

Epilepsili Bireylerde Optik Koherens Tomografi Kullanılarak Ölçülen İntraretinal Katmanların ve Maküler Yapıların Mikroyapısal Değişiklikleri

Microstructural Changes in Intraretinal Layers and Macular Structures of People with Epilepsy Measured Using Optical Coherence Tomography

Merve Melodi ÇAKAR^{1,3}, Leyla BAYSAL^{1,4}, Rüveyde GARİP², Babürhan GÜLDİKEN¹

¹Trakya Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Düzce, Türkiye

⁴Ulm Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ulm, Almanya

ÖZ

Amaç: Epilepsi, beyindeki mikroyapısal değişikliklere ikincil olarak retina morfolojisinde değişikliklere yol açabilen bir ağ bozukluğudur. Çalışmamızın amacı, epilepsili ve epilepsili alt gruplardaki bireylerde nöronal dejenerasyonun spektral optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülen intraretinal tabakalara ve makula yapılarına olası etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışmaya ardışık olarak başvurmuş 52 epilepsili birey (37 kadın, 15 erkek; ortalama yaş 29,8±9,9 yıl; dağılım, 17–48 yıl) ve 40 sağlıklı gönüllü (27 kadın, 13 erkek; ortalama yaş 33,3±10,2 yıl; dağılım, 19–49 yıl) dâhil ettik. Tüm katılımcıların her iki gözü de spektral alan OKT kullanılarak değerlendirildi. OKT, peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası-iç pleksiform tabaka (GHT-IPT), merkezi makula ve merkezi makula hacminin kalınlığını değerlendirmek için kullanıldı.

Bulgular: Epilepsi hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında üst ve üst nazal kadrantlarda daha ince bir GHT-IPT, azalmış makula kalınlığı ve makula hacmi görüldü ($p<0,05$). Sık nöbetler (>5 nöbet/yıl), politerapi ve uzun süreli epilepsi (≥ 10 yıl) GHT-IPT tabakasının üst ve alt kadrantlarının kalınlığı üzerinde olumsuz etkilere sahipti ($p<0,05$). Optik koherens tomografi ölçümleri ile yaş, cinsiyet ve epilepsi tipi (fokal ve jeneralize başlangıçlı epilepsi) arasında istatistiksel olarak anlamlı başka bir ilişki bulunamadık.

Sonuç: Epilepsisi olan bireylerde retina katmanlarındaki mikroyapısal değişiklikler, özellikle üst ve alt çeyrek kadrantlarda gözlemlendi. Sık nöbetler, politerapi ve uzun süreli epilepsi, afferent görsel sistemde nöron hasarına neden olabilir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, ganglion hücre tabakası, nörodejenerasyon, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a network disorder that can cause alterations in retinal morphology due to microstructural changes in the brain. The aim of our study was to use spectral optical coherence tomography (OCT) to assess the possible effects of neuronal degeneration on the intraretinal layers and macular structures of people with epilepsy and epilepsy subgroups.

Methods: We enrolled 52 consecutive people with epilepsy (37 females, 15 males; mean age 29.8±9.9 years; range, 17–48 years) and 40 healthy volunteers (27 females, 13 males; mean age 33.3±10.2 years; range, 19–49 years) in this study. Both eyes of all participants were assessed by using spectral-domain OCT. Optical coherence tomography was used to assess the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer-inner plexiform layer (GCC-IPL), central macula, and central macular volume.

Results: In comparison to healthy controls, people with epilepsy showed

a thinner GCC-IPL in the superior and superior-nasal quadrants, as well as reduced macular thickness and macular volume ($p<0.05$). The thickness of the GCC-IPL layer in the superior and inferior subquadrants was negatively affected by frequent seizures (>5 seizures/year), polytherapy, and long-duration of epilepsy (≥ 10 years) ($p<0.05$). However, we did not find any other statistically significant associations between OCT measurements, age, sex, and epilepsy type (focal and generalized onset epilepsy).

Conclusion: Individuals with epilepsy exhibited microstructural alterations in the retinal layers, primarily in the superior and inferior quadrants. Frequent seizures, polytherapy, and long-duration of epilepsy may result in neuronal damage in the afferent visual system.

Keywords: Epilepsy, ganglion cell layer, neurodegeneration, optic coherence tomography, retinal nerve fiber layer

Cite this article as: Çakar MM, Baysal L, Garip R, Güldiken B. Epilepsili Bireylerde Optik Koherens Tomografi Kullanılarak Ölçülen İntraretinal Katmanların ve Maküler Yapıların Mikroyapısal Değişiklikleri. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:202–207.

GİRİŞ

Epilepsi, tekrarlayan nöbetler, mikro yapısal anormallikler ve nöronal dejenerasyon ile karakterize fonksiyonel bir ağ bozukluğudur (1). Difüzyon tensör görüntüleme ve volümetrik manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) kullanarak yapılan çalışmalar, epilepsili bireylerin beyindeki yaygın aksonal kaybın beyaz madde ağındaki değişikliklere neden olduğunu ortaya koymuştur (2). Optik koherens tomografi (OKT),

Öne Çıkan Noktalar

- OKT, epilepsi hastalarının retinal katmanlarındaki mikroyapısal anormallikleri saptar.
- Epilepsi, afferent görsel sistemde nöronal hasara neden olabilir.
- Sık nöbetler, politerapi ve uzun süreli epilepsi retinal inceleme ile ilişkilidir.

retinal morfoloji hakkında bilgi sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Optik koherens tomografi kullanılarak değerlendirilen retinal ölçümlerin, beyin atrofisi hakkında bilgi sunabileceği gösterilmiştir (3). Daha önceki çalışmalar, retinal değişikliklerin farklı nörodejeneratif ve nöroenflamatuvar hastalıklarda beyin atrofisi, bilişsel bozukluklar ve serebral aksiyonel bütünlükle ilişkili olduğunu bildirmiştir (4). Bu nedenle, retinal morfolojideki değişiklikler, beyindeki mikroyapısal anormalliklerin dolaylı bir ölçüsü, beyin atrofisi ve hastalık ilerlemesinin bir biyobelirteci olarak kullanılabilir (5).

