Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.2; 2018

Investigation of the Thickness of the Retinal Nerve Fiber in Multiple Sclerosis Recurring-Recovery: A Longitudinal Study

Omid Mirmosayyeb[1], Navid Mmanouchehri[2], Nafise Toghiani[2], Alireza Dehghani[3], Khodayar Golabchi[4], Leyla Dehghani[5], Shervin Badihian[2], Emad Fayyazi[1], Vahid Shaygannejad[6*]

1. Medical student, Neuroscience Research Center and Neurology, School of Medicine, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Doctor, Neuroscience Research Center and Neurology Department, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. Professor, Ophthalmology Research Center, Faculty of Medicine, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. Doctor, Ophthalmology Research Center, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5. New School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Professor, Neuroscience Research Center and Neurology Department, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received:2017/11/14 Accept: 2018/02/24)

Abstract

Background: *The previous studies suggest that Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) thickness decreases over time in Multiple Sclerosis (MS) and can be a marker of disease activity for patients' follow-up. Here, we aimed to compare RNFL thickness in patients with Relapsing Remitting MS (RRMS) during three years of follow-up.*

Methods: *In the present prospective study, patients with diagnosis of RRMS and history of optic neuritis were included. Demographic features and disease characteristics were collected and underwent Optical Coherence Tomography (OCT). OCT was repeated after three years and the obtained values were compared.*

Results: *A total of 12 patients (11 women) with the mean age of 35.6 ± 6.1 years and mean disease duration of 5.3 ± 5.8 were included in the study. RNFL thicknesses were 101.27 ± 9.15µm and 92.00 ±7.96 µm in the left eye at the baseline and after 3 years, respectively (P-value<0.001). In the right eye, RNFL thicknesses were 99.72 ± 16.37 µm and 86.36 ± 20.35 µm at the baseline and after 3 years, respectively (p=0.014).*

Conclusions: *We found a significant decrease in RNFL thickness in RRMS patients after 3 years of follow up, in spite of getting immunomodulatory treatment. We recommend OCT as an inexpensive and feasible tool for outcome measurement in RRMS patients.*

Keywords: *Retinal Nerve Fiber Layer, thickness decreases, Multiple Sclerosis*

** Corresponding Author: Vahid Shaygannejad*
Email:Shaygannejad@med.mui.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دور ۴۲، شماره ۲، ۱۳۹۷، صفحات ۱۰۶ تا ۱۰۹

بررسی تغییر ضخامت لایه فیبرهای عصبی اطراف عصب بینایی در طی ۳ سال پیگیری: یک مطالعه طولی

امید میرمسیب[۱]، نوید منوچهری[۲]، نفیسه طغیانی فر[۲]، علیرضا دهقانی[۳]، خدایار گلابچی[۴]، لیلا دهقانی[۵]، شروین بدیهیان[۲]، عماد فیاضی[۱]، وحید شایگان نژاد[۶*]

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- مرکز تحقیقات چشم پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- مرکز تحقیقات چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۶/۸/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۲/۵

چکیده:

سابقه وهدف: مطالعه‌های قبلي نشان مي‌دهد که ضخامت لایه فیبر عصبی شبکیه (*RNFL*) (*Retinal nerve fiber layer*) در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس کاهش مي یابد و مي تواند نشانگر فعالیت بیماري در پیگیري بیماران باشد. در این مطالعه ما با هدف مقایسه ضخامت *RNFL* در بیماران مبتلا به ام‌اس عود کننده-بهبود یابنده (*RRMS*) (*Relapsing remitting multiple sclerosis*) طی سه سال پیگیر شدیم.

