

# Retinitis Pigmentoza Olgularında Makülanın Optik Koherens Tomografi ile İncelenmesi

## Evaluation of Macula with Optical Coherence Tomography in Patients with Retinitis Pigmentosa

Ayşe ÖNER<sup>1</sup>, Duygu GÜLMEZ SEVİM<sup>2</sup>, Metin ÜNLÜ<sup>2</sup>, Mehmet Nezir İŞLİYEN<sup>3</sup>, Okan AĞCA<sup>3</sup>,  
Çağatay KARACA<sup>4</sup>, Galip Ertuğrul MİRZA<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Retinitis pigmentozalı (RP) olgularda maküler optik koherens tomografi (OKT) bulgularının görsel fonksiyonlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimize başvuran RP'li olguların demografik verileri ve spektral domain-OKT (SD-OKT) bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Yetmiş dokuz olgunun 153 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama görme keskinliği logMAR'a çevrilerek kaydedildi. Optik koherens tomografi ile vitreoretinal yüzey anomalilerinin, kistoid maküler ödemin (KMÖ) varlığı ve dış retinal katların bütünlüğü değerlendirilip, santral maküla kalınlığı (SMK) ölçüldü.

**Bulgular:** Ortalama görme keskinliği  $1,2 \pm 0,9$  logMAR olarak değerlendirildi. Ortanca SMK RP grubunda  $154 \mu\text{m}$  (41-873) olarak ölçüldü. Bu değer KMÖ olan olgularda  $267 \mu\text{m}$  (173-873) iken, KMÖ olan olgular çıkarıldığında ortanca SMK  $140 \mu\text{m}$  (41-296) olarak saptandı. Olguların yaşı ile görme düzeyi ve SMK'ları arasında negatif korelasyon mevcuttu. Gözlerin 12'sinde (%8) epiretinal membran, 9'unda ise maküler delik (%6) izlendi. Olguların tümünde dış retinal katlarda değişen derecelerde bozulma saptandı.

**Sonuç:** Yaşın ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte RP'li olgularda görme keskinliği azalmakta, santral maküla incelmekte ve dış retinal katlardaki bozulma artmaktadır. Olgularda OKT değişiklikleri ile görsel fonksiyonlar arasında belirgin korelasyon mevcuttur. Retinal yapıları değerlendirmede, morfolojik bozuklukları saptamada ve prognozu belirlemede, RP'li hastalarda OKT oldukça faydalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kistoid maküla ödemi, maküla, optik koherens tomografi, retinitis pigmentoza, santral maküla kalınlığı

### ABSTRACT

**Purpose:** Evaluation of the relationship between macular optical coherence tomography (OCT) parameters with visual functions in patients with retinitis pigmentosa (RP).

**Materials and Methods:** Demographic data and parameters of spectral domain-OCT of patients with RP whom applied to our clinic were evaluated retrospectively. One hundred and fifty-three eyes of 79 patients were included into the study. Mean visual acuity of the patients were converted to logMAR values. Vitreoretinal surface abnormalities, presence of cystoid macular edema (CME) and integrity of the outer retinal layers were evaluated, and central macular thickness (CMT) was calculated with OCT.

**Results:** Mean visual acuity was  $1.2 \pm 0.9$  logMAR. Median CMT was  $154 \mu\text{m}$  (41-873) in RP group. This value was  $267$  (173-873)  $\mu\text{m}$  in cases with CME, and  $140 \mu\text{m}$  (41-296) when cases with CME were withdrawn. There was a negative correlation between the patients' ages and visual acuities with their CMT. Twelve of the eyes (8%) had epiretinal membrane while 9 eyes (6%) had macular hole. All patients had disintegrity of outer retinal layers of varying degrees.

**Conclusion:** With the aging and progression of the disease, visual acuity tend to decrease, central macula thins and disintegrity in the outer retinal layers increases. Patients have a significant correlation between OCT changes and visual functions. Optical coherence tomography is very helpful in determining retinal structure, morphological abnormalities and assessing the prognosis in patients with RP.