Optik koherens tomografi yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerle retinal mikroyapıyı değerlendirir ve peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını ölçer (6). Optik sinir, lamina cribrosa düzeyinde miyelinlenmemiştir, bu nedenle aksonal bütünlüğün değerlendirilmesine izin verir (7). Epilepsi hastalarında OKT anormallikleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (8-11). Epilepsi hastalarında yapılan önceki çalışmalar, vigabatrin ve valproik asit tedavisinin çocuklarda RSLT kalınlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermiştir (12-14). Vigabatrine önceden maruz kalmamış epilepsi hastalarıyla yapılan bir çalışmada, RSLT kalınlığı azalması ile antiepileptik ilaç direnci ve olası hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (8). Retinal incelenin epilepsiye bağlı nörodejenerasyon ve hastalık şiddetinin bir biyobelirteci olarak kullanılamayacağı hâlâ belirsizdir.

Bu çalışmada epilepsili bireylerde ve alt gruplarında nöronal dejenerasyonun spektral OKT ile ölçülen intraretinal tabaka ve makula yapılarına olası etkilerini araştırdık.

YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Kesitsel nitelikteki bu çalışmaya Aralık 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında nöroloji bölümünde izlenen ardışık 52 epilepsi hastası (37 kadın, 15 erkek, ort. yaş 29,8±9,9 (dağılım 17-48) yıl; ortalama epilepsi süresi 14,3±10,5 (dağılım 0,5-41) yıl) ile daha önce oftalmolojik, nörolojik, majör psikiyatrik hastalık öyküsü ile uyuşturucu veya alkol kötüye kullanımı veya beslenme yetersizliği olmayan, kontrol grubu olarak hastane personelinden seçilmiş yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü (27 kadın, 13 erkek; ort. yaş 33,3±10,2; dağılım, 19-49) dâhil edildi. Bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır (referans numarası: 2019/420). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Epilepsi, International League Against Epilepsy (ILAE) komitesi tavsiyelerine göre tanımlandı (15). Demografik veriler, başlangıç yaşı, epilepsi süresi, epilepsi etiolojisi, antiepileptik ilaçlar (AEİ), tedaviye yanıt, nöbet sıklığı, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları ile ilgili bilgiler tıbbi kayıtlardan ve katılımcılarla yapılan görüşmelerden toplandı. Epilepsi tanısı klinik öykü, video-EEG kayıtları ve nörogörüntüleme bulguları ile konuldu. Tüm hastalara MRG yapıldı.

Tüm MRG çalışmaları, standart epilepsi protokolüne göre T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntüleri dâhil olmak üzere koronal, sagittal ve aksiyal düzlemlere sahip 1,5-T tarayıcılar kullanılarak yapıldı ve nöroradyologlar tarafından değerlendirildi (16). Her hastadan uluslararası 10-20 sistemine ek olarak anterior temporal elektrotlar (FT9 ve FT10) ile en az 30 dakikalık 21 kanal EEG kaydı kaydedildi. Elektroensefalografi kayıtları deneyimli epileptologlar tarafından değerlendirildi. Epilepsi sendromları, ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu 2017'nin nöbet ve epilepsi organizasyonu için gözden geçirilmiş terminoloji ve kavramlara göre sınıflandırıldı (17). AEİ'ye dirençli epilepsi, nöbet tipine uygun, tolere edilebilen, iki antiepileptik ilacın (monoterapi veya kombinasyon halinde) uygun doz ve sürede verilmesine karşın sürdürülebilir (>12 ay) nöbetsizliğin sağlanamadığı durumdur (18).

Epilepsinin çeşitli yapısal nedenlerine sahip 14 (%26,9) (mezial temporal skleroz (n=8, %15,4), kortikal displazi (n=5, %9,6) ve travma sonrası (n=1, %1,9)); 15 (%28,9) nedeni bilinmeyen fokal epilepsi, 15 (%28,9) genetik jeneralize epilepsi ve sekiz (%15,4) etiolojisi bilinmeyen hasta vardı. Fokal epilepsili bireylerin 15'inde temporal lob epilepsisi, 4'ünde frontal lob epilepsisi ve 2'sinde parietal lob epilepsisi vardı. Çalışmada oksipital lob epilepsisi olan birey yoktu. Yirmi sekiz (%53,9) hasta AEİ'ye dirençli epilepsi olarak sınıflandırıldı. Çalışma sırasında 23 (%44,2) hasta monoterapi ve 29 (%55,8) hasta politerapi altındaydı. Hastaların hiçbirisi vigabatrin ile tedavi edilmemişti. Bazal nöbet sıklığı, hastaların nöbet takvimleri ve dosyalarından hesaplandı. Yirmi beş (%48,1) hasta ayda birden fazla nöbet geçiriyordu, 11 (%21,2) hasta yılda 1-11 nöbet geçiriyordu ve 16 (%30,8) hasta yılda birden az nöbet geçiriyordu.

