



Araştırma/Research

Vernal Keratokonjonktivit Hastalarında Kırmızı Hücre Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi

Şemsettin BİLAK¹, Burak BİLGİN².

¹Dr.Öğretim Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.

²Dr.Öğretim Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

Öz

Amaç: Vernal Keratokonjonktivit (VKK) oküler yüzeyin bilateral, kronik, alerjik enflamatuar bir hastalığıdır. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) birçok kronik enflamatuar durumda artış gösteren hematolojik bir laboratuvar testidir. Bu çalışmanın amacı RDW'nin VKK gelişimi ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Klinik olarak VKK tanısı konmuş 72 hasta ile aynı yaş ortalaması ve cinsiyete sahip 72 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan venöz kan ile tam kan sayımı yapılarak, RDW değeri elde edildi. Elde edilen RDW değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: VKK gurubu 41 erkek, 31 kadın hastadan oluşurken, kontrol gurubu 39 erkek, 33 kadın hastadan oluşmaktaydı. VKK gurubunun yaş ortalaması 13.06±0.65 yıl, kontrol gurubunun yaş ortalaması ise 12.36± 0.51 yıldır. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05). RDW değeri VKK gurubunda %12,8±1.45, kontrol gurubunda ise %11,63±0.87 idi (p=0.01).

Sonuç: RDW artışı, VKK ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. RDW artışı VKK'te kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stresin patogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vernal; Keratokonjonktivit; kırmızı hücre dağılım genişliği

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Şemsettin BİLAK

Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye
Tel : +90 544 440 36 02,

Email: semsettinbilak@hotmail.com

Doi: 10.30569.adiyamansaglik.581417

Geliş Tarihi: 23.06.2019

Kabul Tarihi: 02.08.2019

Evaluation of Red Cell Distribution Width in Vernal Keratoconjunctivitis Patients

Purpose: Vernal Keratoconjunctivitis (VKK) is a bilateral, chronic, allergic inflammatory disease of the ocular surface. Red cell distribution width (RDW) is a hematological laboratory test that has been shown to increase in many chronic inflammatory conditions. The aim of this study is to investigate the relationship between RDW and VKK development.

Materials and Methods: Clinically diagnosed of 72 patients with VKK, and 72 age and sex matched healthy individuals were enrolled to the study. Venous bloods were obtained from the all participants. Complete blood count test was performed and RDW values were obtained. The obtained RDW values were compared between groups statistically.

Results: The VKK group consisted of 41 male and 31 female patients, while the control group consisted of 39 male and 33 female patients. The mean age of VKK group was 13.06 ± 0.65 years and the mean age of the control group was 12.36 ± 0.51 years. There was no significant difference between the groups in terms of gender and age ($p > 0.05$). RDW value was 12.8 ± 1.45 % in VKK group and 11.63 ± 0.87 % in the control group ($p = 0.01$).

Conclusion: RDW increase was significantly associated with VKK. The increase in RDW suggests that chronic inflammation and increased oxidative stress play an important role in the pathogenesis of VKK.

Key Words: Vernal; Keratoconjunctivitis; Red cell distribution width

Giriş:

Vernal keratokonjonktivit (VKK) oküler yüzeyin kronik, alerjik, enflamatuar bir hastalığıdır (1,2). Hayatın ilk on yılındaki erkek çocuklarında daha sık görülür. Bilateral, asimetric tutulum ve mevsimsel alevlenmeler ile seyreder (1,3). VKK hastaları ataklar esnasında ciddi kaşıntı, kızarıklık, göz yaşarması, aşırı mukus salgılanması ve fotofobi gibi klinik semptomlar saptanır(2). Biyomikroskopik muayenede ise konjonktival hiperemi, konjonktival dev papillalar, limbus'ta Horner-Trantas noktaları ve korneal keratopati gibi klinik bulgular izlenir (1). İmmunopatogenezi multifaktöriyel olup, ağırlıklı olarak Th₂ lenfosit aracılı immün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (2). Hastalık genellikle spontan olarak pubertede

düzelsede, ciddi ve kronik enflamasyon sonucu fibrovasküler reaksiyon, yeni kollajen oluşumu, dokunun yeniden şekillenmesi ve kalıcı görsel değişiklikler gibi komplikasyonlara neden olur (3).

