

Retinitis Pigmentoza Hastalarda Optik Sinir Başının OKT ile Analizi

The Analysis of Optic Disk by OCT in Patients with Retinitis Pigmentosa

Dicle HAZIROLAN¹, M. Necati DEMİR², Nilgün ÖZKAN AKSOY³, Nurten ÜNLÜ⁴,
M. Akif ACAR⁵, Sunay DUMAN⁶

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Retinitis pigmentozalı (RP) hastalarda peripapiller retina sinir lifi tabakasının (RSLT), optikal koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif klinik çalışmaya Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında göz kliniğine başvuran RP'li 39 hastanın 39 gözü dahil edildi. Tüm olgularda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve göziçi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Ayrıca tüm hastalarda OKT3 (Zeiss) ile yapılan ve diskin çevresindeki 3,4 mm çaplı alanda, hızlı RSLT programı ile ortalama RSLT kalınlığına ek olarak temporal, üst, nazal ve alt kadrantlardaki RSLT kalınlığı da ölçüldü. RSLT kalınlığı ile yaş, cinsiyet, görme keskinliği arasındaki bağlantı incelendi.

Bulgular: Yirmibir erkek (%54) ve 18 kadın (%46) hastanın yaş ortalamaları 35.5 ± 12.0 (18-67) yılı. Ortalama görme keskinliği logMAR birimine göre 0.59 ± 0.51 (0.05-2.10) idi. Gözlerin tümünde göz içi basıncı değeri 21 mmHg'nin altındaydı. Otuzdokuz gözün ortalama RSLT kalınlığı $87.1 \pm 31.7 \mu\text{m}$ iken, bu ortalama değer erkeklerde $86.5 \pm 37.2 \mu\text{m}$ ve kadınlarda $87.8 \pm 25.0 \mu\text{m}$ idi. En ince kadrant üst (69.0 ± 41.7), en kalın kadrant ise temporal kadrant (110 ± 40.1) olarak tespit edildi. RSLT kalınlığı ile cinsiyet, yaş ve görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: OKT ile RP'deki RSLT kalınlığı incelenerek ganglion hücre ve fotoreseptör hasarı tespit edilebilir. Bu yolla, gelecekte uygulanabilecek tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi kolaylaşabilir.

Anahtar Kelimeler: Retinitis pigmentosa, optikal koherens tomografi, retina sinir lifi, ganglion hücre.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate peripapillary nerve fiber layer (RNFL) by optical coherence tomography (OCT) in retinitis pigmentosa (RP) patients.

Materials and Methods: Thirty-nine eyes of 39 patients with RP, who admitted to eye clinic between January 2007-January 2008, are included. Best corrected visual acuity and intraocular pressure measurement, biomicroscopic anterior segment and fundus examinations are done to all patients. In addition to the mean RNFL thickness, also RNFL thicknesses in superior, nasal, inferior and temporal quadrants were measured with OCT3 (Zeiss) which was performed by fast RNFL program, circumpapillary in a 3.4 mm diameter. The association of RNFL with sex, age, and visual acuity was evaluated.

Results: The mean age of 21 male (54%) and 18 female (46%) patient was 35.5 ± 12.0 (18-67) year. The mean visual acuity was 0.59 ± 0.51 (0.05-2.10) according to the logMAR units. The intraocular pressure values of all cases were below 21 mmHg. While the mean RNFL thickness of 39 eyes was $87.1 \pm 31.7 \mu\text{m}$; this mean value was $86.5 \pm 37.2 \mu\text{m}$ in males and $87.8 \pm 25.0 \mu\text{m}$ in females. The superior was detected as the thinnest quadrant and the temporal the thickest quadrant. There was no statistical association between RNFL thickness and sex, age, and visual acuity ($p > 0.05$).

Conclusion: The damage in ganglion cells and the photoreceptors can be determined by the examination of the RNFL in RP with OCT. By this way, the evaluation of the effect of the treatments could become easier.

