

# Yetişkin DEHB Olgularında Optik Koherens Tomografi ile Retina Taranması



Münevver TÜNEL<sup>1</sup>, Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK<sup>2</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

**Amaç:** Bu çalışmada, yetişkin DEHB olgularıyla kontrol grubu arasında retina sinir lifi tabakası (RSLT) karşılaştırılmıştır.

### Retinal Scan with Optical Coherence Tomography in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder

**Objective:** In this study, the retinal nerve fiber layer (RNFL) thicknesses were compared between adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) cases and healthy controls.

**Yöntem:** Çalışma grubu DSM 5 kriterlerine göre tanı almış DEHB olan yetişkinler, kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu katılımcılardan oluşmuştur. DEHB olan 26 yetişkinin 52 gözüne ve 26 kontrolün 52 gözüne spektral alan optik koherens tomografi (OKT) yapılmıştır.

**Method:** The study included adults diagnosed with ADHD based on the DSM-5 criteria and age and gender matched healthy controls. Spectral area optical coherence tomography (OCT) was performed on the 52 eyes of 26 participants with ADHD and the 52 eyes of the 26 healthy control individuals.

**Bulgular:** DEHB olan 26 yetişkinin 52 gözünü ve 26 kontrolün 52 gözünü karşılaştırdık; Retina sinir lifi kalınlığı (RSLK), ganglion hücre kompleksi (GHK), santral makula kalınlığı (SMK), makula iç (MİH-ORT) ve dış halkanın (MDH-ORT) ortalama kalınlığı DEHB grubunda anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur.

**Results:** Comparing the data on the 52 eyes of 26 ADHD participants and the 52 eyes of 26 healthy control participants indicated that the central macular thickness (CMT) and the RNFL thicknesses, the ganglion cell complex (GCC), the mean inner macular ring (MIR-AVG) and the mean outer macular ring (MOR-AVG) thicknesses were significantly lower in the ADHD group.

**Sonuç:** Bu, yetişkin DEHB'de RSLT kalınlığını inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımız, DEHB'de RSLT kalınlığının düşük olduğunu göstermektedir. DEHB'li yetişkinlerin retinalarında miyelinsiz aksonlar azalmıştır. SD-OKT ile yapılan nicel ve tekrarlanabilir ölçümler çocuk-ergen DEHB vakalarında hastalığın seyrini ve ilerlemesini göstermek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

**Conclusion:** This is the first study in the literature on the RNFL thickness in adult ADHD patients. Our findings demonstrated that RNFL thickness is lower in ADHD cases as the unmyelinated axons are reduced in ADHD. Hence, the quantitative and reproducible nature of Spectral Domain-OCT thickness measurements can be used as biomarkers to monitor disease progression in ADHD cases.

**Anahtar Sözcükler:** DEHB, yetişkin, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası kalınlığı

**Keywords:** ADHD, adult, optical coherence tomography, retinal nerve fiber thickness

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocuk ve ergenlikte en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Dünyadaki çocukların %8 ila %12'sini etkiler ve semptomlar yetişkinliğe

kadar devam edebilir. DEHB'nin etiolojisi hala net olarak bilinmemekte ve DEHB için kabul edilen bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır (Thopar 2016, Biderman 1999).

Psikiyatrik bozuklukların biyolojik temellerinin anlaşılması; yaşayan insan beynini araştırmak için kullanılan yöntemlerdeki sınırlamalar nedeniyle güçtür. Son zamanlarda insan beyni

**Geliş Tarihi:** 02.04.2020, **Kabul Tarihi:** 22.09.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 17.08.2021

<sup>1</sup>Uzm., Başkent Üniv. Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Psikiyatri AD., Adana, <sup>2</sup>Doç., Alanya Alaaddin Keykubat Üniv. Göz Hastalıkları AD., Antalya.

**MT:** <https://orcid.org/0000-0001-7140-1803>, **NSK:** <https://orcid.org/0000-0001-8544-103X>

**Dr. Münevver Tünel, e-posta:** [munevertunel@gmail.com](mailto:munevertunel@gmail.com)

işlevlerini dolaylı olarak değerlendirmenin bir yolu olarak optik koherens tomografi (OKT) kullanılmaktadır. OKT, çalışma sistemi ultrasona benzeyen, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Retina sinir lifi kalınlığı (RSLK), makula hacmi, makula kalınlığı gibi belli retina yapılarının değerlendirilmesine olanak tanır. Gelişen teknoloji ile OKT retina katmanları, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve koroid tabakası gibi yapılar detaylı incelenebilmektedir (Dickmann ve ark. 2012).

