

# Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçların Retina Sinir Lifi Tabakası ve Koroid Kalınlığına Olan Etkilerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile İncelenmesi

## Investigation of the Effects of Anti-Epileptic Drug Treatment on Retinal Nerve Fiber Layer and Choroidal Thickness with Spectral Domain Optic Coherence Tomography

<sup>ID</sup> Bahriye HORASANLI<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Mehmet ATAĞAN<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Mahmut Oğuz ULUSOY<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Nöroloji ABD, Konya, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göz Hastalıkları ABD, Konya, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Bu çalışma ile epilepsi tedavisinde ilaç kullanımının, retina sinir lifi tabakası [retinal nerve fiber layer (RNFL)] ve koroid kalınlığı üzerindeki etkilerinin, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, farklı sayıda antiepileptik ilaç kullanan 66 epilepsi hastası ile 52 sağlıklı birey (kontrol) dâhil edilerek, rutin oftalmik muayeneleri yapıldı; SD-OCT ile RNFL ve koroid kalınlıkları ölçüldü. Ayrıca, epilepsi hastalarının da kendi içinde çoklu ve tekli ilaç kullanımı açısından RNFL ve koroid kalınlık değerleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** RNFL kalınlıkları bakımından incelendiğinde, tüm 4 kadranda (superior, inferior, nazal ve temporal) ve ortalama RNFL kalınlığı değerlerinde kontrol grubu epilepsi grubuna göre daha yüksek değerlere sahipti. Sadece nazal RNFL (p=0,564) değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmazken; diğer tüm kadranda RNFL değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna ilaveten epileptik grupta, çoklu antiepileptik ilaç kullananların inferior kadranda RNFL değerleri, tek antiepileptik kullananlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Koroid kalınlık değerlendirilmesinde ise tüm subfoveal ve temporal 500 hariç tüm koroid ölçümlerinde kontrol grubu epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kalın koroid değerlerine sahipti. Çoklu ilaç kullanımının, tek ilaç kullanımına göre koroide etkisi bulunmazken; inferior RNFL (p=0,008) ve ganglion hücre tabakası (p<0,001) anlamlı olarak ince bulunmuştur. **Sonuç:** Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda hem RNFL hem de koroid kalınlığında anlamlı derecede azalma bulunmuştur. Antiepileptik ilaç kullanımı, hastalığın kendi patofizyolojisine bağlı muhtemel retina ve koroid üzerindeki etkileri artırabileceği şeklinde yorumlanabilir.

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the effects of drug use on retinal nerve fiber layer (RNFL) and choroid thickness in the treatment of epilepsy by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT). **Material and Methods:** Routine ophthalmic examinations were performed by including 66 epilepsy patients and 52 healthy individuals (control) using a different number of antiepileptic drugs, and RNFL and choroid thicknesses were measured with SD-OCT. In addition, RNFL and choroidal thickness values were compared in terms of multiple and single drug use in epilepsy patients. **Results:** When examined in terms of RNFL thicknesses, the control group had higher values in all four quadrants (superior, inferior, nasal and temporal) and mean RNFL thickness values compared to the epilepsy group. While the difference between only nasal RNFL (p=0.564) values was not significant, the differences between all other quadrant RNFL values were statistically significant. In addition, in the epileptic group; inferior quadrant RNFL values of those using multiple antiepileptic drugs were significantly lower than those using single antiepileptic drugs. In the evaluation of choroidal thickness, the control group had statistically significantly thicker choroidal values than the epilepsy group in all choroid measurements except for all subfoveal and temporal 500. While multi-drug use has no effect on choroid compared to single drug use, inferior RNFL (p=0.008) and ganglion cell layer (p<0.001) were found to be significantly thin. **Conclusion:** Significant reduction in both RNFL and choroidal thickness was found in patients using antiepileptic drugs. The use of antiepileptic drugs can be interpreted as the disease may increase the effects on the possible retina and choroid due to its pathophysiology.