Key Words: Retinitis pigmentosa, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, ganglion cell.

Ret-Vit 2008;16:259-262

Geliş Tarihi : 25/08/2008

Kabul Tarihi : 19/09/2008

Received : August 25, 2008

Accepted : September 19, 2008

- 1- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Op. Dr.
- 2- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Ankara, Op. Dr.
- 3- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
- 4- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
- 5- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği Şef. Yrd., Ankara, Doç. Dr.
- 6- S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği Klinik Şefi, Ankara, Op. Dr.

- 1- M.D., Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY HAZIROLAN D., dicleoncel@hotmail.com
- 2- M.D., Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY DEMİR N., demirencati@hotmail.com
- 3- M.D. Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY AKSOY N., nilgun_ozkan@yahoo.com
- 4- M.D. Associate Professor, Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY ÜNLÜ N., unlunurten@yahoo.com
- 5- M.D. Associate Professor, Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY ACAR M.A. macar06@hotmail.com
- 6- M.D. Clinical Directory Ankara Education and Research Hospital Ankara/TURKEY DUMAN S., sunayduman@superonline.com

Correspondence: M.D., Dicle HAZIROLAN
2. Etap Demirel Blokları A1-1 No:54 Eryaman Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Retinitis pigmentosa (RP), retinanın rod ve kon fotoreseptör hücreleri ile pigment epitel hücrelerinin dejenerasyonu sonucu oluşmuş kalıtsal bir hastalık grubudur.¹ Görülme sıklığı farklı çalışmalarda 1/3000-4000 olarak bildirilen hastalığın²⁻⁴ ülkemizde de 15-20 bin kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.⁵ Niktalopi, görme alanında daralma, fundusta kemik korpüskülü benzeri pigmentasyon, retinal arteriollerde incelleme, balmumu görünümünde optik disk solukluğu ve fotoreseptör hücre fonksiyonunu kaybına işaret eden elektroretinografik bulguları ile karakterizedir.⁶

Hastalığın tüm tiplerinde en erken histopatolojik değişiklik fotoreseptör dış segmentindeki incelmedir.⁷ Dış tabakadaki bu hasarın, nöronlar arasındaki değişikliklere ve sonrasında da ganglion hücre kaybına neden olduğu düşünülmektedir.⁸

Optikal koherens tomografi (OKT), retinanın yüksek çözünürlükte, kesitsel olarak incelenmesine olanak veren non-kontakt bir görüntüleme yöntemidir.⁹ OKT ile nöral retina, pigment epiteli ve koryokapillaristen gelen ışık yansımalarının görüntüsü elde edilir. Peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığının ölçümünde oldukça güvenilir bir yöntemdir.¹⁰ Bilindiği üzere, ganglion hücrelerin aksonları retina sinir lifi tabakasını meydana getirmektedir. Bu tabakanın kalınlığı, retina hücrelerinin bütünlüğü hakkında fikir verebilir.

Bu çalışmada da retinitis pigmentozalı hastalarda peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığı OKT3 ile ölçülerek cinsiyet, yaş ve görme keskinliği ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif klinik çalışmaya Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında göz kliniğine başvuran RP'li 39 hastanın 39 gözü dahil edildi. Hastalara RP tanısı hikaye ve klinik bulgulara dayanılarak konuldu. Atipik RP, 6 diyoptriden yüksek miyopi, makula ödemi, epimaker membran, glokom veya göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg'nin üzerinde bulunan hastalar ile düşük görme nedeniyle OKT'de fiksasyon yapamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm olgularda düzeltilmiş en

