

DERLEME

REVIEW

Otoimmün Optik Nöropati

Autoimmune Optic Neuropathy

¹Halit ÖCAL / ORCID No: 0000-0001-7392-7876¹Uzm. Dr., Van SBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 29/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0436**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Van SBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süphan Mah. Havayolu Kavşağı 1. Kilometre Edremit/VAN**Tel./Phone:** +905398702890 **E-posta/E-mail:** halitocal@gmail.com

ÖZ

Otoimmün mekanizmalar ile meydana gelen hasarın neden olduğu, otoimmün optik nöropati genellikle bilateral görme kaybının eşlik ettiği, kronik, heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Otoimmün optik nöropati, otoimmün veya kollajen vasküler hastalıkların bir komponenti olarak ortaya çıkabildiği gibi, izole bir şekilde de görülebilir. Mevcut laboratuvar ve görüntüleme cihazlarındaki ilerlemelere rağmen, patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmış olmayan otoimmün optik nöropatinin tedavisinde steroid ile beraber plazmaferez ve monoklonal antikorlar kullanılır. Nadir görülen bu klinik tablo, doğru teşhis, hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmediği zaman genellikle görme kaybı ile sonuçlanır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün optik nöropati, aquaporin 4, Nöromiyelitis optika

Abstract

Autoimmune optic neuropathy represents a chronic, heterogeneous disease that is usually accompanied by bilateral vision loss and is caused by injury occurring through autoimmune mechanisms. Autoimmune optic neuropathy can occur as a component of autoimmune or collagen vascular diseases, as well as it can be seen in an isolated way. Plasmapheresis and monoclonal antibodies are used together with steroids in the treatment of autoimmune optic neuropathy, the pathophysiology of which is not yet fully understood despite advances in existing laboratory and imaging devices. This rare clinical picture usually results in vision loss when it is not properly diagnosed, treated quickly and effectively.

Keywords: Autoimmune optic neuropathy, aquaporin 4, Neuromyelitis optica

Giriş

Optik nörit (ON) optik sinir hasarının olduğu inflamatuvar bir optik nöropatidir.¹ Optik nöropati gelişen hastaların tipik başvuru nedenleri özellikle vizyon kaybı, diskromatopsi ve görme alanında oluşan kayıptır. Asimetrik sinir tutulumu veya tek gözde nöron hasarı olan hastaların rölatif afferent pupil defekt (RAPD) bulgusu sıklıkla mevcuttur. Optik sinir başı ödemi, akut evrede görülmekle beraber çoğu zaman normaldir. Optik disk solukluğu genellikle optik nörit sonrası 4-6 hafta içinde gelişirken, bazen vizyon normale geldikten sonra da gelişebilir.²

Optik nöropatinin geniş etiyolojisine rağmen, tanı konulduğunda veya şüphelenildiğinde mevcut klinik bulguları altta yatan nedenin tespitinde önemli rol oynar. Özellikle hastanın yaşı, cinsiyeti, ağrının varlığı, renkli görme, optik sinir durumu, görme alanı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları bunlar arasında en değerli olanlarıdır.^{1,2} Optik sinirin inflamatuvar demiyelinizan bozukluğu, Multiple skleroz (MS) hastalığını da içeren kısmi optik nöritin tipik formunu oluştururken, atipik form ise diğer inflamatuvar bozukluklarla veya izole form ile ilişkilendirilir.³

Atipik formun içerisinde değerlendirilen otoimmün optik nöropati; sıklıkla bilateral görme kaybının eşlik ettiği, çeşitli otoimmün belirteçlerin bulunduğu, steroide yanıt veren, inflamatuvar hasarın neden olduğu kronik, heterojen bir hastalık grubunu temsil eder.⁴ Otoimmün mekanizmalar ile meydana gelen hasarın asıl bileşenleri primer vaskülit ve optik sinir parankiminde oluşan inflamasyondur. Optik sinir tutulumu çift taraflı olabileceği gibi tek taraflı veya optik sinirin herhangi bir kısmında da olabilir. Bu durum genellikle sistemik otoimmün hastalıklar, vaskülit veya optik sinir ile sınırlı lokalize bir alanın tutulumu ile ortaya çıkar.⁵

