

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 98

AQP4+ Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru ile İlişkili Hastalıkta Gebelik ve Hastalık Aktivitesi: Çok Merkezli Bir Türk Kohort Çalışması**Pregnancy and Disease Activity in AQP4+ Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: A Multicenter Turkish Cohort**

İD Cihat UZUNKÖPRÜ¹, **İD** Melike ÇAKAN², **İD** Sedat ŞEN³, **İD** Ayşe ALTINTAŞ⁴, **İD** Sena Destan BÜNÜL⁵
İD Gülşen AKMAN DEMİR⁶, **İD** Belgin Petek BALCI⁷, **İD** Esra GÜRSOY⁸, **İD** Gökhan ARSLAN⁹, **İD** Rabia KOÇ¹⁰
İD Tuncay GÜNDÜZ¹¹, **İD** Haluk GÜMÜŞ¹², **İD** Nazire Pınar ACAR ÖZEN², **İD** Onur Can ZAIM¹³, **İD** Mehmet Fatih YETKİN¹⁴
İD Cavit BOZ¹⁵, **İD** Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK¹⁶, **İD** Mesrur KÖSEOĞLU¹⁷, **İD** Sibel GÜLER⁸, **İD** Nur YÜCEYAR¹⁸
İD Serhan SEVİM¹⁹, **İD** Serkan DEMİR²⁰, **İD** Murat TERZİ³, **İD** Ömer Faruk TURAN¹⁰, **İD** Hüsnü EFENDİ⁵, **İD** Yeşim BECKMANN¹
İD Rana KARABUDAK², **İD** Murat KÜRTÜNCÜ¹¹, **İD** Aslı TUNCER²

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁵Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye⁶İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye⁹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye¹⁰Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye¹¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye¹²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye¹³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye¹⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye¹⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye¹⁶Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye¹⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye¹⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye¹⁹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye²⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Gebeliğin akuaporin-4 antikoru pozitif nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalıkta (MOGAD) relaps aktivitesi ve engellilik progresyonu üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, gebeliğin AQP4-Ab+ NMOSD ve MOGAD'da hastalık aktivitesi ve engellilik üzerindeki etkisini değerlendirmeyi ve bu iki hastalığın obstetrik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Retrospektif, uzunlamasına, çok merkezli bir çalışmada 71 kadının (AQP4-Ab+ NMOSD: 55; MOGAD: 16) verileri analiz edildi. Gebelik ile ilişkili zaman noktaları boyunca (gebelik öncesi, gebelik sırası, postpartum dönem) Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) ve yıllık relaps oranındaki (ARR) uzunlamasına değişimleri değerlendirmek için doğrusal karma etkili modeller kullanıldı.

Bulgular: Genişletilmiş engellilik durum ölçeği (EDSS) gebelik sırasında stabil kaldı, ancak her iki grupta da son izlemde arttı (NMOSD için

p=0,002, MOGAD için p=0,042). AQP4-Ab+ NMOSD hastalarında gebelik öncesi ARR'nin daha yüksek olması ve anne yaşının daha genç olması, postpartum dönemde daha fazla engelliliği öngörürken; MOGAD hastalarında gebelik öncesi ARR, sonraki dönemde EDSS'de kötüleşme ile ilişkililiydi. Her iki grupta da gebelikle ilişkili dönemler arasında ARR'de anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Obstetrik komplikasyonlar nadirdi. Her iki grupta da düşük oranları azdı (AQP4-Ab+ NMOSD: %1,8, MOGAD: %6,2) ve majör neonatal anormallik saptanmadı.

Sonuç: Gebelik, relaps oranında artış ile ilişkili değildi; ancak hem NMOSD hem de MOGAD'da, özellikle gebelik öncesi hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda, gebeliği uzun dönemde EDSS'de kötüleşme izledi. Obstetrik sonuçlar genel olarak olumluydu.

Anahtar Sözcükler: Engellilik progresyonu, gebelik, miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu, yıllık relaps oranı

Cite this article as: Uzunköprü C, Cakan M, Şen S, Altıntaş A, Bünül SD, Akman Demir G et al. Pregnancy and Disease Activity in AQP4+ Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: A Multicenter Turkish Cohort. Arch Neuropsychiatry 2026;63:642–647. doi: 10.29399/npa.29518

Yazışma Adresi: Cihat Uzunköprü, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karabağlar, İzmir, Türkiye • **E-posta:** cihatuzunkopru@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.07.2026, **Kabul Tarihi:** 01.09.2026, **Yayın Tarihi:** 24.10.2026

© Türk Nöropsikiyatri Derneği • Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

ABSTRACT

Introduction: The impact of pregnancy on relapse activity and disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) has not been fully clarified. In this study, we aimed to evaluate the impact of pregnancy on disease activity and disability in AQP4-Ab+ NMOSD and MOGAD and also to assess the effect of these two disorders on obstetric outcomes.