iyi görme keskinliği ve GİB ölçümü, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Görme keskinliğine Snellen eşelinde bakıldı ve istatistiksel analiz için logMAR birimine çevrildi. Ayrıca tüm hastalarda pupilla dilate haldeyken OKT3 (Stratus OCT, Zeiss) ile peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ölçüldü. OKT ölçümü, diskin çevresindeki 3.4 mm çaplı alanda, hızlı RSLT programı ile gerçekleştirildi. Her bir gözde ortalama RSLT kalınlığına ek olarak temporal (316°-45°), üst (46°-135°), nazal (136°-225°) ve alt (226°-315°) kadrantlardaki RSLT kalınlığı da ölçüldü. RSLT kalınlığı, yaşla ilişkili normal değer 5. persentilin altında olduğunda anormal ince, 95. persentilin üstünde olduğunda kalın olarak değerlendirildi. RSLT kalınlığı ile cinsiyet, yaş, görme keskinliği arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Kadranlara göre incelleme ve kalınlaşma sayısının yaş ve görme keskinliği ile ilişkisinde Spearman korelasyonu kullanıldı. Cinsiyet ile incelleme ve kalınlaşmanın farklılığına Mann-Whitney U test ile bakıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve t test kullanıldı.

BULGULAR

Yirmibir erkek (%54) ve 18 kadın (%46) hastanın yaş ortalamaları 35.5±12.0 (18-67) idi. Ortalama görme keskinliği logMAR'a göre 0.59±0.51 (0.05-2.10) idi. Gözlerin tümünde GİB değeri 21 mmHg'nin altında idi. Ayrıca biyomikroskopik fundus muayenesinde hiçbir hastada çukurluk/disk (c/d) oranında artış veya nöroretinal kenarda incelleme gibi glokomatöz optik disk hasarı bulgularına rastlanmadı.

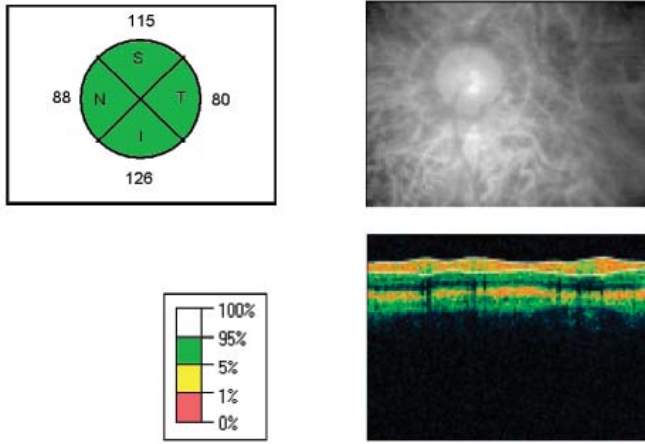
İncelenen otuzdokuz gözün ortalama RSLT kalınlığı 87.1±31.7 µm iken, bu ortalama erkeklerde 86.5±37.2 µm ve kadınlarda 87.8±25.0 µm idi. Ortalama RSLT kalınlığı üst, nazal, alt ve temporal kadrantlarda sırasıyla 69.0±41.7 µm; 93.1±45.8 µm; 78.3±27.8 µm ve 110±40.1 µm idi. Buna göre ortalama RSLT kalınlığı ile cinsiyet, yaş ve görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05).

Bu gözlerin 21'inde (%54) en az bir kadranda RSLT kalınlığında incelleme tespit edildi. RSLT'nin incelendiği gözlerin 6'sında (%15.4) bir kadranda, 4'ünde (%10.3) iki kadranda, 8'inde (%20.5) üç kadranda ve 3'ünde de

