



Emine Nur Rifaioğlu,
Esra Ayhan Tuzcu*,
Bilge Bülbül Şen,
Özlem Ekiz

Psoriasis Hastalarında Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherans Tomografi Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Assesment of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Optical Coherence Tomography in Patients with Psoriasis

Özet

Amaç: Psoriasis başta deri ve eklemleri ilgilendiren ancak komorbiditeleri ile hastaların yaşam kalitesini negatif yönde etkileyen otoinflamatuar bir hastalıktır. Göz tutulumu başlıca blefarit, konjunktivit ve keratit olmak üzere %10 oranında görülmektedir. Optik nörit ve görme alanı patolojileri ise nadiren bildirilmiştir. Çalışmamızda psoriasis hastalarında optik koherans tomografi (OKT) yöntemi ile ortalama retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza 40 psoriasis hastası ile 35 kontrol dahil edildi. Ortalama RSLT kalınlığı Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) cihazı ile optic disc (Optic Disc Cube 200x200 protocol) protokolü kullanılarak ölçüldü. İstatistik analizler SPSS v. 19 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) değeri 8,04, ortalama hastalık süreleri 8,9 idi. Ortalama RSLT kalınlıkları hasta ve kontrol grubunda farklı değildi. Ortalama RSLT kalınlıkları hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili değildi.

Sonuç: Bu çalışma bizim bildiğimiz kadarıyla psoriasis hastalarında ortalama RSLT kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Psoriasis hastalarında muhtemel retinal değişiklikleri araştırarak daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Deri, göz, optik koherans tomografi, retina, retinal sinir lifi tabakası kalınlığı, psoriasis

Abstract

Objective: Psoriasis is an auto inflammatory disorder that affects the skin and joints. Psoriasis-related conditions that involve the eye are mainly blepharitis, conjunctivitis and keratitis and these conditions are seen in about 10% of psoriasis patients. However optic neuritis and pathologies of visual fields are rarely seen. Our study aims to investigate the mean retinal nerve fibres layer (RNFL) thickness using OCT in patient psoriasis.

Methods: A total of 40 patients with psoriasis and 35 controls were included in our study. The average retinal nerve fibre layer thickness was measured using the optic disc cube protocol (200x200) and the Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) device. The statistical analyses were performed using the SPSS v 19 software programme.

Results: The mean psoriasis area and severity index (PASI) was 8.04 and the mean disease duration was 8.9 years. The average RNFL thickness was not statistically different between the patients and the controls, and there was no correlation between the mean RNFL thickness and the severity and duration of the disease.

Conclusion: To our knowledge this study is the first assessment of RNFL thickness in patient with psoriasis. However, of greater scope are needed to investigate possible retinal changes in such patients.

Key words: Eye, optical coherence tomography, retina, retinal nerve fibre layer thickness, psoriasis, skin

Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

*Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Oftalmoloji
Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Emine Nur Rifaioğlu,
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Dermatoloji Anabilim
Dalı, Hatay, Türkiye
E-posta: eminenurifai@gmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 05.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2014

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Psoriasis dünya nüfusunun yaklaşık %2'sini etkileyen, başta deri ve eklemleri tutan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Deri tutulumu diz, dirsek, sakral bölge, saçlı deri başta olmak üzere tüm vücut yüzeyini ilgilendiren, eritemli skuamli plaklar ile karakterizedir (2). Histopatolojik olarak artmış keratinosit proliferasyonu ile birlikte tip 1 yardımcı T hücreler (Th1) ile nötrofillerden oluşan inflamatuvar yanıt söz konusudur (2). Eklem tutulumu seronegatif, asimetrik oligoartrit, sinovit, daktilit, entezit ve sakroileit şeklinde karşımıza çıkabilir (3). Psoriasis patogenezinde interlökin (IL) 12, (interferon) INF γ , IL 23, tümör nekroz faktör (TNF) α , IL 1 β başta olmak üzere inflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır (4,5). Psoriasisli hastalarda göz tutulumu yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Göz bulguları içinde en sık karşılaştığımız patolojiler blefarit, konjonktivit, keratit, daha nadir olarak da katarakt, üveit, episklerit, pigment dispersiyonudur (6). Optik sinir ve retina tutulumu nadirdir. Chandran ve ark.'nın çalışmasında 100 hastaya ait 200 göz üzerinde yapılan bir araştırmada 2 hastaya ait 3 gözde optik nöropati, görme alanı değişiklikleri ve glokomatöz retinopati saptanmıştır (7). Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda daha çok ön kamara araştırılmıştır bununla beraber retinayı değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Optik koherans tomografi (OKT) ortalama retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını ölçmede kullanılan noninvaziv bir optik görüntüleme yöntemidir (8). Retinaya gönderilen lazer ışınların yansımaları interferometre ile ölçülerek eş zamanlı nonkontakt kesitsel görüntüleri alınır ve makula, optik disk, retina pigment epiteli ve retina sinir lifi tabakası hakkında kantitatif bilgi verir (9). Aksiyel çözünürlüğü yeni nesil cihazlarda 3 mikron olduğu için retinanın histopatolojik incelemeye benzer 3 boyutlu kesitsel görüntüsünü verir. Bu da birçok hastalıkta retinada olan değişikliklerin noninvaziv olarak saptanmasını sağlar (9). Hastalarda henüz semptomatik görme azalması oluşmadan retina sinir lifi tabakası kalınlığında incelleme ortaya çıkabilmekte ve bu da OKT yöntemi ile saptanabilmektedir. Bu durum ilk kez glokomlu hastalarda fark edilmiştir (10). Biz de çalışmamızda göz tutulumu açısından asemptomatik olan psoriasis hastalarında sistemik enflamasyonun retina üzerindeki etkisini OKT yöntemi ile RSLT kalınlığını ölçerek araştırmayı hedefledik.

