

Tek Taraflı Optik Nevrit Geçiren Multipl Sklerozisli Hastalarda Diğer Gözde Retina Sinir Lifi Kalınlığı Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of the Fellow Eye in Patients with Unilateral Optic Neuritis Associated with Multiple Sclerosis

Dr. Pelin YILMAZBAŞ,^a
Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU,^b
Dr. Zafer ONARAN,^a
Dr. Reyhan GÜLLÜ,^a
Dr. Gülçin BAK^b

^aGöz Hastalıkları AD,
^bNöroloji AD,
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 25.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 26.01.2010

Bu .ali;mal 2008 yılı
TOD Ulusal Kongresi'nde
sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Pelin YILMAZBAŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Kırıkkale,
TÜRKİYE/TURKEY
pelintaner@hotmail.com

ÖZET Amaç: Tek taraflı optik nörit (ON) geçiren multipl sklerozis (MS) hastalarının her iki gözlerinde retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının incelenmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya MS tanısı ile izlenen ve tek taraflı ON geçirdiği bilinen 12 olgu ve 14 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların nörolojik ve oftalmik muayenelerinin ardından tarayıcı lazer polarimetri cihazı ile RSLT incelendi. MS hastalarının ON geçiren gözlerinden, diğer gözlerinden ve sağlıklı bireylerin randomize seçilen bir gözlerinden elde edilen RSLT kalınlığı verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** RSLT kalınlıkları, MS hastalarının ON geçirmiş olan gözlerinde, ON öyküsü olmayan gözlerine ve sağlıklı bireylerin gözlerine kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.02$). MS hastalarının ON geçirmemiş gözlerinin RSLT kalınlıkları da, sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden istatistiksel anlamlı düzeyde azdı ($p=0.043$). **Sonuç:** MS'ye bağlı ON, retina sinir lifi kalınlığında belirgin azalmaya yol açar. Bu hastaların klinik olarak ON geçirmemiş olan gözlerindeki retina sinir lifi kalınlıkları da normal sınırlarda olmasına karşın, sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden düşüktür. Bu gözlem, MS'de klinik olarak tek taraflı ortaya çıkan ON'un, akut bulgulara yol açmaksızın subklinik olarak çift taraflı seyredebileceğini akla getirir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz; retinal nöronlar

ABSTRACT Objective: To evaluate retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) of both eyes in multiple sclerosis (MS) patients with a history of unilateral optic neuritis. **Material and Methods:** Twelve MS patients with MS and 14 healthy subjects were enrolled in the present study. All patients were undergone neurologic and ophthalmic examination and then RNFLT were evaluated by using scanning laser polarimetry. Data obtained from the MS patients eyes with previously ON history and the other eyes and randomised choosen eye of the healthy subjects was statistically compared. **Results:** RNFLT of the MS patients with ON history were significantly lower ($p=0.02$) than not only the other eyes of these patients but also the healthy subjects. RSLT of the MS patients without history of ON were also lower than the mean values of the healthy subjects, the difference was statistically significant ($p=0.043$). **Conclusion:** ON associated with MS leads to significant loss in RNFLT. Although RNFLT of these patients' eyes without clinically evident ON were in normal range, those are lower the healthy subjects. This finding makes think in fact that fellow eye in patients with unilateral ON associated with MS might be affected without presence of acute clinical signs.

Key Words: Multiple sclerosis; retinal neurons

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2010;19(2):103-6

Multipl sklerozis (MS), merkezi sinir sisteminin beyaz cevher ağırlıklı inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıdır. ON, MS'nin sık görülen bulgularındandır ve ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilir.¹ ON geçiren gözlerde elektrofizyolojik testlerde ve görme alanında kalıcı bozukluklar gelişmekte RSLT kalınlığında azalma olmaktadır.^{2,3} Son

yıllarda tek taraflı ON geçirmiş MS'li olguların sağlam gözlerinde de dolaşimsal bozukluklar ve görme alanı defektleri saptandığı bildirilmiştir.⁴⁻⁶ MS'li hastaların, ON geçirmeyen gözlerindeki RSLT'nin da sağlıklı bireylerin gözlerinden daha ince olduğuna yönelik çalışmalar yayınlanmıştır.^{3,7,8}

Bu çalışmadaki amacımız, tarayıcı lazer polarimetri yardımı ile tek taraflı ON geçiren MS hastalarında, ON geçiren ve geçirmeyen gözlerin RSLT kalınlık değerlerinin incelenmesi ve çift taraflı hastalık olasılığının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