Kırmızı hücre dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width = RDW) eritrositler arasındaki hacim farklılıklarını gösteren hematolojik bir parametredir ve anizositoz'un göstergesidir (4,5). RDW birimi yüzde (%) olan varyasyon katsayısı (coefficient of variation=CV) veya birimi femtolitre (fL) olan standart sapma (standard deviation=SD) ile ifade edilir (4,6). Genellikle anemilerin ayırıcı tanısında kullanılmasına rağmen, son yıllarda otoimmün hastalıklar, sepsis, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme gibi birçok farklı klinik durumda prognostik bir parametre olarak kabul edilmeye başlanmıştır (4,6). Artmış RDW değerleri, kronik enflamasyonun ve ciddi oksidatif stresin bir göstergesidir (7,8). Kronik enflamasyon ve artmış oksidatif stress alerjik göz hastalıklarında önemli rol oynar (1,9-11). Çalışmamızda VKK hastalarındaki RDW değerlerinin hastalık ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

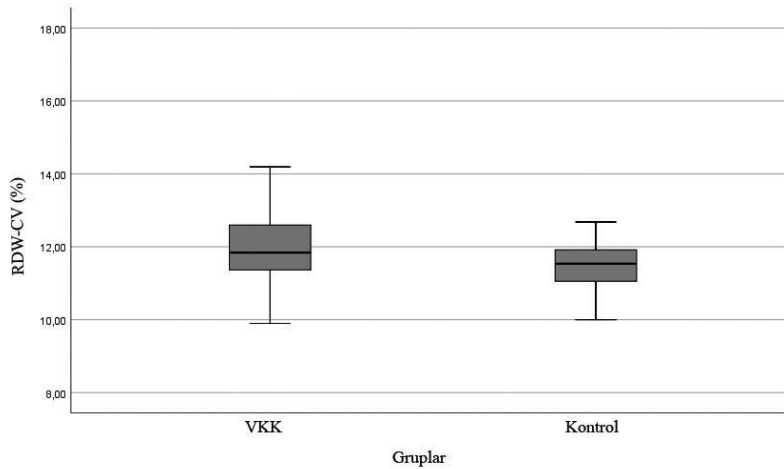
Gereç ve Yöntem: Sunulan bu çalışma Adıyaman Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışmada Helsinki Bildirgesi'ndeki araştırma ilkelerine bağlı kalındı. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde 2015-2018 yılları arasında klinik olarak VKK tanısı konulmuş 72 hasta ile, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş normal muayene bulgularına sahip 72 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcılara düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, biyomikrokopi ile ön segment muayenesi, göziçi basıncı ölçümü ve fundus muayenesi dahil tam oftalmolojik muayene yapıldı. VKK tanısı, farklı iki gözlemci tarafından konuldu. Oküler iritasyon, ciddi kaşıntı, fotofobi ve göz yaşarması semptomu olan hastalar biyomikroskopik muayeneye alındı. Biyomikroskopik muayenede karakteristik klinik bulgular olan konjonktival hiperemi, mukoid sekresyon, üst kapak konjonktivasında veya limbusta dev papilla, limbus konjonktivasında epitel hücreleri ve eozinofillerin kümeleri olan Horner-Trantas noktaları ve korneal bulguların (yüzeyel punktat keratit, epitelial erozyon, korneal ülser veya plak) varlığı ile tanı konuldu (12).

Alerji haricinde oküler veya sistemik enflamatuar hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, romatolojik veya hematolojik hastalık, anemi, böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, dislipidemi veya malnütrisyon öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı. B₁₂ vitamini, Folat, demir ve diğer nütrisyonel takviye gıda alanlar da çalışma dışında bırakıldı. Hastalardan alınan

venöz kan ile tam kan sayımı analizi CELL-DYN Ruby System biochemical analyzer (Abbott Core Laboratory-Abbott Diagnostics) cihazı ile yapıldı. RDW-CV değeri elde edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ile kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik analizi yapıldı ve normal dağılım göstermediği için gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: VKK grubu 41 erkek, 31 kadın hastadan oluşurken, kontrol grubu 39 erkek, 33 kadın hastadan oluşmaktaydı. Vernal gurubunun yaş ortalaması 13.06 ± 0.65 yıl, kontrol gurubunun yaş ortalaması 12.36 ± 0.51 yıl olarak saptandı. Guruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$). VKK grubunun ortalama RDW-CV değeri 12.8 ± 1.45 , kontrol grubunda 11.63 ± 0.87 olarak saptandı (Şekil 1). VKK grubundaki ortalama RDW değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p = 0.01$).



