural alanı, beyin parankimini ve beyin omurilik sıvısını (BOS) kapsar. MS, NMOSD ve MOG-Antikor ilişkili Hastalık (MOGAD) bu grupta değerlendirilir.^{68,69}
- **NMOSD (AQP4-IgG (+)):** Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG, incelemelerinde optik sinir boyunca uzanan ve kıyazmayı da tutabilen uzun segmentli lezyonlar ile karakterizedir.
- **MS ve MOGAD:** Lezyon konfigürasyonları ve beyin parankim tutulum kalıpları açısından NMOSD'den belirgin şekilde ayrılır.^{69,70}

2.2.7.2.2. Ekstradural ve Dural Tutulum (Orbital Kompartman)

Optik siniri çevreleyen dural kılıf ve orbital yağ dokusunun etkilendiği bölgedir.

- **MOGAD Etiyolojisi:** MRG tetkiklerinde sinir kılıfı çevresinde belirgin inflamatuvar artış (**perinörit**) tespit edilmesi son derece karakteristiktir.

- Dura mater'in zengin nosiseptif duyuşal innervasyonu nedeniyle bu olgularda ekstraoküler göz hareketleriyle belirgin şekilde şiddetlenen orbital ağrı klinik tabloya hakimdir.^{71,72}

2.2.7.2.3. İntraoküler Tutulum (Pre-laminar Kompartman)

İnflamatuvar sürecin lamina cribrosa'nın anteriorunda yer alan miyelinsiz ganglion hücre aksonlarını ve retina tabakasını etkilemesidir.

- Sıklıkla enfeksiyöz veya post-enfeksiyöz etiyolojilerde (örneğin *Bartonella henselae* enfeksiyonu) görülür. Retinal vasküler sızıntı ve subretinal eksüdasayoluyla fovea çevresinde "maküler yıldız" görünümü (nöroretinit) şekillenir.
- Bu bölgedeki axoların miyelinsiz olması, her ON tablosunun primer demiyelinizasyon içermediğini; doğrudan aksonal taşıma bozukluklarının da patogeneizde rol oynayabileceğini kanıtlamaktadır.^{73,74}

2.2.7.3. Etiyolojik Ayırıcı Tanıda Kullanılan Biyobelirteçler

Optik nörit etiyolojisinin netleştirilmesi, hastalık aktivitesinin takibi ve tedavi protokolünün oluşturulmasında valide edilmiş biyobelirteçlerin kullanımı şarttır:^{65,75,76}

Tablo 2.5. Optik Nörit Etiyolojisinde Tanısal ve Prognostik Biyobelirteçler⁷⁸

Biyobelirteç	Hedef Antijen / Mekanizma	İlişkili Etiyoloji ve Klinik Anlamı
Aquaporin-4 (AQP4-IgG)	Astrositik ayak uzantılarındaki su kanalları	NMOSD tanısını doğrular. Yüksek nüks riski, ağır görme kaybı ve belirgin astrositik hasar göstergesidir.
MOG-IgG	MOG	MOGAD tanısını doğrular. MRG'de perinörit varlığı, steroid tedavisine hızlı yanıt ancak tekrarlayan seyir riski ile karakterizedir.
CRMP5 (CV2-IgG)	Oligodendrosit içi fonksiyonel protein	Paraneoplastik etiyoloji göstergesidir. Neredeyse tüm olgularda altta yatan neden <i>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)</i> olup, eşlik eden üveit ve retinit ile seyreder.
BOS Oligoklonal Bant (OOB)	İntratekal IgG sentezi	MS etiyolojisini destekleyen temel nöroimmünolojik tanısal bulgudur.
Nörofilament L (NfL)	Aksonal sitoskeleton proteini	Kanda ve BOS'ta ölçülür. Demyelinizasyondan ziyade doğrudan aksonal dejenerasyonun nicel miktarını gösterir.
GFAP	Glial Fibriler Asidik Protein	AQP4-IgG pozitif olgularda akut astrositik tahribatın ve glial hasarın derecesini yansıtan biyobelirteçtir.

2.2.7.4. Tanı ve Ayırıcı Tanıda Dikkate Alınan Klinik Bulgular

Klinik değerlendirme sırasında alternatif patolojilerin dışlanması ve etiyolojinin belirlenmesi amacıyla değerlendirilen parametreler aşağıda özetlenmiştir:

Tablo 2.6. Optik Nörit Sınıflandırmasında ve Ayırıcı Tanıda Kullanılan Klinik Göstergeler⁶¹

Değerlendirme Alanı	İncelenen Klinik ve Anamnez Bulguları
Başvuru Anındaki Klinik Tablo	• Semptomların zamansal gelişim seyri • Anamnezde geçirilmiş enfeksiyon veya aşı öyküsü • Etnik arka plan ve coğrafi maruziyet • Ağrı veya görme kaybının 2 haftadan uzun sürmesi • Göz hareketleriyle oluşan ağrının hiç olmaması • Eşlik eden nöbet/epilepsi tablosu (MOGAD veya Anti-NMDA) • Eşzamanlı bilateral (çift taraflı) ON varlığı • Optik disk ödeminin şiddetli olması veya hiç olmaması • Sistemik bulgular (Ateş, lenfadenopati, döküntü, kilo kaybı)
Takip Sürecindeki Hastalık Seyri	• Görme kaybının durmaksızın ilerleyici (progresif) seyretmesi • Retinal katman atrofisinin 12 aydan uzun süre devam etmesi • Ardışık bilateral tutulum gelişmesi • 3 aydan uzun süre kendiliğinden iyileşme gözlenmemesi • Kortikosteroid tedavisine bağımlılık gelişmesi
Tıbbi Geçmiş ve Aile Öyküsü	• Onkolojik hastalık (kanser) geçmişi • Ailede kalıtsal optik nöropati (ör. Leber'in Herediter Optik Nöropatisi) öyküsü • Ailede mitokondriyal sitopati geçmişi

2.2.8. Optik Nöritte Kronolojik Evrelendirme, Görüntüleme Ve Yardımcı Tanı Yöntemleri

Optik nörit (ON) klinik pratikte sadece etiyolojik etkenlere göre değil; hastalığın zamansal gelişimine (kronolojik evre), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG, bulgularına, OKT parametrelerine ve elektrofizyolojik testlere göre de detaylı biçimde sınıflandırılmaktadır.⁷⁷⁻⁷⁹

2.2.8.1. Kronolojik Sınıflandırma ve Klinik Evreler

Semptomların başlangıcından itibaren geçen süre ve hastalığın zaman içindeki seyri, akut inflamasyonun yönetiminden uzun dönemli immünsüpresif tedavi kararlarına kadar kritik rol oynar.⁷⁹

2.2.8.1.1. Akut Optik Nörit

- **Zaman Dilimi:** Prodromal ağrı dâhil olmak üzere semptom süresinin **7 günden daha kısa** olduğu evredir.⁸⁰
- **Klinik Özellikler:** İnflamasyon optik sinir içi (intrinsek) veya çevre dokularda (ekstresek) lokalizedir. Görme kaybından önce ortaya çıkan göz hareketiyle tetiklenen ağrı ilk klinik bulgudur. MOG-IgG pozitif olguların yaklaşık %50'sinde ON öncesinde baş ağrısı bildirilmektedir.
- **Patofizyoloji:** Akut dönemdeki erken görme kaybı, inflamasyonun aksonlar üzerindeki iletimi durdurucu (kondüksiyon bloğu) etkisinden kaynaklanır. Bu evrede uygulanacak erken kortikosteroid tedavisi veya kendiliğinden gerileme ile fonksiyonel recovery mümkündür.⁸¹

2.2.8.1.2. Subakut Optik Nörit

- **Zaman Dilimi:** Başlangıçtan itibaren 7 gün ile 3 ay arasındaki dönemi kapsar.
- **Klinik Özellikler:** İntrensek inflamasyonun çözülmesiyle göz hareketleriyle oluşan ağrı genellikle 2 hafta içinde geriler. Ancak iletim bloğu ve demyelinizasyon subakut evre boyunca devam edebilir.
- Multipl Skleroz (MS) ilişkili optik nöritlerde görme keskinliğindeki en düşük seviye (nadir noktası) genellikle ilk 1 ay içinde görülür. İyileşme sürecinde hastalarda Uhthoff fenomeni, Pulfrich fenomeni, ışık intoleransı ve kararmalar (visual fading) gözlenebilir.⁸²⁻⁸⁴

2.2.8.1.3. Relapsing Optik Nörit Formları

Otoimmün biyobelirteçler açısından seronegatif (AQP4, MOG ve CRMP5 negatif) olan ve tutulumu dural/ekstradural alanla sınırlı olan olgular Tekrarlayan İzole Optik Nörit (RION) olarak tanımlanır. Zaman içinde bu olgularda santral sinir sisteminde yeni lezyonların belirmesiyle MS, NMOSD veya MOGAD tanıları netleşebilir.

Steroid dozunun azaltılması veya kesilmesi sırasında nüks geliştiren klinik tablo ise Kronik Tekrarlayan İnflamatuar Optik Nöropati (CRION) olarak adlandırılır. Steroid bağımlılığı gösteren bu olgularda, kompleman aracılı doku hasarını ve kalıcı akson kaybını önlemek amacıyla steroid koruyucu immünsüpresif ajanlara geçilmesi şarttır.⁵²

2.2.8.1.4. Kronik Optik Nörit ve Primer Progresif Form

- **Kronik Dönem:** Ataktan sonraki 3. aydan itibaren iyileşme süreci tamamlanır. Bu dönemden sonra olgularda etkilenmeyen göze kıyasla retinal sinir lifi tabakasında (RNFL) belirgin atrofi gelişir. Snellen görme keskinliği düzelse dahi düşük kontrastlı görme kaybı,

diskromatopsi (renk körlüğü) ve rölatif afferent pupilla defekti (RAPD) kalıcı olabilir.

- **Primer Progresif Optik Nörit (PPON):** Çok nadir görülen bu form, semptom başlangıcından itibaren en az 12 ay boyunca yapısal kayıpların ve/veya görme kaybının sinsi ve sürekli bir şekilde ilerlemesi (progresyonu) olarak tanımlanır. Genetik miyopatiler (OPA1/OPA3 mutasyonları) ve Leber'in Herediter Optik Nöropatisi ayırıcı tanıda mutlaka dışlanmalıdır.⁶⁵

2.2.8.2. Radyolojik Değerlendirme (Nörogörüntüleme / MRG)

ON tanısında ve alt tiplerinin ayrımında Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG, temel inceleme yöntemidir.

- **Teknik Özellikler:** 1.5 Tesla veya üzeri magnet alan gücünde, kesit kalınlığı 2-3 mm'yi geçmeyen, aksiyel planda optik sinir ve kiyazmayı kapsayan yağ baskılı T2, STIR veya DIR (Double Inversion Recovery) sekansları kullanılmalıdır.
- **Perinörit Bulgusu:** Optik sinir kılıfı çevresinde ve retro-oküler orbital yağ dokusunda kontrast tutulumu, MOGAD veya enfeksiyöz etiyolojiler için oldukça spesifiktir.
- **Lezyon Lokalizasyonu:** AQP4-IgG pozitif olgularda lezyonlar uzun segmentli ve kiyazma tutulumludur. Pre-laminer (göz içi) akut optik nöritlerde ise retrobulber MRG incelemesi tamamen normal bulunabilir.⁶⁹

2.2.8.3. Retinal OKT Parametreleri

OKT, optik sinir hasarının ve aksonal kayıpların kantitatif (sayısal) olarak ölçülmesini sağlayan yüksek çözünürlüklü bir doku görüntüleme yöntemidir.⁸⁵

2.2.8.3.1. Retinal Asimetri ve Ölçüm Kriterleri

Akut ataktan sonraki ilk haftalarda peripapiller retinal sinir lifi tabakası ödemli olabileceğinden, nöronal dejenerasyonun en erken tespiti maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabakasında (mGCIPL) yapılır.

- İki göz arasındaki peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlık farkının $>5\%$ (veya $>5\ \mu\text{m}$) veya mGCIPL kalınlık farkının $>4\%$ (veya $>4\ \mu\text{m}$) olması tek taraflı optik nöropati için tanısal değer taşır.^{85,86}

2.2.8.3.2. Etiyolojiye Özel OKT Kalıpları

- **Mikrokistik Maküler Ödem:** AQP4-IgG ilişkili şiddetli optik nöritlerde MS-ON olgularına kıyasla çok daha yüksek oranda gözlenir.
- **Nazal peripapiller retinal sinir lifi tabakası Atrofisi:** MOGAD ilişkili optik nöritlerde nazal peripapiller retinal sinir lifi tabakası atrofisi baskınken; MS ilişkili optik nöritlerde temporal peripapiller retinal sinir lifi tabakası atrofisi ön plandadır.
- **Trans-sinaptik Dejenerasyon:** Doğrudan optik sinir hasarında 10-20 μm düzeyinde diffüz retinal kayıp görülürken, beyin parankimindeki lezyonlara bağlı retrograde transsinaptik dejenerasyonda kayıp 2-10 μm sınırındadır.^{52,87}

2.2.8.4. Elektrofizyolojik İncelemeler

Vizüel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) ve Desen Elektroretinogram (PERG), özellikle kırma kusurlarının veya okült makulopatilerin ayırt edilmesinde yardımcıdır.

Akut evrede VEP'in tanısal değeri sınırlı olmakla birlikte, takip sürecinde remiyelinasyonun değerlendirilmesinde ve fonksiyonel (psikojenik) görme kayıplarının ayırıcı tanısında güvenle kullanılır.^{52,88}

2.2.8.5. Tanısal Sınıflandırma ve Ayırıcı Tanı Tabloları

2.2.8.6. Optik Nöritte Anatomik Tutulum (Anterior - Posterior) ve İmmünopatogenetik Mekanizma Farklılıkları

Optik nöritin klinik tablosu, inflamasyonun optik sinir boyunca lokalize olduğu anatomik segmente ve bu inflamasyonu tetikleyen ana immünopatolojik mekanizmaya göre belirgin farklılıklar gösterir. Klinik pratikte tutulum; lamina cribrosa sınır alınarak Anterior (Pre-laminar/Papillit) ve Posterior (Retrobülber) olmak üzere iki ana formda incelenmektedir.⁵²

2.2.8.6.1. Anterior (Ön / Pre-laminar) ON ve Mekanizması

- **Anatomik Lokalizasyon:** İnflamasyon, optik sinir başı (optik disk) ve lamina cribrosa'nın önünde yer alan miyelinsiz retinal sinir lifi tabakasını kapsar.
- **Patogenetik Mekanizma:** Anterior tutulum sıklıkla oligodendrosit miyelin kılıfının dış yüzeyinde yer alan *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) antikorlarına bağlı humoral tepkimeler (MOGAD), optik sinir kılıfını çevreleyen inflamasyonlar (Perinörit) veya enfeksiyöz/granülomatöz etkenler (*Bartonella henselae*, Sifiliz, Sarkoidoz vb.) ile ilişkilidir.
- **Klinik ve Görüntüleme:** Fundoskopik incelemede belirgin optik disk ödemi (papillit), disk çevresi kanamalar ve kıvrımlı damar yapısı izlenir. Akut evrede gerçekleştirilen retrobulber MRG incelemeleri tamamen normal olabileceğinden, orbital yağ baskılı T1 kontrastlı çekimlerde optik kılıf tutulumunun (perinörit) gösterilmesi tanısal açıdan kritik önem taşır.^{52,89}

2.2.8.6.2. Posterior (Arka / Retrobulber) ON ve Mekanizması

- **Anatomik Lokalizasyon:** İnflamatuvar odak; optik sinirin orbital, kanaliküler veya intrakraniyal/kiyazmatik segmentlerinde yer alır.
- **Patogenetik Mekanizma:** Posterior formlar temelde iki ayrı immünolojik mekanizma ile gelişim gösterir:
 1. *T-Hücre Aracılı Demyelinizasyon (MS-ON):* Hücresel immün yanıtın baskın olduğu, fokal demiyelinizan plaklarla karakterize ve aksonal kaybın ikincil olarak geliştiği tablo.
 2. *Astrositopati ve Kompleman Aracılı Nekroz (AQP4-ON / NMOSD):* Astrosit ayakçıklarındaki AQP-4 su kanallarına karşı gelişen otoantikorların (AQP4-IgG) başlattığı, yoğun kompleman aktivasyonu ve granülosit infiltrasyonu ile seyreden nekrotizan süreç.^{52,90}
- **Klinik ve Görüntüleme:** Erken evrede fundoskopide optik disk yapısı tamamen doğaldır ("*Hastanın göremediği, hekimin de bir şey saptayamadığı*" klinik durum). T2/STIR ve kontrastlı T1 MRG sekanlarında retrobulber segment boyunca demiyelinizan lezyonlar, AQP4-IgG pozitif olgularda ise sıklıkla chiasma opticum'a uzanan uzun segmentli kontrast tutulumları izlenir.^{52,90}

2.2.8.6.3. Patogenetik Mekanizmaların Tedavi Yönetimine Yansımaları

Anterior ve posterior formların altında yatan bu immünopatolojik ayırım, akut ve kronik tedavi stratejilerini doğrudan belirler.⁹¹

- **Akut Atak Yönetimi:** Tüm formlarda yüksek doz intravenöz metilprednizolon (IVMP) ilk basamak tedavidir. Ancak posterior tutulum gösteren AQP4-ON veya şiddetli MOG-ON gibi nekrotizan doku hasarı riski yüksek olgularda, steroid yanıtı beklemeden erken

dönemde Plazmaferez (PLEX) veya İmmünadsorpsiyon süreçlerine geçilmesi akson kaybını önlemek adına şarttır.