Otoimmün optik nöropati nadir görülen bir klinik tablo olsa da; doğru teşhis, hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmediği zaman vizyon kaybı ile sonuçlanabilir.⁶

Patofizyoloji

Optik nörit patofizyolojisi mevcut laboratuvar ve görüntüleme cihazlarındaki ilerlemelere rağmen henüz tam olarak anlaşılmış değildir. MS hastalarında ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda optik sinir lezyonlarının MS'in beyin lezyonlarına benzer olduğu görülmüştür.⁷⁻⁹ MS ile ilişkili optik nöritin akut fazında optik sinirde inflamatuvar demiyelinizasyon gelişir.^{7,10} Bu durum optik sinirde iletim bloğuna neden olur. Birkaç hafta sonra remiyelinizasyon başlasa da oluşan aksonal kayıplardan dolayı görsel iyileşme tam oluşmayabilir.^{9,11-13}

Otoimmün optik nörite bağlı gelişen optik sinir hasarın temel mekanizmasında anormal gelişen immün yanıt yer alır. Otoimmün optik nöropatinin alt tiplerinde aquaporin 4 (AQP4) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi hücre dışı plazma zarı proteinleri, glial fibriller asidik protein (GFAP) ve kollabsin yanıt mediatör protein 5 (CRMP5) gibi hücre içi proteinler antijenik hedefler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu antijenlerin yapısı ve dağılımı, gelişen immün yanıtı ve optik sinirde oluşan hasarın boyutunu etkileyebilir.¹

Bu antijenlere bakıldığında AQP4 astrosit ve müller hücrelerinde bulunan protein yapıda su kanalcıklarıdır.¹⁴ Anti-AQP4 antikorunun astrositler üzerinde eksprese edilen AQP4 ile reaksiyona girdiği, hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir.¹⁵ MOG optik sinir kılıfının dış tabakasının %0.05' ini oluşturan glikoprotein yapısında bir moleküldür.¹⁶ İnflamatuvar hücreler MOG antijenine bağlanarak sitotoksite ve fagositoz aracılığıyla doku hasarına neden olur.^{7,17} CRMP5 nöronların büyüme ve gelişiminde rol oynayan hücre içi bir

proteindir. Oligodendrositler tarafından eksprese edilen bu molekül önemli bir otoimmün hedef antijenidir.¹⁸ GFAP ise astrositlerde bulunan bir ara filamet proteinidir.¹⁹ GFAP'a karşı gelişen otoantikorların direkt hasara neden olmaktan ziyade hasara bağlı ikincil bir cevap olduğu düşünülür.^{1,20}

Otoimmün optik nöropati, otoimmün veya kollajen vasküler hastalıkların bir komponenti olarak ortaya çıkar. Ancak spesifik bir sistemik hastalığı tanımlamak için yeterli kriter olmadan da otoimmün süreci gösteren bazı serolojik testlerin pozitif olduğu izole bir şekilde de görülebilir.⁵

