

Graves Hastalarında Gözyaşı Fonksiyonları*

Okan Toygar (*), Rana Altan Yayıoğlu (**), Selçuk Sızma (*), Handan Canan (*), Aysel Pelit (***),
Fatih Mehmet Adıbelli (*), Yonca Aydın Akova (****)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada oftalmopati saptanmayan Graves hastaları ile erken ve inaktif evrede tiroid oftalmopati saptanan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamında tiroid oftalmopati taraması için kliniğimize gönderilen Graves hastaları incelendi. Hastaların görme keskinlikleri, düz bakış ve yukarı bakışta göz içi basınçları, göz kaslarının fonksiyonları, egzoftalmometre ve marjinal refle uzaklığı ölçümleri kaydedildi. Gözyaşı kırılma zamanı, topikal anestezi ile Schirmer ölçümleri ve Rose Bengal boyası ile skorlama yapıldı. Hastalar klinik bulgularına göre gözlerinde herhangi bir tutulumu olmayanlar (Grup 1, n=50 hasta, 100 göz) ile hafif derecede kapak veya kas tutulumu olan olgular (Grup 2, n=48 hasta, 96 göz) olmak üzere iki grupta incelendi. İki gruptaki hastaların gözyaşı fonksiyonları arasındaki fark varlığı bağımsız t ve Mann Whitney U testleri kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark bulunmadı. Gözyaşı fonksiyonları değerlendirildiğinde ortalama Schirmer testi grup 1 ve 2'de sırasıyla $13,2 \pm 7,8$ ve $12,7 \pm 7,9$ mm bulundu ($p=0,695$). Gözyaşı kırılma zamanı grup 2'de ($11,2 \pm 4,0$ saniye) grup 1'e ($12,5 \pm 3,5$ saniye) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,024$). Rose Bengal boyanması yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,128$).

Sonuç: Çalışmamızda Graves hastalarında oftalmopatisi olmayan hastalar ile erken ve inaktif evrede tiroid oftalmopati bulunan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarının normal olduğu saptanmıştır. Ancak iki grup karşılaştırıldığında hafif derecede tiroid oftalmopatisi olan olgular da gözyaşı stabilitesinin bozulmaya başladığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, tiroid oftalmopati, kuru göz.

(*) Uzman Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Yard. Doç. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(***) Doç. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(****) Prof. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

* Çalışma 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

28 Ekim-1 Kasım 2006, Antalya

Yazışma adresi: Dr. Okan Toygar, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Dadaloğlu mah. 39. sok. No:6 01250 Yüreğir - Adana

Mecmuaya Geliş Tarihi: 12.12.2006

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 08.03.2007

Kabul Tarihi: 25.03.2007

SUMMARY**Tear Functions in Graves' Disease**

Purpose: The aim of this study was to evaluate the tear functions in Graves' patients without ophthalmopathy and with early and inactive thyroid ophthalmopathy.

Methods: Patients with Graves' disease who were referred to our clinic for detection of thyroid ophthalmopathy were evaluated. Patients' visual acuities, intraocular pressure in straight, and up gaze positions, functions of ocular muscles, exophthalmometer and marginal reflex distance measures were noted. Tear break-up time, Schirmer test under topical anesthesia and Rose Bengal test scorings were performed. The patients - according to their clinical findings - were divided into two groups as, no ophthalmopathy (Group 1, n=50 patients, 100 eyes) and mild lid or muscle involvement (Group 2, n=48 patients, 96 eyes). Independent t and Mann Whitney U tests were used to compare the differences between the tear functions of two groups.

Results: There was no significant difference between two groups by means of age and gender. The average of Schirmer test was 13.2 ± 7.8 and 12.7 ± 7.9 mm in groups 1 and 2 respectively ($p=0.695$). Tear break-up time was significantly lower in Group 2 than Group 1 (11.2 ± 4.0 and 12.5 ± 3.5) ($p=0.024$). Rose Bengal test scoring revealed no significant difference between two groups ($p=0.128$).

Conclusion: Our results revealed that, tear functions of Graves' patients without ophthalmopathy and patients with early and inactive thyroid ophthalmopathy were normal. However, when the two groups were compared, tear film instability was detected in patient with mild ophthalmopathy.

Key Words: Graves' disease, thyroid ophthalmopathy, dry eye.