Retina anatomik ve gelişimsel olarak merkezi sinir sisteminin uzantısıdır. Bu nedenle beyinde meydana gelen değişiklikler retinaya yansiyabilmekte ve retinanın incelenmesiyle, beynin panoramik görüntüsü hakkında güçlü bilgiler elde edilmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların, retina nöron kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (London ve ark. 2013). OKT ile yapılan çalışmalarda; Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Multipl Sklerozda retina gangliyon hücrelerinde kayıp olduğu gösterilmiştir (Inzelberg ve ark. 2004, Lu ve ark. 2010, Petzold ve ark. 2010). Son zamanlarda psikiyatrik bozukluklarda da benzer değişikliklerin olup olmadığı merak konusu haline gelmiş, şizofreni de dâhil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozukluklarda daha ince RSLK ve maküler kalınlık bildirilmiştir (Ascaso ve ark. 2015, Mehraban ve ark. 2015).

DEHB üst düzey bilişsel-davranışsal sorunların yanı sıra somatomotor ve görsel ağlardaki işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (Cortese ve ark. 2012). Dopamin, Glutamat, GABA gibi nörotransmitterler retina fonksiyonlarının yanı sıra talamus ve görsel korteks gibi oküler sonrası yapılar için de gereklidir (Silverstein ve Rosen 2015). DEHB'de dopaminergic disregülasyonla beraber, prefrontal GABA seviyelerinin azaldığı, PFC ve striatumda glutamat seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Edden ve ark. 2013, Moore ve ark. 2006). Dopaminin retina fonksiyonları için çoklu trofik bir role sahip olduğu, ( Witkovsky 2004 ) glutamatin; retinal ganglion hücrelerinin tahrip olmasına neden olan bir nörotoksin gibi davrandığı bildirilmiştir (Sucher ve ark. 1997).

Çalışmalarda dopamin seviyelerinin düşük olduğu Parkinson hastalığında RSLT kalınlığında önemli bir kayıp olduğu saptanmıştır (Inzelberg ve ark. 2004). Parkinson hastalığıyla ortak patofizyolojiyi paylaşan, DEHB ile yüksek komorbidite gösteren Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) olan yetişkinlerde retina katmanlarında incelmeye olduğu bildirilmiştir (Cortese ve ark. 2007, Kose ve ark. 2019). Bipolar bozuklukta peripapiller RSLK azalmasının bozukluğun süresi ile ilişkili olduğu saptanmış, şizofrenide dopamin seviyelerinin daha düşük seyrettiği kronik dönemlerde RSLT incelmesinin arttığı gösterilmiştir (Mehraban ve ark. 2016, Lee ve ark. 2013).

Literatürü incelediğimizde; DEHB'de OKT ile retina incelemesinin yapıldığı az sayıda çalışma olduğu; bu çalışmaların sadece çocuk DEHB olgularında yapıldığı ve çelişkili sonuçlar bildirildiği görülmüştür (Herguner ve ark. 2016, Bae ve ark. 2019). Yetişkin DEHB'de hastalığa maruz kalınan sürenin

uzunluğunu ve belirti kalıcılığını göz önünde tutarak retinal değişikliklerin yetişkinlerde çocuklara göre farklılık gösterebileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda, DEHB ile ilişkili nöropatolojiyi gösteren retina değişikliklerinin; yetişkin DEHB olgularında, mevcut ve ölçülebildiğini varsayarak yetişkin DEHB grubuyla sağlıklı kontrollerin OKT bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Hastanesi psikiyatri polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışma öncesi yapılan "güç" analizine göre en az 23 hasta kaydedinceye kadar çalışmayı sürdürmeyi planladık. Çalışma Haziran 2019'da başladı, Ekim 2019'da tamamlandı.

Ayrıntılı bir psikiyatrik muayeneden sonra, her katılımcının çalışmaya uygunluğu, erişkin psikiyatri tarafından değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri; gönüllülük, okur-yazar ve 18-64 yaş aralığında olması, bilinen bir ruhsal hastalığı veya zekâ geriliği olmaması, bilişsel işlevleri bozabilecek organik ve/veya nörolojik hastalığı olmaması, sürekli kullandığı hiçbir ilaç olmaması şeklinde belirlendi. Hastalar ve kontrol grubunun, tıbbi kayıtları incelendi, bilinen organik hastalığı olanlar ve psikiyatrik tanıları olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Glukom, geçirilmiş göz cerrahisi, üveit ve retina hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı.

Örneklem grubumuzu; polikliniğimize konsantre olamama, dikkatsizlik, çabuk öfkelenme, unutkanlık, anksiyete ve depresif belirtilerle başvuran hastalar oluşturmuştur. Bu hastalara Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) uygulanmış, WUDÖ'den 36 ve üzeri puan alan katılımcılarda DEHB tanısı araştırılmıştır. DEHB tanısı DSM-5 kriterlerine göre konmuştur. DEHB tanı kriterlerini karşılayan ancak komorbid psikiyatrik tanısı olanlar çalışmaya alınmadı. Çocuk psikiyatriden devredilen DEHB tanı öyküsü olan ancak son 6 ay içinde psikostimülan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. On sekiz yaş ve üstünde olup öğrenimleri devam eden, tedavi başlanması planlanan hastalara, OKT yapıldıktan sonra psikositümülan tedavileri başlandı.

