



Tiroid Oftalmopatide Tanı, İzlem ve Tedavi Sonuçlarımız

Diagnosis, Follow-Up and Treatment Results in Thyroid Ophthalmopathy

Esra Savku, Kaan Gündüz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Tiroid oftalmopatide izlem ve tedavi sonuçlarımızı tartışmak.

Gereç ve Yöntem: Ekim 1998-Ekim 2013 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 168 tiroid oftalmopati olgusunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalığın şiddeti ve aktivitesi sırasıyla European Group on Graves' Ophthalmopathy (EUGOGO) ve Klinik Aktivite Skorlaması (KAS) kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 168 olgunun 105'i kadın, 63'ü erkekti. Olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 12,4$ yılı. Olguların %54,2'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Graves hastalığı tiroid oftalmopatiye eşlik eden en sık (%80,4) tiroid patolojisiydi. Gözlerin %64,4'ünde hafif, %33,6'sında orta-ciddi ve %2'sinde ciddi tutulum saptandı. Erkek cinsiyet hastalığın şiddeti için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p=0,040$). Tiroid oftalmopati gözlerin %32,6'sında aktif fazdaydı. İleri yaş ve yüksek tiroid reseptör antikör titreri hastalığın aktivitesi ile ilişkiliydi (sırasıyla $p=0,031$ ve $p<0,001$). Otuz dört olguya (%20) göz bulguları için tedavi uygulandı. En sık uygulanan tedavi sistemik steroidler (%12) olup bunu sırasıyla orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin uygulaması (%1) izledi.

Sonuç: Tiroid oftalmopatide genellikle non-infiltratif evre ve hafif göz bulguları görülmektedir. Bu nedenle olguların çoğunda izlem önerilmektedir. Aktif fazda en sık uygulanan tedavi yöntemi sistemik steroid tedavisidir. Az sayıda olguya görmeyi tehdit eden ciddi göz bulguları varlığında orbita dekompresyon cerrahisi gerekli olmaktadır. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 156-163)

Anahtar Kelimeler: Klinik aktivite skorlaması, orbita dekompresyonu, orbital radyoterapi, sigara, tiroid oftalmopati

Summary

Objectives: To discuss our follow-up and treatment results in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO).

Materials and Methods: The records of 168 TAO cases who were followed at our clinic between October 1998 and October 2013 were reviewed retrospectively. The severity and activity of the disease were evaluated according to the criteria of the European Group on Graves' Ophthalmopathy (EUGOGO) and Clinical Activity Score (CAS).

Results: Sixty-three men and 105 women participated in the study. The mean age of the patients was 42.3 ± 12.4 years. Smoking habit was noted in 54.2% of the cases. Graves' disease was the most common (80.4%) thyroid pathology accompanying TAO. TAO was mild in 64.4%, moderate-to-severe in 33.6% and severe in 2% of the eyes. Male gender was found as an independent risk factor for severity of the disease ($p=0.040$). TAO was in the active phase in 32.6% of the eyes. Older age and high thyroid receptor antibody titer were correlated with disease activity ($p=0.031$ and $p<0.001$, respectively). Thirty-four patients (20%) were treated for ocular findings. The most common treatment was systemic steroid therapy (12%); others included orbital decompression (5%), orbital radiotherapy (2%), and topical application of guanethidine (1%).

Conclusion: Non-infiltrative phase and mild ocular findings were generally seen in TAO. Therefore, treatment is not recommended for many cases. Systemic steroid therapy is the most commonly used treatment modality in the active phase. However, orbital decompression surgery is necessary in a small number of cases with sight-threatening ocular findings. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 156-163)

Key Words: Clinical activity score, orbital decompression, orbital radiotherapy, smoking, thyroid-associated ophthalmopathy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Savku, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 62 60 E-posta: esavku@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.06.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.11.2014

©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

Giriş

Tiroid oftalmopati (TO), Graves hastalığının (GH) en önemli tiroid dışı bulgusu olup Graves oftalmopati, infiltratif oftalmopati veya tiroid göz hastalığı olarak da adlandırılır. Göz tutulumu sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğuna eşlik eder, ancak klinik oftalmopati tiroid Graves varlığında da ortaya çıkabilir.¹