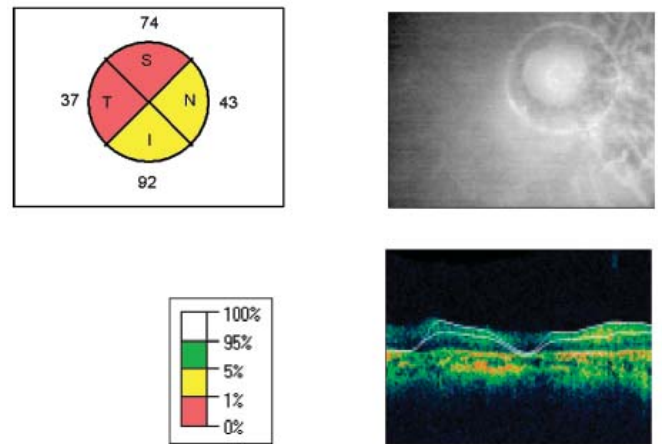
Tablo: Kadranlara göre RSLT*

	Üst Kadran	Nazal Kadran	Alt Kadran	Temporal Kadran	Total
RSLTK* (µm)	69.0±41.7	93.1±45.8	78.3±27.8	110±40.1	87.1±31.7
İncelenen kadran sayısı	18 (%46.2)	13 (%33.3)	13 (%33.3)	6 (%15.4)	50 (%32.1)
Kalınlaşan kadran sayısı	5 (%12.8)	4 (%10.3)	5 (%12.8)	16 (%41.0)	30 (%19.2)

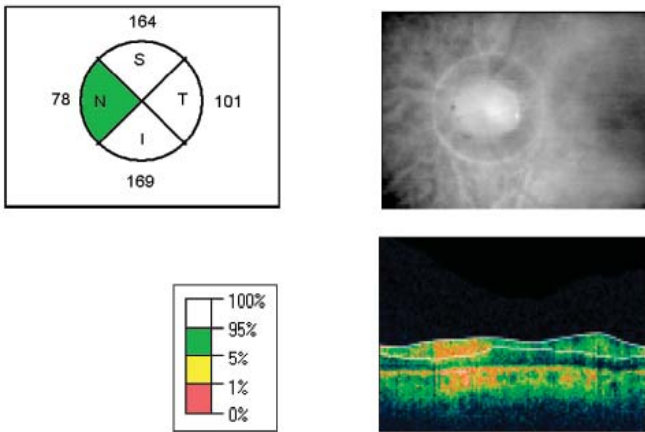
*RSLTK= Retina Sinir Lifi Kabakası Kalınlığı.



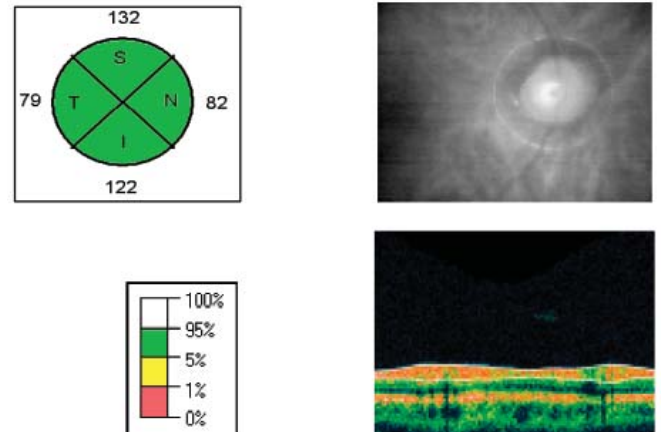
Resim 1: Dört kadranda da peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının normal değerlerde olduğu (5-95. persentil) retinitis pigmentozalı (RP) bir hastanın optikal koherens tomografi (OKT) analizi. Sol üstte kadrantlara göre RSLT kalınlığının ortalama değerinin gösterildiği diyagram, sol altta bu değer yaşla ilişkili normal değer persentil aralıklarının farklı renklerde kodlaması, sağ üstte fundus fotoğrafı ve sağ altta da RSLT'nin OKT kesiti görülmektedir.



Resim 2: Dört kadranda da peripapiller RSLT'nin incelendiği (5. persentilin altında) RP'li bir hastanın OKT analizi. Sol üstte kadrantlara göre RSLT kalınlığının ortalama değerinin gösterildiği diyagram, sol altta bu değer yaşla ilişkili normal değer persentil aralıklarının farklı renklerde kodlaması, sağ üstte fundus fotoğrafı ve sağ altta da RSLT'nin OKT kesiti görülmektedir.



