

Polisitemia Vera Hastalarında Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Polycythemia Vera

Orhan ALTUNEL,^a
Hasan Basri ARİFOĞLU,^a
Ahmet GÜLHAN,^a
Mustafa ÖZEN,^b
Necati DURU,^a
Bilal AYGÜN,^c
Mustafa ATAŞ^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,

^bÇ Hastalıkları Kliniği,

^cHematoloji Kliniği,

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 09.05.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Orhan ALTUNEL

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri,

TÜRKİYE/TURKEY

orhan_altunel@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, polisitemia vera hastalarında peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığını değerlendirmek ve sağlıklı olgular ile karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza hematoloji kliniği tarafından polisitemia vera tanısı konan ve tedavi altında olan 16 hastanın 32 gözü ile 21 sağlıklı gönüllünün 42 gözü dâhil edildi. Her iki grupta spektral domain optik koherens tomografi ile temporal, üst, nazal, alt alan ve ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı değerleri kaydedildi. İstatistiksel analiz için bağımsız t-testi uygulandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Polisitemia vera hastalarının yaş ortalaması $34,6 \pm 6,8$ yıl iken, sağlıklı grupta $35,5 \pm 7,7$ yıl idi ($p = 0,578$). Polisitemia vera hastalarında ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri $16,8 \pm 1,7$ g/dL ve $\%50,5 \pm 4,9$, sağlıklı grupta $13,3 \pm 1,0$ g/dL ve $\%40,2 \pm 2,8$ olarak saptanmıştır ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Polisitemia vera hasta grubunda üst ve alt alan peripapiller retina sinir lifi kalınlığı sağlıklı olgulara göre daha ince bulunmuştur (üst $p = 0,004$, alt $p = 0,002$). Diğer peripapiller retina sinir lifi kalınlıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. **Sonuç:** Polisitemia vera hastalarında üst ve alt alan peripapiller retina sinir lifi kalınlığı incelenmektedir. Hastalarda görülen hiperviskozite ve yavaşlayan retinal kan akımından kaynaklanan sinir lifi iskemisi bu durumu açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: Optik nöropati, iskemik; tomografi, optik koherens; polistemia vera

ABSTRACT Objective: To analyze peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with polycythemia vera and compare with healthy control subjects. **Material and Methods:** We evaluated 32 eyes of 16 patients with polycythemia vera who were diagnosed and treated by the hematology clinics, and 42 eyes of 21 age-matched healthy subjects. Temporal, superior, inferior, nasal area and mean peripapillary retinal nerve fiber layer thickness values were recorded by spectral-domain optical coherence tomography. Independent t-test was performed for statistically analyze. A p value less than 0.05 was accepted as significant. **Results:** The mean age of patients with polycythemia vera was 34.6 ± 6.8 and 35.5 ± 7.7 in healthy subjects ($p = 0.578$). In patients with polycythemia vera the mean hemoglobin and hematocrit values were 16.8 ± 1.7 g/dL, $\%50.5 \pm 4.9$, and 13.3 ± 1.0 g/dL, $\%40.2 \pm 2.8$ in healthy subjects, respectively ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in the superior and inferior area was significantly thinner in patients than in controls. There were no significant differences between the groups regarding the peripapillary retinal nerve fiber layer thickness of other quadrants. **Conclusion:** Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness decreases in superior and inferior area in patients with polycythemia vera. Nerve fiber ischemia due to hyperviscosity and decreased retinal blood flow is defined this condition in patients with polycythemia vera.

Keywords: Optic neuropathy, ischemic; tomography, optical coherence; polycythemia vera

Polisitemia vera (PV), herhangi bir uyaran olmadan ve ekstreduüller hematopoeze eğilim yaratmadan morfolojik olarak normal kırmızı kan hücreleri, beyaz küre hücreleri ve trombositlerin aşırı üretimi ile ka-

rakterize bir kök hücre hastalığıdır. Yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 2 olmakla beraber kadınlar için ortalama yaş 50, erkekler için 60'tır.^{1,2} PV'de hematopoez monoklonal olmakla beraber multipotent hematopoetik progenitör hücrenin etkilenmesi karakteristik bir özelliktir. Ancak laboratuvar tetkikleri sırasında eritrositoza her zaman lökositoz ve trombositoz eşlik etmez. Trombotik ve hemorajik olaylar PV'nin en sık ve en ciddi komplikasyonlarıdır. Hastalığın seyri sırasında tromboz gelişme insidansı %20 olarak bildirilmiştir.³

