

Psödoeksfolyasyon Sendromunda Maküler Retinal Sinir Lifi Tabakası, Gangliyon Hücre Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksinin Analizi

Analysis of Macular Retinal Nerve Fiber Layer, Ganglion Cell Layer and Ganglion Cell Complex in Pseudoexfoliation Syndrome

Enver MİRZA¹

ÖZ

Amaç: Psödoeksfolyasyon sendromunda (PES) maküler retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre tabakası (GHT) ve gangliyon hücre kompleksinin (GHK) spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OKT) ile değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntemler: PES olan 30 hasta ile sağlıklı olan 30 katılımcının birer gözü çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların SD-OKT ile maküler taraması erken tedavi diyabetik retinopati çalışmasına (ETDRS) göre 9 kadranda olacak şekilde yapıldı. Retina katmanları SD-OKT'nin kendi yazılımı kullanılarak otomatik olarak segmentlere ayrılarak retrospektif olarak ayrı ayrı analiz edildi.

Bulgular: PES grubunda kontrol grubuna kıyasla RSLT'da perifoveal nazal kadranda ($p=0.035$); GHT'da perifoveal nazal ($p=0.041$) ve inferior kadrantlarda ($p=0.034$); GHK'de perifoveal nazal kadranda ($p=0.035$) istatistiksel olarak incelenen olduğu görüldü. İç pleksiform tabakanın kadrantlarında ise iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p<0.05$).

Sonuç: PES'da hastalarda göz içi basıncı normal olmasına rağmen retinal gangliyon hücre hasarı gelişebilmektedir. PES'li hastaların SD-OKT ile RSLT, GHT ve GHK'nin değerlendirilmesi gelişebilecek preperimetrik glomatöz hasarın erken teşhisine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Psödoeksfolyasyon sendromu, Retina sinir lifi tabakası, Gangliyon hücre tabakası, Gangliyon hücre kompleksi.

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of macular retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), and ganglion cell complex (GCC) in pseudoexfoliation syndrome (PES) by spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT).

Material and methods: One eye of 30 patients with PES and one eye of 30 healthy subjects were included in the study. The participants' macular screening was performed in 9 quadrants by SD-OCT according to the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS). Retinal layers were automatically divided into segments using SD-OCT's own software and analyzed separately.

Results: Statistically thinning was observed in the perifoveal nasal quadrant in RNFL ($p = 0.035$); in the perifoveal nasal ($P = 0.041$) and inferior quadrants ($p = 0.034$) in GCL and in the perifoveal nasal quadrant ($p = 0.035$) in GCC of the PES group when compared to the control group. There was no significant difference between the two groups in the inner plexiform layer ($p<0.05$).

Conclusion: Although intraocular pressure is normal in patients with PES, retinal ganglion cell damage may develop. The evaluation of RNFL, GCL, and GCC with SD-OCT in patients with PES may help in the early diagnosis of preperimetric glaucomatous damage.

Key words: Pseudoexfoliation syndrome, Retinal nerve fiber layer, Ganglion cell layer, Ganglion cell complex.

1- Uz. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 06.03.2019

Kabul Tarihi - Accepted: 04.10.2019

Glo-Kat 2019; 14: 192-199

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

Enver MİRZA

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz, Konya, Türkiye

Phone: +90 505 226 6292

E-mail: envermirza@gmail.com

GİRİŞ

Psödoeksfoliyasyon sendromu (PES), ileri yaşlarda görülen, genetik geçişli olduğu düşünülen, ekstraselüler, fibriller psödoeksfoliyasyon materyalinin (PEM) progresif olarak intraoküler ve ekstraoküler dokularda birikimiyle karakterize olduğu bir hastalıktır.¹ Trabekülumdan, lens epitelinden, iris ve non-pigmente siliyer epitelten aşırı miktarda üretilen PEM gözün humör aköz ile temasta olan ön ve arka kamaradaki dokularında hatta konjonktivada birikmektedir.² PES'in, Lindberg tarafından tanımlanmasının üzerinden 100 yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır.³