Otoimmün Optik Nöritin Klinik Belirtileri

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

Nöromiyelitis optika (NMO), merkezi sinir sistemini tutan demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonla ile karakterize otoimmün, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.²¹ 2004 yılında AQP4 ile ilişkili IgG antikorunun keşfi NMO'yu MS'den ayırmada önemli bir rol oynadı. Böylece 2007 yılında NMO'nun çeşitli klinik biçimleri tanımlanarak, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) terimi kullanıldı.^{22,23} NMOSD gelişen hastaların temel klinik özellikleri omurilik, beyin sapı, diensefalon ve optik sinir gibi merkezi sinir sisteminde oluşan lezyonlara bağlı gelişir.²⁴ Ayrıca NMOSD çeşitli sistemik hastalıklarla (miyastenia gravis(MG), lupus, Sjögren sendromu vs. gibi antikor aracılı otoimmün bozukluklarla) ilişkili olabilir.²⁵ Myastenia gravis, asetilkolin reseptörlerine (AChR) karşı hümmoral immünitenin aracılık ettiği otoimmün bir hastalıktır. MG esas olarak perifer sinir sisteminde nöromusküler kavşağı etkilerken, NMO daha çok santral sinir sistemini (SSS) etkiler. Bu iki hastalığın etiolojisinde; genetik yatkınlıklar, çevresel koşullar, anormal sitokin ve antikor salgılanması gibi ortak etiyolojik faktörler yer alır. Ayrıca AChR ve AQP4 hedef antijenlerin hem periferde hem de SSS' de bulunuyor olması iki hastalığın benzer patofizyolojisinin nedenini açıklar.²⁶ Literatürde sistemik lupus eritomatozis ve NMO birlikteliğini gösteren çeşitli vakalar bildirilmiştir. Bu vakalarda tranvers miyelit, AQP4-IgG antikoru ile beraber güçlü antinökleer antikor(ANA) pozitifliğinin olması iki hastalığın güçlü ilişkisini açıklar.^{27,28} Benzer şekilde literatürde Ro-52 antikorları ile AQP4 pozitifliği olan, steroidlere ve plazma değişimine yanıt veren Sjögren sendromu ilişkili NMO vakalarının olması iki hastalığın benzer genetiğe ve HLA bağlantısına sahip olabileceğini düşündürür.²⁹ Ayrıca nadir olsa da AQP4- IgG ve HLA-B27 pozitif olduğu ankilozan spondilit gibi kronik otoimmün artrit vakaları da literatürde bildirilmiştir.³⁰

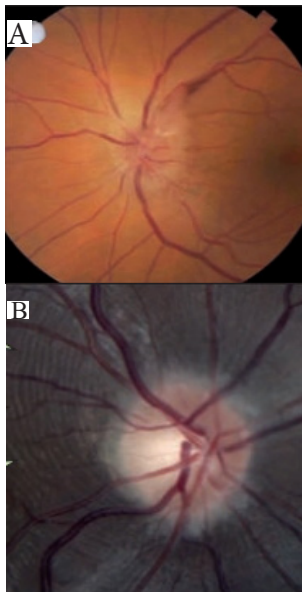
Miyelin-Oligodendrosit Glikoprotein Antikoruyla İlişkili Hastalık

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoruyla ilişkili hastalık (MOGAD); MOG'e karşı gelişen antikörlerin varlığı ile karakterize merkezi sinir sistemin inflamatuvar bir demiyelinizan hastalığıdır.³¹ Bu hastalıkta özellikle perivenöz demiyelinizan, MOG baskın miyelin kaybı ve astrositik hasar olmadan gelişen füzyon paterni gibi bazı ayırt edici immünopatolojik özellikler mevcuttur.³²

Uluslararası MOGAD panelin önerdiği tanı kriterlerine göre monofazik ve nökslerle seyreden MOGAD tipik olarak akut dissemine ensefalomyelit, optik nörit veya transvers miyelit ile ilişkilidir. Ayrıca MOG-IgG varlığının temel kriter olduğu MOGAD tanısında MS'nin dışlanması gerekir.³³ MOGAD, MS ve NMO'nun aksine cinsiyet ve etnik ilişkisi net olmayan, sıklıkla şiddetli, iki taraflı ve tekrarlayan ON atakları ile kendini gösterir (Şekil 1A).¹ MOGAD çocuk optik nörit vakaların %50' sinin sebebi iken yetişkin vakaların sadece %5'ini oluşturur.^{1,34} Anti-MOG antikoru pozitif vakaların steroid tedavisine yanıt verse de genellikle nöks oranı yüksek ve vizyon kaybı ile sonuçlanır.³⁵

CRMP5-IgG ve GFAP-IgG İlişkili Optik Nörit

Kollapsin yanıt mediatör protein 5 (CRMP5) pozitif hastaların %20'sinde bilateral, hızlı, ağrısız, ilerleyici görme kaybıyla sonuçlanan optik nörit gelişir. Nadir gelişen CRMP5 optik nöropatisi genellikle vitritis, retinit, üveit veya izole optik disk ödemi ile ortaya çıkar (Şekil 1B).¹ Ayırıcı tanısında MR bulgularının ön planda olduğu CRMP5 optik nöropati, paraneoplastik nörolojik sendromla yakından ilişkilidir. Bu da kanser araştırmalarında, tedavinin planlanmasında ve nöks tahminlerinde çok değerlidir.³⁶⁻³⁸