Sonuç olarak çalışma grubu, Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabına göre belirlenen DEHB-Kombine tanılı 26 yetişkin ve 26 kontrol sağlıklı kişiyi içermektedir. Kontrol grubu (KG) hastanemiz çalışanlarından ve polikliniğimize danışma amaçlı başvuran herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu yetişkinlerden oluşuyordu.

## OKT Ölçümleri

OKT ölçümleri, OptovueRTVue 100-2 (Optovue, Fremont, CA, USA) Spectral Domain OCT cihazı ile alındı. Retina sinir lifi kalınlık ölçümleri optik sinir başı protokolü kullanılarak yapıldı. Bu ölçümlerde optik sinir başını 3.45 mm

çapında bir halka çevrelemektedir, bu alanda retina sinir lifi tabakası ölçümleri yapıldı. Sağlıklı OKT ölçümlerinin sağlanması amacıyla, %1'lik tropikamidle pupillalar dilate edildi. Sinyal gücü  $\geq 6$  olan ölçümler çalışmaya dâhil edildi. OKT cihazının sahip olduğu yazılım ile otomatik olarak her kadranın ayrı ve tüm kadranın ortalama RSLK ölçüldü. Ganglion hücre kompleksi (GHK) ölçümü, fovea merkezinin 1 mm temporalinde yer alan 7 mm'lik kare alanda, 15 vertikal çizgi şeklinde kesiti içermektedir. Makula kalınlık haritaları, fovea merkez alınarak, radial lineer taramalar yapıldıktan sonra yazılım tarafından otomatik olarak oluşturuldu.

Retina sinir lifi kalınlığı dört kadranda incelendi, analize ortalama RSLK alındı. Makula bölgesi OKT ile ölçüldü. Santral maküler kalınlığa (SMK) ek olarak, "The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" ye (ETDRS) göre belirlenen haritada dörder kadrana bölünen iç halka ve dış halkadaki retina kalınlıkları da ölçülüp not edildi.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan yazılı onamları alındı.

### Değerlendirme Araçları

**Sosyodemografik Veri Formu:** Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere araştırmacılar tarafından geliştirilmiş soru formudur.

**Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ):** Erişkinlerde çocukluk dönemindeki DEHB belirti ve bulgularının varlığını ve şiddetini ölçmek amacıyla 61 madde olarak geliştirilmiştir. Daha sonra DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırdığı belirlenen 25 maddeden oluşan haline kısaltılmıştır 5'li Likert tipi öz bildirim ölçeği olup, ölçeğin maddeleri 0 ile 4 puan arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması yapılmış, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir (Öncü ve ark.2005).

### İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyona Pearson Korelasyon testi ile bakıldı. Korelasyon katsayısı değerlendirilmesi  $r \geq 0,91$  ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var;  $0,90 \leq r < 0,91$  ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi;  $0,70 \leq r < 0,90$  ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde;  $0,50 \leq r < 0,70$  ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük;  $r < 0,50$  ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. Yaşın ve diğer parametrelerin etkisini ölçmek için multivariate logistik regresyon analizi kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortanca değeri 33,58, kontrol grubunun yaş ortanca değeri 32,69 yılıdır. Hastaların 46,2'si (s=12) erkek, %53,8'i (s=14) kadındır. Kontrol grubumuzun 30,8' i (s=8)erkek, % 69,2' si (s=18) kadındır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,774$ ,  $p=0,393$ ).

OKT ile alınan ölçümlerde, retina sinir lifi kalınlığı, ganglion hücre kompleksi, santral makula kalınlığı, makula iç ve dış halkanın ortalama kalınlığı ve ayrı ayrı dört kadrandaki kalınlıklar istatistiksel olarak anlamlı derecede DEHB grubunda düşük olarak bulundu (Tüm parametrelerde  $p < 0,05$ ). (Tablo 1).

**Tablo 1.** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Tanılı Grup ile Kontrol Grubunun Retina Sinir Lifi, Ganglion Hücre Kompleksi ve Makula Kalınlık Değerleri

	Kontrol (n=26)		DEHB grubu (n=26)		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
RSLK-ORT	113,23	9,9	104,98	8,5	0,0001
GHK	99,27	5,5	95,40	6,0	0,001
SMK	245,96	16,1	236,79	19,0	0,009
MİH-ORT	316,08	11,2	306,73	17,4	0,001
MİH-SUP	322,90	13,7	312,40	17,9	0,001
MİH-İNF	316,88	12,1	309,15	17,5	0,010
MİH-NAZ	320,60	13,6	309,67	19,1	0,001
MİH-TEM	304,44	9,1	296,44	17,2	0,004
MDH-ORT	292,25	13,0	282,92	14,5	0,001
MDH-SUP	291,69	13,8	283,17	14,6	0,003
MDH-İNF	286,13	14,5	276,08	14,4	0,001
MDH-NAZ	308,56	16,4	299,02	16,9	0,004
MDH-TEM	283,02	11,9	273,63	14,8	0,001

RSLK-ORT: Retina sinir lifi kalınlığı-ortalama; GHK: Ganglion hücre kompleksi; SMK: Santral maküler kalınlık; MİH-ORT: Makula iç halka-ortalama; MİH-SUP: Makula iç halka-superior; MİH-İNF: Makula iç halka-inferior; MİH-NAZ: Makula iç halka-nazal; MİH-TEM: Makula iç halka-temporal; MDH-ORT: Makula dış halka-ortalama; MDH-SUP: Makula dış halka-superior; MDH-İNF: Makula dış halka-inferior; MDH-NAZ: Makula dış halka-nazal; MDH-TEM: Makula dış halka-temporal.