Glokom için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilen PES'de, PEM zamanla trabeküler ağ üzerinde birikerek sekonder açık açılı glokomun en sık görülen nedenlerinden biri olan psödoeksfoliyasyon glokomuna sebep olmaktadır.⁴ Daha önceden bilinenlere ek olarak, PES'in oftalmik arter, posterior siliyer arter, vorteks venler ve santral retinal damarlar gibi retrobulber alandaki vasküler yapıların hemodinamik parametrelerini etkilediği de gösterilmiştir.⁵⁻⁸ Bu nedenle, PES'in sadece göz içi basıncını (GİB) artırarak glokomatöz defektlere yol açmadığı ayrıca retrobulber ve koroidal kan akımını bozarak retinada ve optik disk başında glokomatöz hasara neden olduğu öne sürülmüştür.⁹⁻¹²

Progresif bir optik nöropati olan glokomda nöronal hasarı mümkün olduğunca erken belirlemek önem arz etmektedir. Retinal gangliyon hücre (RGH) kaybına bağlı retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalma glokomun erken bulgularından bir tanesidir.¹³⁻¹⁵ Histolojik olarak glokom sırayla, RGH'lerinin aksonlarını, hücre gövdelerini ve dendritlerini etkilemektedir. RSLT, gangliyon hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakalarını (IPT) içeren 3 tabakalı bu yapıya gangliyon hücre kompleksi (GHK) denmiştir.¹⁶⁻¹⁸ RGH kaybıyla ilişkili glokomatöz değişiklikleri ölçebilecek yöntemler geliştirmek glokomun daha erken ve doğru teşhis edilmesine izin verebilir. Buradan hareketle, RGH populasyonunun çoğunlukla bulunduğu maküler ölçümlerinin glokoma bağlı yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde peripapiller RSLT kalınlığı ölçümlerine ek olarak oftalmologlara katkı sağlayabileceği ifade edilmiştir.^{19,20} Retina katmanları, makula ve optik sinir başı hakkında veri sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan optik koherens tomografi (OKT), glokomun erken tanısı için önemli bir tetkiktir. Hatta bazı çalışmalar OKT'nin görme alanı tetkikine göre daha üstün olabileceğini öne sürmektedir.^{21,22}

Bu çalışmanın amacı da spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) cihazının otomatik olarak retina tabakalarını ayrı ayrı analiz eden yazılımı ile PES'li hastaların peripapiller ve maküler RSLT, maküler GHT, IPT ve GHK

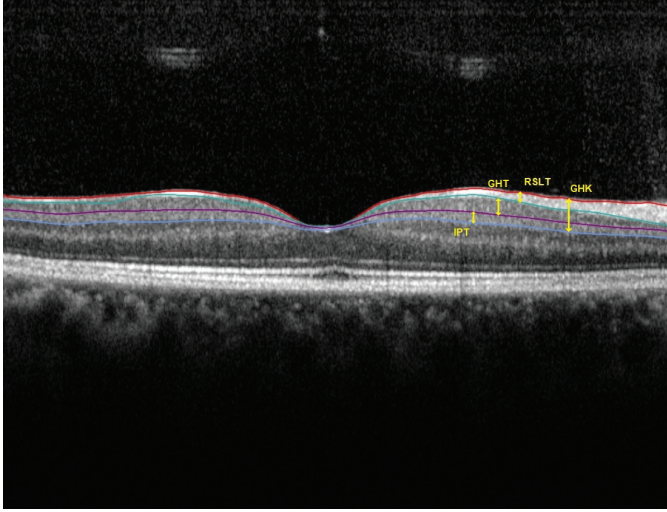
kalınlık değerlerinin bu hastalarda gelişebilecek olan glokomun erken tanı ve tedavisindeki yerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Polikliniğinde Mart 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında muayene edilerek PES tanısı konan, 18 yaşından büyük, 30 hastanın 30 gözü (grup 1) ve 30 sağlıklı katılımcının 30 gözü (grup 2) dahil edildi. Katılımcıların dosya kayıtları ve SD-OKT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı alınan çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışma retrospektif tasarlandığı için hastaların onamlarının alınmasına gerek duyulmadı. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların tamamına, ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Otorefraktometre ile refraksiyon ölçümü (Nidek ARK-510A otokeratorefraktometre, Nidek Co., Ltd., Aichi, Japonya) ve Goldmann aplanasyon tonometre ile GİB ölçümleri yapıldıktan sonra hastaların Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) değerlendirildi. Yarık lamba biyomikroskop ile ön ve arka segment muayeneleri yapılan hastaların, ölçümleri SD-OKT (Heidelberg HRA OCT Spectralis®, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) cihazı ile yapıldı.

