

Multipl Sklerozda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Vasküler Ağın Değerlendirilmesi ve Bunun Klinik İle İlişkisi

Evaluation of the Vascular Network with Optical Coherens Tomography Angiography in Multiple Sclerosis and its Relationship with the Clinic

Birsen ULUCA KAYA¹, Semra ÖZTÜRK MUNGAN¹, Çiğdem COŞKUN², Büşra YILDIRIM², Neşe ÖZTEKİN¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA), nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı giderek artan bir tetkiktir. Multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan bu çalışma; OKTA yardımıyla retina ve optik sinirdeki vasküler etkilenmenin varlığını ve hastalık ilişkili klinik parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı amaçlar.

Yöntem: Kırk dokuz MS hastası ve 28 sağlıklı kontrolün birer gözü çalışmaya dâhil edildi. Optik koherens tomografi anjiyografi kullanılarak retina, optik sinir başı (OSB) ve foveal vasküler ölçümler yapıldı. Hasta grupta optik nörit (ON) öyküsü olmayan 23 (ON-) ve ON öyküsü olan 26 (ON+) kişi kendi aralarında ve sağlıklı grup ile retina ve OSB kanlanma parametreleri açısından kıyaslandı. Katılımcılarda OKTA kullanılarak yapılan detaylı OSB vasküler ölçümleri MS ilişkili klinik verilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Optik sinir başı vasküler değerlendirmesi için incelediğimiz parametrelerde OKTA ölçümleri hasta grubunda sağlıklı gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Ayrıca bazı retinal yüzeysel ve derin kapiller pleksus yoğunluklarında da benzer bir azalma kaydedildi. ON+ grubu ON- grubu ile karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu; ON+ grubunda sağlıklı gruba göre OSB vasküler yoğunluğunda ve bazı retinal vasküler tabaka yoğunluklarında anlamlı azalma vardı. Hastalar MS ilişkili diğer klinik parametreler ve OKTA bulguları bakımından kıyaslandığında EDSS değeri ve BOS bulguları ile OKTA verileri arasında ilişki bulunmazken atak sayısı ve hastalık yılı fazla olan, görme keskinliği azalan ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ölçümü bozukluğu olan grupta vasküler etkilenmenin anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda OSB vasküler etkilenmesinin ON öyküsü başta olmak üzere hastalık ilişkili birçok parametre ile korele olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Damar yoğunluğu, multipl skleroz, optik koherens tomografi anjiyografi, optik nörit

ABSTRACT

Introduction: Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) is an examination that is increasingly used in neurodegenerative diseases. This study in multiple sclerosis (MS) patients; It aims to reveal the presence of vascular involvement in the retina and optic nerve and its relationship with disease-related clinical parameters with the help of OCTA.

Methods: One eye of 49 MS patients and 28 healthy controls were included in the study. Retinal, optic nerve head (ONH) and foveal vascular measurements were performed using OCTA. In the patient group, 23 people without a history of optic neuritis (ON-) and 26 people with a history of optic neuritis (ON+) were compared among themselves and with the healthy group in terms of retinal and ONH blood supply parameters. Detailed ONH vascular measurements using OCTA in the participants were compared with MS-related clinical data.

Results: In the parameters we examined for ONH vascular evaluation, OCTA measurements were statistically significantly lower in the patient group than in the healthy group. In addition, a similar reduction was

noted in some retinal superficial and deep capillary plexus densities. When the ON+ group was compared with the ON- group, there was no significant difference between these two groups; There was a significant decrease in ONH vascular density and some retinal vascular layer densities in the ON+ group compared to the healthy group. In addition, while there was no correlation between EDSS value and CSF findings and OCTA data, it was observed that vascular involvement was significantly higher in the group with higher number of attacks and years of disease, decreased visual acuity, and impaired visual evoked potential (VEP) measurement.

Conclusion: In our study, it was observed that vascular involvement of the ONH was correlated with many disease-related parameters, especially the history of ON.

Keywords: Multiple sclerosis, optical coherence tomography angiography, optic neuritis, vessel density

Cite this article as: Uluca Kaya B, Öztürk Mungan S, Coşkun Ç, Yıldırım B, Öztekin N. Multipl Sklerozda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Vasküler Ağın Değerlendirilmesi ve Bunun Klinik İle İlişkisi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:332-338.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminde enflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve yaygın aksonal dejenerasyon ile seyreden bir

hastalıktır. MS genellikle genç erişkin çağda başlar (1). Optik nörit (ON) MS'nin en sık görülen göz bulgusudur (2).

Öne Çıkan Noktalar

- OKTA ile mikrovasküler hasarın erken tespiti MS'de hızlı tanı imkanı sunabilir.
- MS'te progresyon ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde OKTA'dan yararlanılabilir.
- MS'lilerde OKTA ölçümüyle OSB vasküler yoğunluğunda anlamlı düşüklük izlenmiştir.