**Anahtar Kelimeler:** Antiepileptik tedavi; epilepsi; koroid; optik koherens tomografi; retina sinir lifi tabakası

**Keywords:** Antiepileptic treatment; epilepsy, choroid; optic coherence tomography; retina nerve fiber layer

Epilepsi kelime olarak Yunanca üstünde, üstünden anlamına gelen “Epi” ve tutmak, tutup sarsmak anlamına gelen “lipis” kelimelerinin birleştirilmesi

ile oluşturulmuş, “kavramak, yakalamak, ele geçirmek” anlamına gelmektedir. Kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya

**Correspondence:** Mehmet ATAĞAN

Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Nöroloji ABD, Konya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: dratakan@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 20 Dec 2019

Received in revised form: 11 May 2020

Accepted: 13 May 2020

Available online: 18 Nov 2020

2146-9008 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

çıkan ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur.<sup>1</sup>

Epilepsinin öyküsü, insanlık tarihi kadar eskidir ve hâlen dünyanın bir çok yöresinde bir takım sihirler, dini ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmektedir. Hipokrat, M.Ö. 460 yılında (Kutsal Hastalığa Dair adlı kitabında), hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş, epilepsinin diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini söylemiştir. Epileptik nöbetlerin oluşumunda ise öne sürülen temel mekanizmalardan birisi de iyon kanal reseptörleri ile nöro-ileti yollarındaki glutamat aracılı ekzitasyon ile GABA aracılı inhibisyon arasındaki dengesizliktir.<sup>2</sup>

Retina sinir lifi tabakası [retinal nerve fiber layer (RNFL)], retinal ganglion hücrelerinin myelinsiz aksonlarından oluşmaktadır. Aksonlar lamina kribrosayı delip geçtikten sonra myelinlerini yitirdiklerinden dolayı RNFL kalınlığı; ön görsel yolların ve santral sinir sistemi boyunca beyaz cevher yollarının bütünlüğünün değerlendirilmesinde bilgi vermektedir.<sup>3</sup> Aksonal hasarlanma, RNFL de incelmeye olarak anatomik görüntüsünü vermektedir. RNFL incelmeye de kontrast azalması ile görme alan kayıplarına neden olabilmektedir. Bilindiği gibi görme alan kayıplarının, perimetrik olarak görüntülenebilmesi için aksonların %40'ının hasarlanması gerekir; ancak bundan çok daha önce RNFL'de incelmeye mevcuttur. Bu yüzden erken hasar tespitinde, RNFL kalınlık değerlendirmeleri çok önemlidir.<sup>4</sup>

Uveal traktın arka kısmı olan koroid, retina dış katmanlarına ve fotoreseptörlere oksijen ve beslenme kaynağı olan vasküler bir dokudur.<sup>5</sup> Birçok hastalık ve etken koroidi etkileyerek anatomik veya fonksiyonel bozukluklarına, dolayısıyla da retina'nın etkilenmesine neden olmaktadır. Koroid kalınlıklarındaki azalmalar, vasküler desteğin azalmasının ve görsel işlevde sorunlar oluşmasının göstergesi olabilirken; kalınlık artımı ise nöroinflamatuvar sürecin belirteçlerinden olabilir.<sup>6</sup>

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT); son yıllarda iyice gözde olan, retina ile koroidin noninvaziv kesitsel görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmış ve kabul edilebilir hassasiyetine ek ola-

rak tekrarlanabilirliği ile retina ve koroid kalınlığı ölçülmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.<sup>7</sup>

Bu çalışmanın amacı, SD-OKT vasıtası ile epilepsi ilacı kullanan hastalarda, sağlıklı insanlara oranla retinadaki sinir lifi, ganglion hücre kompleksi (GHK) ile koroid tabakasının kalınlık değişimlerini analiz etmek, kullanılan ilaç miktarının ve hastalık tipinin bu değişimlere etkisi olup olmadığını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Şubat 2018-Ocak 2019 yılları arasında Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, farklı sayıda antiepileptik ilaç kullanan 66 epilepsi hastası ile 52 sağlıklı birey dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, epilepsi çeşitleri ve kullandıkları ilaç sayıları ve süreleri not edildi. Hastaların kullandıkları ilaç sayıları tek, 2 ya da 3 ilaç olarak gruplandırıldı. Tüm katılımcılara, Snellen eşeli ile görme keskinliği değerlendirilmesi, Goldmann aplanasyon tonometri ile göz içi basıncı ölçümü, yarıklı lamba biyomikroskopi ile ön segment ve 90 D lens eşliğinde dilatasyon sonrası arka segment muayenelerini içeren tam kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı.