Şekil 1: Optik nörit görüntüleri (A) MOG ile ilişkili optik nörit, (B) CRMP5 ile ilişkili optik nörit

Otoimmün GFAP astrositopatisi karakteristik olarak MR görüntülemesinde perivasküler radyal kontrastlanmanın olduğu merkezi sinir sistemini tutan otoimmün bir hastalıktır.³⁹ Genel olarak ensefalopati, meningoensefalit ve psikiyatrik bozukluklar ile seyredir.⁴⁰ Ancak literatürde nadir olsa da bilateral optik disk ödemi ve izole optik nörit ile başvuran hastalar bildirilmiştir.⁴¹

Otoimmün İlişkili Retinopati ve Optik Nöropati

Otoimmün ilişkili retinopati ve optik nöropati, neoplaziye dair kanıt olmadan, retinaya veya optik sinir antijenlerine karşı antikörlerin varlığında gelişen, bilateral, ağrısız ve vizyon kaybıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık tanısı diğer nöropati ve retinopati nedenlerinin dışlanma kriterlerine dayanır.^{42,43} Hastalar tipik olarak hem retinopati hem de optik nöropatiyi düşündüren, vizyon kaybı, görme alanı defekti, ftopsi, diskromatopsi gibi özellikler ile başvururlar.⁴⁴

Otoimmün ilişkili retinopati ve optik nöropatinin patofizyoloji mekanizması net değildir. Hastaların çoğunda optik disk solukluğu ve yaygın spesifik olmayan retina değişiklikleri vardır. Ayrıca sistemik otoimmün hastalıklar sıklıkla eşlik eder. Hastalığın tedavisi konusunda net bir fikir birliği olmasa da kortikosteroidler, plazma değişimi, immünsüpresif ajanlar, intravenöz immünoglobulin gibi tedavilerin etkin olduğu görülmüştür.⁴⁵

Otoimmün Optik Nöropatilerin Tanısı

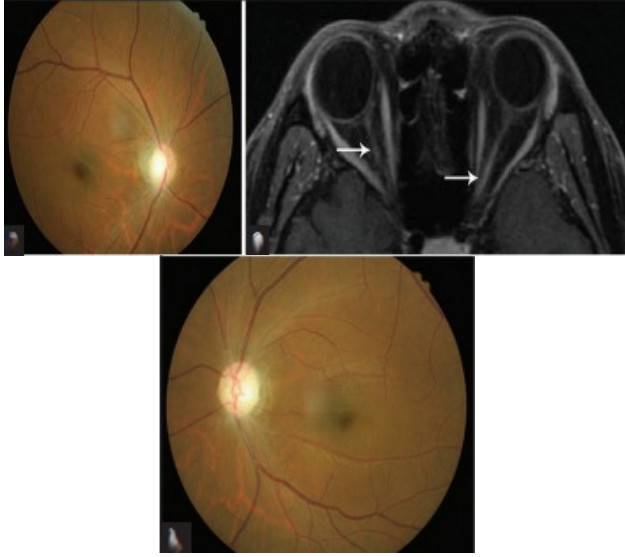
MR

Optik nörit tanı ve tedavi takibinde MR genelde rutin olarak kullanılır.⁴⁵ MRG'nin optik nöritin alt tiplerine bağlı olarak duyarlılığının %20-44 olduğu ve yeni çalışmalarla bunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{46,47} Elde edilen MR görüntüleri net tanı koymasa da etkilenen optik sinir segmenti, lezyonun boyutu, perinörit ve orbital yağlanmanın varlığı optik nörit tanısında ve tedavi yönetiminde yardımcı olabiliyor (Şekil 2).⁴⁸ Tipik optik nöritte optik sinirin intraorbital küçük bir segmenti tutarken NMOSD ve MOGAD'ta optik sinirin kiazma gibi daha geniş segmentleri tutulabilir. Atipik optik nöritte beyin sapı anormallikleri tespit edilse de, genellikle periventriküler tutulum olmaz.^{49,50}

