



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



**MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN
NÖROİNFLAMATUAR-DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARININ
(MULTİPL SKLEROZ, NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUMU
HASTALIĞI, ANTI-MOG İLİŞKİLİ HASTALIK VE ATİPİK
DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR) ÖRTÜŞEN VE AYRIŞAN
ÖZELLİKLERİNİN ALGORİTMİK BİR YAKLAŞIMLA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NÖROLOJİ ABD UZMANLIK TEZİ

Dr. Bade GÜLEÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aksel SİVA

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİN
NÖROİNFLAMATUAR-DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARININ
(MULTİPL SKLEROZ, NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUMU
HASTALIĞI, ANTI-MOG İLİŞKİLİ HASTALIK VE ATİPİK
DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR) ÖRTÜŞEN VE AYRIŞAN
ÖZELLİKLERİNİN ALGORİTMİK BİR YAKLAŞIMLA
DEĞERLENDİRİLMESİ

NÖROLOJİ ABD UZMANLIK TEZİ
Dr. Bade GÜLEÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aksel SİVA
İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Asistanlığım ve tez sürecim boyunca hem akademik hem sosyal alanlarda desteklerini hiç esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sevgili *Prof Dr Feray Karaali Savrun'a*,

Stajyerliğimde dersini ilk dinlediğimden beri değişmeyen enerjisine ve mesleğine olan aşkına hayran olduğum, konuşmalarını dinlerken aynı heyecanı hissettiğim, beraber çalışma şansına erişebildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim tez hocam ve idolüm *Prof Dr Aksel Siva'ya*,

Asistanlığa başladığım ilk gün beni karşısına oturtup Cerrahpaşa Nörolojinin bir aile olduğunu söyleyen, içinde bulunduğum beş yıl içinde gerçekten bir ailenin parçasıymışım gibi hissetmemi(zi) sağlayan; sadece benim değil bütün asistan arkadaşlarım için gerçek bir eğitimci ve “mentor” olan sevgili *Prof Dr Sabahattin Saip'e*,

Yapıcı soru ve eleştirileriyle her daim düşünme ve sorgulamaya teşvik eden, asistanlığında ve tez sürecinde eleştiri ve katkılarından çok yararlandığım *Prof Dr Uğur Uygunoğlu'na*,

Hem insani yönüne hem hekimlik yönüne hayran olduğum, başım her sıkıştığında aradığım, gerek mesleki gerek sosyal konularda her daim tam desteğini hissettiğim canım abim *Doç Dr Melih Tütüncü'ye*,

Beraber çalışma şansını bulduğum ilk hocamın kendisi olduğuna her gün teşekkür ettiğim; insanları gözlemleme ve her daim taşı gedğine oturtma becerisine hayran olduğum, hekimlik hayatımda çok önemli bir yeri olan sevgili hocam *Prof Dr Melda Bozluolcay'a*,

Hepimize akademisyen olmayı öğreten, her sorunun cevabının kendisinde olduğuna emin olduğum, asistanların “ablası”, geleceğin “tez veren anası” sevgili *Prof Dr Ayşegül Gündüz'e*,

Hekimlik sanatının farklı farklı yönlerini gösteren, eğitimin her zaman öncelikli olduğunu her daim hissettiren ama asıl önemli olanın aile ve sevdiklerimiz olduğunu da unutturmayan; hepsinin ayrı ayrı emeğini asla ödeyemeyeceğim Cerrahpaşa Nöroloji Anabilim Dalı'nın bütün değerli öğretim üyelerine,

Asistanlığımın sadece iyi günlerinde değil, kötü günlerinde de desteklerini her daim hissettiğim canım kıdemlilerim *Dr Merve Hazal Ser* ve *Dr Zeynep Ece Kaya Güleç'e*; ayrıca beraber çalışmaktan oldukça keyif aldığım bütün değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber mesai yapmaktan gurur duyduğum değerli hemşire, sağlık personeli ve sağlık emekçilerine,

En çok da benim ayakları üstünde durabilen bir kadın ve bir hekim olmamı sağlayan; her başarımın gerçek mimarı ve başarısızlıklarımın tesellisi olan, içinde olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Bade Güleç

İstanbul, Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
ETİK KURUL ONAYI.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MS.....	3
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.1.3. İMMÜNPATOGENEZ	7
2.1.4. KLİNİK PREZENTASYON.....	8
2.1.5. TANI KRİTERLERİ	10
2.1.6. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ	12
2.1.7. AYIRICI TANI	15
2.1.8. TEDAVİ.....	18
2.2. NMOSH	20
2.2.1. TANIM VE TARİHÇE	20
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	21
2.2.3. İMMÜNPATOGENEZ	22
2.2.4. KLİNİK BULGULAR	23
2.2.5. TANI KRİTERLERİ	25
2.2.6. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ	26
2.2.7. AYIRICI TANI	28
2.2.8. TEDAVİ.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38

3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ.....	38
4. BULGULAR.....	42
4.1. GRUPLAR ARASI VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
4.1.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	42
4.1.2. LABORATUVAR VERİLERİ.....	45
4.1.3. KLİNİK VERİLER	47
4.2. ATİPİK GRUBUN SINIFLANDIRILMASI.....	64
4.2.1. ATİPİK GRUBUN ALGORİTMİK OLARAK BELİRLENMESİ	64
4.2.2. ATİPİK GRUBUN ALT TİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	66
5. TARTIŞMA.....	70
5.1. ATİPİK DEMİYELİNİZAN HASTALIK KAVRAMI.....	70
5.2. GRUPLAR ARASI BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	74
5.3. ATİPİK GRUP BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	89
6. SONUÇ	93
7. ÖZGEÇMİŞ	116
8. İNTİHAL TARAMA RAPORU	118

SİMGE VE KISALTMALAR

25-OH	: 25 hidroksi kolekalsiferol
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
AFAS	: Anti fosfolipid antikor sendromu
ANA	: Antinökleer antikor
AP	: Area postrema
ARMSS	:
AQP4	: Aquaporin 4
AZA	: Azatiopürin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BS	: beyin sapı
BSS	: Beyin sapı sendromu
CADASIL	: Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarklar ve lökoensefalopati
CD	: Cluster of differentiation
CLIPPERS	: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids
CRION	: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy
CVS	: santral ven işareti (central vein sign)
DIS	: mekanda yayılım (dissemination in space)
DIT	: zamanda yayılım (dissemination in time)
DMD	: Hastalık modifiye edici tedavi (disease-modifying therapy)

EAE	: Deneysel otoimmün ensefalomyelit (Experimental autoimmune encephalomyelitis)
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EDSS	: Genişletilmiş özürlülük değerlendirme ölçeği (Extended disability status scale)
FMF	: ailesel akdeniz ateşi (familial mediterranean fever)
GA	: Glatiramer asetat
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus)
HLA	: İnsan lökosit antijeni (Human leucocyte antigen)
HSV	: Herpes simpleks virüs
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmunglobulin G
IL	: İnterlökin
IPMSSG	: Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group)
IVMP	: İntravenöz metilprednizolon
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
JK	: Jukstakortikal
JK/K	: jukstakortikal/kortikal
KBB	: Kan beyin bariyeri
KİS	: Klinik izole sendrom
KK	: korpus kallozum
LEON	: Uzun segment optik nörit (longitudinally extensive optic neuritis)
LETM	: Uzun segment miyelit (longitudinally extensive transverse myelitis)
NMO	: Nöromyelitis Optika
NMO-IgG	: Nöromiyelitis Optika İmmunglobulin G
NMOSH	: Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalığı

MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MOĞİH	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein ilişkili Hastalık
MMF	: Mikofenolat mofetil
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MY	: Miyelit
nARMSS	:
NMDA	: n-Metil d-Aspartat Reseptörü Antikoru
OKB	: Oligoklonal Bant
ON	: Optik nörit
PBMS	: Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz
PMLE	: progresif multifokal lökoensefalopati
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
PV	: Periventriküler
RF	: Ronatoid faktör
RİS	: Radyolojik izole sendrom
RRMS	: Ataklarla seyreden multipl skleroz (Relapsing remitting multiple sclerosis)
SEP	: Somatosensoryal uyarılmış potansiyel (Somatosensory evoked potential)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SWI	: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility weighted imaging)
Th	: T-helper
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyel (Visual evoked potential)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

VZV : Varisella zoster virüs



TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Relapsing MS ve Progresif MS klinik fenotiplerinin karşılaştırılması.....	10
Tablo-2: Revize McDonald 2017 Kriterleri	11
Tablo-3: MS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	16
Tablo-4: 2015 IPNDNMOSH Tanı Kriterleri	25
Tablo-5: NMOSH Ayırıcı Tanısı	28
Tablo-6: MOGİH Tanı Önerileri.....	35
Tablo-7: MS-NMOSH-MOGİH Ayırıcı Tanısı	36
Tablo-8: Olgu Gruplarının Dağılımı	42
Tablo-9: Komorbid Otoimmün Hastalıklar.....	44
Tablo-10: Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	45
Tablo-11: ANA dışı diğer vaskülit serolojisi paneli sonuçları.....	46
Tablo-12: Gruplara göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	47
Tablo-13: Gruplara göre ilk EDSS, son EDSS ve atak sayıları dağılımı	50
Tablo-14: Gruplara göre kullanılan DMD'lerin dağılımı	52
Tablo-15: Gruplara göre geçirilen atakların karşılaştırılması	54
Tablo-16: Gruplara göre izole rekürren atakların karşılaştırılması.....	54
Tablo-17: Gruplara göre MS DIS ve DIT kriterleri karşılama oranları	56
Tablo-18: Gruplara göre NMOSH DIS kriteri karşılama oranları	57
Tablo-19: Gruplara göre kraniyal lezyonların dağılımı	60
Tablo-20: Gruplara göre uzun segment optik nörit, uzun segment miyelit ve tümefaktif lezyon dağılımı.....	61
Tablo-21: Gruplar arası spinal lezyonların karşılaştırılması	63
Tablo-22: MRG lezyonlarını kontrastlanma durumu ve atrofi varlığının gruplar arası dağılımı	64
Tablo-23: Atipik grubun alt tiplerinin özelliklerinin karşılaştırılması	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Gruplar arası cinsiyet dağılımı.....	43
Şekil-2: Gruplara göre hastalık başlangıç semptomlarının karşılaştırılması	49
Şekil-3: Gruplar arası ARMSS ve nARMSS dağılımları	51
Şekil-4: MS, NMOSH, MOĞİH ve Atipik grupları arasından atipik grubun algoritmik olarak belirlenmesi.....	65



ÖZET

AMAÇLAR: Merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları; multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH) ve anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (Anti-MOG) ilişkili hastalık (MOGİH) adları altında incelenmektedir. Ayrıca, bu hastalıkların örtüşen-ayrışan bulgularını barındıran, ancak hiçbirinin tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan atipik bir hasta grubu da mevcuttur. Bu tez çalışmasında amaçlarımız; MS, NMOSH ve MOGİH tanılı hastaların ve atipik hastaların örtüşen-ayrışan özelliklerinin araştırılması, sonrasında ise atipik grubun alt tiplerinin belirlenmeye çalışılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu tez çalışmasında 204 MS, 36 seropozitif NMOSH, 21 seronegatif NMOSH, 15 MOGİH tanılı hasta ve 80 atipik demiyelinizan hastalık tanısıyla takip edilen hasta çalışmaya alınmış; beş grubun birbiriyle ve atipik grubun kendi içinde klinik, serolojik ve nörogörüntüleme bulguları karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Hastalık başlangıç yaşı seropozitif NMOSH grubunda MS ve atipik gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur($p=0,023$; $p=0,001$; $p<0,05$). Seropozitif NMOSH grubunun BOS oligoklonal band(OKB) patern 1 olma oranı; MS grubunun OKB patern 2 olma oranı diğer gruplardan daha fazla bulunmuştur($p=0,001$; $p<0,01$). Seronegatif NMOSH grubunun son EDSS değeri, MS grubundan daha yüksek saptanmıştır($p>0,002$; $p<0,01$). Hastaların %83,7'sinin($n=298$) MS zamanda yayılım(DIS) kriterlerini karşıladığı, %12,9'unun($n=46$) NMOSH DIS kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Periventriküler lezyon sayısının 3 ve üzerinde olma oranı, ovoid ve temporal bölgede olma oranı MS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubu kendi içinde MS-benzeri grup, NMO-benzeri grup, MS beyni+uzun segment miyelit(LETM) grubu ve rekürren beyin sapı sendromu grubu olarak 4 alt tipe ayrılmıştır.

SONUÇ: MS, NMOSH ve MOGİH gruplarının birbiriyle örtüşen-ayrışan özellikleri azımsanmayacak kadar fazla bulunmuştur. Bu hastalıklar haricinde; birden çok hastalık özelliklerini bünyesinde barındıran atipik demiyelinizan hastalık grubu

tanımlanmıştır. Atipik grubun tanımlanmasında ve alt gruplarının belirlenmesinde ileri immünojenotipleme çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atipik demiyelinizan hastalık, multipl skleroz, nöromiyelitis optika spektrum hastalığı, uzun segment transvers miyelit, ayırıcı tanı



ABSTRACT

AIMS: Central nervous system demyelinating diseases are investigated under the names of multiple sclerosis(MS), neuromyelitis optica spectrum disease(NMOSD), and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (Anti-MOG) associated disorders(MOGAD). In addition, there is an atypical patient group with overlapping features with these diseases, but none of them fully meet the diagnostic criteria. Our aims in this study are to investigate the overlapping characteristics of patients with MS, NMOSD, MOGAD, and atypical patients; and then to try to determine the subtypes of the atypical group.

MATERIALS AND METHODS: In this study; 356 patients (204 MS, 36 seropositive NMOSD, 21 seronegative NMOSD, 15 MOGAD, and 80 patients diagnosed with the atypical demyelinating disorders) were included. The clinical, serological, and neuroimaging findings of these five and then within the atypical group were compared.

RESULTS: The age of disease onset was higher in the seropositive NMOSH group than in the MS and atypical groups($p=0.023$; $p=0.001$; $p<0.05$). Pattern 1 CSF oligoclonal band(OCB) was higher in the seropositive NMOSH group; pattern 2 OCBs were higher in the MS group($p=0.001$; $p<0.01$). The last EDSS of the seronegative NMOSD group was higher than the MS group ($p>0.002$; $p<0.01$). It was observed that 83.7%($n=298$) of the patients met the MS criteria for dissemination in space(DIS), and 12.9%($n=46$) met the NMOSD DIS criteria. Three or more periventricular lesions, ovoid and temporal periventricular lesions were found to be higher in the MS group than in the other groups($p=0.001$; $p<0.01$). The atypical group is divided into 4 subtypes: the MS-like group, the NMO-like group, the MS brain+longitudinally-extensive transverse myelitis(LETM) group, and the recurrent brainstem syndrome group.

CONCLUSION: The overlapping features of the MS, NMOSD, and MOGAD groups were found to be substantial. Except for these diseases; A group of atypical demyelinating diseases with multiple disease characteristics has been defined. It is

thought that further immunophenotyping studies are needed to define the atypical group and determine its subgroups.

Keywords: Overlapping demyelinating syndromes, Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica spectrum disorder, longitudinally extensive transverse myelitis, differential diagnosis



1. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) nöroinflamatuvar demiyelinizan hastalıkları; başta multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH), anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (Anti-MOG) ilişkili hastalık (MOGİH) olmak üzere, akut disemine ensefalomyelit (ADEM), MS'in Marburg varyantı, Balo'nun konsantrik sklerozu, Schilder'in miyelinoklastik diffüz sklerozu, soliter skleroz gibi birçok alt tiplere ayrılmıştır.

MS inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir MSS hastalığıdır. 1965'te Schumacher ve arkadaşları[1] tarafından oluşturulan tanı kriterlerinde MS tanısı aşağıdaki ilkelere dayanmaktadır:

1. Başlangıç yaşının 10-50 arasında olması
2. Nörolojik muayenede objektif bulgular görülmesi
3. Mekanda yayılımın gösterilmesi (dissemination in space- DIS),
4. MSS'nin objektif tutulumunun gösterilmesi,
5. Zaman içinde yayılmanın gösterilmesi (dissemination in time-DIT) ve
6. Kliniğin başka hastalıklar ile açıklanamaması

Son 50 yılda artan bilgi birikimi ile tanı kriterleri laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler ile zenginleştirilerek birçok kez yeniden gözden geçirilerek şu anda kullandığımız revize 2017 McDonald kriterleri[2] geliştirilmiştir. Ancak yine de MS tanısı temelde halen yukarıda bahsedilen ilkelere dayandırılmaktadır.

Daha önce Devic hastalığı olarak adlandırılan Nöromiyelitis Optika Spektrumu Hastalığı (NMOSH); merkezi sinir sisteminin ağırlıklı olarak optik sinirleri ve omuriliği hedef alan, immün aracılı, demiyelinizasyon ve ağır aksonal hasar ile karakterize inflamatuvar bozukluğudur. Geçmişte NMOSH ve MS'in aynı hastalığın farklı fenotipleri ve ekspresyonu olduğuna inanılmakla birlikte, aquaporin-4'e (AQP4) seçici olarak bağlanan NMO-immün globulin G (NMO-IgG) antikorunun

keşfi; NMOSH'nin patogenezi, görüntüleme özellikleri ve tedavi açısından klasik MS'ten farklı olduğunun daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır[3]. NMOSH güncel tanı kriterleri 2015'te revize edilmiş; AQP4-IgG pozitif hastalar seropozitif NMOSH, antikor negatif hastalar seronegatif NMOSH olarak tanımlanmıştır[4]. Yıllar içinde seronegatif NMOSH tanı kriterlerini karşılayan hastaların yaklaşık %20-25'lik kısmında Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Ig-G (MOG Ig-G) antikoru ayırt edilmiş[5], bu antikoru pozitif bulunan hasta grubu tanı ve tedavi açısından ayrı bir antite olarak değerlendirilerek Anti-MOG ilişkili Hastalık (MOGİH) adını almıştır[6].

Yukarıda bahsedilen nöroinflamatuvar-demyelinizan hastalık grupları için tanı kriterleri geliştirilmiş ve zaman içinde güncellenmiş de olsa halen her üç hastalık grubu özelliklerini içinde barındıran, bu hastalıkların örtüşen-ayrışan bulgularını içeren atipik demiyelinizan hastalık olarak tarif edilen bir hasta grubu da mevcuttur. Bu hastalarda tanıdaki temel kriter seroloji pozitifliğidir. Özellikle çift antikor negatif (double-seronegatif) hastalarda ayırıcı tanı güçlüğü oldukça fazla olup, bu hasta grubu bazı çalışmalarda "MS-NMOSH Overlap" adı altında incelenmektedir[7]. Bu hastalıklara tanı konması tedavi açısından oldukça önem arz etmektedir; çünkü MS tedavisi için kullanılan bazı immunomodulator tedavilerin (interferon, fingolimod, natalizumab gibi) NMOSH ve MOGİH hastalıklarını kötüleştirdiği bilinmektedir[8–10].

Bu tez çalışmasında amaçlarımız; MS, seronegatif NMOSH, seropozitif NMOSH ve MOGİH tanısı almış hastalar ile yukarıda sözü edilen "atipik" hastaların klinik-demografik bulgular, serolojik bulguları, BOS bulguları ve nörogörüntüleme bulgularının irdelenmesi; bulgular arasında örtüşen-ayrışan özelliklerinin araştırılması ve mümkün ise bu hastalıkların birbirinden ayrılmasına yardım edecek olası tanı ipuçlarının aranmaya çalışılması; sonrasında ise tanımlanan atipik grubun kendi içinde alt tiplerinin belirlenmeye çalışılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MS

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin ön planda beyaz cevheri etkilemekle birlikte korteks ve derin gri cevheri de tutabilen; inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile giden; ilerleyici özürlülüğe neden olan bir hastalıdır[11].

Tarihteki ilk MS hastasının Hollanda’da yaşayan Lidwina (1380-1433) olduğu düşünülmektedir. Buz pateni yapan bu genç kızın 16 yaşında yürümede güçlük ve nevralfiform ağrıları başlamış; 19 yaşında şikayetlerine paraparezi, görme güçlüğü gibi bulgular eklenmiştir. Kliniğinde zaman zaman kısmi remisyonların da görüldüğü yavaş progresif kötüleşmesi olan hasta 34 yaşından itibaren yatağa bağımlı düzeye gelmiş, 53 yaşında kaybedilmiştir[12]. Bir diğer hasta İngiliz soylu Augustus Frederick d’Este (1794-1848)’dir. 28 yaşında başlayan kliniği relapslar-remisyonlarla seyretmiş olan d’Este’nin medikal kayıtları ayrıntılı bir şekilde kaydedilmiştir[13].

MS lezyonları ilk kez 1835 yılında Jean Cruveilhier tarafından, 1838 yılında Robert Carswell tarafından patolojik olarak çizimlerle yayınlanmıştır[14]. 1866 yılında Alfred Vulpian (1826-1887) tarafından 1862-1865 yılları arasında takip edilen 3 MS olgusu yayınlanmıştır[15].

MS’in ilk kez klinik gözlem ve anatomo-patolojik korelasyonunu içeren sistematik tanımlaması 1868’de Jean Martin Charcot tarafından yapılmıştır[16]. Charcot; klinik gözlemlerine dayanarak “Charcot triadı” olarak bilinen nistagmus, dizartri ve ataksiyi tanımlamış, ayrıca patolojik incelemeleri sonucu bu hastaların otopsi sonuçlarını “*sclerose en plaque*” olarak tanımlaması ile bu hastalık İngilizce kaynaklarda “*multiple sclerosis*” olarak yerini almıştır[17]. Charcot’un tarihsel önemi; bu tanımlamayla MS’te enflamasyon, demiyelinizasyon ve gliozisi

tanımlamış olmasıdır. Ancak Vulpian ve Charcot'un yakın arkadaşlar olup 1861 yılından beri Salpêtrière kliniğinde beraber çalıştığı da unutulmamalıdır.

1878 yılında Louis Ranvier tarafından sinir hücrelerini koruyan ve destekleyen miyelin yapısının antijenik özelliğine dikkat çekilmiştir[18]. 1933'te Amerikalı Thomas Rivers denek hayvanlarına başka bir denekten miyelin antijeni enjekte edildiğinde immünolojik bir yanıt oluştuğunu göstererek MS'in o zamana kadar sanılanın aksine viral bir hastalık olmadığını göstermiş, bu antite “deneysel alerjik ensefalomyelit” (EAE) adını almıştır[19]. 1959'da EAE patogenezinde T lenfositlerin rolü olduğu öne sürülmüştür. 1960 yılında ise beyin omurilik sıvısı (BOS) içinde B lenfositleri olduğu tespit edilmiş; bu dönemden beri MS'in immün patogenezi içinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüze geldiğimizde ise immün patogeneze çalışmalarının halen devam etmekte olduğunu görmekteyiz.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

MS genç erişkinlerde travma sonrası en sık kalıcı sakatlığa sebep olan MSS patolojisidir[20]. 28 epidemiyolojik çalışmanın sistematik bir incelemesi, 1955'ten 2000'e kadar, MS insidansının tahmini kadın erkek oranının 1.4:1'den 2.3:1'e yükseldiğini bulmuştur[21]. Daha sonraki çalışmalar, özellikle kadınlarda artan MS insidansından dolayı bu oranın daha da yükseldiğini belirtmiştir[22]. Girit'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 1980'den bu yana kadınlarda MS insidansındaki artışın, nüfusun kırsal alanlardan kentsel alanlara kaymasıyla eşzamanlı olduğunu kaydetmiş ve kentleşmeye eşlik eden çevresel faktörlerin MS gelişimini tetikleyebileceğini öne sürmüştür[23].

MS'in ortalama başlangıç yaşı çeşitli çalışmalarda 28 ile 31 arasında değişmektedir; klinik hastalık genellikle 15 ila 45 yaşları arasında ortaya çıkar[24], kadınlarda erkeklere göre birkaç yıl daha erkendir[20]. Nadiren yaşamın ilk yıllarında veya yedinci dekatta ortaya çıkar. RRMS, ortalama 25 ila 29 yıl arasında daha erken bir başlangıçlıdır; bu, ortalama 40 ila 49 yaşları arasında SPMS'e dönüşebilir. PPMS'in ortalama başlangıç yaşı 39 ila 41 yılları arasındadır[24].

2.1.2.1. Genetik Risk Faktörleri

Çeşitli çalışmalarda MS ile ilişkili 200'ün üzerinde polimorfizm bulunmuştur[25]. En güçlü ilişkiler arasında MS geliştirme riskinin majör doku

uyumluluk kompleksinin (MHC) belirli sınıf I ve sınıf II alelleri, özellikle HLA-DRB1 lokusu ile ilişkilidir[26–31].

Artan kanıtlar, MS riskinin orta düzeyde etkiye sahip birden fazla MHC olmayan duyarlılık genleri (CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 ve TNFRSF1A gibi) ile ilişkili olduğunu göstermektedir[32–34]. Ayrıca IL7R genindeki polimorfizmlerin MS riskini artırabileceği öne sürülmüştür[35,36].

HLA-DRB1 alellerinin çoğunun promotör bölgesinde yer alan bir D vitamini yanıt elemanının (vitamin D response element - VDRE) varlığı, D vitaminindeki çevresel farklılıkların MS riskini etkilemek için HLA-DRB1 ile etkileşime girebileceğini düşündürmektedir [37]. Bununla birlikte, HLA varyasyonu ile ilgili diğer faktörlerin MS riski üzerinde HLA-DR ekspresyonunun D vitamini düzenlemesinden daha fazla etkisi olabileceği öngörülmüştür[38]. HLA-DRB1*04, *07 ve *09 (DR53 grubu) alelleri koruyucu etki ilişkilendirilirken, DRB1*15 ve *16 (DR51 grubu) ve *08 (DR8 grubu) daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, VDRE dizi varyasyonunun kendisi bağımsız olarak MS riski ile ilişkili bulunmamıştır[39].

İkiz çalışmalarında; dizigotik ikiz çiftlerinde MS gelişme riski ikiz olmayan kardeşlerle aynı bulunmuş (% 3-5); ancak monozigotik ikizler için risk %20-39 arasında görülmüştür[40]. Familial MS sıklığı ise farklı çalışmalarda %3-23 arasında değişmektedir[41].

2.1.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

Çevresel faktörlerin MS riskini belirlemede önemli bir rol oynadığı görülmektedir. En büyük risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir.

2.1.2.2.1. Epstein-Barr Virüsü (EBV)

Birçok virüs MS patogenezi ile ilişkilendirilmiş olsa da, aralarından en kuvvetli ilişki EBV ile bulunmuştur[42]. MS hastalarının tamamında geçirilmiş EBV enfeksiyonu tespit edilmiş, EBV nükleer antijenine (EBNA-1) karşı yüksek antikor titreleri oluşturdukları görülmüştür. Erişkin ve adolesan döneminde EBV'ye maruz kalmanın MS geliştirme riskini arttırdığı görülmüştür[43]. EBV; astrosit, mikrogliya ve B lenfositleri invaze ederek EBNA-2 aracılığıyla gen ekspresyonu yapmakta ve MS immünpatogeneze katkıda bulunmaktadır. MS hastası otopsilerinin %85'inde

EBV pozitif hücreler bulunmuştur[44]. EBV'nin MS immunpatogenezindeki etkisinin virüsün doğrudan invazyonu, moleküler benzerlik ve virüs-insan antijenlerinin çapraz reaksiyonu üzerinden olduğu düşünülmekte, bu etkinin özellikle HLADRB1*15 alleli taşıyanlarda daha fazla olduğu öngörülmektedir[45].

2.1.2.2.2. Coğrafik Enlem ve Doğum Yeri

MS insidansı ve prevalansı coğrafik enleme göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda MS prevalansının değişik popülasyonlarda farklılık göstermesi ırksal farklılıklar nedeniyle açıklanmış [46,47], ancak sonra bu değişimin daha çok enlem ilişkili olduğu; güneyden kuzeye doğru MS prevalansının arttığı bulunmuştur[21,48].

Ayrıca ergenlik çağından sonra yüksek riskli bir bölgeden (kuzey) düşük riskli bir bölgeye (güney) göç eden kişilerin eski yüksek risklerini yanlarında taşıdıkları düşünülürken, çocukluk döneminde göç edenlerin göç ettikleri yeni bölge ile ilişkili risklere sahip olduğu görülmüştür[49].

2.1.2.2.3. Güneş Işığı ve D vitamini

Yukarıda bahsedilmiş olan MS'nin enlem ile olası ilişkisi için önerilen bir açıklama; güney enlemlerde güneş ışığına maruz kalmanın, ultraviyole radyasyonun veya D vitamininin etkisi nedeniyle koruyucu olabileceğidir[50–52]. Yapılmış bir çalışmada ≥ 400 uluslararası birim(IU)/gün D vitamini alan kadınlarda MS geliştirme riskinin önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir[53]. Klinik izole sendrom(KIS) tanılı 450'den fazla hastanın prospektif raporunda, ilk 12 ayda ölçülen serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin(25-OH) sonraki dört yıl boyunca klinik olarak kesin MS'e dönüş riskleri ve MRG'de aktif lezyon bulunma olasılığı ile ters orantılı olduğunu göstermiştir[54].

2.1.2.2.4. Diğer Faktörler

Literatür çelişkili olsa da doğum ayı MS için olası bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. 2013 yılında yapılan bir meta-analiz ve sistematik derlemede; MS riskinin Nisan ve Mayıs aylarında doğanlar için arttığı ve Ekim ve Kasım aylarında doğanlar için azaldığı gösterilmiş, bu da gebelik veya yenidoğan ortamının MS riskini sonraki yıllarda etkilediğini düşündürmüştür[55].

Çeşitli vaka kontrol çalışmalarında, çocuklukta veya ergenlikte obezitenin MS için bir risk faktörü olduğu savunulmuştur[56,57].

Sigara kullanımının da MS üzerine olumsuz etkisi olduğu, bu ilişkinin doz bağımlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sigara içenlerde sigara dışı tütün kaynaklarına yönelmenin riski azalttığı bildirilmiştir[58]. Bu bulgu sigaranın nikotinden çok oral inhalasyonla peribronşiyal lenfatik doku aktivasyonu üzerinden MS riskini arttırdığı hipotezini doğrumuş ancak bu alanda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır[59]. Sigara bırakılmasını takip eden yıllarda ise MS riskinin doz bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir[58].

Özetle; büyük ölçüde doğumla tanımlanan faktörler (cinsiyet, HLA antijen durumu, doğum yeri) çevresel faktörlerinin (D vitamini eksikliği, geç yaşta EBV maruziyeti) hastalığı geliştirmeye teşvik ettiği, daha sonra enlem etkisi (erken yaşam) ve obezitenin (ergenlik) yaşam içinde belli bir sırayla meydana geldiği bilinmektedir. Ancak hastalık oluşumunda risk faktörlerinin art arda gelerek domino etkisi mi yaptığı, yoksa birbirinden bağımsız olarak hastalığa mı yok açtığı hala tartışmalıdır. Yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin MS hastalarında olduğu kadar sağlıklı erişkinlerde de mevcut olabilmesi; nedenselliğin muhtemelen bireysel ve toplumsal farklılık gösterdiğini düşündürmektedir[20]. Yapılan genetik ve epidemiyoloji çalışmalarında büyük ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, bu immün kaskadı tetikleyen faktörlerin tam olarak anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.3. İMMÜN-PATOGENEZ

MS hastalığının klinik prezentasyonunun heterojen olması tek bir immün mekanizma ile açıklanamamasına sebep olmaktadır.

MS patogenezi başlatan mekanizmalardan en kabul göreni otoreaktif T hücrelerinin timik delesyondan kurtularak periferde inflamatuvar süreci başlatmasıdır[60]. Th1 ve Th17 gibi proinflamatuvar yanıtın artıp immün sistemi regüle eden mekanizmaların bozulmasıyla (Treg, FOXP3 gibi) periferik immün disregülasyon süreci başlamış olur. Bu otoreaktif hücreler kan-beyin bariyerini geçerek miyelin ve oligodendrositlerin hasarını kolaylaştırır ve sonuçta MSS’de inflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis ve nöroaksonal hasar oluşur[61]. Bu süreç “kompartmantalize enflamasyon” adı verilmektedir[62]. Otoreaktif T hücrelerinin aktive olmasına sebep olan mekanizma bilinmemektedir, ancak yukarıda bahsedilen

genetik mekanizmalar, EBV, D vitamini gibi çevresel risk faktörlerinin bu süreçte rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar miyelin antijenlerinin potansiyel hedef olabileceğini ileri sürmüştür[63].

B hücrelerin de patogeneze katkısı son yıllarda anlaşılmıştır. Antikor sentezlemek ve T hücrelere antijen sunmak dışında ayrıca salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerle oligodendrosit ve nöron hasarına sebep olduğu, perivasküler alanda lenfoid agregatlarda birikimler oluşturduğu ve EBV için bir rezervuar görevi gördüğü tespit edilmiştir[64]. MS hastalarında BOS incelemelerinde oligoklonal band (OKB) pozitifliğinin olması, MS’de anti-CD 20 monoklonal antikor tedavisinin etkin bir yöntem olması B hücrelerinin immünpatogenezdaki rolünü göstermektedir.

Bu mekanizmalara ek olarak MSS içinde doğal immün sistem elemanlarındaki değişikliklerin özellikle MSS kronik inflamasyonuna ve nörodejenerasyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Bu teoriye göre MSS’de bulunan tersiyer foliküler hücrelerin kronik inflamasyon sonucunda aktive olması, nörotoksik inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına, aksonal hasar ve nörodejenerasyonun gelişmesine katkıda bulunmaktadır[65].

2.1.4. KLİNİK PREZENTASYON

2.1.4.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)

KİS, aşağıdaki özelliklerle karakterize edildiği gibi, MS’i düşündüren ilk klinik epizoddur. Revize McDonald 2017 kriterlerinde aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

- Merkezi sinir sisteminde fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan olayı yansıtan semptomlar ve objektif bulgular içeren monofazik bir klinik epizod
- Bu epizod en az 24 saat süren akut veya subakut gelişimli olmalı ve bu epizod süresince ateş veya enfeksiyon bulunmamalı
- Bu epizod tipik bir MS nüksünü (atak ve alevlenme) andırır ancak MS tanısı olmayan bir hastada görülür.