- **İdame ve Steroid Koruyucu Tedavi:** MOGAD ve AQP4-NMOSD ilişkili posterior/anterior atakların her biri kalıcı nörolojik hasar bırakma riski taşıdığından; bu olgularda standart MS immunomodülatörleri yerine Rituksimab veya Tokilizumab gibi B hücre ve IL-6 hedefli hedefe yönelik biyolojik ajanların seçilmesi gerekmektedir.⁹²

Tablo 2.7. Anterior ve Posterior Optik Nörit Formlarının Karşılaştırmalı Özellikleri⁹⁴

Parametre	Anterior (Pre-laminar) Form	Posterior (Retrobulber) Form
Baskın Anatomik Bölge	Optik disk, pre-laminar miyelinsiz lifler	Orbital, kanaliküler ve intrakraniyal segmentler
Fundoskopik Bulgular	Belirgin optik disk ödemi (Papillit)	Akut dönemde optik disk tamamen normal
Baskın Etiyolojik Spektrum	MOGAD, Perinörit, Enfeksiyöz etkenler	MS, AQP4-NMOSD, CRION
İmmünopatoloji	Humoral/Oligodendrosit hasarı, kılıf inflamasyonu	T hücreli demyelinizasyon veya Astrositopati
MRG Karakteristiği	Sinir kılıfı tutulumu (Perinörit), retrobulber sinir normal olabilir	Retrobulber T2 hiperintensitesi ve kontrast tutulumu
Terapötik Öncelik	Yüksek doz IVMP, etiyolojik/enfeksiyöz tedavi	Yüksek doz IVMP ve erken dönem Plazmaferez (PLEX)

Optik Nörit Geçirmeyen Gözlerde Subklinik Tutulum: Klinik olarak belirgin bir ON atağı geçirmemiş, asemptomatik gözlerde de Retinal OKT incelemeleriyle subklinik düzeyde nörodejenerasyon ve yapısal kayıplar tespit edilebilmektedir.⁹³

Doğrudan optik sinir inflamasyonunun yaşandığı gözde ganglion hücre ve sinir lifi tabakasında 10–20 µm aralığında diffüz bir atrofi gelişirken; klinik olarak tutulmayan gözde izlenen 2–10 µm düzeyindeki incelme, santral sinir sistemindeki (örneğin MS odakları) demiyelinizan plaklardan kaynaklanan *retrograd transsinaptik aksonal dejenerasyon* mekanizmasına dayanmaktadır.⁹³

Bu subklinik kayıpların OKT ile saptanması, hastalığın subklinik yayılımını ve toplam nöronal hasar yükünü değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.⁹³

2.2.9. Optik Nöritte Görsel Fonksiyonlar, Retinal ve Nörogörüntüleme Değerlendirmeleri ile Tanı Algoritmaları

Optik nöropatiler grubunun klinik açıdan en kritik üyelerinden biri olan ON tanısı; hastanın başvuru zamanı, semptomların temporal seyri, nicel görsel fonksiyon testleri ile ileri paraklinik ve retinal görüntüleme yöntemlerinin sentezlenmesiyle konulmaktadır.⁹⁴

2.2.9.1. Görsel Fonksiyon ve Retinal Parametreler

Klinik değerlendirmede optik nöriti primer retinal patolojilerden ve kalıtsal optik nöropatilerden ayıran başlıca fonksiyonel bozukluklar şunlardır:⁹⁵

- **Diskromatopsi:** Retinal hastalıklarda renk algısı uzun süre korunurken ya da kalıtsal durumlarda simetrik seyrederken; optik nöritte daha ilk dönemlerden itibaren belirgin ve kazanılmış bir renk algısı bozukluğu izlenir.
- **Düşük Kontrastlı Görme Keskinliği Kaybı:** Yüksek kontrastlı Snellen eşellerine göre düşük kontrastlı görme keskinliği kaybı çok

daha dramatik bir düşüş gösterir. Bu durum, merkezi görme alanında santral/sekosantral skotom oluşumunun ana nedenidir.

- **Pupilla Işık Refleksi ve RAPD:** İntrinsek duyarlı retinal ganglion hücre yolağındaki iletim bloğu nedeniyle **Rölatif Afferent Pupilla Defekti (RAPD)** gelişir. Tek taraflı veya asimetrik tutulumlarda en değerli klinik tanı kriterlerindendir.
- **Pozitif Görsel Fenomenler (Fotopsi):** Demyelinize aksonlar arasında meydana gelen eptaptik ileti (*ephaptic transmission*) neticesinde hastalarda ışık çakmaları, geometrik şekiller veya parlamalar şeklinde fotopsiler gözlenebilir.⁹⁵

2.2.9.2. Tanı Kriterleri ve Uygulama Algoritması

Optik nörit tanısı; klinik tanı kriterleri (A, B, C) ile paraklinik parametrelerin (OKT, MRG, Biyobelirteçler) entegrasyonu esasına dayanır.^{52,64,96}

Tablo 2.8. Optik Nörit Klinik ve Paraklinik Tanı Kriterleri (Lancet Consensus Panel)⁹⁸

Kategori	Kod	Tanımlama / Kriter Detayı
Klinik Kriterler	A	Göz hareketleriyle artan orbita ağrısı, renk/kontrast görmede azalma ve RAPD ile seyreden tek taraflı (monoküler) subakut görme kaybı.
	B	Ağrısız seyreden, ancak Kriter A'da yer alan tüm diğer görsel fonksiyon bozukluklarını içeren tablo.
	C	Kriter A veya B özelliklerini taşıyan çift taraflı (binoküler) subakut görme kaybı.
Paraklinik Kriterler	OKT	Akut evrede optik disk ödemi/şişliği veya başlangıçtan 3 ay sonra gözler arası mGCIPL farkının %4 (4mm), peripapiller retinal sinir lifi tabakası farkının %5 (5mm) olması.
	MRG	Akut evrede semptomatik optik sinir ve kılıfında gadolinyum tutulumu veya 3 ay sonra sinir içinde intrinsek T2/STIR sinyal artışı.
	Biyobelirteç	Serumda AQP4-IgG, MOG-IgG veya CRMP5-IgG antikor pozitifliği veya BOS'ta intratekal IgG sentezi (Oligoklonal Bant).

Tablo 2.9. Tanı Kategorilerinin Sınıflandırılması ve Uygulama Protokolü⁵²

Tanı Kategorisi	Gerekli Klinik ve Paraklinik Kombinasyonlar
Kesin Optik Nörit	• A + En az 1 paraklinik test pozitifliği • B + Farklı yöntemlerle yapılmış 2 paraklinik test pozitifliği • C + En az biri MRG olmak üzere 2 farklı paraklinik test pozitifliği • <i>Paraklinik imkân yoksa:</i> Akut evrede görülen, tipik fundus bulgusu taşıyan ve doğal seyirle uyumlu A, B veya C tabloları • <i>Retrospektif değerlendirmede:</i> Optik nörit ile uyumlu öyküye eşlik eden pozitif paraklinik test(ler).
Olası Optik Nörit	• Paraklinik testlerin bulunmadığı veya erişilemediği durumlarda net Kriter A varlığı.
Optik Nörit Değil	• Alternatif patolojilere (kırmızı bayraklar / <i>red flags</i>) işaret eden klinik ve paraklinik bulguların mevcudiyeti.

2.2.9.3. Optik Nöritte Yapısal, Mikrovasküler ve Fonksiyonel İlişki

2.2.9.3.1. Retinal Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi Değişiklikleri

Optik nörit (ON) sonrasında gelişen retinal nöroaksonal harabiyetin takibinde peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası ve maküler Ganglion Hücre Kompleksi (GHK / GC IPL) ölçümleri kritik öneme sahiptir. Akut atak sırasında optik diskte gelişen inflamatuvar ödem, peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlık ölçümlerini yalancı bir şekilde yüksek veya normal gösterebilmektedir⁹⁷. Buna karşın maküler bölgede yer alan GHK tabakası akut ödemden etkilenmediği için retrograd aksonal dejenerasyona bağlı gelişen nöronal kaybı ataktan sonraki ilk haftalardan itibaren duyarlı bir şekilde yansıtmaktadır.

Süreç içerisinde her iki tabakada da belirgin atrofi izlense de GHK'deki incelmanın peripapiller retinal sinir lifi tabakasına kıyasla daha erken safhada başladığı; GHK kaybının genellikle ilk 1-3 ay içinde en yüksek hıza ulaşarak 3-6. aylar arasında plato çizdiği bilinmektedir⁹⁵. Peripapiller retinal sinir lifi tabakası 'deki inceltme ise ödemin gerilemesini takiben daha geç dönemde belirginleşmektedir. Özellikle ilk ay içerisinde saptanan erken GHK atrofisinin, hastaların 6. aydaki kalıcı görsel fonksiyon kayıpları ve düşük kontrast görsel keskinlik dereceleri ile peripapiller retinal sinir lifi tabakasına göre daha güçlü bir korelasyon sergilediği gösterilmiştir⁹⁷

2.2.9.3.2. Maküler ve Peripapiller Mikrovasküler Değişiklikler

Optik koherens tomografi anjiyografisi (OKTA) teknolojisinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, ON patofizyolojisinde yalnızca nöroaksonal kayıp değil, mikrovasküler ağdaki dinamik değişiklikler de detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Bu mikrovasküler kayıplar anatomik olarak ağırlıklı olarak yüzeysel vasküler pleksus (SVP) ve derin vasküler pleksus (DVP) katmanlarında perfüzyon yoğunluğunun (*vessel density*) azalması şeklinde izlenmektedir. Optik nöritli gözlerde ve etkilenemeyen karşı gözlerde peripapiller ve parafoveal vasküler yoğunlukları inceleyen Lee ve arkadaşları⁹⁸, akut atağı takip eden süreçte hem peripapiller bölgede hem de maküler parafoveal alanda mikrovasküler perfüzyon azalması geliştiğini saptamışlardır. Söz konusu çalışmada, maküler ve peripapiller mikrovasküler daralmanın yalnızca etkilenen gözle sınırlı kalmayıp subklinik düzeyde karşı gözde de izlenebildiği ve bu durumun retrograd aksonal dejenerasyon ile sekonder vasküler atrofiden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.⁹⁸

Öte yandan, peripapiller koroidal mikrovasküler doku kaybının (CMVD) klinik önemini araştıran Lee ve arkadaşları⁹⁹, ON olgularında peripapiller koroid perfüzyonundaki bozulmanın ve derin mikrovasküler kayıpların kötü görsel prognoz ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, koroidal mikrovasküler kayıp saptanan hastaların takip süreçlerinde daha ağır

bir yapısal ve fonksiyonel kayıp sergilediklerini belirterek, peripapiller mikrovasküler parametrelerin hastalığın seyri ve nihai görme keskinliğini öngörmeye kritik birer prognostik biyobelirteç niteliği taşıdığını değerlendirmişlerdir.⁹⁹

Son dönemde MS ilişkili ON hastalarında yapılan vasküler analizlerde ise Mohamed ve arkadaşları¹⁰⁰, OKTA ile ölçülen peripapiller ve maküler vasküler yoğunluk kayıplarının klinik parametrelerle olan güçlü korelasyonunu ortaya koymuşlardır. Çalışmada, peripapiller ve foveal/parafoveal mikrovasküler perfüzyondaki azalmanın; genişletilmiş özürülük durumu ölçeği (EDSS) skorları, retinadaki sinir lifi tabakası (RSLT) ve ganglion hücre kompleksi (GHK) incelleme dereceleri ile belirgin bir paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Tüm bu veriler ışığında; ON seyrinde maküler ve peripapiller bölgelerde gözlenen mikrovasküler değişikliklerin, dokudaki metabolik gereksinimin azalmasına sekonder gelişen pasif bir süreç olmasının yanı sıra, hastalığın evresini ve klinik şiddetini yansıtan güvenilir nicel parametreler olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁰

2.2.9.3.3. Sinir Sisteminin İnflamatuar Demiyelinizan Hastalıklarında Maküler Duyarlılık ve Retinal Yapı İlişkisi: Mikroperimetri Bulguları

MSS inflammatuar demiyelinizan hastalıkları olan MS, NMOSD ve MOGAD, optik sinir ve retina tutulumlarıyla karakterize immün aracılı nörodejeneratif süreçlerdir. Son yıllarda yapılan retinal görüntüleme çalışmaları, bu hastalıklarda oluşan aksonal ve nöronal kaybın kantitatif değerlendirilmesinde OKT ile birlikte fonksiyonel hassasiyeti mikro-düzeyde ölçen mikroperimetri (fokal foveal/perifoveal retina duyarlılığı) yönteminin kritik bir klinik değer taşıdığını göstermektedir.¹⁰¹

2.2.9.3.4. MS ve Mikroperimetri: Subklinik Hasarın Deteksiyonu

MS olgularında subklinik retinal dejenerasyonun ve fonksiyonel görme kayıplarının saptanmasında mikroperimetrimin hassasiyeti ön plana çıkmaktadır. Rohowetz ve arkadaşları¹⁰² tarafından yapılan çalışmada, geçirilmiş ON öyküsü olmayan MS hastalarında (MS-NON) retina hassasiyeti değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; yüksek kontrastlı görme keskinliği (VA) ve genel görsel alan (Humphrey Visual Field) testleri normal olan MS-NON hastalarında dahi, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla maküler ortalama duyarlılıkta (Mean Sensitivity - MS) anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GCIPL) kalınlıklarındaki incelmanın, mikroperimetri ile ölçülen maküler hassasiyet kaybı ile güçlü bir korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır. Bu bulgular, mikroperimetrimin MS hastalarında optik nörit atağı olmaksızın gelişen erken dönem subklinik nörodejenerasyonu ve fokal retinal fonksiyon kayıplarını tespit etmede, konvansiyonel görme testlerine kıyasla çok daha duyarlı bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁰²

2.2.9.3.5. NMOSD ve Mikroperimetri: Ağır Primer Doku Hasarı

NMOSD olgularında gelişen retina hasarı, MS'e kıyasla daha fokal fakat belirgin derecede yıkıcı özellik sergiler. Akiba ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, NMOSD hastalarında retinal morfoloji (OKT) ve fonksiyonel duyarlılık (mikroperimetri) ilişkisi incelenmiştir. Çalışma bulguları, NMOSD hastalarının gözlerinde (özellikle geçirilmiş ON öyküsü bulunan olgularda) foveal ve fovea çevresi retina duyarlılığında dramatik bir azalma olduğunu göstermiştir. Akiba ve ekibi, NMOSD'deki bu duyarlılık kaybının maküler GCIPL ve RNFL tabakalarındaki şiddetli incelme ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmiştir. MS'ten farklı olarak NMOSD'de gözlenen mikroperimetrik hassasiyet kaybı; astrosit hasarı (Akvaporin-4 ilişkili) ve buna ikincil gelişen masif retinal ganglion hücresi (RGC) kaybının bir yansıması olup, fonksiyonel görme kaybının derinliğini fokal bazda doğrulamaktadır.¹⁰³

2.2.9.3.6. MS, NMOSD ve MOGAD Spektrumunda Mikroperimetrik Değerlendirme ve Klinik Önemi

Retinal mikroperimetri, bu üç hastalık grubunun patofizyolojik ayrımında ve takip süreçlerinde tamamlayıcı bir işlev üstlenmektedir:

1. **MS:** Asemptomatik olgularda dahi subklinik nörodejenerasyonun (retino-kortikal aksonal dejenerasyon) ilk fonksiyonel belirtilerini fokal maküler hassasiyet düşüşü şeklinde verir.¹⁰²
2. **NMOSD:** Şiddetli ve kural olarak “inkomplet” (tam olmayan) iyileşmeyle seyreden ON atakları sonrasında, retinal hassasiyette belirgin ve kalıcı skotom alanları/duyarlılık çöküşleri oluşturur.¹⁰³
3. **MOGAD:** Akut evrede belirgin optik disk ödemi ve papillit ile seyretmesine karşın, hücresel iyileşme kapasitesinin NMOSD'ye kıyasla daha yüksek olması nedeniyle, kronik evredeki mikroperimetrik hassasiyet kayıpları NMOSD kadar ağır seyretemeyebilir. Ancak ataksız progresyondan ziyade relapslarla giden MOGAD klinik tablosunda da tekrarlayan atakların birikimli fokal maküler hasar yapıp yapmadığının takibinde mikroperimetri stratejik bir öneme sahiptir.^{102,103}

Ayrıca, foveal fiksasyon stabilitesini gerçek zamanlı izleyebilme yeteneği sayesinde mikroperimetri, bu hastalıklarda görme keskinliği korunsa dahi hastaların ifade ettiği "kalitesiz görme" veya "okuma güçlüğü" gibi öznel şikayetlerin objektif/kantitatif fizyolojik karşılığını vermektedir.^{102,103}

2.2.9.3.7. Retinal Ganglion Hücre Fonksiyonunun Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi

Optik nörit (ON) seyrinde gelişen retinal ganglion hücresi (RGH) disfonksiyonu ve buna sekonder şekillenen iletim bozuklukları, elektrofizyolojik test yöntemleriyle objektivize edilmektedir. Optik sinir hastalıklarında elektrofizyolojik yöntemlerin klinik değerini inceleyen çalışmalar, vizuel

uyarılmış potansiyellerin (VEP) optik sinirdeki demiyelinizasyonu P100 dalga latansında uzama ile gösterdiğini, ancak RGH somalarının primer ve sekonder fonksiyonel durumunu değerlendirmede Pattern Elektoretinogram (PERG) kayıtlamalarının kritik role sahip olduğunu vurgulamıştır. Söz konusu çalışmalarda, PERG'nin P50 bileşeninin maküler fonksiyonları, N95 bileşeninin ise doğrudan RGH ve aksonal bütünlüğü yansıttığı; ON atağını takiben gelişen retrograd dejenerasyonun N95 dalga genliğinde selektif bir azalmayla seyrettiği bildirilmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak klinik elektrofizyolojinin tanısal kapsamını derleyen literatür, ON olgularında VEP ve PERG'nin kombine kullanımının, iletim bloğu ile aksonal/nöronal kayıp arasındaki ayrımı yapmada ve subklinik RGH hasarını tespit etmede en hassas yaklaşım olduğunu değerlendirmiştir.¹⁰⁴

Optik sinir ve RGH fonksiyonlarının, RGH aksonlarının ve soma katmanının hücresel düzeydeki işlevsel kaybını analiz etmede PERG N95 bileşeninin yanı sıra fokal ve tam alan Fotopik Negatif Yanıt (PhNR) parametrelerinin de yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, PhNR genliğindeki gerilemenin RGH ve iç retina tabakalarındaki nörodejenerasyonu doğrudan yansıttığını ve bu elektrofizyolojik biyobelirteçlerin yapısal OKT parametreleriyle yüksek paralellik gösterdiğini belirtmişlerdir. İnflamatuvar retinal ve optik sinir hastalıklarında oftalmik elektrofizyoloji uygulamalarını inceleyen güncel derlemeler ise, akut ve kronik ON evrelerinde elektrofizyolojik testlerin hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtını izlemedeki klinik önemini ortaya koymuşlardır. Çalışmalarda, aksonal hasar gelişmeden önceki erken dönemde dahi PERG ve PhNR yanıtlarındaki bozulmanın RGH disfonksiyonunu ortaya koyduğu, dolayısıyla elektrofizyolojik değerlendirmelerin ON seyrinde nörodejeneratif sürecin takibi ve nihai görsel fonksiyon kaybının öngörülmesi açısından vazgeçilmez birer nicel parametre olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁴

2.2.9.3.8. Yapısal, Mikrovasküler ve Fonksiyonel Parametreler Arasındaki İlişki

Optik nörit (ON) seyrinde gelişen doku harabiyetinin tam olarak anlaşılabilmesi; yapısal atrofi, mikrovasküler perfüzyon kayıpları (OKTA) ve fonksiyonel parametreler (görme keskinliği, düşük kontrast duyarlılığı, görme alanı ve elektrofizyoloji) arasındaki dinamik etkileşimlerin çok yönlü değerlendirilmesini gerektirmektedir. Nöro-oftalmolojide yapı-fonksiyon korelasyonunu inceleyen literatür, ON seyrinde gözlenen RSLT ve GHK atrofisi ile maküler ve peripapiller vasküler yoğunluk kayıpları arasında yüksek derecede doğrusal bir ilişki bulunduğunu vurgulamaktadır. Yapısal doku kaybı ile mikrovasküler daralma arasındaki bu birleşik hasarın; hastaların görme keskinliği, düşük kontrast duyarlılığı ve görme alanı indekslerindeki gerilemeyi öngörmede güçlü birer biyobelirteç niteliği taşıdığı değerlendirilmektedir.¹⁰⁵

Yapısal ve mikrovasküler parametrelerin klinik fonksiyonel kayıplarla ilişkisini destekleyen çalışmalar, peripapiller ve maküler vasküler daralmanın RSLT ve GHK incelmeleriyle paralel seyrettiğini ve bu durumun hastaların görme alanı ve renkli görme kayıplarıyla doğrudan korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Nitekim yapısal kayıp ile elektrofizyolojik fonksiyon arasındaki ilişkiyi ele alan araştırmalarda, GHK ve RSLT kalınlıklarındaki azalmanın PERG N95 genlik düşüşü ve PhNR kayıpları ile paralellik sergilediği saptanmıştır.¹⁰⁵

Etiyolojik süreçlerin bu ilişkiye etkisini araştıran güncel veriler ise, MS ve NMOSD kaynaklı ON olgularında RSLT/GHK atrofisi ile derin koroidal mikrovasküler kayıplar arasındaki ilişkinin farklılık gösterebildiğini, ancak her iki grupta da mikrovasküler ve yapısal harabiyetin şiddetinin kalıcı görsel fonksiyon yetersizlikleriyle doğrudan ilişkili olduğunu belirlemiştir. Tüm bu veriler bütüncül olarak ele alındığında; ON seyrinde yapısal, mikrovasküler ve fonksiyonel parametrelerin bir arada değerlendirilmesinin, klinik evreleme ve prognozun öngörülmesi açısından gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.⁹⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun SBA 25/881 araştırma numaralı ve 2026/02-39 karar numaralı etik kurul onayı ile Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Nörooftalmoloji Birimi ile Nöroloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen MS, NMOSD ve MOGAD tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol bireyleri dahil edilmiştir.

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu araştırma, MSS'nin demiyelinizan hastalıklarında optik sinir, retina ve retinal mikrovasküler mimaride meydana gelen nörodejeneratif ve vasküler değişiklikleri kesitsel ve nicel olarak inceleyen karşılaştırmalı bir klinik çalışmadır. Çalışma kapsamında olguların nörooftalmolojik muayene bulguları ile OKT, OKTA, MP ve PERG ölçümleri aynı çalışma dönemindeki kesitsel değerlendirme kapsamında analiz edilmiştir.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya toplam 191 hasta (382 göz) dahil edilmiştir. Hastalar nörolojik tanı kriterlerine ve gözlerin klinik ON geçirme durumlarına göre sınıflandırılmıştır.

3.2.1. Multipl Skleroz Grubu

Nöroloji Kliniği tarafından güncel McDonald Tanı Kriterleri'ne göre kesinleşmiş Multipl Skleroz (MS) tanısı alan olguların gözleri bu grupta incelenmiştir (n = 144 göz).

3.2.2. NMOSD Grubu

International Panel for NMO Diagnosis (IPND) kriterlerine göre NMOSD tanısı konulmuş hastaların gözleri bu grupta yer almaktadır.

3.2.3. MOGAD Grubu

Uluslararası MOGAD tanı kriterleri çerçevesinde serum MOG-IgG antikoru pozitifliği doğrulanmış MOGAD tanılı hastaların gözlerinden oluşmaktadır.

3.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubu

Oküler, nörolojik veya sistemik herhangi bir hastalığı bulunmayan, çalışma grubundaki hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı bireylerin gözleri (n = 168 göz) referans değerleri oluşturmak amacıyla dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Nöroloji Kliniği tarafından kesinleşmiş MS, NMOSD veya MOGAD tanısına sahip olmak ya da sağlıklı kontrol grubunda yer almak,
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin (EİDGK) %60 (Snellen echelinde 0.6) veya üzerinde olması,
- Tetkik kalite standartlarını karşılamak:
 - o OKT/OKTA ölçümlerinde Sinyal Kalite İndeksi (SQI) 6/10 ve belirgin hareket artefaktı içermemek,
 - o Mikroperimetride fiksasyon stabilitesinin P1 + P2 %75 olması,

- o PERG çekimlerinde cihaz standartlarına uygun tekrarlanabilirlik sağlamak.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

- Retina veya optik sinir perfüzyonunu etkileyebilecek Diabetes Mellitus, Sistemik Hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olmak,
- Glokom, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD), Diyabetik Makula Ödemi, Retinal Damar Tıkanıklığı veya Üveit gibi ek oküler/retinal hastalıkların bulunması,
- Görüntüleme kalitesini düşüren ileri derecede media opasitelerinin (katarakt vb.) mevcudiyeti,
- Geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü.

3.4. Demografik Ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tüm olguların tıbbi arşiv kayıtlarından yaş, cinsiyet, hastalık süresi (yıl), EDSS (Expanded Disability Status Scale) skorları, kullandıkları immünomodülatör/immünsüpresif tedaviler ve atak öyküleri kaydedilmiştir.

3.5. Optik Nörit Öyküsünün Değerlendirilmesi

Demyelinizan hastalıklarda optik sinir ve retina katmanlarındaki nöronal/vasküler hasarın kademeli bir spektrum oluşturduğu ilkesinden hareketle gözler klinik ON öyküsüne göre 4 kategoride değerlendirilmiştir:

1. **ON+ Grubu (n = 130 göz):** Klinik olarak doğrulanmış ON atağı öyküsü bulunan ve maksimum nöronal/vasküler/fonksiyonel hasar beklenen gözler.
2. **ON geçirmiş hastaların karşı gözü Grubu (n = 38 göz):** Bireysel düzeyde tek taraflı ON+ atağı geçirmiş hastaların klinik olarak

etkilenmemiş görünen karşı gözleri (subklinik tutulum olasılığını değerlendirmek amacıyla).

3. **Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler Grubu (n = 46 göz):** Özgeçmişinde hiçbir ON atağı öyküsü bulunmayan, ancak MSS 'deki demiyelinizan hastalık sürecine maruz kalmış gözler.
4. **Kontrol Grubu (n = 168 göz):** Sağlıklı bireylerin referans gözleri.

3.6. Oftalmolojik Muayene

3.6.1. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

Tüm olguların EİDGK değerlendirmesi Snellen eşeli ile yapılmış ve istatistiksel analizler için logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) birimine dönüştürülmüştür.

3.6.2. Ön Segment ve Fundus Muayenesi

Biyomikroskopik ön segment incelemesi ve dilateli fundoskopik muayene ile optik disk solukluğu, çukurluk/rim oranı, makula yapısı ve retinal damar kılıflanmaları değerlendirilmiştir.

3.6.3. Pupilla Muayenesi ve Rölatif Afferent Pupilla Defekti Değerlendirmesi

Işık refleksi ve sallanan fener testi (*swinging flash-light test*) ile optik sinir iletim bozukluğunun göstergesi olan Rölatif Afferent Pupilla Defekti (RAPD) varlığı/yokluğu ve derecesi kaydedilmiştir.

3.7. Optik Koherens Tomografi (Okt) Değerlendirmesi

Çekimler Spektral Domain OKT (Spectralis OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.7.1. Peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası Ölçümleri

Optik sinir başı çevresinde 3.45 mm çaplı dairesel tarama protokolü kullanılarak ortalama peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası kalınlığı ve kadran bazlı (temporal, superior, inferior, nazal) kalınlıklar ölçülmüştür.

3.7.2. Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka Ölçümleri

Maküler alanda Gangliyon Hücre Tabakası ve İç Pleksiform Tabaka bileşiminden oluşan Gangliyon Hücre Kompleksi (GCL+IPL) kalınlığı hassas katman segmentasyonu yazılımı ile analiz edilmiştir.

3.7.3. Maküler Kalınlık Ölçümleri

20x20 derecelik alanı kapsayan tarama protokolü ile Santral Makula Kalınlığı (SMK) ve ETDRS ızgarasına göre maküler hacim/kalınlık parametreleri kaydedilmiştir.

3.8. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (Okta) Değerlendirmesi

3.8.1. Yüzeyel Kapiller Pleksus Parametreleri

Maküler 3 mm veya 6 mm alanlarda Yüzeyel Kapiller Pleksus (SCP) vasküler yoğunluğu (VD, %) hesaplanmıştır.

3.8.2. Derin Kapiller Pleksus Parametreleri

İç nükleer tabaka ile dış pleksiform tabaka arasında yer alan Derin Kapiller Pleksus (DCP) vasküler yoğunluğu (%) ve perfüzyon alanları analiz edilmiştir.

3.8.3. Peripapiller Mikrovasküler Parametreler

Optik sinir başı merkezli 4.5mm taramalarda Radial Peripapiller Kapiller (RPC) ağın kapiller vasküler yoğunluğu değerlendirilmiştir.

3.8.4. Vasküler Yoğunluk ve Morfolojik Damar İndeksleri

Damar ağının morfolojik niteliklerini gösteren vasküler iskelet yoğunluğu (*vessel skeleton density*), damar çap indeksi ve fraktal boyut/kompleksite indeksleri kaydedilmiştir.

3.9. Maküler Görme Alanı Testi (Mikroperimetri) Değerlendirmesi

3.9.1. Ortalama Maküler Duyarlılık

Mikroperimetri cihazı ile santral 10° veya 20°'lik maküler alanda belirlenen test noktalarında retinal duyarlılık (eşik değeri, dB) ölçülmüş ve Ortalama Retinal Duyarlılık (MS) hesaplanmıştır.

3.9.2. Fiksasyon Stabilitesi

Eye-tracking (göz takip) sistemi aracılığıyla test boyunca hastanın fiksasyon noktası izlenmiş; P1 (2° yarıçaplı alan içindeki fiksasyon yüzdesi) ve P2 (4° yarıçaplı alan içindeki fiksasyon yüzdesi) değerleri toplanarak fiksasyon stabilitesi (P1+P2 %75) belirlenmiştir.

3.9.3. Test Güvenilirlik Parametreleri

Yanlış pozitif/negatif yanıt oranları ve fiksasyon kayıp indeksleri göz önüne alınarak testin güvenilirliği doğrulanmıştır.

3.10. Patern Elektoretinografi (Perg) Değerlendirmesi

ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) standartlarına uygun olarak transient PERG protokolü uygulanmıştır.

3.10.1. P50 Latans ve Amplitüd Değerleri

Retina pigment epiteli ve fotoreseptör/bipolar hücre etkileşimini yansıtan P50 dalgasının tepe latansı (milisaniye, ms) ve P50 amplitüdü (mm) ölçülmüştür.

3.10.2. N95 Latans ve Amplitüd Değerleri

Retinal gangliyon hücrelerinin fonksiyonel ve elektriksel aktivitesini doğrudan gösteren N95 dalgasının tepe latansı (ms) ve N95 amplitüdü (mm) kaydedilmiştir.

3.10.3. N95/P50 Oranı

Gangliyon hücre fonksiyonunun selektif kaybını değerlendirmek amacıyla N95 amplitüdünün P50 amplitüdüne oranı (N95/P50) hesaplanmıştır.

3.11. Veri Seti Oluşturulması Ve Eksik Veri Yönetimi

Klinik, demografik, OKT, OKTA, mikroperimetri ve PERG verileri standart bir veri tabanına işlenmiştir.

Eksik Veri Yönetimi: OKTA görüntülerinde hareket artefaktı veya yetersiz sinyal kalitesi saptanan durumlar ilgili parametre için eksik veri olarak işlenmiştir. GEE modeli, her parametre için mevcut gözlemleri kullanarak tahmin yapar; bir parametredeki eksiklik diğer parametrelerin modelini etkilemez (Tamamen Rastgele Eksiklik, MCAR varsayımı). Tekrarlı ölçüm korelasyon analizinde (rmcorr) ise yalnızca her iki değişken için tam gözlemi

bulunan bireyler dahil edilmiş ve analiz edilen göz sayıları (n) her parametre çifti için ayrıca raporlanmıştır.

3.12. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Python programlama dili (sürüm 3.10) kullanılarak gerçekleştirilmiş; veri işleme için pandas (sürüm 2.0) ve numpy (sürüm 1.24) kütüphanelerinden yararlanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ olarak belirlenmiştir.

3.12.1. Örneklem ve Gruplar

Çalışmaya toplam 191 hasta (382 göz) dahil edilmiştir. Gözler dört kategoriye ayrılmıştır: *ON+* (ON geçirmiş göz, n = 130), *ON geçirmiş hastaların karşı gözü* (ON+ hastasının karşı gözü, n = 38), *demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler* (ON öyküsü bulunmayan demiyelinizan hastalık gözü, n = 46) ve *Kontrol* (sağlıklı bireyler, n = 168).

Her hastadan iki göz ölçümü alındığından, gözler birbirinden bağımsız değildir. Bilateral veri yapısında standart bağımsız örneklem testlerinin uygulanması korelasyon yapısını göz ardı ederek standart hata değerlerini düşük tahmin etmekte ve tip-I hata oranını artırmaktadır.^{106,107} Bu nedenle tüm analizlerde hasta düzeyinde kümeleme esas alınmıştır.

Bu dört kategorinin belirlenmesinde hasarın kademeli bir *spektrum* oluşturduğu ilkesi esas alınmıştır: Kontrol grubu referans düzeyi temsil ederken, demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler gözler ON öyküsü olmaksızın yalnızca demiyelinizan hastalık sürecine maruz kalmış gözleri; ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözler ON+ hastasının klinisyen açısından etkilenmemiş görünen karşı gözünü (subklinik tutulum olasılığını sınamak amacıyla); ON+ gözler ise klinik optik nöriti doğrulanmış ve maksimum nöronal hasar beklenen gözleri temsil etmektedir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: OKT sinyal kalite indeksi $\geq 6/10$, mikroperimetri fiksasyon stabilitesi $P1+P2 \geq \%75$ ve PERG tekrarlanabilirlik standardını karşılayan ölçümler analize dahil edilmiştir. Ciddi media opasitesi, glokom tanısı, maküla hastalığı (diyabetik maküla ödemi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu vb.) veya ölçümü etkileyecek oküler cerrahi öyküsü olan gözler dışlanmıştır. OKTA görüntülerinde hareket artefaktı veya yetersiz sinyal kalitesi saptanan durumlar ilgili parametre için eksik veri olarak işlenmiştir.

Eksik veri yönetimi: GEE, her parametre için mevcut gözlemleri kullanarak tahmin yapar; bir parametredeki eksiklik diğer parametrelerin modelini etkilemez. Bu yaklaşım, eksikliklerin cihaz kalite filtrelerinden kaynaklandığı varsayımıyla (tamamen rastgele eksiklik, MCAR) tutarlıdır. Tekrarlı ölçüm korelasyon analizinde (rmcorr) yalnızca her iki değişken için tam gözlem bulunan bireyler dahil edilmiş; analiz edilen göz sayısı (n) her parametre çifti için ayrıca raporlanmıştır.

3.12.2. Genelleştirilmiş Tahminleme Denklemleri (GEE)

Grup karşılaştırmaları için *Genelleştirilmiş Tahminleme Denklemleri (GEE)* kullanılmıştır^{108,109}. GEE, bilateral göz verisinde birim düzeyinde (göz) ölçümleri küme düzeyinde (hasta) korelasyonu hesaba katarak popülasyon ortalamasındaki farkı marjinal model çerçevesinde tahmin etmektedir.

Model spesifikasyonu: Bağımlı değişken (y) ~ Göz kategorisi + Yaş + Cinsiyet. Hata dağılımı Gaussian (normal) aile olarak tanımlanmış; çalışma korelasyon yapısı *değişebilir (exchangeable)* olarak belirlenmiştir. Bu yapı, aynı hastaya ait iki gözün ortak bir korelasyon katsayısıyla birbirine bağlı olduğunu varsayar. Küme değişkeni olarak hasta kimlik numarası (HASTA_ID) kullanılmış; referans kategori Kontrol grubu seçilmiştir. Standart hatalar *sandviç (robust)* yöntemiyle hesaplanmıştır; bu yaklaşım artıkların normal dağılım varsayımından sapması durumunda bile geçerli popülasyon düzeyinde çıkarım sağlamakta, dolayısıyla sonuçlar dağılım sapmasına karşı

dayanaklıdır. Tüm analizler statsmodels kütüphanesi (sürüm 0.14) aracılığıyla yürütülmüştür ¹¹⁰.

Regresyon katsayısı (β), ilgili grubun kontrol grubuna kıyasla ölçüm ortalamasındaki farkı ifade etmektedir. Modelin genel anlamlılığı, tüm göz kategorisi katsayılarını eş zamanlı olarak sıfıra eşitleyen *Wald testi* ile değerlendirilmiştir.

Bu tercih, aynı hastaya ait iki gözün eşit bir korelasyon katsayısıyla birbirine bağlı olduğu varsayımına dayanmaktadır. Bilateral veride cluster boyutu sabit ($n = 2$) olduğundan yapılandırılmamış (unstructured) korelasyon matrisi aşırı parametreleşmeye yol açacak; exchangeable yapı ise biyolojik açıdan daha savunulabilir ve istatistiksel olarak daha tutumlu bir yaklaşım sunmaktadır. Yaş (sürekli) ve cinsiyet (ikili: 1 = kadın, 0 = erkek) tüm modellerde kovaryat olarak yer almış; böylece gruplar arasındaki cinsiyet ve yaş dağılımı farklılıklarının grup katsayılarını karıştırmayı önlenmiştir.