روش‌ها: در این مطالعه طولی، بیماران مبتلا به تشخیص *RRMS* و با سابقه التهاب عصب بینایی وارد شدند. مشخصات دموگرافیک و ویژگی‌های بیماری جمع‌آوری شد و تحت تصویربرداری (*OCT*) (*Optical coherence tomography*) قرار گرفتند. *OCT* پس از سه سال تکرار و مقادیر به دست آمده، مقایسه شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۲ بیمار (۱۱زن) در سن ۱/۶ ± ۶/۳۵ سال و مدت بیماري ۸/۵ ± ۳/۵ در مطالعه گنجانده شدند. ضخامت *RNFL* برابر با ۱۵/۹ ± ۲۷/۱۰۱ میکرومتر و ۹۶/۷ ± ۰۰/۹۲ در چشم چپ به ترتیب در ابتدا و پس از سه سال(*P-value* <۰۰۰۱) بود. در سمت راست، ضخامت *RNFL* به ترتیب در ابتدا و پس از سه سال ، ۳۷/۱۶ ± ۷۲/۹۹ میلی‌متر و ۳۵/۲۰ ± ۳۶/۸۶ (۰/۰۱۴)میکرومتر بود.

نتیجه‌گیری: در مقایسه با درمان تنظیم کننده ایمنی، میزان قابل توجهي از کاهش ضایعات *RNFL* در بیماران *RRMS* بعد از سه سال پیگیري مشخص شد. ما *OCT* را به عنوان یک ابزار ارزان و قابل قبول برای اندازه گیری نتیجه بیماری در مبتلایان به *RRMS* توصیه می کنیم.

واژگان کلیدی: تغییر ضخامت، لایه فیبرهای عصبی بینایی، مولتیپل اسکلروزیس

مقدمه:

مولتیپل اسکلروزیس (اماس) یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است(۱). مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده Relapsing-remitting multiple sclerosis یا RRMS رایج‌ترین نوع بیماری است که در حدود ۸۵درصد از بیماران دیده می‌شود(۲).

اماس می‌تواند از طریق دژنراسیون آکسون و التهاب عصب بینایی به اختلال بینایی منجر شود(۳). ارزیابی بینایی به عنوان یکی از ابعاد مهم اندازه‌گیری پیامد بیماری در بیماران اماس به حساب می‌آید. ضخامت لایه فیبر عصبی شبکیه (Retinal Nerve Fiber Layer یا RNFL) به عنوان یک نشانگر قابل اعتماد برای میزان از دست دادن آکسون در این بیماران در نظر گرفته شده است(۴). ضخامت RNFL در بیماران ام اس کمتر از افراد سالم است(۵). مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که ضخامت RNFL در بیماران اماس حتی در صورت نبود دوره‌های التهاب عصب بینایی، کاهش می‌یابد(۴, ۶). با توجه به یافته‌های قبلی، ضخامت RNFL با اختلال بینایی، از دست دادن آکسون، آتروفی مغزی، مدت بیماری، زیرگروه‌های بیماری، اختلال‌های شناختی و جسمی و ناهنجاری‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مرتبط است(۶). کاهش ضخامت

نویسنده مسئول: وحید شایگان‌نژاد
پست الکترونیک: *a_mostaar@yahoo.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

RNFL حتی در مراحل اولیه اماس دیده شده است.(۷)
توموگرافی انسجام نوری (OCT) روشی غیر تهاجمی و آسان برای اندازه گیری ضخامت RNFL است(۸). یکی از جنبه‌های مهم مدیریت بیماران اماس، ارزیابی اثربخشی درمان و پیشرفت بیماری است(۹). همچنین مهم است که تغییرهای علائم و نشانه‌های بیماری را در طول زمان تشخیص دهیم(۱۰). در این مطالعه، هدف ما بررسی تغییر ضخامت RNFL در بیماران RRMS طی سه سال پیگیری بود.