**Tablo 2a.** DEHB Grubunda Değişkenler Arasındaki Korelasyon

		YAŞ	RSLK- ORT	GHK- ORT	SMK	MİH- ORT	MİH- SUP	MİH- İNF	MİH- NAZ	MİH- TEM	MDH- ORT	MDH- SUP	MDH- İNF	MDH- NAZ
RSLK- ORT	r	-,12												
	p	0,567												
GCC- ORT	r	-,56*	,61*											
	p	,003	,0001											
SMK	r	-,35	,14	,41*										
	p	,079	,306	,003										
MİH- ORT	r	-,41*	,25	,67*	,75*									
	p	,036	,079	,0001	,0001									
MİH- SUP	r	-,38	,318*	,69*	,73*	,97*								
	p	,058	,022	,0001	,0001	,0001								
MİH- İNF	r	-,39	,28	,69*	,70*	,98*	,96*							
	p	,050	,042	,0001	,0001	,0001	,0001							
MİH- NAZ	r	-,30	,27	,58*	,77*	,96*	,94*	,93*						
	p	,136	,052	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001						
MİH- TEM	r	-,52*	,05	,60*	,69*	,92*	,85*	,89*	,81*					
	p	,007	,675	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001					
MDH- ORT	r	-,43*	,51*	,84*	,51*	,81*	,85*	,83*	,76*	,68*				
	p	,027	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001				
MDH- SUP	r	-,37	,53*	,79*	,49*	,72*	,78*	,75*	,69*	,57*	,95*			
	p	,061	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001			
MDH- İNF	r	-,46*	,47*	,82*	,41*	,76*	,80*	,78*	,68*	,65*	,96*	,87*		
	p	,018	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001		
MDH- NAZ	r	-,37	,45*	,76*	,53*	,81*	,83*	,83*	,78*	,68*	,95*	,88*	,88*	
	p	,058	,001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	
MDH- TEM	r	-,46*	,51*	,82*	,52*	,78*	,80*	,79*	,74*	,68*	,95*	,88*	,91*	,82*
	p	,018	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001	,0001

RSLK-ORT: Retina sinir lifi kalınlığı-ortalama; GHK: Ganglion hücre kompleksi; SMK: Santral maküler kalınlık; MİH-ORT: Makula iç halka-ortalama; MİH-SUP: Makula iç halka-superior; MİH-İNF: Makula iç halka-inferior; MİH-NAZ: Makula iç halka-nazal; MİH-TEM: Makula iç halka-temporal; MDH-ORT: Makula dış halka-ortalama; MDHSUP: Makula dış halka-superior; MDH-İNF: Makula dış halka-inferior; MDH-NAZ: Makula dış halka-nazal; MDH-TEM: Makula dış halka-temporal.

**Tablo 2b.** Kontrol Grubunda Değişkenler Arasındaki Korelasyon

		YAŞ	RSLK- ORT	GHK- ORT	SMK	MİH- ORT	MİH- SUP	MİH- İNF	MİH- NAZ	MİH- TEM	MDH- ORT	MDH- SUP	MDH- İNF	MDH- NAZ
RSLK- ORT	r	-,172												
	p	,400												
GHK- ORT	r	,012	,648**											
	p	,953	,000											
SMK	r	,070	,203	,354										
	p	,734	,321	,076										
MİH- ORT	r	-,071	,362	,466*	,448*									
	p	,732	,069	,017	,022									
MİH- SUP	r	,030	,285	,533**	,451*	,916**								
	p	,884	,159	,005	,021	,000								
MİH- İNF	r	,004	,336	,400*	,267	,861**	,671**							
	p	,985	,093	,043	,188	,000	,000							
MİH- NAZ	r	-,060	,337	,296	,294	,893**	,800**	,743**						
	p	,771	,092	,142	,144	,000	,000	,000						
MİH- TEM	r	,150	,141	,385	,468*	,866**	,842**	,748**	,639**					
	p	,465	,492	,052	,016	,000	,000	,000	,000					
MDH- ORT	r	-,089	,719**	,577**	,344	,561**	,601**	,479*	,487*	,455*				
	p	,664	,000	,002	,085	,003	,001	,013	,012	,020				
MDH- SUP	r	-,141	,618**	,551**	,366	,598**	,623**	,548**	,452*	,540**	,912**			
	p	,493	,001	,004	,066	,001	,001	,004	,020	,004	,000			
MDH- İNF	r	-,035	,719**	,525**	,302	,473*	,471*	,459*	,467*	,331	,938**	,805**		
	p	,865	,000	,006	,134	,015	,015	,018	,016	,098	,000	,000		
MDH- NAZ	r	-,102	,569**	,451*	,271	,657**	,704**	,541**	,650**	,446*	,864**	,769**	,755**	
	p	,621	,002	,021	,181	,000	,000	,004	,000	,023	,000	,000	,000	
MDH- TEM	r	-,089	,646**	,485*	,309	,440*	,447*	,377	,320	,483*	,848**	,757**	,829**	,597**
	p	,666	,000	,012	,124	,024	,022	,058	,111	,013	,000	,000	,000	,001