3.12.3. Çoklu Karşılaştırma Düzeltmeleri

Her cihaza ait parametre grubu bağımsız bir test ailesi olarak ele alınmış; cihaz başına *Bonferroni* düzeltmesi uygulanmıştır¹¹¹. Bu yaklaşım, cihaz başına tip-I hata oranını $\alpha = 0,05$ düzeyinde tutmaktadır. OKTA parametrelerinin keşifsel niteliği göz önüne alınarak ek olarak tüm 30 parametre üzerinden *Benjamini-Hochberg Yanlış Keşif Oranı (FDR)* düzeltmesi de uygulanmıştır¹¹². FDR-düzeltilmiş $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.12.4. Etki Büyüklüğü

Klinik önemi değerlendirmek amacıyla GEE ortamına uyarlanmış Cohen'in d etki büyüklüğü tahmini hesaplanmıştır: $d = \beta / SD_{Kontrol}$. Kontrol grubunun ham standart sapması referans alınmıştır. d değerleri 0,2–0,5 arası küçük, 0,5–0,8 arası orta, $> 0,8$ büyük etki olarak yorumlanmıştır ¹¹³.

3.12.5. Tanıya Göre Kontrol Referans Analizleri

Çalışma gruplarındaki ON+ ve ON geçirmiş hastaların karşı gözlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması amacıyla iki ayrı GEE analizi yürütülmüştür. Bu analizlerde temel referans kategorisi kontrol grubu olarak belirlenmiş; MS, NMO ve anti-MOG tanı gruplarının her biri ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. ON+ gözler için yürütülen analizde küme değişkeni olarak her hastanın tüm göz ölçümleri bir arada ele alınmış, ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözler için yürütülen analizde ise yalnızca klinik nörit geçirmemiş gözler dahil edilmiştir. Her iki analizde de çalışma grubundaki ile aynı kovaryanlar (yaş, cinsiyet, hastalık süresi) kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma düzeltilmesi, ölçüm aile gruplarına göre (MP÷5, OKT÷7, ONH÷10, MAC÷5, PERG÷3) Bonferroni yöntemiyle uygulanmıştır.

3.12.6. Tanıya Göre Alt Grup Analizleri

Çalışma grubundaki hastalar tanılarına göre (MS, NMO, anti-MOG) karşılaştırılmıştır. Bu analizde Kontrol grubu dışlanmış; GEE modeline göz kategorisi kovaryat olarak eklenmiştir. *MS referans kategori* olarak seçilmiş; NMO ve anti-MOG katsayıları MS'e kıyasla yorumlanmıştır. Ek olarak yalnızca ON+ gözleri kapsayan bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir.

Bu tercihin gerekçesi iki boyutludur: (i) istatistiksel gerekçe: MS, örneklemin en büyük tanı grubunu oluşturmakta ($n = 144$ göz) ve referans kategorinin istatistiksel stabilitesi için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip bulunmaktadır; (ii) klinik gerekçe: MS, ülkemizde ve dünyada en sık görülen MSS demiyelinizan hastalığıdır; NMO ve anti-MOG hastalığının MS'den ne ölçüde farklılaştığı ise çalışmanın odak sorularından biridir. Anti-MOG grubunun sınırlı örneklem büyüklüğü (ölçüm kalitesi filtresi sonrası parametreye göre $n = 11-14$ göz arasında değişmektedir) göz önünde bulundurulduğunda, bu grup için bulgular keşifsel nitelikte değerlendirilmeli ve doğrulayıcı çalışmalarla desteklenmelidir.

3.12.7. Yapısal-Fonksiyonel Korelasyon Analizleri

Yapısal (OKT, OKTA) ve fonksiyonel (mikroperimetri, Patern ERG) ölçümler arasındaki ilişki tekrarlı ölçüm korelasyonu (rmcorr) yöntemiyle incelenmiştir. Bu ANCOVA tabanlı teknik, her bireyin sabit kesişim katsayısını modelleyerek bireyler arası farklılıkları istatistiksel olarak uzaklaştırmakta ve bireyler içi ortak eğimi (within-person slope) tahmin etmektedir. Analizler pingouin kütüphanesi (sürüm 0.5.4) aracılığıyla yürütülmüştür. Korelasyonlar için Benjamini-Hochberg FDR düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen tanı gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. MS (n = 72), NMO (n = 28) ve anti-MOG (n = 7) hasta grupları ile kontrol grubu (n = 84) analize dahil edilmiştir.

Tablo 4.1. Tanı gruplarına göre demografik özellikler

Tanı Grubu	n	Yaş Ort±SS	Yaş Med [Q1–Q3]	Kadın, n (%)
MS	72	37,9±10,9	37,5 [29,0–46,0]	59 (%81,9)
NMO	28	45,4±13,8	49,0 [33,5–52,0]	19 (%67,9)
MOGAD	7	47,6±18,1	43,0 [40,0–59,5]	4 (%57,1)
Kontrol	84	44,3±12,4	45,0 [36,0–53,0]	56 (%66,7)

Ort: ortalama; **SS:** standart sapma; **Med:** medyan; **Q1:** birinci çeyreklik; **Q3:** üçüncü çeyreklik. **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.1'de görüldüğü üzere, tanı grupları arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,007, Kruskal-Wallis testi). Post-hoc Mann-Whitney analizinde (Bonferroni düzeltmeli) bu farkın yalnızca MS ile Kontrol grubu arasında anlamlı olduğu görülmüştür (p_Bonf = 0,015). MS grubu diğer tanı gruplarına kıyasla belirgin biçimde daha genç bir yaş dağılımına sahiptir (ortalama 37,9±10,9 yıl). Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,148). Tüm gruplarda kadın hasta oranı çoğunluğu oluşturmuştur (%57,1–%81,9).

4.2. Mikroperimetri Bulguları

MP parametrelerine ilişkin GEE sonuçları Tablo 4.2'de sunulmuştur. Ortalama retinal eşik değeri, kontrol grubuna kıyasla ON+ gözlerinde -4,36 dB ve ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde -3,11 dB azalmış; demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde ise daha sınırlı bir azalma gözlenmiştir (tüm veriler için p<,001).

Tablo 4.2. MP parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları

Parametre	Kontrol (Ort $\pm$ SD)	ON+ (Ort $\pm$ SD)	ON geçirmiş hastaların karşı gözü (Ort $\pm$ SD)	Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (Ort $\pm$ SD)	p genel	p Bonf.
Ortalama Eşik (dB)	26,8 $\pm$ 2,2	22,9 $\pm$ 5,9 *	24,3 $\pm$ 4,9 *	25,4 $\pm$ 2,2 *	<,001	<,001
BCEA 63% Alan ($^{\circ 2}$)	3,5 $\pm$ 5,9	3,1 $\pm$ 5,1	3,7 $\pm$ 5,3	6,4 $\pm$ 13,8	,570	>,999
BCEA 95% Alan ($^{\circ 2}$)	10,5 $\pm$ 17,7	9,3 $\pm$ 15,2	11,2 $\pm$ 15,8	21,1 $\pm$ 42,9	,491	>,999
Fiksasyon P1 (%)	88,4 $\pm$ 17,9	84,6 $\pm$ 21,8 *	80,1 $\pm$ 24,4	76,1 $\pm$ 31,5 *	,037	,183
Fiksasyon P2 (%)	95,5 $\pm$ 9,3	94,1 $\pm$ 11,3	92,2 $\pm$ 12,7	88,1 $\pm$ 21,1	,090	,449

Ort: ortalama; **SD:** standart sapma; **p (genel):** GEE Wald testi; **p (Bonf.):** Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: Kontrol grubuna göre $p < ,05$ **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Ortalama Eşik değeri, kontrol olgularında $26,8 \pm 2,2$ dB, ON+ gözlerde $22,9 \pm 5,9$ dB, ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde $24,3 \pm 4,9$ dB ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde $25,4 \pm 2,2$ dB idi. Bonferroni düzeltmesi sonrasında gruplarının tümünde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır (tüm zamanlarda $p < ,001$). Bu durumun, demiyelinizan hastalığı olan olgularda subklinik tutulumu yansıttığı düşünülmektedir. BCEA 63% Alan ve BCEA 95% Alan parametrelerinde gruplar arasında Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Fiksasyon P1 oranı genel karşılaştırmada sınırda anlamlı bulunmuş ($p = ,037$); ancak Bonferroni düzeltmesi sonrasında bu anlamlılık korunmamıştır ($p = ,183$).

Tablo 4.2'de görüldüğü üzere, GEE analizinde Ortalama Eşik değeri, Kontrol grubuna kıyasla ON+ grubunda ($\beta = -4,36$, $p < ,001$, $d = -2,02$), ON geçirmiş hastaların karşı gözleri grubunda ($\beta = -3,11$, $p < ,001$) ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda ($\beta = -1,57$, $p < ,001$) anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Fiksasyon P1 oranı ON+ grubunda ($\beta = -6,63$, $p = ,023$) ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda ($\beta = -13,19$, $p = ,039$) anlamlı azalma göstermiştir. BCEA alanı ve Fiksasyon P2 oranı için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

4.3. OKT Bulguları

OKT parametrelerine ilişkin bulgular tablo 4.3'te sunulmuştur. GCL+IPL ve ortalama RNFL kalınlıkları ON+ gözlerinde belirgin biçimde azalmış; ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde daha az belirgin olmakla birlikte anlamlı inceltme gözlenmiştir. Santral subfoveal kalınlık ON+ ve ON geçirmiş hastaların karşı gözleri gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır; demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda ham p değeri eşiği geçmiş olmakla birlikte Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşılamamıştır ($p_{\text{Bonf}} = 0,239$).

Tablo 4.3. OKT parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları

Parametre	Kontrol (Ort $\pm$ SD)	ON+ (Ort $\pm$ SD)	ON geçirmiş hastaların karşı gözü (Ort $\pm$ SD)	Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (Ort $\pm$ SD)	p (genel)	p (Bonf.)
GCL+IPL Kalınlığı (μm)	82,2 $\pm$ 3,8	65,0 $\pm$ 13,9 *	75,0 $\pm$ 15,0 *	79,9 $\pm$ 9,8	<,001	<,001
Santral Subfoveal Kalınlık (μm)	258,4 $\pm$ 17,9	233,8 $\pm$ 22,2 *	238,5 $\pm$ 22,6 *	247,5 $\pm$ 23,7	<,001	<,001
Ort. RNFL Kalınlığı (μm)	95,2 $\pm$ 9,3	72,6 $\pm$ 18,2 *	85,4 $\pm$ 14,5 *	88,8 $\pm$ 11,5 *	<,001	<,001
RNFL Superior (μm)	119,3 $\pm$ 13,1	92,1 $\pm$ 25,6 *	106,7 $\pm$ 22,5 *	113,2 $\pm$ 15,0	<,001	<,001
RNFL İnferior (μm)	123,0 $\pm$ 16,1	91,2 $\pm$ 29,4 *	111,3 $\pm$ 25,8 *	116,5 $\pm$ 22,0	<,001	<,001
RNFL Nazal (μm)	71,9 $\pm$ 10,4	59,6 $\pm$ 15,6 *	63,6 $\pm$ 15,4 *	66,0 $\pm$ 13,1	<,001	<,001
RNFL Temporal (μm)	68,1 $\pm$ 11,0	47,8 $\pm$ 13,0 *	60,0 $\pm$ 19,5 *	60,1 $\pm$ 12,1 *	<,001	<,001

Ort: ortalama; **SD:** standart sapma; **p (genel):** GEE Wald testi; **p (Bonf.):** Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: Bonferroni düzeltmesi sonrasında kontrol grubuna göre $p < ,05$ **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.3'de görüldüğü üzere, GCL+IPL kalınlığı ve tüm RNFL parametrelerinde (ortalama, superior, inferior, nazal, temporal), ON+ ve ON geçirmiş hastaların karşı gözleri gruplarında kontrol grubuna kıyasla Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı düzeyde azalma gözlemlenmiştir (tüm $p < ,001$). Santral subfoveal kalınlık da bu gruplarda belirgin biçimde düşük saptanmıştır (ON+: 233,8 $\pm$ 22,2 μm ; ON geçirmiş hastaların karşı gözü: 238,5 $\pm$ 22,6 μm ; Kontrol: 258,4 $\pm$ 17,9 μm). Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda yalnızca Ortalama RNFL ve RNFL temporal parametrelerinde Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır; Santral Subfoveal, RNFL Superior ve RNFL Nazal parametreleri düzelme sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır.

4.4. OKTA-ONH Bulguları

Optik sinir başı çevresindeki retinal kapiller pleksus (RPC) parametrelerine ilişkin bulgular tablo 4.4'te sunulmuştur. RPC persentil değerleri ON+ gözlerinde tüm sektörlerde anlamlı olarak azalmış; akım değerleri benzer bir patern sergilemiştir.

Tablo 4.4. OKTA-ONH parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları

Parametre	Kontrol (Ort $\pm$ SD)	ON+ (Ort $\pm$ SD)	ON geçirmiş hastaların karşı gözü (Ort $\pm$ SD)	Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (Ort $\pm$ SD)	p (genel)	p (Bonf.)
RPC Superior Persentil	42,5 $\pm$ 2,1	40,0 $\pm$ 4,6 *	41,1 $\pm$ 3,1 *	41,9 $\pm$ 2,3	<,001	<,001
RPC Superior Akım	0,4 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0	<,001	<,001
RPC İnfierior Persentil	43,9 $\pm$ 2,5	41,0 $\pm$ 5,3 *	43,0 $\pm$ 2,9 *	44,4 $\pm$ 2,5	<,001	<,001
RPC İnfierior Akım	0,4 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0	<,001	<,001
RPC Nazal Persentil	42,8 $\pm$ 2,5	40,9 $\pm$ 3,3 *	42,3 $\pm$ 2,5 *	41,8 $\pm$ 2,5 *	<,001	,002
RPC Nazal Akım	0,4 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,1 *	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0	<,001	<,001
RPC Temporal Persentil	46,5 $\pm$ 2,7	43,4 $\pm$ 4,0 *	46,1 $\pm$ 4,0	46,1 $\pm$ 2,7	<,001	<,001
RPC Temporal Akım	0,4 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,1 *	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0	<,001	<,001
RPC Dış Bölge Persentil	43,9 $\pm$ 1,5	41,3 $\pm$ 3,6 *	43,1 $\pm$ 2,5 *	43,4 $\pm$ 1,6	<,001	<,001
RPC Dış Bölge Akım	0,4 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0 *	0,4 $\pm$ 0,0	<,001	<,001

Ort: ortalama; **SD:** standart sapma; **p (genel):** GEE Wald testi; **p (Bonf.):** Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: Kontrol grubuna göre $p <,05$ **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.4'de görüldüğü üzere, OKTA-ONH ile ölçülen tüm RPC parametrelerinde (hem persentil hem akım değerleri), ON+ grubunda Kontrol grubuna kıyasla Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı düzeyde azalma gözlemlenmiştir (tüm $p \leq,002$). ON geçirmiş hastaların karşı gözleri grubunda da büyük çoğunlukta RPC persentil ve akım parametreleri anlamlı farklılık göstermiştir; demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda ise yalnızca RPC Nazal Persentil istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p =,002$).

4.5. OKTA-Makula Bulguları

Makula OKTA parametrelerine ilişkin bulgular Tablo 4.5'te sunulmuştur. Derin ve yüzeysel kapiller pleksus damar yoğunlukları ile perfüzyon değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5. OKTA-Makula parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları

Parametre	Kontrol (Ort $\pm$ SD)	ON+ (Ort $\pm$ SD)	ON geçirmiş hastaların karşı gözü (Ort $\pm$ SD)	Demyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (Ort $\pm$ SD)	p (genel)	P (Bonf.)
Derin Damar Yoğunluğu	143,1 $\pm$ 14,5	137,6 $\pm$ 18,9 *	138,5 $\pm$ 18,4 *	139,5 $\pm$ 17,6	,073	,365
Derin Perfüzyon	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,0	,830	>,999
Koriokapillaris Damar Yoğunluğu	138,1 $\pm$ 11,4	137,7 $\pm$ 18,2	138,8 $\pm$ 16,1	138,5 $\pm$ 16,5	,946	>,999
Koriokapillaris Perfüzyon	0,3 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,0	,376	>,999
Yüzeysel Damar Yoğunluğu	14,5 $\pm$ 2,9	12,0 $\pm$ 3,8 *	13,4 $\pm$ 3,8 *	13,0 $\pm$ 3,7 *	<,001	<,001

Ort: ortalama; **SD:** standart sapma; **p (genel):** GEE Wald testi; **p (Bonf.):** Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: Kontrol grubuna göre $p < ,05$. **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.5'te görüldüğü üzere, OKTA-Makula parametreleri arasında yalnızca Yüzeysel Damar Yoğunluğu, Bonferroni düzeltmesi sonrasında tüm hasta gruplarında Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (ON+: 12,0 $\pm$ 3,8; ON geçirmiş hastaların karşı gözü: 13,4 $\pm$ 3,8; demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler: 13,0 $\pm$ 3,7; Kontrol: 14,5 $\pm$ 2,9; tüm $p < ,001$). Derin Damar Yoğunluğu, Derin Perfüzyon, Koriokapillaris Damar Yoğunluğu ve Koriokapillaris Perfüzyon parametrelerinde Bonferroni düzeltmesi sonrasında gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

4.6. Patern ERG Bulguları

PERG parametrelerine ilişkin bulgular Tablo 4.6'da sunulmuştur. PERG ölçümlerinde uygulanan tekrarlanabilirlik kalite kriteri nedeniyle toplam 382 gözden yalnızca $n = 142$ 'si (%37,2) analize dahil edilebilmiş; bu yüksek veri kaybı PERG bulgularının yorumlanmasında metodolojik bir kısıtlılık

oluşturmaktadır. N95 amplitüdü ON+ gözlerinde belirgin biçimde azalmış; N95/P50 oranı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir.