Şekil 1: VKK (Vernal keratokonjonktivit) ve kontrol gurubundaki, RDW-CV (Red Cell Distribution Width – coefficient of variation) değerlerinin Boxplot dağılım grafiği

Tartışma:

VKK oküler yüzeyin, kronik enflamatuvar bir hastalığıdır (1).VKK'de RDW değerlerini inceleyen bir çalışma henüz literatürde mevcut değildir. Atopi zemininde gelişen VKK hastalarında gözyaşı IgE üretimi artmıştır, fakat non-atopik vakalarda bu durum gözlenmez (13).VKK hastalarında atopi hikayesi %48.7, astım hikayesi % 22 oranında bulunur (1,2).

Atopik hastalarının %58'inde klinik olarak sadece VKK saptanır (14). Atopik zeminde gelişen, kronik alerjik enflamatuvar bir hastalık olan astım hastaları ile yapılan bir çalışmada RDW değeri kontrol hastalarına kıyas ile yüksek bulunmuştur (15).Yine non-atopik astım vakalarında yapılan bir başka çalışmada RDW kadın bireylerde yüksek bulunurken, erkeklerde normal olarak saptanmıştır (16).

Eritrosit ömrünün 130 gün olduğu göz önüne alındığında akut vakalardan daha çok kronik vakalarda RDW'nin artması beklenir. Fakat Kurtul ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada mevsimsel alerjik konjonktivit hastalarında RDW değeri yüksek olarak bulunmuştur (17).Akut alerjik reaksiyon nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda yapılan bir başka çalışmada benzer şekilde yüksek RDW değeri saptanmıştır (18). Artmış RDW değerleri biyolojik ve metabolik dengesizliğin bir göstergesidir (5). Eritropoetin (Epo) RDW'nin temel fizyolojik belirleyicisidir. Kronik enflamasyon; pro-enflamatuvar sitokinlerin aracılığıyla Epo sentez ve aktivitesini inhibe ederek, demir metabolizmasını bozarak, Epo cevabını azaltarak ve eritrosit ömrünü kısaltarak RDW değerinin artmasına neden olur (19-21).Yapılan bir çalışmada IL-1, IL-6, TGF- β ve TNF- α gibi sitokinlerin VKK da arttığı gösterilmiştir (22). Bu sitokinler Epo salınımını azaltarak RDW artışına neden olurlar (23). Düşük serum antioksidan seviyesi ile RDW arasında ters bir korelasyon olduğu saptanmıştır (24). Muhtemelen azalmış eritrosit ömrü ve artmış eritrosit devri ile ilişkilidir (5).Alerjik konjonktivit,deneysel alerjik konjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve VKK gibi alerjik göz hastalıklarında artmış oksidatif stres varlığı gösterilmiştir (9-11,25).

VKK tanısı hala klinik bulguların desteği ile konulmaktadır ve bu konuda pozitif bir laboratuvar testi saptanması tanı koymada kolaylık sağlayacaktır. RDW rutin hematolojik testlerden elde edilen, ek maliyete neden olmayan ve yorumu kolay olan bir parametredir. Birçok kronik enflamatuvar hastalıkta RDW değerleri artmıştır ve bu hastalıkların aktivite takibinde kullanılmaktadır (4-6).Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)ve C reaktif protein (CRP) gibi testler birçok enflamatuvar hastalık tanısında kullanılmaktadır. Fakat RDW, ESH ve CRP testlerinden farklı olarak enfeksiyöz durumlardan etkilenmez. Eritrosit yarı ömrünün 130 gün olması nedeni ile ESH ve CRP'ye kıyasla daha uzun süreli enflamasyon hakkında bilgi verir (4,6).