Çalışma Tasarımı

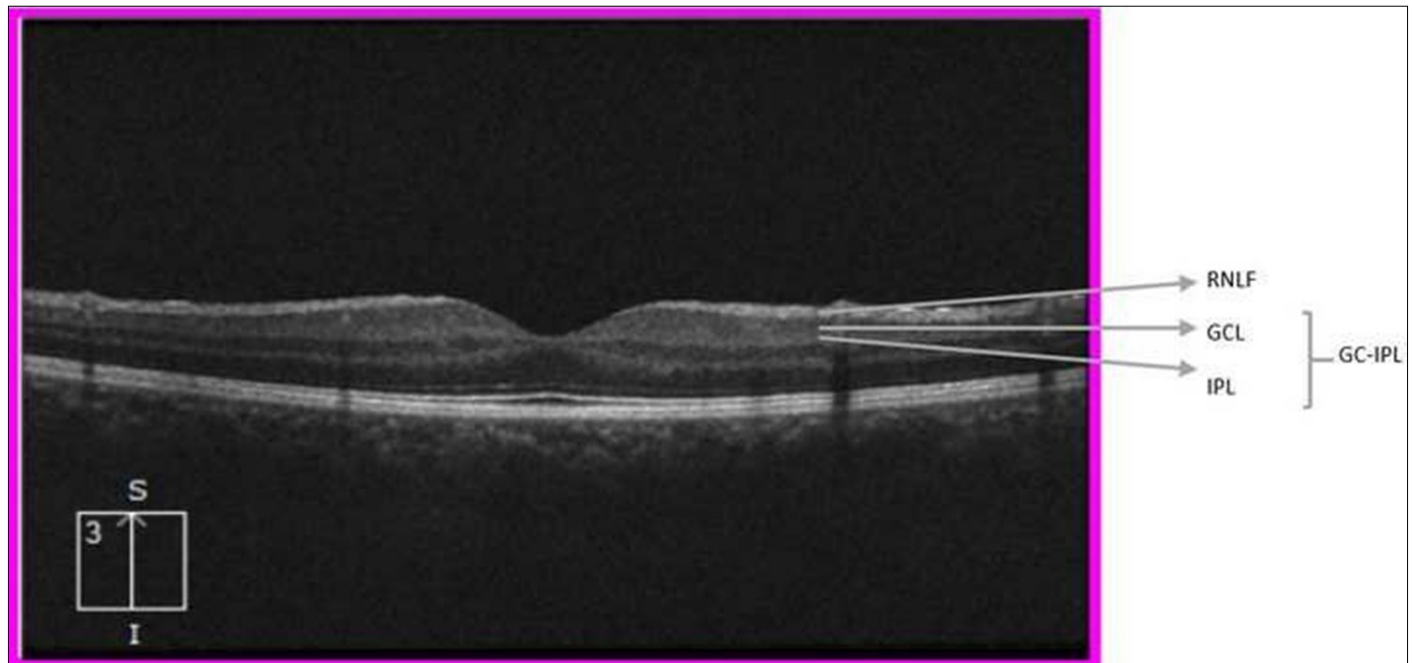
Tüm katılımcılara bir oftalmolog tarafından görme keskinliği, ön ve arka segment değerlendirmesi ve göz içi basıncı ölçümünü içeren standart bir oftalmolojik muayene uygulandı. Katılımcılar için dışlama kriterleri, korneal, retinal ve/veya maküler hastalık, glom, optik nörit, orbital travma, geçirilmiş oküler cerrahi, multipl skleroz, daha önce vigabatrin maruziyeti ve görsel yolda hasarın gözlemlendiği beyin manyetik rezonans görüntülemesi olarak tanımlandı. Ayrıca >4,50 diyoptrik kırma kusuru veya >2,5 diyoptri silindirik bir küresel kırma kusuru olan katılımcılar da dışlandı.