Tablo 4.6. PERG parametrelerinin gruplara göre dağılımı ve GEE sonuçları

Parametre	Kontrol (Ort $\pm$ SD)	ON+ (Ort $\pm$ SD)	ON geçirmiş hastaların karşı gözü (Ort $\pm$ SD)	Demyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler (Ort $\pm$ SD)	p (genel)	p (Bonf.)
P50 Amplitüdü (μ V)	13,0 $\pm$ 4,9	11,9 $\pm$ 4,9	14,1 $\pm$ 5,3	11,1 $\pm$ 6,2	,476	>,999
N95 Amplitüdü (μ V)	-15,3 $\pm$ 5,9	-12,2 $\pm$ 6,1 *	-16,1 $\pm$ 6,5	-12,4 $\pm$ 7,3	,006	,019
N95/P50 Oranı	1,2 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3 *	1,2 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,4	,001	,004

Ort: ortalama; **SD:** standart sapma; **p (genel):** GEE Wald testi; **p (Bonf.):** Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: Kontrol grubuna göre $p < ,05$ **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.6'da görüldüğü üzere, PERG ölçümlerinde N95 mutlak amplitüdü, ON+ grubunda Kontrol grubuna kıyasla azalmış saptanmıştır (Kontrol: $-15,3 \pm 5,9 \mu$ V; ON+: $-12,2 \pm 6,1 \mu$ V); bu fark Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumuştur ($p = ,019$). N95/P50 Oranı da ON+ grubunda Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı biçimde düşük saptanmıştır ($p = ,004$). P50 Amplitüdü gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

4.7. Tanıya Göre Kontrol Referans Analizleri

Her tanı grubunun (MS, NMO, anti-MOG) kontrol grubuna kıyasla nörooftalmolojik parametreler açısından farkı, ON+ gözleri için (Tablo 4.7) ve ON geçirmiş hastaların karşı gözleri için (Tablo 4.8) ayrı GEE modeliyle incelenmiştir. Kontrol grubu referans kategori olarak kullanılmış; kovaryatlar yaş ve cinsiyettir. Çoklu karşılaştırma için ölçüm ailesi başına Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Tablo 4.7. ON+ Gözlerinde Tanıya Göre Kontrol Referans GEE Sonuçları

Parametre	MS (n=52 hasta) β (p_Bonf)	NMO (n=22 hasta) β (p_Bonf)	anti-MOG (n=6 hasta) β (p_Bonf)
Mikroperimetri			
Ortalama Eşik (dB)	-2,506 (< 0,001*)	-7,655 (< 0,001*)	-5,582 (0,045*)
BCEA 63% (deg ²)	0,350 (1,000)	-0,256 (1,000)	2,782 (0,902)
BCEA 95% (deg ²)	0,855 (1,000)	-0,749 (1,000)	8,377 (0,898)
Fiksasyon P1 (%)	-5,752 (0,461)	-6,683 (0,888)	-12,587 (0,268)

Parametre	MS (n=52 hasta) β (p_Bonf)	NMO (n=22 hasta) β (p_Bonf)	anti-MOG (n=6 hasta) β (p_Bonf)
Fiksasyon P2 (%)	-2,052 (1,000)	-2,668 (1,000)	-5,616 (0,609)
Macular cube - RNFL			
GCL+IPL Ort. (μ m)	-14,904 (< 0,001*)	-20,631 (< 0,001*)	-25,287 (< 0,001*)
Santral Subfoveal (μ m)	-22,393 (< 0,001*)	-24,282 (< 0,001*)	-31,119 (0,010*)
Ortalama RNFL (μ m)	-18,185 (< 0,001*)	-28,664 (< 0,001*)	-32,056 (< 0,001*)
RNFL Superior (μ m)	-20,151 (< 0,001*)	-37,249 (< 0,001*)	-41,354 (< 0,001*)
RNFL Inferior (μ m)	-24,587 (< 0,001*)	-43,104 (< 0,001*)	-47,529 (< 0,001*)
RNFL Nazal (μ m)	-10,637 (< 0,001*)	-14,315 (0,001*)	-17,767 (< 0,001*)
RNFL Temporal (μ m)	-19,591 (< 0,001*)	-21,217 (< 0,001*)	-24,295 (< 0,001*)
OCTA – Optik Sinir Başı (ONH)			
RPC Superior Persentil (%)	-1,311 (0,047*)	-5,006 (< 0,001*)	-3,791 (0,201)
RPC Superior Akım (%)	-0,023 (0,008*)	-0,053 (< 0,001*)	-0,047 (0,056)
RPC Inferior Persentil (%)	-1,301 (0,227)	-6,145 (< 0,001*)	-3,934 (0,264)
RPC Inferior Akım (%)	-0,018 (0,105)	-0,054 (< 0,001*)	-0,058 (0,007*)
RPC Nazal Persentil (%)	-0,792 (0,489)	-3,551 (< 0,001*)	-3,241 (0,116)
RPC Nazal Akım (%)	-0,025 (0,017*)	-0,071 (< 0,001*)	-0,067 (< 0,001*)
RPC Temporal Persentil (%)	-2,973 (< 0,001*)	-4,020 (0,001*)	-2,827 (0,281)
RPC Temporal Akım (%)	-0,039 (< 0,001*)	-0,083 (< 0,001*)	-0,074 (0,011*)
RPC Dış Persentil (%)	-1,635 (< 0,001*)	-4,636 (< 0,001*)	-3,352 (0,134)
RPC Dış Akım (%)	-0,027 (0,003*)	-0,066 (< 0,001*)	-0,060 (0,018*)
OCTA – Makula 6x6			
Yüzeyel Damar Yoğ. (%)	-2,376 (< 0,001*)	-3,288 (< 0,001*)	-2,923 (0,219)
Derin Damar Yoğ. (%)	-4,309 (0,644)	-9,543 (0,029*)	-9,549 (1,000)
Derin Perfüzyon (%)	0,009 (1,000)	-0,008 (1,000)	-0,007 (1,000)
Koriokapillaris DY (%)	-2,823 (1,000)	3,679 (1,000)	-5,302 (1,000)
Koriokapillaris Perf. (%)	0,009 (1,000)	0,016 (0,887)	-0,004 (1,000)
Pattern ERG			
P50 Amplitüdü (μ V)	-0,062 (1,000)	-1,010 (1,000)	-4,122 (< 0,001*)
N95 Amplitüdü (μ V)	2,296 (0,193)	2,369 (0,354)	5,422 (< 0,001*)
N95/P50 Oranı	-0,175 (0,004*)	-0,157 (0,087)	-0,096 (0,896)

β : GEE katsayısı (kontrol referans); **p_Bonf**: Bonferroni düzeltmeli **p değeri**; *: $p_Bonf < 0,05$; Kovaryatlar: yaş ve cinsiyet. ON+ grubu: **MS**: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.7'de görüldüğü üzere, ON+ alt tanı grupları ile kontrol grubu arasında pek çok yapısal ve fonksiyonel parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymuştur. OKT ölçümleri değerlendirildiğinde, GCL+IPL kalınlığı açısından MS, NMO ve anti-MOG gruplarının tamamında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük değerler saptanmıştır (tüm gruplar için $p_Bonf < 0,001$). Bu bulgu, optik nöritin tanıdan bağımsız olarak gangliyon hücresi katmanında belirgin bir atrofiye yol açtığını göstermektedir; bununla birlikte anti-MOG grubunda kayıp derinliği diğer tanı gruplarına kıyasla daha belirgin olup hastalık tipine özgü kırılabilirliğe işaret etmektedir.

Pattern ERG parametreleri incelendiğinde, N95/P50 amplitüd oranı MS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha

düşük saptanmıştır ($\beta = -0,175$, $p_Bonf = 0,004$). Bu bulgu, glokom ve optik sinir hastalıklarında retinal gangliyon hücresi işlev bozukluğunun göstergesi olarak kabul edilen N95 bileşeninin MS'e özgü aksonal hasar örüntüsünü yansıttığını düşündürmektedir. OKTA ölçümleri açısından ise MS grubunda temporal peripapiller kapiller persentil değerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($\beta = -2,973$, $p_Bonf < 0,001$), bu durum mikrovasküler hasarın yapısal atrofiyle eş zamanlı ilerlediğini desteklemektedir.

Tablo 4.8. ON geçirmiş hastaların karşı gözlerinde Tanıya Göre Kontrol Referans GEE Sonuçları

Parametre	MS (n=24 hasta) β (p_Bonf)	NMO (n=12 hasta) β (p_Bonf)
Mikroperimetri		
Ortalama Eşik (dB)	-2,814 (0,021*)	-3,770 (0,135)
BCEA 63% (deg ²)	2,835 (0,170)	-1,073 (1,000)
BCEA 95% (deg ²)	8,507 (0,171)	-3,175 (1,000)
Fiksasyon P1 (%)	-17,437 (0,013*)	-1,037 (1,000)
Fiksasyon P2 (%)	-7,866 (0,136)	-0,047 (1,000)
Optik Koherens Tomografi (OCT)		
GCL+IPL Ort. (μ m)	-6,227 (0,171)	-11,849 (0,038*)
Santral Subfoveal (μ m)	-18,492 (< 0,001*)	-16,435 (0,256)
Ortalama RNFL (μ m)	-7,145 (0,085)	-15,265 (0,007*)
RNFL Superior (μ m)	-9,026 (0,317)	-18,154 (0,034*)
RNFL Inferior (μ m)	-7,616 (0,748)	-18,019 (0,270)
RNFL Nazal (μ m)	-3,925 (1,000)	-13,398 (0,013*)
RNFL Temporal (μ m)	-10,554 (0,003*)	-13,443 (< 0,001*)
OCTA – Optik Sinir Başı (ONH)		
RPC Superior Persentil (%)	-0,776 (0,897)	-2,804 (0,148)
RPC Superior Akım (%)	-0,005 (1,000)	-0,018 (1,000)
RPC Inferior Persentil (%)	0,045 (1,000)	-2,473 (0,197)
RPC Inferior Akım (%)	-0,003 (1,000)	-0,018 (1,000)
RPC Nazal Persentil (%)	0,493 (1,000)	-1,357 (0,028*)
RPC Nazal Akım (%)	-0,003 (1,000)	-0,017 (1,000)
RPC Temporal Persentil (%)	-0,161 (1,000)	-1,310 (1,000)
RPC Temporal Akım (%)	-0,010 (1,000)	-0,039 (0,075)
RPC Dış Persentil (%)	-0,168 (1,000)	-2,119 (0,062)
RPC Dış Akım (%)	-0,005 (1,000)	-0,023 (0,606)
OCTA – Makula		
Yüzeyel Damar Yoğ. (%)	-1,456 (0,359)	-0,679 (1,000)
Derin Damar Yoğ. (%)	-6,405 (0,486)	-2,830 (1,000)
Derin Perfüzyon (%)	0,006 (1,000)	0,010 (1,000)
Koriokapillaris DY (%)	-4,411 (0,910)	8,203 (0,249)
Koriokapillaris Perf. (%)	-0,004 (1,000)	0,022 (0,838)
Pattern ERG		
P50 Amplitüdü (μ V)	1,141 (1,000)	1,539 (1,000)
N95 Amplitüdü (μ V)	-1,644 (1,000)	-0,638 (1,000)
N95/P50 Oranı	0,032 (1,000)	-0,110 (0,119)

p_Bonf: Bonferroni düzeltilmeli **p değeri**; *: $p_Bonf < 0,05$; **Kovaryatlar:** yaş ve cinsiyet. **MS:** multiple skleroz; **NMO:** nöromiyelitis optika; **MOG:** miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.8'de görüldüğü üzere, ON geçirmiş hastaların karşı gözleri grubunda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yapısal farklılıklar ortaya koymuştur. MS grubunda en belirgin bulgu santral subfoveal kalınlıkta saptanmıştır ($\beta = -18,492$, $p_Bonf < 0,001$); NMO grubunda ise santral subfoveal etki Bonferroni düzeltmesi

sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşmamış ($\beta = -16,435$, $p_Bonf = 0,256$) olmakla birlikte birden fazla OKT parametresinde anlamlı incelmeye gözlemlenmiştir. Anti-MOG ON geçirmiş hastaların karşı gözünün oluşturduğu grup 2 göz içermesi sebebi ile dahil edilmemiştir.

OKT parametrelerinde NMO grubu özellikle belirgin bulgular sergilemiştir: GCL+IPL ortalama kalınlığı ($\beta = -11,849$, $p_Bonf = 0,038$), Ortalama RNFL ($\beta = -15,265$, $p_Bonf = 0,007$), RNFL Superior ($\beta = -18,154$, $p_Bonf = 0,034$), RNFL Nazal ($\beta = -13,398$, $p_Bonf = 0,013$) ve RNFL Temporal ($\beta = -13,443$, $p_Bonf < 0,001$) sektörlerinde anlamlı incelmeye saptanmıştır. MS grubunda ise RNFL Temporal ($\beta = -10,554$, $p_Bonf = 0,003$) ve Santral Subfoveal kalınlık ($\beta = -18,492$, $p_Bonf < 0,001$) anlamlı bulunmuştur. OKTA-ONH ölçümlerinde yalnızca NMO grubunda RPC Nazal Persentil değerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($\beta = -1,357$, $p_Bonf = 0,028$). Mikroperimetri açısından MS grubunda Ortalama Eşik değerinde ($\beta = -2,814$, $p_Bonf = 0,021$) ve Fiksasyon P1 oranında ($\beta = -17,437$, $p_Bonf = 0,013$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanmıştır; NMO grubunda ise Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır ($\beta = -3,770$, $p_Bonf = 0,135$). ON geçirmiş hastaların etkilenmemiş karşı gözlerinde subklinik nörodejenerasyon özellikle NMO grubunda yaygın OKT değişiklikleriyle kendini göstermektedir; MS grubunda ise hem yapısal hem de fonksiyonel düzeyde izlenebilen subklinik etkilenme mevcuttur.

4.8. Tanıya Göre Alt Grup Analizleri

Çalışma grubunda yer alan hastaların tanılarına (MS, NMO, anti-MOG) göre karşılaştırılması Tablo 4.9–4.33'de sunulmuştur. Analizlerde MS referans grup olarak kabul edilmiş; NMO ve anti-MOG katsayıları MS'e kıyasla yorumlanmıştır. Anti-MOG grubunun örneklem büyüklüğü parametreye göre $n = 11-14$ göz arasında değişmekte olup (kalite filtresi kaynaklı eksik ölçümler) bulgular keşifsel nitelikte dikkatli yorumlanmalıdır.

Tablo 4.9. Tanıya göre MS referans alınarak mikroperimetri parametrelerinin GEE karşılaştırması

Parametre	MS (n=144) Ort±SD	NMO (n=51) Ort±SD	Anti-MOG (n=12) Ort±SD	β (NMO - MS)	p (NMO)	β (MOG - MS)	p (MOG)
Ortalama Eşik (dB)	24,9 ± 3,5	20,9 ± 7,6	21,7 ± 6,3	-3,27	,027 *	-2,10	,324
BCEA 63% Alan (^{°2})	4,2 ± 9,0	2,8 ± 4,0	6,0 ± 7,2	-1,49	,161	+2,47	,244
BCEA 95% Alan (^{°2})	13,1 ± 27,8	8,3 ± 12,1	18,1 ± 21,6	-4,41	,168	+7,82	,219
Fiksasyon P1 (%)	81,2 ± 26,2	85,1 ± 21,6	77,1 ± 21,4	+5,29	,225	-5,50	,400
Fiksasyon P2 (%)	92,0 ± 15,9	94,3 ± 10,4	90,8 ± 10,9	+2,49	,281	-2,83	,433

β : GEE regresyon katsayısı; Referans: **MS**; *: $p < ,05$. **MS**: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikoru ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.9'da görüldüğü üzere, tanıya göre alt grup GEE analizinde, MS grubuna kıyasla NMO grubunda Ortalama Eşik değerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($\beta = -3,27$, $p = ,027$). Anti-MOG grubunda da benzer yönde azalma gözlemlenmiş olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($\beta = -2,10$, $p = ,324$). Diğer mikropereometri parametrelerinde (BCEA alanı, fiksasyon P1 ve P2) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.10. Tanıya göre OKT parametrelerinin MS referans alınarak GEE karşılaştırması

Parametre	MS (n=144) Ort±SD	NMO (n=51) Ort±SD	Anti-MOG (n=13) Ort±SD	β (NMO - MS)	p (NMO)	β (MOG - MS)	p (MOG)
GCL+IPL Kalınlığı (μ m)	72,6 ± 14,1	65,8 ± 14,6	58,8 ± 14,3	-4,15	,122	-8,55	0.082
Santral Subfoveal Kalınlık (μ m)	238,9 ± 22,2	236,4 ± 24,4	229,2 ± 28,9	-1,62	,730	-7,42	,418
Ort. RNFL Kalınlığı (μ m)	82,0 ± 15,2	72,6 ± 21,7	63,5 ± 14,6	-5,44	,205	-12,81	,013 *
RNFL Superior (μ m)	105,1 ± 20,3	89,3 ± 30,1	76,5 ± 21,4	-10,75	,075	-21,05	<,001 *
RNFL İnferior (μ m)	106,6 ± 26,5	89,9 ± 32,8	73,8 ± 19,3	-10,21	,118	-22,60	,001 *
RNFL Nazal (μ m)	63,2 ± 13,8	59,9 ± 18,8	52,3 ± 10,2	-2,34	,509	-10,54	<,001 *
RNFL Temporal (μ m)	53,2 ± 12,8	52,1 ± 16,4	51,1 ± 31,4	+1,65	,583	+2,57	,784

β : GEE regresyon katsayısı; Referans: **MS**; *: $p < ,05$ MS: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikoru ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.10'da görüldüğü üzere, OKT parametrelerinde anti-MOG grubunun MS grubuna kıyasla belirgin yapısal atrofi sergilediği gözlemlenmiştir. RNFL Superior ($\beta = -21,05$, $p < ,001$), RNFL İnferior ($\beta = -22,60$, $p = ,001$), RNFL Nazal ($\beta = -10,54$, $p < ,001$) ve Ortalama RNFL kalınlığı ($\beta = -12,81$, $p = ,013$), anti-MOG grubunda MS grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. NMO grubunda ise MS grubuna kıyasla hiçbir OKT parametresinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Tanıya göre OKTA-ONH parametrelerinin MS referans alınarak GEE karşılaştırması

Parametre	MS (n=144) Ort±SD	NMO (n=51) Ort±SD	anti-MOG (n=13) Ort±SD	β (NMO - MS)	p (NMO)	β (MOG - MS)	p (MOG)
RPC Superior Persentil	41,6 ± 2,9	38,4 ± 5,4	38,4 ± 4,8	-2,35	,024 *	-1,59	,266
RPC Superior Akım	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	-0,01	,184	-0,01	,363
RPC İnfior Persentil	43,3 ± 3,3	39,5 ± 6,4	39,9 ± 5,3	-2,92	,012 *	-1,63	,267
RPC İnfior Akım	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	-0,02	,083	-0,03	,066
RPC Nazal Persentil	42,1 ± 2,6	40,0 ± 3,2	39,0 ± 3,8	-2,13	,002 *	-2,82	,012 *
RPC Nazal Akım	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,0	-0,02	,056	-0,03	,048 *
RPC Temporal Persentil	44,9 ± 3,4	43,9 ± 5,1	43,1 ± 4,1	-0,37	,693	-0,16	,898
RPC Temporal Akım	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	-0,02	,098	-0,02	,318
RPC Dış Bölge Persentil	42,9 ± 2,2	40,4 ± 4,3	40,1 ± 4,1	-1,96	,018 *	-1,51	,185
RPC Dış Bölge Akım	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	-0,02	,083	-0,02	,202