Hastaya KİS tanısı koyabilmek için daha önce klinik geçmişinde veya radyolojik görüntülemesinde başka bir demiyelinizan olayı düşündürecek bulgu

olmamalıdır. Klinik prezentasyon yukarıda bahsedilen semptomlardan biri olabilir, monofokal veya multifokal olabilir[66]. Epidemiyolojik olarak, KİS teşhisi konan hastalarda MS gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda KİS'in klinik kesin MS'e dönüşümü ülkedeki MS prevalansına bağlı olarak %20-75 arasında değişmektedir[67]. Öte yandan, bir kohort çalışmasında KİS hastalarının %6'sı ilk demiyelinizan epizod sonrasında yaklaşık 7 yıl içinde progresif bir hastalık sürecine girdiği gösterilmiştir[68].

2.1.4.2. Relapsing-Relmitting Multipl Skleroz (RRMS)

RRMS, özellikle gençlerde hastalık başlangıcında en sık görülen MS tipidir. Tam veya sekelli düzelen ataklar ile karakterizedir. Hastalık atakları arasında hastalık progresyonu minimaldir, ancak atakların kendileri de bazen şiddetli olabilen kalıcı sakatlık bırakabilir.

RRMS tanısı, MSS'nin farklı lokalizasyonlarında iki ayrı zamanda hasar olduğunun gösterilmesine bağlıdır. Yukarıda bahsedilen bir atak ile prezente olan hastalık McDonald 2017 kriterlerini karşılıyorsa tek bir atak ile RRMS tanısı alabilir. RRMS, tanı anında hastaların yaklaşık %85-90'lık bölümünü oluşturur[69].

Geçmiş klinik ataklar ateş, fiziksel aktivite, yüksek çevresel sıcaklık veya metabolik bozukluklar gibi sebeplerle geçici olarak kötüleşebilir ve saatler ile bir gün veya daha fazla sürebilir. "Yalancı atak" olarak adlandırılan bu kötüleşmenin, demiyelinizan aksonlardaki iletim bloğunu yansıttığı düşünülmektedir[70]. Lublin kriterlerine göre aktif veya aktif olmayan RRMS olarak kategorize edilebilir[71].

2.1.4.3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

SPMS, başlangıçta ataklar ve iyileşmeler ile giden hastalık seyri ve ardından ara sıra relapslar, küçük remisyonlar ve platolar olsun veya olmasın kademeli olarak kötüleşme ile karakterizedir[71]. Bununla birlikte, RRMS'nin ne zaman SPMS'e dönüştüğünü belirlemek için tanımlanmış bir kriter yoktur; SPMS tanısı geriye dönük olarak yapılır. RRMS'den SPMS'e geçiş, genellikle hastalık başlangıcından 10 ile 20 yıl sonra gerçekleşir. Bir raporda, MS'in ilk semptomlarından (KİS) SPMS gelişimine kadar geçen medyan süre 19 yıl iken, MS tanısından SPMS'e kadar geçen medyan süre 12 yıl olarak bulunmuştur[72]. Lublin kriterlerine göre aktif ve aktif olmayan; progresif veya progresif olmayan şeklinde kategorize edilebilir[71].

2.1.4.4. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

PPMS, ilk tanıda MS hastalarının yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur. Hastalık başlangıcından sonra zaman zaman iyileşmeler, plato dönemleri ve kötüleşmeler olsa da genel anlamda sinsi ve progresif giden bir hastalık sürecini kapsar[73]. PPMS nörogörüntüleme veya BOS bulguları ile RRMS'ten ayırt edilemez; tanısı anamnez bilgisine dayanır ve genelde retrospektif bir tanıdır. Ortalama başlangıç yaşı 40 civarındadır ve 40 yaşından sonra tanı alan hastaların %60'ından fazlasının PPMS olduğu görülmüştür[69]. RRMS'in aksine, erkek ve kadın oranı neredeyse eşittir[74]. Hastaların çoğunun şikayetleri spinal veya beyin sapı kliniği ile başlamaktadır[75]. Lublin kriterlerine göre aktif ve aktif olmayan; progresif veya progresif olmayan şeklinde kategorize edilebilir[71].

Relapsing MS ve Progresif MS fenotipik özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo- 1: Relapsing MS ve Progresif MS klinik fenotiplerinin karşılaştırılması

Klinik özellikler	RRMS	SPMS	PPMS
Cinsiyet (K: E)	3:1	3:1	1:1
Başlangıç yaşı	30	Hastalık başlangıcından itibaren 19 yıl	40
Klinik seyir	Ataklar ve remisyonlar ile	Ataklı seyir, takiben progresif klinik	Başlangıçtan itibaren progresif bir tablo
Tipik Klinik bulgu	Optik nörit, parsiyel miyelopati, duysal bulgular	Progresif miyelopati, progresif serebellar ve beyin sapı sendromu	Progresif miyelopati, Progresif serebellar ve beyin sapı sendromu
<i>RRMS: relapsing-remitting multipl skleroz, SPMS: sekonder progresif multipl skleroz, PPMS: primer progresif multipl skleroz</i>			

2.1.5. TANI KRİTERLERİ

Güncel olarak MS tanısında 2017 revize McDonald kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 2'de bu kriterler özetlenmiştir.

Tablo-2: Revize McDonald 2017 Kriterleri

Thompson ve arkadaşları; 2017'den Türkçeleştirilmiştir.

Atak	Klinik ile uyumlu lezyon sayısı	Tanı için ek veri gerekliliği
≥2 atak	≥2	Yok ^a
	1 (+aynı zamanda daha önce farklı bir anatomik lokalizasyondaki lezyonu içeren kesin klinik atak ^b)	Yok ^a
	1	DIS gösterilmesi: MRG'de ^c veya MSS'nin farklı bir lokalizasyonunu etkileyen ek klinik atak
1 atak	≥2	DIT gösterilmesi: Klinik bir atak veya MRG ^d ile VEYA BOS-spesifik OKB ^e varlığı ile
	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	DIS gösterilmesi: MRG'de ^c veya MSS'nin farklı bir lokalizasyonunu etkileyen ek klinik atak VE DIT gösterilmesi: Klinik bir atak veya MRG ^d ile VEYA BOS-spesifik OKB ^e varlığı ile
Sinsi Progresyon	Ataktan bağımsız 1 yıllık klinik progresyon	Aşağıdakilerin 2'si; • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kortta ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB ^e varlığı
^a DIS ve DIT gösterilmesine gerek yoktur ^b Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Klinik atağa ait objektif dokümanle nörolojik bulgu yoksa öykü enflamatuvar-demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermeli ve en az bir atak objektif bulgular ile desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğu halinde dikkatli olunmalıdır. ^c MRG'de mekanda yayılım(DIS); MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde en az 1 lezyon olması. ^d MRG'de zamanda yayılım(DIT); herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması. ^e BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. <i>DIS: mekanda yayılım, DIT: zamanda yayılım, MS: Multipl skleroz, MSS: Merkezi sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band</i>		

2.1.6. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

MS tanısı klinik bir tanı olup tanıyı desteklemek amaçlı nörogörüntüleme, BOS bulguları, serolojik bulgular, uyandırılmış potansiyeller ve optik koherens tomografi (OKT) kullanılmaktadır.

2.1.6.1. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MS her ne kadar klinik bir tanı olsa da 20. yüzyılın sonlarına doğru nörogörüntülemenin gelişmesi ile MRG; MS tanı ve ayırıcı tanısında, takip ve tedavi izleminde olmazsa olmaz olmuştur.

McDonald 2017 kriterlerinde; 2 klinik atak ve bu klinik ataklarla uyumlu 2 lezyon olması halinde MS tanısı konur, ancak bütün hastalara kraniyal MRG ve atipik bulguları olan hastalara spinal MRG ve BOS tetkiki yapılması önerilir. Ayrıca DIS ve DIT kriterleri de MRG ile karşılanır. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) 2021 revizyonunda MS hastalarında MRG protokolü ve çekilme endikasyonları ayrıntılı olarak tanımlanmıştır[76].

MS hastalığında daha çok beyaz cevher tutulumu görülmekle birlikte kortikal ve derin gri cevher tutulumu da izlenebilmektedir. MS için karakteristik lezyon lokalizasyonları periventriküler, jukstakortikal/kortikal, korpus kallosum, posterior fossa (beyin sapı, serebellar pedinkül ve serebellar hemisfer), optik sinirler ve spinal kord özellikle servikal segmentidir.

Periventriküler lezyonlar MS’te ovoid yapıda, uzun eksenleri ventriküllere dik yerleşimlidir. Sagittal kesitlerde korpus kallozuma dik yerleşim özelliği gösteren “Dawson parmakları” adını alan periventriküler lezyonlar ve temporal lob yerleşimli periventriküler lezyonlar MS için oldukça tipiktir[77]. Arada beyaz cevher görülmeden kortekse temas eden T2-FLAIR hiperintens lezyonlar jukstakortikal lezyonlar adını alıp bu lezyonlar subkortikal “U” liflerini içermektedir[78].

Posterior fossa lezyonları beyin sapı, serebellar pedinkül ve serebellar hemisferleri içerir. Mesencephalon lezyonları akuaduktus çevresinde yerleşimli, pons lezyonları periferik yerleşim gösterme eğilimindedir. Dördüncü ventrikül tabanı ve trigeminal sinir kökleri çevresi de sık tutulan alanlar arasındadır. Üst ve orta serebellar pedinkül tutulumu MS’te sık görülür[77].

Spinal kord yerleşimli lezyonlar daha çok dorsolateral bölgede yerleşme eğilimli olup servikal bölge en sık tutulan kord bölümüdür. Lezyon uzunluğu genelde iki servikal vertebrayı geçmemektedir[79].

Optik sinir tutulumu MS’te genelde kısa segment T2-hiperintensite şeklinde olup kiazma tutulumu, ve bilateral optik sinir tutulumu MS’te ön planda beklenmez, bu bulgular varlığında NMOSH düşünülmelidir[80].

Gadolinyum tutulum paternleri, lezyonların altında yatan patolojiye dair bazı ipuçları sağlayabilir. MS lezyonları tipik olarak halkasal (kapalı veya açık halka) veya nodülerdir ve kraniyal lezyonlarda spinal olanlardan daha sık görülür. Diğer tutulum paternleri ön planda başka tanılar düşündürür[77].

MS hastalığını MS dışı hastalıklardan ayırt edebilmek için yeni MRG biyobelirteçleri önerilmiştir. Bunlardan ilki “santral ven işareti-central vein sign (CVS)” olarak adlandırılmıştır. MS lezyonlarının venüllerin çevresinde geliştiğinin gösterilmesi sonucu MRG ile lezyon santralinden venöz yapıların geçtiğinin gösterilmesi ilkesine dayanır(81). Tüm evrelerdeki MS lezyonlarının %80’inde gösterilmiş ve diğer otoimmün-demyelinizan hastalıklara göre anlamlı yüksek oranda bulunmuştur[82].

Ayrıca Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (susceptibility weighted imaging – SWI) sekansında bazı MS lezyonlarını çevresinde hipointens halka lezyonlar izlenmiş[77], bu lezyonların patolojik incelemelerinde lezyon natürünün kronik aktif olduğu görülmüştür[83]. Bu lezyonların MS’in kronik ve progresif evrelerinde çıktığı tespit edilmiş olup, radyolojik görüntüde ayırt edilmesi oldukça güçtür, lezyonların tespiti için otomatik yazılımlar geliştirilmektedir[84].

2.1.6.2. BOS Bulguları

Klasik MS semptomları ve MRG lezyonları olan bir hastada tanı koymak için lomber ponksiyon yapmak şart değildir, ancak şu durumlarda tanı kesinleştirilmesi için uygulanabilir:

- Tipik KİS prezentasyonu olan hastanın radyolojik görüntülemesi DİS uyumlu ancak DİT karşılamıyorsa BOS spesifik oligoklonal band-IgG (OKB-IgG) revize McDonald 2017 kriterlerine göre DİT yerine

- DİS kriterlerini karşılamayan MRG bulguları olan KİS prezentasyonlu hastalarda BOS spesifik oligoklonal band-IgG (OKB-IgG) revize McDonald 2017 kriterlerine göre DİS yerine
- Atipik KİS prezentasyonlu ve progresif seyirli hastada BOS OKB-IgG varlığı progresif MS tanısı için
- Klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları atipik olan hastalarda ayırıcı tanı açısından

BOS analizi; vaskülit ve kronik enfeksiyöz süreçler gibi sistemik inflamasyonun diğer nedenlerini ayırt etmeye yardımcı olmak için de planlanabilir. BOS'ta ve serumda eşzamanlı glukoz tayini, BOS'ta milimetreküp'te görülen lökosit sayısı ölçülerek enfeksiyöz süreçler dışlanabilir. MS'te hafif bir pleositoz ($<20 \text{ mm}^3/\text{dl}$) görülebilir ancak yüksek pleositoz ($<50/\text{mm}^3$) ve düşük BOS/serum glukoz düzeyleri MS tanısından uzaklaştırmaktadır. Hafif BOS protein artışı MS tanılı hastaların 1/3'ünde ve diğer inflamatuvar-demyelinizan hastalıklarda görülebilir; ancak birbirleri arasında ayırt ettirici değildir.

Pozitif BOS tetkiki intratekal IgG sentezini gösterir. Anlamı; ya serumdaki bu tür bantlardan farklı olan oligoklonal bantların bulunmasına ya da artan bir IgG indeksine dayanır. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. Her laboratuvar üst sınırı farklı da olsa 0,60 üzeri genelde pozitif kabul edilir.

İzoelektrik odaklama kullanılarak OKB tayini için BOS'un serum ile eşzamanlı kalitatif değerlendirmesi MS tanısını belirlerken en önemli BOS çalışmasıdır. BOS'ta OKB'nin pozitif, serumda negatif olması (patern 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (patern 3) MSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. OKB'nin negatif veya tek bir bant halinde olması ancak klinik şüphenin devamı halinde BOS tekrarlanması önerilir[85]. OKB, klinik-kesin MS tanılı hastaların %95'ine varan bir oranla pozitif bulunabilir[86].

2.1.6.3. Serolojik Bulgular

MS tanılı hastalarda diğer otoimmün hastalık birlikteliği görülebilmektedir. İlk tanı esnasında ANA, anti-ds DNA, RF, Anti-SSA/SSB, lupus antikoagülanı ayırıcı

tanı açısından istenebilir, tanı için gerekli değildir. MS hastalarında ANA pozitifliği oldukça sık görülmekle birlikte klinik önemi belirsizdir.

Klinik kesin MS tanılı hastalarda NMO-IgG veya MOG-IgG bakılması önerilmemekle birlikte klinik şüphe halinde bu antikor testleri istenebilir. Klinik-kesin MS hastalarında düşük titre MOG-IgG pozitifliği bildirilmiştir.

2.1.7. AYIRICI TANI

MS ayırıcı tanısına diğer inflamatuvar, vasküler, granümatöz, infeksiyöz, genetik ve diğer demiyelinizan hastalıklar girer. MS ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklar **Tablo 3**'te özetlenmiştir[87].

Atipik prezentasyonları, monofazik atakları olan, ilerleyici hastalığı olan, daha genç veya daha yaşlı olan; spesifik MRG bulguları olmayan hastalarda tanısal zorluklar ortaya çıkabilir. MSS'de bir bölgeye atfedilebilen semptomları olan monofazik bir prezentasyon; neoplazmaları, vasküler olayları veya enfeksiyonları içeren daha geniş bir ayırıcı tanıya girer. Hastanın ilerleyen takiplerinde ikinci bir epizodunun olması, MRG görüntülerinde tipik MS lezyonlarının olması halinde tanı açısından şüphe azalır.

Tablo-3: MS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

(Siva A, 2018'den Türkçeleştirilmiştir)

MSS İnflamatuvar-Demyelinizan Hastalıkları	MS varyantları	Tümeaktif MS
		Marburg varyantı
		Schilder’s varyantı
		Balo’nun konsantrik sklerozu
	MS dışı inflamatuvar-demyelinizan hastalıklar	ADEM
		NMOSH
		MOĞİH
	MSS demiyelinizasyonu yapan diğer hastalıklar	Primer MSS vaskülit
		Sistemik vaskülit MSS tutulumu
		Sistemik otoinflamatuvar hastalıkların MSS tutulumu
Vasküler Hastalıklar	CADASIL	
	Lökodistrofiler	
	Serebral Küçük Damar Hastalığı	
Enfeksiyöz Hastalıklar	Sifiliz	
	HIV	
	HTLV	
	Nöroborreliyo	
	Tüberküloz	
	PMLE	
Granülomatöz ve diğer idiyopatik orijinli Hastalıklar	Nörosarkoidoz	
	CLIPPERS	
Neoplastik hastalıklar	Primer MSS tümörleri	
	Metastazlar	
	Paraneoplastik/ Otoimmün ensefalitler	
MSS: merkezi sinir sistemi, MS: multipl skleroz, ADEM: akut demiyelinizan ensefalomiyelit, NMOSH: nöromiyelitis optika spektrum hastalığı, MOĞİH: miyelin oligodendrosit glikoproteini ilişkili hastalık, CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarklar ve lökoensefalopati, HIV: insan immünyetmezlik virüsü, HTLV: insan T lenfotrofik virüs, PMLE: progresif multifokal lökoensefalopati, CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids		

MS tanısının tekrar sorgulanması gereken bazı semptom “kırmızı bayraklar” olarak adlandırılabilir. Bu semptomlar aşağıdaki gibidir:

KLİNİK-DEMOGRAFİK BULGULAR

- Aile öyküsü: Ailede MS dışı nörolojik hastalığı olan hastalar
- Yaş: Genç başlangıçlı (<16 yaş) veya 60 yaş üstü olan hastalar
- Başlangıç şekli: hiperakut başlangıç, ateş-enfeksiyon sonrası başlangıç
- Atipik semptomlarla başlangıç: Ensefalopati, afazi, kognitif bulgular, ekstrapiramidal sistem bulguları
- Beklenmedik gidiş: progresif, fulminan süreç
- Tedaviye kötü cevap, tedavi ile kötüleşme

BOS BULGULARI

- BOS OKB yokluğu, BOS IgG ve IgG indeksi düşüklüğü
- BOS proteinin anormal yüksekliği (>90/dl), BOS'ta hücre yanıtının artmış olması (>50/mm³)
- BOS albümin/serum albümin oranı yüksekliği- özellikle BOS hücre yanıtı ile birlikte ise enfeksiyöz/leptomeningeal tutulum düşündürür.
- BOS glukoz düşüklüğü- ön planda enfeksiyöz etiyolojiyi düşündürür.

MKG BULGULARI

Kraniyal lezyonlar için;

- Optik sinir tutulumunun uzun segment olması
- Lezyonların boyutlarının <3 mm olması
- Periventriküler lezyonların ovoid paternde olmaması, temporal bölge tutulumu olmaması
- Jukstakortikal lezyonların U veya S şeklinde tutulmaması
- Simetrik – semisimetrik tutulum paterni olması
- Posterior fossa lezyonlarının area postrema ve dördüncü ventrikül çevresinde yerleşiyor olması
- Diensefalik tutulum olması
- Kontrastlanma paterninin açık veya kapalı yüzük şeklinde olmaması, tümefaktif tutulum paterni, lezyondaki kontrastlanma devamlılık göstermesi

Spinal lezyonlar için;

- Lezyonun 3 vertebra segmentinden uzun boyutlu olması
- Aksiyal kesitte dorsolateral tutulum olmaması, santral veya tüm spinal kord tutulumu
- “Bright spotty sign” veya “bagel sign” gibi özel kontrastlanma paternlerinin görülmesi
- Konus medullaris tutulumunun olması
- Lezyondaki kontrastlanmanın uzun süre devam etmesi

Yukarıdaki “kırmızı bayrak” semptom ve bulguları MS tanısını kesin olarak dışlatmaz, ancak tanının tekrar değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedirler.

2.1.8. TEDAVİ

MS tedavisi başlıca atak tedavisi ve uzun süreli tedavi olarak ayrılır.

2.1.8.1. Atak Tedavisi

MS atağı; MS’in inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, en az 24 saat süren, yeni nörolojik bulguların saptandığı bir kötüleşme dönemi olarak tanımlanabilir. MS atakları kendiliğinden veya tedavi ile çoğunlukla tam veya tama yakın düzelme şeklinde görülen klinik remisyon haline girer. Ancak bazı hastalarda atak tedavisi sonrası rezidüel defisit kalabilir, zamanla basamaklı bir progresyon görülebilir[88]. Ancak özellikle hafif duysal şikayetleri olan, klinisyen tarafından muayene edildiğinde şikayetleri gerilemeye başlayan hastalar yakın klinik takip ile tedavisiz izlenebilir.

Atak tedavisi için günümüzde en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilen ajanlar hala steroidlerdir. İntravenöz metilprednizolon tedavisi (IVMP) 1000 mg/gün şeklinde atak şiddetine göre 5-10 gün arasında uygulanmaktadır. IVMP öncesinde her hastadan mutlaka rutin kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, sedimentasyon ve CRP gibi akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki ve gereğinde idrar kültürü istenmelidir [11]. IVMP kullanırken mümkün mertebe şekersiz-tuzsuz diyet uygulanmalıdır. IVMP tedavisi hastalarca genelde iyi tolere edilmekle birlikte olası yan etki profili açısından iyi monitörize edilmelidir.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) [89] ve İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) [90] tedavilerinin günümüzde MS atak tedavisinde yeri yoktur.

IVMP'ye yanıt vermeyen veya IVMP altında klinik kötüleşmesi devam eden hastalarda terapötik plazma değişimi (plazmaferez) ikinci basamak tedavi olarak uygulanabilir[91]. Plazma değişimi klinik gereklilik halinde gūnaşırı 5-10 seans şeklinde uygulanabilir. Pahalı ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle kar-zarar oranı iyi değerdendirilerek seçilmiş hastalar uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda etkinliğı kanıtlanmış olup, steroide cevap vermeyen MS ataklarında kullanımı önerilmektedir[92].

2.1.8.2. Uzun Dönem Tedavi

MS'in uzun dönem tedavisi için kullanılan ilaçlar aşağıda listelenmiştir.

❖ Birinci basamak enjektabl tedaviler

- İnterferon b-1a intramuskuler
- İnterferon b-1a subkutan
- İnterferon b-1b subkutan
- Pegylated- İnterferon b-1a subkutan
- Glatiremer asetat

❖ Oral tedaviler

- Teriflunomid
- Dimetilfumarat
- Fingolimod
- Kladribin

❖ Monoklonal antikorlar

- Natalizumab
- Rituksimab
- Okrelizumab
- Alemtuzumab

2.2. NMOSH

2.2.1. TANIM VE TARİHÇE

Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı (NMOSH); MSS'nin nadir görülen, ardışık veya eşzamanlı olarak ortaya çıkabilen optik nörit, uzun segment miyelit ve beyin sapı sendromu ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.

Literatür incelendiğinde 1844 yılında Giovanni Battista Pescetto (1806-1884) tarafından akut amorozis ve servikal miyelit tablosu ile prezente olan, flebotomi tedavisi ile kliniği düzelen 42 yaşında bir erkek hasta bildirimi yapılmıştır[93]. Ardından Christopher Mercer Durrant (1814-1901) tarafından 1850 yılında akut bilateral amorozis ve tetraparezi kliniği olan bir vaka bildirimi sunulmuştur[94]. 1862 yılında ise Jacob Augustus Lochart Clarke (1817-1880) tarafından bildirilen bilateral optik nörit ve uzun segment transvers miyelit kliniği ile prezente olan 17 yaşında kadın hasta, *Lancet* dergisinde yayınlanmıştır[95].

1894 yılında Eugène Devic (1858–1930) tarafından Lyon'da düzenlenen Ulusal Fransız Tıp Kongresinde akut optik nörit ve miyelit tablosu tanımlanmıştır. Aynı yılda Devic'in öğrencisi Fernand Gault (1873– 1936) tarafından yayınlanan doktora tezinde “*De la neuromyéélite optique aiguë*” tanımı ilk kez kullanılmış[96], İngiliz literatürüne “acute optic neuromyelitis” olarak geçmiştir. Ancak Gault'un doktora tezinden anlaşıldığı kadarıyla hocası Devic tarafından bu ismin kullanılması önerildiği düşünülmektedir[97].

1907'de Peppo Acchioté (1870–1916); Paris'te bir oturumda 25 yaşında, bilateral optik nörit, paraparezi ve sfinkter kusuru olan bir vaka bildirmiş ve ilk kez “Devic Hastalığı” terimini kullanmıştır[98].

Yukarıdaki örneklerden de anlaşıldığı üzere NMOSH vakalarının Devic ve Gault öncesinde de olgu bildirimleri şeklinde olmasına karşın NMO terimini ilk kez literatüre tanımlaması nedeniyle “Devic hastalığı” olarak anılmaya devam etmiştir.

Yakın zamana kadar Devic hastalığı MS'in bir subtipi olarak kabul edilmiştir, ancak 2004 yılında astrosit ayaklarındaki aquaporin-4 (AQP4) kanallarına karşı oluşan NMO-IgG antikorunun bulunmasıyla bu hastalık ayrı bir antite olarak literatürde yerini almıştır[3]. 2006 yılında NMO tanı kriterleri belirlenmiştir[99], 2015 yılında revize edilmiştir[4] ve NMO hastalığının tek bir fenotipten oluşmadığı, bir

spektrum olduğu düşünölerek NMO-spektrum hastalığı (NMOSH) adını almıştır. Günümüze gelindiğinde ise AQP4-IgG pozitifliği olan olgular “seropozitif NMOSH”, saptanmayanlara ise “seronegatif NMOSH” şemsiyesi altında incelenmektedir.

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Çeşitli çalışmalarda yetişkinlerde NMOSH prevalansı 100.000'de 0,37-10 arasında değişmektedir[100]. Ortalama başlangıç yaşı 32 ile 41 arasında değişmektedir[101], ancak pediatrik popülasyonda ve yaşlı erişkinlerde de görülebilmektedir[102]. İnsidansı kadınlarda erkeklere göre 7,6-9 kat daha fazladır. Monofazik hastalıkta (toplam prezentasyonun yaklaşık %10'u) kadın ve erkekler eşit etkilenmişken, rekürren NMOSH'de kadın dominansı 5:1 ile 10:1 arası değişmektedir[103]. Seropozitif NMOSH'ta kadın hakimiyeti daha da belirginleşmektedir.

Etnik, coğrafi ve cinsiyete dayalı farklılıklar tanımlanmıştır. NMOSH; Afrika, Doğu Asya, Latin Amerika gibi MS'in nispeten daha az görüldüğü coğrafyalarda daha sık görülme eğilimindedir[104]. AQP4-IgG seroprevalansını belirleyen bir çalışmada; NMOSH ve AQP4 otoimmünitesinin insidansı ve prevalansı, inflamatuvar demiyelinizan MSS hastalığı olan beyaz ırklı bireylere siyah ırklı bireyler arasında önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur[105]. Başka bir retrospektif çalışmada, altı merkezin (Danimarka, Almanya, Güney Kore, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Tayland) AQP4 antikorları pozitif saptanan hastalarının; Asyalı hastaların ve siyah ırklı hastalarına göre hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu, ayrıca bu ülkelerdeki beyaz ırklı hastalarla karşılaştırıldığında beyin ve beyin sapı tutulumu prevalansının daha sık olduğu gösterilmiştir[106]. Japonya'da optiko-spinal MS (OSMS) -klinik ve immünolojik olarak NMOSH ile benzer- MS vakalarının %15 ile %40'ı arasında değişmektedir, tarihsel olarak ayrı bir antite olarak tanımlanmış olsa artık NMOSH şemsiyesi altında değerlendirilmektedir[107].

Az sayıda ailesel NMOSH vakaları bildirilmiş olsa da[108], NMOSH'nin genetik predispozisyonu hakkında çok veri yoktur. MHC varyantlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

NMOSH ile diğer otoimmün hastalıkların (SLE, AFAS, miyastenia gravis gibi) birlikte görülme sıklığı artmıştır[109].

2.2.3. İMMÜNPAATOGENEZ

NMOSH'nin patofizyolojisine birincil olarak hümmoral bağışıklık sisteminin aracılık ettiğı düşünölmektedir[110]. AQP4'e seçici olarak bağlanan AQP4 antikorumun (AQP4-IgG) keşfi NMOSH patogenezinin büyük ölçüde anlaşılmasına yol açmıştır[111,112].

AQP4; kan-beyin bariyerindeki astrositik ayaklarında bol miktarda bulunan ve omurilik gri cevheri, periakuaduktal ve sirkumventriküler organ bölgelerinde yüksek oranda bulunan bir su kanalı proteindir[113], kendisi ve kendisine bağlanan spesifik antikor NMOSH patogenezinde direkt rol oynar. İnsanlarda M1-AQP4 ve M23-AQP4 olarak iki izoformu bulunmaktadır. Her iki izoform da patogenezinde farklı noktalarda rol oynar, özellikle M23 izotipinin internalizasyon ve degradasyonu sonucu oluşan OAP (ortogonal arrays of particles)'lerin kompleman aktivasyonu ve antikor-aracılı hücresel toksisite gelişmesi (Antibody-dependent cellular cytotoxicity-ADCC) üzerinde anahtar rol oynadığı düşünölmektedir[114].

Artan kanıtlar, AQP4-IgG'nin periferik olarak sentezlendiğini, daha sonra bozulmuş kan beyin bariyerinden geçerek MSS'ye girdiğini göstermektedir[114,115]. Ancak AQP4-IgG'nin MSS'ye geçmesindeki tek etmen KBB yıkılması değildir; sirkumventriküler organlardaki (area postrema gibi) fenestralı kapillerden geçebilmekte[116], ayrıca AQP4-IgG'nin kendisi de direkt KBB hasarına yol açabilmektedir[117].

NMOSH patofizyolojisinde B hücreleri, T hücreleri ve doğal immünite elemanları birlikte rol almaktadır. NMOSH tanılı hastaların serumlarında CD19^{poz}CD27^{yük}CD38^{yük}CD180^{neg} B hücre subgrubunun yüksek olduğu tespit edilmiştir[118]. Bu hücreler plazmablastlar ile aynı fenotipik özelliktedir ve IL-6 stimulasıyla AQP4-IgG sentezlemektedir[119]. Ayrıca B hücreleri antijen sunumu ile foliküler efektör T hücrelerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Foliküler T hücreleri; B hücre diferansiyasyonu ve izotip değişiminde rol oynamaktadır. T-B hücre interaksyonu sonucunda oluşan proinflamatuvar hafıza B hücreleri; IL-6 üretimini arttırarak plazmablast sağkalımının artmasına, AQP4-IgG üretiminin pozitif geribildirimine, KBB integrasyonunun bozulmasına ve Th17 dönüşümünün artmasına yol açmaktadır[120]. NMOSH hastalarının BOS incelemesinde BAFF, APRIL, CXCL13 ve IL-6 düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır[121]. Özellikle

BAFF ve APRIL, nötrofil ve eozinofillerin MSS'ye girişini arttırarak plazmablast sağkalımını arttırmakta ve AQP4-IgG antikor üretiminin artmasına yol açmaktadır[122].

AQP4-IgG'nin astrosit plazma membranında bulunan AQP4'ün ekstraselüler epitopuna bağlanması komplemana bağımlı toksisiteyi (complement-dependent cytotoxicity- CDC) ve ADCC'yi tetiklemektedir. CDC ile klasik kompleman yolu üzerinden C1q'nun antijen-antikor kompleksinin Fc bölgesine bağlanarak membran atak kompleksi (MAK) oluşumuna yol açar. Bunun yanında C3a ve C5a gibi anafilatoksinler vasküler geçirgenlik artışı ve immün efektör hücrelerin MSS'ye girişine neden olur[123]. ADCC'de ise nötrofil, makrofaj ve NK hücreleri AQP4-IgG'nin Fc bölgesine bağlanması ile bu hücrelerde aktivasyon ve degranülasyon oluşur, NMOSH spesifik lezyonların oluşmasına yol açarlar[124]. Bunların yanında; bahsedilen kaskadlar nedeniyle oluşan çevresel inflamasyon ve sitotoksisite oligodendrosit ve nöronların hasarlanmasına yol açmaktadır[125].

Bütün bu mekanizmaların açığa çıkarılması ile NMOSH-spesifik tedaviler geliştirilmiş ve immünpatogeneze üzerinden etki eden tedavi çalışmaları halen devam etmektedir.

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

NMOSH'nin ayırt edici özellikleri; tipik olarak tekrarlayan bir seyir göstermesi, ciddi görme kaybına yol açan tek taraflı veya bilateral olabilen optik nörit ile motor, duysal ve sfinkter fonksiyon bozukluğuna sebep olabilen transvers miyelit ataklarını içerir[126].

Optik nörit ard arda iki taraflı veya bilateral olabilmekte, genelde optik sinirin arka bölümünü ve optik kiazmayı tutma eğilimindedir. MS'teki prezentasyonuna göre tedavi sonrasında daha fazla sekele bırakmaktadır[127].

NMOSH'te spinal kord tutulumu tipik olarak simetrik paraparezi veya kuadriparezi, mesane disfonksiyonu ve omurilik lezyon seviyesinin altında duyu kaybı ile karakterize transvers miyelit ile kendini gösterir[128]. Optik nörit veya area postrema sendromu ile birlikte olabilir. Görüntülemeye uzun segment olma eğilimindedir, ancak kısa segment miyelit de görülebilir[129]. Ciddi nörolojik sekele ve günlük yaşam aktivitesi kısıtlılığına sebep olmaktadır.

Optik nörit ve uzun segment miyelit dışı prezentasyonlar da tanımlanmıştır. Area postrema sendromu; tekrarlayan bulantı, kusma veya hıçkırık atakları şeklinde klinikle ortaya çıkar, klinikle eşzamanlı MRG’de medüller lezyonlar vakaların yüzde 16 ile 43’ü arasında bildirilmiştir[130]. Beyin sapı tutulumu kraniyal sinir felçleri ve okülomotor disfonksiyon ile sonuçlanabildiği gibi işitme kaybı, vertiginöz semptomlar, yüz felci ile de prezente olabilir. Akut nörojenik respiratuvar yetmezlik mortal olabilir. Diesefalik sendrom; semptomatik narkolepsi, hipotermi, bradikardi ve hipotansiyon şeklinde meydana gelmektedir[126]. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromuna veya serebral tuz kaybı sendromuna sekonder hiponatremi, seropozitif AQP4 antikoru NMOSH ile ilişkilendirilmiştir[131]. Ensefalopati, fulminan serebral demiyelinizasyon, posterior reversibl lökoensefalopati (PRES) şeklinde olağandışı prezentasyonlar da nadir olarak bildirilmiştir[132,133].