Hastalıkta oküler bulgular çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. PV hastalarında retinal arterlerde daralma ve retinal venlerde genişleme sonucu retinal mikro dolaşımın etkilendiği gösterilmiştir.⁴ İskemik optik nöropati, retinal hemoraji ve papilödem tablolarını içeren optik sinir tutulumları da bildirilmiştir.^{5,6} PV hastalarında görülen oküler komplikasyonlar trombozise yatkınlık ve artmış kan viskozitesi nedeni ile ortaya çıkmaktadır.⁶ Bilgilerimize göre, literatürde PV hastalarında retina sinir lifi değişimleri ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Optik koherens tomografi (OKT), retinanın ve optik sinirin yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülemesini sağlayarak, retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını hesaplar. OKT yaygın ve fokal RSLT kayıplarını tekrar edilebilir şekilde gösterebilmektedir.⁷ Bu çalışmada retinal mikrodolaşımın yavaşladığı bildirilen PV hastalarında RSLT kalınlıklarının OKT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, hematoloji kliniği tarafından PV tanısı konan ve tedavi altında olan 16 hastanın 32 gözü ile 21 sağlıklı gönüllünün 42 gözü dâhil edildi. PV tanısı, 2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterleri ile konuldu.⁸ Çalışma eğitim ve planlama kurul onayı alınarak Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı olarak yapıldı. Tüm katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Glokom tanısı ve optik sinir hasarı yapan nörooftalmolojik hastalığı, oküler travma ve intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar, diyabetik retinopati tespit edilen, düzeltilmiş görme keskinliği 20/40 ve altında olan, otorefraktometre ile ölçülen sferik ekivalan (D) değeri -3 veya +3'ün

üzerindeki hastalar ile OKT görüntüleme kalitesini azaltan ciddi derecede katarakt ve korneal hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki hastalara Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümü, Goldmann aplanasyon tonometri ile göz içi basıncı, otorefraktometre ile refraksiyon bozukluk tespiti, yarı lamba biyomikroskopik inceleme, dilate fundus incelemesini içeren tam oftalmolojik muayene uygulandı. Peripapiller RSLT kalınlıkları spektral-domain OKT (Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya) ile değerlendirildi.

PERİPAPİLLER RETİNA SINİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞI

Bütün hastaların ölçümleri aynı deneyimli OKT teknisyeni tarafından yapıldı. Peripapiller RSLT kalınlığı ölçümünde (rezolüsyon modu: yüksek hızlı; optik sinir başındaki değerlendirilen daire çapı: 3,4 mm; boyut X: 768 piksel (10,9 mm); boyut Z: 496 piksel (1,9 mm); ölçek X: 14,17 m/piksel; ölçek Z: 3,87 m/piksel) spektral-domain OKT cihazı kullanıldı. OKT cihazı tarafından peripapiller sinir lifindeki nazal (N), temporal (T), üst (Ü), alt (A) alan ve ortalama (O) kalınlıklar değerlendirildi. Optik sinir başından desantralize olan ve sinyal kuvveti <20 dB altında olan ölçümler çalışma dışı bırakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 21.0 (Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simironov testi ile araştırıldı. Her iki grup arasında değişkenlerdeki farklılıklar bağımsız t-testi ile kategorik veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan PV hastalarının ve sağlıklı katılımcıların demografik özellikleri ile hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, santral kornea kalınlıkları ve göz içi basıncıları bakımından anlamlı farklılık bulunma-

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri, göz içi basınçları, santral kornea kalınlıkları, Hb ve Htc değerleri.

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=21)	p
Yaş	34,6±6,8 (23-46)	35,5±7,7 (17-50)	0,578
Cinsiyet (erkek/kadın)	9/7	12/9	0,842
GiB (mmHg)	12,4±2,1	12,8±1,9	0,652
Santral kornea kalınlığı (µm)	548,8±10,9	546,9±10,5	0,443
Hb (g/dL)	16,8±1,7	13,3±1,0	<0,001
Htc (%)	50,5±4,9	40,2±2,8	<0,001

Grup 1: Polisitemia vera hasta grubu; Grup 2: Sağlıklı grup; GiB: Göz içi basıncı; Hb: Hemogloblin; Htc: Hematokrit.