Methods: A retrospective longitudinal multicenter study of 71 women (AQP4-Ab+ NMOSD: 55; MOGAD: 16) were analyzed. Linear mixed-effects models were used to assess longitudinal changes in Expanded Disability Status Scale (EDSS) and annualized relapse rate (ARR) across pregnancy-related time points (pre-pregnancy, during pregnancy, postpartum).

Results: Expanded disability status scale (EDSS) remained stable during pregnancy but increased at last follow-up for both groups (for NMOSD

$p=0.002$, for MOGAD $p=0.042$). Higher pre-pregnancy ARR and younger maternal age predicted greater postpartum disability in AQP4-Ab+ NMOSD patients, while for MOGAD patients, pre-pregnancy ARR was associated with later EDSS worsening. No significant change in ARR was observed across pregnancy-related periods in either group. Obstetric complications were rare. Miscarriage rates were low in both groups (AQP4-Ab+ NMOSD: 1.8%, MOGAD: 6.2%), with no major neonatal abnormalities.

Conclusion: Pregnancy was not associated with an increased relapse rate but was followed by long-term EDSS worsening in both NMOSD and MOGAD, particularly in patients with high pre-pregnancy disease activity. Obstetric outcomes were generally favorable.

Keywords: annualized relapse rate, disability progression, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, neuromyelitis optica spectrum disorder, pregnancy

Öne Çıkan Noktalar

- Gebelik, NMOSD veya MOGAD'da relaps oranlarını artırmadı.
- Engellilik gebelik sırasında stabil kaldı, ancak postpartum dönemde kötüleşti.
- Gebelik öncesi yüksek relaps oranı, her iki grupta da sonraki engellilik gelişimini öngördü.
- Obstetrik sonuçlar olumlu olmakla birlikte sezaryenle doğum oranları yüksekti.

GİRİŞ

Akuaaporin-4 antikoru pozitif nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (AQP4-Ab+ NMOSD) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık (MOGAD), öncelikle optik sinirleri ve omuriliği etkileyen, merkezi sinir sisteminin nadir görülen, antikor aracılı demiyelinizan hastalıklarıdır (1). AQP4-Ab+ NMOSD, özellikle 30 yaş civarında, kadın/erkek oranının 9:1'e kadar ulaşmasıyla belirgin bir kadın predominansı gösterir. MOGAD'da cinsiyet dağılımı daha dengeli olmakla birlikte, erişkin başlangıçlı olgularda kadınlar yine de biraz daha sık etkilenir (2). Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülürken, NMOSD sıklıkla daha ileri yaştaki kadınlarda ortaya çıkar; ancak hastaların yaklaşık yarısı 40 yaşından önce tanı alır. Her iki hastalığın da üreme çağındaki kadınları sıklıkla etkilemesi nedeniyle, hem hastalık aktivitesi hem de gebelik sonuçları açısından gebelik etkileşimleri önemli klinik değerlendirmeleri gerektirir (3,4).