**Keywords:** Cystoid macular edema, macula, optical coherence tomography, retinitis pigmentosa, central macular thickness

1- Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

2- Uz. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

3- Asist. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

4- Yrd. Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 30.01.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 08.09.2017

Ret-Vit 2018;27: 114-117

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Duygu GÜLMEZ SEVİM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Phone: +90 534 984 7418

E-mail: duyugusevim@gmail.com

## GİRİŞ

Retinitis pigmentosa (RP) fotoreseptörlerin progresif kaybı ile karakterize kalıtsal retinal hastalık grubudur. Hastalığın dünyada 1,5-2 milyon, ülkemizde ise 15-20 bin kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Klinik tanıda, gece körlüğü, görme alanında daralma, kemik spikülü pigmentasyonu ve elektroretinogramda (ERG) yanıtlarda azalma önemli bulgulardır. Hastalıkta ilk histopatolojik değişiklikler fotoreseptörlerin dış segmentlerinin kısalması olarak gösterilmiştir.<sup>2</sup> Bu değişiklikler retinanın periferinde başlayıp merkeze doğru ilerlemektedir. Bu nedenle retinal değişikliklerin morfolojik ve fonksiyonel değerlendirmesi hastalığın sürecini ve kalan retinal fonksiyonu belirlemede rol oynamaktadır. Retinal hastalıkların görüntülenmesinde spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OKT) geniş bir kullanım alanı bulmuş, in vivo histolojiye benzer özellikte taramalara izin veren yüksek çözünürlükte bir görüntüleme yöntemidir.<sup>3</sup> Bu çalışmada amacımız RP'li olgularda SD-OKT ile belirlenen morfolojik değişiklikleri değerlendirmek ve bunların görsel fonksiyonlarla ilişkisini tespit etmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

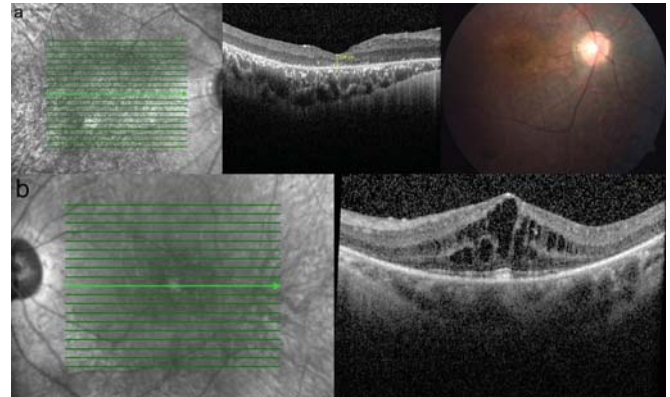
Bu retrospektif çalışmaya kliniğimize başvurup, hikaye ve klinik bulgulara dayanılarak RP tanısı konan 79 olgunun 153 gözü dahil edilerek demografik verileri ve SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) bulguları değerlendirildi. Kontrol grubu olarak karşılaştırmalarda kliniğimize başvurmuş ve çeşitli nedenlerle SD-OKT çekimi yapılmış, ancak muayene ve OKT' de herhangi bir patolojik bulgusu olmayan yaş ve cinsiyet eşlenik olguların verileri değerlendirmeye alındı. Tüm olguların Snellen eşeli ile bakılmış olan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) düzeyleri istatistiksel analiz için logMAR birimine çevrildi. Optik koherens tomografi değerlendirmesi sırasında vitreoretinal yüzey anomalilerinin ve kistoid maküla ödeminin (KMÖ) varlığına bakıldı, santral maküler kalınlık (SMK) ölçüldü ve dış retinal katların bütünlüğü değerlendirildi. Kistoid maküler ödem maküler alanda en az 2 radyal kesitte kistoid boşlukların, belirgin sınırları olan küçük hiporeflektif lakünlerin varlığı olarak, epiretinal membran (ERM) ise iç retinaya fokal veya global olarak yapışık membran varlığı olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanıldı. Ortalama değerlerin karşılaştırılmasında T-testi, olguların yaşları, EİDGK ve SMK'ları arası korelasyonların analizinde Pearson korelasyonu kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel anlamlı kabul edildi.

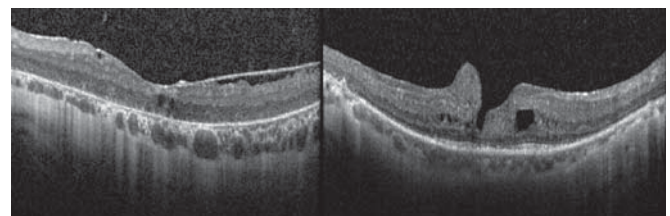
## BULGULAR

Çalışmaya alınan RP olgularının 46'sı erkek, 33'ü kadındı ve ortalama yaş  $38,05 \pm 17,16$  yıl olarak bulundu, kontrol grubunun ise 42'si erkek, 37'si kadındı ve ortalama yaş