Günümüzde MS'de optik koherens tomografi (OKT) kullanımına dair veriler artmaktadır (3). Optik koherens tomografi yardımıyla MS ve ON ilişkili akson hasarı değerlendirilebilmektedir. OKT'nin bir uzantısı olarak geliştirilen optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile; vasküler yapılar içindeki eritrositlerin hareket kontrastı saptanarak statik ve nonstatik dokular arasındaki sinyal farkı hesaplanır. Mikrovasküler ağda aynı kesit birçok kez görüntülenir, taramalar arasındaki zamansal farklar tespit edilerek üç boyutlu görüntüler elde edilir. Çekim esnasında göz hareketleri nedeniyle oluşan artefaktlar yazılımlar yardımıyla düzeltilebilir. Optik koherens tomografi anjiyografi ile parafoveal ve perifoveal bölgelerdeki yüzeysel ve derin kapiller pleksus; dış retina ve koryokapillaris gibi retina ve koroidin çeşitli katmanlarındaki mikrovasküler yapı ve optik sinir başı (OSB) perfüzyonu detaylı olarak görüntülenebilir (4-6). Optik koherens tomografi anjiyografi i.v. kontrast gerektirmeyen, non-invaziv, kolay tekrarlanabilir, kısa süreli ve ucuz bir tetkiktir (7,8).

Multipl sklerozda perfüzyon ölçümleri optik sinir harabiyetinin saptanmasını hızlandırır ve OKTA optik nöritin değerlendirilmesinde ilave bir retinal belirteç olabilir. MS'deki mikrovasküler disfonksiyonun kanıtı olarak; MS'li hastalarda saptanan retinal mikrodolaşım bozukluğu gösterilmektedir (9). Bu çalışma ile MS'deki vasküler anormalliklerin varlığını doğrulamanın yanı sıra, ON olan ve olmayan MS hastalarında OKTA bulgularının; atak sayısı, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değeri, görme keskinliği (GK) muayenesi, oligoklonal bant (OKB) varlığı, immünglobulin G (IgG) endeks pozitifliği ve genişletilmiş engellilik durum skalası (EDSS) ile ilişkisini ve MS'lilerdeki OKTA bulgularının tanısız açıdan önemini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM

30.06.2020-31.09.2020 tarihleri arasında Ankara Bilkent Hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran ve revize McDonald 2017 tanı kriterlerine göre en az bir yıldır MS tanısı olan, 18-60 yaş arası 49 hasta çalışmaya dâhil edildi. Benzer yaş aralığına sahip sağlıklı gönüllüler arasından 28 kişilik kontrol grubu seçildi.

Optik koherens tomografi anjiyografi çekimine koopere olamayacağından kognitif etkilenmesi olanlar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca son 30 günde steroid kullanımı, son 60 günde MS atakları geçirmesi, retina, fovea veya optik sinir hasarına yol açabilecek hastalık öyküsü, +3 veya -6 dioptriden fazla refraksiyon kusuru, halen ON atakları geçiriyor olması ve vasküler etkilenmeye yol açabilecek sistemik hastalıkların olması çalışmada dışlama kriterleri olarak tanımlandı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı yürütüldü. Çalışma Ankara Bilkent Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (26.03.2020/E-1-20-408) ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmamızda MS hastaları ve sağlıklı grubun OKTA verileri karşılaştırıldı. Hastalar daha önce ON geçirip geçirmemelerine göre gruplara ayrıldı; ON+, ON- ve sağlıklı grup OKTA parametreleri açısından kendi içlerinde kıyaslandı. Hastalarda EDSS değeri, toplam atak sayısı, hastalık süresi,

GK, OKB pozitifliği, IgG endeksi ve VEP sonuçları gibi parametreler ile oluşturulan alt grupların OKTA ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmamızdaki hastaların ağırlıklı olarak relapsing remitting (RRMS) alt tipinde olması ve progresif MS tanılı hasta sayımızın az olması sebebiyle hastalık alt tipleri arasında OKTA ölçümlerinin kıyaslaması yapılmadı.

Çalışmada yer alan hasta ve sağlıklı grupta deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından GK, refraksiyon değerlendirmeleri, fundus muayenesi ve göz içi basınç ölçümlerini içeren ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi görüntüleri Optovue AnjoVue® (Optovue, Inc., Fremont, CA) ile elde edildi. Optovue RTVue yazılımı sürüm 3,5 ile verilerin analizi yapıldı. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntülerinin değerlendirilmesi OKTA konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının birer gözünde OKTA ile retinal kanlanma parametreleri olan; yüzeysel tüm imaj damar dansitesi (Tİ-YDD), yüzeysel fovea damar dansitesi (F-YDD), derin tüm imaj damar dansitesi (Tİ-DDD), derin fovea damar dansitesi (F-DDD), retina tüm imaj damar dansitesi (Tİ-RDD), retina fovea damar dansitesi (F-RDD), koryokapillaris tüm imaj damar dansitesi (Tİ-KDD), koryokapillaris fovea damar dansitesi (F-KDD), koryokapillaris parafovea damar dansitesi (PAF-DD) ve koryokapillaris perifovea damar dansitesi (PER-DD) değerleri kaydedildi. Optik sinir başı kanlanma parametreleri olan; tüm imaj peripapiller damar dansitesi (Tİ-PPDD), intradisk damar dansitesi (İD-DD), peripapiller damar dansitesi (PPDD), üst yarı peripapiller damar dansitesi (ÜY-PPDD) ve alt yarı peripapiller damar dansitesi (AY-PPDD); son olarak asirikülarite endeksi (Aİ), foveal dansite (FD) ve foveal avasküler zon (FAZ) ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda, MS hastalığına bağlı retina ve optik sinir damar yoğunluğunda meydana gelen değişikliklere ilişkin tanımlayıcı ve ayrıntılı bir genel bakış sunmayı amaçladık.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi, üçlü gruplarda ise tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılım gösteren bağımlı verilerin karşılaştırılmasında eşli örnekler t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üçlü gruplarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmamızda MS tanılı 49 hasta ve 28 sağlıklı kontrolün birer gözü değerlendirildi. Çalışmaya dâhil olan olguların cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Hasta grubunun %72,2'si kadın iken, sağlıklı grubun %56,5'i erkekti. Hasta grupta yaş ortalaması $37,98 \pm 9,71$ iken, sağlıklı grupta $42,11 \pm 8,68$ 'di.