Az sayıda hasta ile ilgili veri mevcut olsa da; çocuklarda NMOSH kliniği ensefalopati, nöbetler ve/veya ADEM benzeri ataklarla veya beyin MRG'sinde MS benzeri lezyonların klinik özellikleri ile ilişkili beyin tutulumuna sahip olduğunu göstermektedir[134–136].

NMOSH %90’dan fazla multifazik olarak görülmektedir. Optik nörit ve transvers miyelit eşzamanlı olabilir, veya birkaç gün arayla ortaya çıkabilir [101,102]. Relaps, hastaların %60’ında bir ilk olayı izleyen ilk 1 içinde ve %90’ında 3 yıl içinde meydana gelmektedir[126]. Yıllık relaps oranları tedaviye rağmen MS'deki nüks oranının iki katından fazla olmak üzere 0,77 olarak bildirilmiştir. Transvers miyelit, en sık görülen relaps şeklidir ve bunu optik nörit takip etmektedir[137]. Serebral tutulumu olan hastalar, optik sinirler veya omurilik tutulumu olmaksızın sadece serebral relapslarla prezente olabilir[138]. NMOSH’ta relapslar arasındaki süre MS’e göre daha kısadır. NMOSH relapsları IVIG veya plazmaferez ile tedavi edilme olasılığı daha yüksektir[137]. Kural olarak, ciddi defisit ilk ve sonraki atakları takip eder ve beş yıl içinde körlük ve paraplejiye bağlı sakatlığa yol açar. MS'den farklı olarak, hastalığın sekonder progresyonu nadirdir ve defisit atakların sekelleriyle ilişkilidir[138].

2.2.5. TANI KRİTERLERİ

NMOSH tanısı; 2015'te revize edilen ve kor klinik, MRG bulguları ve AQP4-IgG varlığına göre oluşturulan tanı kriterlerine dayanmaktadır(4). Tanı kriterleri **Tablo-4'te** özetlenmiştir.

Tablo-4: 2015 IPNDNMOSH Tanı Kriterleri

Wingerchuk ve ark, 2015'ten Türkçeleştirilmiştir.

AQP4-IgG pozitif NMOSH tanısı
1. En az 1 kor klinik bulgu
2. AQP4-IgG test pozitifliği (mümkünse hücre bazlı yöntem ile)
3. Olası diğer tanıların dışlanması
AQP4-IgG negatif/antikor durumu bilinmeyen NMOSH tanısı
1. En az 2 kor klinik bulgu; bir veya birden fazla klinik atak sonrası oluşmalı ve aşağıdaki tüm kriterleri karşılamalı a. Bir klinik bulgu ON, LETM veya area postrema sendromu olmalı b. Mekanda yayılım (DIS) kriterleri karşılanmalı c. Ek MRG kriterleri karşılanmalı
2. AQP4-IgG testin negatif sonuçlanması veya yapılamaması
3. Olası diğer tanıların dışlanması
Kor Klinik bulgular
1. Optik nörit 2. Akut miyelit 3. Area postrema sendromu: açıklanamayan hıçkırık veya bulantı-kusma atakları 4. Akut beyinsapı sendromu 5. Semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik sendrom, NMOSH ile uyumlu diensefalik MRG lezyonları ile 6. Semptomatik serebral sendrom, NMOSH uyumlu MRG lezyonları ile
AQP4-IgG negatif/antikor durumu bilinmeyen NMOSH tanısı için ek MRG kriterleri
1. Akut optik nörit: a. Normal beyin MRG veya sadece nonspesifik beyaz cevher lezyonları ile VEYA b. Optik sinirin MRG ile görüntülenmesinde T2-FLAIR hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyonun optik sinirin en az ½'si uzunluğunda olması veya optik kiazmayı kapsamaması
2. Akut miyelit: İntrameduller lezyonun MRG'de en az 3 vertebral segment boyunca kesintisiz olarak uzanması VEYA
3. akut miyelit atağı tarifleyen hastada en az 3 vertebra segmenti boyunca fokal spinal kord atrofi görülməsi
4. Area postrema sendromu: Dorsal medulla /area postrema lezyonları ile
5. Akut beyinsapı sendromu: Periependimal beyinsapı lezyonları ile
AQP4-IgG: Aquaporin-4 İmmünglobulin-G, NMOSH: Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalığı, ON: optik nörit, LETM: uzun segment miyelit (longitudinally-extensive transverse myelitis), MRG: magnetik rezonans görüntüleme

2.2.6. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

2.2.6.1. MRG Bulguları

Optik sinir: NMOSH'teki optik tutulum uzun bir optik sinir segmentini içerir, genellikle uzunluğunun yarısından fazlasını etkiler, posterior bölgeyi ve kiazmayı içermesi karakteristiktir. Akut dönemde, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite ve kalınlaşmış optik sinir ile karakterizedir, kontrastlanma genelde uzun segmentlidir. Kronik dönemde optik sinirlerin atrofi görülür[139,140].

Beyin: NMOSH hastalarının %24-89'unda beyin lezyonları değişken olarak ortaya çıkabilir[141,142]. Tipik beyin lezyon bölgeleri arasında AQP4 ekspresyonunun yüksek olduğu peri-ependimal bölgeler, subpial bölge, sirkumventriküler organlar, beyin sapı, hipotalamus ve korpus kallozum yer alır[142,143]. NMOSH'nin tipik beyin tutulumu; periependimal bölgelerde, özellikle serebral aquadukt çevresinde birleşme eğilimi gösteren T2 hiperintensitelerdir[144]. Hipotalamik, talamik lezyonlar ve periaquaduktal bölge daha az sıklıkta tutulabilir. Periependimal dorsal medulla ve area postremayı içeren tutulum paterni NMOSH için oldukça spesifiktir ve hastaların %7 ile %46'sı arasında görülebilmektedir[145]. Kortikospinal traktus tutulumu hastaların bildirilmiştir[144]. Tümefaktif lezyonlar da NMOSH'te görülebilmektedir, ancak MS'e göre oldukça azdır. Nonspesifik noktasal veya küçük nodüler lezyonlar NMOSH'ta görülebilmekte[146], bu lezyonların yaklaşık %10'luk kısmı MS'in zamanda yayılım (DIS) kriterlerini doldurabilmektedir[143].

Kontrast tutulumu hastaların %9 ile %36 arasında izlenir. Düzensiz ve heterojen, sınırları iyi belirlenemeyen kontrastlanma paterni “bulutsu kontrastlanma” olarak tanımlanmış ve NMOSH için spesifik olduğu belirtilmiştir[147]. Periependimal ince kontrastlanma ve leptomeningeal kontrastlanmanın yanında nodüler kontrastlanma da görülebilir, halka şeklinde olan kontrastlanmalar NMOSH'te nadiren görülür[148]. Kronik dönemde kaviter lezyonlar ve fokal kistik lezyonlar görülebilir[149].

Spinal kord: NMOSH'ta spinal kord tutulumu uzun segmentli (3 ve üzeri vertebra segmenti) olma eğilimindedir[150]. Servikal ve dorsal bölge daha çok etkilenir. Aksiyal kesitlerde santral gri cevher etkilenimi karakteristiktir, santral ve periferik tutulum birlikte de görülebilir[151]. T2 ağırlıklı görüntülemeye üzerinde

parlak benekli lezyonlar(“bright spotty lesions”) ve buna karşılık gelen T1-ağırlıklı görüntülemelerde hipointensite NMOSH’de tipiktir[152]. Lezyon akut dönemde ekspansil görünümde olup heterojen kontrastlanma paterni göstermekte, kronik dönemde ise atrofik görülmektedir. Uzun segment miyelit atak tedavisi sonrası yapılan MRG’de parçalı multisegmenter halinde de görülebilir[153]. NMOSH’te tipik kord tutulumu uzun segment olsa da %14,5’e varan oranla kısa segment miyelit de bildirilmiştir[154]. AQP4-IgG varlığı kısa segment miyelit tutulumu olan hastalarda önemlidir.

2.2.6.2. BOS Bulguları

Tipik bir NMOSH’de lomber ponksiyon genellikle gereksizdir. Bununla birlikte ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir.

Relaps döneminde pleositoz ve yüksek BOS protein seviyeleri görülebilir. NMOSH tanılı hastaların % 14 ile 79’u arasında BOS’ta monositler veya lenfositik pleositoz saptanır, ancak nötrofil hakimiyeti de olabilir[128]. Başka çalışmalarda NMOSH tanılı hastaların BOS incelemesinde hastaların % 13 ile 35’i arasında >50 hücre/mm³ BOS lökosit görülmüş; bu insidansın uzun segment miyelit lezyonları olanlarda optik nörit lezyonları olanlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir[101]. NMOSH’te oligoklonal band vakaların %70 ila 85 oranında negatif saptanmaktadır[101,126].

2.2.6.3. Serolojik Bulgular

NMOSH tanısından şüphelenilen hastalara serum AQP4-IgG antikorları için test edilmelidir. İdeal olarak AQP4 antikor durumu için testler, immünoterapi ile seronegatif duruma dönüşüm meydana gelebileceğinden, ataklar sırasında ve immünoterapiden önce yapılmalıdır. Başlangıçta AQP4 antikoru için seronegatif olan hastalar, NMOSH şüphesi varsa yeniden test edilmelidir. Hücre bazlı yöntemlerle AQP4-IgG pozitifliği elde etme oranı artar. En sensitif hücre bazlı yöntemlerle bile, NMOSH hastalarının %12’sinde AQP4-IgG tespit edilemez, bu hastalar seronegatif NMOSH adı altında incelenir. Seronegatif NMOSH hastalarının bir kısmında zaman içinde serum MOG-IgG pozitifliği saptanmıştır. Bu antikor pozitifliği olan hastalar zaman içinde farklı bir hastalık grubu olarak sınıflandırılmış, MOGİH şemsiyesi

altında incelenmiştir. AQP4-IgG negatif sonuçlanan hastalara MOG-IgG bakılması önerilmektedir.

NMOSH'nin tip-1 diyabetes mellitus (DM), sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjögren hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve miyastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranı artmıştır[155]. Yapılan bir çalışmada seropozitif NMOSH'te antinükleer antikor (ANA) pozitifliği %43,8, Anti-SSA pozitifliği %15,7 olarak bulunmuş, AQP4-IgG antikoru ile eşzamanlı organ spesifik olmayan antikorların varlığı NMOSH'nin komorbiditesi olarak değerlendirilmiştir[156].

2.2.7. AYIRICI TANI

NMOSH'nin ayırıcı tanısında en çok karışan iki hastalık MS ve MOGİH'tir. Bunların yanında diğer inflamatuvar-demyelinizan hastalıklar, sistemik hastalıkların MSS tutulumları, paraneoplastik ve infeksiyöz hastalıklar da NMOSH ile karışabilir.

NMOSH ile karışabilecek hastalıklar listesi **Tablo 5'te** özetlenmiştir.

Tablo-5: NMOSH Ayırıcı Tanısı

MSS Demyelinizan Hastalıkları	MS, ADEM, MOGİH
Sistemik hastalıkların MSS tutulumu	Nörobeçet, SLE, Sjogren hastalığı
MSS'nin diğer demyelinizan hastalıkları	CLIPPERS, Primer MSS vaskülit
İnfeziyöz Hastalıklar	HIV, Nörosifiliz, HTLV-1, Chagas hastalığı Nöroborreliyo, PMLE
Vasküler hastalıklar	Spinal kord infarktı Spinal arteriyovenöz fistül
Genetik hastalıklar	Leber Optik Nöropati, Alexander hastalığı Krabbe hastalığı
Metabolik hastalıklar	Wernicke ensefalopatisi Subakut kombine dejenerasyon
Neoplastik hastalıklar	Primer MSS tümörleri, Metastatik lezyonlar Paraneoplastik NMOSH
<i>MSS: merkezi sinir sistemi, MS: multipl skleroz, ADEM: akut demyelinizan ensefalomiyelit, NMOSH: nöromiyelitis optika spektrum hastalığı, MOGİH: miyelin oligodendrosit glikoproteini ilişkili hastalık, HIV: insan immünyetmezlik virüsü, HTLV: insan T lenfotrofik virüs, PMLE: progresif multifokal lökoensefalopati, CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids</i>	

NMOSH tanısının tekrar sorgulanması gereken bazı semptomlar “kırmızı bayraklar” olarak adlandırılabilir. Bu semptomlar aşağıdaki gibidir:

KLİNİK-LABORATUVAR BULGULARI

- Hiperakut başlangıç
- Progresif klinik
- Eşlik eden malignite öyküsü
- BOS spesifik OKB varlığı

MRG BULGULARI

Kraniyal MRG

- Optik sinir tutulumunun kısa segment / ön kompartman tutulumlu olması
- Optik nörite papillit eşlik etmesi, tedavi ile hızlı düzelmesi
- Periventriküler lezyonların ventriküle dik yerleşim göstermesi, ovoid şekilli olması ve temporal bölgede periventriküler lezyonların varlığı
- Jukstakortikal/kortikal lezyonlar
- Balo-benzeri lezyonlar
- Mezodiensefalik lezyonlar

Spinal MRG

- 3 vertebra segmentinden kısa olan lezyon
- Aksiyal kesitlerde “baykuş gözü”, “kobra gözü” gibi özel paternlerin olması, lezyonun difüzyon kısıtlaması
- Aksiyal kesitlerde dorsolateral-periferik yerleşimli lezyon
- Konus medullaris tutulumu
- Lezyonda kontrast tutulumunun 3 aydan uzun sürmesi

2.2.1. TEDAVİ

NMOSH tedavisi başlıca atak tedavisi ve uzun süreli tedavi olarak ayrılır.

2.2.8.1. Atak Tedavisi

Akut tedavi, NMOSH'de kritik öneme sahiptir. Relapslar ciddi kalıcı sakatlık ile sonuçlanabilir, bu nedenle atak tedavileri tedavileri erken ve agresif bir şekilde başlatılmalıdır.

Geleneksel olarak ataklar yüksek doz IVMP ile 3-7 gün boyunca, ardından oral steroidler ile kurtarma şeklinde tedavi edilmekte, ancak tam düzelme hastaların ancak %35'i kadarında kadar gözlenmektedir. Plazmaferez, günaşırı 5-7 seans arasında planlanır, IVMP sonrası kurtarma tedavisi veya ilk tedavi olarak başlanabilir[120]. Yapılan bir çalışmada şiddetli atağı olan hastaların bir raporu (Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) skoru ≥ 4 ve/veya görme keskinliği $\leq 20/200$), erken IVMP ve hızlı başlatılan plazmaferez ile yapılan ilk tedavinin, IVMP sonrası başlatılan plazmaferez ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar gösterdiği bulunmuştur[157]. Tedavi yanıtı kötü ise IVIG kullanılabilir. IVIG yükleme dozu 2 gr/kg şeklinde olup 3-5 gün içinde bölünerek verilir. Yapılan bir çalışmada IVMP yanıtı kötü olan hastalara IVIG verilmiş, hastaların %50'sinde tedaviye yanıt alınmıştır[158]. Başka bir çok merkezli retrospektif çalışmada IVIG ile IVMP tedavisinin birlikte verilmesinin tek başına IMVP tedavisinden daha etkili olduğu görülmüştür[159].

2.2.8.2. Uzun Dönem Tedavi

Kalıcı nörolojik sakatlığı en aza indirmek için NMOSH tanısı konan tüm hastalara nüksü önlemek amacıyla uzun dönem tedavileri önerilir. Azatiyopurin (AZA)[160,161] ve mikofenolat mofetilin (MMF)[162,163] NMOSH'de endikasyon dışı kullanımının yıllık relaps oranını azaltmada etkin olduğu prospektif, retrospektif ve çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir. Rituksimab, B hücreleri üzerinden etki eden bir monoklonal antikor olup, yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, rituksimabın yıllık relaps oranını, relaps şiddetini azaltmada AZA ve MMF'den daha etkili olduğunu göstermiştir[164,165]. Humanize bir IL-6 antagonisti olan tosilizumabın, birincil tedaviden fayda görmeyen yüksek aktif NMOSH hastalarında relaps oranını azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir[166]. NMOSH'te immün mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla hedef noktalara yönelik monoklonal antikorlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan ilki ekulizumab olup 2019'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2019'da NMOSH tedavisinde

onaylanmış[167], 2020’de ise inebilizumab[168] ve sonrasında da satralizumab[169] onaylanarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Hedefe yönelik yeni monoklonal antikorlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.1. MOGİH

2.3.1. TANIM VE TARİHÇE

Anti-miyelin oligodendrosit glikoproteini (Anti-MOG) ilişkili hastalık (MOGİH); optik nörit, transvers miyelit, akut demiyelinizan ensefalit (ADEM) ve kortikal ensefalit tablosu ile prezente olabilen, MSS’nin nadir bir inflamatuvar-demyelinizan hastalığıdır[170].

MOG antikorunun immün sistem üzerindeki fonksiyonu aslında neredeyse yarım asır önce anlaşılmaya başlanmıştır. Deneysel modelleme çalışmalarında MOG antikoru enjekte edilen farelerde MSS demiyelinizasyonu olduğu görülmüştür[171]. Birkaç klinik çalışmada MOG antikorunun MS patofizyolojisinde bir oynayabileceği gösterilmiştir. MOG antikoru aktif MS lezyonlarında gösterilmiş, MOG antikorunun MS lezyonu oluşma sürecinin hem erken hem de geç aşamasında mevcut olduğu ortaya konmuştur. Daha yüksek MOG antikor titresini olan MS hastalarında olan hastalarda daha sık ve daha erken relapslar olduğu görülmüştür[172–174]. Ancak bu çalışmalarla çelişkili yayınlar da mevcuttur. Düşük titre MOG antikorunun MS hastaları ve sağlıklı kontrollerde aynı seviyelerde olduğu görülmüştür. 685 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada MS hastalarının sadece %2 kadarında MOG antikor pozitifliği görülmüş, sonrasında klinik kesin MS tanısı alan hastalarda MOG antikoru bakmanın gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır[175].

Son 10 yılda, ADEM kliniği ile başvuran hastalarda MOG antikoru pozitifliği dikkati çekmiştir[176] ve seronegatif NMOSH tanılı hastaların bir kısmında da MOG antikoru izole edilmiştir[177]. Böylece MOGİH, MS ve NMOSH’ten ayrı bir antite olarak tıp literatürüne girmiştir.

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

MOG-İH için epidemiyoloji verileri sınırlıdır, çünkü miyelin oligodendrosit glikoprotein immün globulin-G (MOG-IgG) 2007’de keşfedilmiştir ve yalnızca birkaç yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa’daki çalışmalar MOG-İH

insidansının yılda 1.000.000 kişi içinden 1.6 ile 3.4 arasında olduğunu öne sürmesine rağmen, insidans ve prevalans büyük ölçüde bilinmemektedir[178,179].

Olguların yaklaşık yarısı pediatrik vakalardır. Bir raporda, MOGİH insidansının çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla 1.000.000 kişi/yılda 3,0'a karşı 1,3) [179]. Kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşit bulunmuştur. Medyan yaş aralığı 20-30 arasındadır[179,180]. Sıklıkla bölgesel farklılıklar bildirilmiş olsa da, özellikle yüksek riskli etnik kökenler tanımlanmamıştır.

Seropozitif NMOSH ile karşılaştırıldığında MOG-İH oranında coğrafi farklılıklar da vardır. Örneğin, Birleşik Krallık ve Sri Lanka'da MOG-İH, seropozitif NMOSH'ten daha fazla bildirilmiş, oysa Kore'de seropozitif NMOSH MOGİH'e göre baskın bulunmuştur[180].

2.3.3. İMMÜNPATOGENEZ

MOG; miyelin dış membranında yerleşen ve ekstraselüler parçasında immün globulin proteini özelliği bulunan bir glikoproteindir. Net fonksiyonu bilinmemekle birlikte hücre adezyonu, hücre-hücre etkileşimi, mikrotübül stabilizasyonu, miyelin-immün sistem etkileşimini sağladığı ve hücre içi parçasının sitoplazmik sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülmektedir[181]. Diğer glikoproteine göre daha az miktarda bulunmasına rağmen eksternal yerleşimli olması ve ekstraselüler Ig bölgesi olmasından dolayı oldukça immünojenik bir proteindir, potansiyel antikor ve T hücre yanıt elemanlarının hedefini oluşturur[182].

İnsanlarda ve sıçanlarda MOG geninin MHC lokusunda yer almaktadır. Bu bölgede kodlanan moleküller antijen sunumu, inflamasyonun regülasyonu, kompleman sisteminin, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını regüle etmektedir. Ayrıca bu gen, yapısal olarak B7-CD28 süper ailesinden profesyonel antijen sunan hücrelerin (APC) yapısına benzemektedir[183]. Bu mekanizmaların yanı sıra, MOG antijeninin kendisi de kompleman sisteminin klasik yolunu aktive edebilir[184].

Anti-MOG antikor üretimi için tetikleyici bilinmemektedir, ancak otoimmün indüksiyonun periferik bağışıklık sistemi tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Post enfeksiyöz otoimmünite olası bir tetikleyici olmasına rağmen, hastalığa özgü hiçbir patojen henüz tanımlanmıştır. Enfeksiyon sonrası otoimmünite için potansiyel

mekanizmalar; moleküler taklit, seyirci aktivasyonu, epitop yayılımı, B-hücre reseptörü aracılı antijenlerin birlikte yakalanması ve B hücrelerinin poliklonal aktivasyonunun tek tek veya kombinasyonlarla olduğu düşünülmektedir[185]. MOG antikoru IgG1 yapısındadır, bu nedenle B hücrelerinin yanında foliküler T hücrelerinin de aktivasyonu gerekmektedir. Foliküler T hücrelerinin uyarımıyla B hücreleri plazma hücrelerine dönüşmekte, MOG-spesifik antikor oluşması sağlanmaktadır[186].

MOGİH patojenitesinde MOG-IgG'nin yüksek titrasyonda olması gerekmektedir. AQP4-IgG gibi KBB yıkma etkisi olmayan MOG-IgG'nin infeksiyon gibi nedenlerle KBB yıkımından sonra MSS içi etkisi başlamaktadır. MSS içinde oligodendrositlerdeki hedef proteine bağlanarak oligodendrositopatiye sebep olmakta[187]; bununla birlikte MOG-spesifik CD4+T hücreler ve makrofajların aktivasyonu sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ve B hücre kemokinlerinin salınımıyla oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon gerçekleşmektedir[188,189].

2.3.4. KLİNİK BULGULAR

Bulgular: MOGİH için bazı atak tipleri oldukça karakteristiktir:

- Ciddi görme kaybı yaratabilen tek taraflı veya iki taraflı optik nörit
- ADEM
- Sfinkter disfonksiyonu meydana getirebilen transvers miyelit
- Serebral kortikal ensefalit
- Beyinsapı ensefaliti

Diğer bulgular: Nöbetler, aseptik menenjit, NMDA-R ensefaliti, kraniyal sinir felçleri ve nadiren periferik sistem tutulumu şeklinde olabilir. MOG-İH'te NMOSH gibi eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar bildirilmemiştir.

MOGİH'te optik sinir tutulumu tek taraflı veya bilateral olabilir; optik sinirin ön kompartmanını tutmakta ve papillit eşlik edebilmektedir. Tedavi ile sekel kalabilir veya steroid bağımlı olabilir. Önceden CRION tanısı alan hastaların serumlarında MOG-IgG antikoru pozitif saptanmış olup[190], bu hastalık grubu MOG-İH çerçevesi içinde değerlendirilmeye başlanmıştır.

MOGİH'te spinal kord tutulumu, izole bir atak olarak veya MSS'nin diğer bölgelerindeki (ADEM, optik nörit gibi) tutulum ile beraber ortaya çıkabilir.

Semptomlar, lezyonun altında seviye veren duyu kaybı ve motor bulguları içerir. Nörojenik bağırsak ve mesane sıkı ve erkeklerde erektil disfonksiyon da sık görülür, muhtemelen konus tutulumundan dolayıdır. Konus medullaris tutulumu karakteristiktir. Miyelit hastaların 2/3'ünde uzun segmentlidir, aksiyal kesitlerde santral yerleşimlidir[191]. Hastaların bir kısmında uzun ve kısa segment lezyonlar birlikte görülmekte, bazılarında sadece kısa segment tutulum olmaktadır[192,193].

ADEM, çocuklarda genellikle MOGİH'in ilk klinik bulgusudur. ADEM ile başvuran çocuk hastaların %68'inde MOG-IgG pozitif bulunmuştur[194]. Ataklardan önce aşılama veya enfeksiyon öyküsü tipiktir. Ensefalopati eşlik etmeyen ancak radyolojik olarak ADEM görüntüsüne benzeyen lezyonları olan hastalar ADEM-benzeri prezentasyon şeklinde adlandırılır. ADEM çoğunlukla monofazik olmakla beraber multifazik ADEM olguları da mevcuttur. Bu hastaların %30-50'sinde MOG-IgG pozitifliği bulunmuştur[194].

Serebral kortikal ensefalit; nöbetler, afazi, inme benzeri epizodlar, baş ağrısı ve ateş şeklinde şekillenebilen yeni tanımlanmış bir sendromdur. MOGİH için karakteristik olduğu düşünülmektedir[195]. Bu epizodlar MRG bulguları ile "FLAMES (MOG-IgG ile ilişkili ensefalit ve nöbetler ile birlikte unilateral kortikal FLAIR-hiperintensite lezyonları)" adlı akronim altında incelenmiştir[196].

MOGİH'te izole beyin sapı atakları MS'e göre daha nadirdir, optik nörit ve miyelit ile birlikte prezente olma eğilimindedir. NMOSH'teki gibi area postrema lezyonları nadiren görülebilir, ancak tipik değildir[197].

Klinik gidiş: MOGİH'te MS ve NMOSH'ten farklı olarak %40-50'ye varan monofazik gidiş söz konusudur. Uzun süreli takiplerinde bazı hastalarda ikinci bir atak gelişebilir, ataklar arası süre uzun olarak gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada ataklar arası interval 2.5-3 yıl arası bulunmuştur[198].

Çocuklarda MOG-İH: MOGİH tanılı hastaların %50'si 18 yaşından küçüktür. Çocuklarda monofazik seyretme eğilimindedir ve ADEM-benzeri prezentasyon daha sık gözlenmektedir. Bazı çocuklarda ADEM epizodundan sonra progresif klinik kötüleşme gözlenebilmektedir[194].

2.3.5. TANI VE AYIRICI TANI

MOĞİH teşhisine ve MOG-IgG testi endikasyonlarına ilişkin uluslararası tavsiyeler 2018'de yayınlanmıştır[199], bu kriterler **Tablo-6'da** özetlenmiştir. MOGAD için resmi uluslararası konsensüs tanı kriterleri geliştirme çabaları halen devam etmektedir.

Uygun klinik bulgular eşliğinde serum MOG-IgG antikorlarının tespiti MOĞİH tanısını doğrular. Hücre bazlı metotların kullanımı ile sensitivite ve spesifite artmakla birlikte, MOG-IgG'nin yalancı pozitifliği de görülebilir. Yalancı pozitif testler genelde düşük titreli olmak eğilimindedir[200].

Tablo-6: MOĞİH Tanı Önerileri

Jarius S ve ark, 2018'den Türkçeleştirilmiştir.

1. Monofazik veya tekrarlayan optik nörit, miyelit, beyin sapı ensefaliti, ensefalit veya bunların kombinasyonu	
2. Radyolojik olarak MSS demiyelinizasyonu gösterilmesi, optik nörit öyküsü olan hastalarda VEP bulguları	
3. Aşağıdakilerden en az biri;	
MRG bulguları	Uzun segment miyelit
	Uzun segment spinal kord atrofisi
	Konus medullaris lezyonu, özellikle başlangıçta
	ON esnasında perioptik kontrast tutulumu
	ON, miyelit ve beyin sapı ensefaliti esnasında normal supratentoryel MRG
	Beyin MRG'de anormal bulgular var ancak MS düşündürecek lezyon yok
	Geniş, birleşme eğilimi gösteren ADEM-benzeri lezyonlar
Fundoskopi	ON sırasında belirgin papilödem, papillit, optik disk ödemi
BOS bulguları	Nötrofilik pleositoz veya >50 hücre/mm ³
	BOS-spesifik OKB yokluğu
Histopatoloji	İntralezyoner kompleman ve IgG birikimi görülen MSS demiyelinizasyonu
	Daha önce "patern 2 MS" tanısı
Klinik bulgular	Bilateral ON
	Rekürren ON
	ON sonrası ciddi rezidüel sekel bulgular
	Ciddi ve sık epizodlar halinde miyelit veya beyinsapı ensefaliti
	Miyelit sonrası sekel sfinkter veya erektile disfonksiyon
	ADEM, rekürren ADEM, multifazik ADEM veya ADEM-ON tanısı
	Akut solunumsal yetmezlik, bilinç değişikliği, davranışsal değişiklikler, nöbetler
	Aşılama sonrası başlayan klinik
	Düzelmeyen kusma ve hıçkırık (area postrema sendromu)
	Eşlik eden NMDA-R ensefaliti (düşük kanıt)
Tedavi cevabı	IVMP sonrası sık relaps veya steroid bağımlılığı
	İnterferon veya natalizumab ile atak sayısının artması
MSS: merkezi sinir sistemi, VEP: görsel uyarılmış potansiyeller, MRG: magnetik rezonans görüntüleme, ON: optik nörit, ADEM: akut demiyelinizan ensefalomiyelit, NMDA-R: N-metil-aspartat reseptörü, BOS: beyin omurilik sıvısı, IVMP: intravenöz metilprednizolon	

MOĞİH'in en çok karıştığı hastalıklar MS ve NMOSH'dir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısı **Tablo-7**'de özetlenmiştir. Bunların yanında diğer inflamatuvar-demyelinizan hastalıklar, sistemik hastalıkların MSS tutulumu (SLE, Sjögren, Nörobehçet gibi), primer MSS vaskuliti, CLIPPERS, GFAP hastalığı, neoplastik ve infeksiyöz hastalıklar ile de nadiren karışabilir.

Tablo-7: MS-NMOSH-MOĞİH Ayırıcı Tanısı

Flanagan EP ve ark, 2019'dan Türkçeleştirilmiştir[201]

	MOĞİH	Seropozitif NMOSH	MS
Öncesinde enfeksiyon aşılama	Yaygın	Nadir	Nadir
Etkilenen yaş Grubu	Üçüncü dekad	Dördüncü dekad	Üçüncü dekad
Cinsiyet (K: E)	1:1	9:1	2-3:1
Epidemiyoloji	Prevalans :nadir İrk/etnisite: yok Coğrafik dağılım: değişken	Prevalans: nadir İrk/etnisite: Afrikan-Amerikan, Afrikan-Karayıpli Coğrafik dağılım: MS ile zıt	Prevalans: yaygın İrk/etnisite: beyaz Coğrafik dağılım: ekvatoradan uzaklaştıkça sıklığı artmakta
Klinik bulgu	ON (%85 optik disk ödemi), ADEM, MY, tek taraflı kortikal ensefalit	ON, AP, MY	MY, ON, beyin sapı ve serebral epizodlar, progresif myelopati
Gidiş	Monofazik veya relapsing, Sekonder progresyon yok	Genelde relapsing, Sekonder progresyon yok	Relapsing- remitting: %85, sonra sekonder progresyon, %10-15 progresif başlangıç
Atak ciddiyeti	Orta-ağır	Orta-ağır	Hafif-orta
Atak sonrası düzelme	İyi	Kötü	İyi
BOS	Pleositoz, OKB %5-20	Pleositoz, OKB %20-25	Normal olabilir, OKB %85
Serum biyobelirteç	MOG-IgG (yanlış pozitif yüksek)	NMO-IgG (yanlış pozitif nadir)	Yok
Beyin MRG	ADEM-benzeri, pedinkül lezyonları, leptomeningeal kontrastlanma	Area postrema, periependimal lezyonlar, diffüz korpus kallozum lezyonları, bulutsu kontrastlanma	Ovoid periventriküler lezyonlar, jukstakortikal, infratentoryal pedinkuler ve serebellar lezyonlar
Optik Sinir MRG	Anterior yol, %50 bilateral, optik disk ödemi	Bilateral, uzun segment, posterior yol ve kiazma	Unilateral, kısa segment
Spinal MRG	%75 uzun segment, santral, konus tutulumu, H-belirtisi	Uzun segment %85, santral etkilenim	Kısa segment, dorsolateral periferik tutulum
Atak Tedavisi	IVMP, çocuklarda IVIG	IVMP, Plazmaferez	IVMP
<i>MOĞİH: Miyelin oligodendrosit glikoproteini ilişkili hastalık, NMOSH: nöromiyelitis optika spektrum Hastalığı, MS:multipl skleroz, ADEM: akut demiyelinizan ensefalomiyelit, BOS:beyin omurilik sıvısı, IMVP:intravenöz metilprednizolon, MRG:magnetik rezonans görüntüleme, IVIG:intravenöz immünglobulin, OKB:oligoklonal band, ON:optik nörit MY:miyelit, AP:area postrema</i>			

2.2.8. TEDAVİ

MOGİH tedavisi başlıca atak tedavisi ve uzun süreli tedavi olarak ayrılır.

2.2.8.1. Atak Tedavisi

MOGİH başlangıç atak tedavisi steroidlerdir, genelde steroide iyi cevap vermekle birlikte steroid kesildikten sonra kötüleşme görülebilmektedir. Bu nedenle IVMP veya yüksek doz oral steroid sonrasında uzun dönem tedavi etkisi başlayana kadar oral steroid tedavisi verilebilir. Steroid tedavisine dirençli ataklarda plazmaferez önerilmektedir. Çocuk hastalarda özellikle ADEM-benzeri prezentasyonlarda IVIG tedavisiyle olumlu sonuçlar elde edilmiştir[182].