روش اجرا:

تحقیق به روش مطالعه طولی (Longitdinal) و طی سال‌های ۲۰۱۴ تا۲۰۱۷ در درمانگاه اماس بیمارستان کاشانی انجام شده است. بیماران با تشخیص RRMS و سابقه التهاب عصب بینایی در این مطالعه وارد شدند. تشخیص RRMS با توجه به معیار مک‌دونالد (معیارهای تشخیصی برای مولتیپل اسکلروز در طول زمان تکامل یافته است و در حال حاضر در مجموعه‌ای با عنوان معیارهای مک‌دونالد ۲۰۱۰ به طور گسترده پذیرفته شده است)(۱۱) انجام شد. بیماران مبتلا به بیماری‌های دیگری که بر عصب بینایی و RNFL تاثیر می‌گذارند (شامل دیابت و یوویت) از مطالعه حذف شدند. روش نمونه‌گیری از بیماران تصادفی ساده بود و پیش از شروع مطالعه فرآیند آن برای بیماران توضیح داده شد و رضایت‌نامه‌های کتبی آگاهانه از آنان اخذ شد.
در ابتدای مطالعه، مشخصات دموگرافیک، طول مدت بیماری و نمره‌های وضعیت ناتوانی (EDSS) (مقیاس EDSS از صفر تا ۱۰ به میزان ۰٫۵ واحد افزایش می‌یابد و سطح ناتوانی را در بیماران مالتیپل اسکلروزیس نشان می‌دهد. نمره‌دهی این مقیاس بر اساس معاینه توسط نورولوژیست است) ثبت شد. در همه بیماران هر دو چشم با استفاده ازOCT-3 ، نرم‌افزار نسخه۴ (تولید Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) تحت OCT قرار گرفتند. OCT توسط تکنسین آموزش دیده با نظارت چشم پزشک در مرکز چشم پزشکی بیمارستان فیض اصفهان انجام شد. در صورت باز بودن مردمک‌ها به اندازه کافی (۵ میلی‌متر) اسکن چشم بدون استفاده از قطره‌های میدریاتیک انجام شد. در صورت نیاز به گشادی مردمک‌ها، از قطره چشمی تروپیکامید یک درصد استفاده شد.
بیماران پس از سه سال برای پیگیری دعوت شدند. تعداد موارد عود، تعداد حمله‌های التهاب عصب بینایی در هر چشم، EDSS و داروهای جاری در این ویزیت ثبت شدند. همچنین، بیماران تحت OCT از هر دو چشم قرار گرفتند که در همان مرکز با کارکنان مشابه و با همان شرایط انجام شد.
متغیرهای کمی با استفاده از میانگین ± انحراف معیار (SD) و متغیرهای کیفی با استفاده از فراوانی (درصد) توصیف شدند. برای مقایسه ضخامت RNFL در دو نقطه زمانی، از آزمونPaired t-test استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSSنسخه ۲۰ انجام شد و مقدار معناداری (p) کمتر از ۵درصد در نظر گرفته شد.

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و خصوصیات بیماری در بیماران در ابتدای مطالعه

دسته بندی		میانگین ± انحراف معیار فراوانی (درصد)
سن (سال)		35/6±6/1
جنس	مرد	1 (درصد 5/4)
	زن	11 (درصد 95/5)
طول مدت بیماری (سال)		5/3±5/8
مقیاس ناتوانی		7/1±1
سابقه التهاب عصب بینایی (درصد)	چپ	1 (درصد 25)
	راست	2 (درصد 16/7)
	هر دو	2 (درصد 16/7)
	ندارد	5 (درصد 41/7)

یافته‌ها:

در مجموع ۱۲بیمار وارد مطالعه شدند که شامل۱۱ زن و یک مرد بودند. سن بیماران ۶/۱ ± ۳۶/۱ سال بود. مدت بیماری در ابتدای مطالعه ۵/۸ ± ۵/۳ سال بود. یک بیمار با فینگولیمود تحت درمان بود و سایر بیماران اینترفرون بتا دریافت می‌کردند. داده‌های دموگرافیک و ویژگی‌های بیماری در جدول ۱ نشان داده شده است.
پس از سه سال پیگیری، هفت بیمار حداقل یک عود را تجربه کرده بودند، پنج مورد یک عود حرکتی داشتند، چهار بیمار یک حمله التهاب عصب بینایی را در چشم چپ و یک بیمار در چشم راست داشتند. میانگین EDSS بعد از سه سال پیگیری از ۱ ± ۱/۷ به ۰/۸ ± ۲/۱ تغییر کرده بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود(p>05/0). مقادیر ضخامت RNFL در جدول ۲ نشان داده شده است. بعد از سه سال، ضخامت RNFL از ۹/۱۵ ± ۱۰۱/۲۷ میکرومتر به ۷/۹۶ ± ۹۲ میکرومتر در چشم چپ(۰/p>۰۵) و از ۱۶/۳۷ ± ۹۹/۷۲ میکرومتر به ۲۰/۳۵ ± ۸۶/۳۶ میکرومتر در چشم راست(p>05/0) کاهش یافت. با توجه به مطالعه‌های پیشین، مقدار نرمال ضخامت RNFL بیش از ۹۷ میکرومتر است(۱۲). مقادیر ضخامت RNFL در چهار ربع، پس از سه سال پیگیری، به جز در ربع پایین چشم راست، هیچ تغییر آماری قابل توجهی نشان نداد و هیچ ارتباطی بین ضخامت RNFL و سابقه قبلی التهاب عصب بینایی یا عود حرکتی مشاهده نشد(p>05/0).

	لایه	ضخامت RNFL		معناداری
		میانگین در ابتدای مطالعه	میانگین در بعد از ۳ سال پیگیری	
چشم چپ (میکرومتر)	کل	101/27±9/15	92±7/96	001/0>
	نازال	79/18±18/25	83/91±14/36	0/548
	تحتانی	124/91±13/16	117/91±86/14	0/284
	تمپورال	83/91±8/90	61/54±14/18	0/261
	فوقانی	118/27±22/42	104/54±16/30	0/288
چشم راست (میکرومتر)	کل	99/72±16/37	86/36±20/35	0/014
	نازال	87/68±28/85	82/10±28/56	0/121
	تحتانی	106±27/03	96/72±31/16	0/038
	تمپورال	67/95±16/89	63/63±14/73	0/054
	فوقانی	113/63±22/75	108/70±20/40	0/080

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

جدول۲: مقایسه ضخامت RNFL در ابتدای مطالعه و ۳ سال بعد از پیگیری بیماران

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

بحث:

تحقیق نشان می‌دهد کاهش ضخامت RNFL در بیماران اماس در طول زمان اتفاق می‌افتد. مطالعه‌های پیشین نشان داده‌اند که ضخامت RNFL در طول زمان در بیماران اماس کاهش و میزان این کاهش به تدریج افزایش می‌یابد. این پدیده حتی در بیماران بدون سابقه التهاب عصب بینایی و همچنین کسانی که با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی تحت درمان قرار دارند، اتفاق می‌افتد(۱۰, ۱۳).

تالمن و همکاران مطالعه‌ای بلندمدت روی ۲۹۹ بیمار در سه مرکز درمانی انجام دادند که میانگین پیگیری بیماران ۱۸ ماه بود. آن‌ها ضخامت RNFL را در ابتدای مطالعه و سپس فواصل شش‌ماهه اندازه‌گیری و این مقادیر را مقایسه کردند. بر اساس یافته‌های آنان، نازک شدن RNFL در طول زمان در بیماران اماس رخ داد(۱۰). یکی دیگر از مطالعه‌های مشابه توسط هررو و همکارانش روی ۹۴ بیمار اماس و ۵۰ فرد سالم انجام شد. آن‌ها سه سال بیماران را پیگیری و کاهش ضخامت RNFL را قسمت فوقانی، تحتانی، گیج گاهی و میانگین کل گزارش کردند(۱۴). یافته‌های ما در مقیاس کوچک‌تر روی بیماران مبتلا به RRMS تحت درمان با داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی مطابق با یافته‌های حاصل از مطالعه‌های پیشین است. اگرچه در مطالعه حال حاضر تغییر معناداری در ضخامت RNFL در نواحی نازال، قدامی و گیجگاهی مشاهده نشد که بر خلاف یافته‌های پیشین است، ما بر این باوریم که این تناقض به دلیل تعداد محدود نمونه‌ها در مطالعه ماست.

همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، ضخامت RNFL با اختلال بینایی همراه است(۱۰). آسیب آکسونی، آتروفی مغزی، زیرگروه‌های بیماری، مدت بیماری، اختلال‌های MRI و ناتوانی شناختی و جسمی با ضخامت RNFL مرتبط هستند(۱۵)]. همچنین، RNFL با تعداد عود بیماری، به ویژه حملات التهاب عصب بینایی ارتباط دارد(۱۵).در این مطالعه، هیچ ارتباطی بین عود و ضخامت RNFL مشاهده نشد، هرچند اندازه کوچک حجم نمونه ممکن است دلیلی برای تفاوت مشاهده شده باشد. همچنین، اختلال عملکرد بینایی ارزیابی نشد تا ارتباط آن با ضخامت RNFL مشخص شود.

تکنیک تصویربرداری OCT به عنوان یک ابزار برای اندازه‌گیری پیامد در مطالعه‌ها روی بیماران اماس محسوب می‌شود(۱۰). به ویژه، مطالعه‌هایی که اثر یک عامل محافظت‌کننده نورونی را ارزیابی می‌کنند، زیرا این روش ارزان و کاربردی و قابل استفاده است(۱۴). ما نیز کاربرد OCT را برای ارزیابی پیامد بیماری در مبتلایان به اماس تایید و آن را به عنوان یک ابزار راحت تشخیصی برای بیماران توصیه می‌کنیم. مطالعه ما به دلیل تعداد محدود حجم نمونه، نبود ارزیابی اختلال بینایی، انجام ندادن پیگیری تصویربرداری‌های مغزی و نبود گروه کنترل محدود شده بود. با این وجود ما مدت زمانبه نسبت طولانی بیماران را پیگیری کردیم و گروه مطالعه ما فقط شامل بیماران RRMS بود. به عنوان نتیجه‌گیری، با وجود درمان‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، کاهش قابل توجهی در ضخامت RNFL در بیماران RRMS پس از سه سال پیگیری مشاهده شد.

منابع:

1. Zandi-Esfahan S, Fazeli M, Shaygannejad V, Hasheminia J, Badihian S, Aghayerashti M, et al. Evaluating the effect of adding Fish oil to Fingolimod on TNF-alpha, IL1beta, IL6, and IFN-gamma in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Clinical neurology and neurosurgery. 2017;163:173-8.

2. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):518-24.

3. Sepulcre J, Goni J, Masdeu JC, Bejarano B, Velez de Mendizabal N, Toledo JB, et al. Contribution of white matter lesions to gray matter atrophy in multiple sclerosis: evidence from voxel-based analysis of T1 lesions in the visual pathway. Archives of neurology. 2009;66(2):173-9.

4. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. Neurology. 2007;68(18):1488-94.

5. Abalo-Lojo JM, Limeres CC, Gomez MA, Baleato-Gonzalez S, Cadarso-Suarez C, Capeans-Tome C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2014;34(1):23-8.

6. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2006;113(2):324-32.

7. Lange AP, Zhu F, Sayao AL, Sadjadi R, Alkabie S, Traboulsee AL, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in benign multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2013;19(10):1275-81.

8. Siger M, Dziegielewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. Journal of neurology. 2008;255(10):1555-60.

9. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nature reviews Neurology. 2009;5(5):256-66.

10. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA, Jr., Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Annals of neurology. 2010;67(6):749-60.

11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011;69(2):292-302.

12. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, Aaker GD, D'Amico DJ, Gauthier SA, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. Clinical ophthalmology. 2010;4:1007-13.

13. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. Brain : a journal of neurology. 2008;131(Pt 1):277-87.

14. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]