GİRİŞ

Tiroid oftalmopatiye kapak aralığında genişleme ile birlikte orbita içini dolduran yumuşak dokuların hacminde artış olmakta ve bu durum hastalığın orta ve ileri evrelerinde globun öne doğru yer değiştirmesine ve kapakların tam kapanamamasına neden olabilmektedir. Bu anatomik değişiklikler buharlaşma yoluyla gözyaşı miktarında azalmaya ve gözyaşı içeriğinde değişikliklere neden olmakta ve bunların neticesinde kuru göz bulguları ortaya çıkmaktadır (1,2).

Yapılan çalışmalarla tiroid oftalmopatinin sık görülen bir semptomu olan kuru gözün sadece bu mekanizma ile değil lakrimal bezin doğrudan tutulumu ile aköz yapımında azalmaya bağlı olarak da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (3,4,5).

İmmunolojik mekanizmalarla lakrimal bez tutulumu ve bu yolla kuru göz bulgularının oluşması tiroid oftalmopatinin erken evrelerinde, hatta tiroid oftalmopati bulguları ortaya çıkmadan da göz yaşı fonksiyonlarında değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada Graves hastalığı tanısıyla polikliniğimize gönderilen hastalardan oftalmopatisi olmayan hastalar ile erken evrede tiroid oftalmopati saptanan hastaların gözyaşı fonksiyonlarını karşılaştırarak bu öngörünün doğruluğunu araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Graves hastalığı tanısı almış olan ve oftalmopati taraması için polikliniğimize değerlendirilmek üzere gönderilen hastalar çalışma kapsamına alındı. Hareketi kısıtlayacak derecede ekstraoküler kas tutulumu olan, bakış yönlerinde hareket kısıtlılığı ve/veya diplopi gelişen hastalar, aktif orbitopati bulgusu olanlar ve kapakların kapanamamasına bağlı olarak açıkta kalma keratopatisi (ekspojür keratopati) bulguları olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Kollajen doku hastalığını çalışmanın dışında tutmak amacıyla bu hastalığa yönelik sorgulama ve gereken hastalara ileri tetkik yapıldı. Herhangi bir kollajen doku hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca blefarit, diabetes mellitus, romatolojik veya dermatolojik bir hastalık sebebi ile gözyaşında bozukluk olabilecek hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme düzeyleri, düz bakış ve yukarı bakışta aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) değerleri kaydedildi. Hirschberg testi yapıldı, glob hareketleri incelendi. Hertel ekzoftalmometri ile ölçümleri yapıldı. Ek olarak kapakların pozisyonunu değerlendirmek amacıyla üst ve alt kapaklardan marjinal refle uzaklığı (MRU, sırasıyla 1-üst kapak ve 2-alt kapak) ölçümü yapıldı. Gözyaşının

kalitesini değerlendirmek üzere gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ) hesaplandı. Gözyaşı miktarını değerlendirmek için topikal anestezi uygulanması sonrasında Schirmer ölçümü ve oküler yüzeyin durumunu değerlendirmek için Rose Bengal boyası ile yüzey boyaması yapılarak van Bijsterveld'in önerdiği şekilde boyanma derecesi skorlandı. Göz nazal ve temporal bulber konjonktiva ve kornea olmak üzere 3 bölgeye ayrıldı. Boyanın tutulum derecesine göre 0 (hiç boyanmama) ile 3 (yoğun boya tutulumu) arasında skor verildi. Üç bölgenin skorları toplanarak boyanma değeri belirlendi (6).

Hastalar klinik bulgularına göre iki grupta incelendi. Gözlerinde herhangi bir tutulumu olmayan ve NO-SPECS sınıflandırmasında (7) '0' sınıfına giren olgular bir grubu oluşturdu (Grup 1, n=50 hasta). Diğer gruba ise kapakların kapanmasını engellemeyecek derecede retraksiyonu olan (Sınıf 1), yumuşak doku tutulumu olan ancak aktif oftalmopati bulguları göstermeyen (Sınıf 2-a), hafif derecede propitozisi olan (Sınıf 3-a) ve/veya glob hareketlerini etkilemeyecek ve diplopi oluşturmayacak derecede ekstraoküler kas tutulumu olan olgular (Sınıf 4-0) dahil edildi (Grup 2, n=48 hasta). İki göz farklı derecelerde tutulabileceği için her hastanın iki gözü de çalışmaya alındı.

İki gruptaki hastaların ölçümleri arasındaki fark bağımsız t-testi kullanılarak araştırıldı. Rose Bengal skorlandırma dayanan bir test olduğu için değerlendirme-

sinde Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak farkın 0,05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması grup 1'de $37,35 \pm 10,08$, grup 2'de ise $37,90 \pm 12,65$ idi. Yaş yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,754$). Her iki grupta da kadın/erkek oranı daha yüksekti (39/11 grup 1, 33/15 grup 2). Cinsiyet yönünden gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,085$).