2.2.8.2. Uzun Dönem Tedavi

MOGİH %50 monofazik seyrettiğinden uzun dönem tedavi her hastada gerekmez. AZA ve MMF MOG-İH tedavisinde en çok kullanılan oral ajanlardır. İnfüzyon tedavileri arasında aylık IVIG infüzyonu, rituksimab ve tocilizumab yer almaktadır[185].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ

Bu tez çalışmasında; Ocak 2000- Aralık 2021 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nöroimmunoloji ve Demiyelinizan Hastalıkları polikliniğince takip edilmekte olan hastaların demografik, klinik ve radyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya toplam 5 hasta grubu alınmıştır. Grupların içindeki bütün hastalar 18 yaşından büyük olup en az 1 yıl düzenli takibi olan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya alınan Gruplar:

1. 2017 revize McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar- MS grubu (N=204)
2. Serum AQP4-IgG pozitif olarak sonuçlanan ve 2015 kriterlerine göre “seropozitif NMOSH” tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar - Seropozitif NMOSH grubu (N=36)
3. Serum AQP4-IgG negatif olarak sonuçlanan ve 2015 kriterlerine göre “seronegatif NMOSH” tanısı almış; aynı zamanda MOG-IgG testleri negatif sonuçlanmış, çift-seronegatif NMOSH tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar - Seronegatif NMOSH grubu (N=21)
4. Hücre bazlı yöntemle serum MOG-IgG pozitif sonuçlanmış ve 2018 uluslararası tanı önerilerine göre MOG-İH tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar - MOGİH grubu (N=15)
5. Yukarıdaki hiçbir gruba giremeyen; serum AQP4 ve MOG-IgG negatif sonuçlanmış veya antikor bilgisi olmayan, klinik-serolojik ve radyolojik olarak sınıflandırılmayan 18 yaş ve üzeri hastalar - Atipik grubu (N=80)

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulgularına erişilemeyen hastalar
3. Takipleri düzenli olmayan veya takip süresi kısa olan (<1 yıl) hastalar

3.1. VERİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Hastaların yaş, cinsiyet, ek özgeçmiş özellikleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık başlangıç ilk semptomu, geçirdiği atakları, son tanısı ve kullandığı hastalık modifiye edici tedaviler (DMD) gibi demografik bilgileri dosya kayıtlarından elde edildi.

Serum D vitamini düzeyi, ANA ve diğer vaskülit paneli pozitifliği, serum AQP4 ve MOG-IgG düzeyi, BOS bulguları (BOS proteini, BOS IgG indeksi) dosyalardan ve hastane veri tabanından elde edildi.

Hastaların MOG-IgG antikor seviyeleri hücre bazlı (fıkse veya canlı hücre) yöntemlerle ölçüldü. AQP4-IgG antikorları ise tanı aldığı dönemdeki optimal koşul ile yapıldı.

24 saatten uzun süren bir nörolojik defisitinin gelişmesi atak olarak değerlendirildi. 1 yıldan uzun süren klinik kötüleşme progresyon olarak kabul edildi.

Hastaların nörolojik takibindeki özürllülük düzeyinin tayininde “Expanded disability status scale – EDSS” (Genişletilmiş özürllülük derecelendirme ölçeği) kullanıldı[202]. Hastaların yaş bağımlı MS ciddiyeti skoru (age related MS severity score- ARMSS) bütün gruplar için ayrı ayrı hesaplandı[203].

Mekanda yayılım (DIS) kriterleri olarak revize McDonald 2017'deki DIS kriterleri (MS/DIS) ve 2015 NMOSH DIS (NMOSH/DIS) kriterleri kullanıldı. Her hasta iki kriter uygunluğu açısından da değerlendirildi, sonrasında MS ve NMOSH DIS kriterleri subgruplarına ayrılarak tek tek karşılanma durumları değerlendirildi. Zamanda yayılım kriterleri (DIT) revize McDonald 2017'deki DIT kriterlerine göre değerlendirildi.

2017 Revize McDonald 2017 DIS Kriterleri (MS/DIS)

MSS'nin aşağıda belirtilen karakteristik 4 alanından en az 2'sinde, 1 veya daha fazla T2-hiperintens lezyon:

1. Periventriküler (MS/DIS-1)
2. Jukstakortikal/Kortikal (MS/DIS-2)
3. İnfratentoryel (MS/DIS-3)
4. Spinal kord (MS/DIS-4)

2015 NMOSH DIS Kriterleri (NMOSH/DIS)

2 veya daha fazla kor klinik karakteristik lokalizasyon:

1. Optik nörit (NMOSH/DIS-1)
2. Uzun segment miyelit (NMOSH/DIS-2)
3. Area postrema sendromu (NMOSH/DIS-3)
4. Periependimal lezyonun eşlik ettiği akut beyin sapı sendromu (NMOSH/DIS-4)
5. Semptomatik narkolepsi veya diensefalik sendrom (NMOSH/DIS-5)
6. NMOSH ile uyumlu beyin lezyonunun eşlik ettiği akut serebral sendrom (NMOSH/DIS-6)

2017 Revize McDonald 2017 DIT Kriterleri

1. Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya
Takip MRG'sinde ilk MRG referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması

VEYA

2. BOS spesifik OKB pozitifliği

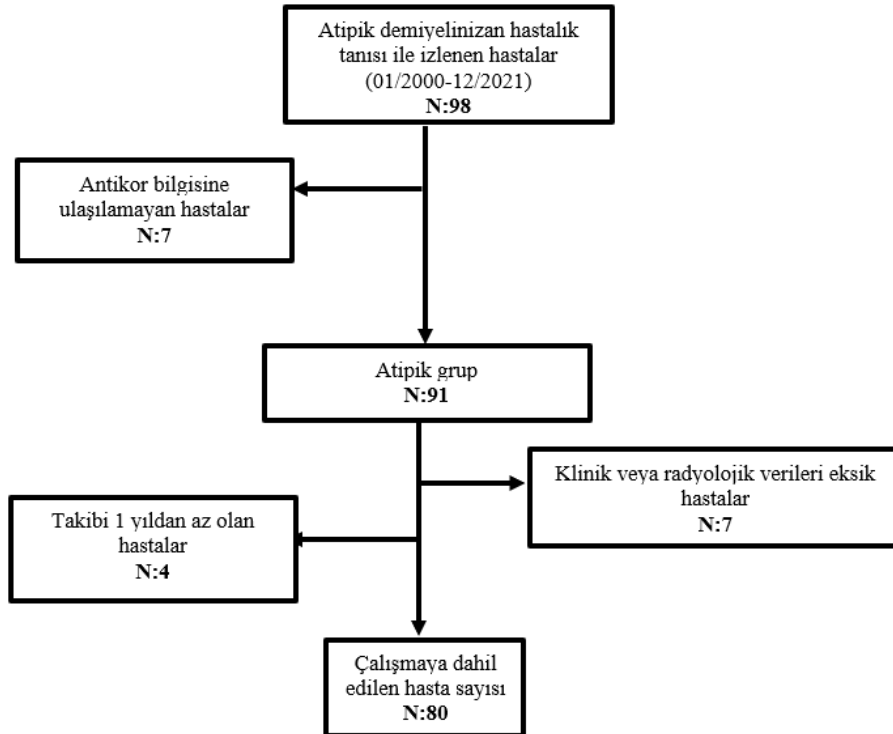
Hastaların radyolojik değerlendirilmesi 1,5 veya 3 Tesla görüntü kalitesindeki kraniyal ve spinal MRG ile yapıldı. Yalnızca incelenmeye uygun T1, T2, T2-FLAIR, DWI ve T1-kontrastlı sekansları bulunan ve aksiyel, koronal, sagittal kesitleri de içeren görüntüler değerlendirildi. Hastaların periventriküler, subkortikal, jukstakortikal, korpus kallozum, posterior fossa, optik sinir, servikal ve torakal spinal segment, kraniyal ve spinal kontrast tutulumu incelenerek kaydedildi. Özel

lezyonların varlığı not edildi; ancak santral ven işareti, paramagnetik rim işareti gibi bulgular o dönemde yapılan MRG'nin yeterli çözünürlükte olmaması nedeniyle bakılamadı. Hastalarda uzun segment optik nörit, uzun segment miyelit ve tümefaktif lezyonların varlığı ayrıca incelendi.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı.

Atipik grubun algoritmik olarak belirlenmesi için "R" (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) programı versiyon 3.3.1 kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. GRUPLAR ARASI VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

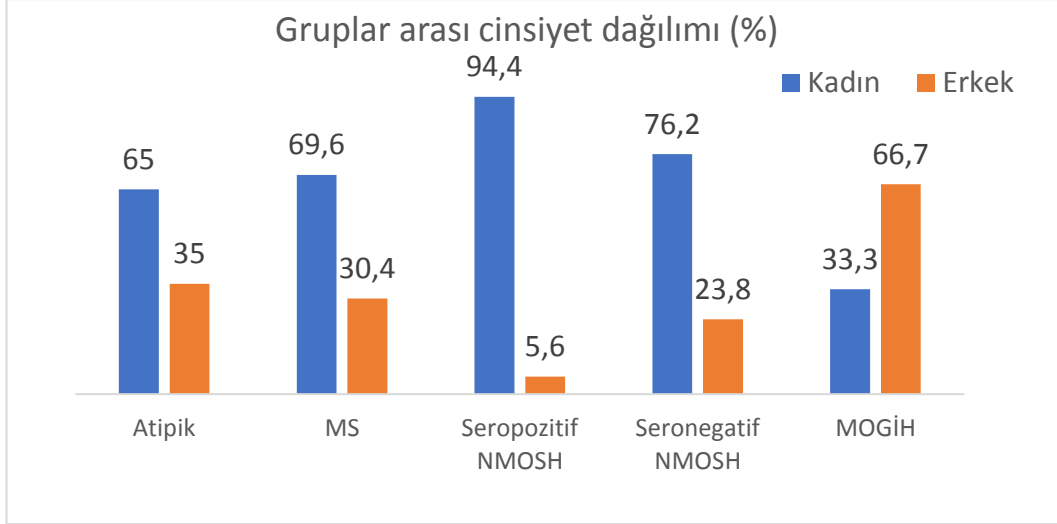
4.1.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya toplam 5 grup ve 356 hasta dahil edilmiştir. Grupların dağılımı **Tablo-8’de** özetlenmiştir.

Tablo-8: Olgu Gruplarının Dağılımı

	N (total =356)	%
Atipik Grubu	80	22,5
MS Grubu	204	57,3
<i>RRMS</i>	164	46,1
<i>SPMS</i>	20	5,6
<i>PPMS</i>	20	5,6
Seropozitif NMOSH	36	10,1
Seronegatif NMOSH	21	5,9
MOĞİH	15	4,2

Hastaların toplam %69,9’u (n=249) kadın, %30,1’i (n=107) erkektir. Gruplar arası cinsiyet dağılımı incelendiğinde atipik grubunda kadın cinsiyet oranı %65 (n=52), MS grubunda %69,6 (n=142), Seropozitif NMOSH grubunda %94,4 (n=34), seronegatif NMOSH grubunda %76,2 (n=16) ve MOĞİH grubunda %33,3 (n=5) olarak bulunmuştur. Gruplar arası cinsiyet dağılımı **Sekil-1’de** görülmektedir. Gruplara göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MOĞİH grubunda kadın cinsiyet oranı, diğer gruptakilerden daha azken; Seropozitif NMOSH grubunda kadın cinsiyet oranı diğer gruptakilerden daha fazladır. MOĞİH grubunda erkek cinsiyet oranı diğer gruplardan daha fazladır.



Şekil-1: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Tüm grubun yaş aralığı 19 ile 86 arasında olup medyan yaş 38 olarak saptanmıştır. Tüm grubun yaş ortalamaları $39,80 \pm 11,32$ (19-86 arası) olarak bulunmuştur. Gruplar arası incelendiğinde atipik grubun yaş ortalaması $39,15 \pm 10,66$ (21-65), MS grubunun $38,71 \pm 9,94$ (19-69), seropozitif NMOSH grubunun $46,5 \pm 15,2$ (21-86), seronegatif NMOSH grubunun $42,48 \pm 12,87$ (21-67) ve MOGİH grubunun $38,27 \pm 14,69$ (23-65) bulunmuştur. Gruplara göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Seropozitif NMOSH grubundaki olguların yaş ortalamaları, Atipik ve MS grubundakilerden anlamlı yüksektir ($p=0,023$; $p=0,001$; $p<0,05$).

Hastalık başlangıç yaşları 9 ile 65 arasında olup medyan yaş 29'dur. Hastalık başlangıç yaş ortalaması bütün grupta $30,54 \pm 10,46$ olarak saptanmıştır. Gruplara göre olguların hastalık başlama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda Seropozitif NMOSH grubundakilerin hastalık başlama yaşları MS grubundakilerden anlamlı yüksektir ($p=0,023$; $p<0,05$).

Hasta gruplarının cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında grupların cinsiyet-yaş ortalaması arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların özgeçmişleri romatolojik ve diğer otoimmün hastalıklar olarak gruplanmıştır. Hastaların %12,9'unda ($n=46$) ek otoimmün hastalık saptanmış olup bunların %50'si ($n=23$) romatolojik hastalık olarak saptanmış, %52,1'i ($n=24$) ise

diğer otoimmün hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır. Eşlik eden en sık otoimmün hastalık (n=13) Hashimoto tiroiditi olarak gözlenmiştir. Ek komorbid otoimmün hastalıklar **Tablo-9’da** özetlenmiştir.

Tablo-9: Komorbid Otoimmün Hastalıklar

Ek Hastalık	N (total=46)	%
Hashimoto Tiroiditi	13	28,2
SLE	7	15,2
SLE+AFAS	6	13
Psoriasis	5	10,8
Sjögren	4	8,6
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	4	8,6
FMF	3	6,5
JRA	2	4,3
Ankilozan Spondilit	2	4,3
Çölyak	1	2,1
Selektif IgA eksikliği	1	2,1

Gruplara göre olguların özgeçmişleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH grubunun ek komorbid hastalık olma oranı diğer gruplara göre daha fazladır. MS grubunun ek komorbid hastalık özgeçmiş olmama oranı Atipik gruptakilerden daha fazladır. MS grubundakilerin romatolojik özgeçmiş olma oranı, Seropozitif NMOSH ve MOĞİH grubundakilerden daha azdır. Seropozitif NMOSH grubundakilerin romatolojik özgeçmiş olma oranı atipik grubundakilerden daha fazladır. MOĞİH grubundakilerin otoimmün hastalık özgeçmiş olmama oranı diğer gruptakilerden daha fazladır. Demografik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması **Tablo-10’da** özetlenmiştir.

Tablo-10: Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

		^A Atipik (n=80)	^B MS (n=204)	^C Seropozitif NMOSH (n=36)	^D Seronegatif NMOSH (n=21)	^E MOĞİH (n=15)	<i>p</i>	<i>Post-hoc</i>
Cinsiyet	Kadın	52 (65,0)	142 (69,6)	34 (94,4)	16 (76,2)	5 (33,3)	^a 0,001**	<i>E</i> < <i>A,B,C,D</i> / <i>C</i> > <i>A,B,D,E</i>
	Erkek	28 (35,0)	62 (30,4)	2 (5,6)	5 (23,8)	10 (66,7)		<i>C</i> < <i>A,B,D,E</i> / <i>E</i> > <i>A,B,C,D</i>
Yaş	<i>Ort± SD</i>	39,65± 10,71	38,80± 9,92	46,50± 15,20	42,95± 12,57	38,27± 14,69	^b 0,003**	<i>C</i> > <i>A,B</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	39 (21-65)	37 (19-69)	47,5 (21-86)	40 (21-67)	33 (23-65)		
Hastalık başlangıç yaşı	<i>Ort± SD</i>	31,78±11,18	28,76±8,14	34,44± 15,15	33,48± 11,49	32,60±14,11	^b 0,006**	<i>C</i> > <i>B</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	31 (11-63)	28 (15-52)	32 (9-65)	34 (17-57)	31 (14-61)		
Özgeçmiş	Yok	67 (83,8)	191 (93,6)	20 (55,6)	19 (90,5)	13 (86,7)	^a 0,001**	<i>C</i> < <i>A,B,D,E</i> / <i>B</i> > <i>A</i>
	Romatolojik	5 (6,3)	4 (2,0)	12 (33,3)	0 (0)	2 (13,3)		<i>B</i> < <i>C,E</i> / <i>C</i> > <i>A</i> / <i>D</i> < <i>A,B,C,E</i>
	Diğer otoimmün	8 (10,0)	9 (4,4)	4 (11,1)	2 (9,5)	0 (0)		<i>E</i> < <i>A,B,C,D</i>

^aFisher Freeman Halton Test^bOne-Way ANOVA Test & Dunn-Bonferroni Test ***p*<0,01

4.1.2. LABORATUVAR VERİLERİ

Hastaların tanı esnasında yapılan ortalama 25-OH düzeyleri 8 ile 70 arasında bulunmuş olup ortalama 18,82±8,13 olarak saptanmıştır. Gruplara göre D vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*=0,601; *p*>0,05).

Hastaların %27,5'inde (n=98) ANA testi 1/100 ve üzerinde pozitif saptanmış olup %72,5'inde (n=258) negatif bulunmuştur. Gruplara göre ANA sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*=0,001; *p*<0,01). Seropozitif NMOSH grubunun ANA testi pozitiflik oranı diğer gruplardan daha fazladır.

ANA dışı vaskülit paneli pozitif olan 39 hasta olup bunların %38,4'ünde (n=15) anti-dsDNA pozitifliği saptanmıştır. Gruplara göre olguların diğer vaskülit paneli durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05). ANA dışı diğer vaskülit paneli pozitifliği Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo-11: ANA dışı diğer vaskülit serolojisi paneli sonuçları

Vaskülit paneli	N (total=39)	%
Anti-ds-DNA	15	38,4
RF	4	10,2
p-ANCA, c-ANCA	4	10,2
Antikardiyolipin Ig	3	7,7
Anti-SSA/SSB	3	7,7
Lupus antikoagülanı	2	5,1
Antifosfolipid Ig	2	5,1

Gruplara göre olguların BOS hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; Seropozitif NMOSH grubundakilerin hücre sayıları MS, Seronegatif NMOSH ve MOGİH grubundakilerden anlamlı yüksektir (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Hastaların total BOS proteini 7-255 arasında, medyan BOS proteini 27,35 ve BOS protein ortalama değeri $32,85\pm23,29$ olarak saptanmıştır. Gruplara göre BOS protein değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; Seropozitif NMOSH grubundakilerin protein sayıları MS grubundakilerden anlamlı yüksektir ($p=0,001$; $p<0,01$).

BOS IgG indeksleri ortalama $0,9\pm0,66$ düzeylerinde saptanmıştır. Gruplara göre olguların BOS IgG indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; MS grubundakilerin IgG indeksi, Atipik grubundakilerden anlamlı yüksektir ($p=0,008$; $p<0,01$).

Hastaların BOS OKB'leri incelendiğinde hastaların %30,6'sında ($n=109$) negatif, %46,6'sının ($n=166$) patern 2, %6,2'sinin ($n=22$) patern 3, %1,4'ünün ise ($n=5$) patern 4 olarak bulunmuştur. Gruplara göre OKB sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH grubundakilerin OKB patern 1 olma oranı ise atipik ve MOGİH grubundakilerden daha fazladır. MS grubundakilerin OKB patern 2 olma oranı, diğer gruplardan daha

yüksektir. Atipik grubundaki olguların OKB patern 2 olma oranı ise Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha yüksektir. Sonuç olarak bakıldığında atipik ve MS grubunda OKB patern 2 olma oranı; NMOSH ve MOGİH gruplarında OKB patern 1 olma oranı daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arası laboratuvar verileri **Tablo-12’de** özetlenmiştir.

Tablo-12: Gruplara göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

BOS parametreleri		Total	^A Atipik (n=80)	^B MS (n=204)	^C Seropozitif NMOSH (n=36)	^D Seronegatif NMOSH (n=21)	^E MOGİH (n=15)	p	Post-hoc
BOS hücre	Ort±Ss	2,47± 11,22	4,50± 19,03	0,76± 4,10	10,08± 16,75	0,83± 2,89	0,33± 1,15	^c 0,001**	C>B,D,E
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-140)	0 (0-140)	0 (0-33)	7,5 (0-80)	0 (0-10)	0 (0-4)		
BOS protein	Ort±Ss	32,85± 23,29	36,65± 26,37	28,26± 11,35	51,60± 54,12	46,60± 30,48	28,64± 10,03	^b 0,001**	C>B
	Medyan (Min-Maks)	27,4 (7-255)	32 (12-189)	24,5 (7-67)	35 (14-255)	39 (11-104)	26,4 (11-50)		
IgG indeks	Ort±Ss	0,90± 0,66	0,77± 0,54	1,01± 0,73	0,61± 0,21	0,65± 0,24	0,83± 0,61	^c 0,001**	B>A
	Medyan (Min-Maks)	0,7 (0-4)	0,6 (0-2,3)	0,8 (0,2-4)	0,6 (0,4-1,2)	0,6 (0,4-1,1)	0,6 (0,4-2,3)		
OKB	Patern 1	109 (36,1)	38 (52,1)	22 (13,4)	29 (87,9)	13 (72,2)	7 (50,0)	^a 0,001**	B<A,C,D,E / C>A,E B>A,C,D,E / A>C E<A,B,C,D C,D<A,B,E
	Patern 2	166 (55,0)	28 (38,4)	125 (76,2)	3 (9,1)	4 (22,2)	6 (42,9)		
	Patern 3	22 (7,3)	5 (6,8)	15 (9,1)	1 (3)	1 (5,6)	0 (0)		
	Patern 4	5 (1,7)	2 (2,7)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)		
ANA	Negatif	258 (72,5)	56 (70,0)	163 (79,9)	11 (30,6)	17 (81,0)	11 (73,3)	^a 0,001**	C<A,B,D,E C>A,B,D,E
	Pozitif	98 (27,5)	24 (30,0)	41 (20,1)	25 (69,4)	4 (19,0)	4 (26,7)		

^aFisher Freeman Halton Test

^bOne-Way ANOVA Test & Dunn-Bonferroni Test

^cKruskal

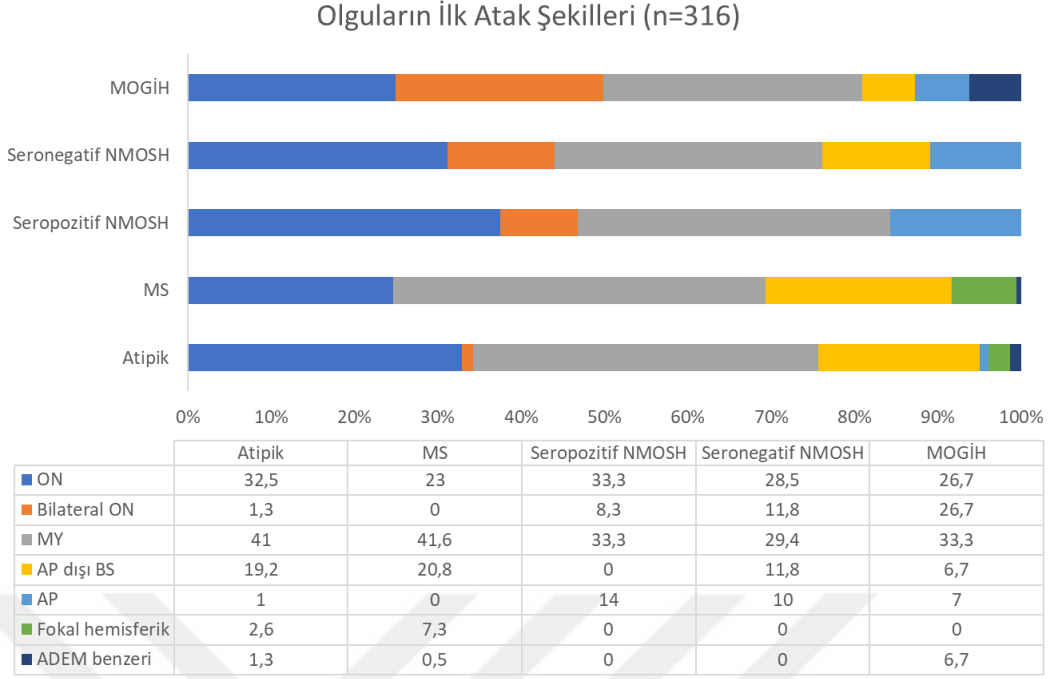
Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test **p<0,01

4.1.3. KLİNİK VERİLER

Hastalık başlangıç semptomları incelendiğinde hastaların %88,8’inin (n=316) monosemptomatik başlangıçlı, kalan %11,2’sinin (n=40) polisemptomatik başlangıçlı olduğu görülmüştür. Gruplara göre olguların hastalık başlangıç şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubundakilerin Monosemptomatik başlangıçlı olma oranı MS ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazladır.

Klinikleri monosemptomatik başlangıçlı hastaların %39,5'sinin (n=126) başlangıç atağının miyelit olduğu görülmüş olup bunu unilateral optik nörit takip etmiştir (n=95). Gruplara göre olguların semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik ve MS grubundakilerin Fokal hemisferik semptomu olma oranı, diğer gruptakilerden daha fazladır. Atipik grubundakilerin Area postrema semptomu olma oranı, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha azdır. MS grubundakilerin Area postrema semptomu olma oranı, diğer gruptakilerden daha azdır. Seropozitif NMOSH grubundakilerin AP dışı beyinsapı semptomu olma oranı, diğer gruptakilerden daha azdır. Seropozitif NMOSH grubundakilerin ADEM semptomu olma oranı, diğer gruptakilerden daha azdır. MS grubundakilerin Bilateral eşzamanlı ON semptomu olma oranı, diğer gruptakilerden daha azdır. Atipik grubundakilerin eşzamanlı ON semptomu olma oranı, Seropozitif NMOSH, Seronegatif NMOSH ve MOGİH grubundakilerden daha azdır. Gruplara göre hastalık başlangıç semptomlarının karşılaştırılması **Şekil 2'de** özetlenmiştir.

Gruplara göre olguların tedavi öncesi ilk ataktaki EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; MS grubundaki olguların tedavi öncesi ilk ataktaki EDSS değerleri Seropozitif NMOSH, Seronegatif NMOSH, MOGİH grubundakilerden anlamlı düşüktür ($p=0,001$; $p=0,024$; $p=0,004$; $p<0,05$). Atipik grubundaki olguların tedavi öncesi ilk ataktaki EDSS değerleri Seropozitif NMOSH, ve MOGİH grubundakilerden anlamlı düşüktür ($p=0,001$; $p=0,024$; $p<0,05$).



Şekil-2: Gruplara göre hastalık başlangıç semptomlarının karşılaştırılması

Gruplara göre olguların ilk atak tedavi sonrası EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; MS grubundaki olguların tedavi sonrası ilk ataktaki EDSS değerleri Seropozitif NMOSH, ve MOĞİH grubundakilerden anlamlı düşüktür ($p=0,001$; $p=0,028$; $p<0,05$). Seropozitif NMOSH grubundaki olguların tedavi sonrası ilk ataktaki EDSS değerleri Atipik grubundakilerden anlamlı yüksektir ($p=0,005$; $p<0,01$).

Toplam atak sayısı 0 ile 10 arasında olup ortalama değeri $2,46\pm 1,37$ olarak bulunmuştur. Atak değeri sıfır olan hastaların PPMS tanılı olduğu dikkati çekmiştir. Gruplar arası toplam atak sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların son EDSS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; Seropozitif NMOSH grubundakilerin son EDSS ölçümleri, MS grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p>0,002$; $p<0,01$). Gruplara göre ilk EDSS, son EDSS ve atak sayıları dağılımı **Tablo 13'te** özetlenmiştir.

Tablo-13: Gruplara göre ilk EDSS, son EDSS ve atak sayıları dağılımı

		Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOGİH	p	Post-hoc
İlk atak tedavi öncesi EDSS	n	356	80	204	36	21	15		
	Ort±Ss	1,58±0,98	1,43±0,75	1,37±0,72	2,65±1,59	2,19±1,38	1,87±0,35	^C 0,001**	^B < ^{C,D,E} ^A < ^{C,E}
	Medyan (Min-Maks)	1 (0-6,5)	1 (0-4)	1 (0-5)	2 (1-6,5)	2 (1-4,5)	2 (1-2)		
İlk atak tedavi sonrası EDSS	n	356	80	204	36	21	15		
	Ort±Ss	0,82±0,96	0,71±0,74	0,68±0,88	1,57±1,36	1,17±1,33	1,13±0,35	^C 0,001**	^B < ^{C,E} ^C > ^A
	Medyan (Min-Maks)	1 (0-6)	1 (0-4)	0 (0-4,5)	1 (0-6)	1 (0-3,5)	1 (1-2)		
Toplam atak sayısı	n	356	80	204	36	21	15		
	Ort±Ss	2,46±1,37	2,63±1,18	2,30±1,29	2,64±1,99	3,19±1,33	2,33±1,45	^C 0,069	
	Medyan (Min-Maks)	2 (0-10)	2 (1-6)	2 (0-5)	2 (1-10)	3 (2-6)	2 (1-5)		
Son EDSS	n	356	80	204	36	21	15		
	Ort±Ss	2,10±1,61	2,11±1,63	1,95±1,56	2,94±1,90	2,33±1,49	1,77±1,03	^C 0,002**	^C > ^B
	Medyan (Min-Maks)	1,5 (0-8)	1,8 (0-7,5)	1 (0-7,5)	2,5 (1-8)	2 (0-7)	1,5 (1-4,5)		

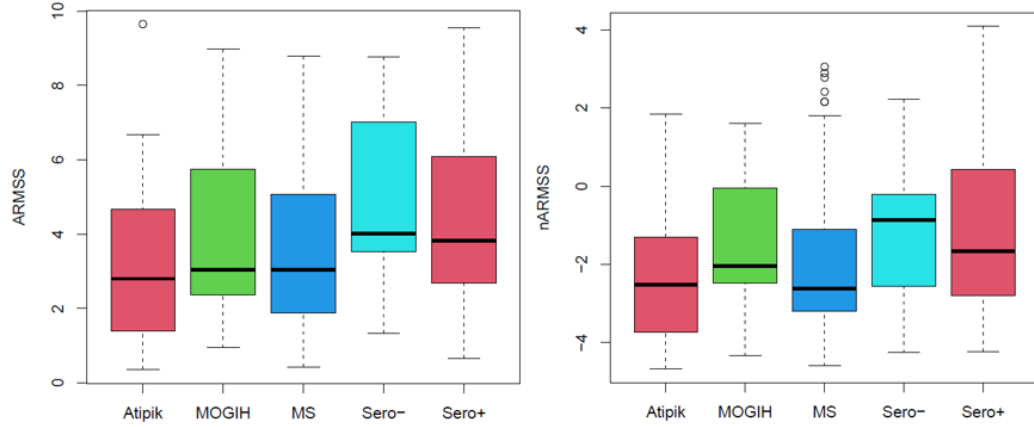
^CKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

**p<0,01

Klinik progresyon hastaların %11,2'sinde görülmüş olup (n=40), bu hastaların SPMS ve PPMS tanılı oldukları dikkati çekmiştir.

Gruplara göre olguların hesaplanan ortalama ARMSS ve nARMSS değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplar arası ARMSS ve nARMSS dağılımları **Şekil-3'te** gösterilmektedir.

Hastaların son hastalık modifiye edici tedavileri incelendiğinde en çok kullanılan tedavinin tekli veya kombinasyon şeklinde Rituksimab tedavisi olduğu görülmüş (n=72), bunu Okrelizumab izlemiştir (n=61). Hastaların %3,7'sinin (n=13) ise tedavisiz izlendiği görülmektedir. Gruplara göre olguların son DMD durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Seropozitif ve seronegatif NMOSH grubunun tedavisiz kalmama oranı diğer gruplara göre daha yüksektir.



Şekil-3: Gruplar arası ARMSS ve nARMSS dağılımları

MS grubundakilerde interferon, dimetilfumarat, fingolimod, okrelizumab ve kladribin kullanma oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

Atipik ve MS grubundakilerde glatiramer asetat kullanma oranları; diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Atipik grubundakilerde Teriflunomid kullanma oranı, MS grubundakilerden ve NMOSH grubundakilerden daha yüksek bulunmuştur.

MS grubundakilerde Rituksimab ve AZA kullanma oranı diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Aynı zamanda Atipik grubundakilerde Rituksimab kullanma oranı, Seropozitif NMOSH grubundakilerden, Seronegatif NMOSH grubundakilerden ve MOGİH grubundakilerden daha düşüktür. MOGİH grubundakilerde AZA kullanma oranı Atipik ve Seronegatif NMOSH gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Seropozitif NMOSH grubunun Rituksimab+AZA kullanma oranı diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Hastaların kullandığı DMD'lerin gruplara göre dağılımı **Tablo-14'te** özetlenmiştir.

Tablo-14: Gruplara göre kullanılan DMD'lerin dağılımı

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOGİH	p	Post-hoc
Tedavisiz	13 (3,7)	6 (7,5)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	3 (0,0)	^a 0,001**	B,A<C,D,E
İnterferonlar	43 (12,1)	5 (6,3)	38 (18,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		B>A,C,D,E
Glatiremer asetat	24 (6,7)	5 (6,3)	19 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		A,B>C,D,E
Teriflunomid	39 (11,0)	15 (18,8)	19 (9,3)	1 (2,8)	2 (9,5)	2 (13,3)		A>B,C
Dimetilfumarat	31 (8,7)	3 (3,8)	28 (13,8)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0,0)		B>A,C,D,E
Fingolimod	19 (5,3)	1 (1,3)	18 (10,8)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)		B>A,C,D,E
Natalizumab	4 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		-
Ritüksimab	62 (17,4)	22 (27,5)	6 (2,9)	19 (52,8)	9 (42,9)	6 (40,0)		B<A,C,D,E A<C,D,E
Ocrelizumab	60 (17,1)	10 (12,5)	50 (24,0)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)		B>A>C,D,E
Kladribin	19 (5,3)	0 (0)	19 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		B>A,C,D,E
AZA	28 (11,3)	8 (10,0)	0 (0)	8 (22,2)	5 (22,8)	6 (40)		B<A,C,D,E A,D<E
MMF	1 (0,3)	0 (0)	0 (0,0)	1 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		-
IVIG	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (7,7)		-
Alemtuzumab	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		-
Oral steroid	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (7,7)		-
Ritüksimab+AZA	10 (2,8)	3 (3,8)	0 (0)	5 (13,9)	1 (4,8)	1 (7,7)		C>A,B,D,E

^aFisher Freeman Halton Test **p<0,01

Hastaların geçirdiği tüm ataklar incelendiğinde; unilateral optik nörit hastaların %47,9'unda (n=161), bilateral optik nörit hastaların %6'sında (n=20), miyelit hastaların %72,9'unda (n=245), area postrema sendromu hastaların %2,4'ünde (n=8), area postrema dışı beyin sapı sendromu hastaların %29,5'inde (n=99), ADEM-benzeri prezentasyon hastaların %3,6'sında (n=12) saptanmıştır.