Tiroid oftalmopati, otoimmün bir hastalık olup tiroide ve retroorbital dokuya ait ortak bir antijene karşı antikor cevabı oluşmaktadır. Retroorbital dokudaki fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir. Orbital fibroblastlarda tiroid stimulan hormon reseptör (TSH-R) mRNA ekspresyonu olması^{2,3} ve ağır oftalmopatisi olan hastalarda tiroid reseptör antikor (TRAb) titrelerinin yüksek olması^{4,5} bu görüşü desteklemektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşılmakta, ancak olguların çoğunda hafif veya orta şiddette klinik oftalmopati görülmektedir. Az sayıda olguda ise optik nöropati veya kornea perforasyonu neticesinde görme kaybına kadar giden ağır oftalmopati izlenmektedir. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konulur; tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları ve orbital görüntüleme yöntemleri ise tanıya yardımcıdır.

Günümüzde oftalmopati gelişimini engelleyecek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisinde hafif olgularda semptomatik yaklaşım yeterlidir. Ancak, orta veya ağır TO olgularında birden fazla tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastaların yakından takip edilmesi ve tedavilerinin doğru sırayla uygulanması çok önemlidir. Hastalığın aktif aşamasında tıbbi tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Rehabilit edici cerrahi tedaviler kronik fazda endikedir ve belli bir sırayı takip etmelidir. Dekompresyon cerrahisinin ardından şaşılık cerrahisi yapılmalı, en son kapak cerrahisi uygulanmalıdır.

Tiroid oftalmopatinin seyri, tiroide yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinden de etkilenmektedir^{6,7}, bu nedenle hastaların endokrinolog ve oftalmolog işbirliğiyle yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, TO tanısı alan ve üçüncü basamak referans merkezi olarak kliniğimize endokrinoloji ve diğer göz kliniklerinden refere edilen olguların demografik özellikleri, sigara alışkanlıkları, mevcut diğer hastalıkları ile olgularda tiroide ve göze yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör Birimi'ne Ekim 1998-Ekim 2013 tarihleri arasında

gelen ve en az 6 aylık takibi olan 168 TO olgusunun 306 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun bir biçimde organize edildi ve yürütüldü. Hastalar tedavi öncesinde bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, tiroid hastalığı ve göz tutulumu süreleri, tiroid hastalığının tipi, eşlik eden hastalıklar, sigara alışkanlığı, aile öyküsü, tiroide yönelik uygulanmış önceki tedaviler ve göz bulguları ile göz için uyguladığımız tedavi seçenekleri kaydedildi.

Tüm hastalara takipleri sırasında Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ölçümü, biyomikroskop ile ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, detaylı fundus muayenesi ve bilgisayarlı görme alanı (BSGA) yapıldı. Proptozis, Hertel ekzoftalmometri ile ölçüldü ve 21 mm'nin üzerindeki ölçümler patolojik olarak kabul edildi. Gerekli olgulara orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi.

Göz bulgularının şiddeti ve aktivitesi sırasıyla European Group on Graves Ophthalmopathy^{8,9} (EUGOGO) ve Klinik Aktivite Skorlaması⁹ (KAS) kriterlerine göre değerlendirildi. Bu sınıflamalar sırasıyla Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Hafif olgular 6 ay aralıklarla görülürken, diğer olgular daha sık takip edildi. Tüm hastalara prezervansız suni gözyaşı başlandı. Kapak retraksiyonu olan olgulara %5'lik guanetidin sülfat damla ve glokom tanısı konulan olgulara topikal anti glokomatöz tedavi uygulandı. Orta-ciddi göz tutulumu olup aktif fazda olan olgulara 12 hafta boyunca oral veya intravenöz (iv) steroid verildi. Oral steroid grubuna metilprednizolon 80 mg/gün olarak başlandı ve günlük tedavi dozu her hafta 8 mg azaltılarak 11. haftada 4 mg/gün'e inildi, son hafta ise doz günası 4 mg olarak ayarlandı. İntravenöz steroid grubuna ise ilk 6 hafta boyunca haftada 500 mg ve sonraki 6 hafta haftada 250 mg metilprednizolon uygulandı. Görmeyi tehdit eden ciddi TO olgularına ise pulse steroid (1000 mg/gün metilprednizolon, 3 gün) tedavisini takiben acil orbita dekompresyonu yapıldı. Ekstraoküler kas (EOK) tutulumuna bağlı diplopsi olan olgularda ise orbital radyoterapi (OR) tercih edildi. Olgulara bölünmüş dozlarda toplam 20 Gy eksternal radyoterapi (ERT) uygulandı.