Bilinen başka nörolojik ve nörooftalmolojik hastalığı olanlar, antiepileptik ilaç dışında sistemik veya oküler ilaç kullananlar, koroid kalınlığını etkileyecek sistemik (diabetes mellitus, hipertansiyon vb.) ve oküler hastalığı olanlar (geçirilmiş ven-arter tıkanıklıkları vb.), glokom hastalığı olanlar, göz içi cerrahi geçirmiş olanlar ile  $\geq \pm 3$  D refraktif kusuru bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

RNFL ve koroid kalınlıkları ölçümleri, tecrübeli ve tek operatör tarafından, bir SD-OKT olan RTVue-100 sistemi (Optovue Inc, Fremont, CA, ABD) ile gerçekleştirildi. Sistem  $840 \pm 10$  nm tarayıcı diod lazer kullanmaktadır. Sistemin, dokudaki görüntü çözünürlüğü 5 mikrondur. Koroid kalınlığı ölçümü için hastanın, başı ve çenesine uygun pozisyon verildikten sonra içerideki hedefe bakması istendi ve retinadan ters görüntü elde edilene kadar, cihaz, hastanın gözüne yaklaştırılarak görüntü netleştirildi. Diüurnal varyasyona bağlı ölçüm hatalarını önleyebilmek adına, tüm hastaların ölçümleri gün içinde benzer saatlerde gerçekleştirildi.

Ölçümler, daha önce tarif edilen şekilde, retina pigment epitel [retinal pigment epithelium (RPE)] hiperreflektif bandının bitiş noktası ile koroid damarlarının yansımasının bittiği koroid-sklera birleşmesinin başlangıç noktası arasında, dikey olarak çizgi şeklinde ölçüldü ve bu ilk ölçüm noktası sabit kalacak şekilde RPE hiperreflektif bandı üzerinde, yine cihazın cetvel fonksiyonu kullanılarak temporal ve nazal yönlerde 500'er mikron aralıklar ile 3 adet temporalde ve 3 adet nazalde olmak üzere 6 adet daha ölçüm noktası belirlendi.

Makula GHK ölçümü cihazın "GCC" protokolü, RNFL kalınlık ölçümü ise "RNFL 3,45" tarama protokolü kullanılarak yapıldı. GCC ölçüm protokolünde, makuladan 7 mm'lik kareden 15 vertikal kesit alınmaktadır. Yaklaşık 0,6 sn'de 15.000 noktadan görüntü verisi alınmaktadır. RNFL analizi, merkezi optik disk olan 3,45 mm çapındaki dairesel alanın incelenmesiyle yapılmaktadır.

Tüm hastalardan, yazılı ve sözlü onam alındı. Çalışma, Helsinki Etik Komite Bildirgesi uyarınca Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no:KA17/358).

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bulgular, SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak hesaplanmıştır. Değerlerin normalitesi, Kolmogorov-Smirnov testi kullanarak analiz edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testinin sonucuna göre, epilepsi ve kontrol grubuna ait parametreler Student t-testi ve farklı ilaç grupları ile farklı epilepsi grupları arasındaki farklar ise One-way ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir. "Post hoc" test olarak Tukey kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapılmış, anlamlılık seviyesi  $\alpha=0,05$  alınmıştır.

## BULGULAR

Epilepsi grubunda, 66 hastanın 34 (%51,5)'ü erkek, 32 (%48,5)'si kadındı. Ortalama yaş  $36,1 \pm 15,2$  olarak tespit edildi. Buna karşın, kontrol grubundaki 52 sağlıklı bireyin ise 27 (%52)'si erkek, 25 (%48)'i ka-

dındı. Ortalama yaş değeri ise benzer şekilde  $37,1 \pm 6,7$  olarak bulunmuştu. Bu değerler açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı (yaş,  $p=0,691$ ; cinsiyet,  $p=0,542$ ).

Epilepsi tipleri açısından en büyük grup 40 (%65) hasta ile jeneralize tonik klonik (JTK) epilepsi olan hastalardı. Kalan 16 hasta parsiyel, 10 hasta da miyoklonik epilepsiye sahipti. Kullanılan anti-epileptikler analiz edildiğinde, 41 hasta tek anti-epileptik kullanırken; 19 hasta ikili ve 6 hasta da üçlü anti-epileptik ilaç kullanıyordu (Tablo 1).