Resim 3: Üç kadranda peripapiller RSLT'nin kalın (95. persentilin üzerinde) ve bir kadranda da normal (5-95 persentil arasında) olduğu RP'li bir hastanın OKT analizi. Sol üstte kadrantlara göre RSLT kalınlığının ortalama değerinin gösterildiği diyagram, sol altta bu değer yaşla ilişkili normal değer persentil aralıklarının farklı renklerde kodlaması, sağ üstte fundus fotoğrafı ve sağ altta da RSLT'nin OKT kesiti görülmektedir.



Resim 4: Dört kadranda peripapiller RSLT'nin 95. persentilin üzerinde olduğu OKT analizi. Sol üstte kadrantlara göre RSLT kalınlığının ortalama değerinin gösterildiği diyagram, sol altta bu değer yaşla ilişkili normal değer persentil aralıklarının farklı renklerde kodlaması, sağ üstte fundus fotoğrafı ve sağ altta da RSLT'nin OKT kesiti görülmektedir.

(%7.8) 4 kadranda incleme mevcuttu. Yirmi gözde (%51) en az bir kadranda RSLT'de kalınlaşma tespit edildi. Bu gözlerin 13'ünde (%33.3) bir kadranda, 4'ünde (%10.3) iki kadranda, 3'ünde de (%7.7) üç kadranda kalınlaşma mevcuttu. Resim 1'de dört kadranda peripapiller RSLT kalınlığının normal olduğu (5.-95. persentil aralığında), Resim 2'de dört kadranda RSLT kalınlığının incelendiği (5. persentil altında) ve Resim 3'te üç kadranda RSLT kalınlığının arttığı (95. persentil üzerinde) RP'li olgulara ait OKT analizleri ve görüntüleri bulunmaktadır. Resim 4'te ise normal sağlıklı bir bireyin OKT analizi ve görüntüsü gösterilmiştir.

Tablo'da kadrantların ortalama RSLT kalınlığı ile incelenen ve kalınlaşan kadrant sayıları gösterilmiştir. İncelme 18 (%46.2) gözde üst kadranda, 13 (%33.3) gözde nazal kadranda, 13 (%33.3) gözde alt kadranda ve 6 (%15.4) gözde de temporal kadranda idi. Kalınlaşma 5 (%12.8) gözde üst kadranda, 4 (%10.3) gözde nazal kadranda, 5 (%12.8) gözde alt kadranda ve 16 (%41) gözde de temporal kadranda idi. Buna göre incleme en çok üst kadranda görülürken, kalınlaşma ise en fazla temporal kadranda idi. Kadrantlardaki RSLT'deki kalınlaşma ve inceme sayısı ile cinsiyet, yaş ve görme keskinliği arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

RP, birincil olarak fotoreseptör hücrelerini etkilese de, hastalığın ileri dönemlerinde nöronlar arası dejenerasyon ve ganglion hücre kaybı ile sonuçlanır.^{8,11-14} Bu çalışmada da OKT ile RSLT'nin kalınlığı ölçülerek, RP'de ganglion hücre hasarı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen 39 hastada ortalama RSLT kalınlığı ($87.1 \pm 31.7 \mu\text{m}$), sağlıklı bireylere göre ($105.8 \pm 31.7 \mu\text{m}$), 15 daha ince bulunmuştur. Ayrıca ortalama RSLT kalınlığı ile yaş arasında bir ilişki bulunmazken, ortalama RSLT kalınlığı erkek ve kadınlarda da benzer olarak tespit edilmiştir. Ancak, Oishi ve ark. RP'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, ortalama RSLT kalınlığını sağlıklı bireylerinkine benzer bulmuşlardır.¹⁶ Yine aynı çalışmada, RP'li hastalarda yaşla birlikte ortalama RSLT kalınlığının azaldığı bulunurken, erkeklerde ortalama RSLT kalınlığı daha ince tespit edilmiştir. Buna göre RSLT'nin hastalığın derecesinden etkilenmediği, ama yaşla beraber incelendiği sonucuna varmışlardır. RP'li hastalarda fotoreseptör hücre ölümünün RSLT kaybına kolaylıkla yol açamayabileceği ve ganglionları da içeren iç retina hücrelerinin hastalığın geç evrelerine kadar yaşamlarını sürdürebileceğini belirtmişlerdir. Ancak, RP'li hastalarda OKT ile ölçülen RSLT'nin yapısının normal bireylerdekiyle aynı olduğuna dair bir kanıt bulunmadığını, atrofik sinir tabakasının fibröz/glial doku ile yer değiştirdiğini veya geriye kalan RSLT'nin ödemlenerek yalnızca kalınlığa neden olabileceğine ve ganglion hücrelerinin fonksiyonel olarak bozulmalarına rağmen morfolojik olarak korunabileceklerine işaret etmişlerdir.

