

Romatoid Artrit Olgularında Optik Sinir Başı Topografi Bulgularının, Normal Bireylerle Karşılaştırılması*

Comparison of Optic Nerve Head Topography between Patients with Rheumatoid Arthritis and Normal Subjects

Ufuk ELGİN¹, Emine ŞEN², Deniz DÜLGEROĞLU³, Caner KARA², Elif AKSOY⁴, Faruk ÖZTÜRK⁵

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Romatoid Artrit (RA) olgularının Heidelberg retinal tomografi (HRT) III ile ölçülen optik sinir başı topografi bulgularının, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle kıyaslanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: On beş RA olgusunun 15 gözü ile 15 sağlıklı bireyin 15 gözüne HRT III ile optik disk topografi analizleri yapıldı. Gruplar arası farklılıklar Mann Whitney U test kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Glukom hastalığı olmayan 15 RA olgusunun (6 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması 53.8 ± 9.6 ve 15 sağlıklı bireyin (6 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması 53.7 ± 8.5 olarak bulundu. Her iki grup arasında çukurluk hacmi ($p=0.5813$), çukurluk alanı ($p=0.6295$), rim alanı ($p=0.6384$), rim hacmi ($p=0.8183$), disk alanı ($p=0.4764$), ortalama çukurluk/disk oranı ($p=0.9632$), ortalama çukurluk derinliği ($p=0.7650$) ve ortalama retinal sinir lifi kalınlığı ($p=0.8530$) açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklara rastlanmadı.

Tartışma: Glukomu olmayan RA olgularının optik disk topografi parametreleri, yaş ve cinsiyet uyumlu normal bireylerle benzer özellikler taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, optik sinir başı topografisi, Heidelberg retinal tomografi III.

ABSTRACT

Purpose: To compare of the optic nerve head topographic parameters between patients with rheumatoid arthritis (RA) and an age- and sex-matched control group, by using Heidelberg retinal tomography (HRT) III.

Materials and Methods: Optic disc topography analysis was done in 15 eyes of 15 patients with RA and 15 eyes of age- and sex-matched control subjects by HRT III. Differences between the groups were analysed statistically with the Mann-Whitney U test.

Results: The mean age of the 15 nonglaucomatous RA patients (6 male, 9 female) was 53.8 ± 9.6 and that of the 15 normal subjects (6 male, 9 female) was 53.7 ± 8.5 . No statistically significant differences were found in cup volume ($p=0.5813$), cup area ($p=0.6295$), rim area ($p=0.6384$), rim volume ($p=0.8183$), disc area ($p=0.4764$), mean cup to disc ratio ($p=0.9632$), mean cup depth ($p=0.7650$), or mean retinal nerve fiber layer ($p=0.8530$) thickness of eyes between the two groups.

Conclusion: The optic disc topography parameters of non-glaucomatous RA patients have similar properties with sex- and age-matched healthy subjects.

Key Words: Rheumatoid arthritis, optic nerve head topography, Heidelberg Retinal Tomography III.

Glo-Kat 2011;6:119-122

Geliş Tarihi : 14/03/2011

Kabul Tarihi : 26/04/2011

Received : March 14, 2011

Accepted : April 26, 2011

* Bu çalışma 9. Avrupa Glukom Sempozyumu'nda (Madrid, İspanya) sunulmuştur.

- 1- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
- 2- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.
- 3- S.B. Yıldırım Bayazıt EAH., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.
- 4- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
- 5- Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com
- 2- M.D. Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
ŞEN E., eminesentr@yahoo.com
KARA C., canerkara@hotmail.com
- 3- M.D. Yıldırım Bayazıt Education and Research Hospital, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara/TURKEY
DÜLGEROĞLU D., ddulgeroglu@hotmail.com
- 4- M.D. Assistant, Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic, Ankara/TURKEY
AKSOY E., elifaksoy@gmail.com
- 5- M.D. Professor, Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
ÖZTÜRK F., drfaruk2@yahoo.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, Ufuk ELGİN
Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY

GİRİŞ

İnflamatuar artrit en sık formu olan romatoid artrit (RA) kadınlarda daha sık gözlenmekte olup, prevalansı yaklaşık %0.8 düzeyindedir.¹⁻⁵ Sistemik otoimmün bir hastalık olup tüm vücutta, hayat kalitesini bozacak düzeyde ağrılı ve sekel bırakan eklem rahatsızlıkları ile kendini göstermektedir.