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı ve EDSS bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Başlangıç yaşı ortalama değeri 30,8; atak sayısı

Tablo 1. Multipl skleroz grubu hastalık ilişkili parametreler

	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
Başlangıç Yaşı	30,8	8,9	29	15	49
Atak Sayısı	3,4	2,9	2	0	15
EDSS	1,1	1,5	0	0	6

EDSS: genişletilmiş engellilik durum skalası (expanded disability status scale); SD: standart deviasyon.

Tablo 2. Hasta grubu frekans dağılımları

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Hastalık Yılı	<10	33	67,3
	≥10	16	32,7
Atak Sayısı	<5	37	75,5
	≥5	12	24,5
EDSS	<2	35	71,4
	≥2	14	28,6
OKB	-	7	23,3
	+	23	76,7
VEP	Normal	20	40,8
	Tek taraflı bozuk	10	20,4
	Bilateral bozuk	19	38,8
MS Alt Tipi	KİS+RRMS	44	89,8
	PMS	5	10,2
ON	Yok	26	53,1
	Var	23	46,9
Görme bozukluğu	Var	19	38,8
	Yok	30	61,2

EDSS: genişletilmiş özürülük durum ölçeği (expanded disability status scale); KİS: klinik izole sendrom; MS: multipl skleroz; OKB: oligoklonal bant; ON: optik nörit; PMS: progresif MS; RRMS: relapsing remitting MS; VEP: görsel uyarlılmış potansiyel (visual evoked potential).

Tablo 3. Hasta ve sağlıklı grup karşılaştırma

	Hasta	Sağlıklı	P
Tİ-YDD	45,5 (34,2-52,6)	48,1 (39-53,1)	0,007
F-YDD	15,7 (2,5-47,2)	21,2 (8,2-32)	0,003
Tİ-DDD	43,7±5	46,1±4,8	0,049
F-DDD	31,7±7,1	37,6±8	0,001
Tİ-RDD	50,1 (36,4-56,1)	51,3 (45,3-55,9)	0,097
F-RDD	30,6±6,8	34,7±6,7	0,013
Tİ-KDD	70,6 (41,9-75)	69,2 (59,3-74,2)	0,619
F-KDD	66,4 (33,5-76,4)	66,1 (46-73,1)	0,920
PAF-DD	68,9 (34,9-75,1)	67,9 (59,5-73,9)	0,828
PER-DD	71,6 (42,4-76,7)	69,9 (58,7-75,4)	0,452
Tİ-PPDD	48,2±3,4	50,5±2	0,002
İD-DD	45,8±5	48,9±5,6	0,015
PPDD	50,9±4,3	54,4±2,1	<0,001
ÜY-PPDD	51,3±4,3	54,4±2,3	<0,001
AY-PPDD	50,5 (40,1-60,1)	54,3 (50,9-59,7)	<0,001
Aİ	1,09 (1,05-1,28)	1,09 (1,05-1,36)	0,737
FD	51,1 (32,2-58,5)	52,1 (40,3-58,9)	0,357
FAZ	0,3 (0,06-0,61)	0,23 (0,08-0,49)	0,019

Aİ: asirkülarite indeksi; AY-PPDD: alt yarı peripapiller damar dansitesi; FAZ: foveal avasküler zon; FD: foveal dansite; F-DDD: derin fovea damar dansitesi; F-KDD: koryokapillaris fovea damar dansitesi; F-RDD: retina fovea damar dansitesi; F-YDD: yüzeysel fovea damar dansitesi; İD-DD: intradisk damar dansitesi; PAF-DD: koryokapillaris parafovea damar dansitesi; PER-DD: koryokapillaris perifovea damar dansitesi; PPDD: peripapiller damar dansitesi; Tİ-DDD: derin tüm imaj damar dansitesi; Tİ-KDD: koryokapillaris tüm imaj damar dansitesi; Tİ-PPDD: tüm imaj peripapiller damar dansitesi; Tİ-RDD: retina tüm imaj damar dansitesi; Tİ-YDD: yüzeysel tüm imaj damar dansitesi; ÜY-PPDD: üst yarı peripapiller damar dansitesi.

Tablo 4. ON- ve ON+ grup ile sağlıklı grup karşılaştırma

	Optik Nörit -	Optik Nörit +	Sağlıklı	p
Tİ-YDD	46,2 (43-50,9) ^{ab}	45,5 (34,2-52,6) ^a	48,1 (39-53,1) ^b	0,021
F-YDD	15,2±4,2 ^{ab}	15,9±8,4 ^a	20,8±7 ^b	0,032
Tİ-DDD	43,5±3,8	43,7±5,1	46,1±4,8	0,146
F-DDD	32,2±2,6 ^{ab}	31,6±7,4 ^a	37,6±8 ^b	0,006
Tİ-RDD	50,4±3	49,5±4,1	51,2±3	0,167
F-RDD	30,8±4,7 ^{ab}	30,6±7 ^a	34,7±6,7 ^b	0,048
Tİ-KDD	62,7±12	67±9,4	69±3,4	0,264
F-KDD	59,7±14,2	62,3±11,6	63,8±7,1	0,689
PAF-DD	61,4±13,2	65,4±9,3	67,6±3,5	0,257
PER-DD	63,2±11,8	68±9,6	69,7±3,6	0,284
Tİ-PPDD	48,4±2,6 ^{ab}	48,2±3,5 ^a	50,5±2 ^b	0,008
İD-DD	44,9±6,3	45,9±4,9	48,9±5,6	0,050
PPDD	51,8 (49,3-54,5) ^{ab}	50,6 (41,1-59,5) ^a	54,2 (50,5-59,4) ^b	0,001
ÜY-PPDD	51,9 (48,4-53,9) ^{ab}	50,8 (42,1-59,9) ^a	54,4 (50,2-59,1) ^b	0,005
AY-PPDD	52,2±3,8 ^{ab}	50,2±4,6 ^a	54,4±2,1 ^b	<0,001
Aİ	1,1 (1,05-1,1)	1,1 (1,1-1,28)	1,09 (1,05-1,36)	0,945
FD	51,8 (50,9-58,5)	50,9 (32,2-58,5)	52,1 (40,3-58,9)	0,358
FAZ	0,3 (0,06-0,4)	0,3 (0,1-0,6)	0,23 (0,08-0,49)	0,065