PES tanısı, PEM pupil kenarında ya da lens ön kapsülünde görülmesi, GİB değerinin 21 mmHg altında olması, optik sinirin normal görünümde olması ile konuldu. EİDGK < 5/10 olan, sferik refraksiyon değeri $\pm 5,0$ dioptri ve silindirik değeri ± 3 dioptrinin üzerinde olan, vitreoretinal patolojisi olan, oküler inflamatuvar bir hastalığı olan, optik nöropatisi olan, oküler cerrahi veya fotokoagülasyon lazer öyküsü olan, künt veya delici oküler travma öyküsü olan, korneal nefelyon, skar, lökom gibi görüntü alınmasını engelleyecek media opasitesi olan, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olan, alzheimer ya da demans gibi nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, PES olan gözün optik diskinin nöroretinal rim'inde lokal veya diffüz incelme veya çentiklenme bulgusu olan, c/d > 0.5 olan veya her iki gözün c/d arasında 0.2'den fazla fark olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bilateral PES olan hastaların ise randomize bir gözü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise EİDGK > 5/10, GİB değeri 21 mmHg altında, optik siniri normal görünümde olan, grade 1 katarakt haricinde herhangi bir oküler hastalığı olmayan, oküler cerrahi öyküsü olmayan, diabetes mellitus, hipertansiyon, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından benzer bireyler dahil edildi.

SD-OKT ölçümleri tecrübeli tek bir teknisyen tarafından yapıldı. Maküler retina katmanları cihazın retina moduyla SD-OKT'nin kendi yazılımı kullanılarak RSLT, GHT ve IPT olacak şekilde otomatik olarak segmentlere ayrılarak analiz edildi (Resim 1). GHK ise bu üç katmanın toplamı olarak



Resim 1. Retinanın tabakalarının SD-OKT ile ayrı ayrı segmente edilerek RSLT, GHT, IPT ve GHK'nin kesitlerinin görünüşleri.

SD-OKT: Spektral domain – optik koherens tomografi

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

GHT: Gangliyon hücre tabakası

IPT: İç pleksiform tabaka

GHK: Gangliyon hücre kompleksi

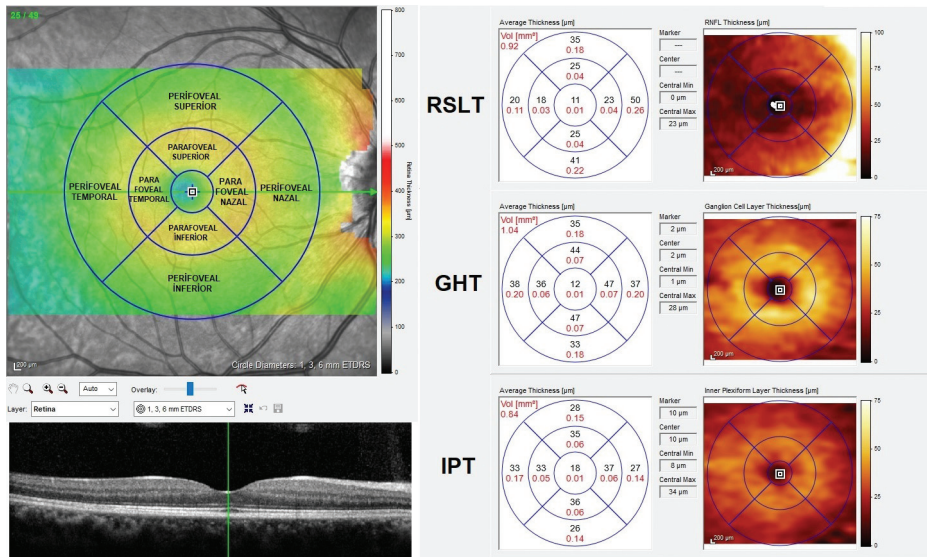
not edildi. Erken tedavi diyabetik retinopati çalışmasının (ETDRS) protokolüne göre maküler tarama fovea merkezli 1 mm, 3 mm ve 6 mm'lik daireler olacak şekilde yapıldı. Fovea merkezli santral daire hariç diğer iç (parafoveal) ve dış (perifoveal) daireler superior, inferior, nazal ve temporal