Hastalığın tedavisinde, non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar (NSAI), sülfasalazin, hidroklorokin, leflunamid ve metotreksat gibi ilaçlar kullanılmaktadır.³⁻⁵ Bunlara ilaveten bazı durumlarda, glukokortikoidler ve bazı immünomodülatör ilaçlara da ihtiyaç duyulmaktadır.³⁻⁵

Eklem deformatelerine yol açan bağ dokusu yıkımı ile karakterize olan hastalığın patogenezi, proinflamatuar sitokinler, T hücre aktivasyonu ve migrasyonu ve matris metalloproteinaz (MMP) aktivasyonuna ilaveten, reaktif oksijen molekülleri ve antioksidanlar arası dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres te rol oynamaktadır.⁶⁻⁸

Ayrıca etkili bir vazokonstrüktör madde olan endotelin-1 (ET-1) de, hastalığın patogenezi ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁻¹¹ RA'li olgularda gözlenen yüksek plazma ET-1 düzeylerinin, vasküler regulasyon bozuklukları ve optik sinir başında dolaşım bozukluğuna sebep olarak, iskemik stres kökenli optik disk ve peripapiller retinal sinir lifi (RNFL) değişimleri ile ilişkili olabileceği hipotezi, çalışmamıza yola çıkmamıza öncülük etmiştir.

Heidelberg retinal tomografi III (HRT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi yöntemi olup, optik diskin üç boyutlu topografik analizini yapmakta ve bazı parametrelerin objektif olarak ölçümlerini verebilmektedir.¹²⁻¹⁴

Bu çalışmanın amacı, erişkin yaşta RA olgularının HRT III ile ölçülen optik sinir başı topografi parametrelerinin, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle kıyaslamaktır.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri, hastalık süresi ve kullanılan sistemik ilaçlar.

| | Çalışma grubu | Kontrol grubu |
|---------------------------|---|----------------------------------|
| Olgu sayısı | Erkek: 6 (%40) Kadın: 9 (%60) | Erkek: 6 (%40) Kadın: 9 (%60) |
| Ortalama yaş (SD): | 53.8±9.6 (40-68) | 53.7±8.5 (44-61) |
| RA süresi (ortalama±SD): | 15.1±6.6 (5-20) yıl | — |
| Çalışma esnasında tedavi: | NSAI ajan: 7 olgu Sülfasalazin: 4 olgu Leflunomide: 2 olgu Metotreksat: 2 olgu | — — — — |

NSAI: Non-steroidal anti-inflamatuar.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2009-Ocak 2010 arasında, Yıldırım Bayazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği tarafından hastanemize refere edilen 15 RA olgusu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 15 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Çalışmamız için hastalarımızdan bilgilendirilmiş olur, Yıldırım Bayazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan ise onay alındı.

Tüm olgulara, snellen eşelleri ile görme keskinliği ölçümleri, ön ve arka segment incelemeleri, üç aynalı lens ile iridokorneal açı muayenesi, ultrasonik pakimetre ile merkezi korneal kalınlık ölçümleri, Goldmann applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümleri ve Humphrey otomatize görme alanı cihazı ile standart 24-2 programda perimetrik incelemeler yapıldı. GİB ölçümleri saat 09:00 ile 12:00 arasında yapılarak, üç ölçümün ortalaması alındı. Herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan, refraksiyon kusuru (sferik: <-5.0 D veya <+3.0 D, silindirik: <±1.0 D), dışında oküler problemi bulunmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak alındı.

Sjögren's sendromu, diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, glokom, keratit, üveit, diğer optik sinir hastalıkları, oküler cerrahi veya travma öyküsü olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca olası yan etkilerinden dolayı, daha önce hidroklorokin kullanan ve son iki yıl içerisinde kortikosteroid alan olgular kapsam dışı bırakıldı.

Düzeltilmiş görme keskinliği değeri 20/30'dan az, yüksek sferik (>-5.0 D veya >+3.0 D) veya silindirik (>±1.0 D) refraksiyon değerine sahip, GİB 21 mmHg ve üzeri olan, glokomatöz optik sinir görünümü olan (çukurluk/disk oranı 0.6 dan büyük, vertikal çukurluk asimetrisi 0.2 den büyük, rim kaybı veya çentiklenmesi olan, optik diskte kıymık hemoraji gözlenen) ve arkuat skotom gibi glokomatöz görme alanı hasarlarına sahip olan gözler de, çalışma kapsamına alınmadı.