Gruplara göre olguların miyelit atak var olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubundaki olgularda miyelit atak olma oranı, MS, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür. MOGİH grubundakilerin miyelit atak olma oranı MS ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür.

Gruplara göre olguların fokal hemisferik atak var olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik ve MS grubundakilerin fokal hemisferik lokalizasyonlu atak görülme oranı; Seropozitif NMOSH, Seronegatif NMOSH ve MOGİH grubundakilerden daha yüksektir. MS grubundaki olguların hemisferik atak görülme oranı, atipik grubundakilerden daha yüksektir.

Gruplara göre olguların Area Postrema atak görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundakilerin Area Postrema atak görülme oranı; Seropozitif NMOSH, Seronegatif NMOSH ve MOGIH grubundakilerden daha düşüktür. MS grubundaki olgularda Area Postrema atak olma oranı, diğer gruptakilerden daha düşüktür.

Gruplara göre olguların AP dışı beyin sapı atak var olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH grubundakilerin AP dışı beyin sapı atak var olma oranı, atipik ve MS grubundakilerden daha düşüktür. MS grubundakilerin ise atipik grubundakilerden daha fazladır.

Gruplara göre olguların bilateral ON atak var olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin bilateral ON atak olma oranı, diğer gruptakilerden daha düşüktür. Atipik grubundakilerin bilateral ON atak olma oranı ise Seropozitif NMOSH ve MOGIH grubundakilerden daha düşüktür.

Gruplara göre olguların optik nörit atak ve ADEM-benzeri atak var olma durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre atak verilerinin karşılaştırılması **Tablo-15'te** özetlenmiştir.

İzole rekürren optik nörit, izole rekürren miyelit ve izole rekürren beyinsapı atağı olan hastalar ayrıca incelenmiştir. Gruplara göre olgularda Rekürren ON görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubunda izole rekürren ON görülme oranı diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olgularda izole rekürren miyelit görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundaki izole rekürren miyelit görülme oranı diğer gruplara oranla daha yüksek saptanmıştır.

Tablo-15: Gruplara göre geçirilen atakların karşılaştırılması

Atak Tipleri	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	P	Post-hoc
Unilateral Optik nörit	161 (47,8)	37 (46,3)	79 (42,7)	21 (58,3)	15 (71,4)	9 (60,0)	^a 0,055	
Bilateral ON	20 (5,9)	3 (3,8)	1 (0,5)	8 (22,2)	3 (14,3)	5 (33,3)	^a 0,001**	B<A,C,D,E / A<C,E
Miyelit	245 (72,7)	47 (58,8)	142 (76,8)	28 (77,8)	20 (95,2)	8 (53,3)	^a 0,001**	A<B,C,D / E<B,D
Area Postrema (AP)	11 (3,3)	1 (1,3)	0 (0)	6 (16,7)	2 (9,5)	2 (13,3)	^a 0,001**	A<C,D,E / B<A,C,D,E
AP dışı beyinsapı	99 (29,4)	19 (23,8)	71 (38,4)	2 (5,6)	4 (19,0)	3 (20,0)	^a 0,001**	C<A,B / B>A
Hemisferik	52 (15,4)	4 (5,0)	48 (25,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	^a 0,001**	A,B>C,D,E / B>A
ADEM benzeri	13 (3,9)	1 (1,3)	8 (4,3)	1 (2,8)	2 (9,5)	1 (6,7)	^a 0,262	

^aFisher Freeman Halton Test **p<0,01

Gruplara göre olgularda izole rekürren beyin sapı atağı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubundakilerde Rekürren beyin sapı atağı görülme oranı diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Gruplara göre izole rekürren atakların karşılaştırılması **Tablo-16'da** özetlenmiştir.

Tablo-16: Gruplara göre izole rekürren atakların karşılaştırılması

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	p	Post-hoc
İzole Rekürren Optik nörit	20 (5,6)	16 (20,0)	0 (0,0)	2 (4,8)	0 (0)	2 (13,3)	^a 0,001**	A>B,C,D,E
İzole Rekürren Miyelit	22 (6,2)	16 (20,0)	0 (0,0)	4 (9,6)	0 (0)	2 (13,3)	^a 0,001**	A>B,C,D,E
İzole Rekürren Beyinsapı sendromu	14 (3,9)	14 (17,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^a 0,001**	A>B,C,D,E

^aFisher Freeman Halton Test **p<0,01

Mekanda yayılım kriterleri (DIS) hem MS hem NMOSH için her hastada ayrı ayrı incelenmiştir.

Hastaların %83,7'sinin (n=298) MS DIS kriterlerini karşıladığı görülmüş olup subkriterler tek tek bakıldığında periventriküler lezyon subkriterini hastaların

%84,3'ünün (n=300) karşıladığı görülmüştür. Bunu hastaların %82,9'unda (n=295) olan spinal lezyon subkriteri takip etmiştir. Gruplara göre olguların MS DIS kriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MS grubundakilerin DIS kriteri karşılama oranı diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda Atipik grubundakilerin MS DIS kriteri karşılama oranı, Seropozitif ve seronegatif NMOSH grubundakilerden daha yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MS/DIS periventriküler subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MS grubundakilerin periventriküler subkriteri karşılama oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MS/DIS jukstakortikal/kortikal (JK/K) subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Seropozitif NMOSH grubundakilerin JK/K subkriteri karşılama oranı, diğer gruplara oranla daha düşükken; MS grubundakilerin JK/K subkriteri karşılama oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MS/DIS infratentoryel subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MS grubundakilerin MS/DIS infratentoryel subkriteri karşılama oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MS/DIS spinal kord subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubundakilerde MS/DIS spinal kord subkriteri karşılama oranı, MS grubundakilerden ve Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür. Aynı zamanda MOĞİH grubundakilerin MS/DIS spinal kord subkriteri karşılama oranı, MS grubundakilerden, Seropozitif NMOSH grubundakilerden ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür.

Zamanda yayılım kriteri (DIT) bütün hastalarda incelendiğinde hastaların %91,6'sının (n=326) DIT kriterini karşıladığı görülmüştür. Gruplara göre olguların DIT karşılama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,015; p<0,05). MS grubundakilerin DIT kriteri karşılama oranı; Atipik ve MOĞİH grubundakilerden daha yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MS DIS+DIT Kriteri karşılama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundaki olguların MS DIS+DIT Kriteri karşılama oranı, Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha fazladır. MS grubundaki olguların MS DIS+DIT Kriteri karşılama oranı diğer gruplara göre daha fazladır. Gruplara göre MS DIS ve DIT kriterleri karşılama oranları **Tablo-17’de** verilmiştir.

Tablo-17: Gruplara göre MS DIS ve DIT kriterleri karşılama oranları

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	<i>p</i>	Post-hoc
MS DIS Kriteri	298 (83,7)	54 (67,5)	204 (100)	16 (44,4)	14 (66,7)	10 (66,7)	^a 0,001**	B> A, C, D, E / A>C
PV subkriteri	299 (84)	60 (75,0)	199 (97,5)	14 (38,9)	13 (61,9)	9 (60)	^a 0,001**	B> A, C, D, E / A> C, D
JK/K subkriteri	233 (65,4)	29 (36,3)	191 (93,6)	2 (5,6)	3 (14,3)	8 (53,3)	^a 0,001**	C < A, B, D,E / B>A, D, E
İnfratentoryel subkriteri	190 (53,4)	28 (35)	134 (65,7)	14 (38,9)	8 (38,1)	6 (40)	^a 0,001**	B> A, C, D, E
Spinal kord subkriteri	295 (82,9)	47 (58,8)	188 (92,2)	31 (86,1)	19 (90,5)	10 (66,7)	^a 0,001**	A <B, C / E<B, C, D
MS DIT Kriteri	326 (91,6)	70 (87,5)	194 (95,1)	32 (88,9)	19 (90,5)	11 (73,3)	^a 0,015*	B> A, E
MS DIS+DIT Kriteri	284 (79,8)	64 (80)	192 (94,1)	16 (44,4)	14 (66,7)	9 (60)	^a 0,001**	A>C B> A, C, D, E

^aFisher Freeman Halton Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

NMOSH için subkriterler incelendiğinde ise; hastaların %12,9’unun ($n=46$) NMOSH DIS kriterlerini karşıladığı dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların NMOSH DIS kriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubunun NMOSH DIS kriterini karşılama oranları, diğer gruplara göre daha yüksektir.

Subkriterler gruplar arası incelendiğinde gruplara göre olguların NMOSH DIS optik nörit subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundakilerin NMOSH DIS optik nörit subkriteri karşılama oranı Seronegatif NMOSH grubundakilerden ve MOĞİH grubundakilerden daha düşüktür. Aynı zamanda MS grubundakilerin NMOSH DIS optik nörit subkriteri karşılama oranı; diğer gruplara göre daha düşüktür.

Gruplara göre olguların NMOSH DIS uzun segment miyelit subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır

($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubunun NMOSH DIS uzun segment miyelit subkriteri karşılama oranı, Seropozitif NMOSH grubundakilerden ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür. Aynı zamanda MS grubunun NMOSH DIS uzun segment miyelit subkriteri karşılama oranı; Atipik, Seropozitif NMOSH grubundakilerden ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür.

Gruplara göre olguların NMOSH DIS area postrema subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik ve MS grubunun NMOSH DIS area postrema subkriteri karşılama oranları, Seropozitif NMOSH grubundakilerden ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha düşüktür.

Gruplara göre olguların NMOSH periependimal lezyonlu akut beyinsapı sendromu subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundakilerin ve Seropozitif NMOSH grubundakilerin periependimal lezyon subkriteri karşılama oranları, MS grubundakilerden ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha yüksektir.

Hastaların hiçbirinin NMOSH semptomatik diensefalik lezyon subkriterini karşılamadığı dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların NMO/DIS akut serebral sendrom subkriteri karşılama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası NMOSH subkriteri karşılama oranları **Tablo-18'de** özetlenmiştir.

Tablo-18: Gruplara göre NMOSH DIS kriteri karşılama oranları

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOGİH	<i>p</i>	Post-hoc
NMOSH DIS Kriteri	46 (12,9)	3 (3,8)	0 (0)	18 (50,0)	21 (100)	4 (26,7)	^a 0,001**	D>C>A,B,E
Optik nörit subkriteri	85 (23,9)	36 (45)	0 (0)	22 (61,1)	18 (76,2)	9 (60)	^a 0,001**	A<D,E / B<A,C,D,E
LETM subkriteri	70 (19,6)	21 (26,3)	3 (1,4)	25 (69,6)	17 (89,8)	4 (26,7)	^a 0,001**	A<C,D / B<A,C,D
Area postrema subkriteri	12 (3,4)	1 (1,3)	0 (0)	6 (16,7)	2 (9,5)	3 (20)	^a 0,001**	A,B<C,D
Periependimal Lezyon subkriteri	20 (5,6)	15 (18,8)	0 (0,0)	1 (2,8)	3 (14,3)	1 (6,7)	^a 0,001**	A,C>B,D
Diensefalik lezyon subkriteri	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Akut serebral sendrom subkriteri	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0)	1 (2,8)	1 (4,8)	0 (0,0)	^a 0,302	

^aFisher Freeman Halton Test

**** $p<0,01$**

*** $p<0,05$**

Grupların tanı alma süreleri değerlendirildiğinde MS tanısı alan hastaların ortalama tanı alma süreleri $22,12 \pm 39,58$ (0-248) ay olup tanı süresi uzun olan hastaların PPMS ve SPMS olduğu görülmüştür. Seropozitif NMOSH tanılı hastaların ortalama tanı alma süreleri $34,89 \pm 57,73$ (1-240) ay, seronegatif NMOSH tanılı hastaların ortalama $38,9 \pm 42,51$ (2-144) ay, MOGİH tanılı hastaların ortalama tanı süresi $25,53 \pm 22,02$ (2-70) ay olarak hesaplanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalarda MS grubundakilerin tanı için geçen sürelerinin Seronegatif NMOSH grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,019$; $p<0,05$).

4.1.3. MRG VERİLERİ

Hastaların %16'sında periventriküler lezyon görülmemiş olup %27,2'sinde 3'ten az periventriküler lezyon saptanmış, %56,7'sinde ise en az 3 periventriküler lezyon tespit edilmiştir. Gruplara göre olguların periventriküler lezyon sayıları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PV total sayısı 3 ve üzeri olma oranı, diğer gruptakilerden daha yüksektir. MOGİH grubundakilerin periventriküler lezyon sayısının 3 ve üzerinde olması, Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazladır.

Periventriküler lezyon özellikleri incelendiğinde hastaların %68,5'inde periventriküler lezyonların ovoid karakterde olduğu dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların PV ovoid lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PV ovoid var olma oranı, diğer gruptakilerden daha yüksektir. Atipik ve MOGİH grubundakilerin PV ovoid lezyon var olma oranı, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazladır. Periventriküler lezyonların hastaların %49,4'ünde ise temporal bölge yerleşimli olduğu dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların PV temporal varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PV temporal var olma oranı, diğer gruptakilerden daha yüksektir. Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerin PV temporal var olma oranı, Atipik ve MOGİH grubundakilerden daha azdır.

Jukstakortikal/kortikal (JK/K) lezyonlar hastaların %65,4'ünde tespit edilmiştir. Gruplara göre olguların JK/K lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin JK/K lezyon var olma oranı, diğ er gruptakilerden daha y u ksektir. Seropozitif NMOSH grubundakilerin JK/K lezyon var olma oranı, Atipik, Seronegatif NMOSH ve MOGIH grubundakilerden daha azdır.

Posterior fossa lezyonları hastaların %53,4'ünde bulunmaktadır. Gruplara göre olguların PF toplam lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PF toplam lezyon var olma oranı, diğ er gruptakilerden daha y u ksektir.

Posterior fossa (PF) lezyonlarının yerleşimleri incelendiğ inde %5,1'inin area postrema yerleşimli, %13,2' sinin periakuaduktal, %10,7'sinin 4. Ventrikul önü, %40,6'sının pedinküler ve %19,8'inin ise serebellar bölgede olduğ u dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların PF-Area postrema varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerin PF-Area postrema var olma oranı, Atipik ve MS grubundakilerden daha fazladır. Gruplara göre olguların PF-Periakvaduktal lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PF-Periakvaduktal lezyon var olma oranı, Atipik, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha azdır. Gruplara göre olguların PF-pedinküler lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PF-pedinküler lezyon var olma oranı, diğ er gruptakilerden daha fazladır. Atipik grubundakilerin ise Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha fazladır. Gruplara göre olguların PF-Serebellar lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin PF-Serebellar lezyon var olma oranı, Atipik ve MOGIH grubundakilerden daha fazladır. MOGIH grubundakilerin ise Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha fazladır.

Hastaların %61,2'sinde ($n=218$) korpus kallozum lezyonları mevcuttur. Gruplara göre olguların KK toplam lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmiftir ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundaki olguların KK toplam lezyon var olma oranı, diğ er gruptakilerden daha fazladır. MOGIH grubundakilerin KK toplam lezyon var olma oranı, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazladır.

Hastaların %77,5'inde (n=276) subkortikal lezyonlar görülmüştür. Gruplara göre olguların subkortikal lezyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MS grubunda subkortikal lezyon diğer gruplara oranlar daha fazla görülmüştür. Atipik grubundaki olguların subkortikal lezyonu var olma oranı; Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazla bulunmuştur.

Hastaların %47,5'inde optik sinir lezyonları (n=169) saptanmıştır. Gruplara göre olguların optik varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubundakilerin optik sinir lezyonu var olma oranı diğer gruptakilerden daha azdır. MS grubundakilerin ise Seronegatif NMOSH ve MOĞİH gruplarına göre optik sinir lezyonu görülme oranı daha azdır. Hastaların kraniyal lezyon dağılımları **Tablo-19'da** özetlenmiştir.

Tablo-19: Gruplara göre kraniyal lezyonların dağılımı

		Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	p	Post-hoc
PV lezyon varlığı	Yok	57 (16,0)	16 (20,0)	5 (2,5)	21 (58,3)	10 (47,6)	5 (33,3)	^a 0,001**	A>C,D / B>A,C,D,E
	Var	299 (84,0)	64 (80,0)	199 (97,5)	15 (41,7)	11 (52,4)	10 (66,7)		
	PV 1-2	97 (32,4)	40 (62,5)	32 (16,1)	10 (66,7)	10 (90,9)	5 (50,0)	^a 0,001**	B>A,C,D,E / E>D
	PV >2	202 (67,6)	24 (37,5)	167 (83,9)	5 (33,3)	1 (9,1)	5 (50,0)	^a 0,001**	
PV ovoid lezyon		244 (68,5)	40 (50,0)	194 (95,1)	3 (8,3)	2 (9,5)	5 (33,3)	^a 0,001**	A,E>C,D / B>A,C,D,E
PV Temporal lezyon		176 (49,4)	18 (22,5)	153 (75,0)	1 (2,8)	0 (0)	4 (26,7)	^a 0,001**	C,D<A,E / B>A,C,DE
JK/K lezyon		233 (65,4)	33 (41,3)	182 (89,2)	3 (8,3)	7 (33,3)	8 (53,3)	^a 0,001**	C<A,D,E / B>A,C,D,E
Posterior fossa lezyonu		190 (53,4)	34 (42,5)	130 (63,7)	14 (38,9)	8 (38,1)	4 (26,7)	^a 0,001**	B>A,C,D,E
PF Area Postrema lezyonu		18 (5,1)	2 (2,5)	3 (1,5)	9 (25,0)	3 (14,3)	1 (6,7)	^a 0,001**	C,D>A,B,E
PF Periaquoduktal lezyon		47 (13,2)	15 (18,8)	15 (7,4)	9 (25,0)	5 (23,8)	3 (20,0)	^a 0,001**	B<A,C,D
PF 4.ventrikul önünde lezyon		38 (10,7)	13 (16,3)	16 (7,9)	4 (11,1)	3 (14,3)	2 (13,3)	^a 0,232	
PF Pedinküler lezyon		144 (40,6)	27 (33,8)	109 (53,7)	2 (5,6)	3 (14,3)	3 (20,0)	^a 0,001**	B>A,C,D,E / A>C
PF Serebellar lezyon		70 (19,8)	10 (12,7)	54 (26,6)	1 (2,8)	2 (9,5)	3 (20,0)	^a 0,001**	B>A,C / E>C
Korpus kallozum lezyonu		218 (61,2)	24 (30,0)	181 (88,7)	5 (13,9)	2 (9,5)	6 (40,0)	^a 0,001**	B>A,C,D,E / E>C,D
Subkortikal lezyon		276 (77,5)	54 (67,5)	194 (95,1)	11 (30,6)	9 (42,9)	8 (53,3)	^a 0,001**	A>C,D / B>A,C,D,E
Optik sinir lezyonu		169 (47,5)	27 (33,8)	95 (46,6)	20 (55,6)	16 (76,2)	11 (73,3)	^a 0,001**	A<B,C,D,E / B<D,E

^aFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

Gruplara göre uzun segment optik nörit görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). MS grubunda uzun segment

optik nörit görülme oranı diğer gruplara göre daha az saptanmıştır. Atipik grubunda uzun segment optik nörit görülme oranı, Seronegatif NMOSH ve MOĞİH grubuna oranla daha az saptanmıştır.

Gruplara göre olgularda özel lezyonlardan uzun segment miyelit görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundaki olgularda uzun segment miyelit görülme oranı diğer gruptakilerden daha azdır. Atipik grubundakilerde uzun segment miyelit görülme oranı, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha azdır. Gruplara göre tümefaktif görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası uzun segment optik nörit, uzun segment miyelit ve tümefaktif lezyon görülme oranı **Tablo-20'de** özetlenmiştir.

Spinal lezyon hastaların %83,1'inde ($n=296$) görülmüştür. Gruplara göre olgularda spinal lezyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MOĞİH grubundakilerde Spinal lezyon var olma oranı; MS, Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH gruplarından daha azdır. Atipik grubundakilerin ise MS ve Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha az oranda spinal lezyon görülmüştür.

Tablo-20: Gruplara göre uzun segment optik nörit, uzun segment miyelit ve tümefaktif lezyon dağılımı

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	<i>p</i>	Post-hoc
Uzun segment optik nörit	27 (7,6)	11 (13,7)	1 (0,5)	6 (16,6)	5 (23,8)	4 (26,7)	^a 0,001**	$B<A,C,D,E$ / $A<D, E$
Uzun segment Miyelit	70 (19,7)	21 (26,3)	3 (1,4)	25 (69,4)	17 (80,9)	4 (26,7)	^a 0,001**	$B<A,C,D,E$ / $A<C, D$
Tümefaktif lezyon	15 (4,2)	6 (7,5)	6 (2,9)	1 (2,8)	1 (2,7)	1 (6,7)	0,251	

^aFisher Freeman Halton Test

** $p<0,01$

Spinal lezyonların yerleri incelendiğinde hastaların %77,2'sinin ($n=275$) servikal yerleşimli, %35,7'sinin ($n=127$) dorsal yerleşimli oldukları dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların spinal lezyonların yeri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Atipik grubundakilerin spinal lezyon yerinin servikal olma oranı; MS, Seropozitif

NMOSH ve Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha azdır. MS grubundakilerin spinal lezyonun servikal olma oranı ise Seropozitif NMOSH ve MOGİH grubundakilerden daha fazladır.

Spinal lezyonların uzunluğu incelendiğinde hastaların %70,5 (n=251) kısa segment, %19,7'sinde (n=70) uzun segment spinal lezyonlarının olduğu görülmüştür. Gruplara göre olguların spinal uzunluğu kısa segment olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin kısa segment olma oranı diğer gruptakilerden daha yüksektir. Gruplara göre olguların spinal uzunluğu uzun segment olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin uzun segment spinal kord lezyonu olma oranı diğer gruplara göre daha azdır. Atipik grubundakilerin ve MOGİH grubundakilerin uzun segment spinal lezyon olma oranı Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH gruplarından daha azdır.

Spinal lezyonların aksiyel kesitleri incelendiğinde hastaların %6,7'sinde (n=24) santral, %66,9'unda periferik (n=238) ve %16,3'ünde (n=58) holosantrik yerleşimli olduğu dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların spinal lezyonun aksiyel kesitlerinde periferik yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MS grubundakilerin spinal kord lezyonunun periferik yerleşimli olma oranı diğer gruptakilerden daha yüksektir. Gruplara göre olguların Spinal lezyon aksiyel kesitinde holosantrik yerleşimli olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Seropozitif NMOSH ve Seronegatif NMOSH gruplarının holosantrik spinal kord lezyonu olma oranı diğer gruplardan fazla bulunmuştur. Atipik grubundakilerin kesit holosantrik yerleşimli olma oranı ise MS grubundakilerden daha fazla bulunmuştur.

Spinal lezyon özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması **Tablo-21'de** özetlenmiştir.

Tablo-21: Gruplar arası spinal lezyonların karşılaştırılması

	Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOĞİH	p	Post-hoc
Spinal lezyon varlığı	296 (83,1)	52 (65,0)	187 (91,7)	31 (86,1)	18 (85,7)	8 (53,3)	^a 0,001**	E<B,C,D / A<B,C
Spinal lezyon yeri								
Servikal spinal	274 (77,2)	42 (52,5)	180 (88,2)	26 (72,2)	18 (85,7)	8 (53,3)	^a 0,001**	A<B,C,D / B>C,E
Dorsal spinal	127 (35,7)	28 (35,0)	69 (33,8)	17 (47,2)	8 (38,1)	5 (33,3)	0,643	
Spinal lezyon uzunluğu								
Kısa segment	251 (70,5)	38 (47,5)	185 (90,6)	16 (44,4)	7 (33,3)	8 (53,3)	^a 0,001**	B>A,C,D,E
Uzun segment	70 (19,6)	21 (26,3)	3 (1,4)	25 (69,6)	17 (80,9)	4 (26,7)	^a 0,001**	B<A,C,D,E / A<C,D E<C,D
Spinal aksiyal kesit								
Santral lezyon	24 (6,7)	7 (8,8)	14 (6,9)	1 (2,8)	2 (9,5)	0 (0)	0,676	
Periferik lezyon	238 (66,9)	40 (50)	170 (83,3)	14 (38,9)	7 (33,3)	7 (46,7)	^a 0,001**	B>A,C,D,E
Holosantrik lezyon	58 (16,3)	13 (16,3)	11 (5,4)	23 (63,9)	10 (47,6)	1 (6,7)	^a 0,001**	C,D> A>B,E

^aFisher Freeman Halton Test **p<0,01

Hastaların %86,8'inin (n=309) MRG'sinde kontrast tutulumu görülmüştür. Gruplar arası kontrast tutan lezyon oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Spinal MRG'de kontrast tutulumu hastaların %70,5'inde (n=251) tespit edilmiştir. Gruplara göre olguların spinal lezyon kontrastlanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Atipik grubunun spinal kontrast tutulumunun, MS ve Seropozitif NMOSH grubundakilerden daha fazla olduğu görülmüştür. MOĞİH grubundakilerin spinal lezyon kontrastlanma oranı ise diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Özel kontrastlanma paternleri hastaların %19,1'inde (n=68) görülmüş olup uzun segment optik kontrastlanma hastaların %3,9'unda (n=14), uzun segment spinal kord kontrastlanması hastaların %5,6'sında (n=20), tümefaktif kontrastlanma hastaların %3,9'unda (n=14) görülmüştür. Spotty bright lezyon 2 hastada görülmüştür. Gruplar arası özel kontrastlanma paternleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Atrofi hastaların %35,7'sinde (n=127) tespit edilmiştir. Bu hastalar içinde %77,2 hastanın (n=98) spinal atrofi olduğu, kalan %22,8'inin (n=29) ise kraniyal atrofi olduğu dikkati çekmiştir. Gruplara göre olguların Atrofi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,004; p<0,01). Seropozitif

NMOSH grubunda atrofi olma oranı Atipik ve MS grubundan daha yüksek saptanmıştır. Gruplara göre olguların atrofi yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MOGIH grubundakilerin spinal atrofi oranı diğer gruplara göre daha az saptanmıştır. Gruplar arası MRGde kontrast tutulumları ve atrofi durumları **Tablo-22’de** özetlenmiştir.

Tablo-22: MRG lezyonlarını kontrastlanma durumu ve atrofi varlığının gruplar arası dağılımı

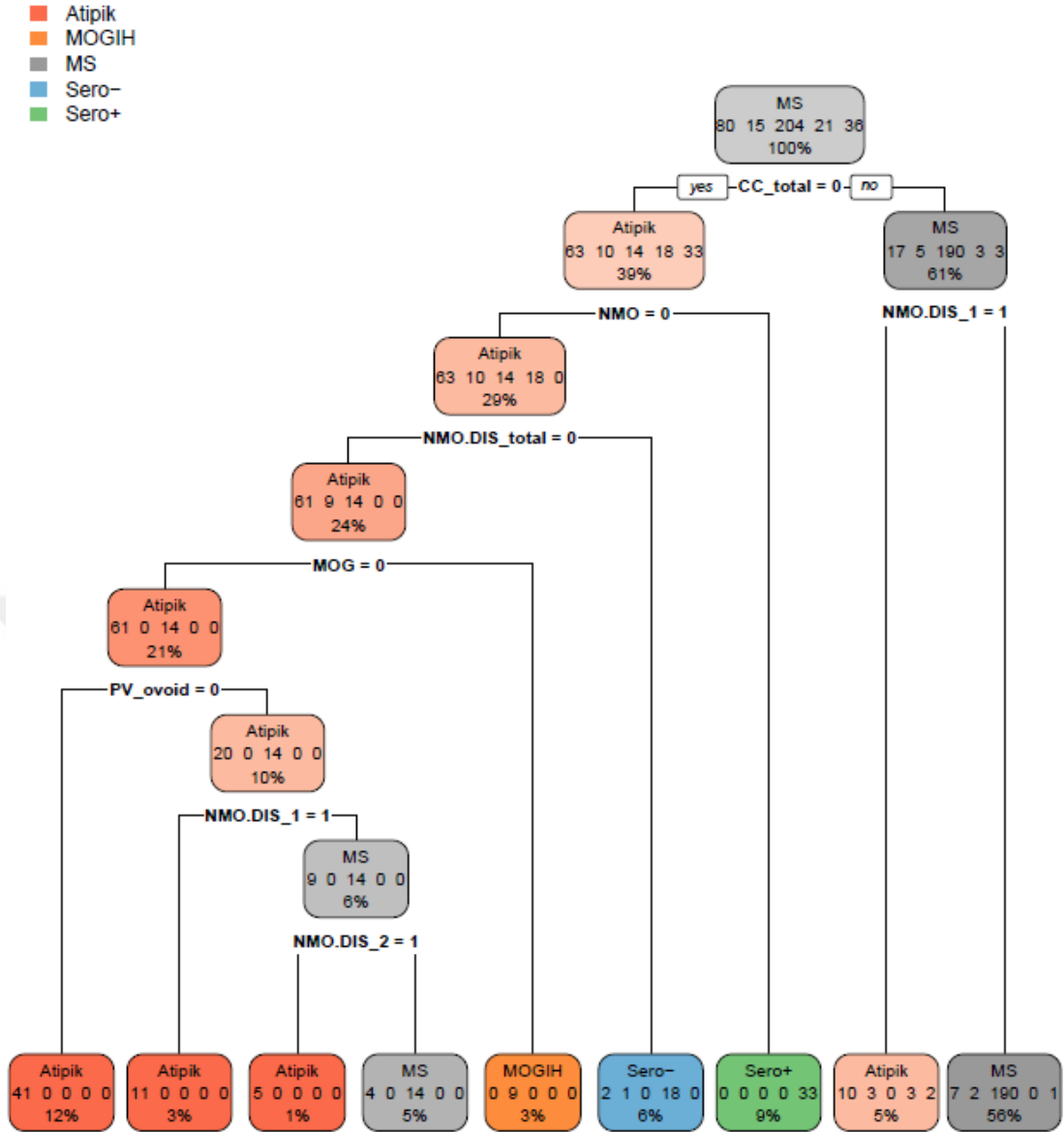
		Toplam	^A Atipik	^B MS	^C Seropozitif NMOSH	^D Seronegatif NMOSH	^E MOGIH	<i>p</i>	Post-hoc
Toplam GD tutan lezyon	Yok	47 (13,2)	7 (8,8)	26 (12,7)	4 (11,1)	4 (19)	6 (40,0)	^a 0,179	
	Homojen	296 (83,1)	69 (86,3)	171 (83,8)	31 (86,1)	16 (76,2)	9 (60,0)		
	Heterojen	13 (3,7)	4 (5)	7 (3,4)	1 (2,8)	1 (4,8)	0 (0)		
Spinal GD tutan lezyon	Yok	105 (29,5)	34 (42,5)	48 (23,5)	7 (19,4)	5 (23,8)	11 (73,3)	^a 0,001**	A>B,C / E>A,B,C,D
	Homojen	216 (60,7)	41 (51,3)	137 (67,2)	20 (55,6)	15 (71,4)	3 (20)		E<A,B,C,D / B>A
	Heterojen	35 (9,8)	5 (6,3)	19 (9,3)	9 (25,0)	1 (4,8)	1 (6,7)		C>A,B
Atrofi varlığı	Yok	229 (64,3)	54 (67,5)	143 (70,1)	15 (41,7)	9 (42,9)	8 (53,3)	^a 0,004**	
	Var	127 (35,7)	26 (32,5)	61 (29,9)	21 (58,3)	12 (57,1)	7 (46,7)		C>A,B
Atrofi yeri (n=127)	Kraniyal	29 (22,8)	6 (23,1)	12 (19,7)	4 (19)	2 (16,7)	5 (71,4)	^a 0,001**	
	Spinal	98 (77,2)	20 (76,9)	49 (80,3)	17 (81)	10 (83,3)	2 (28,6)		E<A,B,C,D

^aFisher Freeman Halton Test ** $p<0,01$

4.2. ATİPİK GRUBUN SINIFLANDIRILMASI

4.2.1. ATİPİK GRUBUN ALGORİTMİK OLARAK BELİRLENMESİ

Atipik grubun diğer gruplardan ayrılmasını algoritmik bir şekilde belirlemek için karar ağacı modellemesi oluşturulmuştur. Karar ağacına göre oluşturulan atipik gruplarının belirlenme algoritması **Sekil-4’te** görülmektedir.



Şekil-4: MS, NMOSH, MOGİH ve Atipik grupları arasından atipik grubun algoritmik olarak belirlenmesi

CC_total: korpus kallozum lezyonu varlığı, NMO: nöromiyelitis optika, NMO.DIS_total: NMOSH DIS kriterleri karşılama durumu, NMO.DIS_1: NMOSH DIS optik nörit kriteri karşılama durumu, NMO.DIS_2: NMOSH DIS uzun segment miyelit atağı kriteri karşılama durumu, MOG:miyelin oligodendrosit glikoproteini, PV_ovoid: ovoid periventriküler lezyon

Karar ağacına modellemesine göre beş grubun ilk ayrıldığı nokta korpus kallozum lezyonu varlığına göre olmuştur. Kallozal lezyon olması, NMO-IgG negatif sonuçlanması, NMOSH DIS kriterlerini karşılamaması, MOG-IgG negatif olması, ovoid periventriküler lezyon olması yalnızca atipik grubun %51,3'ünü (n=41) ayırt ettirici bir algoritma olmuştur. Periventriküler ovoid lezyonun olması ve NMOSH

DIS kriterlerinden optik nörit veya uzun segment spinal kord lezyonunun eşlik ettiği transvers miyelit kriterlerinden birini karşılıyor olması atipik grubun %20'sini (n=16) ayırt ettiren bir özellik olmuştur. Kallozal lezyonların eşlik etmesi ve NMOSH DIS optik nörit kriterlerini karşılıyor olması ise atipik grubunun %12,5'ini (n=10) ayırt ettiren bir özellik olmuştur.