olmak üzere dörder kadranda, toplamda ise maküler tarama 9 kadranda değerlendirildi (Resim 2). Santral makula kalınlığı (SMK) tam kat olarak ölçüldü. Ayrıca SD-OKT cihazının glokom modu ile optik sinir çevresinde 3,6 mm çapında dairesel tarama kullanılarak peripapiller RSLT kalınlık ölçümü yapıldı. Temporal, temporal superior, temporal inferior, nazal, nazal superior, nazal inferior kadrantlar ve global olacak şekilde RSLT kalınlığı değerleri kaydedildi. Dairesel tarama, her kadranda optik diskten eşit uzaklıkta olacak şekilde optik disk merkeze alınarak gerçekleştirildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak Statistical Package for the Social Sciences sürüm 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 katılımcıdan PES hasta grubunun (18 kadın, 12 erkek) yaş ortalaması 70.1 ± 7.7 yıl, kontrol grubunun (16 kadın, 14 erkek) yaş ortalaması 69.9 ± 8.8 yıl olup hem cinsiyet hem yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.610$, $p=0.938$, sırasıyla) (Tablo 1). Ayrıca ortalama GİB, PES grubunda 14.1 ± 2.8 mmHg, kontrol grubunda 13.6 ± 3.1 mmHg olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.571$).



Resim 2. Maküler RSLT, GHT ve IPT'nin SD-OKT ile ETDRS'ye göre 9 kadranda taranması ve ölçüm değerleri.

SD-OKT: Spektral domain – optik koherens tomografi

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

GHT: Gangliyon hücre tabakası

IPT: İç pleksiform tabaka

ETDRS: Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri.

	Ortalama±SD		p değeri
	Grup 1 (PES Grubu, n=30)	Grup 2 (Kontrol, n=30)	
Cins (K/E)	18/12	16/14	0.610
Yaş (yıl)	70.1±7.7	69.9±8.8	0.938
GiB (mmHg)	14.1±2.8	13.6±3.1	0.571

PES: Psödoeksfolyasyon sendromu GiB: Göz içi basıncı K: Kadın E: Erkek

Retina ölçümleri incelendiğinde, PES grubunun SMK 263.7±19.2 µm, kontrol grubunun 271.3±15.4 µm olup iki grubun SMK'ları arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0.098). Tablo 2'de gösterildiği üzere, retinanın tabakaları ayrı ayrı incelendiğinde, ETDRS kadrantlarına göre maküler RSLT'da sadece perifoveal nazal kadranda (grup 1: 38.1±11.1 µm, grup 2: 45±13.7 µm, p=0.035); GHT'da perifoveal nazal (grup 1: 31.3±6.9 µm, grup 2: 34.5±4.7 µm, p=0.041) ve inferior kadrantlarda (grup 1: 28.3±7.9 µm, grup 2: 32.4±6.6 µm, p=0.034); GHK'de de sadece perifoveal nazal kadranda (grup 1: 97.5±17.9, grup 2: 107.5±18, p=0.035) istatistiksel olarak PES grubunda kontrol grubuna kıyasla incelmeye mevcuttu. IPT'da ise iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p<0.05, Tablo 2).

Peripapiller RSLT ölçümlerinde ise nazal superior kadranda (grup 1: 101.6±22.3, grup 2: 112.9±10.6, p=0.015) istatistiksel olarak PES grubunda kontrol grubuna kıyasla incelmeye mevcuttu (Tablo 3). Diğer kadrantlarda ise iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p<0.05, Tablo 3).

TARTIŞMA

Glokom, RGH ve bu hücrelerin aksonlarını içeren RSLT'nın kaybına neden olan, optik sinir hasarı ve tipik görme alanı kaybı ile karakterize, progresif bir optik nöropatidir.¹⁵ Glokom, RGH'lerinin aksonlarını, hücre gövdelerini ve dendritlerini içeren ve GHK olarak adlandırılan RSLT, GHT ve İPT'lerini etkilemektedir.¹⁶⁻¹⁸ Glokomda, glokomatöz optik sinir hasarının belirgin fonksiyon kaybı olmadan erken evrelerde tanısının konması oldukça zor bir konudur. Optik diskin biyomikroskopik olarak değerlendirilmesi subjektiftir ve gözlemciler arası değişkenliğe neden olabilmektedir. Görme alanı testi glokomatöz optik sinir hasarının saptanmasında altın standart olmasına rağmen anormal görme alanı defektlerinin gelişmesi için RGH'nin en az %40'ında kayıp olmalıdır.²³