RNFL kalınlıkları bakımından incelendiğinde, tüm 4 kadranda ve ortalama RNFL kalınlığı değerlerinde, kontrol grubu epilepsi grubuna göre daha yüksek değerlere sahipti. Sadece nazal RNFL değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmazken ( $p=0,564$ ); diğer tüm RNFL kadranda değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ) Ortalama GHK değerleri karşılaştırıldığında ise yine kontrol grubu epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kalın tespit edildi ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

SD-OKT ile koroid kalınlıkları da analiz edildi. Tablo 3'te görüldüğü üzere, tüm nazal (N) düzeylerdeki ve temporal (T) 1.000  $\mu$  ve 1.500  $\mu$  düzeyindeki ölçümlerde, kontrol grubu epilepsi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kalın koroid değerlerine sahipti. (N500: $p=0,032$ ; N1.000: $p=0,008$ ; N1.500: $p=0,006$ ; T1.500: $p=0,043$ ; T1.000:

**TABLO 1:** Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması.

|                       | Epilepsi  | Kontrol  | p     |
|-----------------------|-----------|----------|-------|
| Yaş                   | 36.1±15.2 | 37.1±6.7 | 0,691 |
| Cinsiyet (E/K)        | 34/32     | 27/25    | 0,542 |
| Epilepsi çeşidi       |           | -        |       |
| JTK                   | 40        |          |       |
| Parsiyel              | 16        |          |       |
| Miyoklonik            | 10        |          |       |
| İlaç sayısı (n)       |           | -        |       |
| 1                     | 41        |          |       |
| 2                     | 19        |          |       |
| 3                     | 6         |          |       |
| Hastalık süresi (yıl) | 9,3±6,8   | -        |       |

JTK: Jeneralize tonik klonik.

**TABLO 2:** Hasta ve kontrol grubunun RNFL değerlerinin karşılaştırılması.

|                                 | <b>Epilepsi</b>  | <b>Kontrol</b>   | <b>p</b>         |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ortalama RNFL ( $\mu\text{m}$ ) | 103,3 $\pm$ 11,6 | 124,4 $\pm$ 7,8  | <b>&lt;0,001</b> |
| Superior ( $\mu\text{m}$ )      | 118,9 $\pm$ 17,2 | 152,1 $\pm$ 23,8 | <b>&lt;0,001</b> |
| Inferior ( $\mu\text{m}$ )      | 126,1 $\pm$ 21,9 | 160,9 $\pm$ 15,1 | <b>&lt;0,001</b> |
| Temporal ( $\mu\text{m}$ )      | 82,6 $\pm$ 14,6  | 103,1 $\pm$ 9,4  | <b>&lt;0,001</b> |
| Nazal ( $\mu\text{m}$ )         | 85,1 $\pm$ 18,1  | 83,1 $\pm$ 15,3  | 0,564            |
| Ortalama GHK ( $\mu\text{m}$ )  | 96,9 $\pm$ 7,1   | 104,8 $\pm$ 2,2  | <b>&lt;0,001</b> |

$\mu\text{m}$ : Mikrometre, GHK: Ganglion hücre kompleksi, RNFL: Retina sinir lifi tabakası.

**TABLO 3:** Hasta ve kontrol grubunun koroid kalınlıklarının karşılaştırılması.

|                             | <b>Epilepsi</b>  | <b>Kontrol</b>   | <b>p</b>     |
|-----------------------------|------------------|------------------|--------------|
| T1500 ( $\mu\text{m}$ )     | 284,7 $\pm$ 54,3 | 312,9 $\pm$ 87,8 | <b>0,043</b> |
| T1000 ( $\mu\text{m}$ )     | 286,8 $\pm$ 60,9 | 322,6 $\pm$ 89,2 | <b>0,016</b> |
| T500 ( $\mu\text{m}$ )      | 288,3 $\pm$ 64,2 | 313,8 $\pm$ 95,5 | 0,110        |
| Subfoveal ( $\mu\text{m}$ ) | 306,5 $\pm$ 74,5 | 332,4 $\pm$ 91,3 | 0,115        |
| N500 ( $\mu\text{m}$ )      | 281,7 $\pm$ 57,7 | 311,5 $\pm$ 83,4 | <b>0,032</b> |
| N1000 ( $\mu\text{m}$ )     | 281,3 $\pm$ 57,2 | 318,5 $\pm$ 85,3 | <b>0,008</b> |
| N1500 ( $\mu\text{m}$ )     | 285,9 $\pm$ 51,5 | 325,1 $\pm$ 91,4 | <b>0,006</b> |

$\mu\text{m}$ : Mikrometre, T: Temporal, N: Nazal.

p=0,016) İlâveten subfoveal koroid kalınlığı epileptik grupta daha düşük çıkmasına karşın, aradaki fark anlamlı değildi (p=0,11) (Tablo 3).