β : GEE regresyon katsayısı; Referans: **MS**. *: $p < ,05$ MS: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.11'de görüldüğü üzere, OKTA-ONH alt grup analizinde NMO grubunun MS grubuna kıyasla birden fazla RPC persentil parametresinde anlamlı azalma gösterdiği saptanmıştır: RPC Superior Persentil ($\beta = -2,35$, $p = ,024$), RPC İnfior Persentil ($\beta = -2,92$, $p = ,012$), RPC Nazal Persentil ($\beta = -2,13$, $p = ,002$) ve RPC Dış Bölge Persentili ($\beta = -1,96$, $p = ,018$). Anti-MOG grubunda ise RPC Nazal Persentil ($\beta = -2,82$, $p = ,012$) ve RPC Nazal Akım ($\beta = -0,03$, $p = ,048$) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Tablo 4.12. Tanıya göre OKTA-Makula parametrelerinin GEE karşılaştırması

Parametre	MS (n=144) Ort±SD	NMO (n=51) Ort±SD	Anti-MOG (n=13) Ort±SD	β (NMO - MS)	p (NMO)	β (MOG - MS)	p (MOG)
Derin Damar Yoğunluğu	139,4 ± 17,9	135,3 ± 18,5	136,1 ± 24,3	-1,54	,667	-0,93	,910
Derin Perfüzyon	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,1	-0,01	,403	-0,01	,664
Koriokapillaris Damar Yoğunluğu	137,3 ± 16,9	141,3 ± 17,6	133,9 ± 20,7	+6,94	,038 *	+0,79	,900
Koriokapillaris Perfüzyon	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	+0,01	,224	-0,00	>,999
Yüzeyel Damar Yoğunluğu	12,6 ± 3,8	12,1 ± 3,4	11,8 ± 5,0	-0,11	,894	-0,26	,875

β : GEE regresyon katsayısı; Referans: MS; *: $p < ,05$. **MS**: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.12'de görüldüğü üzere, OKTA-Makula alt grup analizinde, NMO grubunda MS grubuna kıyasla yalnızca Koriokapillaris Damar Yoğunluğunun anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır ($\beta = +6,94$, $p = ,038$). Anti-MOG grubunda Koriokapillaris Damar Yoğunluğu ham ortalama olarak MS grubuna

kıyasla daha düşük saptanmış olmakla birlikte (133,9 vs. 137,3 μm), yaş kovaryatı düzeltmesi sonrasında GEE katsayısı pozitif yönde hesaplanmıştır ($\beta = +0,79$, $p = ,900$); bu durum yaşın güçlü konfunder etkisini ve sonucun istatistiksel anlamsızlığını yansıtmaktadır. Koriokapillaris Perfüzyon parametresi de anti-MOG grubunda MS grubuna kıyasla anlamlı farklılık göstermemiştir ($\beta \approx 0,00$, $p >,999$). Diğer makula OKTA parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Tablo 4.13. Taniya göre PERG parametrelerinin GEE karşılaştırması

Parametre	MS (n=103) Ort $\pm$ SD	NMO (n=34) Ort $\pm$ SD	anti-MOG (n=11) Ort $\pm$ SD	β (NMO - MS)	p (NMO)	β (MOG - MS)	p (MOG)
P50 Amplitüdü (μV)	12,6 $\pm$ 5,6	11,7 $\pm$ 4,7	8,3 $\pm$ 2,5	+0,52	,635	-3,28	<,001 *
N95 Amplitüdü (μV)	-13,6 $\pm$ 6,7	-12,2 $\pm$ 6,7	-9,1 $\pm$ 3,8	-0,60	,671	+2,63	,021 *
N95/P50 Oranı	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	-0,06	,421	+0,07	,435

β : GEE regresyon katsayısı; **Referans**: MS; *: $p <,05$ MS: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.13'de görüldüğü üzere, PERG alt grup analizinde, anti-MOG grubunun MS grubuna kıyasla P50 Amplitüdünde anlamlı düzeyde azalma ($\beta = -3,28$, $p <,001$) ve N95 Amplitüdünde anlamlı düzeyde zayıflama ($\beta = +2,63$, $p = ,021$) gösterdiği saptanmıştır; N95 Amplitüdündeki pozitif β değeri negatif polariteli dalganın amplitüdünün azaldığına işaret etmektedir. NMO grubunda MS grubuna kıyasla hiçbir PERG parametresinde anlamlı fark saptanmamıştır.

4.9. Yapısal-Fonksiyonel Korelasyon Analizleri

Çalışma grubunda yapısal (OKT ve OKTA) ile fonksiyonel (mikroperimetri ve Patern ERG) ölçümler arasındaki ilişkiler tekrarlı ölçüm korelasyonu (rmcorr) ile analiz edilmiş ve Tablo 4.14'te sunulmuştur. En güçlü korelasyonlar ONH RPC ve RNFL parametreleri ile ortalama retinal eşik değeri arasında gözlenmiştir.

Tablo 4.14. Yapısal-fonksiyonel tekrarlı ölçüm korelasyon analizi (tüm çalışma grubu)

Yapısal Değişken	Fonksiyonel Değişken	r	%95 GA	p	p (BH-FDR)	n (göz)
RPC İnf-P	Ort. Eşik (dB)	,556	[,410; ,680]	<,001 *	<,001	202
RPC Dış Bölge-P	Ort. Eşik (dB)	,538	[,380; ,660]	<,001 *	<,001	202
RPC Sup-P	Ort. Eşik (dB)	,465	[,300; ,610]	<,001 *	<,001	202
GCL+IPL	Ort. Eşik (dB)	,459	[,290; ,600]	<,001 *	<,001	202
RPC Temp-P	Ort. Eşik (dB)	,273	[,080; ,440]	,006 *	,022	202
RNFL Sup.	Ort. Eşik (dB)	,248	[,060; ,420]	,012 *	,039	202
GCL+IPL	N95 (µV)	-0,267	[-0,470; -0,040]	,023 *	,067	142
Mak. Yüz. VD	Ort. Eşik (dB)	,199	[,000; ,380]	,045 *	,104	202
Ort. RNFL	Ort. Eşik (dB)	,197	[,000; ,380]	,047 *	,104	202
RNFL İnf.	N95 (µV)	-0,226	[-0,430; ,010]	,056	,113	142
RNFL İnf.	Ort. Eşik (dB)	,181	[-0,010; ,360]	,068	,124	202
Ort. RNFL	N95 (µV)	-0,206	[-0,420; ,030]	,082	,137	142
RPC Dış Bölge-P	N95 (µV)	,160	[-0,070; ,380]	,178	,274	142
RPC İnf-P	N95 (µV)	,139	[-0,100; ,360]	,244	,348	142
GCL+IPL	P50 (µV)	,101	[-0,130; ,330]	,397	,529	142
RNFL Naz.	Ort. Eşik (dB)	,062	[-0,130; ,250]	,536	,658	202
Ort. RNFL	P50 (µV)	,070	[-0,160; ,300]	,560	,658	142
Mak. Derin VD	N95 (µV)	,057	[-0,180; ,290]	,632	,703	142
RNFL Temp.	Ort. Eşik (dB)	,021	[-0,170; ,210]	,833	,868	202
Mak. Derin VD	Ort. Eşik (dB)	,017	[-0,180; ,210]	,868	,868	202

r_{rm}: rmcorr katsayısı; **%95 GA**: %95 güven aralığı; *****: **p** <,05: (düzeltilmemiş); **p (BH-FDR)**: Benjamini-Hochberg yanlış keşif oranı düzeltmeli **p değeri**; istatistiksel anlamlılık kriteri **p(BH-FDR)** < 0,05; **n**: analize dahil edilen göz sayısı. **MS**: multiple skleroz; **NMO**: nöromiyelitis optika; **MOG**: miyelin oligodendrosit antikorlu ile ilişkili hastalık.

Tablo 4.14'de görüldüğü üzere, tekrarlayan ölçüm korelasyon analizi (rmcorr) sonuçlarına göre, BH-FDR düzeltmesi sonrasında altı yapısal-fonksiyonel ilişki anlamlı bulunmuştur. En güçlü korelasyonlar RPC İnf-P ile Ortalama Eşik arasında ($r_{rm} = ,556$, %95 GA [,410; ,680], $p <,001$), RPC Dış Bölge Persentili ile Ortalama Eşik arasında ($r_{rm} = ,538$, %95 GA [,380; ,660], $p <,001$) ve RPC Superior Persentil ile Ortalama Eşik arasında ($r_{rm} = ,465$, %95 GA [,300; ,610], $p <,001$) gözlemlenmiştir. GCL+IPL kalınlığı ile Ortalama Eşik arasındaki korelasyon da anlamlı bulunmuştur ($r_{rm} = ,459$, %95 GA [,290; ,600], $p <,001$). GCL+IPL ile N95 Amplitüdü arasındaki negatif korelasyon ($r_{rm} = -,267$, %95 GA [-0,470; -0,040], $p = ,023$) BH-FDR

düzeltilmesi sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır ($p_{FDR} = ,067$). Ek olarak, Maküla Yüzeyel Damar Yoğunluğu ile Ortalama Eşik ($r_{rm} = ,199$, $p = ,045$) ve Ortalama RNFL kalınlığı ile Ortalama Eşik ($r_{rm} = ,197$, $p = ,047$) arasındaki korelasyonlar ham p değeri açısından 0,05 eşiğinde kalmış; ancak BH-FDR düzeltilmesi sonrasında anlamlılık eşiğine ulaşamamıştır (her ikisi için $p_{FDR} = ,104$).

5. TARTIŞMA

Otoimmün demiyelinizan hastalıklar grubunda yer alan MS, NMOSD ve MOGAD; optik siniri farklı patobiyolojik mekanizmalarla etkileyebilen ve klinik seyirlerinde ON ile prezente olabilen heterojen hastalıklardır.^{64,114} Bu hastalıklarda gelişen optik sinir hasarı ve buna eşlik eden retinal nöroaksonal kayıp; görme keskinliği, renkli görme, kontrast duyarlılık ve görme alanı gibi farklı görsel işlevleri etkileyebilir.⁶⁴ Güncel klinik yaklaşımda OKT ile pRNFL ve maküler GCIPL ölçümleri yapısal hasarı nicel olarak ortaya koyarken, elektrofizyolojik ve psikofiziksel yöntemler yapısal kaybın fonksiyonel karşılığının değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.⁶⁴

MS ilişkili ON'da demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ön plandayken, AQP4-IgG pozitif NMOSD primer olarak astrositopatik bir süreçle, MOGAD ise MOG'a karşı gelişen antikor yanıtıyla ilişkili farklı bir inflamatuvar fenotiple karakterizedir.¹¹⁴ Bu biyolojik farklılıklar; ON atağının şiddeti, optik disk ödeminin sıklığı, retinal nöroaksonal kaybın dağılımı ve görsel iyileşme paternlerinde farklılıklara yol açabilmektedir. Bununla birlikte MS, NMOSD ve MOGAD'ın aynı kohortta; yapısal, mikrovasküler ve fonksiyonel retinal ölçümlerle ve klinik ON öyküsüne göre ayrılmış göz gruplarında birlikte değerlendirildiği çalışmalar halen sınırlıdır.⁶⁴

Çalışmamızda MS, NMOSD ve MOGAD tanılı olgularda optik sinir ve makula etkilenimi; yapısal OKT, OKTA, mikroperimetri ve PERG ile multimodal olarak değerlendirilmiştir. Bulgularımızın bütünü, en belirgin yapısal, mikrovasküler ve fonksiyonel etkilenimin ON+ gözlerde bulunduğunu; buna karşın klinik olarak ON geçirmemiş eş gözlerde (ON geçirmiş hastaların karşı gözü) ve daha sınırlı olmakla birlikte hiçbir gözünde ON öyküsü bulunmayan hastaların gözlerinde (demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler) de bazı değişikliklerin izlenebildiğini göstermiştir. Bu dağılım, görsel yol hasarının yalnızca klinik olarak belirgin ON atağının doğrudan sekeliyle açıklanamayabileceğini ve subklinik nöroaksonal ya da

mikrovasküler süreçlerin de retinal bütünlüğü etkileyebileceğini düşündürmektedir.¹¹⁵

Kim ve ark.¹¹⁶ tarafından Kore'de 47 merkezden 4196 hastanın değerlendirildiği ulusal çalışmada; MS, NMOSD ve MOGAD olgularının oranları sırasıyla %42,9, %38,5 ve %18,6 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastalık dağılımı bu üç hastalık grubunun yalnızca kendi iç oranları üzerinden değerlendirilmediği için, doğrudan oran karşılaştırması yapmak yerine kohortumuzun MS ağırlıklı erişkin bir örneklem olduğu vurgulanmalıdır. Bu yaklaşım, farklı paydalardan kaynaklanabilecek yanıltıcı epidemiyolojik karşılaştırmaları önlemektedir.

Kim ve ark.¹¹⁶ yürüttükleri çalışmada hastalık başlangıç yaşını MS için $33,4 \pm 12,0$ yıl, NMOSD için $42,7 \pm 14,7$ yıl ve MOGAD için $41,7 \pm 17,8$ yıl olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda da MS grubunun yaş ortalaması NMO ve anti-MOG gruplarından daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte MOGAD, çocukluk ve erişkin yaşlarda görülebilen geniş bir yaş dağılımına sahip olduğundan, anti-MOG grubumuzdaki daha ileri yaş ortalaması hastalığın değişmez bir biyolojik özelliği olarak genellenmemeli, erişkin ağırlıklı kohortumuzun bir özelliği olarak değerlendirilmelidir.¹¹⁴

Kadın dominansı otoimmün demiyelinizan hastalıklarda, özellikle AQP4-IgG pozitif NMOSD için belirgin bir epidemiyolojik özelliktir.¹¹⁶ Kim ve ark.¹¹⁶ kadın-erkek oranını MS için 2,2:1, MOGAD için 1,5:1, NMOSD için 5,1:1 ve AQP4-IgG pozitif hastalarda 6,5:1 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda da tüm hastalık gruplarında kadın oranı yüksek bulunmuş; ancak alt grup büyüklüklerinin farklı olması nedeniyle özellikle NMOSD ve anti-MOG gruplarındaki yüzdelerin geniş epidemiyolojik serilerle birebir karşılaştırılması uygun görülmemiştir.

Çalışmamızın fonksiyonel değerlendirme bileşenlerinden biri olan mikropereometri, maküler retinal duyarlılığı ve fiksasyon davranışını aynı test içinde nicel olarak inceleme olanağı sağlamıştır. Guantay ve ark.¹¹⁷ MS hastalarında mikropereometrik ortalama eşik değerinin sağlıklı kontrollere göre

düşük olduğunu ve fiksasyon parametrelerinde bozulma görülebileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda da ortalama eşik değerinin özellikle ON+ gözlerde azalması, geçirilmiş optik sinir hasarının maküler fonksiyon üzerinde ölçülebilir bir karşılığı olduğunu göstermektedir.

Ortalama eşik değerinin ON geçirmiş hastaların karşı gözü ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler gözlerde de kontrol grubuna göre düşük bulunması, maküler fonksiyon bozukluğunun yalnızca klinik olarak ON geçirmiş gözlerle sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Guantay ve ark.¹¹⁷ hasta grubunda ortalama retinal duyarlılığın sağlıklı kontrollere göre azaldığını göstermiştir. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde mikroperimetri, demiyelinizan hastalıklarda standart yüksek kontrastlı görme keskinliğinin tam olarak yansıtamayabileceği maküler fonksiyonel kaybı nicel olarak ortaya koyan tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir.¹¹⁷ Bununla birlikte duyarlılık ve özgüllük analizleri yapılmadan mikroperimetrimin “son derece duyarlı” ya da doğrulanmış bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmamalıdır.¹¹⁷

Fiksasyon stabilitesi açısından P1 değerindeki azalma ve P2'deki yönelim, retinal duyarlılık kaybına eşlik eden daha geniş bir fonksiyonel etkilenim paternine işaret etmektedir. Guantay ve ark.¹¹⁷ P1 ve P2 fiksasyon indekslerinin MS hastalarında kontrollere göre azalabildiğini ve BCEA ölçümlerinin retinal yapısal parametrelerle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Fiksasyon bozukluğunu doğrudan maküler eşik kaybının ikincil sonucu olarak tanımlamak ise nedensellik açısından aşırı bir yorum olacaktır; afferent görsel yol hasarı, okülomotor kontrol, dikkat ve test performansı gibi birden fazla bileşen bu parametreleri etkileyebilir.¹¹⁷

Bu nedenle mikroperimetrik bulgularımız, ortalama retinal duyarlılık ve fiksasyon stabilitesinin demiyelinizan hastalıklarda fonksiyonel etkilenimin farklı yönlerini gösterebildiğini desteklemektedir. Özellikle klinik ON öyküsü olmayan gözlerde saptanan değişiklikler, subklinik görsel yol etkileniminin yalnızca yapısal görüntülemeyle değil, fonksiyonel ölçümlerle de araştırılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu parametrelerin bağımsız

biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için longitudinal çalışmalar ve tanısal performans analizleri gereklidir.¹¹⁷

Retinal yapı ile mikroperimetrik fonksiyon arasındaki ilişki, demiyelinizan hastalıklarda anatomik kaybın klinik karşılığını anlamak açısından önemlidir.¹¹⁷ Guantay ve ark.¹¹⁷ ortalama retinal eşik değeri ile GC IPL ve pRNFL kalınlıkları arasında pozitif ilişkiler, fiksasyon alanı ile retinal yapısal ölçümler arasında ise ters yönlü ilişkiler bildirmiştir. Çalışmamızda yapısal ve mikroperimetrik değişikliklerin benzer klinik gruplarda yoğunlaşması da yapı-fonksiyon birlikteliğini destekleyen bir gözlem olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte kesitsel tasarım, yapısal kaybın fonksiyonel bozukluktan önce geliştiğini veya onu doğrudan oluşturduğunu kanıtlamamaktadır.