Yöntemler

Çalışmamıza Mustafa Kemal Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 16 yaş ve üstü 40 psoriasis hastası dahil edildi. Yaş ve cinsiyetleri uyumlu 35 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. Hastaların dermatolojik muayeneleri yapılarak psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) hesaplandı. Diabetes mellitus, hipertansiyon, sistemik ilaç kullanımı, psoriasis tedavisi için PUVA almış olmak ve RSLT kalınlığını etkileyecek primer göz patolojisi olmak dışlama kriteri olarak kabul edildi. Onamı alınan hastalar önce blefarit, konjonktivit, keratit, üveit, katarakt ve glokom varlığı açısından muayene edildi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda siklopentolat damla 15 dakika ara ile 1'er damla her iki göze damlatılarak pupil dilatasyonu yapıldı. Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) cihazı kullanılarak, optic disc (Optic Disc Cube 200x200 protocol) protokolü kullanılarak ortalama

RSLT kalınlığı ölçüldü. Hem hasta hem de kontrol grubunda sağ göze ait ortalama RSLT kalınlıkları karşılaştırıldı. Tüm olgularda sinyal gücü >6 olan ölçümler kullanıldı.

Bulgular SPSS v. 19 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu RSLT kalınlıkları karşılaştırılması için Student T parametrik testi kullanıldı. PAŞİ ve hastalık süresi ile RSLT kalınlıkları arasında korelasyon araştırılırken Pearson's korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Yirmi bir erkek, 19 kadın toplam 40 psoriasis hastasının yaşları ortalaması 39 (16-71) ve 13 erkek, 22 kadın 35 kontrolün yaşları ortalaması 41 (21-68) idi. Hastaların PAŞİ değerleri minimum 0,6, maksimum 25, ortalama 8,04 idi. Hastalık süresi minimum 4 ay ve maksimum 40 yıl arasında değişiyordu. Ortalama hastalık süresi 8,9 yıl idi (Tablo 1). Yirmi yedi hasta plak psoriasis, 4 hasta guttat, 4 hasta palmoplantar, 1 hasta lokalize püstüller, 3 hasta invers ve 1 hasta artropatik psoriasis idi. Hastaların hiçbirinde blefarit, konjonktivit, keratit, katarakt ve glokom gibi oftalmolojik bir patoloji yoktu. Hasta ve kontrol grubu ortalama RSLT kalınlığı sırası ile hasta grubunda 96,0 \pm 9,38, kontrol grubunda 95,68 \pm 6,82 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,870). Hasta ve kontrol grubuna ait superior, temporal, nasal ve inferior kadran RSLT kalınlıkları Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların PAŞİ değerleri ile ortalama RSLT kalınlıkları arasında ilişki yoktu (p=0,780). Hastalık süresi ve ortalama RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tartışma

Çalışmamızda elde ettiğimiz birinci sonuç; hasta ve kontrol grubunda Ortalama RSLT kalınlıkları arasında fark yoktu. İkinci sonuç ise; RSLT kalınlıkları ile PAŞİ değerleri ve hastalık süreleri

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=35)	p
Yaş (Ortalama)	39,07	41,23	0,435
Cinsiyet (E/K)	(21/19)	(13/22)	0,183
Hastalık süresi (yıl)	8,9		
PAŞİ	8,04		
Tırnak tutulumu (%)	50		
Saçlı deri tutulumu (%)	67,5		
PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi			