^{a, b} Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Aİ: asirkülerite indeksi; AY-PPDD: alt yarı peripapiller damar dansitesi; FAZ: foveal avasküler zon; FD: foveal dansite; F-DDD: derin fovea damar dansitesi; F-KDD: koryokapillaris fovea damar dansitesi; F-RDD: retina fovea damar dansitesi; F-YDD: yüzeysel fovea damar dansitesi; İD-DD: intradisk damar dansitesi; PAF-DD: koryokapillaris parafovea damar dansitesi; PER-DD: koryokapillaris perifovea damar dansitesi; PPDD: peripapiller damar dansitesi; Tİ-DDD: derin tüm imaj damar dansitesi; Tİ-KDD: koryokapillaris tüm imaj damar dansitesi; Tİ-PPDD: tüm imaj peripapiller damar dansitesi; Tİ-RDD: retina tüm imaj damar dansitesi; Tİ-YDD: yüzeysel tüm imaj damar dansitesi; ÜY-PPDD: üst yarı peripapiller damar dansitesi.

Tablo 5. Optik sinir başı vasküler yoğunluklarının hastalık parametrelerine göre değişimi

	EDSS <2	EDSS ≥2	p	<5 Atak	≥5 Atak	p	
Tİ-PPDD	48,7±3,2	46,9±3,7	0,089	49±2,9	45,9±3,8	0,005	
İD-DD	46,5±4,9	44±4,7	0,107	46,1±5	44,9±4,8	0,455	
PPDD	51,3±4,2	49,8±4,6	0,257	51,7±3,8	48,3±4,8	0,015	
ÜY-PPDD	51,7±4,4	50,5±4,1	0,419	52,1±4	48,9±4,6	0,025	
AY-PPDD	51±4,1	48,9±5,3	0,148	51,3±3,9	47,5±5,3	0,011	
	<10 Yıl	≥10 Yıl	p				
Tİ-PPDD	49,1±2,8	46,5±3,9	0,025				
İD-DD	45,6±5	46,2±4,9	0,683				
PPDD	52±3,4	48,6±5,2	0,028				
ÜY-PPDD	52,4±3,5	49,1±5,1	0,031				
AY-PPDD	51,4±3,7	48,2±5,3	0,018				
	GK bozuk	GK normal	p	Normal VEP	Tek taraf bozuk VEP	Bilateral bozuk VEP	p
Tİ-PPDD	46,8±3,4	49,1±3,1	0,020	50±3,2 ^a	46,7±3,7 ^b	47,2±2,7 ^b	0,009
İD-DD	46,2±5,1	45,6±4,9	0,677	45,1±5,2	45,8±5,9	46,5±4,3	0,667
PPDD	48,8±4,5	52,2±3,7	0,006	53,4±4 ^a	49±4,5 ^b	49,2±3,3 ^b	0,002
ÜY-PPDD	49,3±4,6	52,6±3,6	0,007	53,6±4,3 ^a	49,9±4,4 ^b	49,7±3,2 ^b	0,005
AY-PPDD	48,4±4,7	51,7±4	0,011	53±4,1 ^a	48,1±4,9 ^b	48,9±3,5 ^b	0,002
	OKB -	OKB +	p	IgG endeksi -	IgG endeksi +	p	
Tİ-PPDD	49,6±2,5	45,8±3,6	0,013	49±3	46,4±4,3	0,067	
İD-DD	45,9±4,2	42,9±3,5	0,166	46,3±4,3	42,8±4,2	0,043	
PPDD	52,3±3,1	48,8±6,4	0,104	51,5±3,8	49,3±6,1	0,233	
ÜY-PPDD	53±2,8	49,7±6,4	0,106	52,2±3,7	50±6	0,229	
AY-PPDD	51,5±3,9	47,8±6,6	0,128	50,9±4,1	48,5±6,3	0,290	

^{a, b} Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

AY-PPDD: alt yarı peripapiller damar dansitesi; EDSS: expanded disability status scale; GK: görme keskinliği; İD-DD: intradisk damar dansitesi; OKB: oligoklonal bant; PPDD: peripapiller damar dansitesi; Tİ-PPDD: tüm imaj peripapiller damar dansitesi; ÜY-PPDD: üst yarı peripapiller damar dansitesi; VEP: görsel uyandırılmış potansiyel (visual evoked potential).

ortalama değeri 3,4 (minimum 0 – maksimum 15) olarak tespit edilmiştir. Genişletilmiş engellilik durum skalası ortalama değeri 1,1 ve en yüksek EDSS değeri ise 6 olarak hesaplanmıştır.