Hastaların muayenelerinde elde edilen değerler ve gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırma Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların GİB değerleri normal bakış ve yukarı bakış pozisyonlarında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Bunun yanı sıra grup 1'de normal bakış ve yukarı bakışta ölçülen GİB değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak grup 2'de yukarı bakışta ölçülen GİB değerleri normal bakışta ölçülen değerlere göre anlamlı bir yükseklik gösteriyordu ($p<0,001$). MRU 1 ve 2 değerleri de benzer şekilde grup 2'de daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Yine Hertel değerleri de grup 2'de 1'e göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Gözyaşı fonksiyonları değerlendirildiğinde Schirmer testi Grup 1'de ortalama $13,18 \pm 7,77$, Grup 2'de

Tablo 1. Gruplara göre elde edilen ölçüm değerlerinin ortalama \pm standart deviasyon değerleri ve grupların istatistiksel fark değerleri

	Grup 1 (n=100)	Grup 2 (n=96)	t	p
GİB	$14,9 \pm 3,2$	$16,6 \pm 3,1$	-3,78	<0,001*
GİB-yb	$15,8 \pm 3,2$	$18,3 \pm 3,8$	-4,89	<0,001*
MRD-1	$4,0 \pm 0,8$	$4,9 \pm 1,3$	-6,03	<0,001*
MRD-2	$5,4 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1,2$	-7,10	<0,001*
Hertel	$14,3 \pm 2,7$	$19,3 \pm 3,0$	-12,48	<0,001*
Schirmer 1	$13,2 \pm 7,8$	$12,7 \pm 7,9$	0,39	0,695
Rose Bengal	$0,4 \pm 0,8$	$0,6 \pm 1,1$	-1,52 (z değeri)	0,128
GYKZ	$12,5 \pm 3,5$	$11,2 \pm 4,0$	2,28	0,024*

[n: Göz sayısı, t: 't' değeri, p: Olasılık değeri, GİB: Göz içi basıncı, GİB-yb: Yukarı bakıştaki göz içi basıncı, MRD: Marjinal refle uzaklığı, GYKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, *: istatistiksel olarak anlamlı]

12,73 ± 7,9 mm bulundu. Schirmer değerleri yönünden gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p= 0,695$). GYKZ her iki grupta normal değerlerde olmasına karşın Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı ($p= 0,024$). Rose Bengal boyanması yönünden ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,128$, Mann Whitney U testi).

TARTIŞMA

Chang ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada tiroid oftalmopati hastalarının lakrimal bezlerinde büyüme olduğunu göstermişlerdir (3). Moncayo ve arkadaşları ise bir somatostatin analogu olan ve aktif lenfositlere bağlanma eğilimi gösteren oktreotidi tiroid oftalmopati hastalarının lakrimal bezlerinde göstermişlerdir (4). Bu bulgulardan hareketle Eckstein ve arkadaşları Graves hastalarında tiroid ve tiroid dışı bölgelerdeki olası otoantijen olan TSH reseptörünün lakrimal bezden fizyolojik salınımını göstererek otoantikörlerin lakrimal beze bağlanarak harabiyet oluşturduklarını ve bu yolla kuru göz sendromunun oluştuğunu söylemişlerdir (5). Sonuç olarak otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan tiroid oftalmopatide kuru göz patogenezinin de bir antijene özel immün cevap olabileceği ve bu nedenle ileri evrelerde ortaya çıkan anatomik değişikliklerden önce, hatta tiroid oftalmopati bulguları henüz başlamadan kuru göz sendromunun ortaya çıkabileceği düşünülebilir. Bu öngörü ile planlanan çalışmamıza henüz oftalmopati bulguları gelişmemiş olan hastalar ile erken ve inaktif evrede tiroid oftalmopati saptanan hastalar dahil edildi. Ayrıca kapaklarında açık kalma olan hastaların çalışma dışı bırakılması ile buharlaşma yolu ile kaybın sonuçlarımızı etkilememesini amaçlandı. Çalışmamız sonucunda erken ve inaktif evrede tiroid oftalmopati bulguları olan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarının normal olduğu görülmüştür. İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığı zaman da Schirmer ve Rose Bengal testi değerlerinde anlamlı bir fark görülmemesi aköz gözyaşındaki eksikliğin ve oküler yüzey değişikliklerin erken dönemde başlamadığını düşündürmektedir. Oküler yüzey bozukluğunu değerlendiren Rose Bengal testinin tiroid oftalmopatinin ve kuru göz sendromunun erken dönemlerinde normal olması beklenen bir durumdur. Schirmer testinin her iki grupta da normal sınırlarda olması ve iki grup arasında istatistiksel fark olmaması, tiroid oftalmopatide en azından erken dönemde lakrimal bez tutulumunun belirgin olmadığını düşündürebilir. Ancak bazı çalışmalarda Schirmer testinin çok güvenilir olmadığı, anestezi altında da yapılsa bir refleks salınımının söz konusu olabileceği bildirilmiştir (8-11). Bu nedenle çalışmamızda Schirmer testi ile elde edilen değerlerin normal sınırlar-