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu hastalarında gebelik, obstetrik komplikasyonların daha sık görülmesi ve özellikle postpartum dönemde relaps riskinin artması nedeniyle yüksek riskli kabul edilir (5). Ayrıca, NMOSD hastalarının %20'sinden fazlasında eşlik eden otoimmün hastalıklar bulunur ve bu durum gebelik sonuçlarını daha da olumsuz etkileyebilir (6). Buna karşılık, MOGAD'da gebeliğin etkisine ilişkin veriler sınırlıdır ve riskin boyutu konusunda bir uzlaşıya varılmamıştır. Bununla birlikte, her iki hastalıkta da engelliliğin esas olarak relapslara bağlı olduğu dikkate alındığında, gebelik sırasındaki kırılganlık hem hastalık aktivitesi hem de gebelik dönemindeki tedavi kısıtlamaları nedeniyle artmaktadır. Bu güçlükler, klinik karar verme süreçlerine rehberlik etmek ve perinatal yönetimi iyileştirmek için daha fazla araştırmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Bu çok merkezli çalışma, NMOSD ve MOGAD hastalarında gebeliğin, gebelik ve postpartum dönem boyunca relaps aktivitesi ve engellilik progresyonu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Buna paralel olarak, bu hastalıkların obstetrik komplikasyonlar, doğum özellikleri ve yenidoğan sağlığı dâhil olmak üzere gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmektedir.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif, uzunlamasına, çok merkezli çalışma, Türk Nöroloji Derneği Nöroimmünoloji Çalışma Grubu koordinasyonunda yürütüldü. Veriler, Türkiye'nin farklı bölgelerindeki 17 merkezden toplandı. Her merkez, klinik ve demografik bilgileri kendi kurumsal hasta veri tabanından veya elektronik tıbbi kayıt sisteminden elde etti. Tüm veriler analiz için birleştirilmeden önce anonimleştirildi. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu için 2015 Uluslararası Uzlaşma Tanı Kriterlerini ve MOGAD için 2023 Uluslararası MOGAD Paneli tarafından önerilen kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dâhil edildi (1,7). Relapslar, en az 24 saat süren yeni nörolojik belirtilerin ortaya çıkması veya mevcut nörolojik belirtilerin kötüleşmesi olarak tanımlandı. Dört hafta içinde ortaya çıkan herhangi bir yeni belirti, aynı atağın bir parçası olarak kabul edildi. Engellilik progresyonunu izlemek amacıyla Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) puanları, yalnızca tanı sonrası ilk gebelik için dört zaman noktasında analiz edildi: konsepsiyon öncesi (başlangıç; konsepsiyondan önceki üç ay içinde), gebelik sırası (gebelik sırasında ölçülen en yüksek EDSS puanı), postpartum birinci yıl ve en son izlem (doğum sonrası birinci ve ikinci yıllar arasındaki en yüksek EDSS puanı). Yıllık relaps oranı (ARR) analizi için tanı sonrası ilk gebelik esas alınarak üç dönem tanımlandı: konsepsiyondan önceki bir yıl (gebelik öncesi), gebelik süresi ve postpartum bir yıl.

Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2023/350).

Hasta Özellikleri

Çalışmada, tanı sonrasında gerçekleşen gebeliklerin hastalık sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu nedenle, yalnızca tanı sonrasında en az bir gebelik öyküsü bulunan kadın hastalar dâhil edildi. Seronegatif NMOSD'si, eşlik eden başka otoimmün hastalıkları, gebelik sonuçlarını bağımsız olarak etkileyebilecek obstetrik durumları veya eksik/tutsuz tıbbi kayıtları bulunan hastalar dışlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler R sürüm 4.4.1 kullanılarak gerçekleştirildi.

Analizler, en az bir gebelik yaşamış AQP4-Ab+ NMOSD ve MOGAD hastaları için ayrı ayrı yapıldı. Demografik veriler (mevcut yaş, ilk belirti yaşı, ilk gebelik yaşı ve hastalık süresi) medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Her tanı grubu (NMOSD ve MOGAD) için, EDSS'nin bağımlı değişken, zaman noktasının sabit etki ve birey içi korelasyonu hesaba katmak üzere hasta kimlik numarasının rastgele kesişim terimi olarak tanımlandığı bir doğrusal karma etkili model (LMM) kuruldu. Gebelik sırasındaki anne yaşı ve konsepsiyon öncesi ARR, kovaryatlar olarak modele dâhil edildi. Modeller, sabit etkiler için Satterthwaite yaklaşımıyla hesaplanan serbestlik dereceleri kullanılarak, kısıtlı maksimum olabilirlik yöntemiyle tahmin edildi.

EDSS'nin zaman içindeki seyrini görselleştirmek için hem kutu grafikleri hem de LMM'lerden elde edilen tahmini marjinal ortalamalar kullanıldı. Marjinal tahminler ve %95 güven aralıkları elde edilerek grafiklere aktarıldı; bireysel EDSS değerleri ile modele dayalı tahminler üst üste gösterildi.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmaya AQP4-Ab+ NMOSD (n=55) veya MOGAD (n=16) tanılı toplam 71 kadın dâhil edildi. Gruplar arasında belirti başlangıç yaşı ve ilk gebelik yaşı açısından anlamlı fark gözlenmedi. Ancak ilk gebelik öncesindeki hastalık süresi, NMOSD grubunda MOGAD grubuna göre daha uzundu [9 (5–17) ve 5 (3,5–8); p=0,02] (Tablo 1).

Gebeliğin Hastalık Aktivitesine Etkisi

Doğrusal karma etkili modele göre, gebelik sırasındaki düzeltilmiş ortalama EDSS her iki grupta da başlangıç değerinden anlamlı olarak farklı değildi: NMOSD'de 2,0'a karşı 1,6 (p=0,4) ve MOGAD'da 1,4'e karşı 1,0 (p=0,6) (Tablo 2). Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu kohortunda ortalama EDSS, postpartum birinci yılda 2,2'ye (p=0,07), son izlemde ise 2,5'e (p=0,002) yükselerek uzun dönemde anlamlı bir artış gösterdi. İlk gebelik yaşının daha genç olması ve gebelik öncesi ARR'nin daha

yüksek olması, postpartum dönemde EDSS'de daha fazla kötüleşme ile bağımsız olarak ilişkili olmaya devam etti (her ikisi için p <0,001). Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık kohortunda düzeltilmiş ortalama EDSS, postpartum birinci yılda 1,6'ya (p=0,1), son izlemde ise 1,8'e (p=0,04) yükseldi. İlk gebelik yaşı EDSS değişimiyle ilişkili değildi (p=0,3); buna karşılık, gebelik öncesi ARR'nin daha yüksek olması, izlemde daha yüksek EDSS ile güçlü biçimde ilişkiliydi (p <0,001) (Şekil 1).