Epileptik grupta, hastaların kullandıkları ilaç sayıları ile RNFL kalınlıkları değerlendirildiğinde; 2 ve 3 antiepileptik ilaç kullananların inferior kadran RNFL (p=0,043; p=0,027) ve GHK (p=0,012; p<0,001) değerleri tek antiepileptik kullananlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Buna karşın, çoklu ilaç kullanımının koroid kalınlığı üzerine herhangi bir anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 4).

Epilepsi tiplerinin değerlendirilmesinde ise miyoklonik epilepsi hastalarının (%15) inferior RNFL (p=0,024; p=0,022) ve ortalama GHK (p=0,047; p=0,014) değerleri diğer epilepsi türlerinden anlamlı derecede daha düşük bulunurken, koroid kalınlıkları üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmedi (Tablo 5).

Hastalık süresi ortalama 9,3 $\pm$ 6,8 yıl olarak bulundu ve hiçbir değerle arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (T1.500 ile r-p=0,070, p=0,579; T1.000 ile r-p=0,020, p=0,873; T500 ile r-p=-0,270, p=0,828; subfoveal ile r-p=0,032, p=0,800; N500 ile r-p=-0,053, p=0,674; N1.000 ile r-p=0,089, p=0,479; N1.500 ile r-p=0,012, p=0,922; Ort. RNFL ile r-p=-0,092, p=0,460; superior ile r-p=0,027, p=0,827; inferior ile r-p=-0,058, p=0,644; temporal ile r-p=0,006, p=0,960; nazal ile r-p=-0,179, p=0,151; Ort. GHK ile r-p=-0,027, p=0,831).

**TABLO 4** Farklı sayıda ilaç kullanan hastaların koroid ve RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması.

|                             | <b>1 ilaç</b>    | <b>2 ilaç</b>    | <b>3 ilaç</b>    | <b>p</b>         |                |                |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|
|                             |                  |                  |                  | <b>1 ile 2</b>   | <b>1 ile 3</b> | <b>2 ile 3</b> |
| T1500 ( $\mu\text{m}$ )     | 280,3 $\pm$ 57,6 | 298,7 $\pm$ 49,4 | 270,1 $\pm$ 43,5 | 0,443            | 0,924          | 0,535          |
| T1000 ( $\mu\text{m}$ )     | 276,2 $\pm$ 59,1 | 310,8 $\pm$ 61,2 | 283,5 $\pm$ 61,8 | 0,102            | 0,954          | 0,596          |
| T500 ( $\mu\text{m}$ )      | 278,6 $\pm$ 62,5 | 310,1 $\pm$ 65,2 | 282,3 $\pm$ 66,8 | 0,181            | 0,991          | 0,623          |
| Subfoveal ( $\mu\text{m}$ ) | 299,7 $\pm$ 70,1 | 339,6 $\pm$ 70,2 | 316,3 $\pm$ 91,9 | 0,089            | 0,674          | 0,772          |
| N500 ( $\mu\text{m}$ )      | 273,9 $\pm$ 57,6 | 300,1 $\pm$ 54,4 | 276,6 $\pm$ 65,6 | 0,234            | 0,997          | 0,663          |
| N1000 ( $\mu\text{m}$ )     | 279,1 $\pm$ 59,6 | 293,2 $\pm$ 50,7 | 258,8 $\pm$ 57,7 | 0,640            | 0,413          | 0,697          |
| N1500 ( $\mu\text{m}$ )     | 282,6 $\pm$ 51,9 | 294,1 $\pm$ 45,8 | 283,3 $\pm$ 70,9 | 0,714            | 0,994          | 0,897          |
| Ort. RNFL( $\mu\text{m}$ )  | 105,2 $\pm$ 12,2 | 99,3 $\pm$ 10,8  | 102,4 $\pm$ 7,4  | 0,168            | 0,849          | 0,835          |
| Superior ( $\mu\text{m}$ )  | 119,8 $\pm$ 19,1 | 115,1 $\pm$ 11,8 | 125,3 $\pm$ 17,5 | 0,594            | 0,743          | 0,421          |
| Inferior ( $\mu\text{m}$ )  | 132,1 $\pm$ 20,9 | 116,9 $\pm$ 21,5 | 114,1 $\pm$ 16,5 | <b>0,027</b>     | <b>0,012</b>   | 0,955          |
| Temporal ( $\mu\text{m}$ )  | 84,4 $\pm$ 16,1  | 80,1 $\pm$ 12,8  | 79,1 $\pm$ 9,2   | 0,525            | 0,681          | 0,984          |
| Nazal ( $\mu\text{m}$ )     | 84,2 $\pm$ 13,3  | 85,4 $\pm$ 27,1  | 89,3 $\pm$ 14,1  | 0,962            | 0,801          | 0,893          |
| Ort. GHK ( $\mu\text{m}$ )  | 99,4 $\pm$ 7,1   | 91,9 $\pm$ 5,4   | 96,3 $\pm$ 3,2   | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,043</b>   | 0,317          |

$\mu\text{m}$ : Mikrometre, GHK: Ganglion hücre kompleksi, RNFL: Retina sinir lifi tabakası, T: Temporal, N: Nazal.