SD-OKT, retinanın yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini alınmasını sağlayan interferometri bazlı bir oküler görüntüleme yöntemidir.²⁴ Çeşitli tetkikler arasından SD-

OKT sağladığı peripapiller ve maküler veriler sayesinde glokomun teşhisi ve takibi dahil birçok oküler hastalığın anlaşılmasına olanak verdiği için son yıllarda oküler görüntüleme yöntemleri içerisinde ön plana çıkmıştır. OKT, daha önceki yıllarda glokom hastalarının teşhis ve takibinde peripapiller bölgedeki RSLT defektlerinin tespit edilmesinde kullanılır iken otomatik segmentasyon algoritmalarının geliştirilmesi sayesinde makulada ölçülebilen kantitatif RSLT ve GHT analizi, glokomdan etkilenmeyen dış retina katmanlarının ölçülmesinin dezavantajını bertaraf etmiştir. Bu durum, tam kat makula kalınlığının ölçülmesinin yerine RSLT ve GHK'nin makuladaki değişimlerinin incelenmesine olanak sağlamıştır.

Normal bireylerde topografik olarak makula peripapiller bölgeden daha az değişkendir. RGH'lerinin yaklaşık %50'si makulada yerleşmiştir ve RGH'leri makulada çok katmanlıdır.²⁵ Bu durum, maküler RSLT değişimlerinin araştırılmasını en az peripapiller bölgedeki RSLT kadar önemli kılmaktadır. Nitekim, OKT ile primer açık açılı glokom ve normotansif glokomu olan hastalarda yapılan çalışmalarda makula kalınlığındaki değişikliklerin değerlendirilmesinin, glokomatöz yapısal değişikliklerin incelenmesinde peripapiller RSLT kalınlığının değerlendirmesine ek olarak değerli bir ölçüt olabileceği gösterilmiştir.^{20,27} Literatürdeki birçok çalışmada GHT kalınlığı ölçümünün ve GHK kaybının glokomun tanısının konmasında prediktif bir değeri olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁻²⁰ RSLT ile GHK'nin kalınlığının hangisinin üstün olduğu tartışmalı olsa da her ikisinin beraber değerlendirilmesinin bu iki parametrenin tek başlarına değerlendirilmelerine kıyasla daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.^{28,29} Tan ve ark.¹⁹ çalışmasında, RSLT kalınlık ölçümlerinin maküler GHK kalınlık ölçümleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanı değerinin perimetrik glokomda %78'den %87'ye, preperimetrik glokomda ise %45'ten %56'ya çıktığı gösterilmiştir.

PES olan hastalarda açık açılı glokom gelişme eğilimindedir ve önceki çalışmalar PES hastalarında sekonder glokom gelişme oranının yüksek olduğunu doğrulamıştır.^{30,31}