İstatistiksel analiz için görme keskinlikleri logMAR'a çevrildi. Univaryant analizden sonra gerekli durumlarda multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. P<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. European Group on Graves Ophthalmopathy (EUGOGO) Sınıflaması⁸

Ciddi	Distiroid optik nöropati ve/veya ciddi korneal tutulum
Orta-ciddi	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir: ≥2 mm kapak retraksiyonu, orta-ciddi yumuşak doku tutulumu, normalden ≥3 mm fazla proptozis, sabit olmayan ya da sürekli diplopi
Hafif	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir: <2 mm kapak retraksiyonu, hafif yumuşak doku tutulumu, normalden <3 mm fazla proptozis, diplopi yok veya intermitan, lubrikanlara yanıt veren kornea tutulumu
Göz bulgularının şiddeti European Group on Graves Ophthalmopathy kriterlerine göre hafif, orta-ciddi ve ciddi olarak üç grupta sınıflanmıştır.	

Bulgular

Çalışmaya 168 olgunun 306 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 12,4$ yıl (18-82) idi. Olguların 105'i (%62,5) kadın, 63'ü (%37,5) erkekti. Erkek ve kadın olgular arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,837$). Olguların %54,2'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Tüketilen sigara miktarı günde ortalama 10 adet (2-80), sigara kullanım süresi ise ortalama 20 sene (3-40) idi. Olguların %25,1'inin yakın akrabasında tiroid hastalığı vardı. Olguların %14,9'unda hipertansiyon ve %10,2'sinde diabetes mellitus teşhis edildi. Olguların %2,3'ünde ise eşlik eden otoimmün bir hastalık (2 olguda myastenia gravis, 1 olguda multipl skleroz ve 1 olguda vitiligo) mevcuttu.

Başvuru anında ötiroidizm (%64,9) en çok izlenen tiroid tablosu olup bunu hipertiroidizm (%27,4) ve hipotiroidizm (%7,7) izlemekteydi. Tiroid hastalıkları incelendiğinde, 135 olguda (%80,4) Graves hastalığı saptanmış olup, kalan 33 olguda diğer tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi %8,3, multinodüler guatr %8,3 ve tiroid kanseri %3) bulunmaktaydı. Olguların hikaye ve epikrizlerinden, çeşitli merkezlerde tiroide yönelik olarak en sık anti-tiroid ilaçların (%68,5) tercih edildiği öğrenildi. Uygulanan diğer tedaviler ise tiroidektomi (%14,3) ve radyoaktif iyot tedavisi (%10,7) idi.

Göz tutulumu süresi ortalama 12 ay (1-300) idi. Olguların çoğunda (%82,1) bilateral tutulum mevcuttu. Ortanca görme keskinliği 0,0 logMAR (0,0-1,8) olarak hesaplandı. Ortalama göz içi basıncı $16,5 \pm 2,9$ mmHg (10-32) olup 21 gözde (%6,3) glokom tespit edildi. Gözlerin %68'inde kapak retraksiyonu, %54,8'inde aşağı bakışta kapak gecikmesi, %6,9'unda lagofthalmus ve %2'sinde ptozis saptandı. Ortalama Hertel ekzoftalmometri ölçümü $20,3 \pm 3,2$ mm (14-30) olup, proptozis gözlerin %47'sinde mevcuttu. Kompresif optik nöropati %2 oranında görülürken, ciddi korneal tutulum hiçbir olguda saptanmadı.

Olgular diplopi yönünden sorgulandığında, en sık izlenen diplopi formu sabit olmayan diplopi (%8,3) iken, olguların %6,5'inde intermitan ve %2,4'ünde sürekli diplopi olduğu görüldü. Muayenede gözlerin %32,4'ünde hareket kısıtlılığı mevcutken sadece 12 olguda (%7,1) manifest kayma tespit edildi. Orbita BT veya MRG ile 119 olgunun 214 gözü (%69,9) değerlendirilmiş olup, bu gözlerin %63,6'sında EOK tutulumu ve proptozis birlikte görülürken, %20,8'inde sadece proptozis ve %2,7'sinde sadece EOK tutulumu vardı. Kas tutulumları

detaylandırıldığında, en sık etkilenen kasın inferior rektus kası (%89,6) olduğu görüldü. Onu sırasıyla medial rektus (%69,6), lateral rektus (%17,9) ve superior rektus (%15,1) kasları izlemekteydi.

Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, 197 gözde (%64,4) hafif, 103 gözde (%33,6) orta-ciddi ve 6 gözde (%2) ise ciddi tutulum izlendi (Tablo 3). Hastalık şiddetini etkileyen faktörler değerlendirilirken, ciddi tutulum görülen göz sayısı istatistiksel karşılaştırma için yetersiz olduğundan orta-ciddi tutulum olan gözlerle birleştirilerek analiz edildi. Univaryant analiz sonucunda cinsiyet, tiroid fonksiyonları ve tiroide yönelik tedaviler TO şiddeti ile ilişkili bulundu (Tablo 4). Ancak, multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece cinsiyetin TO şiddeti için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 5).

Yüz gözde (%32,6) aktif TO bulguları izlenirken, 206 gözde (%67,4) TO inaktif fazda idi (Tablo 3). Ortalama KAS $2,21 \pm 1,36$ olarak hesaplandı. Kapak ödemi (%80,7) ve konjonktival hiperemi (%52,6) olgularda en çok saptanan bulguları. Univaryant analiz sonucunda yaş ve TRAb düzeyi TO aktivitesi ile ilişkili bulundu (Tablo 6). Multivaryant lojistik regresyon analizi ile yine yaş ve TRAb düzeyinin TO aktivitesi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterildi (Tablo 7).

Hastaların %20'sine (34 olgu) göz bulguları için tedavi uygulandı. En çok uygulanan tedavi sistemik steroidler (%12) olup bunu orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin sülfat uygulaması (%1) izledi.

Sistemik steroidler 18 olguya oral, 3 olguya ise iv formda uygulandı. Tedavi uygulanan 21 olgudan 13'ü tedavisini tamamlayıp 3. ayda kontrole geldi. TO aktivitesi 11 olguda (%84,6) azalırken, 2 olguda (%15,4) değişmedi. Ortalama KAS,

Tablo 2. Klinik Aktivite Skorlaması (KAS)⁹

Glob üzerinde veya arkasında ağrı, baskı hissi
Yukarı, aşağı ve yan bakışlarda ağrı
Kapak ödemi
Kapak hiperemisi
Konjonktival enjeksiyon ($\geq 1/4$ kadrant)
Kemozis
Karinkül ödemi
Toplam Klinik Aktivite Skorlaması $\geq 3/7$ ise, tiroid oftalmopatinin aktif fazda olduğu düşünülür

Tablo 3. Göz bulgularının şiddeti ve aktivitesine göre olguların dağılımı

TO şiddeti	Aktif TO (KAS ≥ 3)		İnaktif TO (KAS < 3)		Toplam	
(EUGOGO)	Göz (n)	%	Göz (n)	%	Göz (n)	%
Hafif TO	35	11,4	162	53,0	197	64,4
Orta-ciddi TO	62	20,2	41	13,4	103	33,6
Ciddi TO	3	1,0	3	1,0	6	2
Toplam	100	32,6	206	67,4	306	100
EUGOGO: European Group on Graves Ophthalmopathy, KAS: Klinik Aktivite Skorlaması, TO: Tiroid oftalmopati						

tedavi öncesinde $4,19 \pm 1,16$ iken tedavi sonrasında $2,15 \pm 1,12$ 'ye geriledi. TO şiddeti ise, 6 olguda (%46) azalırken, 7 olguda (%54) değişmedi. Ortalama proptozis, tedavi öncesinde 21,0 mm (15-28) iken, tedavi sonrasında 20,0 mm'ye (13-26) geriledi.

Çift görme şikayeti olan ve EOK disfonksiyonu bulunan 3 olgunun 4 gözüne 20 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası 3. ay kontrolünde olgularda çift görme şikayetinde ve EOK hareket kısıtlılığında azalma gözlemlendi (Resim 1). Ortalama 6 ay (9-12) izlem sonunda hiçbir olguda radyasyona bağlı katarakt ya da retinopati görülmedi.

Sekiz olgunun 9 gözüne orbita dekompresyon cerrahisi yapıldı. Tüm olgulara iç-dış duvar (dengeli) dekompresyon uygulandı. Cerrahi öncesinde proptozis 25 mm (23-30) iken, cerrahi sonrasında 20 mm'ye (19-25) geriledi (Resim 2). Preoperatif ezotropyası olan olgularda cerrahi sonrasında kayma açısı ortalama 20 PD arttı ve diplopi kötüleşti.