**TABLO 5:** Farklı epilepsi çeşidine sahip hastaların koroid ve RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması.

|                | JTK         | Parsiyel   | Miyoklonik | p         |              |              |
|----------------|-------------|------------|------------|-----------|--------------|--------------|
|                |             |            |            | JTK ile P | JTK ile M    | P ile M      |
| T1500 (µm)     | 280,5±54,3  | 288,1±58,1 | 295,7±51,6 | 0,884     | 0,712        | 0,935        |
| T1000 (µm)     | 285,7±63,8  | 281,3±65,6 | 300,1±41,5 | 0,961     | 0,793        | 0,736        |
| T500 (µm)      | 284,7±60,1  | 286,6±75,9 | 303,4±64,8 | 0,998     | 0,691        | 0,792        |
| Subfoveal (µm) | 293,6±69,3  | 320,4±90,4 | 335,9±59,7 | 0,446     | 0,244        | 0,867        |
| N500 (µm)      | 274,3±56,9  | 289,5±63,9 | 298,9±50,5 | 0,653     | 0,452        | 0,913        |
| N1000 (µm)     | 273,9±55,7  | 292,1±59,1 | 293,8±60,1 | 0,535     | 0,598        | 0,990        |
| N1500 (µm)     | 278,2±49,1  | 298,1±59,5 | 297,8±46,1 | 0,391     | 0,534        | 0,973        |
| Ort. RNFL (µm) | 103,95±10,1 | 105,5±14,9 | 97,3±10,9  | 0,898     | 0,247        | 0,182        |
| Superior (µm)  | 119,6±15,9  | 120,9±22,8 | 112,8±11,5 | 0,966     | 0,514        | 0,485        |
| Inferior (µm)  | 128,4±20,6  | 131,4±23,9 | 108,5±15,5 | 0,872     | <b>0,024</b> | <b>0,022</b> |
| Temporal (µm)  | 81,6±14,5   | 84,2±17,5  | 84,4±10,3  | 0,824     | 0,852        | 0,997        |
| Nazal (µm)     | 85,7±13,3   | 84,5±14,3  | 83,3±35,5  | 0,975     | 0,924        | 0,981        |
| Ort. GHK (µm)  | 97,1±6,9    | 99,9±7,7   | 91,6±2,9   | 0,344     | <b>0,047</b> | <b>0,014</b> |

µm: Mikrometre, JTK: Jeneralize tonik klonik, GHK: Ganglion hücre kompleksi, RNFL: Retina sinir lifi tabakası, T: Temporal, N: Nazal.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, anti-epileptik tedavi alan hastaların, RNFL ve koroid kalınlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı incelmeler tespit ettik. Yine 2-3 ilaç kullanan hastaların, inferior RNFL ve GHK kalınlıklarında anlamlı inceleme varken; koroid kalınlıklarında değişiklik izlenmedi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, çoklu anti-epileptik ilaç kullanımının tekli kullanım ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olabilir.

Tekli ilaç kullanımıyla ilgili daha önce yapılan birçok çalışma mevcuttur. Epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan vigabatrin, bu ilaçlar arasında en çok incelenenlerden biridir. GABA<sub>A</sub>erjik agonist olarak etki eden bu ilaçla alakalı 2007 yılında yapılan bir vaka sunumunda belirtildiğine göre, 10 yıl posttravmatik epilepsi nedeni ile vigabatrin kullanan hastanın, superior- nazal RNFL kalınlıklarında azalmalar ve OKT görünümüne korele şekilde görme alan kayıpları tespit edilmiştir.<sup>8</sup>

Tekli ilaçların ayrı ayrı değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 1 yıllık karbamazepin ve valproik asit kullanımının, hastalarda görme keskinliği ve renk görmeye azalmalara neden olmuş ancak RNFL ve makuler kalınlık değerlerinde kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışmada, ilaç kullanım süresinin bizim

çalışmamıza oranla kısa olması anatomik değişikliklerin ortaya çıkmamasına neden olmuş olabilir.<sup>9</sup>