da kalması, erken evre tiroid oftalmopatide aköz gözyaşı eksikliğinin başlamamış olmasına bağlanabileceği gibi, yukarıdaki çalışmalarda da vurgulandığı üzere refleks gözyaşı salınımının test sonuçlarına olan etkisi ile de ilişkili olabilir.

GYKZ her iki grupta normal sınırlarda olsa da grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($p= 0,024$). Bu gözyaşı stabilitesinin tiroid oftalmopatinin erken dönemlerinden itibaren bozulmaya başladığını düşündürmektedir. GYKZ'daki azalma gözyaşı film tabakasının müsin ve/veya lipid katlarının etkilendiğini düşündürmektedir (12). Bu çalışmada blefariti olan hastalar çalışmaya alınmadığı için sadece müsin tabakasının ve onu salgılayan konjonktivanın goblet hücrelerinin tiroid oftalmopatinin erken evrelerinde etkilendiğini düşündürmektedir. Kuru gözde impresyon sitolojisi ile konjonktiva goblet hücrelerinde azalma görülür (13). Bu yöntemle tiroid oftalmopatinin erken evrelerinde olası goblet hücre hasarının gösterilmesi ve goblet hücrelerine yönelik yapılacak diğer çalışmalar karışık immünolojik mekanizmalarla oluşan tiroid oftalmopati-deki kuru göz sendromu patogenezinde yeni açılımlar sağlayabilir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile Graves hastalarında henüz oftalmopati bulguları gelişmemiş olan hastalar ile erken ve inaktif evrede tiroid oftalmopati saptanan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarında belirgin bir bozukluk olmadığı, ancak gözyaşı stabilitesinin yavaş yavaş bozulmaya başladığı gözlenmektedir. Bu bulgunun kuvvetlendirilmesi ve tiroid oftalmopati ile ilişkili kuru göz sendromu patogenezinde rol oynayan diğer mekanizmaların açığa çıkarılması için daha fazla hastada yapılacak olan kontrollü çalışmalara ve impresyon sitolojisi ile oküler yüzeyin incelenmesine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Gilbard JP, Farris RL: Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1983;62:108-116.
2. Khurana AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC: Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol* 1992;70:346-349.
3. Chang TC, Huang KM, Chang TJ, Lin SL: Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1990;10:204-210.
4. Moncayo R, Baldissera I, Decristoforo C, Kendler D, Donnemiller E: Evaluation of immunological mechanisms mediating thyroid-associated ophthalmopathy by radionuclid imaging using the somatostatin analogue 111 In-ocretid. *Thyroid* 1997;7:21-29.

5. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, Kruger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK: Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:291-297.
6. Van Bijsterveld OP: Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-14.
7. Werner SC: Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J clin endocr Metab* 1977;44:203-204.
8. Çiftçi F, Taşındı E, Örgü Y: Kuru göz teşhisinde parametreler. *TOD 34. Ulus. Kong. Bül. Günalp İ, Hasanreisioğlu B, Duman S, ve ark(Ed'ler)*. Ankara, Yıldırım Ofset Basımevi, 1990;s 278.
9. Cho P, Yap M: Schirmer test II. A clinical study of its repeatability. *Optom Vis Sci* 1993;70(2):157-159.
10. Bawazeer AM, Hodge WG: One-minute Schirmer test with anaesthesia. *Cornea* 2003;22(4):285-287.
11. Yokoi N, Komuro A: Non-invasive methods of assessing the tear film. *Experimental Eye Research* 2004;78(3):399-407.
12. Bron AJ: Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 (Suppl 2):S221-6
13. Zilelioğlu G, Hoşal BM: Kuru göz tanı ve tedavisindeki son gelişmeler. *T Klin Oftalmoloji* 2004;13:53-58.