Optik Koherens Tomografi

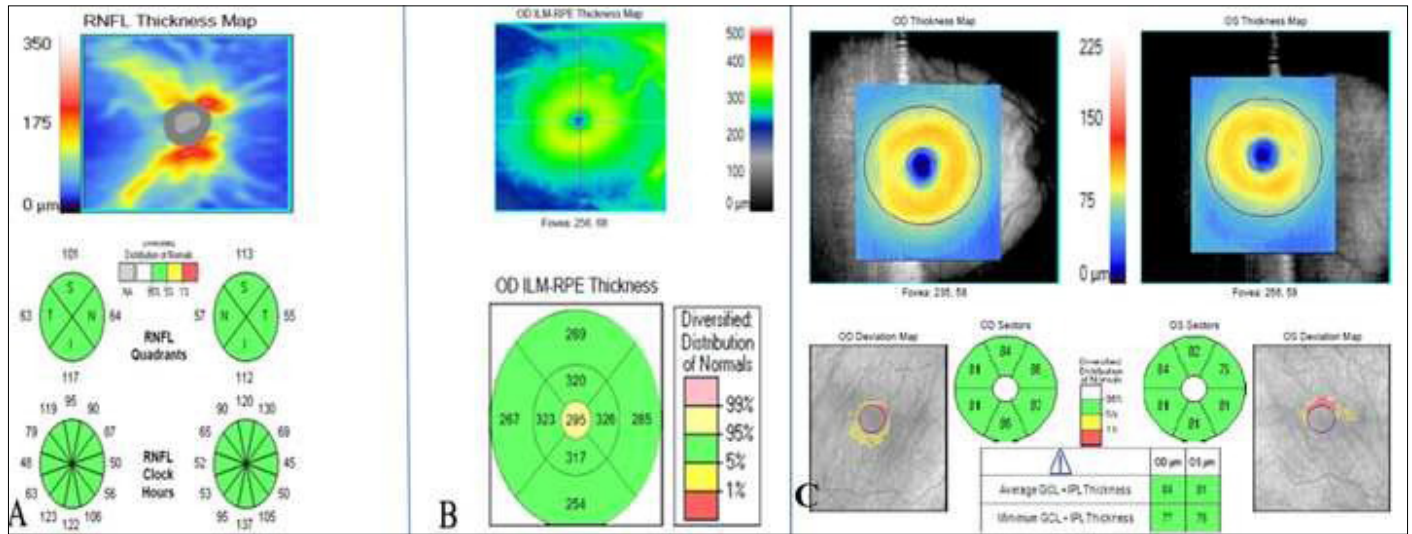
Tüm katılımcılar, grup dağılımlarına kör olan iki deneyimli operatör tarafından, oftalmoloji bölümünde spektral alan OKT görüntüleme cihazı (Cirrus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) kullanılarak değerlendirildi. Her katılımcı için her iki göz midriyatik damla kullanılmadan incelendi. Fovea merkezli maküler tarama, maküler küp 200×200 protokolü kullanılarak yapıldı. Optik disk küp 200×200 protokolü ile optik disk merkezli peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) taraması yapıldı (Şekil 1) (19). Retinadaki ganglion hücre kompleksi (GHK) üç katmandan oluşur: ganglion hücrelerinin miyelinsiz aksonlarından oluşan RSLT, ganglion hücre gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası (GHT) ve ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç pleksiform tabakadır (IPT) (Şekil 1). OKT, peripapiller alandaki RSLT (ortalama alan ve dört adet 90 derecelik kadrant; superior, temporal, nazal ve inferior) ve GHT-IPT (minimum, ortalama, superior, süperonazal, süperotemporal, inferior, inferonazal ve inferotemporal bölgeler) kalınlığını değerlendirmek için kullanıldı. Ayrıca merkezi makula ve merkezi makula hacmi incelendi (Şekil 2). Göz hareketlerine bağlı artefakt içeren çalışmalar ve sinyal gücü <6 olan OCT taramaları çalışmaya dâhil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Veri analizleri için Windows IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 (IBM Corporation) kullanıldı. Deneklerin her iki gözü de analiz edildi ve her iki gözdeki ortalama retina kalınlıkları



Şekil 1. Fokal tipte epilepsili bir hastanın intraretinal katmanlarının yüksek çözünürlüklü OKT görüntüsü. (GHT: ganglion hücre tabakası; İPT: iç pleksiform tabaka; RSLT: retina sinir lifi tabakası, OKT; optik koherens tomografi).



Şekil 2. İdyopatik genelize epilepsili bir hastanın spektral alan OKT görüntüleme (Cirrus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) örneği. A) Optik disk küpü 200×200 protokolü B) Maküler küp 200×200 protokolü. C) Maküler küp 512×128 protokolü (Ganglion Hücre Analizi) (ISM: İç Sınırlayıcı Membran; RPE: Retina Pigment Epiteli; RSLT: retina sinir lifi tabakası, OKT: optik koherens tomografi).

karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testleri veya Fischer'in kesin olasılık testi uygun şekilde kullanıldı. Sürekli değişkenler, verilerin normal dağılımını test ettikten sonra bağımsız Student t-testleri veya Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Korelasyonlar için uygun şekilde Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyleri, çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak ayarlandı. Tüm testler için, p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada epilepsili kişilerde OKT parametreleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı (Tablo 1). Epilepsi alt gruplarında yaş, epilepsi süresi, nöbet sıklığı, çoklu ilaç kullanımı, tedaviye yanıt, epilepsi tipi ve yapısal MRG lezyonlarının OKT parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi (Tablo 2).

Peripapiller RNLF

Epilepsili bireylerde ve sağlıklı kontrollerde ortalama RSLT ve dört çeyrek kadrandaki RSLT kalınlıkları benzer bulundu (Tablo 1). Sık nöbet geçiren hastalarda (>5 nöbet/yıl) RSLT alt kadranı, daha seyrek nöbet geçirenlere (≤5 nöbet/yıl) göre anlamlı olarak daha kalındı (p=0,02). Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında RSLT alt kadranı, tedaviye yanıt epilepsi hastalarına göre anlamlı olarak daha kalındı (p=0,04) (Tablo 2). Diğer epilepsi alt gruplarında, dört çeyrek kadrandaki RSLT ve ortalama RSLT kalınlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulamadık (Tablo 2).

Retina Kalınlığı

Üst ve üst nazal kadrantlardaki GHT-İPT kalınlığı epilepsi hastalarında sağlıklı kontrollerle göre anlamlı olarak daha ince bulundu (p<0,05) (Tablo 1). Alt kadrantındaki GHT-İPT ve ortalama GHT-İPT kalınlıkları, epilepsili kişilerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı değildi (Tablo 1).