TABLO 2: Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlıkları (µm).

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=21)	p*
Ortalama (O)	98,1±4,3	103,0±9,1	0,009
Temporal (T)	71,8±13,7	72,1±9,0	0,925
Üst (Ü)	187,2±18,9	200,8±19,3	0,004
Nazal (N)	76,9±10,9	78,2±11,0	0,631
Alt (A)	177,0±25,7	198,0±27,4	0,002

Grup 1: Polisitemia vera hasta grubu; Grup 2: Sağlıklı grup; * Bağımsız t-testi.

mıştır. Her iki gruptaki hastaların tüm alanlardaki peripapiller RSLT kalınlıkları Tablo 2’de görülmektedir. PV hastalarında üst ve alt alanlardaki RSLT kalınlıklarının sağlıklı gönüllülere göre daha ince olduğu görülmüştür (üst p=0,004, alt p=0,002). Ancak, temporal ve nazal alanlardaki RSLT kalınlıkları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (temporal p=0,925, nazal p=0,631).

TARTIŞMA

Bu çalışmada PV hastalarının peripapiller RSLT kalınlıkları değerlendirilmiş olup, PV hastalarında sağlıklı gruba göre üst ve alt alanlardaki peripapiller RSLT kalınlıklarının incelendiği gösterilmiştir. PV’de vasküler komplikasyonlardan kaynaklanan doku iskemileri önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın prognozu klinik seyir sırasında ortaya çıkan bu komplikasyonların ciddiyetine bağlıdır. Ayrıca, bu hasta grubunda arteriyel ve venöz tromboz nedeniyle gözlenen kardiyovasküler komplikasyonlar ciddi seyredebilmektedir.⁹ Hastalarda kontrol edilemeyen eritrositoz da tromboz riskini ve doku iske-

misini belirgin oranda artırmaktadır. Bilgilerimize göre literatürde PV hastalarında RSLT kalınlıklarını irdeleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Tönz ve ark., PV’li bir hastada iskemik anterior optik nöropati oluştuğunu bildirmişlerdir.⁶ Bu durumun PV hastalarında gözlenen hiperviskozitenin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir. Parija ve ark. ise PV hastalarında hiperviskozite ve tromboza eğilim nedeni ile kaynaklanan serebral sinüs trombozu sonucu, bir hastada bilateral papil ödem geliştiğini bildirmişlerdir.⁵ Yang ve ark. da PV hastalarının fundus fluorosein anjiyografi incelemelerinde retinal ve koroidal kan akımındaki yavaşlamayı göstermiştir.¹⁰ Çalışmamızda, PV hasta grubunda peripapiller RSLT’de görülen incelmeye hiperviskozite nedeni ile yavaşlayan retinal kan akımı nedeni ile olabileceği düşünülmektedir.

Retinal vasküler çap değerlendirilmesi retinal mikro dolaşım hakkında bilgi sağladığı gibi, sistemik hastalıkların retinal vasküler etkilerini değerlendirmemize de olanak sağlar.^{11,12} Liew ve ark., hematokrit düzeyi ile retinal arter çaplarını değerlendirdikleri geniş çaplı çalışmada yüksek hematokrit değerlerinde retinal arter çaplarının orantılı şekilde daraldığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile retinal arterlerdeki daralma sonucu retinal mikro dolaşımın etkilenebileceği vurgulanmıştır.⁴ Çalışmamızdaki PV hastalarında üst ve alt alanlarda görülen peripapiller RSLT’deki bu incelmeye hastalarda görülen yüksek hematokrit düzeylerine bağlı olarak yavaşlayan retinal kan akımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durum yavaşlayan kan akımı nedeni ile oluşabilecek sinir lifi iskemisi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda PV hastalarında yalnızca üst ve alt alandaki sinir lifinde ve ortalama RSLT kalınlıklarında incelme gözlenirken, nazal ve temporal alanlardaki sinir lifi kalınlıklarında benzer cinsiyet ve yaş grubuna göre anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde daha önce peripapiller retina sinir lifinde ve optik sinir başında iskemik ile seyreden durumlarda RSLT kalınlıkları değerlendirilmiştir. Arteritik olmayan iskemik optik nöropatili hastalarda yapılan çalışmalarda, peripapiller RSLT’de incelmelerin olduğu bildirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Contreras ve