RSLK-ORT: Retina sinir lifi kalınlığı-ortalama; GHK: Ganglion hücre kompleksi; SMK: Santral maküler kalınlık; MİH-ORT: Makula iç halka-ortalama; MİH-SUP: Makula iç halka-superior; MİH-İNF: Makula iç halka-inferior; MİH-NAZ: Makula iç halka-nazal; MİH-TEM: Makula iç halka-temporal; MDH-ORT: Makula dış halka-ortalama; MDHSUP: Makula dış halka-superior; MDH-İNF: Makula dış halka-inferior; MDH-NAZ: Makula dış halka-nazal; MDH-TEM: Makula dış halka-temporal.

**Tablo 3.** Regresyon Analizi Tablosu (DEHB için Bağımsız Risk Faktörleri)

<b>Model 1</b>								
	Beta Katsayısı	Standart Hata	Wald Serbestlik Derecesi P		Risk Oranı	EXP(B) %95 Güven Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
YAŞ	-0,001	0,053	0	1	0,990	0,999	0,901	1,109
Cinsiyet	1,965	1,195	2,704	1	0,100	7,135	0,686	74,226
RSLK-ORT	0,395	0,163	5,889	1	0,015	1,485	1,079	2,044
GHK-ORT	-0,023	0,131	0,032	1	0,859	0,977	0,755	1,264
SMK	-0,013	0,038	0,112	1	0,738	0,988	0,917	1,063
MİH-ORT	-1,891	2,222	0,724	1	0,395	0,151	0,002	11,756
MİH-SUP	0,564	0,616	0,836	1	0,361	1,757	0,525	5,881
MİH-İNF	0,117	0,572	0,042	1	0,838	1,124	0,366	3,449
MİH-NAZ	0,694	0,596	1,357	1	0,244	2,002	0,623	6,44
MİH-TEM	0,75	0,565	1,762	1	0,184	2,118	0,699	6,413
MDH-ORT	0,16	2,189	0,005	1	0,942	1,173	0,016	85,606
MDH-SUP	-0,191	0,522	0,134	1	0,715	0,826	0,297	2,3
MDH-İNF	0,082	0,592	0,019	1	0,890	1,085	0,34	3,459
MDH-NAZ	-0,106	0,555	0,036	1	0,849	0,9	0,303	2,669
MDH-TEM	-0,161	0,613	0,069	1	0,793	0,851	0,256	2,828
SABİT	-48,313	20,431	5,592	1	0,018	0		
<b>Model 2</b>								
RSLK-ORT	0,139	0,04	12,444	1	0,0001	1,15	1,064	1,242
MİH-ORT	1,13	0,5	5,24	1,0	0,022	3,09	1,18	8,13
MİH-SUP	0,094	0,078	1,452	1	0,037	1,099	1,003	1,282
MİH-NAZ	0,18	0,079	5,197	1	0,023	1,198	1,026	1,399
MİH-TEM	0,211	0,079	7,099	1	0,008	1,235	1,057	1,442
SABİT	-24,613	6,703	13,483	1	0,0001	0		

RSLK-ORT değeri düşük olan hastaların DEHB olma olasılığı 1.15 (%95 GA 1.1-1.2) kat daha fazladır. MİH-SUP değeri düşük olan hastaların DEHB olma olasılığı 1.1 (%95 GA 1.0-1.3) kat daha fazladır. MİH-NAZ değeri düşük olan hastaların DEHB olma olasılığı 1.2 (%95 GA 1.0-1.4) kat daha fazladır. MİH-TEM değeri düşük olan hastaların DEHB olma olasılığı 1.2 (%95 GA 1.1-1.4) kat daha fazladır. MİH-ORT değeri düşük olan hastaların DEHB olma olasılığı 3.1 (%95 GA 1.2-8.1) kat daha fazladır

Hasta grubunda değişkenler arası korelasyon incelendi. Yaş ile GHK-ORT, MİH-ORT, MİH-SUP, MİH-TEM, MDH-ORT, MDH-İNF ve MDH-TEM arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü (negatif) bir korelasyon saptandı. Yaş arttıkça bu ölçümlerin düştüğü görüldü. (Tablo 2a) Kontrol grubunda yaş ile parametreler arasında istatistik anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı. (Tablo 2b)