Tablo 3'te sunulduğu üzere, LMM'ye göre her iki tanı grubunda da gebelikle ilişkili zaman noktaları arasında ARR'de anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. İlk gebelik yaşı ve başlangıç EDSS'si, ARR ile anlamlı olarak ilişkili değildi (Şekil 2).

Hastalığın İlk Gebeliğe Etkisi

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu grubunda bir hasta (%1,8), tanı sonrası ilk gebeliğinde spontan düşük yaşadı; başka bir hastada ise 36+2. haftada preterm doğum eylemi gelişti ve düşük doğum ağırlıklı bir bebek doğdu. Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık grubunda bir hastada 36+4. haftada preterm doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığı görülürken, başka bir hastanın yenidoğanında neonatal sarılık saptandı. Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık grubunda bir (%6,2) spontan düşük bildirildi. Belirtilen komplikasyonlar dışında gebelikle ilişkili başka komplikasyon gözlenmedi.

Medyan gebelik süresi her iki hastalık grubunda da 38 haftaydı [NMOSD: 38 (IQR: 38–39), MOGAD: 38 (IQR: 37–39)]. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu grubundaki gebeliklerin 32'sinde (%58,2), MOGAD grubundakilerin ise 11'inde (%68,8) sezaryenle doğum gerçekleştirildi.

Tedavi Verileri

Her iki kohortta da gebelik sırasında akut relapsların yönetiminde temel tedavi yöntemi intravenöz metilprednizolondu; relaps yaşayan 11 NMOSD hastasının tamamına ve iki MOGAD hastasına uygulandı. Bir NMOSD hastasına intravenöz metilprednizolona ek olarak plazma değişimi de uygulandı. Gebelik sırasında hiçbir hastaya intravenöz immünoglobulin, ekulizumab veya başka bir tedavi eskalasyonu uygulanmadı.

Konsepsiyon öncesinde her iki grupta da en sık reçete edilen immünsüpresan azatiyoprindi; NMOSD hastalarının %55,8'ine ve

Tablo 1. Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

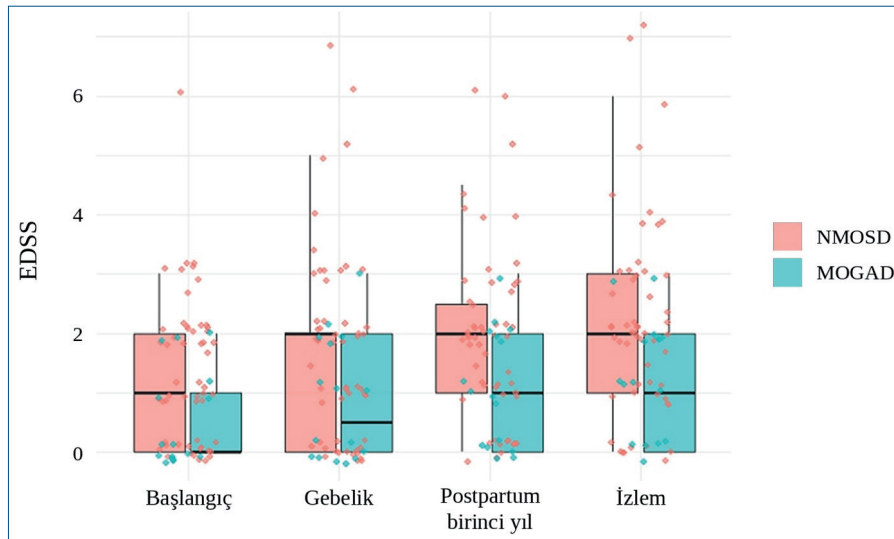
Özellik	AQP4-Ab+ NMOSD (n=55)	MOGAD (n=16)	p
Hastalık başlangıç yaşı	28 (23–33)	28 (24–31)	0,9
İlk gebelik yaşı	34 (30–39)	33 (29–36)	0,6
Gebelik öncesi hastalık süresi (yıl)	9 (5–17)	5 (3,5–8)	0,02*

İstatistiksel karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Değerler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. *0,05'in altındaki p değerleri kalın yazı ile gösterilmiştir.