Tablo 2. SD-OKT ile katılımcıların retina tabakalarının ölçüm değerleri.			
	Ortalama±SD		p değeri
	Grup 1 (PES Grubu, n=30)	Grup 2 (Kontrol, n=30)	
SMK (µm)	263.7±19.2	271.3±15.4	0.098
RSLT (µm)			
Santral	12.9±2.25	13.6±2.1	0.178
Parafoveal superior	23.9±3.6	26.1±5.5	0.072
Parafoveal nazal	20.9±2.7	21.9±3	0.210
Parafoveal inferior	24.5±3.6	24.6±4.3	0.873
Parafoveal temporal	19±1.8	19.1±2.8	0.828
Perifoveal superior	34.4±6.1	37.1±7.6	0.137
Perifoveal nazal	38.1±11.1	45±13.7	0.035
Perifoveal inferior	32.1±7.2	34±6.8	0.296
Perifoveal temporal	21.2±2.3	24.2±9.4	0.098
GHT (µm)			
Santral	15.9±6.9	18.1±7.2	0.238
Parafoveal superior	44.7±9.4	47.8±9	0.197
Parafoveal nazal	43.2±9.5	47.0±6.5	0.077
Parafoveal inferior	45.4±9.9	46.9±9.1	0.545
Parafoveal temporal	41.6±9.5	43.9±7.9	0.311
Perifoveal superior	33.1±5.2	32.9±6.2	0.929
Perifoveal nazal	31.3±6.9	34.5±4.7	0.041
Perifoveal inferior	28.3±7.9	32.4±6.6	0.034
Perifoveal temporal	30.6±4.9	32.3±5.1	0.222
IPT (µm)			
Santral	20.2±3.5	22.1±5.3	0.104
Parafoveal superior	37.1±5.7	37.9±6.9	0.597
Parafoveal nazal	37.6±7.1	39.2±5.2	0.323
Parafoveal inferior	36.9±4.5	38.2±6.9	0.416
Parafoveal temporal	38±5.7	39.1±4.9	0.426
Perifoveal superior	27.1±3.5	26.9±4.9	0.881
Perifoveal nazal	28.1±3.7	27.9±4	0.894
Perifoveal inferior	25.8±3.3	26.9±4.3	0.271
Perifoveal temporal	28.9±2.9	29.7±4.3	0.424
GHK (µm)			
Santral	49±11.3	53.8±13.8	0.147
Parafoveal superior	105±7±16.1	111.9±18.6	0.175
Parafoveal nazal	101.9±16.9	108.1±12.8	0.120
Parafoveal inferior	106.6±16.3	109.7±18.7	0.492
Parafoveal temporal	98.6±15.3	102.1±12.9	0.339
Perifoveal superior	95.3±14.5	96.9±16.4	0.679
Perifoveal nazal	97.5±17.9	107.5±18	0.035
Perifoveal inferior	86.3±15.9	93.3±15.9	0.092
Perifoveal temporal	81.2±8.3	86.2±12.7	0.081
SD-OKT: Spektral domain – optik koherens tomografi PES: Psödoekfoliasyon sendromu SMK: Santral maküler kalınlık			
RSLT: Retina sinir lifi tabakası GHT: Gangliyon hücre tabakası IPT: İç pleksiform tabaka			
GHK: Gangliyon hücre kompleksi			

Tablo 3. SD-OKT ile katılımcıların peripapiller RSLT ölçüm değerleri.

	Ortalama±SD		p değeri
	Grup 1 (PES Grubu, n=30)	Grup 2 (Kontrol, n=30)	
Global (µm)	100.1±10.6	102.5±8.9	0.339
Nazal superior (µm)	101.6±22.3	112.9±10.6	0.015
Nazal (µm)	74.2±11.6	78.2±14.5	0.243
Nazal inferior (µm)	101.1±16.7	108.8±18.9	0.099
Temporal superior (µm)	141.1±17.2	140.2±14.8	0.829
Temporal (µm)	74.1±8.5	76.3±14.5	0.469
Temporal inferior (µm)	145.7±20.5	152.1±20.4	0.226

Grodum ve ark.'nın³¹ çalışmasında PES olup GİB yüksek olan hastalarda PES olmayan ve GİB yüksek olan hastalara kıyasla 2 kat fazla oranda glokom geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca, PEM'in, kısa posterior siliyer arterde, vorteks venlerde, santral retinal vende, optik sinir kılıfında ve lamina kribrosada biriktiği gösterilmiştir.⁶⁻¹² Ocakoğlu ve ark.'nın¹¹ çalışmasında PES olan hastalarda, optik sinir başının ve peripapiller retinanın mikrovasküler kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir. Retrobulber kan akımında düzensizlikler nedeniyle retinal iskemi gelişip bu durum RGH ölümüne ve optik sinir başı atrofisine neden olabilmektedir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, 15q24.1 kromozomu üzerindeki lysyl oxidase-like protein 1 (LOXL1) geninin ekson 1'indeki bir eksikliğin, PES hastalarının optik sinir hasarı ve glokom progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{32,33} Kornea, trabeküler ağ, lens epiteli, siliyer kas, lamina kribrosa gibi oküler dokularda ekspresyonu olduğu bilinen LOXL 1 geni, PES'deki lezyonların major komponenti olan elastin fibrillerinin oluşumunu katalize etmektedir.^{34,35} Bu durum, LOXL1 genindeki değişikliklerin tespiti ile, elastin lifi oluşumu gibi ekstraselüler anormalliklerin optik sinirin glokomatöz hasara predispoze edebileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde yakın zamanda yapılmış bir çalışmada Türk popülasyonunda da LOXL1 polimorfizminin PES için armış bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.³⁶ Ayrıca literatürde, unilateral PES'li hastaların PEM gözlenmeyen diğer gözlerinde de birtakım değişimlerin olduğu gösterilmiştir.^{6,11,12} Parodi ve ark.³⁷ unilateral PES olan hastalarda bilateral olarak iris hipoperfüzyon ve vaskülopati olduğunu bildirmişlerdir. Klinikte PES ile daha çok unilateral olarak karşılaşılsa da unilateral PES olan hastaların diğer gözlerinde PEM olduğu immunohistokimyasal ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarla da ispatlanmıştır.^{38,39}