Hasta grubunda hastalık ilişkili veriler Tablo 2'de verilmiştir. Hastalık yılı, hastaların %67,3'ünde 10 yıldan azdır. Hastaların %75,5'inin atak sayısı 5'ten azdır. Hastaların %71,4'ünün EDSS'si 2'nin altındadır. Oligoklonal bant hastaların %76,7'sinde pozitifdir. Görsel uyarılmış potansiyel %40,8 hastada normal iken, hastaların %38,8'inde iki gözde ve %20,4'ünde tek gözde bozuktur. Hastaların %89,8'i RRMS ve klinik izole sendrom (KİS) grubundaki hastalardan oluşmaktayken, %10,2'si ise progresif MS (PMS) hastasıdır. Optik nörit öyküsü olanlar hastaların %46,9'unu oluşturmaktadır. Hastaların %38,8'inde sekel olarak GK'de bozulma vardır.

Tablo 3'te MS hastalarının gözleri OKTA parametreleri açısından sağlıklı grubun gözleri ile karşılaştırılmıştır. Hasta grupta sağlıklı gruba göre retinal kanlanma parametreleri olan Tİ-YDD (45,5(34,2-52,6), p=0,007), F-YDD (15,7(2,5-47,2), p=0,003), Tİ-DDD (43,7±5, p=0,049), F-DDD (31,7±7,1, p=0,001) ve F-RDD (30,6±6,8, p=0,013) ve optik sinir kanlanma parametreleri olan Tİ-PPDD (48,2±3,4, p=0,002), İD-DD (45,8±5, p=0,015), PPDD (50,9±4,3, p<0,001), ÜY-PPDD (51,3±4,3, p<0,001) ve AY-PPDD (50,5(40,1-60,1), p<0,001) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Ayrıca hasta grupta FAZ'da da genişleme izlenmiştir (0,3(0,06-0,61), p=0,019). Çalışmamızda incelenen diğer OKTA parametrelerinde ise hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4'te ON geçiren ve geçirmeyen MS hastalarının gözleri OKTA parametreleri açısından kendi aralarında ve sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır. Optik nörit geçiren hastalar sağlıklı grupla karşılaştırıldığında retinal kanlanma parametreleri olan Tİ-YDD, F-YDD, F-DDD ve F-RDD ve optik sinir kanlanma parametreleri olan Tİ-PPDD, PPDD, ÜY-PPDD ve AY-PPDD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (sırasıyla p1=0,021, p2=0,032, p3=0,006, p4=0,048, p5=0,008, p6=0,001, p7=0,005 ve p8<0,001) saptanmıştır. Farklılık ON + ortalama değerinin, sağlıklı gruba göre düşük elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Optik nörit olmayan hasta grubu diğer gruplara göre farklı değildir. Çalışmamızda incelenen diğer OKTA parametrelerinde ise ON geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 5'te hastaların OSB'ye ait vasküler yoğunluklarının ortalamaları EDSS'ye, atak sayısına, hastalık yılına, GK, VEP muayenelerine ve BOS bulgularına göre karşılaştırılmıştır. Hastalarda EDSS değerine göre OSB kanlanma parametrelerinde farklılık saptanmamıştır. Ancak atak sayısı ve hastalık yılı fazla olanlarda Tİ-PPDD, PPDD, ÜY-PPDD ve AY-PPDD ölçümlerinde istatistiksel anlamlı yoğunluk azalmaları (atak sayısına göre sırasıyla p1=0,005, p2=0,015, p3=0,025, p4=0,011 ve hastalık yılına göre sırasıyla p1=0,025, p2=0,028, p3=0,031, p4=0,018) gözlenmiştir.

Hastalar GK muayenesine göre iki gruba ayrılarak OKTA parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. GK bozuk grupta normal gruba göre Tİ-PPDD, PPDD, ÜY-PPDD, AY-PPDD'de anlamlı düzeyde (sırasıyla p1=0,020, p2=0,006, p3=0,007, p4=0,011) düşüklük saptanmıştır. Hastalar VEP bulgularına göre normal, tek taraflı bozuk ve iki taraflı bozuk olanlar şeklinde üç gruba ayrıldığında VEP tek taraflı ve iki taraflı bozuk olan grup arasında anlamlı bir fark yokken; her iki grupta da sağlam gruba göre Tİ-PPDD, PPDD, ÜY-PPDD, AY-PPDD düşük (sırasıyla p1=0,009, p2=0,002, p3=0,005, p4=0,002) ölçülmüştür.

Hastalar OKB pozitif ve negatif olma durumuna göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında OKB pozitif grupta Tİ-PPDD daha düşük (45,8±3,6, p=0,013) izlenmiştir. İndeks pozitifliği ile OKTA parametreleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve pozitif grupta İD-DD ortalama değeri endeks negatif gruba göre daha düşük (42,8±4,2, p=0,043) izlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda MS hastalarında optik sinir başında daha belirgin olmak üzere optik sinir başı, yüzeysel ve derin retinal tabakalara ait vasküler yoğunluklarda sağlıklı kontrollere göre belirgin azalma olduğunu gösterdik.