Tablo 2. Gebelikle ilişkili dört farklı zaman noktasında düzeltilmiş ortalama EDSS puanları

	Zaman noktası	Düzeltilmiş ortalama	%95 GA	p değeri (başlangıca göre)
NMOSD	Başlangıç	1,6	0,9 – 2,3	
	Gebelik	2,0	1,3 – 2,8	0,4
	Postpartum 1. yıl	2,2	1,5 – 3,0	0,07
	İzlem	2,5	1,8 – 3,3	0,002
MOGAD	Başlangıç	1,0	0,4 – 1,7	
	Gebelik	1,4	0,8 – 2,1	0,6
	Postpartum 1. yıl	1,6	1,0 – 2,3	0,1
	İzlem	1,8	1,1 – 2,4	0,042

Değerler, ilk gebelik yaşı ve gebelik öncesi ARR'ye göre düzeltilmiş doğrusal karma etkili modellerden elde edilmiştir. P değerlerine, her grup için üç karşılaştırma üzerinden Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. GA: güven aralığı.

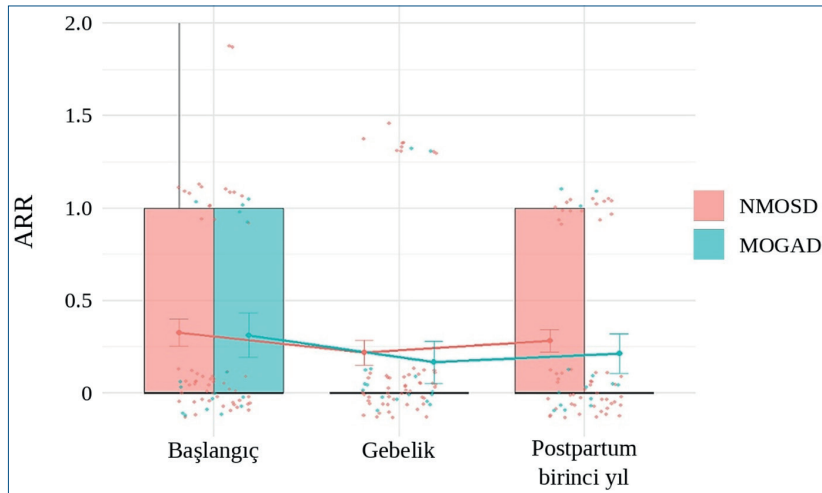


Şekil 1. Hastalık gruplarına göre dört zaman noktasındaki (başlangıç, gebelik, postpartum birinci yıl ve son izlem) EDSS puanlarının kutu grafikleri. AQP4-Ab+ NMOSD ve MOGAD'da gebelikle ilişkili zaman noktalarında engellilikteki değişimler. Kutu grafikleri; başlangıçta, gebelik sırasında, postpartum birinci yılda ve son izlemdeki Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) puanlarını hastalık grubuna göre göstermektedir. Bireysel veri noktaları kutu grafiklerinin üzerine eklenmiştir (EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği; NMOSD: nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu; MOGAD: miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık).

Tablo 3. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu ve MOGAD gruplarında düzeltilmiş ortalama yıllık relaps oranları (ARR)

		Düzeltilmiş ortalama ARR	%95 GA	İkili karşılaştırma	p değeri
NMOSD	Gebelik öncesi	0,20	0,05 ile 0,35	Gebelik öncesi ile gebelik	>0,05
	Gebelik	0,20	0,05 ile 0,35	Gebelik öncesi ile postpartum	>0,05
	Postpartum	0,24	0,08 ile 0,40	Gebelik ile postpartum	>0,05
MOGAD	Gebelik öncesi	0,23	-0,05 ile 0,52	Gebelik öncesi ile gebelik	>0,05
	Gebelik	0,21	-0,08 ile 0,49	Gebelik öncesi ile postpartum	>0,05
	Postpartum	0,25	-0,06 ile 0,56	Gebelik ile postpartum	>0,05

Düzeltilmiş ortalamalar, ilk gebelik yaşı ve başlangıç EDSS'si kontrol edilerek oluşturulan doğrusal karma etkili modellerden elde edilmiştir. İkili karşılaştırmalara Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.



Şekil 2. Dönemlere ve hastalık gruplarına göre yıllık relaps oranları. AQP4-Ab+ NMOSD ve MOGAD'da gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve gebelik sonrasında yıllık relaps oranları. Yıllık relaps oranları, gebelik öncesi başlangıç dönemi, gebelik dönemi ve postpartum birinci yıl için hastalık grubuna göre sunulmuştur. Bireysel hasta değerleri ve grup düzeyindeki tahminler gösterilmiştir (ARR: yıllık relaps oranı; NMOSD: nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu; MOGAD: miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık).