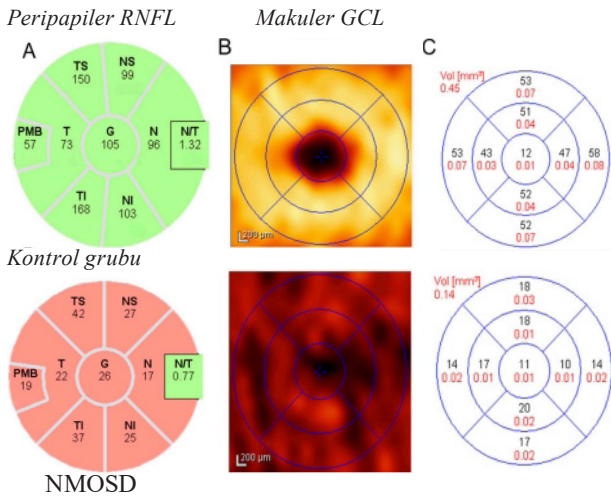
OCT

Oküler koherens tomografi (OCT), optik sinir ve retinanın farklı katmanlarındaki değişiklikleri objektif olarak gösteren, non invazif, yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme tekniğidir.⁵¹ OCT ile retina sinir lifinde gelişen değişiklikler, makulada meydana gelen hacim azalması ve

oluşan mikrokistik yapılar değerlendirilebilir.⁵²⁻⁵⁴ Ayrıca OCT kullanılarak, retina sinir lifi tabakasına kıyasla ganglion hücresi iç pleksiform tabaka kalınlığındaki inceltme daha erken tespit edilebilir (Şekil 3).⁵⁵



Şekil 2: Bilateral optik nörit MR görüntüleri



Şekil 3: Kontrol grubu ve NMSOD hastalarının peripapiler retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve maküler ganglion hücre tabakalarının (GCL) karşılaştırılması

VEP

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP), elektrofizyolojik bir testtir. Görsel uyarılara yanıt olarak gelişen, oksipital korteks üzerindeki elektrik sinyallerini ölçer. Afferent yolun herhangi bir kısmında oluşan hasar VEP dalga hızını ve/veya genliğini azaltabilir. VEP çekimi hastaya, ortama ve katarakt gibi vizyon kaybına neden olan durumlardan etkilenir. Bu da klinik kullanımı kısıtlar.³ Optik nörit hastalarında VEP amplitüdlere bir azalma ve latanslarda bir gecikme tespit edilebilir.⁵⁶ Ayrıca VEP bulguları optik nörit hastaların ayırıcı tanısından ziyade hastaların takibinde daha değerlidir.⁵⁷

Görme alanı

Optik nörit hastalarında görme alanı testin kullanım amacı, hastalığın etiyolojisine bağlı olarak farklı patern ve şiddet sonuçlarıyla ayırıcı tanıda katkıda bulunmasıdır. Örneğin periferik skotom demiyelizan optik nöritten ziyade, NMOSD'ye bağlı optik nöritte daha fazla görülebilir. Ayrıca görme alanı vizyon kaybına neden olan lezyonun yerini tespit etmek ve ölçmek için de faydalıdır.⁵⁸

Serolojik biyobelirteçler

Biyobelirteçler, otoimmün optik nöropatilerin etiyolojisinin aydınlatılmasında, ayırıcı tanısında ve semptomlarla olan güçlü ilişkisinden dolayı klinik değerlendirme için son derece faydalıdır.⁶

AQP4'ün özellikle atipik optik nöritin ilk atağı ve gelişen nökslerle güçlü ilişkisinden dolayı önerilen bir testtir.⁵⁹ Tek taraflı optik nöritin yaklaşık %5-6'sı pozitif iken özellikle nöromiyelitis optika hastalığında yüksek duyarlılığa (%68-91) ve yüksek özgüllüğe (%85-99) sahiptir. Ayrıca AQP4 antikorun varlığı, genellikle hastalığın daha ağır klinik seyrine işaret eder.^{60,61}

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikorları pediatrik ve yetişkin hastaların daha çok MS dışındaki demiyelinizasyon hastalıkları ile ilişkilidir.⁶² Özellikle perinöral kontrastlanmanın gözlemlendiği ve periventriküler demiyelinizan lezyonların nadir olduğu, kronik, bilateral, optik sinir başı ödemi ile seyreden optik nörit vakalarında MOG-IgG pozitif olma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda AQP4 ile beraber MOG testi önerilir.^{2,63-66}