Tablo 1. Sağlıklı kontrollere karşı epilepsi hastalarında RSLT, GHT-İPT ve makula kalınlığı

	Epilepsi hastaları n=52	Sağlıklı kontrol n=40	P değeri
Ortalama yaş (yıl ± SD)	29,8±9,9	33,3±10,3	0,1
Cinsiyet (E/K)	37/15	27/13	0,8
RSLT kalınlığı* Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)	n=35	n=34	
Dört kadranın ortalama kalınlıkları ¹	92,4±6,5	93,1±9,4	0,7
Üst ¹	114,4±13,0	114,0±16,8	0,9
Nazal ¹	68,9±8,1	70,1±7,6	0,4
Temporal ²	66,7±13,6	64,7±7,5	0,8
Alt ¹	119,9±13	123,0±16,8	0,5
GHT-İPT kalınlıkları * Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)	n=39	n=31	
Tüm kadranların ortalama kalınlıkları ²	76,3±9,4	79,6±15	0,05
Minimum ²	65,9±17,3	71,9±19,7	0,05
Üst ²	74,2±14,7	80,7±15	0,02
Üst nazal ²	75,3±12,3	80,4±14,8	0,04
Üst temporal ²	76,7±9,4	80,1±14,9	0,05
Alt ²	76,7±9,3	77,9±14,8	0,5
Alt nazal ²	77,6±11,6	80,3±12,9	0,4
Alt temporal ²	77,2±10,2	77,2±19,7	0,3
Makuler kalınlık* Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)	n=43	n=39	
Ortalama kalınlık küp ²	271,0±21,4	279,8±11,7	0,04
Merkezi alt alan kalınlığı ¹	235,1±33,1	244,3±21,2	0,13
Volüm küp ¹	9,9±0,4	10,1±0,4	0,02

K: Kadın, E: Erkek, GHT-İPT: Ganglion hücre tabakası- iç pleksiform tabaka, n=hasta sayısı, RSLT: Retinal sinir lifi tabakası, SD: Standart deviasyon

¹Student's t testi, ²Mann-Whitney U testi

*Sinyal gücü <6 olan OKT taramaları dâhil edilmedi. 0,05'ten küçük p değeri kalın olarak işaretlenmiştir.

Tüm kadranlardaki ortalama GHT-İPT kalınlığı, üst nazal, üst temporal, alt nazal ve alt temporal kadranlardaki GHT-İPT kalınlığı, sık nöbet geçiren (>5 nöbet/yıl) epilepsi hastalarında, daha seyrek (≤5 nöbet/yıl) nöbet geçirenlere kıyasla önemli ölçüde azdı (p<0,05). (Tablo 2).

Tüm kadranlardaki ortalama GHT-İPT kalınlığı, üst nazal, üst temporal, alt nazal ve alt temporal kadranlardaki GHT-İPT kalınlığı, monoterapi alanlara kıyasla politerapi alan epilepsili bireylerde anlamlı derecede azdı (p<0,05) (Tablo 2).

Inferior nazal kadrandaki GHT-İPT kalınlığı, daha uzun süreli epilepsili (≥10 yıl) olan hastalarda, daha kısa süreli epilepsisi (<10 yıl) olanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azdı (p=0,04) (Tablo 2)

Epilepsili bireylerde GHT-İPT kalınlığı ile yapısal MRG lezyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadık (Tablo 2).

Merkezi Makula Kalınlığı

Epilepsili bireyler, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama merkezi makula kalınlığı küpünde azalma gözlemlendi (p=0,04). Makula kalınlığı merkezi alt alanı, yapısal MRG lezyonu olan epilepsi hastalarında, MRG lezyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha inceydi (p=0,04) (Tablo 2). Merkezi makula kalınlığı ile epilepsi alt grupları arasında başka anlamlı bir ilişki bulunmadık.

Makula Hacmi

Epilepsili bireylerde total makula hacmi, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,02) (Tablo 1). Total makula hacmi ile epilepsi alt grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadık.

Optik koherens tomografi ölçümleri ile cinsiyet ve epilepsi tipi (fokal ve jeneralize başlangıçlı epilepsi) arasında istatistiksel olarak anlamlı başka bir ilişki bulunmadık. Yaş, epilepsi süresi ve OKT ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadık (veriler gösterilmemiştir).

Bununla birlikte, epilepsi alt gruplarında çoklu testler için düzeltme yapılırken, yalnızca politerapi kullanımı, alt nazal kadrandaki GHT-İPT kalınlığı ile anlamlı bir ilişki gösterdi (p=0,009).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, epilepsili bireylerde spektral alanlı OKT görüntüleme kullanarak ölçülen peripapiller RSLT kalınlığı, retinal GHT bütünlüğü ve maküler hacmi araştırıldı. Epilepsili kişilerde, sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında üst ve üst nazal kadranlarda daha ince bir GHT-İPT ve azalmış maküler hacim ve azalmış ortalama merkezi maküler kalınlık küpü olduğu gözlemlendi. Sık nöbetler (>5 nöbet/yıl), politerapi ve uzun süreli epilepsi (≥10 yıl), GHT-İPT üst ve alt kadranlarının kalınlığı üzerinde olumsuz etkilere sahipti. Tedaviye dirençli epilepsi ve sık nöbetler, daha kalın RSLT alt kadranı ile ilişkilendirildi. Bu durum muhtemelen çalışmaya dâhil edilen az sayıda hasta alt grubunun olmasından kaynaklanmaktadır. Çoklu karşılaştırmalarda sadece politerapi GHT-İPT kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, epilepsi tipleri ile OKT ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunmadık.