ON+ gözlerde ortalama retinal duyarlılığın azalması ve fiksasyon stabilitesindeki bozulma, klinik optik nörit sonrası oluşan fonksiyonel kaybın beklenen bileşenleridir. Guantay ve ark.¹¹⁷ ON öyküsü bulunan MS gözlerinde test süresinin ON öyküsü olmayan gözlere göre daha uzun olduğunu saptamıştır. Çalışmamızdaki test süresi ve fiksasyon parametreleri de azalmış retinal duyarlılık ve daha güç sürdürülen santral fiksasyonla birlikte değerlendirildiğinde benzer bir fonksiyonel yükü düşündürmektedir. Ancak test süresini tek başına retinal hasarın doğrudan bir göstergesi olarak yorumlamak uygun değildir; kooperasyon ve öğrenme etkisi gibi faktörler de süreyi etkileyebilir.¹¹⁷

Guantay ve ark.¹¹⁷ ON varlığına göre oluşturdukları hasta alt gruplarında ortalama eşik ve bazı fiksasyon parametrelerinde anlamlı fark göstermemiştir. Çalışmamızda ON+ gözlerde fonksiyonel kaybın ON geçirmiş hastaların karşı gözü ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler gözlere göre daha belirgin olması; iki çalışmanın hasta seçimi, ON atağından incelemeye kadar geçen süre, hastalık süresi ve örneklem özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.¹¹⁷ Bu farklılık bir literatür uyumsuzluğu olarak değil, mikroperimetrik bulguların klinik bağlama ve kohort yapısına duyarlı olabileceğini gösteren bir sonuç olarak değerlendirilmelidir.

pRNFL ve GCIPL incelenmesi, demiyelinizan hastalıklarda retinal ganglion hücresi-akson kompleksindeki nöroaksonal kaybı yansıtan temel OKT bulgularıdır.^{118,119} Guantay ve ark.¹¹⁷ ortalama retinal eşik değerinin hem GCIPL hem de pRNFL kalınlığı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, retinal yapısal kaybın maküler duyarlılıkta ölçülebilir bir fonksiyonel karşılığı olabileceğini desteklemektedir¹¹⁷. Çalışmamızda OKT ve mikroperimetri değişikliklerinin aynı klinik gruplarda birlikte görülmesi, bu yapı-fonksiyon ilişkisini farklı bir demiyelinizan hastalık kohortunda destekleyen tamamlayıcı bir gözlem olarak değerlendirilebilir.

Guantay ve ark.¹¹⁷ pRNFL ve GCIPL kalınlıkları azaldıkça BCEA alanının genişlediğini ve santral fiksasyon yüzdesinin düştüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda da fiksasyon stabilitesinin özellikle ON+ ve ON geçirmiş hastaların karşı gözlerde bozulması, retinal nöroaksonal kayıpla birlikte seyreden fonksiyonel bir etkilenim olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu birliktelik bir nedensellik zinciri olarak yorumlanmamalı; yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin zamansal sırası longitudinal tasarımlarla gösterilmelidir.

Guantay ve ark.¹¹⁷ EDSS arttıkça P1 fiksasyon yüzdesinin azaldığını ve BCEA63 alanının genişlediğini bildirmiştir. Bu ilişki, mikroperimetrik fiksasyon ölçümlerinin yalnızca oküler hasarla değil, genel hastalık yüküyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹¹⁷. Ancak çalışmamızda EDSS ile tüm mikroperimetrik parametreler için aynı ilişkinin gösterildiği varsayılmamalı ve Guantay ve ark.¹¹⁷ çalışmasına ait korelasyonlar doğrudan kendi kohortumuza genellenmemelidir.

Yapısal OKT değerlendirmesinde ON+ gözler en belirgin nöroaksonal kaybın izlendiği grup olmuştur. GCL+IPL ve ortalama pRNFL kalınlıklarının kontrollere göre belirgin derecede düşük olması, geçirilmiş inflamatuvar optik sinir hasarı sonrasında gelişen retrograd nöroaksonal dejenerasyonla uyumludur.¹¹⁸ MS'de pRNFL incelmesinin görsel fonksiyonla ilişkisi klasik çalışmalarda gösterilmiş, segmentasyon temelli çalışmalar ganglion hücre tabakalarının da ON ve demiyelinizan hastalık yükünden etkilendiğini ortaya

koymuştur.^{119,120} Güncel bir geniş meta-analizde hem MS-ON hem de MS-NON gözlerinde pRNFL ve GC IPL kalınlıklarının sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, retinal nöroaksonal kaybın klinik ON öyküsünün ötesine uzanabildiğini göstermektedir.¹¹⁵

RNFL kadran analizlerinde ON+ gözlerde yaygın kayıp izlenmiş ve temporal RNFL belirgin etkilenecek bölgelerden biri olmuştur. Temporal RNFL kaybının papillomaküler demet tutulumu ve görsel fonksiyonla ilişkisi MS literatüründe uzun süredir tanımlanmaktadır.¹²⁰ Bununla birlikte MOGAD ve MS'de pRNFL kayıp paternleri tamamen aynı değildir; tek ON atağı sonrasında MOGAD'da daha yaygın, MS'de ise daha temporal ağırlıklı bir atrofi paterni bildirilmektedir.¹²¹ Bu nedenle çalışmamızdaki kadran farklılıkları yalnızca toplam hasar miktarıyla değil, hastalığa özgü topografik etkilenecek paternleriyle de ilişkili olabilir.¹²¹ Santral subfoveal kalınlığının ON+ ve ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde düşük bulunması da maküler yapısal değişikliklerin ganglion hücre kompleksiyle sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir; ancak bu bulgu tek başına "inflamasyonun foveal mimariye doğrudan etkisi" şeklinde yorumlanmamalıdır.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, klinik olarak belirgin ON atağı geçirmemiş ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde de çok sayıda yapısal parametrenin sağlıklı kontrollerden düşük bulunmasıdır. Bu durum, klinik olarak tek taraflı ON öyküsü olan hastalarda karşı gözün biyolojik olarak tamamen etkilenmemiş kabul edilemeyebileceğini düşündürmektedir. Demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda ortalama pRNFL ve temporal RNFL gibi bazı parametrelerde azalma saptanması ise bilinen herhangi bir ON atağı olmadan da retinal nöroaksonal değişikliklerin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. MS-NON gözlerde pRNFL ve GC IPL incelmesinin gösterildiği güncel meta-analitik veriler bu bulgularımız için güçlü bir literatür zemini sağlamaktadır.

ON geçirmiş hastaların karşı gözü ve demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler gruplarındaki değişikliklerin "sessizce ilerleyen kronik nörodejenerasyonu kanıtladığı" şeklinde kesin bir yorum

yapılmamalıdır. Bu bulgular klinik olarak sessiz optik sinir inflamasyonu, kronik hastalıkla ilişkili nörodejenerasyon, bilateral ağ etkilenimi veya posterior görsel yol hasarına bağlı retrograd değişiklikler gibi farklı mekanizmalarla ilişkili olabilir.^{115,118,119} Gözler arası bağımlılığın GEE (Generalized Estimating Equations) modeli ile dikkate alınmış olması, iki gözün tamamen bağımsız kabul edilmesinden doğabilecek istatistiksel yanlılığı azaltan önemli bir metodolojik güçlü yönümüzdür. Bu nedenle OKT bulgularımız, klinik ON öyküsü olmayan gözlerde subklinik retinal nöroaksonal etkilenim olasılığını desteklemektedir; ancak kesin mekanizmayı belirlemek için longitudinal çalışmalar gereklidir.¹¹⁵

Yapısal OKT bulgularına ek olarak, optik sinir başı radyal peripapiller kapiller (RPC) ağının OKTA ile değerlendirilmesi nöroaksonal hasara eşlik eden mikrovasküler değişikliklerin incelenmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızda ON+ gözlerde RPC damar yoğunluğu ve akım parametrelerinin belirgin olarak azalması, geçirilmiş optik nörit sonrasında peripapiller mikrovasküler ağın da etkilendiğini göstermektedir. MS’de OKTA verilerini değerlendiren 2023 tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde yüzeysel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve RPC damar yoğunluklarının sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir.¹²²

ON+ grubunda tüm RPC parametrelerinde kontrol grubuna göre azalma saptanması, mikrovasküler etkilenimin bu grupta yaygın olduğunu göstermektedir. Mohammadi ve ark.¹²² MS-ON gözlerinde birçok peripapiller kadranda RPC damar yoğunluğunun MS-NON gözlere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızdaki yaygın RPC azalması bu meta-analitik paternle uyumludur.¹²² Bununla birlikte nöroaksonal kaybın metabolik gereksinimi azaltarak doğrudan kapiller regresyona “yol açtığı” sonucuna varılamaz; yapısal ve vasküler kaybın paralel seyretmesi olası nörovasküler eşleşme bozukluğu ile uyumlu olabilir, ancak nedensel yön kesitsel tasarımla belirlenemez.¹²²

ON geçirmiş hastaların karşı gözleri grubunda superior RPC, outer RPC ve bazı akım ölçümlerinin kontrol grubundan düşük bulunması, klinik olarak

ON geçirmemiş eş gözlerde peripapiller vasküler ağın da etkilenebileceğini düşündürmektedir. Filippatou ve ark.¹¹⁵ tarafından yapılan meta-analizde MS-NON gözlerde peripapiller damar yoğunluğu ve maküler yüzeyel damar yoğunluğunun sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, klinik ON öyküsü olmayan gözlerde mikrovasküler değişiklik olabileceğini desteklemektedir. ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde yapısal incelme ile RPC azalmasının birlikte görülmesi, subklinik görsel yol etkileniminin tek bir görüntüleme modalitesine özgü olmadığını düşündürmektedir.

demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler grubunda mikrovasküler farklılıkların ON geçirmiş hastaların karşı gözü ve ON+ gruplarına göre daha sınırlı olması, subklinik etkilenimin şiddetinin klinik ON yüküne göre değişebileceği hipotezini gündeme getirmektedir. Çalışmamızda bu grupta yalnızca sınırlı sayıda RPC ölçümünün anlamlı düzeyde ayrışması, “erken mikrosirkülasyon hasarını kanıtlayan” bir bulgu olarak değil, subklinik mikrovasküler etkilenim olasılığını destekleyen daha temkinli bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. NMOSD ve MOGAD’da OKTA’yı değerlendiren 2024 tarihli bir meta-analizde NMOSD ON– gözlerde yüzeyel maküler ve RPC damar yoğunluğunun sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması, klinik ON olmadan da mikrovasküler değişikliklerin görülebileceğini göstermektedir.¹²³

Literatürde Farci ve ark.¹²⁴ MS’de peripapiller kapiller yoğunluğun özellikle ON öyküsü olan gözlerde azaldığını gösteren temel OKTA çalışmalarını oluşturmuştur. Bu erken bulgular daha sonra 2023 ve 2025 tarihli meta-analizlerle daha geniş örneklemelerde desteklenmiştir.^{115,122} NMOSD ve MOGAD’a özgü güncel meta-analiz de yüzeyel maküler ve RPC damar yoğunluğu değişikliklerinin bu hastalıklarda da görülebildiğini ortaya koymuştur.¹²³ Böylece çalışmamızdaki OKTA bulguları, demiyelinizan hastalıklarda retinal mikrovasküler etkilenimin klinik ON atağıyla artabildiğini, ancak klinik ON öyküsü bulunmayan gözlerde de tamamen dışlanamayacağını düşündüren güncel literatürle uyumluluk göstermektedir.^{115,122,123}

Yapısal ve mikrovasküler bulguların ötesinde, retinal ganglion hücresi (RGC) ve iç retinal fonksiyon parametreleri PERG ölçümleri aracılığıyla hastalık grupları arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda anti-MOG grubunda MS grubuna kıyasla P50 ve N95 amplitüdlerinin istatistiksel olarak daha düşük saptanması, MOGAD olgularında elektrofizyolojik düzeyde farklı bir retinal fonksiyonel etkilendirme paternine işaret etmektedir. Buna karşılık, NMOSD ve MS grupları arasında P50, N95 amplitüdlere ve N95/P50 oranı açısından belirgin bir fark saptanmamış olması, mevcut örneklemimizde bu iki hastalık arasında RGC düzeyindeki elektrofizyolojik ayrışmanın sınırlı kaldığını göstermektedir.

Literatürde demiyelinizan hastalıklarda elektrofizyolojik yanıtları ve yapı-fonksiyon ayrışmasını inceleyen güncel çalışmalar, bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ross ve ark.¹²⁵ tarafından yapılan çalışmada, MOGAD hastalarında optik nörit atağı sonrasında pRNFL ve GCIPL gibi yapısal parametrelerde belirgin kayıp izlenmesine rağmen, fonksiyonel ve elektrofizyolojik süreçlerin MS ve NMOSD'den farklı bir iyileşme dinamiğine sahip olabileceği ve belirgin bir yapı-fonksiyon dissosiasyonu sergilenebileceği bildirilmiştir.¹²⁵ Bizim çalışmamızda MOGAD grubunda gözlenen P50 ve N95 amplitüdlerindeki azalma, bu hastalarda saptanan ağır retinal ganglion hücre disfonksiyonunun fonksiyonel bir dışavurumu olarak değerlendirilebilir.

Messias ve ark.¹²⁶ AQP4+ ve MOG+ ON olgularını doğrudan elektrofizyolojik olarak karşılaştırdıkları çalışmada; AQP4+ gözlerde fotopik negatif yanıtın daha düşük olduğunu ve MOG+ grupta yapısal kayıp ile ganglion hücre fonksiyonu arasında daha belirgin bir ayrışma bulunduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Ross ve ark.¹²⁵ MOGAD'da belirgin retinal yapısal kayba rağmen yüksek kontrastlı görme keskinliğinin görece iyi toparlanabildiği ve yapı-fonksiyon ayrışmasının görülebildiğini bildirmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki anti-MOG P50 ve N95 amplitüd azalması, MOGAD'ın her durumda daha ağır retinal ganglion hücre yıkımı yaptığı şeklinde değil, yüksek kontrastlı görme keskinliğiyle tamamen yansıtılamayan olası bir retinal fonksiyon bozukluğunu gösteren keşfedici bir bulgu olarak yorumlanmalıdır.

^{125,126} Bununla birlikte anti-MOG örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması bu sonucun genellenebilirliğini azaltmaktadır.

5.1. Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın yorumlanmasında birkaç önemli metodolojik sınırlılık göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak, kesitsel tasarım nedeniyle nedensellik ilişkisi kurulamamakta; gözlemlenen bulguların atağa bağlı akut inflamasyondan mı yoksa kronik dejenerasyondan mı kaynaklandığı ayırt edilememektedir. İkinci olarak, PERG verileri analiz kapsamındaki 382 gözden yalnızca 142'sinde (%37,2) elde edilebilmiş; bu durum PERG ile ilgili GEE analizlerinde seçim yanlılığı riskini artırmaktadır. Üçüncü olarak, anti-MOG alt grubu görece küçük bir örneklem büyüklüğüne ($n = 11-14$) sahip olmakla birlikte, GEE'nin küme düzeltmeli varyans tahmini bu sınırlılığı kısmen telafi etmektedir. Son olarak, anti-MOG hastalarının ON geçirmiş hastaların karşı gözleri grubunda yetersiz temsil edilmesi ($n = 2$) nedeniyle Tablo 7 kapsamındaki fellow göz analizleri bu grup için gerçekleştirilememiş; bu durum fellow göz bulgularının genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

MS, NMOSD ve MOGAD etiyolojilerine bağlı olarak gelişen ON olgularının retinal yapısal (OKT), mikrovasküler (OKTA) ve fonksiyonel (Mikroperimetri, PERG) parametreler açısından karşılaştırıldığı bu çalışmada, GEE yöntemiyle elde edilen temel sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

6.1.1. Anti-MOG Optik Nöritinde Ağır Aksonal Hasar ve Yapısal Atrofi

Anti-MOG ON öyküsü bulunan gözlerde (ON+) ortaya çıkan RNFL ve GCL+IPL kayıpları, MS olgularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ağır bir klinik tablo oluşturmaktadır. Anti-MOG grubundaki GCL+IPL atrofisi NMO ve MS gruplarına kıyasla en fazladır.

6.1.2. Asemptomatik Gözlerde Subklinik Nörodejenerasyon ve Yaygın Retinal Etkilenme

Daha önce klinik olarak geçirilmiş ON atağı öyküsü bulunmayan demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler ve ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde yapısal ve fonksiyonel bozulmalar olmaktadır. Bu durum, nöroinflamatuvar hastalıkların subklinik ve diffüz nörodejeneratif doğasını ortaya koymaktadır. Semptomsuz demiyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözlerde ortalama RNFL ve temporal RNFL incelmesi olması, klinik atağa ilerlemeyen arka plan nörodejenerasyonunun varlığını göstermektedir. Asemptomatik ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde MS grubunda saptanan belirgin santral subfoveal incelme, MS'in primer diffüz retinopatisini yansıtırken; NMO grubundaki ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözlerde GCL+IPL, ortalama RNFL, Superior RNFL, Nazal RNFL ve Temporal RNFL parametrelerinin tamamında izlenen yaygın incelme, NMOSD'de klinik olarak sessiz gözlerde dahi multifokal subklinik nöronal kaybın devam ettiğini göstermektedir.

6.1.3. Peripapiller Mikrodolaşım Kaybı ve Yapısal-Fonksiyonel Entegrasyon

OKTA ile elde edilen ONH verileri, ON+ hastalarında RPC ağıında hem persentil hem de akım yoğunluğunda belirgin kayıplar olduğunu ortaya koymaktadır. Gruplar arası alt grup karşılaştırmalarında NMO grubunda MS'e kıyasla RPC Superior, İinferior, Nazal ve Outer persentil değerlerinde ilave mikrovasküler daralma görölmektedir. rmcrr analizleri, RPC İinferior Persentil, RPC Dış Bölge Persentili ve GCL+IPL kalınlığı ile mikroperimetrik Ortalama Eşik değeri arasında güçlü ve anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, peripapiller mikrovasküler perfüzyon yetersizliğinin maküler duyarlılık ve işlevsel görme kaybı ile doğrudan etkileşimli olduğunu kanıtlamaktadır.

6.1.4. Retinal Gangliyon Hücresi Disfonksiyonu ve Elektrofizyolojik Bulgular

PERG ölçümleri, ON+ gözlerinde RGH aksonal çıkış yanıtının özgül biyobelirteci olan N95 dalga mutlak amplitüdünde ve N95/P50 oranında anlamlı düzeyde zayıflama olduğunu göstermiştir. Tanıya dayalı alt grup analizinde ise anti-MOG olgularının MS'e kıyasla hem P50 amplitüdünde düşüş hem de N95 amplitüdünde daha belirgin azalma göstermesi, MOGAD etiolojisinde yapısal kayıplara eşlik eden erken ve ağır bir RGH elektrofizyolojik disfonksiyonunun varlığını teyit etmektedir.