Otoimmün glial fibriler asidik protein (GFAP) astrositopatisi yakın zamanda tanımlanan, vizyon kaybının eşlik ettiği bir meningoensefalittir. Bu hastalarda optik nörit değişkendir, izole optik nörit bildirilmemiştir. GFAP antikorları şuan ticari olarak mevcuttur.²

CRMP5 ile ilişkili optik nöropati, genellikle paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkili gelişen nadir bir otoimmün optik nöropatidir. CRMP5 bakılması özellikle kanser tanı, tedavi ve prognozu açısından değerlidir.³⁶

Otoimmün Optik Nöropatide Tedavi ve Prognoz

Optik nörit için kabul gören temel tedavi 3 gün boyunca intravenöz (IV) metilprednizolon şeklinde uygulanan yüksek doz kortikosteroidlerdir. Ancak pratikte klinisyenler MOGAD ve NMOSD'den şüphelendiğinde bu tedaviyi 5-7 gün uzatabiliyorlar. Buna rağmen MOGAD ile ilişkili optik nörit steroid tedavisinden hızlı fayda görürken, NMOSD ile ilişkili optik nörit steroid tedavisine daha yavaş cevap verir. Uzun vadede steroid tedavisinin etkileri net olmamasına rağmen erken dönemde iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.^{1,67-69}

Steroid tedavisine rağmen istenilen sonuç alınmadığı durumlarda nöroloji ve dahiliye ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla hastaya plazmaferez veya intravenöz immunoglobulin (IVIG) gibi farklı tedaviler düşünülmelidir.⁷⁰ Plazmaferez, demiyelinizan hastalıklarda kullanılmasına rağmen, etkinliğini kanıtlayacak büyük çalışmalar henüz yapılmamıştır. Ancak yapılan sınırlı sayıda retrospektif çalışmalarda, NMOSD ile ilişkili ON vakalarında ilk 7 gün plazmaferez tedavisinin geç dönem tedaviden daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür. Böylelikle NMOSD ile ilişkili, özellikle tanısı doğrulanmış AQP4 seropozitif optik nörit vakalarında erken dönem vizyon kaybı veya 5 gün yüksek IV kortikosteroid tedavisinin ardından hastalara plazmaferez tedavisi önerilir.^{1,71} Akut ve kronik optik nörit vakalarında IV immünoglobulinlerin etkinliğini gösteren çalışmaların varlığı kadar faydasının olmadığını ifade eden çalışmalarda mevcuttur.⁷² Buna rağmen özellikle şiddetli optik nörit olan hastalarda kortikosteroid ile beraber kullanıldığında daha iyi sonuç alındığı gösterilmiştir. Bir başka kullanım alanı plazmaferez alamayan, tekrarlayan optik nörit hastalarında alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir.^{1,73}

Farklı tedavi tercihlerine rağmen, tipik ve atipik ON prognozu birbirinden ayrılır. Genellikle atipik nöropati daha agresif ve tedaviye cevabı daha kötüdür.⁵³ Özellikle NMOSD'nin prognozu kötü olduğundan hastaya akut dönemde IV yüksek doz steroid başlanmalı ve ek olarak optik nörit atağının ilk 7 gününde plazmaferez planlanmalıdır. Daha sonra idame tedavisinde FDA onaylı monoklonal antikorlar (rituximab) immünoterapötik ajanlar ile tedavi verilebilir.⁷⁴ Ancak MOGAD ON steroid tedavisine daha hızlı yanıt veriyor. Görsel sonuçları NMOSD'ye göre daha iyidir. Tedavisinde ek olarak nükslerin engellenmesi için tocilizumab veya IVIG gibi tedavilerin uzun süre kullanılması gerekebilir. Hem NMOSD hem de MOGAD' ta yeni tedavi modelleri araştırılıyor. NMOSD için eculizumab, inebilizumab ve satralizumab gibi ajanlar FDA onayı alırken; MOGAD için rozanolixizumab ve satralizumab gibi seçenekler araştırma aşamasındadır.⁷⁵