Retinal ve serebral mikrosirkülasyon benzer özellikler gösterir. Kan-retina bariyeri yapı ve işlev yönünden kan- beyin bariyerine benzer (10). Retinal perfüzyon bozukluğunun, demiyelinize alanlarda daha belirgin olmak üzere serebral hipoperfüzyon ile korele olduğu bildirilmiştir (11). Optik koherens tomografi anjiyografi çalışmaları göstermiştir ki derin kapiller pleksustaki (DKP) iskemik bulgular, perfüzyon bozukluğu ve neovaskülarizasyon hastaların görsel prognozunda önemli rol oynamaktadır (12). Dolayısıyla serebral nöronal ve mikrovasküler hasarın boyutunu ve nörodejeneratif hastalıkların progresyonunu değerlendirmek için retinadaki vasküler değişikliklerden faydalanılabilir. Bu bilgiler ışığında hastalarda ON atağı sonrasında gelecekteki görme performansı konusunda yorum yapmak mümkün hale gelmiştir (13). Serebral vasküler sisteme erişimin zorluğu düşünüldüğünde kolay ulaşılabilir olan retinal ölçümler nörodejeneratif hastalıklarda yol gösterici olabilir (14). Mikrovasküler disfonksiyonun erken tespiti, genellikle yaygın nöronal hasar evresinde tanı alan bu hastalıklarda hızlı tanı ve tedavi imkanı sunabilir.

Serebral hipoperfüzyonun nörodejeneratif sürecin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (15). Çalışmalarda vasküler risk faktörü taşıyan MS hastalarındaki progresyonun taşımayan gruba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (16). Demiyelinizasyonun vasküler disfonksiyona bağlı geliştiğini savunan görüşlerin yanında tersini savunan çalışmalar da vardır. Bunlara göre; trans-sinaptik dejenerasyon yoluyla demiyelinizan süreç optik sinir ve retina ganglion hücre tabakasına yayılır ve devamında oküler vasküler endotel hasarı gelişir (17). Optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) sinir lifi sayısında azalma sonucu düşen metabolik aktiviteye ikincil devreye giren otoregülasyon mekanizmaları OSB perfüzyon azalmasını açıklayabilir (15), (18). Yani MS'de izlenen retinal hipoperfüzyonun aslında nörodejeneratif sürecin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (19). Optik nörit öyküsü olanlarda optik sinir aksonlarında ortaya çıkan retrograd aksonal dejenerasyona bağlı RSLT etkilenmesi diğer MS hastalarına göre daha belirgindir. Dolayısıyla ON+ gözlerdeki perfüzyon etkilenmesinin de olmayanlardan daha belirgin olması beklenir. Her ne sebeple olursa olsun MS hastalarında retinal mikrodolaşımın bozulduğu ve bunun MS'te mikrovasküler disfonksiyona işaret ettiği gösterilmiştir (9).

Ulusoy ve ark., ON olan ve olmayan RRMS hastalarında yüzeysel kapiller pleksusta (YKP) tüm görüntü, üst ve alt yarıalan, parafoveal ve perifoveal damar dansitelerini (DD) normal gruptan anlamlı şekilde daha düşük bulmuştur. DKP'de ise tüm parametreler, hasta grubunda daha düşük bulursa da istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Optik disk parametrelerinden ise alt ve temporal DD hasta grubunda anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. ON+ ve ON- gruplar arasında, yüzeysel ve derin kapiller pleksusta anlamlı fark izlenmemiştir; ancak optik disk alanında ON+ grubunda, ON- gruba göre daha fazla perfüze olmayan alan dikkat çekmiştir. Ayrıca OKTA parametreleri ile hastalık süresi arasında korelasyon izlenirken, EDSS skorları ile korelasyon görülmemiştir (20). Bizim çalışmamızda da ON geçiren ve geçirmeyen ayrımı yapılmaksızın hastalar sağlıklı grupla kıyaslandığında peripariller kapiller tabakada incelenen alt parametrelerin tamamında (Tİ-PPDD, İD-DD, PPDD, ÜY-PPDD ve AY-PPDD), ayrıca yüzeysel ve derin retinal vasküler tabakaların bir kısmında (Tİ-YDD, F-YDD, Tİ-DDD, F-DDD ve F-RDD) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük vasküler yoğunluk saptanmıştır. FAZ'da ise istatistiksel olarak anlamlı genişleme saptanmıştır. Hastalarımız ON+ ve - şeklinde gruplara ayrılarak kendi aralarında ve sağlıklı grupla karşılaştırıldıklarında ise ON+ grupta İD-DD hariç incelenen diğer OSB

kanlanma parametrelerinin tamamında ve yüzeysel ve derin vasküler pleksus ölçümlerinin bir kısmında (Tİ-YDD, F-YDD, F-DDD, F-RDD) sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. ON- olan hasta grubunda ise ölçüm sonuçları sağlıklı gruba göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca EDSS ve hastalık yılı ilişkili verilerimiz de bu çalışmayla uyumlu sonuçlanmıştır. Başka bir çalışmada ise OSB akım endeksinin (FI), ON+ olanlarda daha belirgin olmak üzere tüm MS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (21). Benzer birçok çalışmada, MS hastalarında sağlıklı popülasyona göre hem OSB'de hem de makulada azalmış vasküler pleksus yoğunlukları veya akım endeksleri olduğu gösterilmiştir (22).