ark. ise nonarteritik iskemik optik nöropatili hastalarda değerlendirildikleri peripapiller RSLT kalınlıklarında; hastalardaki sinir lifi kaybının üst alanda %51,5, alt alanda %41,2, nazalde %28,5, temporalde ise %38,2 olarak bildirmişlerdir.¹⁶ Anterior iskemik optik nöropatili hastalarda retina sinir lifi kaybının özellikle üst alanda olduğunu ve bunu nazal ve temporal alana göre daha yüksek orandaki kayıpla alt peripapiller alanın izlediğini bulmuşlardır. Bu sonuç ile peripapiller retina sinir lifinde özellikle üst ve alt alanların iskemiyeye daha hassas olduğu sonucu çıkarılabilir. Çalışmamızdaki PV hastalarının peripapiller RSLT deki iske mi düzeyinin iskemik optik nöropatidekine oranla daha düşük düzeylerde olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle, yalnızca iskemiyeye nazal ve temporal alanlara göre daha hassas olan üst ve alt alanlardaki peripapiller RSLT’de incelemelerin oluştuğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta sayısının göreceli az olması, hastalara görme alanı muayenesinin yapılmamış olması ve oftalmik arter kan akımının Doppler ultrason ile değerlendirilmemiş olması bu çalışmayı kısıtlamaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PV hastalarında üst ve alt peripapiller RSLT’de inceleme oluşmaktadır. PV hastalarında

hiperviskozite ve yavaşlayan retinal kan akımı sonucu oluşabilecek retina sinir lifi iskemisinin erken teşhisi için hastalarda OKT ile RSLT’nin incelenmesi faydalı olacaktır.

Teşekkür

Deneyimli OKT teknisyenimiz Hemşire Halime Yıldız’a teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturmak: Orhan Altunel, **Tasarım:** Sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak yöntemi tasarlamak: Hasan Basri Arifoğlu, **Denetleme/Danışmanlık:** Araştırmanın/çalışmanın yürütülmesini organize etmek, ilerlemesini gözetmek ve sorumluluğunu almak: Orhan Altunel, **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hastaların takibi, ilgili biyolojik materyallerin toplanması, verilerin düzenlenmesi ve raporlanması, **deneylerin yapılması için sorumluluk almak:** Ahmet Gülhan, Mustafa Özen, Bilal Aygün, **Analiz ve/veya Yorum:** Bulguların mantıklı bir şekilde değerlendirilerek sonuçlandırılmasında sorumluluk almak: Orhan Altunel, **Kaynak Taraması:** Çalışma için gerekli kaynak taramasında sorumluluk almak: Mustafa Ataş, Necati Duru, **Makalenin Yazımı:** Çalışmanın tamamının ya da önemli bölümlerinin yazılmasında sorumluluk almak: Orhan Altunel.

KAYNAKLAR

- Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med* 2004;256(2): 161-5.
- Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42(4):206-20.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3): 285-93.
- Liew G, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Mitchell P. Complete blood count and retinal vessel calibers. *PLoS One* 2014;9(7):e102230.
- Parija S, Mohapatra MM, Pattnaik BK. Polycythemia vera presenting with bilateral papilledema: a rare case report. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(4):327-9.
- Tönz MS, Rigamonti V, Iliev ME. Simultaneous, bilateral anterior ischemic optic neuropathy (AION) in polycythemia vera: a case report. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225(5): 504-6.
- Aydın A. [Application of optical coherence tomography in diagnosis and management of glaucoma]. *Glo-Kat* 2011;6:Özel Sayı:20-6.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22(1):14-22.
- Vannucchi AM, Guglielmelli P. Advances in understanding and management of polycythemia vera. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(6):636-41.
- Yang HS, Joe SG, Kim JG, Park SH, Ko HS. Delayed choroidal and retinal blood flow in polycythemia vera patients with transient ocular blindness: a preliminary study with fluorescein angiography. *Br J Haematol* 2013; 161(5):745-7.
- Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica* 2013;229(3): 125-36.
- Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):74-95.
- Saito H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M, Wakakura M. Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age- and refraction-matched normals. *Ophthalmology* 2008;115(9):1585-90.
- Contreras I, Rebolleda G, Noval S, Muñoz-Negrete FJ. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9): 4087-92.
- Hood DC, Anderson S, Rouleau J, Wenick AS, Grover LK, Behrens MM, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model. *Ophthalmology* 2008;115(5):904-10.
- Contreras I, Noval S, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(12): 2338-44.