Optik nörit ile gelişen görsel kayıpta tedaviden bağımsız olarak çoğunlukla bir ay içinde iyileşme görülür. Ancak uzun ve kısa vadede prognozlar arasında farklılıklar mevcuttur. Bunun temel sebepleri optik nörit alt tiplerinin tedaviye verdikleri farklı yanıt ile beraber, yaş, cinsiyet, ırk ve genetik yapılarıdır.⁷¹

Sonuç

Otoimmün optik nöropati ileri tanı ve tedaviye rağmen halen vizyon kaybıyla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Dolayısıyla tanı ve tedavi protokollerin geliştirilmesi ile

beraber bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):89-100.
2. Bhatti MT, Chen JJ, Danesh-Mayer HV, et al. Neuro-ophthalmology. *Am Academy Ophthalmol.* 2023;131-133.
3. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Survey Ophthalmol.* 2019;64(6): 770-779.
4. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and management. Elsevier; 2018;145-146.
5. Goodwin J. Autoimmune optic neuropathy. *Neurol Neurosci Rep.* 2006;6(5):396-402.
6. Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):539-545.
7. Kezuka T, Usui Y, Goto H. Analysis of the pathogenesis of experimental autoimmune optic neuritis. *J Biomedicine and Biotechnol.* 2011;2011:294046.
8. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol.* 2009;256:305-319.
9. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014;13:83-99.
10. Roed H, Frederiksen J, Langkilde A, Sorensen TL, Lauritzen M, Sellebjerg F. Systemic T-cell activation in acute clinically isolated optic neuritis. *J Neuroimmunol.* 2005;162: 165-172.
11. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkil KA, et al. Visual recovery following acute optic neuritis: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol.* 2004;251:996-1005.
12. Klistorner A, Arvind H, Garrick R, Yiannikas C, Paine M, Graham SL. Remyelination of optic nerve lesions: spatial and temporal factors. *Mult Scler.* 2010;16:786-795.
13. Felts PA, Baker TA, Smith KJ. Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J Neurosci.* 1997; 17:7267-7277.
14. 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;63:964-968.
15. Nakao Y, Yamamoto H, Arimura E, et al. Clinical features of anti-aquaporin 4 antibody-positive optic neuritis in Japanese. *Neuro-Ophthalmol Japan.* 2008;25(3):327-342.
16. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20:762-772.
17. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain.* 2007; 130(5):1194-1205.
18. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology.* 2017;90:103-110.
19. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol.* 2016;73(11):1297-1307.