Valproik asit kullanan epilepsi hastaları ile ilaç kullanmayan epilepsi hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; ilaç kullananların RNFL kalınlıkları, diğer gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hastalık süresiyle hiçbir korelasyon tespit edilmeyen çalışmamızın aksine; bu çalışmada, anti-epileptik ilaç kullanmayan epilepsi hastalarında, RNFL azalmasının hastalığın süresiyle doğrudan bağlantılı olduğu tespit edilmiştir.<sup>10</sup>

Anti-epileptiklerin, retina üzerine etkilerinin kullanım süreleriyle korele ilişkileri, birçok çalışmada ortaya konmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, valproik asidin 1-3 yıl kullanımının superior ve ortalama RNFL anlamlı olarak incelediği belirtilmiştir. Literatürde farklı sonuçlar belirten çalışmalar olsa da ilaç süresinin kümülatif etkiyle toksisiteyi artırdığı görülmektedir.<sup>11</sup> Benzer durum, yine vigabatrinin ortalama 41 ay süreyle kullanıldığı epilepsi hastalarıyla yapılan bir çalışmada da ortaya konmuştur. Vigabatrin kullanan grupta, peripapiller RNFL kalınlığı özellikle nazalde belirgin olarak inceleştir. Bizim çalışmamızda ise epilepsi grubunda kontrol grubuna oranla nazal değerlerinde azalma çıkmamıştır. Ancak 2 çalışmanın tasarımı, kullanılan ilaç sayı farklılığı ve epilepsi türleri arasındaki fark-



lılıklar bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.<sup>12</sup> Antiepileptikler ve kullanımlarıyla ilgili RNFL etkilenmesi açısından literatürde oldukça farklı sonuçlar mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, levetiresetam, ortalama 24 aylık süre ile antiepileptik olarak kullanılmış, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanmış ve RNFL açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.<sup>13</sup>

Yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada, Balestrini ve ark., epileptik hastalarda 4 kadranda RNFL kontrol grubuna göre daha incelmış bulmuş, ancak çalışmamızdan farklı olarak, RNFL incilmesi ile hastalığın süresi anlamlı derecede bağlantılı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, ilaç direncinin RNFL incilmesi ile doğrudan alakalı olduğu da ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda, ilaç direnciyle ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır; sonuçlar arası farklılık buna bağlı olabilir.<sup>14</sup>

Epilepsi gibi beyin fonksiyonlarını etkileyen diğer dejeneratif hastalıklarda da retinal anatomik değişikliklerin olduğu ve bunların OKT yardımıyla tespit edildiği uzun süredir bilinmektedir. Hem RNFL hem makula ve koroid değerlerinde incelmeler olabilmektedir. Optik sinirin, beynin uzantısı olması nedeni ile Alzheimer hastalığı erken dönemlerinde RNFL’de, ganglion hücre tabakasında ve optik sinirde özellikli değişiklikler tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Ong ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada, Alzheimer hastalığında fotoreseptör ve ganglion hücre kaybı gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Çalışmamızda ortaya çıkan koroid kalınlığının, epileptik grupta kontrol grubuna göre daha ince olduğu tespitine benzer şekilde; 2017 yılında Cunha J ve ark. yaptığı bir çalışmada, Alzheimer hastalığında da koroidal kalınlıkta azalmaların olduğu tespit edilmiştir.<sup>16</sup> Bu da benzer süreçte, sonuçların korele olabileceğini ortaya koymaktadır. İlâveten DeBuc ve ark. yaptıkları çalışmada, OKT’nin, Alzheimer gibi beynin direkt etkilendiği hastalıkların hem klinik bulguları ortaya çıkmadan hem de hastalık takibinin değerlendirmesinde kolay kullanımlı, noninvaziv bir retinal biyobelirteç kaynağı olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.<sup>17</sup>

Retinanın fonksiyonlarını devam ettirmesinde önemli bir yere sahip vasküler tabaka olan koroidin

kalınlığı da analiz edilen diğer bir parametredir. Çalışmamızda koroid kalınlıkları, epileptik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak tespit edilip, bunun da epileptik ataklardaki inflamatuvar durumun devam eden süreçte vasküler atrofiye neden olabilme etkisine bağlanabilir. Ancak, literatürde aksi yönde bulgular da elde edilmiştir. Tak ve ark., 43 epilepsi hastası ile 40 kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, hasta grubunda koroid kalınlıklarının anlamlı derecede arttığı, bunun da muhtemel nöroinflamasyon kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>6</sup>

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, antiepileptik ilaçların ayrı ayrı değerlendirilememesidir. Bir diğeri ise ilaçsız takip mümkün olmadığından, hastalığın kendi muhtemel nörodejeneratif etkisini ortaya çıkarmak amaçlı ilaç kullanan grupla karşılaştırılamaması olabilir.