MOGAD hastalarının %42,9'una uygulanmıştı. Rituksimab, NMOSD hastalarının %21,1'inde ve MOGAD hastalarının %21,4'ünde kullanılırken, oral kortikosteroidler sırasıyla %23,1 ve %35,7 oranında reçete edilmişti. Konsepsiyon öncesi dönemde hiçbir hasta mikofenolat mofetil, ekulizumab, tosilizumab veya siklofosamid almamıştı. Tedavi değişikliğine ilişkin verisi bulunan 40 NMOSD hastasının 31'i (%77,5), önceden belirlenmiş bir plana göre, konsepsiyondan medyan üç ay önce (IQR: 2-4) immünoterapiyi kesmişti; kalan dokuz hasta (%22,5) ise gebeliğin doğrulanmasının ardından tedaviyi bırakmıştı. MOGAD grubunda beş hastanın konsepsiyon öncesi tedavi öyküsüne ulaşılabildi;

bu hastaların dördü (%80), konsepsiyondan medyan iki ay önce (IQR: 1-4) tedaviyi planlı biçimde kesmişti.

Gebelik sırasında, verisi bulunan 19 NMOSD hastasının 12'si (%63,2) herhangi bir immünsüpresif tedavi almamıştı. Dört hasta (%21,0) düşük doz oral kortikosteroid, üç hasta (%15,8) ise azatiyoprin ile tedavi edilmişti. Buna karşılık, verisine ulaşılabilen beş MOGAD hastasından biri (%20) düşük doz kortikosteroid alırken, kalan dört hasta (%80) herhangi bir tedavi almamıştı. Her iki grupta da gebelik sırasında biyolojik ajanlar veya yüksek riskli immünsüpresanlarla tedavi edilen hasta yoktu.

TARTIŞMA

Multipl sklerozda (MS) gebelik ve postpartum dönemin relapslar üzerindeki etkisine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (8). Çeşitli çalışmalardan elde edilen yeni veriler, NMOSD'de ve daha yakın zamanda MOGAD'da gebelik sonuçlarını tanımlamıştır (9). Bu çalışmaların büyük çoğunluğu öncelikle relaps oranlarına odaklanmıştır. Bu çalışmada, relaps verilerinin ötesine geçerek gebelik ve postpartum dönemin hem AQP4-Ab+ NMOSD hem de MOGAD'da EDSS ile ölçülen engellilik progresyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Ek bir amaç, bu hastalıkların gebeliğin seyri, doğum yöntemi, gebelik süresi ve fetal/neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir. Bu çalışma, metodolojik olarak hastalık tanısını izleyen ilk gebelik ve bunu izleyen postpartum dönem ile sınırlandırıldı.

Önceki çalışmalarda gebelikle ilişkili ataklar için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Wang ve arkadaşları daha düşük gestasyonel yaşı, yetersiz immünoterapiyi ve yüksek anti-AQP4 titrelerini risk faktörleri olarak bildirirken (10), Shimizu ve arkadaşları yakın dönemde geçirilen relapslar ve immünsüpresyonun azaltılmasıyla riskin arttığını saptamıştır (11). Kim ve arkadaşlarına göre tedavinin kesilmesi artmış riskle ilişkiliyken, ritüksimab koruyucuydu (12). Collongues ve arkadaşları, immünoterapinin özellikle AQP4-Ab pozitif hastalarda gebelik ve postpartum dönemde relaps riskini azalttığını göstermiştir; olgu sayıları sınırlı olmakla birlikte, tedavi almayan MOG-Ab veya çift seronegatif olgularda relaps gözlenmemiştir (13). Çalışmamız, hem AQP4-Ab+ NMOSD hem de MOGAD gruplarında ilk gebelik yaşının ve başlangıç EDSS'sinin farklı dönemlerdeki yıllık relaps oranı (ARR) üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda postpartum birinci yıldaki EDSS puanları hem konsepsiyon öncesi hem de gebelik sırasındaki zaman noktalarına göre daha yüksekti. AQP4-Ab+ NMOSD hastalarında, ilk gebelikte anne yaşının daha genç olması ve gebelik öncesi ARR'nin daha yüksek olması, postpartum dönemde daha fazla engelliliğin anlamlı öngördürücüleri idi. Bu bulgular, gebelik sırasında EDSS puanlarının stabil kaldığını, ardından postpartum dönemde kötüleştiğini bildiren Huang ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur (5). Benzer şekilde Wang ve arkadaşları, AQP4-Ab+ NMOSD hastalarında konsepsiyondan önceki yıla kıyasla hem gebelik hem de postpartum dönemde EDSS değerlerinde artış gözlemlenmiştir (10).