MS tanısı standart olarak Mc Donald kriterlerine göre konuldu.⁹ Hastalığın süresi, alınan tedaviler, nörolojik defisit derecesi, önceden geçirilmiş ON atakları sorgulandı. Tüm hastalara görme keskinliği, göz hareketleri testleri, göz içi basıncı ölçümü, afferent pupil defekti (APD) varlığı, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Takiben tüm hastalara tarayıcı lazer polarimetri incelemesi yapıldı. Elde edilen veri yetersiz bulunduğu pupilla genişletildi. Tarayıcı lazer polarimetri incelemesi GDx (VCC; Lazer Diagnostic Technologies, San Diego, ABD) cihazı ile belirli parametreler dahilinde yapıldı. Bunlar: TSNIT oran: temporal, üst, nazal, alt, temporal ortalama; üst ortalama ve alt ortalama değerleridir. Cihaz, RSLT kalınlığını hem numerik olarak vermekte hem de renklerle ifade etmektedir. Numerik değerlerde cihaza önceden yüklenmiş olan normal veri aralığından belirgin derecede azalma olduğunda bunlar renklerle gösterilmekte, ileri derecede kayıp kırmızı, orta ve hafif kayıp ise mavi işaretli olarak sunulmaktadır.

Yaş olarak uyumlu sistemik ve oftalmik açıdan sağlıklı 14 bireyin RSLT kalınlık ölçümleri kontrol grubu olarak belirlendi. Bireylerin her iki gözü değerlendirildi ancak istatistiksel ölçüm için bir göz randomize seçildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 11.0 programında, MS hastalarının ON geçirmiş gözlerinden alınan veriler, ON geçirmemiş gözlerinden alınan veriler ve kontrol grubundan elde edilen veriler nonparametrik Kruskal-Wallis

test yardımı ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırasıyla: 36.1 ± 6.5 (29-42 yıl) ve 34.3 ± 5.5 (28-40 yıl) idi. MS hastalığı süresi ortalama 6.5 ± 2.5 yıldır. Tüm hastalara sistemik interferon ve intravenöz pulse metilprednizolon tedavisi uygulanmıştı. Üç hastada 2 kez tekrarlanmış ON öyküsü mevcuttu. Hastaların RSLT kalınlığı ölçümü akut atak döneminden 2 ay sonra yapıldı (2-14 ay, ortalama: 8.5 ay).

Tarayıcı lazer polarimetri cihazı ile belirlenen RSLT kalınlığı değerleri Tablo 1'de özetlendi. MS hastalarının ON geçirmiş gözlerinden elde edilen tarayıcı lazer polarimetri çıktılarında RSLT'de, 2 atak geçiren 2 hastada kırmızı ile ifade edilen ileri kayıp, diğer hastada mavi ile ifade edilen hafif-orta kayıp izlendi. Tek ON atağı geçiren 6 hastada mavi ile ifade edilen orta-hafif derecede kayıp izlenirken, 3 hastada renklerle ifade edilen kayıp belirlenmedi. Rakamsal değerler, hastaların ON geçirmemiş gözlerinden ve kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0.02$).

ON geçirmemiş gözlerin hiçbirinde tarayıcı lazer polarimetri çıktılarında mavi ya da kırmızı ile ifade edilen kayıp saptanmadı. Bu gözlerin TSNIT, üst ve alt ortalama numerik değerleri, cihaz tarafından normal aralıkta algılanmakla birlikte, çalışmada kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden anlamlı düzeyde düşüktü ($p = 0.043$).

TABLO 1: Gruplara ait ortalama RSLTK değerleri.

| RSLTK | MS-ON | MS NON | Kontrol |
|----------------|---------------|---------------|------------|
| TSNIT ortalama | 46.40 ± 6.5 * | 54.80 ± 4.5** | 59.8 ± 5.5 |
| Üst ortalama | 53.96 ± 7.5* | 65.90 ± 5** | 73.6 ± 7.5 |
| Alt ortalama | 56.90 ± 6.5* | 67.98 ± 5.8** | 72.92 ± 8 |

RSLTK: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, MS-ON: Multipl sklerozisli hastaların optik nörit geçiren gözlerindeki ortalama verileri. MS-NON: Multipl sklerozisli hastaların optik nörit geçirmeyen gözlerindeki ortalama verileri, TSNIT: Temporal superior nazal inferior temporal ortalama.

*: $p = 0.02$ ON'lu gözlerin ON geçirmeyen gözler ve sağlıklı kontrol değerlerinden istatistiksel farkı,

** : $p = 0.043$ MS-NON grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlı fark.

TARTIŞMA

MS'de ortaya çıkan nörolojik defisitinin demyelinizasyon kaynaklı olduğuna yönelik genel inanişına rağmen, hastalığın patofizyolojisinde aksonal hasarın daha belirleyici rolü olduğu görüşü yaygınlık kazanmaktadır.^{10,11} Nükleer manyetik rezonans görüntüleme tekniği, merkezi sinir sisteminde meydana gelen demyelinizasyonun göstergesi olan plakları tanımlayabilirken, aksonal kaybı değerlendirememektedir. Retina, miyelinizasyonlu optik sinir aksonları içerdiği için RSLT'deki değişiklikler akson kaybının önemli bir belirteci olabilir. Dolayısıyla RSLT incelemesi, hastalığın optik sinire olan etkisinin yanı sıra, genel kliniği hakkında da ipuçları verebilir.