20. Shu Y, Long Y, Chang Y, et al. Brain immunohistopathology in a patient with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25:1-6.
21. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):137-145.
22. Huang TL, Wang JK, Chang PY, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: from basic research to clinical perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7908.
23. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815.
24. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:412-418.
25. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102428.
26. Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in myasthenia gravis and neuromyelitis optica. *Front Immunol*. 2017;8:1785.
27. Thabab MM, D S, Pranov R, Moulitej MMV, Ramesh A, Kadiravan T. Neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(14):1722-1726.
28. Lourenço de Medeiros C, Colares Lessa VC, Rodrigues Prata ML, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and systemic lupus erythematosus: a case series from a university center. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(3):256-260.
29. Ganaraja VH, Subasree R, Netravathi M. Familial neuromyelitis optica and Sjogren's overlap syndrome-a rare case report. *Neurol India*. 2022;70(3):1191-1193.
30. Lin J, Zhang J, Liu X, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder coexisting with ankylosing spondylitis: a case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;40:101979.
31. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15: 89-102.
32. Takai Y, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Front Neurol*. 2023;14:1209749.
33. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):268-282.
34. Lin TY, Asseyer S, Buenrostro GS, et al. Neuro-ophthalmological presentation of optic neuritis in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022;239(11):1305-1314.
35. Kezuka T, Ishikawa H. Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(2):101-108.
36. Yan R, Mao Y, Zeng H, et al. Collapsin response mediator protein 5-associated optic neuropathy: clinical characteristics, radiologic clues, and outcomes. *Front Neurol*. 2023;14:1163615.
37. Cohen DA, Bhatti MT, Pulido JS, et al. Collapsin response-mediator protein 5-associated retinitis, vitritis, and optic disc edema. *Ophthalmology*. 2020;127:221-229.
38. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol*. 2003;54:38-50.
39. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016; 73(11): 1297-1307.
40. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309.
41. Jia N, Wang J, He Y, Li Z, Lai C. Isolated optic neuritis with positive glial fibrillary acidic protein antibody. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):184.
42. Almarzouqi SJ, Morgan ML, Carvounis PE, Lee AG. Autoimmune-related retinopathy and optic neuropathy accompanied by anti-GAD antibodies. *Neuroophthalmology*. 2015;39(4):195-200.
43. Oyama Y, Burt RK, Thirkill C, Hanna E, Merrill K, Keltner J. A case of autoimmune-related retinopathy and optic neuropathy syndrome treated by autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *J Neuroophthalmol*. 2009;29(1):43-49.
44. Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, He S, Lu Y, Heckenlively JR. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4): 390-397.
45. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: Relationship to visual performance. *Brain*. 2002;125:812-822.
46. Miller DH, Newton MR, Van der Poel JC, et al. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology*. 1988;38:175-179.
47. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:470-482.
48. Zhao S, Xu QG, Zhu J, et al. Acute bilateral optic neuritis in active ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(20):2821-2822.
49. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014;71:276-283.
50. Bonhomme GR, Waldman AT, Balcer LJ, et al. Pediatric optic neuritis: Brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:881-885.
51. Lambe J, Murphy OC, Saidha S. Can optical coherence tomography be used to guide treatment decisions in adult or pediatric multiple sclerosis?. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:9.
52. Graves JS, Chohan H, Cedars B, et al. Sex differences and subclinical retinal injury in pediatric-onset MS. *Mult Scler*. 2017;23:447-455.
53. Jamali Dogahe S, Pakravan P, Pakravan M. Acute optic neuritis: an update on approach and management. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18(4):433-440.
54. Xu SC, Kardon RH, Leavitt JA, Flanagan EP, Pittock SJ, Chen JJ. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. *Neurology*. 2019;92:527-535.
55. Manogaran P, Hanson JV, Olbert ED, et al. Optical Coherence Tomography and Magnetic Resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):1894.
56. Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, Stefanidou M, Asproudis I. The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Doc Ophthalmol* 2021;142:283-292.

57. Stunkel L, Kung NH, Wilson B, McClelland CM, Van Stavern GP. Incidence and causes of overdiagnosis of optic neuritis. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:76-81.
58. Mittal A, Baig IF, Merchant AG, Chen JJ, Choi JJ, Goldberg A, et al. Sjogren disease and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2021;41:48-50.
59. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:447-458.
60. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11:535-544.
61. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012;9:14.
62. Hachon Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol.* 2018;75:478-487.
63. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOGIgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation.* 2016;13:282.
64. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodypositive optic neuritis: clinical characteristics, radiologic clues, and outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:8-15.
65. Juryńczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOGantibody disease: a UK study. *Brain.* 2017;140(12):3128-3138.
66. Marignier R, Hachon Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20:762-772.
67. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992;326: 581-588.
68. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13:280.
69. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016;79:206-216.
70. Wilhelm H, Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:616-625.
71. Hickman SJ, Petzold A. Update on optic neuritis: an international view. *Neuroophthalmol.* 2021;46:1-18.
72. Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol.* 2008;15:1163-1167.
73. Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102325.
74. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: State-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:493-506.
75. Moheb N, Chen JJ. The neuro-ophthalmological manifestations of NMOSD and MOGAD-a comprehensive review. *Eye (Lond).* 2023;37:2391-2398.



Uzm. Dr. Halit Öcal

1987 yılında Van'da doğdum. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nden mezun oldum. 2017-2021 yılları arasında aynı üniversitenin Göz Hastalıkları ABD'nde araştırma görevlisi olarak çalıştım. Ocak 2022 yılı itibariyle uzman doktor unvanını alarak Van SBÜ Eğitim ve Araştırma hastanesinde çalışmaya başladım. Evli ve iki çocuk babası olup Van'da çalışmaya devam etmekteyim.