4.2.2. ATİPİK GRUBUN ALT TİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Karar ağacı modellemesi ile oluşturulan atipik grubu yaprakları ile atipik grubu kendi içinde klinik, serolojik ve radyolojik bulguları değerlendirilerek alt tiplerine ayrılmıştır. Oluşturulan atipik grubu alt tipleri 4 grup halinde olup aşağıdaki şekilde adlandırılmışlardır.

1. MS-benzeri grup (N=40)
2. NMO-benzeri grup (N=15)
3. MS beyni + uzun segment miyelit (LETM) grubu (N=17)
4. İzole rekürren beyin sapı sendromu (BSS) grubu (N=8)

Oluşturulan alt grupların özellikleri **Tablo-23'te** özetlenmiştir.

Gruplara göre olguların BOS OKB pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). NMO-benzeri grubundaki olguların BOS OKB pozitif olma oranı, MS-Benzeri ve MS beyni+ LETM grubundakilerden daha azdır. Rekürren BS grubundakilerin BOS OKB pozitif olma oranı, MS-Benzeri, NMO-benzeri ve MS beyni+ LETM grubundakilerden daha azdır.

Gruplara göre olguların Son EDSS ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; Rekürren BSS grubundakilerin Son EDSS ölçüm değerleri MS-Benzeri grubundakilerden anlamlı yüksektir. ($p=0,045$; $p<0,05$).

Tablo-23: Atipik grubun alt tiplerinin özelliklerinin karşılaştırılması

	^A Grup-1 MS- Benzeri (n=40)	^B Grup-2 NMO- benzeri (n=15)	^C Grup-3 MS beyni+ LETM (n=17)	^D Grup-4 Rekürren BSS (n=8)	P değeri	Post-hoc
Kadın cinsiyet (%)	26 (63,6)	12 (80,0)	9 (52,9)	4 (50,0)	^a 0,369	-
Hastalık başlangıç yaşı (ort+sd,min-max)	31,1±11,2 (15-57)	31,6±12,6 (11-58)	34,1±11,4 (20-63)	29,1±8,3 (16-38)	^b 0,729	-
BOS OKB pozitifliği (%)	21 (52,5)	2 (13,3)	8 (47,1)	0 (0)	^a 0,003**	B<A, C D<A, B, C
MS DIS kriteri (%)	30 (75)	10 (66,7)	16 (94,1)	8 (100)	^a 0,101	-
Son EDSS (ort+sd,min-max)	1,4±1,1 (0-7)	1,8±0,9 (1-4)	1,5±0,9 (0-4,5)	2,3±1,2 (1-5)	^c 0,043*	D>A
Bilateral Optik nörit (%)	1 (2,5)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	^a 0,190	-
Uzun segment optik nörit (%)	12 (30,0)	3 (20,0)	0 (0)	0 (0)	^a 0,020*	A, B>C, D
Uzun segment miyelit (%)	0 (0)	4 (26,7)	17 (100)	0 (0)	^a 0,001**	B>A, D C>A, B, D
Kısa segment miyelit (%)	10 (24,0)	3 (20,0)	6 (35,3)	0 (0)	^a 0,311	-
Rekürren miyelit (%)	6 (15,0)	3 (20,0)	8 (47,1)	0 (0)	^a 0,025*	C>A D<A, B, C
Rekürren optik nörit (%)	8 (20,0)	8 (53,3)	0 (0)	0 (0)	^a 0,001**	B>A, C, D A>C, D

^aFisher Freeman Halton Test ^bOne-Way ANOVA Test ^cKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test
 **p<0,01 *p<0,05

Gruplara göre olguların LEON var olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,020; p<0,05). MS-Benzeri ve NMO-benzeri grubundaki olgularda LEON var olma oranları MS beyni+ LETM ve Rekürren BS grubundakilerden daha fazladır.

Gruplara göre olguların LETM var olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). NMO-benzeri grubundaki olgularda LETM var olma oranları MS-Benzeri ve Rekürren BSS grubundakilerden daha fazladır. MS beyni+ LETM grubundaki olgularda LETM var olma oranları MS-Benzeri, NMO-benzeri ve Rekürren BSS grubundakilerden daha fazladır.

Gruplara göre olguların Rekürren miyelit var olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,025; p<0,05). MS

beyni+LETM grubundaki olgularda Rekürren miyelit var olma oranları MS-Benzeri grubundakilerden daha fazladır. Rekürren BSS grubundaki olgularda Rekürren miyelit var olma oranları MS-Benzeri, NMO-benzeri ve MS beyni+LETM grubundakilerden daha azdır.

Gruplara göre olguların Rekürren ON var olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). NMO-benzeri grubundaki olgularda Rekürren ON var olma oranı, MS-Benzeri, beyni+ LETM ve Rekürren miyelit grubundakilerden daha fazladır. MS-Benzeri grubundaki olgularda Rekürren ON var olma oranı, beyni+ LETM ve Rekürren miyelit grubundakilerden daha fazladır.

Gruplara göre olguların cinsiyetleri, hastalık başlangıç yaşları, MS DIS kriterleri, Bilateral ON varlıkları ve Kısa segment miyelit var olma durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2.2.1. MS-Benzeri Grup

MS-Benzeri grubu; klinik ve radyolojik olarak en heterojen özelliklere sahip ve en çok sayıda olan grup özelliğini taşımaktadır. Klinik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların %35'inin optiko-spinal atakları olduğu ($n=14$), %20'sinin rekürren optik nörit kliniği gösterdiği ve MRG'lerinde periventriküler ovoid veya jukstakortikal lezyonlarının olduğu ($n=8$), %12,5'inin ise sadece kısa segment miyelit atakları olduğu ($n=5$) dikkati çekmiştir. Hastaların kullandığı DMD'ler incelendiğinde %7,5'inin tedavisiz ($n=3$) izlenmekte olduğu; %15'inin enjeksiyon tedavileri ($n=6$), %25'inin teriflunomid ($n=10$), %7,5'inin dimetilfumarat ($n=3$), %5'inin fingolimod ($n=2$), %15'inin Rituksimab ($n=6$), %10'unun okrelizumab ($n=4$) ve %7,5'inin AZA ($n=3$) tedavileri kullandığı görülmektedir.

4.2.2.2. NMO-Benzeri Grup

Bu grup içindeki hastalar NMOSH kor kriter özelliklerinden en az birini (optik nörit, uzun segment miyelit ve area postrema) taşıyan, ancak çift seronegatif ve DIS kriterlerini doldurmadığı için NMOSH tanısı alamayan hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %80'inin ($n=12$) immünsupresif tedavi (AZA veya Rituksimab) kullandığı dikkati çekmiştir.

4.2.2.3. MS Beyni + Uzun Segment Miyelit Grubu

Bu grup içinde bulunan hastaların kraniyal MRG'lerinin MS ile uyumlu olduğu görülmüş, ancak hepsinde NMOSH için çok spesifik olduğu bilinen uzun segment miyelit tespit edilmiştir. Ayrıca OKB pozitifliği MS benzeri gruptan sonra en çok bu grupta saptanmıştır. DMD kullanım durumu incelendiğinde ise hastaların %5,8'inin tedavisiz (n=1), %23,5'inin enjeksiyon tedavileri (n=4), %29,4'ünün teriflunomid (n=5), %17,6'sının Rituksimab (n=3) ve %23,5'inin AZA (n=4) tedavileri kullandığı görülmektedir.

4.2.2.4. Rekürren Beyin Sapı Sendromu Grubu

Bu grup içinde bulunan hastaların yalnızca MRG karşılıkları bulunan, steroid yanıtı beyin sapı atakları olduğu gözlenmiş olup hastaların bir adet periventriküler veya jukstakortikal lezyonları da olması nedeniyle MS DIT kriterlerini karşıladığı tespit edilmiş; ancak hiçbirinde BOS OKB pozitifliği görülmemiştir. Hastaların kullandığı DMD'ler incelendiğinde ise hepsinin Rituksimab tedavisi aldığı; %37,5'inin ise Rituksimab+AZA (n=3) tedavileri aldığı görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında MS, NMOSH ve MOGİH tanılı hastaların ve bu hastalıkların hiçbirine tam uymayan veya birkaçının özelliklerini içinde barındıran “Atipik demiyelinizan hastalık” tanısı ile takip edilmekte olan hastaların birbirleriyle klinik, serolojik ve radyolojik olarak örtüşen-ayrışan özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca atipik grubunun kendi içinde alt tipleri belirlenmeye çalışılmıştır.

5.1. ATİPİK DEMİYELİNİZAN HASTALIK KAVRAMI

Atipik demiyelinizan hastalık kavramı, son yıllarda gündeme gelmiş olsa da; Devic döneminden beri tartışılmalı bir konudur. NMOSH tanımının ilk yapıldığı dönemde MS’in bir subgrubu olarak kabul edilen “Devic hastalığı”, zaman içinde klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleriyle MS hastalığından ayrılmış, 2004 yılında NMO-IgG antikorunun keşfinden sonra farklı bir antite haline gelmiştir. 2015’te NMOSH “seronegatif” ve “Seropozitif NMOSH” şeklinde yeniden tanımlanmış; sonrasında seronegatif NMOSH grubunun bir bölümünde MOG-IgG antikoru pozitifliğinin gösterilmesi ile MOGİH kavramının ayrı bir antite olarak literatürde yerini almıştır. “Atipik” demiyelinizan hastalıklar ise bu üç grubun her birinden farklı özellikleri içinde barındıran, ancak hiçbirinin tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan; veya klinik-radyolojik olarak bir hastalık grubunu telkin etse de serolojik olarak başka bir gruba giren; özetle her grup için örtüşen-ayrışan özellikleri içinde barındıran bir antitedir. Bu hastalık grubunu tanımlamaya yönelik çalışmalar henüz sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu grup ile ilgili tanımlayıcı bir biyobelirteç gösterilememiştir.

2015’te Wingerchuk ve arkadaşları tarafından yayınlanan IPND NMOSH kriterleri (4) yayınlanmasından hemen sonra MOGİH tanımlanması ile IPND kriterleri güncelliğini yitirmiş denilebilir. 2015’te NMOSH kriterlerini değerlendiren bir yazıda on yıldan biraz fazla bir süre içinde NMOSH’ın belirsiz, MS ile karıştırılan veya MS varyantı statüsüne indirilen bir hastalık olmaktan çıkıp kendi biyobelirtecine, tanı kriterleri ve tedavi algoritmasına sahip olan bir antite olarak

literatürde yerini almasına dikkat çekmiştir. Ancak özellikle seronegatif NMOSH hastaları için ilk “NMOSH spesifik” atak sonrası tanı kriterlerini dolduramaması nedeniyle NMOSH tanısı alamaması nedeniyle hastanın tedavisiz, atak sonrası sekelli bir şekilde takip edildiğine dikkati çekmiş; bu nedenle seronegatif NMOSH için tanı kriterlerinin daha geniş olması gerektiğini ileri sürmüştür. Aynı şekilde NMOSH yanlış tanısı ve gereksiz tedavisinden de kaçınılması gerektiğini belirtmiştir. Bu yanlışlıkların antidotunun NMOSH'ın olasılığını artıran veya azaltan klinik ve paraklinik özelliklere tam olarak aşına olmaktan ileri gelebileceği belirtilmiştir[204].

2015'te yayınlanan bir başka çalışmada 12 AQP4-IgG negatif hasta, ilgili görüntüleme ve laboratuvar testleri dahil olmak üzere çeşitli klinik senaryoları kapsayacak şekilde seçilerek 27 uzman klinisyen tarafından değerlendirilmiş; son tanıları dört gruba (NMO, MS, belirlenemeyen ve diğer) ayrılarak kategorize edilmiş, klinik ve paraklinik özellikleri en güçlü şekilde değerlendirmek için NMO ve MS-spesifik parametreler belirlenmiştir[7]. Uzun segment miyelit, şiddetli optik nöropati (ON) (görme keskinliği 6/36'dan daha kötü), bilateral eşzamanlı ON, ON ve miyelit beraberliği NMO-benzeri beyin lezyonları (örneğin 3. veya 4. ventrikül tabanı, periakvaduktal lezyonlar, uzun splenium lezyonları) NMOSH-spesifik lezyonlar olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte; kısa segment miyelit, hafif ON (yani görme keskinliği ile 6/36 veya iyileşmede daha iyi), BOS OKB pozitifliği ve MS benzeri beyin lezyonları (lateral ventriküllere komşu lezyonlar, Dawson'ın parmakları, jukstakortikal S/U-şekilli lezyonlar) MS-spesifik olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar bakıldığında; uzun segment miyelit varlığında NMO tanısının MS tanısına göre daha fazla olduğu görülmüş, ancak kısa segment spinal kord lezyonları NMO tanısı dışlatmamıştır. BOS OKB pozitifliğinin tanı açısından çok yönlendirici olmadığı gözlenmiştir. Uzun segment miyelit veya şiddetli ON gibi tipik NMO özelliklerinin varlığı, MS özellikleri de mevcut olsa bile düşük bir MS tanısı oranı ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak bütün hastalar değerlendirildiğinde tipik NMO belirteçlerinin tanıda tipik MS belirteçlerinden daha fazla yönlendirici olduğu belirtilmiştir. Tanısı belirlenemeyen grup açısından tedavinin immünsupresyon şeklinde tercih edildiği gözlenmiştir.

Beyin lezyonlarının MS ve antikör aracılı MSS demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısı açısından değerlendirildiği başka bir çalışmada 31 MS, 26 seropozitif

NMOSH, 26 MOGİH tanılı yetişkin ve çocuk hastanın kraniyal MRG'leri 2 bağımsız araştırmacı tarafından 29 farklı MS ve NMOSH spesifik parametre belirlenerek kör olarak incelenmiştir. PCA (principal component analyses) temel bileşenler analizi kullanılarak MRG'ler tanıdan bağımsız bir şekilde gruplara ayrılmıştır. Gruplar arası hangi parametrelerin tanı açısından yararlı olduğu belirlenmeye çalışılmıştır[205]. Yapılan analizler sonucunda; MOGİH grubunun MS'ten kendiliğinden ayrıldığı, ancak Seropozitif NMOSH ile örtüştüğü görülmüştür. MOGİH MS grubundan yüksek prediktif değer ile ayırt edilebilmişken Seropozitif NMOSH'ten doğru şekilde ayırt edilememiştir. MOGİH ve MS ayırıcıları MS için periventriküler ovoid lezyonlar, Dawson parmakları ve T1-kara delik lezyonları; MOGİH için bulutsu lezyonlar ve toplam lezyon sayısının <3 olması şeklinde olmuştur. Tanımlanan bu parametrelerin atipik MS, seronegatif NMOSH ve atipik demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısında yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

Yukarıda bahsedilen çalışmanın devamı niteliğinde olan ve 2017'de Jurynczyk ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir diğer çalışmada[206]; 31 seropozitif NMOSH, 21 MOGİH, 44 MS ve 16 çift-seronegatif "overlap" hastanın beyin MRG'leri 3 bağımsız araştırmacı tarafından kör bir şekilde 4 parametrenin (lateral ventriküle komşu lezyon, inferior temporal lob lezyonu, U-şekilli veya S-şekilli lezyon ve Dawson parmakları) varlığı açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde; seçilen MRG beyin lezyonu dağılım kriterleri, RRMS'yi %90,9 duyarlılık ve NMOSH'a karşı %87,1, MOGİH'e karşı %95,2 ve overlap hastalara karşı %87,5 özgüllük ile ayırt edebildiği gözlenmiştir. Bu kriterler sonrasında Matthews- Jurynczyk kriterleri olarak literatürde yerini almıştır.

2018'de yapılmış bir diğer çalışmada beyin MRG yanında spinal MRG bulguları da eklenerek MS, NMOSH ve MOGİH ayrımı yapılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya 23 seropozitif NMOSH, 14 MOGİH, 20 seronegatif NMOSH, 24 MS ve 21 KİS tanılı hasta alınarak beyin ve spinal kord MRG bulguları iki ayrı araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir[207]. Bakılan beyin MRG kriterleri yukarıda bahsedilen literatür ile uyumlu olarak alınmıştır. Araştırmacılar, spinal kord incelemesinin Jurynczyk kriterlerine eklenmesinin RRMS'in seropozitif NMOSH'tan %100 duyarlılık ve %87 özgüllük ile, MOGİH'ten %100 duyarlılık %79 özgüllük ile ayrılabilmesini öne sürmüştür.

2019 Laura Caccigaguerra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada[208]; 116 NMOSH tanılı (98 seropozitif, 18 seronegatif) ve 65 MS tanılı hastanın beyin ve spinal MRG'leri incelenmiştir. NMOSH hastalarının %50,9'unda tipik beyin lezyonları (%18,1 beyin sapı periakvaduktal, %32,7'si periependimal, %3,4 büyük hemisferik, %6,0 diensefalik, %4,3 kortikospinal traktus), %72,2'sinde ise omurilik lezyonlarının (%46,3 uzun segment, %36,1 kısa segment transvers miyelit) varlığı gözlenmiştir. Hastaların %37,1'inin 2010 McDonald kriterlerini karşıladığı dikkati çekmiştir. Jukstakortikal/kortikal lezyon yokluğu, periventriküler lezyon yokluğu, Dawson parmakları yokluğu, uzun transvers miyelit varlığı ve lateral ventriküller boyunca periependimal lezyon varlığı NMOSH grubunu ayırt ettiren özellikler olmuştur (çalışma örnekleri için duyarlılık = 0,92, %95 güven aralığı (GA) = 0,84-0,97; özgüllük = 0,91, %95 GA = 0,78-0,97; doğrulama örnekleri için duyarlılık = 0,82, %95 GA = 0,66-0,92; özgüllük = 0,91, %95 CI = 0,71 –0,99). Bulguların NMOSH serolojisine bağlı olmadığına dikkat çekilmiştir.

Jurynczyk ve arkadaşları tarafından 2021 yılında NMOSH/MS “overlap” hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; 25 çift antikor negatif, 2007 NMOSH kriterlerinin bir tanesi ile uyumlu lezyonu olan en az iki atak geçirmiş hastalara beyin ve spinal MRG yapılmış, PCA analizinde 11 parametre değerlendirilmiştir[209]. PCA analizi sonrasında hastalar MS-benzeri, spinal MS-benzeri, klasik NMO-benzeri ve Beyin-ağırlıklı NMO olarak 4 subgruba ayrılmıştır. Araştırmacılar bu subgrupların ayrımının yeni antikorların araştırılması için önemli olduğunu iddia etmişlerdir.

2022'de çok merkezli bir çalışmada; sadece kısa segment miyelit ile prezente olan bir atipik subgruptan bahsedilmiş, bu hastaların klinik, demografik, serolojik ve MRG bulguları özetlenmiştir[210]. Bu hasta grubunun MS-benzeri bir varyant mı olduğu, yoksa farklı bir antite mi olduğunun ayırt edilmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.

Özetle; MS, NMOSH ve MOGİH hastalıkları kendine özgü klinik, serolojik ve radyolojik bulgulara sahip olsa da halen atipik ve her gruptan belli özellikler taşıyan, herhangi bir gruba dahil edilemeyen hastaların varlığı araştırmacılarda tanı ve tedavi ile ilgili zorluklar yaratmaktadır. Atipik demiyelinizan hastalık kavramının tanımı, takibi, tedavisi çetrefilli olmakta ve günümüzde halen gizemini korumaktadır.

5.2. GRUPLAR ARASI BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cinsiyet dağılımı gruplar arası değerlendirildiğinde MS'te %69,6, Seropozitif NMOSH'ta %94,4, Seronegatif NMOSH'ta %76,2 kadın cinsiyet hakimiyeti mevcut iken MOĞİH grubunda %66,7 erkek cinsiyet hakimiyeti mevcut bulunmuştur. Literatürde MS hastalarında kadın cinsiyet hakimiyeti 2-3:1 oranı arasında bildirilmiş olup[21] hasta grubumuz ile uyumludur. Literatürde NMOSH'ta kadın hakimiyeti 5:1-10:1 arasında[103] bildirilmiş olup kohortumuzda ise 14:1 şeklinde kadın hakimiyeti görülmektedir. MOĞİH grubunda literatürde erkek/kadın oranının erkek lehine hafifçe artmış olduğu görülmektedir[180]. Kohortumuzda MOĞİH tanılı hastalardaki erkek cinsiyet hakimiyeti hasta popülasyonunun azlığı sebebiyle olabilir. Atipik grubunda ise %65 oranında kadın cinsiyet hakimiyeti bulunmuştur. Bu veri ile ilgili literatürde bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastalık başlangıç yaşı gruplar arası incelendiğinde MS hastalarında ortalama $28,7 \pm 8,14$, Seropozitif NMOSH grubunda $34,4 \pm 15,1$, seronegatif NMOSH grubunda $33,4 \pm 11,4$ ve MOĞİH grubunda $32,6 \pm 14,4$ bulunmuş olup seronegatif NMOSH grubunda MS grubuna göre hastalık başlangıç yaşı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde MS hastalarında 28-31 yaş arasında(24), NMOSH grubunun hastalık başlangıç yaşının ise değişik çalışmalarda 32-41 yaş arasında bildirilmiş olup[101] kohortumuz bu bulgular ile uyumludur. Atipik grubunda hastalık başlangıç yaşı $31,7 \pm 11,1$ olarak tespit edilmiştir. Literatürde bununla ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Gruplar arası komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde seropozitif NMOSH tanılı hastalarda %44,4 oranında ek komorbid hastalık saptanmış olup bunların %33,3'ü romatolojik hastalıklar, %11,1'i ise diğer otoimmün hastalıklar olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde seropozitif NMOSH ile diğer otoimmün hastalıkların (SLE,AFAS, miyastenia gravis gibi) birlikte görülme sıklığının arttığı tespit edilmiş olup[109] bulgularımız literatür ile uyumludur. MS grubunun %93,6'sında, Atipik grubunun ise %83,8'inde ek komorbid hastalığa rastlanmamıştır. Atipik grubunda komorbid ek hastalık olma oranı MS grubuna göre yüksek bulunmuştur.

ANA testi pozitifliği gruplar arası incelendiğinde MS hastalarının %20,1'inde, seropozitif NMOSH grubunun %69,4'ünde, seronegatif NMOSH grubunun %19'unda ve MOĞİH grubunun %26,7'sinde pozitif saptanmış olup seropozitif

NMOSH grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde seropozitif NMOSH hastalarında ANA ve diğer vaskülit paneli antikorları yüksekliği bildirilmiştir[155]. Diğer vaskülit paneli pozitifliği değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gruplar arası BOS hücre değerleri incelendiğinde MS hastalarında 0-33 hücre/mm³ arasında, Seropozitif NMOSH grubunda 0-80 hücre/mm³ arasında, seronegatif NMOSH grubunda 0-10 hücre/mm³ arasında ve MOĞİH grubunda 0-4 hücre/mm³ arasında bulunmuş olup Seronegatif NMOSH grubunda diğer gruplara göre BOS hücre değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde seropozitif NMOSH tanılı hastaların % 13 ile 35'i arasında >50 hücre/mm³ BOS lökosit görülmüş olup kohortumuz ile uyumludur[101]. Atipik grubunda BOS hücre 0-140 arasında bulunmuş olup literatürde böyle bir veri mevcut değildir.

Gruplar arası BOS protein değerleri incelendiğinde MS grubunun ortalama BOS proteini 28,2±11,3, Seropozitif NMOSH'te 51,6±54,2, seronegatif NMOSH'te 46,6±30,4 ve MOĞİH grubunda 28,4±10,03 bulunmuş olup seropozitif NMOSH'te BOS total protein seviyeleri MS grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde NMOSH tanılı hastaların % 14 ile 79'u arasında BOS'ta pleositoz görülebilmekte, bu oranın MS'ten fazla olduğu bildirilmektedir[128].

BOS IgG indeksleri MS grubunda 1,1±0,7, Seropozitif NMOSH grubunda 0,6±0,2, seronegatif NMOSH grubunda 0,6±0,2 ve MOĞİH grubunda 0,8±0,6 bulunmuş olup MS grubunda diğer gruplara göre BOS IgG değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde MS tanılı hastaların %70'inde BOS IgG indeksinin 0,6'dan yüksek olduğu gösterilmiş olup bunun intratekal IgG sentezini gösteren bir veri olduğu kabul edilmektedir[211]. Atipik grubunda BOS IgG indeksi 0,7±0,5 olarak bulunmuş olup MS tanılı hastalardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

BOS spesifik OKB'ler gruplar arası değerlendirildiğinde MS grubunun %76,2'sinde, seropozitif NMOSH grubunun %9,1'inde, seronegatif NMOSH grubunun %22,2'sinde ve MOĞİH grubunun %42,9'unda OKB patern 2 olarak bulunmuştur. Gruplara göre seropozitif NMOSH'ta OKB patern 1 görülme oranı, MS'te ise OKB patern 2 görülme oranı fazla bulunmuştur. Atipik grubunun OKB patern 2 olma oranı seropozitif NMOSH'ten yüksek, MS'ten ise düşük saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde MS hastalarının %95'ine varan oranda OKB pozitifliği saptanabilmekte[86], NMOSH'te ise vakaların %15-30'a varan oranlarda pozitif saptanabilmekte[101,126] olup bulgular kohortumuz ile uyumludur. Atipik grubunda ise hastaların %38,4'ünde OKB patern 2 saptanmıştır.

Klinik prezentasyon gruplar arası incelendiğinde monosemptomatik başlangıç MS grubunun %83,8'inde, seropozitif NMOSH grubunun %97,2'sinde, seronegatif NMOSH grubunun %80,9'unda ve MOGİH grubunun %100'ünde görülmüştür. MOGİH grubunun monosemptomatik başlangıçlı kliniği olması diğer gruplara göre daha fazla saptanmıştır. Literatür incelendiğinde pediatrik popülasyonda MOGİH başlangıcının ADEM başlangıçlı polisemptomatik kliniğe sahip olabileceği bildirilmiş olsa da[194] kohortumuzdaki hasta grubunun 18 yaş üstü olması polisemptomatik başlangıç görülmemesini açıklayabilir. Ayrıca seropozitif NMOSH'ta literatürde %4-5'e varan oranda polisemptomatik başlangıç bildirilmiş olup[156] en çok bildirilen birliktelik optik nörit ve transvers miyelittir. Atipik grubunun %97,5'inde monosemptomatik başlangıç görülmüştür. Atipik grubunun monosemptomatik başlangıçlı olma oranı MS ve seronegatif NMOSH'a oranla anlamlı yüksek saptanmıştır.

Monosemptomatik başlangıçlı hastalarda ilk ataklar gruplar arası değerlendirildiğinde her grup için en sık görülen semptom transvers miyelit olup bunu unilateral optik nörit takip etmiştir. Unilateral ve bilateral optik nöritler birlikte incelendiğinde ise seronegatif NMOSH, seronegatif NMOSH ve MOGİH grubunda optik nörit görülme oranı transvers miyelitten fazla bulunmuştur. MS grubunda bilateral optik nörit görülmemiş olup atipik grubunun yalnızca %1,3'ünde bilateral optik nörit görülmüştür. Literatür incelendiğinde seropozitif ve seronegatif NMOSH'ta en sık transvers miyelit görülmekte olup bunu optik nörit izlemekte; optik nörit ve transvers miyelit eşzamanlı da meydana gelebilmektedir[144]. Bilateral optik nörit seropozitif NMOSH ve MOGİH'te görülebilmekte olup seropozitif NMOSH'te arka segment ve kiazma tutulumu yapmakta; MOGİH'te ise optik sinirin ön segmentini tutmakta ve papillit ile prezente olabilmektedir[201].

Fokal hemisferik prezentasyon yalnızca MS grubunda ve atipik grubunda görülmüş olup diğer gruplarda saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde MS'te fokal duysal ve motor belirtiler ile başlangıç optik nöritten sonra en sık gelen semptom

olup çoğu anatomik olarak spinal başlangıcı yansıtmaktadır[212]. Bu nedenle fokal hemisferik başlangıç oranı net bilinmemektedir.

Area postrema kliniği ile başlangıç seropozitif NMOSH grubunun %13,9'unda, seronegatif NMOSH grubunun %29,4'ünde ve MOGİH grubunun %6,7'sinde görülmüş olup MS grubunda area postrema semptomu görülmemiştir. Literatür incelendiğinde seropozitif NMOSH'te ilk semptom olarak area postrema görülme oranı %12'ye varan oranda bildirilmiş olup kohortumuz bu bulgu ile uyumludur[150]. Ayrıca area postrema AQP4'ün yüksek oranda eksprese edildiği bir bölge olmasından dolayı NMOSH atakları için spesifik kabul edilmiş olup tanı kriterlerinde kor klinik semptomlar olarak optik nörit ve uzun segment transvers miyelit ile yerini almıştır[4]. Area postrema sendromu NMOSH için diagnostik olsa da[213]; nadir olarak area postrema sendromu ile prezente olan MOGİH vakaları literatürde mevcuttur[214]. MOGİH'te area postrema sendromu görülme oranı net olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada 50 MOGİH vakası incelendiğinde yalnızca bir hastada area postrema sendromunun görüldüğü bildirilmiştir[215]. Atipik grubunda area postrema semptomu %1,3 oranında saptanmıştır.

Area postrema dışı beyin sapı semptomu ile başlangıç gruplar arası değerlendirildiğinde MS grubunda %20,8 oranda, seronegatif NMOSH grubunda %11,8 oranda ve MOGİH grubunda %6,7 oranda görülmüş olup seropozitif NMOSH grubunda görülmemiştir. Atipik grubunda ise %19,2 oranda görülmekte olup MS grubuyla benzer saptanmıştır.

ADEM benzeri başlangıç gruplar arası incelendiğinde seropozitif ve seronegatif NMOSH'te görülmemiş olup MS grubunda %0,5 ve MOGİH grubunda %6,7 oranda görülmüştür. Literatür incelendiğinde özellikle pediatrik başlangıçlı MS'lerde tümefaktif lezyonlar ve ADEM benzeri klinik görülebildiği bildirilmiştir[212]. MOGİH'te ise özellikle pediatrik popülasyonda hastaların %50-60'a varan oranda ADEM kliniği görülmektedir[194], ancak yetişkin MOGİH popülasyonunda ADEM kliniği daha nadir olarak görülmektedir[216]. Kohortumuzda daha az oranda ADEM başlangıçlı klinik görülmüş olup yetişkin hastalar üzerinde çalışıldığından literatür ile uyumludur. Atipik grubunda ADEM-benzeri başlangıç %1,3 oranda görülmüştür.

Gruplar arası tedavi öncesi ilk atak EDSS'leri değerlendirildiğinde MS grubunun tedavi öncesi ilk EDSS değerleri NMOSH ve MOGİH gruplarından anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Literatür incelendiğinde MS ataklarının çoğunluğunun hafif olduğu ve kendiliğinden gerileyebildiği görülebilmekteyken, NMOSH'te relapsların daha ciddi nörolojik disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir[217]. MOGİH'te ise her iki durum da görülebilmektedir[201]. Atipik grubunda tedavi öncesi EDSS değerinin NMOSH ve MOGİH grubundan anlamlı düşük saptandığı, MS grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası ilk atak EDSS'leri değerlendirildiğinde seropozitif NMOSH grubunun tedavi sonrası EDSS değerleri diğer gruplara göre yüksek saptanmış olup literatür incelendiğinde NMOSH ataklarının etkili tedaviye rağmen ciddi sekeller bırakabildiği bildirilmiş olup bulgumuz literatür ile uyumludur[120]. Atipik grubunun ilk atak sonrası EDSS değerleri MS grubundan hafif yüksek olup istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Seropozitif NMOSH grubunun EDSS değeri atipik grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır.

Toplam atak sayısı değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamış olup literatür incelendiğinde MOGİH grubunun %50'ye varan oranla monofazik olabileceği bildirilmiş olsa da[218] kohortumuzdaki hasta popülasyonunun azlığı anlamlı farklılık çıkmamış olmasına sebep olabilir. Progresyon değerlendirildiğinde yalnızca SPMS ve PPMS tanıli hastalarda klinik progresyon görülmüştür. Literatür incelendiğinde NMOSH'te nörolojik disfonksiyonun atak sekelleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup progresyon görülmediği bildirilmiştir[138]. MOGİH'te ise şu anda kadar progresyon bildirilmemekte olup kohortumuz bu bulgular ile uyumludur.

Gruplar arası DMD kullanımı incelendiğinde MS grubuna spesifik DMD'lerin interferon, dimetilfumarat, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, kladribin ve alemtuzumab olduğu dikkati çekmiştir. NMOSH ve MOGİH gruplarında ise en çok kullanılan tedaviler sırasıyla Rituksimab, AZA ve Rituksimab+AZA kombinasyonu olmuştur. MOGİH ve NMOSH gruplarının tedavi planlanma şekli benzer saptanmıştır. Teriflunomid ve rituksimab kullanımı tüm gruplarda mevcuttur. Literatür incelendiğinde interferon, fingolimod ve natalizumabın NMOSH hastalarını kötüleştirdiği bildirilmiştir[8–10]. Teriflunomid ve glatiremer asetat için belirgin bir kötüleşme bildirilmemiştir[219]. B-hücre depleasyonu yapan Rituksimab tedavisinin hem MS hem antikör aracılı demiyelinizan hastalıklarda yeri vardır[220].

Ocrelizumab kullanımının antikor aracılı MS dışı demiyelinizan hastalıklarda kullanımı ile ilgili veri şimdilik bulunmamaktadır[221]. Atipik grubunda ise en çok kullanılan tedavinin rituksimab olduğu, bunu teriflunomidin izlediği görülmektedir. MS-NMOSH bulgularının iç içe olduğu Atipik grubunda bu tedavilerin seçimi, Rituksimab ve teriflunomidin her iki grup için ortak DMD'ler olması nedeniyle göz önünde bulundurulmuştur.