Logistik Regresyon analizinde bağımlı grup olarak DEHB var (0)/ yok(1) alındı. DEHB'yi etkileyen risk faktörlerini saptamak için yaş, cinsiyet ve retina katmanları bağımsız faktörler olarak modele eklendi. Yapılan Logistik Regresyon analizinde yöntem olarak Backward-Wald yöntemi seçildi. Model 1'de regresyon analizine eklenen tüm parametreler bulunmaktadır. (Tablo 3) Backward-Wald metodu; bağımsız değişkenler içinde birbiri ile yüksek korelasyonlu olan değişkenler anlamlılık derecelerine göre modelden dışlanarak gerçek bağımsız risk faktörlerinin elde edilmesini sağlamaktadır. Model 2'de, Backward-Wald metodu sonucunda elde edilen gerçek bağımsız risk faktörleri özetlenmiştir. DEHB için bağımsız risk faktörlerinin RSLK-ORT, MİH-ORT, MİH-SUP, MİH-NAZ ve MİH-TEM ölçümleri olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, kontrol grubuna kıyasla yetişkin DEHB grubunda retina sinir lifi kalınlığı, ganglion hücre kompleksi, santral makula kalınlığı, makula iç ve dış halkanın ortalama kalınlığı ve ayrı ayrı dört kadrantdaki kalınlıklarda belirgin azalma saptadık.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız; yetişkin DEHB olgularında OKT ile retinanın incelendiği ilk çalışmadır. Çocuk DEHB olgularında ise bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Herguner ve ark. DEHB'li çocuk olguları kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında bizim sonuçlarımızla kısmen uyumlu olarak DEHB grubunda, nazal kadranda RNLF inceliği saptadıklarını, ancak çalışmamızdan farklı olarak maküler kalınlık açısından gruplar arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir (Herguner ve ark.2016). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 12 DEHB olgusu ve 13 sağlıklı kontrol grubu OKT yanında, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile korteks kalınlıkları açısından da karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada DEHB olgularında sonuçlarımızdan farklı olarak maküler kalınlıkta artış saptanmış, korteksin ortalama kalınlıkları arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarında DEHB grubunun frontal

korteksleri parietal kortekslerden anlamlı olmasa da daha kalın saptanmıştır (Bae ve ark. 2019). Buna karşın birçok çalışmada, DEHB olan çocuklarda prefrontal ve precentral bölgelerde en belirgin olmak üzere kortikal kalınlığın azaldığı bildirilmiştir (Cortese ve Castellanos 2012, Narr ve ark. 2009). Çalışmalarında saptadıkları maküler kalınlıktaki artış, DEHB grubuyla kontrol grupları arasında korteks kalınlıkları açısından bir fark olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan nöropsikiyatrik çalışmalarda retina tabakası incelenmesinin kortikal atrofiyi öngördüğü bildirilmiştir (London 2013). Bunun yanı sıra kortikal kalınlıkta belirgin azalmanın yetişkin DEHB'de semptom kalıcılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shaw ve ark. 2013). DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık yarısının kalıcı semptomlarla yetişkinlikte devam ettiği göz önünde tutulacak olursa, (Faraone ve ark. 2015) kalıcı semptomlara uzun süre maruz kalan yetişkin DEHB olgularıyla çocuk DEHB olguları arasında bir takım farklılıklar olabilir. Ayrıca çocuk olgularda yapılan çalışmalarda klinik iyileşme gösterecek olan grup ile yetişkinliğe yansiyacak grupların ayrımı henüz yapılamamış olduğundan sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte bozukluğun nörolojiksel doğası gereği çocuk yaşlarda da bir miktar retinal etkilenme beklenebilir. Nitekim, Bodur ve ark. çocuk DEHB ve kontrol grubunu RSLT kalınlığı, ganglion hücre tabakası (GHT) ve optik sinir kalınlığını karşılaştırdıkları çalışmalarında; DEHB grubunda GHT ve optik sinir kalınlığını kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Örneklem grubumuzun yetişkin olması nedeniyle; bulgularımız DEHB de semptom kalıcılığının ve süregenliğin bir göstergesi olabilir.

Birçok psikiyatrik bozuklukta retinadaki değişikliklerin hastalığın süresi ve süregenliği ile korele olduğu bildirilmiştir (Ascaso ve ark. 2015, Mehraban ve ark. 2015, Lee 2013). Ancak hastalık ilerlemesine bağlı değişiklikleri normal popülasyonda da yaşa bağlı retinal değişikliklerden ayırmak gerekir. Kim ve ark. yaşlanmanın ganglion hücre kompleksi (GHK) üzerindeki etkisinin (artan yaşın on yılında 1,59 µm) klinik olarak küçük olduğunu ancak yaşa bağlı değişikliklerin dikkate alınması gerektiğini bildirmişlerdir (Kim ve ark. 2011). Çalışmamızda grupları kendi içinde değerlendirdiğimizde; DEHB grubunda GHK-ORT, MİH-ORT, MİH-SUP, MİH-TEM, MDH-ORT, MDH-INF ve MDH-TEM ölçümlerinin yaşla beraber azaldığını, kontrol grubumuzda ise yaş ile retina ölçümleri arasında belirgin bir korelasyon olmadığını saptadık. Hasta grubunda yaşın risk etkisini ölçmek için oluşturulan birçok modelde, yaşın istatistiksel olarak anlamlı bağımsız bir risk faktörü olmadığı, yapılan regresyon analizinde hastalık için bağımsız risk faktörlerinin RSLK-ORT, MİH-ORT, MİH-SUP, MİH-NAZ ve MİH-TEM ölçümleri olduğu saptandı. Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubumuzun yaş ortalaması benzerdi (33,58-32,69 yıl) ve yaşla beraber RNLF değerlerinde azalma (Ryoo ve ark. 2018) beklenmeyecek kadar genç gruplardan oluşuyordu. Buna göre sonuçlarımızın yaşlanmadan ziyade hastalığa bağlı aksonal hasarın