Retina, beynin bir uzantısı olan ve beyinle aynı nöroektodermal kökenden gelen sinir ağı katmanıdır. Transsinaptik dejenerasyon nedeniyle, korteks veya optik radyasyondan kaynaklanan nöronal hasarın, retinada yapısal değişiklikler gösterdiği ileri sürülmektedir (20). Transsinaptik dejenerasyon ortamında, azalmış peripapiller RSLT ölçümleri aksonal hasarı temsil ediyor olarak yorumlanır ve retinal GHT bütünlüğünün kaybı, afferent görsel sistemde nöronal hasar olarak yorumlanır (20). RSLT'nin aksine, GHT-İPT analizleri optik sinirdeki aksoplazmik stazdan etkilenmez, bu nedenle retrograd aksonal dejenerasyon ve optik sinir veya yollardaki hasardan kaynaklanan nöronal hasarın erken kanıtlarını sunar (21,22). Multipl sklerozu olan kişilerde, düşük maküler hacimle ilişkili RSLT incelenmesi, optik sinirler, kiazmalar veya yollardaki lezyonlardan retrograd dejenerasyonla ilişkili nöronal kaybı temsil ettiği şeklinde yorumlanmıştır (23).

Tablo 2. Epilepsi alt gruplarında optik koherens tomografi ölçümleri

RSLT kalınlığı*	N=16	N=19	Sık nöbet geçiren hastalar*	N=15	Politerapi altındaki hastalar*	N=20	AEI yanıtı epilepsi	N=18	AEI dirençli epilepsi	N=17	P	Fokal başlangıçlı epilepsi	N=20	Jeneralize başlangıçlı epilepsi	P	<10 süreli epilepsi	N=13	>10 süreli epilepsi	N=22	P	MRI Negatif epilepsi	N=27	MRI Pozitif epilepsi ^c	N=7	P
Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)																									
4 kadranın ortalama kalınlığı	93,7±5,4	90,9±7,5	0,2 ¹	92,6±6,8	92,3±6,4	0,9 ¹	91,3±7,1	93,6±5,7	0,3 ¹	93,2±5,5	92,2±8,3	0,6 ¹	93,6±5,8	91,6±6,8	0,4 ¹	91,9±6,1	95,6±7,4	0,2 ¹							
Üst	113,1±13,4	115,4±13,0	0,6 ¹	115,1±11,1	113,9±14,6	0,8 ¹	113,6±13,2	115,1±13,2	0,7 ¹	114,2±13,9	116±11,8	0,7 ¹	118,6±14,5	111,8±11,6	0,1 ¹	114,6±12	116±16,7	0,8 ¹							
Nazal	67,8±8,5	69,8±7,8	0,5 ¹	68,3±9	69±7,5	0,9 ¹	68,5±8,9	69,2±7,3	0,8 ¹	68,6±7,1	70,1±9,9	0,6 ¹	67,7±8,3	69,5±8	0,5 ¹	68,6±7,8	71,9±8,4	0,3 ¹							
Temporal	63,3±8,7	69,5±16,4	0,2 ²	64±6,9	68,7±17	0,3 ²	63,4±8	70,0±17,4	0,2 ²	68,9±16,1	63,1±10,3	0,3 ²	65,3±7	67,4±16,4	0,6 ²	64,1±8,1	76,1±25,3	0,3 ²							
Alt	116,1±15,8	123,2±9,2	0,02 ²	122,4±13,9	118,1±12,2	0,6 ²	116,7±15,2	123,3±9,1	0,04 ²	121,5±10,8	119,2±17,5	0,6 ²	119,1±9,8	120,4±14,6	0,7 ¹	118,2±13,7	127,6±7,1	0,09 ¹							
GHT-IPT kalınlığı*	N=19	N=20		N=16	N=23		N=20	N=19		N=20	N=13		N=12	N=27		N=30	N=8								
Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)																									
Tüm kadranların ortalama kalınlığı	79±8,8	73,7±9,4	0,02 ²	80,1±7,3	73,7±9,9	0,01 ²	78,±8,4	74,5±10,1	0,2 ²	74,8±9,5	79,5±6,3	0,2 ²	79,7±6,7	74,7±10	0,2 ²	77,2±8,7	72,4±12	0,3 ²							
Minimum	70,8±13,9	61,2±19,2	0,1 ²	70,7±15	62,5±18,3	0,1 ²	67,6±16,2	64±18,6	0,6 ²	62,2±19,6	70,1±14,8	0,4 ²	69,1±18,8	64,3±16,6	0,6 ²	68±14,7	56,9±24,5	0,3 ²							
Üst	77,3±13,6	71,3±15,4	0,1 ²	78,5±13,7	71,3±14,9	0,05 ²	74,9±15,6	73,6±13,9	0,5 ²	72,9±15,7	76±14,1	0,6 ²	77,7±14,1	72,6±14,8	0,5 ²	76,2±12,2	65,8±21,1	0,3 ²							
Üst nazal	79,3±9,7	71,6±13,5	0,03 ²	79,7±10,4	72,3±12,8	0,02 ²	78,1±9,6	72,4±14,2	0,2 ²	72,4±13,7	80,3±7,7	0,06 ²	79,5±8,2	73,4±13,4	0,2 ²	76,6±12,2	70,4±13	0,3 ²							
Üst temporal	79,3±9,3	74,2±9	0,02 ²	80,3±7,7	74,2±9,8	0,009 ²	78,0±9,7	75,3±9	0,1 ²	76±9	79,4±7,9	0,2 ²	80,7±5,6	74,9±10,1	0,07 ²	77,7±8,3	72,1±12,6	0,2 ²							
Alt	78,2±9,2	75,4±9,4	0,3 ¹	79,6±8	74,8±9,7	0,1 ¹	78±9,7	75,4±8,8	0,4 ¹	75,4±8,7	79,9±7,3	0,1 ¹	79,6±7,7	75,4±9,7	0,2 ¹	77,1±8,6	75,3±12,4	0,8 ¹							
Alt nazal	80,5±9,2	75±13,3	0,03 ²	82,3±6,8	74,4±13,2	0,006 ²	80,6±9,8	74,5±12,7	0,09 ²	75,7±13,2	82±6,2	0,1 ²	82,2±5	75,5±13	0,04 ²	77,4±11,7	78±12,7	0,9 ²							
Alt temporal	79,9±9,2	74,8±10,8	0,02 ²	80,4±8,3	75±11	0,05 ²	79±8,8	75,3±11,4	0,2 ²	76,4±10,7	79,9±7,3	0,4 ²	79,2±12,8	76,3±8,9	0,4 ²	78,4±8,3	72,5±15,9	0,4 ²							
Makülar kalınlık*	N=20	N=23		N=19	N=24		N=20	N=23		N=24	N=13		N=15	N=28		N=32	N=10								
Kadranlar (µm) (ortalama ± SD)																									
Ortalama kalınlık kúp	272,2±9,5	270,1±28,1	0,7 ²	276,1±10,9	267,1±26,5	0,2 ²	273,3±8,7	269,1±28,2	0,7 ²	269,2±27,5	272,3±8,9	0,7 ²	274,1±11,7	269,4±25,1	0,9 ²	269,5±23,6	276,4±12	0,5 ²							
Merkezi alt alan kalınlığı	242,8±29,5	228,4±35,1	0,2 ¹	245,3±29,3	226,9±34,2	0,07 ¹	238,7±37,9	231,8±26,6	0,2 ¹	227,1±34,5	245,6±31	0,1 ¹	236,1±40,1	234,4±29,4	0,9 ²	242,4±27,3	210,7±41	0,04 ¹							
Volum kúp	9,8±0,3	9,9±0,4	0,3 ¹	9,9±0,4	9,8±0,4	0,3 ¹	9,8±0,3	9,8±0,4	0,7 ¹	9,8±0,4	9,8±0,3	0,5 ¹	9,8±0,4	9,8±0,3	0,9 ¹	9,8±0,3	9,9±0,4	0,5 ¹							