Tablo 2: Olguların optik disk topografik parametreleri ve p değerleri.

| | Çalışma grubu | Kontrol grubu | p değeri |
|-----------------------------------|---------------|---------------|----------|
| Disk alanı (mm ²) | 2.03±0.13 | 2.00±0.23 | 0.4764 |
| Çukurluk alanı (mm ²) | 0.67±0.18 | 0.63±0.15 | 0.6295 |
| Rim alanı (mm ²) | 1.36±0.13 | 1.37±0.18 | 0.6384 |
| Çukurluk hacmi (mm ³) | 0.19±0.08 | 0.18±0.07 | 0.5813 |
| Rim hacmi (mm ³) | 0.42±0.09 | 0.43±0.09 | 0.8183 |
| Çukurluk/Disk alanı | 0.33±0.09 | 0.32±0.04 | 0.9632 |
| Ortalama çukurluk derinliği (mm) | 0.21±0.05 | 0.21±0.05 | 0.7650 |
| Ortalama RNFL kalınlığı (mm) | 0.27±0.04 | 0.28±0.04 | 0.8530 |

RNFL: Retinal Sinir Lifi Tabakası.

Tüm gözlerin optik disk topografi analizleri, HRT III cihazı ile, aynı tecrübeli araştırmacı (UE) tarafından, pupilla dilatasyonu yapılmaksızın ve aynı aydınlatma koşullarında yapıldı. Disk alanı (DA), çukurluk alanı (CA), rim alanı (RA), çukurluk hacmi (CV), rim hacmi (RV), çukurluk/disk oranı (C/D), ortalama çukurluk derinliği (MCD), ortalama retinal sinir lifi kalınlığı (RNFL) ölçümleri analiz edildi. Optik disk topografi parametrelerinin gruplar arası farklılıkları, Mann Whitney-U test kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 53.8 ± 9.6 olan 6 erkek (%40) 9 kadın (%60) toplam 15 RA olgusunun 15 gözü ve yaş ortalaması 53.7 ± 8.5 olan 6 erkek (%40) 9 kadın (%60) toplam 15 sağlıklı bireyin 15 gözü çalışma kapsamına alındı. İki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.6831$).

RA'in teşhisinden çalışma zamanına dek geçen süre ortalama 15.1 ± 6.6 (5-20 yıl) yıldır (Tablo 1). Tüm RA olguları, çalışma zamanında sistemik tedavi altında olup, 7 tanesi NSAİ, 4 tanesi sulfasalazine, 2 tanesi leflunomide ve son 2 tanesi ise metoteksat kullanılmaktaydı (Tablo 1).

Ortalama GİB değeri RA'li olgularda 16.6 ± 1.9 mmHg iken, kontrol grubunda 16.5 ± 2.1 mmHg olarak bulundu. İki grubun ortalama GİB değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.5741$). RA ve sağlıklı bireylerin HRT parametreleri tablo 2'de görülmektedir. DA ($p=0.4764$), CA ($p=0.6295$), RA ($p=0.6384$), CV ($p=0.5813$), RV ($p=0.8183$) c/d ($p=0.9632$), MCD ($p=0.7650$) ve RNFL ($p=0.8530$) kalınlığı arasında çalışma ve kontrol grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklara rastlanmadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız bilginiz dahilinde, RA olguları ile sağlıklı bireylerin HRT III ile ölçülen optik disk parametrelerinin kıyaslandığı ilk çalışmadır. HRT III, 670 nm dalga boyunda diod lazer kullanılarak, optik sinir başının üç boyutlu görüntülerinin alındığı konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi cihazıdır. Glokomatöz optik sinir başı ve RNFL tabakası hasarlarını, standart muayene yöntemlerinden çok önce teşhis edebilmektedir.¹²⁻¹⁴ RA'in patogenezinde, otoimmünite ile ilişkili sitokinler, T hücre aktivasyon ve migrasyonu, MMP enzimleri ve oksidatif stres bağlantılı bağ dokusu yıkımı önemli rol oynamaktadır.⁶⁻⁸

Vasanthi ve ark., yaptıkları geriye dönük çalışmalarında, nitrik oksit, malondialdehit ve vitamin E gibi oksidatif stres göstergelerinin serum seviyelerini, RA olgularında normal bireylerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlar ve oksidatif stresin hastalığın patogenezinde önemli bir faktör olduğu sonucuna gitmişlerdir.⁶ Nagler ve ark., ise RA'li olguların tükürük ve serumlarında, antioksidan enzim düzeylerini yüksek bulmuşlar ve tükürük antioksidan sisteminde RA'e bağlı değişiklikler saptamışlardır.⁷

RA olgularında, güçlü bir vazokonstriktör peptid olan ET-1 serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ ET-1, RA ve diğer bazı otoimmün hastalıklarda sekonder vasküler dolayım bozukluğuna sebep olarak, koroid ve optik sinir başında iskemiye sebep olmaktadır.¹¹ ET-1'in iskemik stres etkisi ile optik sinir başı topografisinde bazı değişimler doğurabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda bu hipotez ile yola çıkılmıştır. Amacımız, RA olguları ve normal bireyler arasındaki optik sinir başı topografisi farklılıklarını, HRT III ile yapılan ölçümlerle saptamaktır. Tüm erişkin olan olgularımızda RA hastalığı, ortalama 15.1 ± 6.6 yıldır mevcuttu.