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu retina sinir lifi tabakası kalınlıkları

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=35)	p
Ortalama RSLTK (μ m)	96,0 \pm 9,38	95,68 \pm 6,82	0,870
Superior RSLTK (μ m)	116,95 \pm 12,34	118,08 \pm 12,39	0,693
Temporal RSLTK (μ m)	66,35 \pm 8,53	70,20 \pm 8,59	0,056
Nasal RSLTK (μ m)	70,40 \pm 8,57	70,97 \pm 12,78	0,819
Inferior RSLTK (μ m)	123,30 \pm 16,90	123,91 \pm 12,83	0,861
RSLTK: Retina sinir lifi tabakası kalınlığı			

arasında korelasyon yoktu. Önceki çalışmalarda psoriasis hastalarında daha çok ön kamara patolojileri araştırılmıştır. Retinayı değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Grewal ve ark.'nın çalışmasında 200 gözden 3'ünde sırasıyla optik nöropati, görme alanı değişiklikleri, glokomatöz retinopati saptanmıştır (10). Perossini ve ark.'nın çalışmasında ise psoriasis hastalarında görsel uyarılmış potansiyel (GUP) yöntemi ile subklinik optik nörit değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre GUP değerleri bozulmuş olarak saptanmıştır. Ancak hastalık şiddeti ile GUP değişimleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada 44 hastanın ortalama PAŞİ değerleri 11,2 idi (11). Yine başka bir çalışmada Grzybowski ve ark. ortalama PAŞİ değerleri 20,0 olan 30 psoriasis hastasında GUP analizlerini değerlendirdiklerinde, hasta grubunda p 100 dalgalarının kontrole göre uzamış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da hastalık şiddeti ile GUP sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalık şiddeti ile RSLT kalınlıkları arasında korelasyon yoktu ve hastaların ortalama PAŞİ değeri diğer iki çalışmaya kıyasla daha düşüktü.

Psoriasis hastalarında nörojenik inflamasyonu destekleyen kanıtlar; nöropeptitlerin artmış üretimi, psoriasisli deride artmış terminal kutanöz sinir proliferasyonu ve hastalığın stresle tetiklenmesi olarak sıralanabilir (12). Son yıllarda psoriasis patogenezinde inflamatuvar sitokinlerin rolünün de anlaşılması ile psoriasis multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4). Psoriasisde gördüğümüz göz tutulumundan TNF α başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu inflamasyon sorumludur (13). TNF α gözde inflamatuvar, ödematöz, neovasküler, nörodejeneratif yanıtın sorumludur (14). Anti TNF ajanlar ise romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalığın göz tutulumunda başarıyla kullanılmaktadır (14). Bu da TNF α 'nın psoriasis göz tutulumu patogenezindeki yerini desteklemektedir.

İnflamatuvar sitokinler ayrıca birçok nöro dejeneratif hastalığın patogenezinde de sorumlu tutulmuştur. Örneğin glokomda gördüğümüz optik sinir harabiyetinden TNF alfa, INF gama gibi sitokinlerin ön planda olduğu Th1 tip inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (15). IL 10, IL 6 gibi Th2 tip inflamatuvar yanıtta rol oynayan sitokinlerin ise nöropotektör olarak rol oynadıkları gösterilmiş (15). Glokomun henüz asemptomatik olduğu dönemde bile OKT yöntemi ile saptanan ortalama RSLT kalınlıklarının azalmış olarak bulunması, asemptomatik optik sinir dejenerasyonunun saptanmasında OKT yöntemini değerli kılmaktadır (10).

IL 12 T hücrelerin tip 1 sitokinleri üretmek üzere farklılaşmasında sorumludur. Psoriasisli deride IL 12 tarafından uyarılan T hücreler INF γ sekrete ederek TH 1 yardımcı efektör hücrelere dönüşür (16). Turka ve ark.'nın yaptığı psoriasis hastalarını da içeren bir çalışmada IL 12'nin dermisde duysal sinirler çevresinde, periferik sinir sisteminde ve merkezi sinir sisteminde dorsal kök ganglionlarında pozitif boyandığı gösterilmiş (17). IL 12 Psoriasis patogenezinde Th1 yanıtı oluşturmada ve devam ettirmede önemli rol oynayan bir sitokindir. Aynı zamanda psoriasis gibi Th1 immün aracılı bir nörodejeneratif hastalık olan multipl sklerozda da IL 12'nin rolü iyi bilinmektedir (18). Bu nedenle Turka ve ark.'nın yaptığı çalışma psoriasisde nörolojik sistemin potansiyel bir hedef

organ olabileceğini desteklemektedir (17). Ancak psoriasisli hastalarda klinik olarak nörolojik bulguların görülüyor olması araştırılmaya ihtiyaç duyulan bir konudur.