Bazı çalışmalar GİB normal sınırlar içerisinde olmasına

rağmen PES olan hastalarda glokomatöz optik sinir hasarının geliştiği ve RSLT'da incelmeye olduğunu raporlamışlardır.^{40,41} Yüksel ve ark.'nın⁴² unilateral PES olan hastaları inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla peripapiller nazal kadran hariç diğer 3 kadranda RSLT kalınlığının incelmiş olduğunu, aynı hastaların PEM görülmeyen diğer gözlerini PES olan gözleri ile kıyasladıklarında ise temporal kadranda incelmeye olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Farklı çalışmalarda da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PES olan hastaların RSLT'nin inferior kadranda incelmeye olduğu belirtilmiştir.^{40,43} Yu ve ark.'nın⁴⁴ yaptığı metanalizde ise PES olan hastaların peripapiller RSLT'nin her kadranda sağlıklı kontrollere göre incelmiş olduğu ifade edilmiştir. Eltutar ve ark.'nın⁴⁵ SD-OKT ile yaptıkları çalışmada PES hastalarının total maküler RSLT ve GHK kalınlıklarında sağlıklı kontrollere göre incelmeye olduğu fakat horizontal ve vertikal c/d, rim hacmi gibi optik sinir başı parametrelerinde fark olmadığı bildirilmiştir. Damla ve ark.⁴⁶ çalışmasında, PES hastalarının SD-OKT ile yapılmış ölçümlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla peripapiller RSLT'nin superior kadranda ve maküler GHK'nin ise inferior ve inferiornazal kadranda hariç geri kalan 4 kadranda anlamlı incelmeye olduğu gösterilmiştir.

Benzer prensipte çalışan SD-OKT cihazlarının kullanıldığı, yukarıda bahsedilen çalışmalara dahil edilen hasta gruplarının ortalama yaş, cins, GİB gibi özellikleri ile paralellik gösteren bu çalışmada ise PES grubunda kontrol grubuna kıyasla RSLT, GHT ve GHK'nin perifoveal nazal kadranda incelmeye olduğu, IPT'da ise anlamlı değişikliğin olmadığı görülmüştür. Ayrıca peripapiller RSLT'nde da nazal superior kadranda PES grubunda kontrol grubuna kıyasla incelmeye olduğu tespit edilmiştir. Maküler ve peripapiller ölçümler beraber dikkate alındığında PES hastalarının nazal kadranda birtakım değişiklikler olduğu görülmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar GİB normal sınırlarda olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen PES'li hastaların RGH'lerinde hasarın

başladığının erken bir göstergesi olabilir. Fakat incelenen tabakalardaki değişimlerin neden kaynaklandığı, hangi mekanizmalar ile geliştiği literatüre bakıldığında da halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle bu değişimlerin araştırılabileceği metodlar ile tasarlanan prospektif ve çok sayıda katılımcının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. GİB'nin diurnal takibinin yapılamamış olması çalışmanın sınırlayıcı yönlerinden bir tanesidir. Bu nedenle GİB artışı olan olgular fark edilmemiş olabilir. OKT ölçümünün tek bir vizitte yapılmış olması bu çalışmanın başka bir sınırlaması olarak düşünülebilir. Lakin, daha önceki çalışmalar OKT sonuçlarının güvenilirliği ve tekrarlanabilirliğinin iyi olduğunu tespit ettiğinden, tek bir OKT incelemesinin sonuçları kullanılmış, tekrar eden ölçümler alınmamıştır (19,20). Ayrıca, tek merkezde, retrospektif olarak az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilebilmiş olması çalışmanın diğer sınırlayıcı özellikleridir.