Özet Sonuç Değerlendirmesi: Çalışmamız, MS'te subklinik diffüz retinal etkilenmenin; NMOSD'de multifokal subklinik yapısal ve mikrovasküler kaybın; MOGAD (anti-MOG) etiolojisinde ise belirgin aksonal atrofi ile elektrofizyolojik disfonksiyon bileşiminin baskın olduğunu; OKTA ile Mikroperimetri kombinasyonunun bu tanı gruplarında yapısal-fonksiyonel izlem için en hassas metodolojik yaklaşım sunduğunu ortaya koymuştur.

6.2. Öneriler

Elde edilen metodolojik, klinik ve teorik bulgular ışığında, hem klinik uygulama süreçlerine hem de gelecekte yürütülecek akademik araştırmalara yönelik öneriler aşağıda maddelenmiştir:

6.2.1. Klinik Uygulamaya Yönelik Öneriler

1. Asemptomatik Gözlerin Rutin İzleme Dahil Edilmesi: Klinik olarak ON atağı geçirmemiş olsa dahi (demyelinizan hastalığa sahip optik nörit öyküsü olmayan gözler ve ON geçirmiş hastaların karşı gözü gözler), tüm MS ve NMOSD hastalarında OKT ve Mikroperimetri takipleri periyodik olarak yapılmalıdır. Subklinik GCL+IPL ve RNFL kayıpları, sistemik hastalığın progresyon işareti olarak değerlendirilmelidir.
2. MOGAD Hastalarında Erken ve Yoğun Nörokoruyucu Yaklaşım: Anti-MOG ON olgularında gözlenen yüksek düzeyli aksonal atrofi ve elektrofizyolojik RGH disfonksiyonu göz önüne alınarak, akut atak yönetiminde steroid ve plazma değişimi tedavilerine erken başlanmalı; kümülatif yapısal hasarı önlemek amacıyla agresif nörokoruyucu ve immünomodülatör stratejiler uygulanmalıdır.
3. Multimodal Görüntüleme Protokollerinin Standartlaştırılması: Sadece konvansiyonel OKT (RNFL/GCL+IPL) ölçümleriyle yetinilmeyip, mikrovasküler durumu değerlendiren OKTA (özellikle RPC ve YKP parametreleri) ile retinal hassasiyeti nicelikselleştiren Mikroperimetri testleri klinik takip protokollerine entegre edilmelidir.
4. PERG Testlerinin Yorumlanmasında Kalite Standardizasyonu: PERG ölçümlerinde fiksasyon ve teknik faktörlerden kaynaklanan veri kayıplarını önlemek amacıyla klinik laboratuvarlarda uygulama standartları yükseltilmeli; N95/P50 oranı RGH harabiyetinin erken tespiti için rutin değerlendirmeye girmelidir.

6.2.2. Gelecek Araştırmalara Yönelik Öneriler

1. Uzunlamasına (Prospektif) Projelendirme: Kesitsel tasarım kısıtlılığını aşmak üzere, akut atak anından başlayarak uzun süreli (2–5 yıllık) prospektif kohort araştırmaları tasarlanmalı; yapısal atrofi ile fonksiyonel kaybın zamansal dizilimi (nedensellik ilişkisi) netleştirilmelidir.
2. Çok Merkezli ve Geniş Örneklemli MOGAD Çalışmaları: Nadir görülmesi nedeniyle kısıtlı örneklemle değerlendirilen anti-MOG hasta gruplarının, çok merkezli konsorsiyumlar aracılığıyla daha geniş hasta sayıları ile incelenmesi ve bulguların doğruluk derecesinin artırılması gerekmektedir.
3. Gelişmiş İstatistiksel Modelleme ve Biyobelirteç İnovasyonu: GEE modellemelerinin yanı sıra, makine öğrenmesi ve yapay zeka tabanlı segmentasyon algoritmaları kullanılarak OKTA ve Mikroperimetri verilerinden tanıya özgü ayırıcı biyobelirteç (AUC duyarlılık) modelleri geliştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2012;7(1):185-217.
2. Bennett JL. Optic neuritis. *Continuum* 2019;25(5):1236-1264.
3. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama* 2021;325(8):765-779.
4. Sechi E. NMOSD and MOGAD. *Continuum* 2024;30(4):1052-1087.
5. Schäffner E, Bosch-Queralt M, Edgar JM, et al. Myelin insulation as a risk factor for axonal degeneration in autoimmune demyelinating disease. *Nature neuroscience* 2023;26(7):1218-1228.
6. Mayo L, Quintana FJ, Weiner HL. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunological reviews* 2012;248(1):170-187.
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology* 2019;26(1):27-40.
8. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(2):162-166.
9. Hauser SL, Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American journal of medicine* 2020;133(12):1380-1390. e2.
10. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology* 2006;5(11):932-936.

11. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity* 2014;48:134-142.
12. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2013;333(1-2):1-4.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-286.
14. Sinay V, Perez Akly M, Zanga G, Ciardi C, Racosta JM. School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21(7):945-952.
15. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *Journal of neurovirology* 2000;6(2):S134.
16. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24(2):96-120.
17. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical Medicine* 2019;19(2):169-176.
18. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *The Lancet Neurology* 2021;20(1):60-67.
19. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6(1):85.
20. Ratelade J, Verkman A. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2012;44(9):1519-1530.

21. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *International Journal of Molecular Sciences* 2012;13(10):12970-12993.
22. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Archives of neurology* 2012;69(9):1176-1180.
23. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018:555-556.
24. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Archives of neurology* 2012;69(8):1039-1043.
25. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clinical & Experimental Immunology* 2014;176(2):149-164.
26. Chandrasekar S, John J, Satapathy AK. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis: One Disease, Variable Outcomes—A Case Series. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2022;13(2):339.
27. Leite M, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 2012;78(20):1601-1607.
28. Uzawa A, Masahiro M, Kuwabara S. Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica: pathogenetic and therapeutic implications. *Brain pathology* 2014;24(1):67-73.
29. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of neurology* 2014;261(1):1-16.

30. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21(7):845-853.
31. Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2014;20(7):843-847.
32. Mirbagheri S, Sorte DE, Zamora C, Mossa-Basha M, Newsome S, Izbudak I. Evaluation and management of longitudinally extensive transverse myelitis: a guide for radiologists. *Clinical radiology* 2016;71(10):960-971.
33. Abbas SA, Costa J, Saba J, Matta C, Abboud H. Longitudinally extensive transverse myelitis: etiologies and common diagnostic pitfalls. *Neuroimmunology Reports* 2025;7:100255.
34. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2015;2(4):e110.
35. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *Journal of neurology* 2019;266(5):1280-1286.
36. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, et al. MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;25:66-72.
37. Hennes E-M, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice. *Neuropediatrics* 2018;49(01):003-011.
38. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Practical neurology* 2019;19(3):187-195.

39. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020;7(2):e674.
40. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology* 2023;22(3):268-282.
41. Cobo-Calvo Á, Ruiz A, D'Indy H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. *Journal of Neurology* 2017;264(9):1945-1955.
42. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *The Lancet Neurology* 2021;20(9):762-772.
43. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management. *International journal of molecular sciences* 2020;22(1):100.
44. Spatola M, Chuquisana O, Jung W, et al. Humoral signatures of MOG-antibody-associated disease track with age and disease activity. *Cell Reports Medicine* 2023;4(2).
45. Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2020;13:1756286420945135.
46. Zhou L, Huang Y, Li H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: a clinical and pathological study in Chinese Han patients. *Journal of neuroimmunology* 2017;305:19-28.

47. Asseyer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies. *Frontiers in neurology* 2020;11:778.
48. Jain K, Dhamija K, Holla VV, et al. MOGAD treatment outcomes and relapse characteristics: Real world experience from a Low-Middle income country. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2025;100:106548.
49. Deschamps R, Guillaume J, Ciron J, et al. Early maintenance treatment initiation and relapse risk mitigation after a first event of MOGAD in adults: the MOGADOR2 study. *Neurology* 2024;103(3):e209624.
50. Derdelinckx J, Reynders T, Wens I, Cools N, Willekens B. Cells to the rescue: emerging cell-based treatment approaches for NMOSD and MOGAD. *International journal of molecular sciences* 2021;22(15):7925.
51. Whittam D, Wilson M, Hamid S, Keir G, Bhojak M, Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *Journal of Neurology* 2017;264(11):2330-2344.
52. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet Neurology* 2022;21(12):1120-1134.
53. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *The Lancet Neurology* 2023;22(1):89-100.
54. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004;364(9451):2106-2112.
55. Hickman SJ, Petzold A. Update on optic neuritis: an international view. *Neuro-Ophthalmology* 2022;46(1):1-18.

56. Fraser C, Plant GT. Optic neuritis: pathophysiology, clinical features, and management. *Neuroinflammation*: Elsevier; 2011:253-276.
57. Ducloyer J-B, Marignier R, Wiertelowski S, Lebranchu P. Optic neuritis classification in 2021. *European journal of ophthalmology* 2022;32(2):754-766.
58. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Survey of ophthalmology* 2019;64(6):770-779.
59. Spillers NJ, Luther PM, Talbot NC, et al. A comparative review of typical and atypical optic neuritis: advancements in treatments, diagnostics, and prognosis. *Cureus* 2024;16(3).
60. Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and relapse prevention of typical and atypical optic neuritis. *International journal of molecular sciences* 2022;23(17):9769.
61. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *The Lancet Neurology* 2014;13(1):83-99.
62. Deschamps R, Shor N, Vignal C, et al. Prospective longitudinal study on prognostic factors of visual recovery and structural change after a first episode of optic neuritis. *European Journal of Neurology* 2022;29(9):2781-2791.
63. Villoslada P, Solana E, Alba-Arbalat S, et al. Retinal damage and visual network reconfiguration defines visual function recovery in optic neuritis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2024;11(6):e200288.
64. Delikaya M, Hamdi R, Bereuter C, Schroeter J, Oertel FC. An update on the developments and challenges with the diagnosis and classification of autoimmune optic neuritis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2026;26(4):381-398.

65. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nature Reviews Neurology* 2014;10(8):447-458.
66. Chen JJ, Tobin WO, Majed M, et al. Prevalence of myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4–IgG in patients in the optic neuritis treatment trial. *JAMA ophthalmology* 2018;136(4):419-422.
67. Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nature Reviews Neurology* 2013;9(8):455-461.
68. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1983;13(3):227-231.
69. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain* 2018;141(7):2066-2082.
70. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2001;50(1):121-127.
71. Hickman SJ. Optic perineuritis. *Current neurology and neuroscience reports* 2016;16(2):16.
72. Coppens S, Petzold A, De Graaf P, de Vries-Knoppert W. Recurrent optic perineuritis after intranasal cocaine abuse. *Neuro-ophthalmology* 2014;38(2):91-95.

73. Kidd D, Burton B, Plant G, Graham E. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 2003;126(2):276-284.
74. RR Boehm M, Oellers P, Thanos S. Inflammation and immunology of the vitreoretinal compartment. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)* 2011;10(4):283-309.
75. Petzold A, Wong S, Plant GT. Autoimmunity in visual loss. *Handbook of Clinical Neurology* 2016;133:353-376.
76. Teunissen C, Petzold A, Bennett J, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009;73(22):1914-1922.
77. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *The Lancet Neurology* 2022;21(3):246-257.
78. Akaishi T, Takeshita T, Himori N, et al. Rapid administration of high-dose intravenous methylprednisolone improves visual outcomes after optic neuritis in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD. *Frontiers in Neurology* 2020;11:932.
79. Osinga E, van Oosten B, de Vries-Knoppert W, Petzold A. Time is vision in recurrent optic neuritis. *Brain research* 2017;1673:95-101.
80. Shor N, Deschamps R, Calvo AC, et al. MRI characteristics of MOG-Ab associated disease in adults: An update. *Revue neurologique* 2021;177(1-2):39-50.
81. Asseyer S, Hamblin J, Messina S, et al. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020;40:101965.

82. Sobhanian MJ, Agarwal R, Meltzer E, et al. Identification and treatment of the visual processing asymmetry in MS patients with optic neuritis: The Pulfrich phenomenon. *Journal of the neurological sciences* 2018;387:60-69.
83. Farr J, McGarva E, Nij Bijvank J, et al. The Pulfrich phenomenon: practical implications of the assessment of cases and effectiveness of treatment. *Neuro-ophthalmology* 2018;42(6):349-355.
84. Serra A, Petzold A. Can stability of visual fixation be a measure for disability in multiple sclerosis?: SAGE Publications Sage UK: London, England; 2020:264-265.
85. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, et al. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018;138(6):566-573.
86. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, et al. Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: an international study. *Annals of neurology* 2019;85(5):618-629.
87. Wagner SK, Hughes F, Cortina-Borja M, et al. AlzEye: longitudinal record-level linkage of ophthalmic imaging and hospital admissions of 353 157 patients in London, UK. *BMJ open* 2022;12(3):e058552.
88. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *The Lancet* 2017;390(10111):2481-2489.
89. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89(4):346-351.

90. Morrow SA, Fraser JA, Day C, et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA neurology* 2018;75(6):690-696.
91. Barboni P, Carelli V, Savini G, Carbonelli M, La Morgia C, Sadun AA. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration. *Brain* 2013;136(7):e239-e239.
92. Yang S-t, Wang Z-w. Neuroimmunological overlap syndromes in optic neuritis, myelitis, and connective tissue diseases. *Frontiers in Neurology* 2026;17:1887536.
93. Demir K, Aksoy NÖ, Kotan D, Çakır B. Retinal Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head Measurements in Eyes without Optic Neuritis: A Spectral-Domain OCT Comparison Across MOGAD, MS, and Controls. *Neuro-Ophthalmology* 2026:1-7.
94. Biousse V, Danesh-Meyer HV, Saindane AM, Lamirel C, Newman NJ. Imaging of the optic nerve: technological advances and future prospects. *The Lancet Neurology* 2022;21(12):1135-1150.
95. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Annals of neurology* 2015;77(3):517-528.
96. Meng Z, He Y, Guo K, Li L. Imaging biomarkers in optic neuritis: current tools and future directions. *Frontiers in Neurology* 2025;16:1666835.
97. You Y, Gupta VK, Li JC, Klistorner A, Graham SL. Optic neuropathies: characteristic features and mechanisms of retinal ganglion cell loss. *Reviews in the Neurosciences* 2013;24(3):301-321.
98. Lee GI, Park KA, Oh SY, Min JH, Kim BJ. Peripapillary and parafoveal microvascular changes in eyes with optic neuritis and their fellow eyes measured by optical coherence tomography angiography: an Exploratory Study. *Acta Ophthalmologica* 2021;99(3):288-298.

99. Lee JS, Park S, Kim SS, et al. Peripapillary choroidal microvasculature dropout is associated with poor prognosis in optic neuritis. *PLoS One* 2023;18(4):e0285017.
100. Mohamed RF, Abdel Aziz DE, Salib MM, Shafik AM. Alterations in Peripapillary and Macular Vasculature Measured by Optical Coherence Tomography Angiography and Their Clinical Correlation in Patients with Optic Neuritis Due to Multiple Sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine* 2024;117:ii272.
101. Gil-Casas A, Pinero Llorens DP, Molina-Martin A. Ocular fixation and macular integrity by microperimetry in multiple sclerosis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2021;259(1):157-164.
102. Rohowetz LJ, Vu Q, Ablabutyan L, et al. Microperimetry as a diagnostic tool for the detection of early, subclinical retinal damage and visual impairment in multiple sclerosis. *BMC ophthalmology* 2020;20(1):367.
103. Akiba R, Yokouchi H, Mori M, et al. Retinal morphology and sensitivity are primarily impaired in eyes with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *PLoS One* 2016;11(12):e0167473.
104. Marmoy OR, Viswanathan S. Clinical electrophysiology of the optic nerve and retinal ganglion cells. *Eye* 2021;35(9):2386-2405.
105. An L, Johnstone M, Wang RK. Optical microangiography provides correlation between microstructure and microvasculature of optic nerve head in human subjects. *Journal of biomedical optics* 2012;17(11):116018-116018.
106. Murdoch IE, Morris SS, Cousens SN. People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology* 1998;82(8):971-973.

107. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2013;33(1):7-14.
108. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *biometrika* 1986:13-22.
109. Zeger SL, Liang K-Y. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986:121-130.
110. Seabold S, Perktold J. Statsmodels: econometric and statistical modeling with python. *scipy* 2010;7(1):92-96.
111. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *Bmj* 1995;310(6973):170.
112. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)* 1995;57(1):289-300.
113. Sullivan GM, Feinn R. Using effect size—or why the P value is not enough. *Journal of graduate medical education* 2012;4(3):279-282.
114. Uzawa A, Oertel FC, Mori M, Paul F, Kuwabara S. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. *Nature Reviews Neurology* 2024;20(10):602-619.
115. Filippatou A, Theodorou A, Stefanou M-I, et al. Optical coherence tomography and angiography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences* 2025;470:123422.
116. Kim S-H, Lee E-J, Lim Y-M, et al. Prevalence and relative proportions of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody–associated disease in the Republic of Korea. *Neurology* 2026;106(7):e214792.

117. Guantay CD, Mena-García L, Tola-Arribas MÁ, et al. Correlations between disability score, optical coherence tomography and microperimetry in patients with multiple sclerosis. *Eye and Brain* 2024;89-100.
118. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2010;9(9):921-932.
119. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* 2012;135(2):521-533.
120. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113(2):324-332.
121. Pakeerathan T, Havla J, Schwake C, et al. Rapid differentiation of MOGAD and MS after a single optic neuritis. *Journal of Neurology* 2024;271(11):7222-7231.
122. Mohammadi S, Gouravani M, Salehi MA, et al. Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroinflammation* 2023;20(1):85.
123. Amanollahi M, Mozafar M, Rezaei S, et al. Optical coherence tomography angiography measurements in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2024;91:105864.
124. Farci R, Carta A, Cocco E, Frau J, Fossarello M, Diaz G. Optical coherence tomography angiography in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020;15(7):e0236090.

125. Ross R, Kenney R, Balcer LJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease Optic Neuritis: A Structure–Function Paradox? *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2024;44(2):172-177.
126. Messias K, Moreto R, Corniani KF, Daccach V, Messias A. Retinal ganglion cell function in AQP4+ and MOG+ optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2025:106676.