Trip ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, bir kez tek taraflı ON geçirmiş 25 MS hastasının, hasta ve sağlam göz RSLT optik koherens tomografi ile incelenmiştir.⁷ ON geçiren gözlerde optik sinir başında özellikle superior ve inferior kadranlarda ve makulada RSLT'de istatistiksel anlamlı inceleme vurgulanmıştır. Bununla birlikte ortalama kalınlıklar dikkate alındığında, hastaların sağlam göz RSLT kalınlığı ile maküler hacim değerlerinin, sağlıklı bireylerin ortalamalarından daha az olduğu da dikkati çekmiştir. Benzer şekilde Fisher ve ark. da optik koherens tomografi yöntemi ile 90 MS'li hastanın RSLT'sini değerlendirmişlerdir.⁸ Araştırmada, MS hastalarının ON geçiren gözlerinde RSLT'de belirgin azalma olduğu vurgulanmış, buna ilaveten ON geçirmemiş gözlerin de RSLT kalınlığının normalden az olduğu belirtilmiştir. Biz de araştırmamızda literatürle uyumlu olarak, MS'li hastaların ON'li gözlerinde RSLT'de belirgin inceleme saptadık. Ayrıca, olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamakla birlikte, tekrarlayan atakları olan hastalarda RSLT'de daha belirgin kayıp olduğunu da gözlemledik. Çalışmamızda dikkat çekici bir diğer bulgu da, MS'li hastaların ON öyküsü olmayan gözlerinde de ortalama

RSLT kalınlığının, normal aralıkta olmasına rağmen, sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden daha az olduğudur. Bizim çalışmamız ve literatür verileri ışığında, MS'de klinik olarak tek taraflı ortaya çıkan ON'un, diğer gözde akut klinik bulgulara yol açmaksızın çift taraflı seyredebileceği ve RSLT'de incelemeye yol açabileceği düşünülebilir. Kesin yargılara varabilmek için daha geniş olgu serili çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Tarayıcı lazer polarimetri ile peripapiller RSLT incelenmesi, glokomun tanı ve izleminde önemli bir yeri olmakla birlikte, son yıllarda ON'ler ve nörodegeneratif hastalıkların da izleminde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Pueyo ve ark., MS hastalarında RSLT kalınlığı değişikliklerini gerek tarayıcı lazer polarimetri ve gerekse optik koherens tomografi cihazları ile incelemişler ve sonuçları karşılaştırmışlardır.³ Çalışmacılar her iki cihaz ile yapılan ölçümlerin benzer sonuçlar içerdiğini ve optik sinir hastalığını değerlendirmede her iki yöntemin de yüksek güvenilirliği bulunduğunu vurgulamışlardır. Bu yöntemler noninvaziv ve nonkontakt tanısal metodlardır ve işlem kısa sürede sonuçlanmaktadır. Bu cihazlar kullanılarak gelecekte prospektif çalışmalar yapılabilir ve RSLT kalınlığının hastalığın klinik şiddeti ve tedavinin başarısını değerlendirmedeki rolü incelenebilir.

Sonuç olarak, MS'ye bağlı ON, retina sinir lifi kalınlığında belirgin azalmaya yol açar. Bu hastaların klinik olarak ON geçirmemiş olan gözlerindeki retina sinir lifi kalınlıkları da normal sınırlarda olmasına karşın, sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden düşüktür. Bu gözlem, MS'de klinik olarak tek taraflı saptanabilen ON'un, diğer gözde akut klinik bulgulara yol açmadan subklinik düzeyde çift taraflı seyredebileceğini akla getirir. Bu konuda daha fazla sayıda olgu içeren çalışmaların yapılması, MS'nin optik sinirde yol açtığı hasarın kapsamlı olarak tanımlanmasına ve uygun tedavisine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Sørensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology* 1999;53(3): 473-8.
2. Wildberger H. Neuropathies of the optic nerve and visual evoked potentials with special reference to color vision and differential light threshold measured with the computer perimeter OCTOPUS. *Doc Ophthalmol* 1984;58 (2):147-227.
3. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(5):609-14.
4. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1993;100(5): 691-7.
5. Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Oczna* 2007;109(4-6): 183-6.
6. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, Bandini F, Uccelli A, Calabria G. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2005;15 (6):730-8.
7. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58(3):383-91.
8. 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.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3): 227-31.
10. Peresedova AV, Baidina EV, Trifonova OV, Korepina OS, Gnezditskii VV, Krotenkova MV, et al. Pathophysiological aspects of the formation of neurological deficit in multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol* 2009;39 (1):39-45.
11. Papadopoulos D, Pham-Dinh D, Reynolds R. Axon loss is responsible for chronic neurological deficit following inflammatory demyelination in the rat. *Exp Neurol* 2006;197(2): 373-85.