AEI: Antiepileptik ilaç; GA: Güven aralığı; GHT-IPT: Ganglion hücre tabakası- iç pleksiform tabaka; MRI: Manyetik rezonans görüntüleme; N: Hasta sayısı; RSLT: Retinal sinir lifi tabakası; SD: Standart deviasyon

¹Student's t testi; ²Mann-Whitney U testi.³Sinyal gücü <6 olan OKT taramaları dâhil edilmedi. (≤5 nöbet/yılı) p değerleri <0,05 kalın olarak işaretlendi.⁴AEI kullanılan hasta sayısı: Levetirasetam n=11, Valproik asit n=4, Lamotrigin n=4, Okskarbazepin n=1⁵AEI kullanılan hasta sayısı: Levetirasetam n=23, Valproik asit n=10, Lamotrigin n=3, 1 Okskarbazepin n=6, Primidon n=1, Lakozamid n=9, Karbamazepin n=7, Fenitoin n=1, Topiramet n=2, Zonisamid n=4, Ethosuximide n=1, Clobazam n=1⁶Sekiz hastada mesial temporal skleroz, beş hastada kortikal displazi ve bir hastada travma sonrası lezyon vardı.

Önceki çalışmalar, daha ince GHT ve daha ince RSLT'nin, demans gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürdü (24). Transsinaptik dejenerasyon dışında, hayvan demans modellerinin retinasında ve beyinde amiloid plaklarının birikmesi gözlenmiştir, bu da RSLT ile demans arasındaki ilişkinin altında yatan ortak patogenezi düşündürmektedir (24,25). Yaygın nörodejeneratif süreçler epilepsili bireylerde de mevcut olabilir. Balestrini ve ark. RSLT azalması ile daha uzun epilepsi süresi, ilaç direnci varlığı, beyin MRG ile değerlendirilen düşük beyin hacmi ve kognitif testler arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir (8). Çalışmamız, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında epilepsili çeşitli insan gruplarında RSLT, GHT ve İPT kalınlığında azalma bildiren önceki bulguları desteklemektedir (8,10,11).

Aza ve ark. epilepsili 43 birey ve 40 sağlıklı kontrolde nörodejenerasyonu araştırmak için OKT kullanmışlardır (10). Epilepsili bireylerde ortalama RSLT ve GHT kalınlıklarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır.

Önceki çalışmalar, bazı AEİ'lerin epilepsili bireylerde nörodejenerasyonu etkilediğini göstermiştir. Göz üzerindeki etkileri ile en bilinen ilaçlardan biri olan vigabatrin, retinada birikmesi nedeniyle konantrik görme alanı kusurları ve RSLT kalınlığında azalma oluşturmuştur (12,13,26). 2015 yılında Dereci ve ark. valproik asit kullanan epilepsili çocuklarda görme ve görme alanı kaybı olmaksızın peripapiller RSLT üst kadranının sağlıklı kontrollere göre azaldığını bildirmişlerdir (14). Ancak karbamazepin ve valproik asit monoterapisinin RSLT ve makula kalınlığı üzerine etkisini karşılaştıran başka bir çalışmada bir yıllık tedavi sonrası retinal ölçümlerde anlamlı fark saptanmamıştır (27). Çalışmamızda çoklu karşılaştırmalarda sadece politerapi daha ince GHT-İPT katmanları ile ilişki gösterdi.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları, alt grup analizlerindeki nispeten küçük örneklem sayısı ve belirli AEİ'lerin retina üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli verinin olmamasıdır. Tüm epilepsi tiplerini çalışmamıza dâhil ettik; bununla birlikte, bazı sendromlar ve alt gruplar, nörodejenerasyon ve retinal değişiklikler için daha büyük bir yatkınlığa sahip olabilir.