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastaların ve izlem dönemlerindeki EDSS puanları, başlangıç EDSS'sine kıyasla istatistiksel olarak daha yüksekti. AQP4-Ab+ NMOSD hastalarından farklı olarak, yalnızca gebelik öncesi ARR daha ağır engelliliği öngördü. Önceki çalışmalar öncelikle ARR'ye odaklanmış olup EDSS verileri sınırlıdır. Özellikle MOGAD hastalarında uzunlamasına EDSS analizinin dâhil edilmesi, bu çalışmanın yenilikçi bir yönünü oluşturmaktadır.

Her iki kohortta da gebelikle ilişkili dönemler boyunca ARR stabil kalmasına rağmen, postpartum ve izlem dönemlerinde EDSS puanlarının anlamlı olarak artması, relaps sıklığı ile engellilik progresyonu arasında belirgin bir ayrışma ortaya koymuştur. Bu ayrışma, gebeliğin tetiklediği daha ağır relaps fenotiplerinin ortaya çıkmasını veya bu dönemde relapslardan sonra iyileşmenin yetersiz kalmasını yansıtabilir; bu durum, tedavi kısıtlamalarına ya da gebelik ve lohusalıkla ilişkili fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir.

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu grubunda genel popülasyonda bildirilen oranlara (yaklaşık %15) (14) kıyasla düşük spontan düşük oranları gözlemledik; bu bulgu risk artışı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum, tanı sonrası gebeliklerin daha yakın tıbbi izlemiyle açıklanabilir. Bu bulgu, AQP4-Ab+ NMOSD hastalarında spontan düşük oranlarını %11 ile %13 arasında bildiren önceki çalışmalarla çelişmektedir (13,15-17). Kohortumuzda MOGAD hastalarındaki düşük oranı (%6,2) da genel popülasyondan daha düşüktü (14). Benzer şekilde Carra-Dalliére ve ark.,

MOGAD hastalarında %4 oranında fetal kayıp (bir düşük ve bir elektif gebelik sonlandırılması) bildirmiştir (3).

Çalışmamız her iki hastalık grubunda da yüksek sezaryen oranları ortaya koymuştur; sezaryen, NMOSD kohortundaki gebeliklerin %58,2'sinde ve MOGAD grubundakilerin %68,8'inde uygulanmıştır. Bu oranlar, Türkiye'de 2021 yılında %50-55 arasında değişen ulusal ortalamanın üzerindedir (18). Sezaryen oranlarının yüksekliği, nörolojik engelliliğe, doğum sırasında relaps gelişebileceğine ilişkin endişelere veya obstetrisyenlerin tedbir amaçlı kararlarına bağlı olabilir.

Literatürde AQP4-Ab+ NMOSD hastalarında preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon bildirilmiştir. Kohortumuzda her iki grup genelinde toplam iki olguda preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı bildirilmiş, belirgin neonatal anormallik saptanmamıştır. Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık grubunda fetal anomaliler veya sistemik neonatal patolojilere ilişkin kanıtlar sınırlılığını korumaktadır (3,19). Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık grubumuzda ayrıca bir hastada 36+4. haftada preterm doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığı görülürken, başka bir hastanın yenidoğanında neonatal sarılık saptanmıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, çalışma retrospektiftir ve eksik veriler telefon görüşmeleri veya e-postalar yoluyla toplanmıştır. İkincisi, emzirme verileri mevcut değildi. Üçüncüsü, çalışmada AQP4-IgG düzeyleri ölçülmediğinden antikor titreleri ile gebelik sonuçları arasında ilişki kurulamadı. Dördüncüsü, çalışmamızda gebelik sırasında çok sınırlı sayıda hasta immünsüpresif tedavi almaktaydı. Tedavi verilmemesi, gebelik sırasında relaps sıklığında artışa yol açmamış olsa da bunun uzun dönemde engellilik artışıyla ilişkisine yönelik daha fazla veriye gereksinim olduğu söylenebilir. Ayrıca bu kohortta doğum şekli tercihi katkıda bulunan etkenler sistematik olarak analiz edilmemiştir.