Jüvenil RA olguları, üveit, katarakt, arka sineşi, bant keratopati, maküler ödem ve glokom gibi optik disk topografi bulgularının etkileyebilecek komplikasyonlar erişkin olgulara oranla daha sık rastlandığından dolayı, çalışmaya dahil edilmemiştir.¹⁵ Çalışmamıza, daha önce klorokin kullanan olgular da alınmamıştır. Hidroksiklorokin sülfat, sistemik lupus eritematozus ve RA gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan, antimalaryal bir ilaçtır.¹⁶⁻²⁰

Önemli bir yan etkisi fotoreseptör kaybı ile giden retinal toksisite olup, bu etki, ilaç kesilmesine rağmen geri dönüşümsüz ve progresif seyirli olabilir.¹⁶⁻²⁰ İlacın sebep olabileceği görme alanı hasarları ve glokom ile karışabilme ihtimalinin, çalışmamızı yanlış etkileyebileceği düşünülmüştür. Stepien ve ark., klorokin kullanan RA olgularında Humphrey otomatize görme alanı 10-2 programında yaptıkları perimetrik incelemelerde, spectral-domain optik kohorens tomografi (SD-OCT) ile saptadıkları etkilenen maküler bölge ile ilişkili, görme alanı hasarları saptamışlardır.¹⁶

Vavvas ve ark., hidroksiklorokin kesilmesinden iki yıl sonra yanlılıkla normal basınçlı glokom tanısı alan olgularını sunmuşlar,¹⁷ Bonanomi ve ark., ise, klorokin kullanan hastaların GDx retinal sinir lifi analizatörü ile ölçülen RNFL kalınlıklarının, sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda ince olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸ Ayrıca çalışmamıza son iki yıldır kortikosteroid kullanılan olgular da, olası glokom riski nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir. Kortikosteroidlerin GİB'ni yükseltici etkisinin, ilacın kesilmesinden sonra progresif seyirli olmaması nedeniyle, bu ilaçların son iki yıldır kullanılmaması yeterli bulunmuştur.

Çalışmamızda, DA, CA, RA C/D, RV, CV MCD ve RNFL kalınlığı açısından, RA'li olgular ve normal bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklara rastlanmamıştır. Bu sonuç, çalışmamızın en önemli eksikliği olduğu düşünülen olgu sayımızın azlığına bağlanmıştır. Olgu sayımızın azlığının en önemli nedeni ise başlıca, klorokin kullanan, kuru gözü olan ve jüvenil olgular olmak üzere, pek çok RA olgusunun çalışma kapsamına alınmamasıdır. RA'li olgularda optik sinir başı değişimleri ile ilgili, daha yüksek sayıda ve daha uzun süreli hastalığı olan olgularla yapılacak çalışmalar planlanmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Symmons D, Turner G, Webb E et al.: The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*. 2002;41:793-800.
2. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al.: The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:305-320.
3. Nixon R, Bansback N, Brennan A.: Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Stat Med*. 2006;26:1237-1254.
4. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al.: A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-229.
5. Wailoo A, Bansback N, Brennan A, et al.: Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;58:939-946.
6. Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G.: Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:29-33.
7. Nagler RM, Salameh F, Reznic AZ, et al.: Salivary gland involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to induced oxidative stress. *Rheumatology*. 2003;42:1231-1241.
8. Coaccioli S, Panaccione A, Biondi R et al.: Evaluation of oxidative stress in rheumatoid and psoriatic arthritis and psoriasis. *Clin Ter*. 2009;160:467-472.
9. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, et al.: A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25:314-319.
10. Pache M, Schwarz HA, Kaiser HJ, et al.: Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2002;8:616-619.
11. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J.: What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2007;52:144-154.
12. Vernon SA, Hawker MJ, Ainsworth G, et al.: Laser Scanning Tomography of the optic nerve head in a normal elderly population: The Bridlington eye assessment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2823-2828.
13. Vessani RM, Moritz R, Batis L, et al.: Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2009;18:253-261.
14. Taibbi G, Fogagnolo P, Orzalesi N, et al.: Reproducibility of the Heidelberg Retina Tomograph III glaucoma probability score. *J Glaucoma*. 2009;18:247-252.
15. Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al.: Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:647-655.
16. Stepien KE, Han DP, Schell J, et al.: Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:28-33.
17. Vavvas D, Huynh N, Pasquale L, et al.: Progressive hydroxychloroquine toxicity mimicking low-tension glaucoma after discontinuation of the drug. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:156-157.
18. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA.: Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:130-136.
19. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al.: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1004-1009.
20. Wolfe F, Marmor MF.: Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:775-784.