$40,02 \pm 14,33$  olarak hesaplandı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Ortalama görme keskinliği RP grubunda  $1,2 \pm 0,9$  logMAR (20/300 Snellen sırası) olarak değerlendirildi. Optik koherens tomografi değerlendirmelerinde RP'li olgularda SMK ortanca değeri  $154 \mu\text{m}$  (41-873) olarak ölçüldü. Olgulardan KMÖ olan hastalar çıkarıldığında ise ortanca SMK  $140 \mu\text{m}$  (41-296) olarak saptandı (Resim 1). Her iki değer de normal olgularla kıyaslandığında  $224 \mu\text{m}$  (254-310) istatistiksel anlamlı olarak ince idi (sırasıyla  $p = 0,032$  ve  $p < 0,01$ ). Kistoid maküla ödemi 23 gözde (%15) mevcuttu ve KMÖ olan olgularda SMK  $267 \mu\text{m}$  (173-873) olarak bulundu. Bu değer de kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak kalın idi ( $p < 0,01$ ). Olguların yaşı ( $\rho = -0,833$ ,  $p = 0,001$ ) ile görme düzeyi ( $\rho = -0,921$ ,  $p < 0,001$ ) ve SMK'ları arasında negatif korelasyon mevcuttu. Yaş arttıkça görme keskinliğinin de azaldığı ve bu ikili arasında da negatif korelasyon olduğu saptandı ( $\rho = -0,718$ ,  $p = 0,022$ ). Kistoid maküla ödemi olan grupta SMK ile görme düzeyi arasında negatif korelasyon bulunurken ( $\rho = -0,633$ ,  $p < 0,01$ ), KMÖ olan olgular dışlandığında SMK ve görme düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ( $\rho = 0,721$ ,  $p < 0,01$ ). Gözlerin 12'sinde (%8) epiretinal membran, 9'unda ise maküler delik (%6) saptandı (Resim 2). Olguların tümünde dış retinal katlarda değişen derecelerde bozulma olduğu görüldü.



**Resim 1. a)** Santral foveal kalınlığı  $124 \mu\text{m}$  olan, belirgin retinal incelmeleri olan olgunun spektral domain optik koherens tomografi görüntüsü ve renkli fundus fotoğrafı **b)** Santral foveal kalınlığı  $524 \mu\text{m}$  olan ve kistoid maküler ödem görüntüsü olan olgunun spektral domain optik koherens tomografi görüntüsü



**Resim 2. a)** Epiretinal membranı ve **b)** lameller maküler deliği olan iki olgunun spektral domain optik koherens tomografi görüntüsü

## TARTIŞMA

İleri RP hastalarında retinal tabakalar arası sınırları belirlemek güçleşmektedir. Bu nedenle maküler volüm ve retinal maküler kalınlığı belirlemek retinanın durumunu tespit için daha fazla önem kazanmaktadır.<sup>4</sup> Daha önceki çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi hem hücre kaybına bağlı retinal incelmeye hem de retinal ödeme bağlı olarak retinal kalınlaşma bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bu nedenle görme kaybı hem retinal incelmeye, hem de retinal kalınlaşmaya bağlıdır. Başka bir çalışmada ise foveal merkezden geçen iç 1-3 mmlik halkada her kadranda daha kalın retinal tabakanın daha iyi EİDGK ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>6</sup> Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Moschos ve ark.larının<sup>7</sup> çalışmasında da foveal retinal kalınlık EİDGK ile ilişkili, Hwang ve ark.larının<sup>8</sup> çalışmasında ise daha geniş ve derin görme alanı defekti ile daha ince retinal kalınlık arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bir çalışmada iç segment/dış segment birleşim yerinin (IS/OS bandının) normal görünümde olduğu gözlerde, çeşitli derecelerde bozulma izlenen gözlerle göre santral foveal kalınlığın daha kalın olduğu ve EİDGK'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>1</sup> Bu çalışmaların bulgularına ters olarak EİDGK düşük olan gözlerin iç halka retinal kalınlığı koruduğu ve bazı düşük görme keskinlikli gözlerin daha kalın santral subfoveal kalınlığa sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.<sup>9</sup> Ancak bu çalışmalarda daha kalın retinanın daha kötü EİDGK ile ilişkisinin maküler kistlerin varlığıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu nedenle KMÖ olan gözlerin SMK'ları ayrı olarak değerlendirilmiş ve KMÖ'lü gözlerde artmış SMK daha düşük EİDGK ile ilişkili bulunurken, KMÖ olmayan gözlerde daha ince SMK daha düşük EİDGK ile ilişkili bulunmuştur. Multifokal ERG (mfERG) amplitüdü ile retinal kalınlığın ilişkisinin gösterildiği bir çalışmada mfERG tetkiki ile hiç yanıt alınamayan gruba göre yanıt alınabilen grupta daha kalın retinal kalınlık tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Sonuç olarak RP'nin özellikle retinal segment analizi ayrımı yapılmasının güç olduğu son dönemlerinde SMK gibi OKT parametrelerinin görsel fonksiyonu değerlendirmede önemli olduğu görülmektedir.