Sonuçlarımız, gebeliğin her iki hastalıkta da işlevsel kötüleşme üzerinde uzun dönemli bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu çok merkezli kohort, AQP4-Ab+ NMOSD ve MOGAD gruplarında gebelik ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiye dair değerli karşılaştırmalı bilgiler sunmaktadır. Her iki grupta da gebelikle ilişkili farklı zaman aralıklarında ARR değişmemiştir. Her iki hastalık grubunda gebelikle ilişkili komplikasyonlar görece az, sezaryenle doğum oranı ise yüksekti. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu ve MOGAD kohortlarının gebelikle ilişkili sonuçlarını birlikte sunan bulgularımız, mevcut literatürü desteklemekte ve genişletmektedir (9,20,21). Bu retrospektif değerlendirmenin gebelik planlayan hastalar için değerli olacağına inanıyoruz. Bulgularımız, özellikle gebelik öncesinde aktif hastalığı bulunan hastalarda, bireyselleştirilmiş konsepsiyon öncesi danışmanlığın ve yakın postpartum izlemin önemini vurgulamaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2023/350).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- CU, AT, MK; Tasarım- CU, AT, MK, YB; Denetleme- ÖFT, HE, YB, RK, MK, AT; Kaynaklar- CU, AT; Malzemeler- SD, MT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MÇ, SŞ,AA, SDB, GAD, BPB, EG, RK, TG; Analiz ve/veya Yorum- GA, HG, PAÖ, OCZ, MFY, CB; Literatür Taraması- GGÇ, MK, SG, NY, SS; Yazıyı Yazan- CU, AT, MK; Eleştirel İnceleme- TG, HG, SD, AT, MK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazılması ve/veya yayımlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

Yazım Sürecinde Üretken Yapay Zekâ ve Yapay Zekâ Destekli Teknolojilerin Kullanımına İlişkin Beyan: Bu çalışmanın hazırlanması sırasında yazarlar, karmaşık bilimsel içeriğin açıklığını ve okunabilirliğini artıracak şekilde yeniden ifade edilmesine yardımcı olmak amacıyla ChatGPT-4.0, Grammarly ve QuillBot kullanmıştır. Bu araç/ hizmetlerin kullanımının ardından yazarlar içeriği gözden geçirmiş, gerekli düzenlemeleri yapmış ve yayının içeriğine ilişkin tüm sorumluluğu üstlenmiştir.

Veri Erişilebilirliği Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, hasta verilerinin gizliliği nedeniyle açık erişime sunulmamıştır; ancak makul bir talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

KAYNAKLAR

- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177–189. [Crossref]
- Uzunköprü C, Tütüncü M, Gündüz T, Gümüş H, Şen S, Demir S, et al. The efficacy of rituximab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a real-world study from Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14158. [Crossref]
- Carra-Dallière C, Rollot F, Deschamps R, Ciron J, Vukusic S, Audoin B, et al.; on behalf of the NOMADMUS and OFSEP group. Pregnancy and post-partum in patients with myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler*. 2023;29:270–276. [Crossref]
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoil K, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). 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. [Crossref]
- Huang Y, Wang Y, Zhou Y, Huang Q, Sun X, Chen C, et al. Pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study from South China. *J Neurol Sci*. 2017;372:152–156. [Crossref]
- Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, Chitnis T, Fabian M, Sand IK, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:154–170. [Crossref]
- Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023;22:268–282. [Crossref]
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al.; Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127:1353–1360. [Crossref]
- Leite MI, Panahloo Z, Harrison N, Palace J. A systematic literature review to examine the considerations around pregnancy in women of child-bearing age with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) or aquaporin 4 neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4+ NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2023;75:104760. [Crossref]
- Wang L, Su M, Zhou Z, Zhou L, ZhangBao J, Tan H, et al. Analysis of pregnancy-related attacks in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2225438. [Crossref]
- Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguchi R, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2016;22:1413–1420. [Crossref]
- Kim S-H, Huh S-Y, Jang H, Park NY, Kim Y, Jung JY, et al. Outcome of pregnancies after onset of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2020;27:1546–1555. [Crossref]
- Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, Biotti D, Marignier R, da Silva AM, et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. *Neurology*. 2021;96:e2006–e2015. [Crossref]
- Berkay EG, Başaran S. Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiolojinin açıklanmasına yönelik yeni yaklaşımlar. [New approaches to explaining the etiology in recurrent pregnancy losses]. *J Ist Faculty Med*. 2021;84:135–144. [Crossref]
- Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V, Asgari N. Pre-pregnancy, obstetric and delivery status in women with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102252. [Crossref]
- Kim W, Kim S-H, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, Leite MI, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2012;78:1264–1267. [Crossref]
- Klawiter EC, Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez M, et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2017;89:2238–2244. [Crossref]
- Doğum İstatistikleri, 2021. In: Türkiye İstatistik Kurumu (TSİ); 2022.
- Wang L, Zhou L, ZhangBao J, Huang W, Chang X, Lu C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pregnancy-related attack and predictive risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;92:53–61. [Crossref]
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140:3128–3138. [Crossref]
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135:1834–1849. [Crossref]