## SONUÇ

Epilepsi, ataklarla giden ve nöronal hasara sebep olarak hem görsel hem bilişsel sorunlara neden olan bir hastalıktır. Tanısında ve tedavisinde şimdiye kadar kullanılan yöntemlerin yanı sıra, optik koherens tomografi de son yıllarda etkin bir görüntüleme yöntemi olarak literatüre girmiştir. OKT vasıtası ile retinal anatomik değişiklikler tespit edilip epilepsi ve benzeri nörodejeneratif hastalıkların doğası daha iyi anlaşılacak, tedavi yöntemleri ve alınacak önlemler ona göre değişecektir. Ancak bu konuda geniş katılımlı ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Finansal Kaynak

17 Ocak 2018 tarihinde Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Mahmut Oğuz Ulusoy; **Tasarım:** Mehmet Atakan, Bahriye Horasanlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Bahriye Horasanlı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mahmut Oğuz Ulusoy, Mehmet

*Atakan; Analiz ve/veya Yorum: Bahriye Horasanlı, Mahmut Oğuz Ulusoy; Kaynak Taraması: Mehmet Atakan; Makalenin Yazımı: Bahriye Horasanlı, Mahmut Oğuz Ulusoy, Mehmet Atakan; Eleştiri:*

*rel İnceleme: Mahmut Oğuz Ulusoy; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Bahriye Horasanlı; Malzemeler: Bahriye Horasanlı, Mehmet Atakan.*

## KAYNAKLAR

- Swairman KS, ASHwal S, Ferreiro DM. Pediatric Neurology Principles and Practice. Part VIII Sect. 61 Overview of Seizures and Epilepsy in Children. New York; Mosby Press; 2005. p.989-1181.
- Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. J Physiol. 2013;591(4):753-64.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2006;5(10):853-63.[Crossref] [PubMed]
- Airaksinen PJ, Lakowski R, Drance SM, Price M. Color vision and retinal nerve fiber layer in early glaucoma. Am J Ophthalmol. 1986;101(2):208-13.[Crossref] [PubMed]
- Linsenmeier RA, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(10):3117-23.[PubMed]
- 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;92:140-4.[Crossref] [PubMed]
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2008;146(4):496-500.[Crossref] [PubMed]
- Suárez-Baraza J, Suárez-Parra S. [Vigabatrin toxic retinopathy]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82(11):711-4.[Crossref] [PubMed]
- Lobefalo L, Rapinese 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(4):717-9.[Crossref] [PubMed]
- Xiong W, Lu L, Zhang Y, Xiao Y, Gao H, Zhang M, et al. Attenuation of retinal nerve fibre layer in people with epilepsy receiving valproate. Epilepsy Res. 2019;154:144-8.[Crossref] [PubMed]
- Dereci S, Koca T, Akçam M, Türkyılmaz K.. An evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with epilepsy receiving treatment of valproic acid. Pediatr Neurol. 2015;53(1):53-7.[Crossref] [PubMed]
- Clayton LM, Devile M, Punte T, de Haan GJ, Sander JW, Acheson JF, et al. Patterns of peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in vigabatrin-exposed individuals. Ophthalmology. 2012;119(10):2152-60.[Crossref] [PubMed]
- Diler Durgut B, Turk A, Acar Arslan E, Kamasak T, Sahin S, Dilber B, et al. An investigation of the ocular toxic effects of levetiracetam therapy in children with epilepsy. Childs Nerv Syst. 2019;35(5):769-74.[Crossref] [PubMed]
- 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(4):396-401.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ong YL, Ong YT, Ikram MK, Chen CLH, Wong TY. Potential applications of spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in the study of Alzheimer's disease. Proc Singapore Healthc. 2014;23(1):74-83.[Crossref]
- Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Melancia D, Almeida R, Águas H, et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. Alzheimers Dement (Amst). 2017;8:11-7.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- DeBuc DC, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of retinal biomarkers in Alzheimer's disease using optical coherence tomography: recent insights, challenges, and opportunities. J Clin Med. 2019;8(7):996.[Crossref] [PubMed] [PMC]