bir göstergesi olduğunu söyleyebiliriz. Nitekim Parkinson hastalığında RSLT kalınlığının aksonal hasarı tahmin edileceği, hastalık süresinin RSLT, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın kalınlığını etkilediği ortaya konmuştur (Garcia ve ark. 2014).

Sonuçlarımıza göre retina sinir lifi ortalama kalınlığında inceleme, makula iç halka ortalama kalınlığında ve makula iç halka nazal, süperior, temporal kadrantlarda azalma olması DEHB için için bağımsız risk faktörleri olarak görünmektedir. Yetişkin DEHB de RSLT ve maküler hacim azalmasını karşılaştırabileceğimiz bir çalışma yoktu. Literatürü incelediğimizde; Bipolar bozukluğu olan hastalarda çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde merkezi makülada ve makula iç temporal, nazal ve inferior bölgelerde inceleme bildirilmiştir (Polo ve ark. 2019). Şizofrenide son 6 ay içinde psikotik atığı olmayan hastalarda makula iç halka kalınlığının ve makula hacminin azaldığı gösterilmiş (Ascaso ve ark. 2015), RSLT incelenmesi ve makula hacim azalmasının şizofreninin kronik fazında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Lee 2013). Hangi hastalıkta hangi retina katmanının daha çok etkilendiğini ve nedenselliğini açıklamak güçtür ancak makula büyük retinal kan damarları gibi başka anatomik yapıları daha az bulduğundan; RSLT ölçümünü etkileyen maskeleyici herhangi bir durumu dışlamak ve retina ganglion hücrelerindeki hasarı daha erken görmek için peripapiller retinaya kıyasla daha elverişli bir konumdadır. Ayrıca retina gangliyon hücreleri en yoğun olarak makulada bulunmakta ve çok hücreli bir tabaka oluşturmaktadır. Bu nedenle makula halkalarındaki akson kaybı retina gangliyon hücre tabakasının incelenmesine neden olmaktadır (Kardon 2011). Çalışmamızdaki maküler etkilenme muhtemelen hastalığın süregenliğinin sonucunda oluşan aksonal kaybın bir göstergesi gibi görünmektedir.

Talamus bir dizi kognitif alanı modüle eden serebral korteks, striatum ve serebelluma bağlantıları olan, güçlü dopaminerjik projeksiyonlar alan önemli bir merkezdir (Dorph-Petersen, Lewis 2017, Van Heeringen ve ark. 2011). Elektroensefalografik çalışmalar, talamus yoluyla dürtü trafiğinin DEHB hastalarında anormal olduğunu göstermektedir (Rowe ve ark. 2005a). DEHB'de talamusta hipoaktivasyon tanımlanmış, talamik anormallikler bildirilmiştir (Cortese ve ark. 2012). DEHB'nin farklı nörotransmitterlerde ve sinir ağlarında meydana gelen dengesizlikler ile giden bir bozukluk olduğu göz önüne alındığında (Rowe ve ark. 2005b), DEHB'deki merkezi nörotransmitter dengesizlikleri, talamokortikal projeksiyon sistemi ve kortikal ağlar üzerinden etki ederek retina tabakalarında hasara neden olabilir. Bu değişiklikleri retinada açıklayabilecek olası bir mekanizma, retrograd transsinaptik dejenerasyon (RTSD) teorisiidir. Bu teoriye göre optik sinir liflerinin bağlı olduğu talamusta, sinaptik fonksiyon bozukluğuna ikincil olarak ganglion hücrelerinde ve retina sinir lifinde hücre kaybı meydana gelmekte; daha yukarıdaki görsel sistemde meydana gelen aksonal hasarın aşağı doğru yansımaları sonucu iç retina tabakalarında atrofi meydana gelmektedir (Dinkin 2017).

Tüm bunların ışığında sonuçlarımızın sinaptik kaybı ve nöronal atrofiyi yansıttığını varsayabiliriz. Bulgularımız beyin patolojilerinin retinaya yansıdığına destekler niteliktedir. Çalışmamız, retinal bulgular DEHB'ye özgü olmasa da yetişkin DEHB'de retinal değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol grubumuzun olması, yetişkin hastalarda ilk kez yapılması çalışmamızın güçlü yönleridir. Tek merkezde yapılması, kesitsel olması, örneklem grubumuzun azlığı ise çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Her ne kadar sonuçlar kesitsel bir çalışma ile elde edilmiş ise de, OKT ile yapılan ölçümlerin hastalığın süregenliğini belirlemede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğuna inanıyoruz. Bu potansiyel rolünü belirlemek için ileride uygun şekilde güçlendirilmiş, uzunlamasına çalışmalar yapılmalıdır.