SONUÇ

RGH kaybı ile ilişkili glomatöz değişiklikleri ölçebilecek yöntemlerin geliştirilmesi ve glomun perimetrik değişimlerinin gözlenmesinden önce tespit edilmesi son derece önem arz etmektedir. Bu nedenle, PES'li hastalarının rutin muayeneleri sırasında ve takiplerinde SD-OKT ile RSLT, GHT ve GHK'nin değerlendirilmesi gelebilecek preperimetrik glomatöz hasarın erken teşhisine yardımcı olabilir ve RSLT kaybının ilerlemesinin önleyebilmesi için gerekli tedavilerin daha erken başlanmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:82-9.
- Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and the cells involved in its production. *J Glaucoma*. 2014;23:S12-4.
- Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;190:1-96.
- Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:265-315.
- Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, et al. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Archives of Ophthalmology*. 1992;110:1757-62.
- Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GOH. Electronmicroscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:565-70.
- Detorakis ET, Achtaropoulos AK, Drakonaki EE, et al. Hemodynamic evaluation of the posterior ciliary circulation in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:516-21.
- Dayanir V, Topaloglu A, Ozsunar Y, et al. Orbital blood flow parameters in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol*. 2009;29:27-32.
- Demircan S, Yılmaz U, Küçük E, et al. The Effect of Pseudoexfoliation Syndrome on the Retinal Nerve Fiber Layer and Choroid Thickness. *Semin Ophthalmol*. 2017;32:341-7.
- Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:271-7.
- Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, et al. Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:49-53.
- Yüksel N, Karabas VL, Arslan A, et al. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108:1043-9.
- Garas A, Vargha P, Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011;25:57-65.
- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:44-55.
- Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011;20:252-9.
- Mori S, Hangai M, Sakamoto A, et al. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19:528-34.
- Na JH, Sung KR, Baek S, et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3817-26.
- Takagi ST, Kita Y, Yagi F, et al. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma*. 2012;21:318-25.
- Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116:2305-14.
- Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1446-52.
- Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2010;117:1692-9.
- El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003;110:2185-91.
- Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:77-83.

24. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-81.
25. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300:1-25.
26. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Spectral-domain optical coherence tomography for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:115-23.
27. Leung CK, Chang WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112:391-400.
28. Na JH, Kook MS, Lee Y, et al. Detection of macular and circumpapillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:595-602.
29. Sevim MS, Buttanri B, Acar BT, et al. Ability of Fourierdomain optical coherence tomography to detect retinal ganglion cell complex atrophy in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013;22:542-9.
30. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117: 1319-24.
31. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmology* 2005;112:386-90.
32. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-400.
33. Schlotzer-Schrehardt U, Hammer CM, Krysta AW, et al. LOXL1 deficiency in the lamina cribrosa as candidate susceptibility factor for a pseudoexfoliation-specific risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119:1832-43.
34. Schlotzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol* .2008;173:1724-35.
35. Khan TT, Li G, Navarro ID, et al. LOXL1 expression in lens capsule tissue specimens from individuals with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis*. 2010;16:2236-41.
36. Yaz Y, Yıldırım N, Yaz YA, ve ark. Psödoeksfoliasyon Sendromu ve Psödoeksfoliasyon Glokomu Bulunan Bir Türk Popülasyonunda LOXL1'in Üç Tek Nükleotid Polimorfizmi. *Turk J Ophthalmol* 2018;48:215-20.
37. Parodi MB, Bondel E, Saviano S, et al. Iris indocyanine green angiography in pseudoexfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:437-42.
38. Kivela T, Hietanen J, Uusitalo M. Autopsy analysis of clinically unilateral exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:2008-15.
39. Hammer T, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GON. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1023-31.
40. Yasmeen N, Fatima N, Qamar-Ul-Islam. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in patients having pseudo exfoliation syndrome with healthy adults. *Pak J Med Sci* 2016; 32:1533-6.
41. Naik RR, Bhalke VB. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using spectral domain optical coherence tomography. *Int J Sci Res*. 2015;4:2129-32.
42. Yuksel N, Altintas O, Celik M, et al. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2007; 221:299-304.
43. Ozmen MC, Aktas Z, Yildiz BK, et al. Retinal vessel diameters and their correlation with retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:332-6.
44. Yu J, Huang Q, Zhou X, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in the Pseudoexfoliation Syndrome: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Ophthalmic Res*. 2018;59:14-23. doi: 10.1159/000479377.
45. Eltutar K, Acar F, Kayaarası Öztürker Z, et al. Structural Changes in Pseudoexfoliation Syndrome Evaluated with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res*. 2016;41:513-20.
46. Aydin D, Kusbeci T, Uzunel UD, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness in Unilateral Exfoliation Syndrome Using Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2016;25:523-7.