Çalışmamız, OKT'nin epilepsili bireylerin retinal katmanlarındaki nörodejenerasyonuna işaret edebilecek mikroyapısal anormallikleri saptadığını doğrulamaktadır. Sık nöbetler, politerapi ve uzun süreli epilepsi, afferent görsel sistemde nöronal hasara neden olabilir.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2019/420).

Hasta Onamı: Uygulanan işlemler katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra aynı araştırmacılar tarafından uygulanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- LBK; Tasarım- RG, LBK; Denetleme- BG; Kaynaklar- BG; Malzemeler- MMC; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- RG, MMC; Analiz ve/veya Yorum- MMC; Literatür Taraması- MMC; Yazıyı Yazan- MMC; Eleştirel İnceleme- LBK, BG.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden (Proje Numarası 2019/265) hibe almıştır.

KAYNAKLAR

- Engel J Jr, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Istvan M. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:186-194. [Crossref]
- Rodríguez-Cruces R, Concha L. White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(2):264-278. [Crossref]
- Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69:1603-1609. [Crossref]
- Yap TE, Balendra SI, Almonte MT, Cordeiro MF. Retinal correlates of neurological disorders. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:204062231988220. [Crossref]

- Mailankody P, Lenka A, Pal PK. The role of optical coherence tomography in Parkinsonism: a critical review. *J Neurol Sci*. 2019;403:67-74. [Crossref]
- Shariati MA, Park JH, Liao YJ. Optical coherence tomography study of retinal changes in normal aging and after ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2790-2797. [Crossref]
- Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:853-863. [Crossref]
- Balestrini S, Clayton LMS, Bartmann AP, Chinthapalli K, Novy J, Coppola A, et al. Retinal nerve fibre layer thinning is associated with drug resistance in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:396-401. [Crossref]
- Gomceli YB, Dogan B, Genc F, Uygur E, Turgut Coban D, Erdal A, et al. Optical coherence tomography parameters in patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2016;35:36-40. [Crossref]
- Tak AZA, Şengül Y, Ekmekçi B, Karadağ AS. Comparison of optic coherence tomography results in patients with diagnosed epilepsy: findings in favor of neurodegeneration. *Epilepsy Behav*. 2019;94:313. [Crossref]
- González de la Aleja J, Guerrero-Molina M, Saíz-Díaz RA, López-Muñoz F, Raga-Martínez I, Hernández-Gallego J, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in genetic generalized epilepsy. *Seizure*. 2019;71:201-206. [Crossref]
- Durnian JM, Clearkin LG. Retinal nerve fibre layer characteristics with vigabatrin-associated visual field loss-could scanning laser polarimetry aid diagnosis? *Eye*. 2008;22:559-563. [Crossref]
- Lawthom C, Smith PEM, Wild JM. Nasal retinal nerve fiber layer attenuation: a biomarker for vigabatrin toxicity. *Ophthalmology*. 2009;116:565-571. [Crossref]
- Dereci S, Koca T, Akçam M, Türkyilmaz K. An evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with epilepsy receiving treatment of valproic acid. *Pediatr Neurol*. 2015;53:53-57. [Crossref]
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-482. [Crossref]
- Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koeppe MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068. [Crossref]
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-521. [Crossref]
- Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2009;51:1069-1077. [Crossref]
- Brennen PM, Kagemann L, Friberg TR. Comparison of Stratus OCT and Cirrus HD-OCT imaging in macular diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40:25-31. [Crossref]
- Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol*. 2013;2013:1-17. [Crossref]
- Costello F, Pan YI, Yeh EA, Hodge W, Burton JM, Kardon R. The temporal evolution of structural and functional measures after acute optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1369-1373. [Crossref]
- Costello F. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Neurol Clin*. 2017;35:153-163. [Crossref]
- Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arc Neurol*. 2009;66(11):1366-1372. [Crossref]
- Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al. Association of retinal neurodegeneration on optical coherence tomography with dementia. *JAMA Neurol*. 2018;75:1256-1263. [Crossref]
- Liu B, Rasool S, Yang Z, Glabe CG, Schreiber SS, Ge J, et al. Amyloid-peptide vaccinations reduce β -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice. *Am J Pathol*. 2009;175:2099-2110. [Crossref]
- Moseng L, Saeter M, Mørch-Johnsen GH, Hoff JM, Gajda A, Brodtkorb E, et al. Retinal nerve fibre layer attenuation: clinical indicator for vigabatrin toxicity. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:452-458. [Crossref]
- Lobefalo L, Rapinense M, Altobelli E, Di Mascio R, Lattanzi D, Gallenga PE, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in adolescents with epilepsy treated with valproate and carbamazepine. *Epilepsia*. 2006;47:717-719. [Crossref]
- Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, et al. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler*. 2010;16:893-896. [Crossref]