Wang ve ark., ON+ hastalarda OSB FI'sinin kontroller ve ON- gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışma sonucunda bu üç grup arasında parafoveal FI'lerde önemli bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle parafoveal FI'nın diğer OKTA parametrelerinin aksine MS şiddetini göstermede duyarsız olduğunu savunmuşlardır (18). Bu durum MS'ye bağlı maküler kan akımının özellikle iç retinal tabakalarda azalmasına, orta retinadaki akımın ise henüz bozulmamasına bağlanmıştır. Ulusoy ve ark.'nın çalışmasında MS hastalarında foveal ve parafoveal bölgelerdeki damar yoğunluğunun anlamlı olarak düşük saptanması damar yoğunluğunun FI'ya kıyasla daha yol gösterici olduğunu düşündürülebilir. Bizim çalışmamızda ise parafoveayı değerlendirmek için PAF-DD ölçümleri yapılmış ve bu parametrede hasta ve sağlıklı grup arasında fark tespit edilmemiştir. Başka bir çalışmada da MS hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında parafoveal yüzeysel ve derin vasküler pleksus yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Azalan metabolik taleple yüzeysel vasküler pleksusta ve buradan anastomozlarla kanlanan derin pleksusta akım azalır (15). Çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak derin retinal tabakadaki etkilenmenin sıklıkla yüzeysel tabakadakine eşlik ettiği görülmüştür.

Literatürde nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) hastalarında GK'de bozulma ve ON ataklarının sıklığı arttıkça DKP ve YKP yoğunluklarındaki etkilenmenin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (23). Subklinik seyirli NMOSD vakalarında bile maküler ve peripapiller vasküler yoğunluk azalmaları bildirilmiştir (24). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ON geçiren hastalarda geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında yüzeysel ve derin bazı retinal tabakalarda ve peripapiller kapiller tabakada vasküler yoğunlukta istatistiksel olarak anlamlı azalma dikkati çekmiştir. Ancak çalışmamızdaki hastalar ON atağı sayısı açısından gruplandırılmamış, yalnızca ON öyküsü olan ve olmayan ayrımı yapılmıştır. Dolayısıyla ON atak sıklığı ile parametrelerde etkilenme olup olmadığı ölçülememiştir; bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir.

Optik nörit + ve - hastalarda YKP'yi değerlendirmek için yapılmış başka bir çalışmada ise ON öyküsü olanlarda iki göz arasındaki YKP yoğunluk farkının ON olmayan MS hastalarına göre daha büyük olduğu bildirilmiştir. Yüzeysel kapiller pleksus yoğunluğundaki değişiklik ON'den en az bir yıl sonra saptanabildiğinden, OKTA ölçümlerinin ON sonrası zamanlaması önemlidir (25). Çalışmamızda ON atağı ile OKTA incelemesi arasında geçen süre 1 yıldan kısa olan hastaları bu kıyaslamamızın dışına tutmamış olmamızın kısıtlılıklarından biri olarak düşünülebilir. Ancak buna rağmen ON+ hasta grubumuzdaki YKP etkilenmesi net bir şekilde ortaya konulabilmiştir; sağlıklı grup karşılaştırıldığında Tİ-YDD, F-YDD parametrelerinde anlamlı azalma saptanmıştır.

Lanzillo ve ark., bir yıllık takipten sonra stabil seyreden MS hastalarını değerlendirmiş ve parafoveal vasküler yoğunlukta artış bildirmiştir. Bu yoğunluk artışının tedavinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, parafoveal vasküler yoğunluk EDSS ile negatif korelasyon göstermiştir (26). Ancak damar yoğunluğu değişimini hastalığın takibi ve hastanın tedaviye cevabının kantitatif olarak değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanabilmek için daha uzun takip süreli ve daha kapsamlı

çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda takip amaçlı kontrol OKTA çekimi yapılmadığından ne yazık ki bu konuda verimiz yoktur. Retinal vasküler yoğunluktaki azalmanın EDSS artışı ile korele olduğunu gösteren başka literatür örnekleri de vardır (27). Murphy ve ark., yüzeysel vasküler dansitenin EDSS ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (28). Lanzillo ve ark.'nın çalışmasında tüm imaj ve parafoveal damar yoğunlukları ile EDSS arasında ters korelasyon bulunmuş, hastalık süresi ile OKTA parametreleri arasında ise bir korelasyon izlenmemiştir (29). Başka bir çalışmada ise kan akım hızlarının EDSS skorları veya hastalık süresi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (19). Çalışmamızda hastaları EDSS <2 ve ≥2 olanlar şeklinde iki gruba ayırarak OSB'ye ait vasküler ölçümleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır ancak bu sonuçlarda hastalarımızın çoğunun EDSS <2 hastalardan oluşmasının etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda İD-DD dışındaki OSB parametreleri ve hastalık yılı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir; hastalık yılı fazla olan grupta bu parametrelerde düşüklük saptanmıştır. Uzun hastalık süresine sahip hasta sayımızın az olması nedeniyle bu ilişkiyi netleştirmek adına büyük hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Çalışmamızda OKTA parametrelerinin OKB pozitifliği ve IgG endeks düzeyleri ile ilişkisi de değerlendirilmiş ve OKB + hastalarda - gruba göre Tİ-PPDD; IgG endeksi yüksekliği olanlarda ise İD-DD değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüklük saptanmıştır. Literatürde bu verilerle ilişkili bilgiye rastlanmamıştır. Verimizin anlamlı olup olmadığının anlaşılmasının ancak gelecekte konuyla ilgili benzer çalışma sayısının artışı ile mümkün olabileceği düşünmekteyiz.