Gruplara göre hastaların geçirdiği tüm ataklar incelendiğinde en sık görülen atak tipi MOGİH grubu hariç miyelit olmuş; MOGİH'te ise unilateral optik nörit en sık görülmüştür. Unilateral optik nörit gruplar arasında anlamlı farklı oranda bulunmamıştır. Bilateral optik nörit en az MS grubunda görülmüş olup MOGİH grubunun %33,3'ünde, seropozitif NMOSH grubunun %22,2'sinde, seronegatif NMOSH grubunun ise %14,3'ünde görülmüştür. MOG-IgG antikorunun keşfinden önce yayınlanan makalelerde bilateral optik nöritin NMOSH için (özellikle miyelit eşlik ediyorsa) spesifik olduğu bildirilmişse de; MOGİH'in tanımlanmasıyla birlikte bu bilgi revize edilmiştir[216]. 50 MOGİH tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada; en sık görülen atağın optik nörit olduğu bildirilmiştir. Unilateral optik nörit %88 oranında, bilateral optik nörit ise %51 oranında tespit edilmiştir[222]. Kohortumuz bu bulgular ile uyumludur.

Area postrema en az MS grubunda görülmüş olup seropozitif NMOSH grubunun %16,7'sinde, seronegatif NMOSH'ın %9,5'inde ve MOGİH grubunun %13,3'ünde görülmüştür. Daha önce bahsedildiği gibi area postrema MOG-IgG keşfinden önce yapılan çalışmalarda özellikle seropozitif NMOSH için spesifik bir klinik olduğu bildirilmişse de, MOGİH tanılı hastalarda %50'ye varan oranlarda bildirilmiştir[197,213,223]. Atipik grubunun %1,3'ünde area postrema kliniği gözlenmiştir. Area postrema dışı beyin sapı sendromu En çok ise MS grubunda görülmüş, en az seropozitif NMOSH grubunda görülmüş olup atipik grubunda seropozitif NMOSH grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fokal hemisferik atak en sık MS grubunda tespit edilmiştir. ADEM-benzeri klinik gruplar arası değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde pediatrik MOGİH grubunda en sık karşılaşılan semptomlardan biri olan ADEM bulgusunun yetişkin MOGİH grubunda nadir görüldüğü bildirilmiştir[216,224]. Kohortumuz bu bulgu ile uyumludur. Atipik grubunun %1,3'ünde ADEM benzeri klinik görülmüştür.

İzole rekürren optik nörit seropozitif NMOSH grubunun %4,8'inde, MOGİH grubunun %13,3'ünde görülmüş olup atipik grubun %20'sinde tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde rekürren optik nörit ile steroid bağımlılığı birlikteliği CRION (Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy) adı altında incelenirken son yıllarda yapılan bir çalışmada CRION tanısı ile takip edilmekte olan hastaların serumunda MOG-IgG tespit edilmesiyle birlikte bu hasta grubu MOGİH spektrumu altında incelenmeye başlanmıştır[225]. Rekürren optik nörit semptomu ile başvuran hastaların serumundan AQP4 antikoru tespit edilmesiyle bu hastalar seropozitif NMOSH tanısı alabilmekte, ancak antikor-negatif grup asemptomatik area postrema veya uzun segment miyelit lezyonları olsa bile kor kriterleri dolduramadığından seronegatif NMOSH tanısı alamamaktadır[226]. Atipik grubunun bir kısmının bu nedenle seronegatif NMOSH tanısı alamamakta olduğu vurgulanmaya çalışılmıştır.

İzole rekürren miyelit atakları seropozitif NMOSH grubunun %9,6'sında, MOGİH grubunun %13,3'ünde ve atipik grubun %20'sinde tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde; çok merkezli yapılan bir çalışmada kısa segment miyelit ile prezente olan bir hasta grubunun varlığı bildirilmiş olup bu grupta olası farklı bir antite olduğu ve ileri inceleme yapılması gerektiği bildirilmiştir[210]. İzole rekürren optik nörit atağı olan hastalar gibi bu grup da seronegatif olması nedeniyle asemptomatik optik sinir veya area postrema lezyonları eşlik etse de klinik atakları olmadığından NMOSH kor kriterlerini karşılamadığı için NMOSH tanısı alamamaktadırlar. Bu hastaların tedavisinde ise rituksimab gibi B hücre deplesyonu yapan tedaviler kullanılmaktadır.

İzole rekürren beyin sapı atağı olan hastalar herhangi bir tanı alamamış olup atipik grubuna dahil edilmişlerdir. Atipik grubunun %17,5'ini oluşturan bu grup; klinik-serolojik-radyolojik olarak farklı bir antiteye ait olabilir, bu grubu klasifiye etmek için ileri immünofenotipleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Gruplar arası MS DIS kriterleri incelendiğinde MS grubunun hepsinin, seropozitif NMOSH grubunun %44,4'ünün, seronegatif NMOSH grubunun %66,7'sinin ve MOGİH grubunun %66,7'nin MS DIS kriterini karşıladığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde 2019'da yapılan bir çalışmada NMOSH tanılı hastaların %37,1'inin MS DIS kriterlerini karşıladığı görülmüştür[208]. 2018'de

yapılan bir çalışmada MOGİH hastalarının %12,7'sinin MS McDonald 2017 kriterlerine uyduğu görülmüştür[227]. Atipik grubunun %67,5'inin MS DIS kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda Atipik grubundakilerin MS DIS kriteri karşılama oranı, Seropozitif ve seronegatif NMOSH grubundakilerden daha yüksek saptanmıştır.

MS DIS kriterleri ayrı ayrı incelendiğinde; MS grubunun %97,5'inin periventriküler lezyon kriterini karşıladığı görülmüştür. Bunu atipik grup takip etmiştir. Seropozitif NMOSH grubunun PV subkriterini karşılamama oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Atipik grubunda ise NMOSH gruplarına göre daha fazla PV subkriterini karşılama oranı olduğu görülmüştür. Bu bulgular ışığında tek başına PV subkriteri doldurma MS için anlamlı kabul edilmeyebilir. JK/K subkriteri seropozitif NMOSH'ta yalnızca %5,6, seronegatif NMOSH'ta ise %14,3 oranda ve MOGİH'te %53,3 oranda görülmüş olup MS grubunun %93,6'sında görülmüştür. Yapılan bir çalışmada RRMS ve NMOSH gruplarını birbirinden ayırmada kortikal lezyonların %77 sensitivite, %94 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir[228]. Bu bulgular ve literatür ışığında JK/K lezyon subkriterinin MS ve NMOSH'ı birbirinden ayırmada PV subkriterinden daha üstün olduğu söylenebilir. İnfratentoryal subkriterinin MS'te en yüksek oranda bulunduğu görülmüş olup diğer grupları birbirinden ayırmada anlamlı etkisi olmamıştır. Spinal kord subkriteri gruplar arası değerlendirildiğinde ise her grupta %73,3-%95,1 arasında görülmüş olup grupları birbirinden ayırmada tek başına yeterli bulunmamıştır.

MS DIT kriterleri gruplar arası değerlendirildiğinde %73,3-%95,1 oranında saptanmış olup; MS grubundakilerin DIT kriteri karşılama oranı, Atipik ve MOGİH grubundakilerden daha yüksek saptanmıştır. Ancak grupları birbirinden ayırmada tek başına yeterli bulunmamıştır.

Grupların NMOSH DIS kriterleri karşılama durumu değerlendirildiğinde; MS grubunun hiçbirinin NMOSH DIS kriterlerini karşılamadığı; seronegatif NMOSH'ın %100'ünün, seropozitif NMOSH'ın %50'sinin ve MOGİH grubunun %26,7'sinin NMOSH DIS kriterlerini karşıladığı gözlenmektedir. 2015 NMOSH tanı kriterleri incelendiğinde seropozitif NMOSH tanısı konulması için DIS kriterlerinin karşılanması beklenmemekte, ancak seronegatif NMOSH tanısı konması için DIS

kriterleri karşılanması zorunlu kılınmaktadır. Bu nedenle seronegatif NMOSH DIS kriterlerini %100 karşılamaktadır.

MOG-IgG'nin seronegatif NMOSH'ların bir kısmından elde edildiğini bilinmektedir. MOGİH tanılı hastaların bir kısmı NMOSH kliniği ile (sekelle iyileşen optik nörit ve uzun segment miyelit gibi) prezente olabileceği bilinmektedir. Atipik grubunun %3,8'inin NMOSH DIS kriterlerini karşılamakta olduğu görülmüştür. Bu hastalar değerlendirildiğinde kraniyal MRG'de ovoid periventriküler ve kallosal lezyonların da eşlik ettiği, MS McDonald 2017 kriterlerini de karşıladığı, bu nedenle atipik grubuna girdiği görülmektedir.

NMOSH DIS subkriterleri ayrı ayrı incelendiğinde MS grubunun hiçbir subkriteri karşılamadığı görülmüştür. Diensefalik lezyonun eşlik ettiği klinik subkriterini hiçbir grubun karşılamadığı dikkati çekmiştir. Akut serebral sendrom subkliniğinde gruplar arası anlamlı farklılık görülmemiştir. Periependimal lezyonun eşlik ettiği akut beyinsapı sendromu subkriterini en çok atipik grubunun karşıladığı (%18,8) dikkati çekmiştir. Bu kriter seropozitif NMOSH'ta %2,8, seronegatif NMOSH'ta %14,3 ve MOGİH'te %6,7 oranda karşılanmaktadır.

Kor kriterlere gelindiğinde; optik nörit kliniği subkriterini seropozitif NMOSH' grubunun %61,1'inin, seronegatif NMOSH grubunun %76,2'sinin, MOGİH grubunun %60'ının karşıladığı görülmüştür. MOGİH grubunun en çok karşıladığı subkriterin optik nörit solduğu, beklenen anterior optik nöropatinin (papillitin eşlik edebildiği) MOGİH kliniğinde mutad olmayabildiğini göstermektedir. Atipik grubunda bu kriteri karşılama oranı %45 olarak saptanmıştır.

Uzun segment miyelitin eşlik ettiği transvers miyelit subkriteri seronegatif NMOSH grubunun en çok karşıladığı subkriteri (%95,2) olmuştur. Bu kriter seropozitif NMOSH'ta %72,2, MOGİH'te %26,7 oranında karşılanmıştır. Atipik grubunda uzun segment miyelit kriteri görülme oranı %25 bulunmuştur. Literatür incelendiğinde uzun segment miyelit kliniğinin özellikle NMOSH'a özgür bir bulgu olduğu bildirilse de, MOGİH grubunda da uzun segment kliniği ile prezente olan vakalar bildirilmiştir. 2015 NMOSH kriterlerinde uzun segment miyelitin DIS kriterini karşılaması için mutlaka relaps şeklinde görülmesi gerektiği ifade edilmişse de, 2017'de yayınlanan bir vaka bildiriminde optik nörit ile başvuran 16 yaşında bir hastanın spinal MRG'sinde asemptomatik uzun segment miyelit görülmüş olup

AQP4 antikoru negatif saptanmıştır. Bu hastanın tanısının öncelikli olarak NMOSH olarak düşünüldüğü halde DIS kriterlerini karşılamamasının özellikle seronegatif NMOSH için tanı zorluğu yarattığından bahsetmiştir[229]. Sonrasında aynı yazar tarafından kaleme alınan bir yazışmada, bahsedilen vakayı birincil eksene koyarak özellikle seronegatif MS/NMOSH bulgularını da içeren bir grup “atipik” hastada tanısal açıdan karar vermenin 2015 NMOSH kriterleriyle zorlaştığını, bu nedenle seronegatif NMOSH için tanı kriterlerinde revizyon yapılması gerektiğini ifade edilmektedir[230].

Area postrema lezyonunun eşlik ettiği beyinsapı sendromu subkriteri gruplar arası incelendiğinde seropozitif grubunun %16,7’sinin, seronegatif NMOSH grubunun %9,5’inin ve MOGİH grubunun %3,3’ünün bu kriteri karşıladığı görülmüştür. Yukarıda da bahsedildiği gibi area postrema özellikle AQP4’ün yüksek oranda eksprese edildiği ve NMOSH’e spesifik olduğu düşünüldüğü için kor kriterlere dahil edilmiş olsa da[213], MOGİH grubunda da görülebilmektedir[214]. Atipik grubunun %1,3’ünde area postrema subkriteri görülmüştür.

DIS kriterleri ile ilgili olarak; MS DIS kriterlerinin MS’i tanımlamada başarılı olduğu ancak MS-NMOSH-MOGİH arasında ayırım yapmada yetersiz olduğu görülmüştür. NMOSH 2015 kriterlerinin ise MS grubunu dışlamakta başarılı olduğu görülmüştür. Ancak özellikle seronegatif NMOSH grubu için iki kor kriter gerekliliği klinik-radyolojik olarak NMOSH düşünülen ve bu şekilde tedavi edilen hastaların tanısını koymakta zorluk yaratmakta olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde 2015 NMOSH kriterlerinin seropozitif NMOSH tanısı konulma oranını 2007 kriterine göre arttırdığı bildirilmiştir[231], ancak yukarıda bahsedilen olgu gibi[229,230] klinik-radyolojik olarak NMOSH düşünülen, ancak NMOSH DIS kriterlerini karşılayamayan hastalar için tanı güçlüğü yarattığı bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle seronegatif NMOSH için tanı kriterlerinin revize edilmesi gerektiği birçok yazar tarafından önerilmiştir[232,233].

MRG bulguları gruplar arası değerlendirildiğinde; periventriküler lezyon oranı MS grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptansa da; seropozitif NMOSH’ta %41,7, seronegatif NMOSH’ta %52,4 ve MOGİH’te %66,7 oranında görülmesi nedeniyle tek başına MS’i diğer gruplardan ayırmada yetersiz kalmıştır. Literatür incelendiğinde 2016’da Jurynczyk ve arkadaşları tarafından MS, seropozitif

NMOSH ve MOGİH tanıli hastaların beyin MRG'lerinin değeriendirildiği bir çalışmada; yetişkin MOGİH hastalarının %53'ünde, seropozitif NMOSH hastalarının %69'unda ve MS hastalarının %95'inde periventriküler lezyonlar tespit edilmiştir[205]. 2019'da yapılan bir çalışmada seropozitif NMOSH hastalarının %32,7'sinde periventriküler lezyon bulunduğu gösterilmiştir[208]. Bulgular kohortumuz ile uyumludur. Atipik grupta periventriküler lezyon %80 oranında görülmektedir.

Periventriküler lezyonların 3 ve üzeri olması MS grubunun %83,9'unda görülmüş; seropozitif NMOSH'ta %33,3, seronegatif NMOSH'ta %9,1, MOGİH'te ise %50 oranında saptanmıştır. MS grubundakilerin periventriküler lezyon sayısının 3 ve üzerinde olma oranı diğer gruplardan yüksek saptanmıştır. MOGİH grubundakilerin periventriküler lezyon sayısının 3 ve üzerinde olması, Seronegatif NMOSH grubundakilerden daha fazla bulunmuştur. 2017'de MS, NMOSH ve MOGİH gruplarını beyin MRG yardımıyla ayırmaya çalışan bir çalışmada; MS ve MOGİH lezyonlarını ayırmada periventriküler bölgede 3'ten az olmasının MOGİH lehine olduğu tespit edilmiştir[205]. Bu bulgu kohortumuz ile uyumludur.

Periventriküler lezyonların ovoid karakterde olması MS grubunda diğer gruplardan (%95,1 vs %8,3, %9,1, %33,3) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Atipik grubunun %50'sinde periventriküler ovoid lezyon grlmştir. Temporal yerleşimli periventriküler lezyonun MS grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek oranda olduğu grlmştir. Literatür incelendiğinde 2013'te seropozitif NMOSH ve RRMS'ler arasında yapılan bir çalışmada seropozitif NMOSH'ların %63'ünde beyin lezyonları gösterilmiş ve bunlardan %27'sinin MS-spesifik olduğu grlmştir. RRMS tanıli hastaların periventriküler lezyonların lateral ventrikül komşuluğuunda olması NMOSH'lardan ayırt edici bir bulgu olarak bildirilmiştir. Buna bir temporal periventriküler lezyon, Dawson-parmakları lezyonu ve bir U-şekilli lezyonun eklenmesinin RRMS'i NMOSH'tan ayırt etmede %92 sensitif, %96 spesifik olduğu; %97,9 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir(234). Bahsedilen kriterler daha sonra Matthews-Jurynczyk kriterleri olarak literatürde yerini almıştır. Yukarıda da bahsedilen Jurynczyk ve arkadaşları tarafından MS, seropozitif NMOSH ve MOGİH tanıli hastalarda periventriküler ovoid lezyonlar MOGİH grubunda gösterilememiş, seropozitif NMOSH'ta %8 ve MS grubunda %90 olarak gösterilmiştir. Temporal lezyonlar ise seropozitif NMOSH'ta gösterilememiş, MOGİH'te %7 ve MS'te %95

oranında gösterilmiştir. Çalışma sonucunda periventriküler lezyonların ovoid ve temporal bölgede bulunması, ayrıca Dawson parmaklarının eşlik etmesi MS grubunu NMOSH ve MOGİH grubundan ayırmada etkin bulunmuştur[205]. Kohortumuz bu bulgular ile uyumlu sonuçlanmıştır. Bu bulgular ışığında periventriküler lezyonların sadece varlığı değil; lezyon sayısı, şekli ve yerleşim yerinin MS ve NMOSH-MOGİH ayırımını yapmada daha etkin olduğu ileri sürülebilir.

Jukstakortikal/kortikal lezyonlar gruplar arası incelendiğinde seropozitif NMOSH grubunda en az oranda, MS grubunda ise en fazla oranda görülmüş olup bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Jurynczyk ve arkadaşları tarafından yapılan, yukarıda bahsedilen literatürde MS hastalarının %95’inde jukstakortikal lezyonların görülmesine karşın NMOSH’ta bu oran %54, MOGİH’te ise %40 saptanmıştır. Yazarlar U veya S şekilli jukstakortikal lezyonların MS hastalarını NMOSH ve MOGİH’ten ayırmada daha etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir(205). Bir diğer çalışmada MS hastalarında jukstakortikal lezyon %93,8 oranında görüşmüşken NMOSH hastalarında %42,2 oranda görülmüş; bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) [208]. Atipik grubunda jukstakortikal/kortikal lezyon %41,3 oranında saptanmış olup seropozitif NMOSH’a göre anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur.

Posterior fossa lezyonları gruplar arası değerlendirildiğinde MS grubunda diğer gruplara oranda daha fazla bulunmuş olsa da; lezyon lokalizasyonları gruplar arasında farklı oranlarda görülmüştür. Area postrema lezyonları seropozitif ve seronegatif NMOSH’ta diğer gruplara göre daha fazla görülürken; pedinküler lezyonlar en fazla MS grubunda, sonrasında ise MOGİH grubunda saptanmıştır. Serebellar lezyonlar en çok MS grubunda, takiben MOGİH grubunda görülmekteyken; seropozitif ve seronegatif NMOSH’ta en az oranda görülmüştür. Literatür incelendiğinde posterior fossa lezyonları açısından çelişkili yazılar olduğu görülmektedir. Pedinkül lezyonlarının MS spesifik olduğu kabul edilse de[235], özellikle pediatrik MOGİH hastalarında pedinkül tutulumu oldukça sık rastlanmaktadır[198]. MS, NMOSH ve MOGİH hastalarının beyinsapı tutulumu paterni incelendiğinde beyinsapı lezyonlarının %60 MOGİH’te, %52 MS’te, %31 seropozitif NMOSH grubunda görülmüş ancak lezyon lokalizasyonları incelendiğinde area postrema lezyonlarının MOGİH ve NMOSH hastalarında, pedinkül lezyonlarının MS ve MOGİH hastalarında, serebellar lezyonların MS ve

NMOSH hastalarında, dördüncü ventrikül komşuluğundaki lezyonların ise MOGİH grubunda görüldüğü bildirilmiştir[208]. Kohortumuzda pedinküler lezyon literatüre uygun olarak MS ve MOGİH grubunda sık olarak saptanmıştır.

Kallozal lezyonlar MS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış, MOGİH grubunda ise seropozitif ve seronegatif NMOSH gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde MS hastalarında kallozal lezyonlar, farklı çalışmalarda %50-95 aralığında görülmekte ve özellikle kallozoseptal ve perikallozal lezyonlar MS hastaları için spesifik olarak bildirilmişse de[236], NMOSH hastalarının %80'ine varabilen bir oranda kallozal lezyonlarının varlığı gösterilmiştir[4,237,238]. Lezyon tiplerine bakıldığında MS'te görülen kallozal lezyonlar ventriküle dik yerleşimli, ovoid (Dawson parmakları) “dot-dash sign” görünümünde, sınırları belli lezyonlar olmaktadır; NMOSH'te ise lateral ventrikül endim bandını çevreleyen geniş, sınırları belirsiz, “bulutsu” görünümlü olma eğilimindedirler[238]. MOGİH'te ise korpus kallozum lezyonlarının nadir görüldüğü bildirilmiştir. 2017'de pediatrik ve yetişkin MOGİH'lerde yapılan bir çalışmada pediatrik vakaların %22,2'sinde kallozal lezyonlar görülmüş olup erişkin hastalarda görülmemiştir[198]. Başka bir çalışmada ise kallozal lezyonlar MS hastalarında %81 oranında; NMOSH'ta %31 oranında ve MOGİH grubunda %33 oranında bulunmuş olup MS lehine anlamlı sonuçlanmıştır; NMOSH ve MOGİH ayrımında anlamlı bulunmamıştır[205]. Kohortumuzda ise MOGİH'te NMOSH gruplarına göre daha fazla kallozal lezyon görülmüştür(%40 vs %13,9,%9,5). Atipik grubunda ise %30 oranda kallozal lezyon tespit edilmiştir.

Subkortikal lezyonlar gruplar arası incelendiğinde MS grubunda (%95,1) diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek saptanmış; Atipik grubunda ise seropozitif ve seronegatif NMOSH gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(%67,5 vs %30,6, %42,9). Literatür incelendiğinde küçük noktasal veya yamasal subkortikal lezyonlar NMOSH'te görülebilmekte, ancak MS'te ve migren gibi hastalıklarda da oldukça sık görülebildiği bildirilmiştir[87,239,240]. MOGİH'te de subkortikal lezyonların varlığı bildirilmiştir[216]. Bu nedenle tek başına anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmemektedir.

Optik sinir lezyonları gruplar arası değerlendirildiğinde MS grubunda NMOSH ve MOGİH gruplarına göre optik sinir lezyonu tespit edilme oranı daha az

saptanmıştır. Bu bulgunun sebebi MS grubunun optik nörit ataklarının NMOSH ve MOĞİH'e göre daha selim seyirli ve sekelsiz iyileşme özelliğinden kaynaklanmakta olabilir. Atipik grubunda ise diğer gruplara göre optik sinir lezyonu görülme oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Uzun segment optik sinir lezyonları gruplar arası değerlendirildiğinde MS grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak az oranda saptanmıştır. Atipik grubunda ise seronegatif NMOSH ve MOĞİH grubuna göre düşük oranda saptanmıştır. Literatür incelendiğinde uzun segment optik nörit lezyonları NMOSH için özgün olsa da, MOĞİH hastalarında da bildirilmiştir. NMOSH'te uzun segment optik nörit optik sinirin arka bölgesini ve kiazmayı tutma eğiliminde iken; MOĞİH'te ön segmentte ve papillit ile prezente olma eğilimindedir[239-241]. Atipik grubun %13,7'sinde uzun segment optik nörit görülmektedir.

Tümeffaktif lezyonlar gruplar arası değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmemiştir. Literatür incelendiğinde tümeffaktif demiyelinizan lezyonların MS, MS varyantları, NMOSH, MOĞİH ve MSS'nin diğer inflamatuvar hastalıklarında görülebildiği gibi MSS malignitelerinde de görülebileceği bildirilmiştir[242].

Santral ven işareti, bright spotty lezyon işareti ve H işareti gibi MS, NMOSH ve MOĞİH için spesifik olduğu bildirilmiş lezyonlar çalışmanın retrospektif karakterde olması ve MRG'lerin bu lezyonları göstermek için uygun olmamasından dolayı değerlendirilememiş olup bir limitasyon olarak bildirilmelidir.

Spinal lezyon özellikleri gruplar arasında değerlendirildiğinde MS grubunda kısa segment, servikal kord ve periferik yerleşimli olma eğilimindeyken; seropozitif ve seronegatif NMOSH'ta uzun segment, servikal bölgede ve holosantrik yerleşimli olma eğiliminde saptanmıştır. MOĞİH'te ise spinal lezyonlar servikal bölgede, kısa segment ve periferik olma eğiliminde görülmüştür.

Bulgular tek tek incelendiğinde MS grubunda kısa segment lezyonlar %90,6 oranında, seropozitif NMOSH'ta %44,4 oranında, seronegatif NMOSH'ta %33,3 oranında, MOĞİH grubunda ise %53,3 oranında görülmüştür. Literatür incelendiğinde MS spinal lezyonları kısa segment olma eğiliminde iken NMOSH'ta %14 oranında kısa segment spinal lezyon görülebilmektedir[129]. MOĞİH'te yapılan bir çalışmada hastaların %38,4'ünde kısa segment miyelit görüldüğü bildirilmiştir[193]. Kohortumuzda NMOSH ve MOĞİH gruplarında bildirilenden

daha yüksek oranda kısa segment miyelit lezyonu saptanmıştır. Atipik grubunda ise %47,5 oranda kısa segment miyelit lezyonu görülmüştür.

Uzun segment miyelit görülme oranı MS'te %1,4 iken seronegatif NMOSH'ta %80,9, seropozitif NOMSH'ta %69,6 ve MOGİH'te %26,7 olarak bulunmuş olup MOGİH'te uzun segment miyelit görülme oranı NMOSH gruplarından daha düşük saptanmıştır. Literatür incelendiğinde uzun segment miyelit NMOSH için en spesifik bulgu olarak değerlendirilmekte, NMOSH hastalarının >%85'inde görülebildiği bildirilmektedir. Ancak MOGİH grubunun %60-80'ine varan oranda uzun segment miyelit görülebildiği bildirilmiştir[193,217]. Kohortumuzda ise MOGİH grubunun %53,3'ünde spinal lezyon görülmüş, bunların hepsinde kısa segment lezyon saptanmış, %26,7'sinde ise kısa segment ve uzun segment lezyonlar birlikte görülmüştür. Atipik grubun %26,3'ünde uzun segment miyelit lezyonu görülmüş olup NMOSH gruplarına göre istatistiksel olarak daha az oranda tespit edilmiştir.

Spinal lezyonların aksiyal kesitleri incelendiğinde MS grubunun %83,3'ünde; seropozitif NMOSH grubunun %38,9'unda, seronegatif NMOSH grubunun %33,3'ünde, MOGİH grubunun %46,7'sinde periferik spinal lezyon görülmüş olup MS grubunda diğer gruplara göre daha fazla oranda periferik spinal lezyon saptanmıştır. Holosantrik lezyon ise MS grubunda %5,4, seropozitif NMOSH grubunda %63,9, seronegatif NMOSH grubunda %47,6 ve MOGİH grubunda %6,7 oranında saptanmış olup NMOSH gruplarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha fazla görülmüştür. Literatür incelendiğinde MS hastalarında spinal lezyonlar periferik yerleşimli olma eğilimindeyken NMOSH ve MOGİH gruplarında holosantrik yerleşimli olma eğiliminde bildirilmiştir[217]. Kohortumuz NMOSH ve MS bulguları açısından literatür ile uyumludur ancak MOGİH grubunda literatürden fazla oranda periferik yerleşimli spinal lezyon görülmüştür. Atipik grubunun %16,3'ünde holosantrik lezyon görülmüş olup NMOSH gruplarına oranla daha az, MS grubuna oranla daha fazla saptanmıştır.

Kontrastlanan lezyon varlığı gruplar arası değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmemiştir. Spinal lezyon kontrastlanması gruplar arası incelendiğinde seropozitif NMOSH grubunda spinal lezyon kontrastlanma oranı diğer gruplara göre daha fazla görülmüş; atipik grupta ise spinal lezyon kontrastlanma oranı diğer gruplara göre en az görülmüştür. Literatür incelendiğinde MS lezyonları homojen, yüzük veya açık

yüzük şeklinde ve geçici olarak kontrastlanmayken; NMOSH'ta ise heterojen, bulutsu kontrastlanma paterni, leptomeningeal kontrastlanma veya ependim bandı çevresinde kalemle çizilmiş gibi ince kontrastlanma paternleri görülebilmektedir[235]. NMOSH'ta özellikle spinal kord kontrast tutulumları tedaviye rağmen aylarca sebat edebilmektedir[239]. NMOSH'ta spinal lezyonların halkasal kontrast tutulumu yapabildiği gösterilmiş[243]; ancak bir çalışmada spinal lezyonlarda halkasal kontrastlanmanın NMOSH'ı diğer uzun segment miyelit yapan hastalıklardan (sarkoidoz, malignite, arteriovenöz fistül gibi) ayırabilirken MS'ten ayıramadığı bildirilmiştir[244]. MOGİH grubunda kontrastlanma ise %12 oranlarında bildirilmiş, ancak derin gri cevher tutulumunun NMOSH'ten fazla olduğu gözlenmiş tir. NMOSH'te olduğu gibi leptomeningeal kontrastlanma MOGİH'te de görülebilmektedir[245]. Atipik grubunun spinal kontrast tutulumunun, MS ve Seropozitif NMOSH grubundan daha fazla olduğu görülmüştür.

Atrofi gruplar arası değerlendirildiğinde seropozitif ve seronegatif NMOSH gruplarında atrofi görülme oranı diğer gruplara göre yüksek saptanmış olup literatür incelendiğinde NMOSH ataklarından sekelli düzelme olup lezyonun atrofi ile iyileştiği gösterilmekte, NMOSH ile ilişkili sekeller de bu atrofiye sekonder görülmektedir. MS ile ilişkili atrofi ise ataktan bağımsız hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Atipik grubunda MS'ten fazla, NMOSH ve MOGİH gruplarından daha az atrofi görülmüştür. Atrofi yeri gruplar arası değerlendirildiğinde NMOSH gruplarında spinal atrofi MOGİH'e göre daha fazla oranda görülmektedir. Atrofinin çalışmamızda volümetrik MRG ile kantitatif olarak ölçülememesi bir limitasyon olarak bildirilmelidir.

5.3. ATİPİK GRUP BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Atipik hasta grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde OKB pozitifliği MS-benzeri grupta en çok görülmüş, bunu MS beyni+ LETM grubu takip etmiştir. En az OKB pozitifliği görülen grup ise Rekürren BSS grubu olmuştur. 2015'te MS/NMOSH overlap özellikleri taşıyan 12 hastanın MS alanında uzman klinisyenler tarafından tanı açısından incelendiği bir çalışmada OKB pozitifliğinin son tanısı MS benzeri hastalık düşünülen hastalarda daha fazla olduğu görülmüş, ancak tek başına OKB'nin MS-NMOSH ayırımında yeterli bir parametre olmadığı ileri sürülmüştür[7].

Son EDSS değerleri rekürren BSS grubunda en yüksek görölmüş olup bunu NMO-benzeri grup takip etmiş; EDSS'nin en düşük olduğu grup ise MS-benzeri grup olduğu görölmüştür. Literatürde rekürren BSS ile ilgili bir veri görölmemiş; ancak NMOSH grubunun ataklarının MS grubuna göre daha sekelli iyileştiği göz önüne alındığında ve kohortumuzun NMOSH grubu hastalarının MS grubuna göre EDSS değerlerinin anlamlı olarak yüksek saptanması ışığında atipik grubu ayrımının bu bilgiler ile uyumlu olduğu düşünölebilir.

Bilateral optik nörit görölme oranı gruplar arasında fark göstermemiştir. Literatür incelendiğinde MOĞİH kavramının ortaya atılmasından önce yapılan çalışmalarda bilateral optik nöritin NMOSH için karakteristik olduğu söylene de; sonraki çalışmalar MOĞİH'te de bilateral optik nörit görölebildiğini göstermektedir (201). Bilateral optik nörit atipik gruplar için ayırt edici bir bulgu olmamakla birlikte en çok NMO-benzeri grupta görölmüştür.

Uzun segment optik nörit atipik grupları arasında değerlendirildiğinde MS-benzeri ve NMO-benzeri gruplar arası benzer oranlarda görölmüş; diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Optik nörit bulgularının OCT ve VEP sonuçları ile korele edilememesi ve görüntölemelerin anterior-posterior tutulumun ayırt edilmesi için yeterli olmaması bir limitasyon olarak bildirilmelidir.

Uzun segment miyelit atipik gruplar arası değerlendirildiğinde MS-benzeri ve rekürren BSS gruplarında görölmemesi nedeniyle diğer gruplardan ayrılmıştır. Literatür incelendiğinde yukarıda bahsedildiği gibi uzun segment miyelit NMOSH için oldukça ayırt edici bir semptom olup MS'te bu bulgunun oldukça az oranda (%3-5) göröldüğü bilinmektedir[246]. Bu nedenle MS-benzeri grubunda uzun segment miyelit görölmemesi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kısa segment miyelit rekürren BSS grubunda görölmemiş olup diğer gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. MS-benzeri grubun %12,5'lik (n=5) bir kısmının rekürren kısa segment miyelit atakları geçirdiği ve kraniyal MRG'lerinde lezyon yükünün oldukça az olduğu dikkati çekmiştir. Literatür incelendiğinde çok merkezli yapılan bir çalışmada 18 rekürren kısa segment miyelit geçiren hasta taranmış; bu hastaların klinik-serolojik ve radyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu hasta grubunun MS spektrumu içinde kabul edilebileceği veya farklı bir antite de olabileceği ileri sürölmüşdür[210].