Psoriasis patogenezinde rol oynayan sitokinler epidermisteki inflamasyondan sorumlu oldukları gibi sistemik dolaşımda da artmış olarak bulunmaktadırlar ve endotel hücrelerinden vasküler endotelial growth faktör (VEGF), nöralgrowth faktör (NGF), intraselüler adezyon molekülü (ICAM), E selektin gibi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımını indüklemektedirler (19). Nöral growth faktör (NGF) son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis patogenezindeki rolü tartışılan, nörotropin ailesinin üyesi bir büyüme faktörüdür (12). IL-6, TNF α ve IL1 başta olmak üzere birçok sitokin tarafından indüklenerek endotel hücreleri, glial hücreler ve fibroblastlar tarafından sekrete edilir. NGF inflamatuvar cevap, nöromediatörlerin düzenlenmesi, anjiogenez, T hücre aktivasyonundan sorumludur (12). Nörodejeneratif hastalıklar olan glokom ve diabetes mellitusta NGF ve VEGF'nin karşılıklı olarak nöroprotektif etki gösterdiği gösterilmiştir (20). Halbuki psoriasis patogenezinde de önemli yeri olan TNF α 'nın deneysel modellerde retina üzerinde nörodejeneratif etki gösterdiği gösterilmiştir (21). Psoriasis hastalarında TNF α 'nın nörodejeneratif etkisine karşı NGF ve VEGF gibi sitokinler retina başta olmak üzere nöral dokularda koruyucu etki gösteriyor olabilir.

Sonuç

Çalışmamız psoriasis hastalarında ortalama sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir. Ancak çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden birincisi çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve hiçbir hastamızda göz patolojisinin bulunmayışıdır. Bir başka kısıtlayıcı faktör ise hastalarımızın ortalama PAŞİ değerlerinin orta şiddette hastalık ile uyumlu olmasıdır. Oysa psoriasis şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasında doğru orantı olduğu iyi bilinmektedir. İleride göz tutulumu olan ve olmayan psoriasis hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı daha çok hasta ile yapılmış, birlikte NGF, IL 12 ve TNF alfa düzeylerinin çalışıldığı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol* 2012;9:302-9.
2. Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:201-10.
3. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, et al. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:227-41.
4. Dowlatsahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:266-82.
5. Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, et al. IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics* 2013;65:823-8.
6. Kilic B, Dogan U, Parlak AH, et al. Ocular findings in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2013;52:554-9.
7. Chandran NS, Greaves M, Gao F, et al. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:805-10.
8. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Hariprasad. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol* 2010;149:18-31.
9. Fercher AF. Optical coherence tomography - development, principles, applications. *Z Med Phys* 2010;20:251-76.

10. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:150-61.
11. Perossini M, Turio E, Perossini T, et al. Pattern VEP alterations in psoriatic patients may indicate a sub clinic optic neuritis. *Doc Ophthalmol* 2005;110:203-7.
12. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. NGF and its receptor system: a new dimension in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:470-77.
13. Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 2007;27:399-413.
14. Mirshahi A, Hoehn R, Lorenz K, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha for retinal diseases: current knowledge and future concepts. *J Ophthalmic Vis Res* 2012;7:39-44.
15. Huang P, Zhang SS, Zhang C. The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009;2:78-83.
16. Shaker OG, Moustafa W, Essmat S, et al. The role of interleukin-12 in the pathogenesis of psoriasis. *Clin Biochem* 2006;39:119-25.
17. Turka LA, Goodman RE, Rutkowski JL, et al. Interleukin 12: a potential link between nerve cells and the immune response in inflammatory disorders. *Mol Med* 1995;1:690-9.
18. Makhlof K, Weiner HL, Khoury SJ. Increased percentage of IL-12+ monocytes in the blood correlates with the presence of active MRI lesions in MS. *J Neuroimmunol* 2001;119:145-9.
19. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130:1785-96.
20. Bessero AC, Clarke PG. Neuroprotection for optic nerve disorders. *Curr Opin Neurol* 2010;23:10-5.
21. Tezel G. TNF-alpha signaling in glaucomatous neurodegeneration. *Prog Brain Res* 2008;173:409-21.