## SONUÇ

Bu çalışma yetişkin DEHB ile retina ilişkisi hakkındaki ilk rapordur. Sonuçlarımız DEHB hastalarında retina katmanlarında bir incelleme olduğunu göstermektedir. DEHB'de retinada OKT ile klinik olarak saptanabilir yapısal değişiklikler biyobelirteç olarak kullanılabilir. OKT; çocuk DEHB olgularının seyir ve ilerlemesini takipte, ne oranda yetişkinliğe yansıtacağını belirlemede, yetişkin DEHB hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırmada yardımcı bir tanı aracı olabilir. Ancak bu konuda yetişkin DEHB-kontrol grubu karşılaştırmasıyla birlikte, çocuk DEHB olgularında yapılacak çok sayıda izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezon L ve ark. (2015) Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: influence of recent illness episodes *Psychiatry Res* 229:230-6
- Bae S, Kim JT, Han JM ve ark. (2019) Pilot Study: An Ocular Biomarker for Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder *Psychiatry Investig*. May; 16:370-8.
- Biederman J, Spencer T (1999) Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry*. 46:1234-42.
- Bodur Ş, Kara H, Açikel B ve ark. (2018) Evaluation of the ganglion cell layer thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Turkish J Clin Psychiatry* 21:222-30.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C ve ark. (2012) Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* Oct;169:1038-55.
- Cortese S, Castellanos FX (2012) Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: Current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Current Psychiatry Reports* 14:568-78.
- Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD ve ark. (2008) Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *70:1128-32*
- Dickmann A, Petroni S, Perrotta V ve ark. (2012) Measurement of retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness, and foveal volume in amblyopic eyes using spectral-domain optical coherence tomography *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16:86-8
- Dinkin M (2017) Trans-synaptic retrograde degeneration in the human visual system: slow, silent, and real. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17:16

- Dorph-Petersen KA, Lewis DA (2017) Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res* 180:28-35.
- Edden RAE, Crocetti D, Zhu Hve ark. (2013) Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 69:750-3.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T ve ark. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1:1-23
- Garcia-ME, Larrosa JM, Polo V ve ark. (2014) Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol* 157:470-8.
- Herguner A, Alpıdan I, Yar A ve ark. (2016) Retinal nerve fiber layer thickness in children with ADHD. *J AttenDisord* 22:619-26.
- Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P ve ark. (2004) Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 44:2793-27
- Kardon RH (2011) Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 31:353-61.
- Kim NR, Kim JH, Lee J ve ark. (2011) Determinants of perimacular inner retinal layer thickness in normal eyes measured by Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:3413-8.
- Kose Ozlece H, Solmaz V, Özal SA ve ark. (2019) Do you have restless leg syndrome? I understood from your eyes. *Sleep Breath* 23:551-7
- Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K ve ark. (2013) Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: Evidence from optical coherence tomography *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 54:7785-92
- London A, Benhar I, Schwartz M (2013) The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 9:44-53
- Lu Y, Li Z, Zhang X ve ark. (2010) Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography *Neurosci Lett* 480:69-72
- Lucas DR, Newhouse JP (1957) The toxic effect of sodium L glutamate on the inner layers of the retina. *American Medical Association of the Archives of Ophthalmology* 58:193-201.
- Mehraban A, Samimi SM, Entezari M ve ark. (2016) Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:365-71.
- Narr KL, Woods RP, Lin J ve ark. (2009) Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48:1014-22
- Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V (2005) Validity and Reliability of the Turkish Version of the Wender Utah Rating Scale for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *Türk Psikiyatri Derg* 16:252-9.
- Polo V, Satue M, Gavin A ve ark. (2019) Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond)*. 33:549-56.
- Rowe DL, Robinson PA, Lazzaro IL ve ark. (2005) Biophysical modeling of tonic cortical electrical activity in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci* 115:1273-305.
- Rowe DL, Robinson PA, Gordon E (2005) Stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): inference of neurophysiological mechanisms via quantitative modelling *Clinical Neurophysiology Volume* 116:324-35.
- Ryoo NK, Ahn SJ, Park KH ve ark. (2018) Thickness of retina and choroid in the elderly population and its association with Complement Factor H polymorphism: KLo SHA Eyestudy *PLoS One*: 13(12).
- Shaw P, Malek M, Watson B ve ark. (2013) Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 74:599-606
- Silverstein SM, Rosen R (2015) Schizophrenia and the eye. *Schizophr Res Cogn* 2:46-55.
- Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB (1997) Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* 37:3283-93.
- Thapar A, Cooper M (2016) Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387:1240-50.
- Van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K (2011) Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with suicidal behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 35:688-98.
- Witkovsky P (2004) Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108:17-40.