Rekürren optik nörit NMO-benzeri grupta en sık görülmüş olup bunu MS-benzeri grup takip etmiştir. Literatür incelendiğinde yukarıda da bahsedildiği gibi rekürren optik nöritin NMOSH'ta görülebildiği, ancak bir kısmının CRION tanısı ile takip edildiği bildirilmişse de; CRION tanılı hastaların bir bölümünde MOG-IgG antikorunun tespit edilmesiyle bu grup son yıllarda MOGİH şemsiyesi altında incelenmiştir[225]. 2017'de yapılan bir çalışmada[226] rekürren optik nörit bulgusu olan ve serum örneği temin edilebilen 246 hasta değerlendirilmiş, bu hastalar izole rekürren optik nörit (n=186) ve rekürren optik nörit plus (n=60) olarak iki gruba ayrılmıştır. İzole rekürren optik nörit grubunun kraniyal MRG'lerinde MS-benzeri lezyonu olan 27 hasta tespit edilmiş, bunların yalnızca 2 tanesinde NMO-IgG pozitif saptanmış, kalan 25'i MS olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba MS-spesifik DMD veya Rituksimab tedavisi verilmiştir. MS benzeri lezyonu olmayan grubun ise (n=145) %69'u çift seronegatif bulunmuş; bu gruba genellikle kronik immünsupresyon tedavisi uygulanmıştır. Rekürren optik nörit-plus grubunda eşlik eden uzun segment miyelit varlığında ise (n=29) %75,8 oranında NMO-IgG pozitifliği, %6,8 oranında MOG-IgG pozitifliği görülmüştür. Kısa segment miyelit varlığında (n=26) ise hastaların %76,2'si MS tanısı almıştır. Bu çalışma; izole rekürren optik nöritin MS benzeri lezyonlar ve kısa segment spinal kord lezyonunun eşlik etmesi halinde uzun dönem takiplerinde MS tanısı aldığını göstermiş olup rekürren optik nörite eşlik eden MRG bulgularının tanı açısından yararlı olduğunu göstermekte, kohortumuzun da özellikle MS-benzeri grupta yüksek oranda rekürren optik nörit görülmesiyle bu çalışma ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

MS-benzeri grubun aralarından en çok hasta sayısına sahip olması ve klinik olarak en heterojen grup olması, MS'in çok geniş bir prezentasyon spektrumu olması ile açıklanabilir. Bu grup için ayırt edici olan özellik MS spesifik kraniyal MRG bulguları olmasından çok NMOSH spesifik spinal lezyonların olmamasıdır. Yukarıda bahsedildiği gibi NMOSH için en spesifik bulgu birçok literatürde uzun segment miyelit olarak belirtilmiştir. Bu nedenle MS-benzeri kraniyal MRG bulgularının yanı sıra uzun segment miyelit görülmesi farklı bir grup olarak değerlendirilmiştir.

MS-beyni+ LETM grubu açısından literatür incelendiğinde NMOSH tanılı hastaların %37,1'inin MS DIS kriterlerini karşıladığı görülmüş[208], ancak bu hastalar aynı zamanda NMOSH kriterlerini de karşıladığından NMOSH spektrumu altında incelenmiştir. MS beyni+ LETM grubunda ise NMOSH'a oldukça spesifik

bir bulgu olan uzun segment miyelit ile birlikte %94,1 oranda MS DIS kriterlerini karşıladığı dikkati çekmiştir. Yukarıda bahsedilen 12 atipik hastanın incelendiği bir literatürde MS uyumlu ve NMOSH uyumlu bulguların aynı anda eşlik etmesi durumunda (özellikle eşlik eden uzun segment miyelit bulgusu varlığında) klinisyenlerin hastayı NMOSH gibi takip ve tedavi etmeyi tercih ettiği bildirilmiştir(7). Bu grubun da aynı şekilde incelenmesi gerektiği ileri sürülebilir. Yine de, bu grubun NMOSH spektrumu içinde mi, yoksa ayrı bir antite mi olduğu ancak ileri görüntüleme yöntemleri ve immünolojik incelemeler ile anlaşılabilecektir.

Uzun segment optik nörit ve uzun segment miyelit bulgularının NMOSH için kor klinik kriterleri içinde yer alması bu gruplarda daha çok görülmesini açıklamaktadır. Özellikle NMO-benzeri grubun DIS kriterlerini karşılamaması nedeniyle NMOSH tanısı alamaması, ancak hastaların %80'inin immünsupresif tedaviler ile takip edilmesi bu bulguyu desteklemektedir. Özellikle bu grup için tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Rekürren miyelitin en sık MS-beyni+ LETM grubunda, rekürren optik nöritin ise en sık NMO-benzeri grupta tespit edilmiş olması da bu iki grubun NMOSH DIS kriterlerini karşılamadığı için NMOSH tanısı alamaması, ancak NMOSH gibi tedavi edildiği için bu spektrum altında incelenmesi gerektiği savını destekleyici bir bulgu olarak düşünülmektedir.

Rekürren beyin sapı sendromu ile prezente olan hastalar ise klinik-radyolojik ve serolojik olarak aralarından en homojen grup niteliğinde görülmüştür. Her ne kadar kohortumuzda beyin sapı atakları her grupta (atipik grubunda %25, MS grubunda %71, seronegatif NMOSH grubunda %22,3, seronegatif NMOSH grubunda %28,5 ve MOGİH grubunda %33,3 oranında) görülmüş olsa da yalnızca beyin sapı atağı ile prezente olan hastalar kohortun yalnızca %2,3'lük bir bölümünü, atipik grubunun ise %10'luk bölümünü oluşturmuştur. Bu grupta olan hastaların BOS OKB'leri negatif saptanmış, hepsi steroid tedavisine iyi yanıt vermiş, uzun dönem tedavilerinde ise immünsupresyon ihtiyacı göstermişlerdir. Bu hasta grubunun farklı bir antite olarak değerlendirilmesi ve daha gelişmiş görüntüleme ve immünolojik fenotipleme yöntemleri ile incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasının ilk kısmında MS, seropozitif NMOSH, seronegatif NMOSH ve MOGİH tanımlı hastalar ve hiçbir tanıya net olarak giremeyen atipik demiyelinizan hastalık adı altında takip edilen hastalar çalışmaya alınmış; dahil edilen beş grubun birbiriyle demografik, serolojik, klinik ve MRG bulguları karşılaştırılmıştır.

MOGİH grubun erkek cinsiyet oranı diğer gruplara göre fazla saptanmıştır. Seronegatif NMOSH grubunda kadın:erkek oranı literatüre göre yüksek oranda saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı seropozitif NMOSH grubunda diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Eşlik eden komorbid hastalık oranı seropozitif NMOSH grubunda diğer gruplara göre yüksek oranda bulunmuştur.

ANA, BOS hücre sayısı ve BOS total protein değerleri seropozitif NMOSH grubunda; BOS IgG indeksi ise MS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. BOS OKB MS grubunda patern 2, NMOSH ve MOGİH gruplarında patern 1 olma eğiliminde bulunmuştur.

İlk atak MOGİH grubunda unilateral ve bilateral optik nörit eşit oranda yüksek saptanmış, diğer gruplarda ilk atak en sık miyelit şeklinde görülmüştür. İlk atak tedavi öncesi ve tedavi sonrası EDSS değerleri en yüksek NMOSH gruplarında, en düşük MS grubunda görülmüştür. Son EDSS değeri en yüksek grup seropozitif NMOSH olarak tespit edilmiştir. En sık geçirilen atak MOGİH grubunda optik nörit, diğer gruplarda miyelit şeklinde olmuştur.

MS DIS kriterleri MS grubunda en yüksek oranda karşılanıyor bulunmuş olsa da her grupta azımsanmayacak ölçüde karşılanıyor bulunmuş; MS grubunu diğer gruplardan ayırt etmede tek başına yeterli bir kriter olarak düşünülmemiştir. DIS+DIT kriterleri birlikte değerlendirildiğinde sonuç değişmemiştir. NMOSH DIS kriterlerinin en az MS grubunda karşılanıyor olduğu görülmüş; NMOSH DIS kriterlerinin MS hastalarını dışlamada etkin olduğu görülmüştür.

MRG bulguları açısından periventriküler lezyon oranı en çok MS grubunda görülmüş ancak diğer gruplarda da yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Periventriküler lezyon sayısı 1-2 olması MOGİH grubunda, 3 ve üzeri olması ise MS grubunda diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Periventriküler lezyonların ovoid karakterde olması ve temporal bölgede yerleşmesi MS grubunda diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Jukstakortikal/kortikal lezyonlar MS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Posterior fossa lezyonları MS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda saptanmış olsa da, yerleşimleri açısından gruplar arası farklılık göstermiştir. Area postrema lezyonları NMOSH gruplarında en yüksek görülmüş, ancak MOGİH ve atipik gruplarında da tespit edilmiştir. Pedinküler ve serebellar lezyonlar MS ve MOGİH grubunda en yüksek oranda saptanmış, periaquaduktal lezyonlar ise en az MS grubunda görülmüştür. Korpus kallozum lezyonları en sık MS grubunda bulunmuştur. Uzun segment optik sinir lezyonları ve uzun segment spinal kord lezyonları en az MS grubunda görülmüştür. Spinal lezyonlar en az MOGİH grubunda tespit edilmiştir. Uzun segment spinal kord lezyonu en fazla seropozitif NMOSH grubunda görülmüşse de MS dışı diğer gruplarda da saptanmıştır. Aksiyel spinal kord kesitlerinde NMOSH gruplarında holosantrik lezyon, diğer gruplarda periferik lezyon görülme oranı daha yüksek saptanmıştır. Spinal kord atrofi en az MOGİH grubunda görülmüştür.

Tez çalışmamızın ikinci kısmında atipik grubunun kendi içinde alt grupları belirlenmeye çalışılmıştır.

Atipik grubu, klinik-serolojik-MRG özelliklerine göre MS-benzeri, NMO-benzeri, MS beyni+ uzun segment miyelit ve rekürren beyin sapı sendromu şeklinde dört alt gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu alt gruplar arasında kadın cinsiyet oranı ve hastalık başlangıç yaşı arasında farklılık saptanmamıştır. BOS OKB pozitifliği en çok MS-benzeri grupta görülmüş, bunu MS beyni+LETM grubu izlemiştir. MS DIS kriterleri karşılama oranları gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır.

Gruplar tek tek değerlendirildiğinde en heterojen grubun MS-benzeri grup olduğu görülmüştür. Bu grup içinde optikospinal klinik, rekürren optik nörit ve rekürren kısa segment miyelit gibi klinikleri olan hasta grupları tanımlanmıştır. Bu grubun tanımlayıcı özelliğinin MS kriterlerinin varlığından çok NMOSH kriterlerinin yokluğu olduğu ileri sürülmüştür.

NMO-benzeri grubun NMOSH DIS kriterlerinden birini içinde barındırdığı, ancak seronegatif olması ve DIS kriterlerini doldurmaması nedeniyle NMOSH tanısı alamayan hastaların çoğunlukta izlendiği bir grup olduğu görülmüştür. Yine de hastaların immüsupresif tedavi ile izlenmesi, MS spesifik DMD'lerden kaçınılması bu hasta grubunun NMOSH gibi değerlendirildiğini düşündürmektedir. Seronegatif NMOSH kriterlerinin bu hastalar özelinde yeniden değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.

MS beyni+LETM grubunda uzun segment spinal kord lezyonunun NMOSH için çok spesifik bir bulgu olması nedeniyle bu grubun ayrı bir başlık altında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. NMO-benzeri grupta olduğu gibi bu grupta da seronegatif NMOSH kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.

Rekürren beyin sapı sendromu grubunun ise daha önce literatürde bahsedilmeyen; yalnızca beyin sapı atakları ile seyreden, BOS OKB'nin negatif olduğu, kronik immüsupresyon ile tedavi ve takip edilen, kendi içinde oldukça homojen bir hasta grubunu oluşturduğu gösterilmiştir. Özellikle bu hasta grubu özelinde ileri radyolojik ve immünfenotipleme çalışmaları yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; MS, NMOSH ve MOĞİH grupları her ne kadar tanı kriterlerine ve serolojik durumuna göre ayrılabilen hastalıklar olsa da; her birinin birbiriyle örtüşen-ayrışan özellikleri azımsanmayacak kadar fazla bulunmuştur. Bu hastalıklar haricinde; hiçbir tanı kriterlerine tam olarak uymayan veya birden çok hastalık özelliklerini bünyesinde barındıran seronegatif bir atipik demiyelinizan hastalık grubu tanımlanmıştır. Atipik grubun kendi içinde de ayırıcı özellikler olduğu tespit edilmiş, bazı hastaların (özellikle NMO-benzeri ve MS beyni+LETM grubu için) tanı kriterlerinin ayırıcılığındaki yetersizlik nedeniyle tanı alamamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Hiçbir tanı kriterinin kesin diagnostik olmadığı vurgulanmaya çalışılmıştır. Özellikle atipik grubun tanımlanmasında ve alt gruplarının belirlenmesinde ileri görüntüleme ve immünfenotipleme çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

5.KAYNAKLAR

- [1] Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, Mcdowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Mar 31;122:552–68.
- [2] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
- [3] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.
- [4] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177–89.
- [5] Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, Collongues N, Chanson JB, Sanderson NSR, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation.* 2015 Mar 8;12:46.
- [6] Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 2018 Dec;15(1):134.
- [7] Juryńczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, Asgari N, Barnes D, Boggild M, et al. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):140–9.
- [8] Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010 Aug;67(8):1016–7.
- [9] Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012 Feb;69(2):239–45.
- [10] Bonnan M, Berthelot E, Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul;52:102975.
- [11] Kuşcu DDY. MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018. :168.
- [12] Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand.* 1979 Sep;60(3):189–92.
- [13] Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci.* 2019 Jul 26;30(5):511–26.

- [14] Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Oct;51(10):1249–52.
- [15] Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 1;277 Suppl 1:S3-8.
- [16] Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec;141(12):3482–8.
- [17] Walusinski O. 1903 manuscript revived: Cerebral disturbances in multiple sclerosis (Des troubles cérébraux dans la sclérose en plaques) by Raymond Cestan (1872-1933) and Claudien Philippe (1866-1903). *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Apr;171(4):333–40.
- [18] Boullerne AI. The history of myelin. *Exp Neurol*. 2016 Sep;283(Pt B):431–45.
- [19] Van Epps HL. Thomas Rivers and the EAE model. *J Exp Med*. 2005 Jul 4;202(1):4.
- [20] Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207–17.
- [21] Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129–35.
- [22] Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006 Nov;5(11):932–6.
- [23] Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1728–35.
- [24] Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231–66.
- [25] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188.
- [26] Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dymment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2005 Oct;37(10):1108–12.
- [27] Friese MA, Jakobsen KB, Friis L, Etzensperger R, Craner MJ, McMahon RM, et al. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8⁺ T cells in multiple sclerosis. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1227–35.
- [28] De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PIW, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):776–82.

- [29] Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet.* 2009 Jul;41(7):824–8.
- [30] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011 Aug 10;476(7359):214–9.
- [31] Hedström AK, Hillert J, Brenner N, Butt J, Waterboer T, Strid P, et al. DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology: results from two Swedish case-control studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 Jul;92(7):717–22.
- [32] Rubio JP, Stankovich J, Field J, Tubridy N, Marriott M, Chapman C, et al. Replication of KIAA0350, IL2RA, RPL5 and CD58 as multiple sclerosis susceptibility genes in Australians. *Genes Immun.* 2008 Oct;9(7):624–30.
- [33] van Luijn MM, Kreft KL, Jongsma ML, Mes SW, Wierenga-Wolf AF, van Meurs M, et al. Multiple sclerosis-associated CLEC16A controls HLA class II expression via late endosome biogenesis. *Brain J Neurol.* 2015 Jun;138(Pt 6):1531–47.
- [34] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1353–60.
- [35] Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1083–91.
- [36] Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, et al. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1108–13.
- [37] Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymant DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet.* 2009 Feb;5(2):e1000369.
- [38] Nolan D, Castley A, Tschochner M, James I, Qiu W, Sayer D, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2012 Aug 7;79(6):538–46.
- [39] Cocco E, Meloni A, Murru MR, Corongiu D, Tranquilli S, Fadda E, et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. *PloS One.* 2012;7(7):e41678.

- [40] Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*. 1993 Mar;33(3):281–5.
- [41] Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005 Oct 15;162(8):774–8.
- [42] Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiol Camb Mass*. 2001 May;12(3):301–6.
- [43] Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun*. 2012 Jan;13(1):14–20.
- [44] Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018 May;50(5):699–707.
- [45] Nielsen TR, Rostgaard K, Askling J, Steffensen R, Oturai A, Jersild C, et al. Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Apr;15(4):431–6.
- [46] Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, Pulaski S, Maloni H, Mahan CM, et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain J Neurol*. 2012 Jun;135(Pt 6):1778–85.
- [47] Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1734–9.
- [48] Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11):1193–200.
- [49] Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1711–8.
- [50] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007 Jun;61(6):504–13.
- [51] Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015 Aug;12(8):e1001866.
- [52] Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020 Mar;7(2):e662.

- [53] Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60–5.
- [54] Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):306–14.
- [55] Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr;84(4):427–32.
- [56] Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Sep;19(10):1323–9.
- [57] Harroud A, Mitchell RE, Richardson TG, Morris JA, Forgetta V, Davey Smith G, et al. Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2021 Dec;27(14):2150–8.
- [58] Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.
- [59] Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE. The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components. *PloS One*. 2014;9(9):e107979.
- [60] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502–17.
- [61] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545–58.
- [62] Haase S, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211007688.
- [63] Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med*. 1999 Feb;5(2):170–5.
- [64] Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13–23.
- [65] Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*. 2015 Feb 26;518(7540):547–51.
- [66] Förster M, Graf J, Mares J, Aktas O, Hartung HP, Kremer D. Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome. *CNS Drugs*. 2019 Jul;33(7):659–76.

- [67] Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):157–69.
- [68] Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006 Mar 1;129(3):584–94.
- [69] Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S6-11.
- [70] Frohman TC, Davis SL, Beh S, Greenberg BM, Remington G, Frohman EM. Uhthoff's phenomena in MS--clinical features and pathophysiology. *Nat Rev Neurol.* 2013 Sep;9(9):535–40.
- [71] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278–86.
- [72] Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2003 Jun;9(3):260–74.
- [73] Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Dec 8;73(23):1996–2002.
- [74] Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2004 Jun;10 Suppl 1:S8-13; discussion S13-15.
- [75] Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Oct;84(10):1100–6.
- [76] Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653–70.
- [77] Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain J Neurol.* 2019 Jul 1;142(7):1858–75.
- [78] Pareto D, Sastre-Garriga J, Auger C, Vives-Gilabert Y, Delgado J, Tintoré M, et al. Juxtacortical Lesions and Cortical Thinning in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Dec;36(12):2270–6.
- [79] Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinshenker BG, Amato MP, Banwell B, et al. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):185–97.
- [80] Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, Takeshita T, Takahashi T, Doi H, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte

- glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr;87(4):446–8.
- [81] Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CRG, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):714–22.
 - [82] Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, Kuijter JPA, de Jong MC, de Graaf WL, et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla. *Eur Radiol*. 2014 Apr;24(4):841–9.
 - [83] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017 Jan;133(1):25–42.
 - [84] Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernasconi C, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019 Dec;25(14):1915–25.
 - [85] Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865–70.
 - [86] Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909–14.
 - [87] Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):69–117.
 - [88] Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1528–32.
 - [89] Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001331.
 - [90] Sørensen PS. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2003 Oct;24 Suppl 4:S227-230.
 - [91] Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1994 Jun;23(6):817–27.

- [92] Berkovich RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse. *Contin Minneap Minn*. 2016 Jun;22(3):799–814.
- [93] Pescetto GB. Guida igienica pei bagni di mare con appendice indicante i principali stabilimenti balneari marini della Liguria. *R.I. de' sordo-muti*; 1862. 292 p.
- [94] Jarius S, Wildemann B. An early British case of neuromyelitis optica (1850). *BMJ*. 2012;345:e6430.
- [95] Jarius S, Wildemann B. An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke, FRS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 Nov;17(11):1384–6.
- [96] Gault, F., *De la neuromyéélite optique aiguë*. 1894, Alexandre Rey, imprimeur de la faculté de médecine. - Search Results [Internet]. PubMed. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gault%2C+F.%2C+De+la+neuromy%C3%A9lite+optique+aigu%C3%AB.+1894%2C+Alexandre+Rey%2C+imprimeur+de+la+facult%C3%A9+de+m%C3%A9decine>.
- [97] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Dec;10(1):797.
- [98] Acchiote: Sur un cas de neuromyéélite subaiguë ou... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Sur%20un%20cas%20de%20neuromy%C3%A9lite%20subaigu%C3%AB%20ou%20maladie%20de%20Devic&journal=Rev%20Neurol%20%28Paris%29&volume=20&pages=775-777&publication_year=1907&author=Acchiote%2CP
- [99] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485–9.
- [100] Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021 Jan 12;96(2):59–77.
- [101] Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004 Jan;251(1):47–52.
- [102] Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012 Sep;69(9):1176–80.
- [103] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci*. 2009 Nov 15;286(1–2):18–23.

- [104] Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008 Jan;126(1):12–6.
- [105] Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016 May;79(5):775–83.
- [106] Kim SH, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2018 Nov 27;91(22):e2089–99.
- [107] Kira J ichi. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1142:58–71.
- [108] Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):310–5.
- [109] S S, R D, A S, Se M, Ma S, Ar A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Aug 13];27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476871/>
- [110] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805–15.
- [111] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.
- [112] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1235–43.
- [113] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473–7.
- [114] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun 1;11(6):535–44.
- [115] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14.
- [116] Broadwell RD, Sofroniew MV. Serum Proteins Bypass the Blood-Brain Fluid Barriers for Extracellular Entry to the Central Nervous System. *Exp Neurol*. 1993 Apr 1;120(2):245–63.
- [117] 117. Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2014 Apr;127(4):539–51.

- [118] Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Mar;108(9):3701–6.
- [119] Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, et al. Plasmablasts as Migratory IgG-Producing Cells in the Pathogenesis of Neuromyelitis Optica. *PLOS ONE*. 2013 Apr;8(12):e83036.
- [120] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021 Sep 16;18(1):208.
- [121] Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Orpaz N, Abramsky O, Karussis D. Preferential increase of B-cell activating factor in the cerebrospinal fluid of neuromyelitis optica in a white population. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010 Dec;16(12):1453–7.
- [122] Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Jun;2(3):e104.
- [123] 123. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol*. 2009 Oct;9(10):729–40.
- [124] Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, Bennett JL, Papadopoulos MC, Verkman AS. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012 Jun 1;123(6):861–72.
- [125] Tradtrantip L, Yao X, Su T, Smith AJ, Verkman AS. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017 Jul 1;134(1):35–44.
- [126] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1107–14.
- [127] Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2018 Feb;38(1):169–93.
- [128] Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019–32.
- [129] Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. 2015 Jan;72(1):81–7.
- [130] Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2010 Nov;68(5):757–61.

- [131] Tsagkas C, Schäfer S, Baumgartner A, Müller J, Sinnecker T, Mehling M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypothalamic hypocortisolism in neuromyelitis optica. *Lancet Lond Engl*. 2021 Jun 5;397(10290):2194.
- [132] Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, et al. Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Sep;15(9):1113–7.
- [133] Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, Miyamoto M, Komagamine T, Nagashima T, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1355–9.
- [134] Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1084–8.
- [135] McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):93–100.
- [136] Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter JV. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1039-1047.
- [137] Khalilidehkordi E, Clarke L, Arnett S, Bukhari W, Jimenez Sanchez S, O’Gorman C, et al. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Front Neurol*. 2020;11:537.
- [138] Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1162–4.
- [139] Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016 Apr 1;22(4):470–82.
- [140] Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1):59–63.
- [141] Chan KH, Tse CT, Chung CP, Lee RLC, Kwan JSC, Ho PWL, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1432–9.
- [142] Wang F, Liu Y, Duan Y, Li K. Brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):445–9.

- [143] Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):964–8.
- [144] Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420:117225.
- [145] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Jan 15;10:8.
- [146] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006 Mar;63(3):390–6.
- [147] Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. ‘Cloud-like enhancement’ is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009 Sep;66(3):425–8.
- [148] Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, Kuroda H, Palace J, Fujihara K. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jul;10(7):265–89.
- [149] Kim SH, Huh SY, Hyun JW, Jeong IH, Lee SH, Joung A, et al. A longitudinal brain magnetic resonance imaging study of neuromyelitis optica spectrum disorder. *PloS One*. 2014;9(9):e108320.
- [150] Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Feb;1366(1):20–39.
- [151] Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Apr;4(4):202–14.
- [152] Yonezu T, Ito S, Mori M, Ogawa Y, Makino T, Uzawa A, et al. ‘Bright spotty lesions’ on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014 Mar;20(3):331–7.
- [153] Asgari N, Skejoe HPB, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol*. 2013 Apr 8;13:33.
- [154] Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Jeong IH, Park MS, Lee SH, et al. Short segment myelitis as a first manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Mar;23(3):413–9.
- [155] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012 Jan;18(1):5–10.

- [156] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78–83.
- [157] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346–51.
- [158] Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler J*. 2014 Apr 1;20(4):501–4.
- [159] Absoud M, Brex P, Ciccarelli O, Diribe O, Giovannoni G, Hellier J, et al. A multicentre randomised controlled Trial of IntraVenous immunoglobulin compared with standard therapy for the treatment of transverse myelitis in adults and children (STRIVE). *Health Technol Assess Winch Engl*. 2017 May;21(31):1–50.
- [160] Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014 Oct;20(11):1533–40.
- [161] Bichuetti DB, Perin MM de M, Souza NA de, Oliveira EML de. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019 Jul;25(8):1150–61.
- [162] Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, Prayoonwiwat N, Ungprasert P, Siritho S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727.
- [163] Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Sep;23(10):1377–84.
- [164] Jeong IH, Park B, Kim SH, Hyun JW, Joo J, Kim HJ. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016 Mar;22(3):329–39.
- [165] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):639–47.

- [166] Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Dec 30;39:101920.
- [167] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614–25.
- [168] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Oct 12;394(10206):1352–63.
- [169] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402–12.
- [170] Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018 Dec;15(1):134.
- [171] Bittner S, Afzali AM, Wiendl H, Meuth SG. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG35-55) Induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 Mice. *J Vis Exp*. 2014 Apr 15;(86):51275.
- [172] Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain*. 1999 Nov 1;122(11):2047–56.
- [173] Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis - R Egg, M Reindl, F Deisenhammer, C Linington, T Berger, 2001 [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/135245850100700503>
- [174] Antimyelin Antibodies as a Predictor of Clinically Definite Multiple Sclerosis after a First Demyelinating Event | NEJM [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022328>
- [175] Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis | Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://nn.neurology.org/content/7/2/e649>
- [176] Mariotto S, Monaco S, Peschl P, Coledan I, Mazzi R, Höftberger R, et al. MOG antibody seropositivity in a patient with encephalitis: beyond the classical syndrome. *BMC Neurol*. 2017 Oct 5;17(1):190.
- [177] Sato DK. Distinction between MOG antibody- positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. 2014;10.

- [178] O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Oct;91(10):1126–8.
- [179] de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom RF, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2020 Jun;26(7):806–14.
- [180] Hyun JW, Lee HL, Jeong WK, Lee HJ, Shin JH, Min JH, et al. Comparison of MOG and AQP4 antibody seroprevalence in Korean adults with inflammatory demyelinating CNS diseases. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2021 May;27(6):964–7.
- [181] Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:529.
- [182] Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):100.
- [183] Sharpe AH, Freeman GJ. The B7–CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2002 Feb;2(2):116–26.
- [184] Jégou JF, Chan P, Schouft MT, Griffiths MR, Neal JW, Gasque P, et al. C3d Binding to the Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Results in an Exacerbated Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 2007 Mar 1;178(5):3323–31.
- [185] Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762–72.
- [186] Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762–72.
- [187] Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative optico-spinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Feb;2(1):e62.
- [188] Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016 Oct;3(5):e257.
- [189] Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol*. 2018 Aug;84(2):315–28.

- [190] García Ortega A, Montañez Campos FJ, Muñoz S, Sanchez-Dalmau B. Autoimmune and demyelinating optic neuritis. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2020 Aug;95(8):386–95.
- [191] Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):301–9.
- [192] Mariano R, Messina S, Kumar K, Kuker W, Leite MI, Palace J. Comparison of Clinical Outcomes of Transverse Myelitis Among Adults With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody vs Aquaporin-4 Antibody Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 2;2(10):e1912732.
- [193] Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Cohen M, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2020 Jul;26(8):936–44.
- [194] Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Muñoz-Batista M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2020 Mar;19(3):234–46.
- [195] Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017 Mar;4(2):e322.
- [196] Budhram A, Mirian A, Le C, Hosseini-Moghaddam SM, Sharma M, Nicolle MW. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2481–7.
- [197] Kunchok A, Krecke KN, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, Lopez-Chiriboga AS, Chen JJ, et al. Does area postrema syndrome occur in myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorders (MOGAD)? *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):85–8.
- [198] Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, Arrambide G, Deschamps R, Maillart E, et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):30–41.
- [199] Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018 May 3;15(1):134.
- [200] Sechi E, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, Fryer JP, Jenkins SM, et al. Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *JAMA Neurol*. 2021 Jun 1;78(6):741–6.

- [201] Flanagan EP. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Jun;25(3):815.
- [202] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
- [203] Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, Zhu F, Carruthers R, Ramanujam R, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Dec;23(14):1938–46.
- [204] Kister I, Paul F. Pushing the boundaries of neuromyelitis optica: Does antibody make the disease? *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):118–9.
- [205] Juryńczyk M, Geraldès R, Probert F, Woodhall MR, Waters P, Tackley G, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain*. 2017 Mar;140(3):617–27.
- [206] Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, Geraldès R, Matthews L, Woodhall M, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Feb;88(2):132–6.
- [207] Bensi C, Marrodan M, González A, Chertcoff A, Osa Sanz E, Chaves H, et al. Brain and spinal cord lesion criteria distinguishes AQP4-positive neuromyelitis optica and MOG-positive disease from multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:246–50.
- [208] Cacciaguerra L, Meani A, Mesaros S, Radaelli M, Palace J, Dujmovic-Basuroski I, et al. Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Neurol*. 2019 Mar;85(3):371–84.
- [209] Juryńczyk M, Klimiec-Moskal E, Kong Y, Hurley S, Messina S, Yeo T, et al. Elucidating distinct clinico-radiologic signatures in the borderland between neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(1):269–79.
- [210] Pouillet Z, Pique J, Maarouf A, Boutiere C, Rico A, Demortiere S, et al. Pure Relapsing Short Myelitis: Part of the Multiple Sclerosis Spectrum or New Entity? *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022 Jul;9(4):e1167.
- [211] Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1–2):17–28.
- [212] Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med Lond Engl*. 2020 Jul;20(4):380–3.
- [213] Camara-Lemarroy CR, Burton JM. Area postrema syndrome: A short history of a pearl in demyelinating diseases. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019 Mar;25(3):325–9.

- [214] Akaishi T, Konno M, Nakashima I, Aoki M. Intractable Hiccup in Demyelinating Disease with Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2016;55(19):2905–6.
- [215] Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Nov 1;13(1):281.
- [216] Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019 Jun 12;7(2):42.
- [217] Fadda G, Flanagan EP, Cacciaguerra L, Jitprapaikulsan J, Solia P, Zara P, et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Front Neurol*. 2022;13:1011579.
- [218] Cobo-Calvo Á, d'Indy H, Ruiz A, Collongues N, Kremer L, Durand-Dubief F, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020 Mar;7(2):e649.
- [219] Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1–16.
- [220] Traub J, Häusser-Kinzel S, Weber MS. Differential Effects of MS Therapeutics on B Cells-Implications for Their Use and Failure in AQP4-Positive NMOSD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 16;21(14):5021.
- [221] Graf J, Mares J, Barnett M, Aktas O, Albrecht P, Zamvil SS, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMOSD, and MOGAD: Part 1. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021 Jan;8(1):e918.
- [222] Jarius S, Metz I, König FB, Ruprecht K, Reindl M, Paul F, et al. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016 Oct;22(12):1541–9.
- [223] Zhou C, Liao L, Sun R, Wang J, Di W, Zhu Y, et al. Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: A retrospective study. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Apr;177(4):400–6.
- [224] López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355–63.
- [225] Lee HJ, Kim B, Waters P, Woodhall M, Irani S, Ahn S, et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION): a manifestation of myelin

- oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 31;15(1):302.
- [226] Jitprapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, Tobin WO, Fryer JP, Weinshenker BG, et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1628–37.
- [227] Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):127–37.
- [228] Cortese R, Carrasco FP, Tur C, Bianchi A, Brownlee W, De Angelis F, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology*. 2022 Oct 3;10.1212/WNL.0000000000201465.
- [229] Naser Moghadasi A. Optic neuritis with radiological longitudinal spinal cord involvement and seronegative anti-aquaporin antibody: Evidence from a case study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:26–8.
- [230] Naser Moghadasi A. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica like spectrum disorders: Is it not the time to change the criteria? *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:153.
- [231] Hamid SH, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Feb;23(2):228–33.
- [232] Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):385–94.
- [233] Yeo T, Probert F, Jurynczyk M, Sealey M, Cavey A, Claridge TDW, et al. Classifying the antibody-negative NMO syndromes: Clinical, imaging, and metabolomic modeling. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019 Nov;6(6):e626.
- [234] Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1330–7.
- [235] Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452.
- [236] Simon JH, Holtås SL, Schiffer RB, Rudick RA, Herndon RM, Kido DK, et al. Corpus callosum and subcallosal-periventricular lesions in multiple sclerosis: detection with MR. *Radiology*. 1986 Aug;160(2):363–7.
- [237] Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019 Jun 12;7(2):42.

- [238] Garg N, Reddel SW, Miller DH, Chataway J, Riminton DS, Barnett Y, et al. The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other CNS demyelinating and inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec;86(12):1374–82.
- [239] Clarke L, Arnett S, Lilley K, Liao J, Bhuta S, Broadley SA. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Immunol*. 2021 Dec;206(3):251–65.
- [240] Liao MF, Chang KH, Lyu RK, Huang CC, Chang HS, Wu YR, et al. Comparison between the cranial magnetic resonance imaging features of neuromyelitis optica spectrum disorder versus multiple sclerosis in Taiwanese patients. *BMC Neurol*. 2014 Nov 30;14:218.
- [241] Wingerchuk et al. - 2015 - International consensus diagnostic criteria for ne.pdf.
- [242] Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:72–9.
- [243] Yokote H, Nose Y, Ishibashi S, Tanaka K, Takahashi T, Fujihara K, et al. Spinal cord ring enhancement in patients with neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jul;132(1):37–41.
- [244] Zalewski NL, Morris PP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Guo Y, Pittock SJ, et al. Ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Mar;88(3):218–25.
- [245] Shahriari M, Sotirchos ES, Newsome SD, Yousem DM. MOGAD: How It Differs From and Resembles Other Neuroinflammatory Disorders. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Apr;216(4):1031–9.
- [246] Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):20–5.