Bu çalışmada, hastaların %46.2'sinde en az bir kadranda peripapiller RSLT'de incelmeye tespit edilmiştir. Ayrıca incelmeye en çok üst kadranda olurken, kalınlaşma da en çok temporal kadranda bulunmuştur. Walia ve ark. çalışmasında da bir ya da daha fazla kadranda peripapiller RSLT'de %40 oranında incelmeye tespit edilmiştir. Aynı çalışmada temporal kadranda diğer kadrana göre daha kalın iken, diğer 3 kadranda kalınlığı birbirine benzer bulunmuştur. Temporal kadranda bu kalınlaşmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bir çalışmada disk temporalindeki glial hücre proliferasyonunun diğer kadrana göre daha çok olduğu ve OKT'deki artmış kalınlık ölçümüne neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁷

Sonuç olarak, OKT ile RP'deki retina sinir lifi tabakası kalınlığı incelenerek ganglion hücre ve fotoreseptör hasarı tespit edilebilir. Bu yolla gelecekte uygulanabilecek tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi kolaylaşabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Delyfer MN, Leveillard T, Mohand-Said S, et al.: Inherited retinal degeneration: therapeutic aspects. *Biol Cell*. 2004;96:261-269.
2. Weleber RG, Gregory-Evans K.: Retinitis pigmentosa and allied disorders. In Ryan SJ: *Retina* 4th ed. Elsevier Mosby, China; 2006;1:395-498.
3. Sharma RK, Ehinger B.: Management of hereditary retinal degenerations: present status and future directions. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:427-444.
4. Yeung KY, Baum L, Chan WM et al.: Molecular diagnostics for retinitis pigmentosa. *Clin Chim Acta*. 2001;313:209-215.
5. Erdiç MA, Gürelik G.: Retinitis pigmentozada geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri. *Ret-Vit*. 2004;12:65-75.
6. Akar S: Retina Embriyogenezi. *Temel Göz Hastalıkları: Aydın P, Akova YA. Güneş Kitabevi, Ankara*. 2001:289-296.
7. Milam AH, Li ZY, Fariss RN.: Histology of human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17:175-205.
8. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR.: Nerve fiber layer loss in diseases of the outer retinal layer. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:21-26.
9. Özçetin H: Temel bilgiler. *Optikal Koherens Tomografi. Pozitif matbaacılık, Ankara*. 2007:3-13.
10. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, et al.: Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:190-195.
11. Gartner S, Henkind P.: Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1982;89:1425-1432.
12. Tone JL, Barlow WE, Humayun MS, et al.: Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1634-1639.
13. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al.: Preservation of inner retina in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:511-515.
14. Fishman GA.: Retinitis pigmentosa: visual loss. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:1185-1188.
15. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al.: Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007;114:1046-1052.
16. Oishi A, Otani A, Sasahara M, et al.: Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2008; March [Epub ahead of print].
17. Garner S, Henkind P.: Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1982;89:1425-1432.