Uyarılmış potansiyellerin demiyelinizasyon, akson kaybı veya iletim bloğu gibi geri dönüşümsüz hasarın erken tanınmasına katkıda bulunabileceğine dair birçok çalışma bulunmaktadır (30). Çalışmamızda tek taraflı veya çift taraflı VEP disfonksiyonu olan hastalarda, sağlıklı gruba göre ONH kan akım parametreleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; çalışmamızda MS hastalarında OSB vasküler yoğunluğu başta olmak üzere incelenen birçok OKTA parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük izlenmiştir. Çalışmamızın içeriğini oluşturan hasta ve klinik ilişkili bazı parametrelerin OKTA bulgularına nasıl yansıdığına dair mevcut veriler kısıtlı olduğundan ve yapılmış çalışmalar genelde küçük örneklem gruplarına sahip olduğundan gelecekte OKTA ile yapılmış geniş hasta popülasyonlu, standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut literatür ışığında retinal vasküler değişikliklerin santral etkilenmenin habercisi olduğu bilgisinden yola çıkılarak ileride MS hastalarındaki progresyon takibi ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde OKTA'nın önemli bir yeri olacağı görülmektedir. OKTA'yı sadece ON vakalarında retinal vasküler etkilenmeyi değerlendiren bir tetkik olarak düşünmeyip, nörodejeneratif sürecin başından itibaren takibini kolaylaştıran potansiyel bir biyobelirteç olarak görmek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma Ankara Bilkent Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (26.03.2020/E-1-20-408).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BUK, SÖM, ÇÇ; Tasarım- BUK, SÖM, ÇÇ; Denetleme- SÖM, NÖ; Kaynaklar- SÖM, ÇÇ, BUK; Malzemeler- SÖM, ÇÇ, BUK, BY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BUK, SÖM, ÇÇ, BY; Analiz ve/veya Yorum- BUK, SÖM; Literatür Taraması- BUK, SÖM; Yazıyı Yazan- BUK, SÖM; Eleştirel İnceleme- SÖM, NÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kamiska J, Koper OM, Piechal K, Kemon H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;71(0):551-563. [\[Crossref\]](#)
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):83-99. [\[Crossref\]](#)
- Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression, and prognosis of neurodegenerative diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8503859. [\[Crossref\]](#)
- Wylgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylgała E. Optical coherence angiography: a review. *Medicine*. 2016;95(41):e4907. [\[Crossref\]](#)
- Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One*. 2013;8(12):e81499. [\[Crossref\]](#)
- Nemiroff J, Phasukkijwatana N, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of deep capillary ischemia. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:139-145. [\[Crossref\]](#)
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55. [\[Crossref\]](#)
- Spaide RF, Klancnik JM Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45-50. [\[Crossref\]](#)
- Jiang H, Delgado S, Tan J, Liu C, Rammohan KW, DeBuc DC, et al. Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(14):1812-1820. [\[Crossref\]](#)
- Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: cellular basis and development. *Vision Res*. 2017;139:123-137. [\[Crossref\]](#)
- Paling D, Thade Petersen E, Tozer DJ, Altmann DR, Wheeler-Kingshott CA, Kapoor R, et al. Cerebral arterial bolus arrival time is prolonged in multiple sclerosis and associated with disability. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(1):34-42. [\[Crossref\]](#)
- Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri LF, Bernabei F, Triolo G, Mastropasqua R, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. *J Clin Med*. 2020;9(6):1706. [\[Crossref\]](#)
- de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015;1:5. [\[Crossref\]](#)
- Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review. *Eye Brain*. 2020;12:73-87. [\[Crossref\]](#)
- Feucht N, Maier M, Lepennetier G, Pettenkofer M, Wetzlmair C, Daltrozzo T, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(2):224-234. [\[Crossref\]](#)
- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-1047. [\[Crossref\]](#)
- Plumb J, McQuaid S, Mirakhor M, Kirk J. Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2002;12(2):154-169. [\[Crossref\]](#)
- Wang X, Jia Y, Spain R, Potsaid B, Liu JJ, Baumann B, et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(10):1368-1373. [\[Crossref\]](#)
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):318-331. [\[Crossref\]](#)
- Ulusoy MO, Horasanlı B, Işık-Ulusoy S. Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol Res*. 2020;42(4):319-326. [\[Crossref\]](#)
- Spain RI, Liu L, Zhang X, Jia Y, Tan O, Bourdette D, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(4):520-524. [\[Crossref\]](#)
- Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye (Lond)*. 2020;34(4):771-778. [\[Crossref\]](#)
- Kwapong WR, Peng C, He Z, Zhuang X, Shen M, Lu F. Altered macular microvasculature in neuromyelitis optica spectrum disorders. *American J Ophthalmol*. 2018;192:47-55. [\[Crossref\]](#)
- Chen Y, Shi C, Zhou L, Huang S, Shen M, He Z. The detection of retina microvascular density in subclinical aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Front Neurol*. 2020;11:35. [\[Crossref\]](#)
- Murphy OC, Kalaitzidis G, Vasileiou E, Filippatou AG, Lambe J, Ehrhardt H, et al. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography findings after optic neuritis in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:618879. [\[Crossref\]](#)
- Lanzillo R, Cennamo G, Moccia M, Criscuolo C, Carotenuto A, Frattaruolo N, et al. Retinal vascular density in multiple sclerosis: a 1-year follow-up. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):198-201. [\[Crossref\]](#)
- Wang L, Murphy O, Caldito NG, Calabresi PA, Saidha S. Emerging applications of optical coherence tomography angiography (OCTA) in neurological research. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:11. [\[Crossref\]](#)
- Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, Zafar S, Lambe J, Pellegrini N, et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Mult Scler*. 2020;26(7):815-828. [\[Crossref\]](#)
- Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(13):1706-1714. [\[Crossref\]](#)
- Beton E, Öztürk M. Electrophysiological studies and multiple sclerosis. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2022;75(2):231-238. [\[Crossref\]](#)