RDW testinin zayıf tarafları bulunmaktadır. RDW'nin VKK tanısında kullanılabilmesi için enflamatuvar hastalık, enfeksiyon, romatolojik veya hematolojik hastalık, anemi, böbrek

hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, dislipidemi veya malnütrisyon öyküsü gibi birçok durumun dışlanması gerekmektedir. Kullanımda olan farklı marka cihazların ölçüm değerleri farklılıklar gösterebilmektedir (5).

Sonuç: RDW yüksekliği VKK'in lokal alerjik bir göz hastalığı olmaktan öte, sistemik inflamatuvar bir durumun lokal bir komponenti olduğunu düşündürmektedir. Artmış RDW seviyeleri, VKK'te artmış oksidatif stres ve inflamatuvar aktivitenin göstergesidir. RDW değeri VKK'in uzun süreli inflamatuvar durumu ve aktivitesi hakkında bilgi verebilecek faydalı ek bir parametre olabilir.

Bu Çalışma 13-18/11/2018 tarihinde Antalya'da gerçekleşen Türk Oftalmoloji Derneği 52. Ulusal Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Referanslar

1. Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S. Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(5):381-7.
2. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(2):133-47.
3. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(3):319-39.
4. De Hu Z. Red blood cell distribution width: a promising index for estimating activity of autoimmune disease. *J Lab Precis Med.* 2016;1(4):1-6.
5. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(2):86-105.
6. Silva Litao MK, Kamat D. Back to Basics: Red Blood Cell Distribution Width: Clinical Use beyond Hematology. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):204-9.
7. Gurler M, Aktas G. A review of the association of mean platelet volume and red cell distribution width in inflammation. *Int J Res Med Sci.* 2016;4(1):1-4.
8. da Silva Garrote-Filho M, Bernardino-Neto M, Penha-Silva N. Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 ;19(4):17.
9. Dadaci Z, Oncel M, Oncel Acir N, Sahin E, Borazan M. Oxidative stress parameters and serum magnesium levels in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(4):270-4.
10. Wakamatsu TH, Dogru M, Ayako I, Takano Y, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Okada N, Satake Y, Fukagawa K, Shimazaki J, Tsubota K, Fujishima H. Evaluation of lipid oxidative stress status and inflammation in atopic ocular surface disease. *Mol Vis.* 2010;16:2465-75.
11. Baccsi A, Dharajiya N, Choudhury BK, Sur S, Boldogh I. Effect of pollen-mediated oxidative stress on immediate hypersensitivity reactions and late-phase inflammation in allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 ;116(4):836-43.

12. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):436-41.
13. Sompolinsky D, Samra Z, Zavaro A, Barishak Y. Allergen-specific immunoglobulin e antibodies in tears and serum of vernal conjunctivitis patients. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol*. 1984;75: 317–21.
14. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, Rama P, Magrini L, Juhas T, Bucci MG. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000; 107:1157–63.
15. Bozkurt B, Kizilirmak D. Relation of hemogram parameters with asthma. *European Respiratory Journal*. 2015; 46 (suppl 59) PA1102.
16. Ejaz S, Nasim FH, Ashraf M, Ahmad S. Hematological and Biochemical Profile of Patients Suffering from Non-Atopic Asthma. *The Indian journal of chest diseases*. 2017;2(2:6):1-10.
17. Kurtul BE, Kabatas EU, Boybeyi SD, Caglar AA, Ozer PA. Increased red cell distribution width levels in children with seasonal allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol*. 2018;38(3):1079-84.
18. Lippi G, Buonocore R, Picanza A, Schirosa F, Cervellin G. Red blood cell distribution width and haemoglobin are associated with hospital admission in patients with acute allergic reactions. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(1):21-4.
19. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:555–9.
20. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011–23.
21. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:113–6.
22. Mori J, Ishizaki M, Senoo T, Obara Y. Cytokine mRNA expression in vernal keratoconjunctivitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002;106(7):392-7.
23. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992;79(8):1987-94.
24. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, Fried LP. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women’s Health and Aging Study I. *Clin Nutr*. 2010;29:600–4.
25. Pattnaik L, Acharya L, Mohapatra R. Role of oxidative stress in vernal keratoconjunctivitis. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2018;9(11); 2334-9.