Genel popülasyonla kıyaslandığında RP'li hastaların %45,1'inde olmak üzere maküler anormallikler daha sık görülmektedir.<sup>11</sup> Farklı çalışmalarda sıklıkları farklı olarak belirtilse de, sıklık sırasına göre sırasıyla KMÖ, ERM, vitreomaküler traksiyon sendromu ve maküler delik en sık eşlik eden anormalliklerdir.<sup>12</sup> Klinik çalışmalarda kistoid boşlukların %5,5-24,5 arasında olduğu rapor edilmiştir.<sup>11,13</sup> Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak gözlerin %15'inde KMÖ görüldü. Retinitis pigmentozada KMÖ'nün tespitinde OKT'nin florescein anjoigrafiden daha duyarlı olduğu görülmüştür.<sup>13</sup> Bu nedenle maküler morfolojilerin değerlendirilmesinde OKT görüntülemesi önerilmektedir.

İç retinaya yapışık bir membran olarak tanımlanan ERM, %0,6-27,3 arasında değişen insidans ile RP hastalarında ikinci sıklıkta tanımlanan maküler anormalliktir.<sup>12,14,15</sup> Bizim çalışmamızda da ERM sıklığı %8 olarak belirlendi. Gelişiminden etnik köken, çevresel risk faktörleri ve yaş gibi birçok etken suçlanmakla birlikte, özellikle RP hastalarında fibröz astrositlerin proliferasyonu, retinal sinir lifi tabakası (RNFL) remodelingi özellikle sorumlu tutulmuştur.<sup>16</sup> Bir klinik çalışmada ERM ve vitreomaküler traksiyonların (VMT) varlığının kistoid boşluklarla ilişkili olduğu ve çalışmadaki maküla ödemi olgularının çoğunun ERM veya VMT ile birliktelik gösterdiği görülmüştür.<sup>11</sup>

Testa ve ark.larının çalışmasında lameller maküler delik %1 ve tam kat maküler delik %1 oranında olmak üzere RP'li olgularda maküler delik %2 olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmalarında VMT, ERM veya maküler delik gibi vitreoretinal değişikliklerin psödo-fakik veya afakik gözlerde daha sık olduğunu belirtirken, KMÖ'nün ise aksine katarakt cerrahisi geçirmemiş gözlerde, cerrahi olmuş gözlerle göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise maküler delik görülme sıklığı %6'dır.

Günümüzde RP'nin bilinen bir küratif tedavisi henüz olmamakla birlikte, defektif genlere yönelik tedavi ve defektif veya ölü hücrelerin yerine geçecek kök hücre nakline yönelik umut verici çalışmalar sürmektedir.<sup>17</sup> Görsel restorasyona yönelik bu yeni tedavi seçeneklerinin gelişimi ile birlikte hangi hastaların olası tedaviden yanıt alınabileceğinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamız OKT'nin RP'de fonksiyonel ve morfolojik değişiklikleri belirlemede ideal bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Hazırolan D, Demir MN, Özkan Aksoy N, et al. Retinitis Pigmentozalı Hastalarda Maküler OKT. Ret-Vit. 2008;16:222-5.
2. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, et al. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(1):101-8.
3. Unlu M, Sevim DG, Karaca C, et al. Evaluation of the effect of fluorescein angiography on retinal vessel diameter: an optical coherence tomography study. Int Ophthalmol. 2016.
4. Liu G, Liu X, Li H, et al. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. Ophthalmic Res. 2016;56(3):111-22.
5. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, et al. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(9):3349-54.
6. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. J Artif Organs. 2011;14(2):140-50.
7. Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos G, et al. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. Clin Ophthalmol. 2013;7:2073-8.

8. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, et al. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular thickness measurements in young patients with retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res.* 2012;37(10):914-20.
9. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, et al. Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4568-72.
10. Vamos R, Tatrai E, Nemeth J, et al. The structure and function of the macula in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8425-32.
11. Makiyama Y, Oishi A, Otani A, et al. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography. *Retina.* 2014;34(5):981-8.
12. Testa F, Rossi S, Colucci R, et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):946-50.
13. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, et al. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(2):185-91.
14. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, et al. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e122-5.
15. Giusti C, Forte R, Vingolo EM. Clinical pathogenesis of macular holes in patients affected by retinitis pigmentosa. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2002;6(2-3):45-8.
16. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology.* 2011;118(4):694-9.
17. Oner A, Gonen ZB, Sinim N, et al. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):178.