Tartışma

Tiroid oftalmopati patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. İlk çok merkezli EUGOGO çalışmasında, olguların %33'ünün birinci derece akrabasında tiroid hastalığı olduğu rapor edilmiştir.⁸ Benzer şekilde, bizim olgularımızda bu oran %39,2 olarak bulunmuştur.

Graves hastalığı olan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşılmakta, hafif kapak retraksiyonu ve yumuşak doku tutulumundan, distiroid optik nöropati ve kornea perforasyonuna

kadar değişen spektrumda göz bulguları görülebilmektedir.⁸ Bizim çalışmamızda en sık klinik bulgu kapak retraksiyonu olup, proptozis ikinci sırada yer almaktaydı. Benzer şekilde, Sasim ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında da tiroid oftalmopati olgularında kapak retraksiyonu (%76) proptozisten (%58) daha fazla görülmekteydi. Lim ve ark.'nın¹¹ çalışmasında ise, proptozis (%65,5) en sık klinik bulgu olup, bunu sırasıyla kapak retraksiyonu (%53,4) ve EOK tutulumu (%8,6) izlemekteydi.

Kapak retraksiyonu ve proptozis kombinasyonu korneanın açıkta kalma olasılığını artırır. Sıkı bir inferior rektus kası normal koruyucu Bell fenomenini (gözün kapanması ile gözün yukarı hareketi) ortadan kaldırır. Lakrimal bezin inflamasyonu ise gözyaşı üretimini azaltarak durumu daha da ağırlaştırır. Sonuç olarak, bu olgularda kuru göz görülme insidansı topluma göre artmaktadır. Hastalarda kuru göz görme sekonder olarak punktat epitelyopatiden kornea perforasyonuna kadar değişen derecelerde korneal tutulumla rastlanabilir. Bu nedenle, hafif göz bulguları varlığında dahi lokal lubrikanlar korneanın korunması için önerilmelidir ve prezervanların neden olabileceği inflamasyon nedeniyle prezervansız damlalar tercih edilmelidir. Çalışmamızda, tüm hastalarımıza topikal suni gözyaşı ve jel başlandı ve hiçbir olgumuzda ciddi korneal tutulum saptanmadı.

Gözler hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında, çalışmamızda gözlerin büyük bir kısmında (%64,4) hafif tutulum mevcutken, ciddi tutulum nadiren (%2) görülmekteydi. Benzer şekilde, Tanda ve ark.'nın¹² çalışmasında da hafif tutulum yüksek

Tablo 4. Tiroid oftalmopatinin şiddetini etkileyen faktörler (Univaryant analiz)

Faktörler		Hafif TO	Ciddi TO	p değeri
Yaş (yıl)		41,72±11,22	43,32±14,64	0,317
Cinsiyet	Erkek	%34,5	%49,5	0,010
	Kadın	%65,5	%50,5	
Sigara		%54,8	%63,3	0,150
Ailede guatr		%41,1	%35,8	0,360
Tiroid fonksiyonları	Ötroidi	%59,9	%76,1	0,015
	Hipertroidi	%31,0	%19,3	
	Hipotroidi	%9,1	%4,6	
TRAb (U/L)		15 (1-420)	19 (1,6-400)	0,085
Tiroid tedavileri	Anti-tiroid ilaç	%69	%65,1	0,007
	Tiroidektomi	%11,2	%21,1	
	RAİ	%14,2	%4,6	
	Tiroidektomi+RAİ	%5,6	%9,2	
GH süre (ay)		18 (1-300)	20 (1-300)	0,888
TO süre (ay)		12 (1-300)	12 (1-300)	0,557

GH: Graves hastalığı, RAİ: radyoaktif iyot, TO: tiroid oftalmopati, TRAb: tiroid reseptör antikorları.

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U veya Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

p<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

oranda (%73,6) görülürken, ciddi tutulum nadirdi (%5,3). Sasim ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında da, hastalık sıklıkla (%64) hafif bulgularla ortaya çıkmaktaydı, ancak ciddi tutulum oranı daha yüksekti (%9). Prummel ve ark.⁸ ise, yürüttükleri çok merkezli EUGOGO çalışmasında %40 oranında hafif, %32 oranında orta-ciddi ve %28 oranında ciddi tutulum rapor etmişlerdi. Bu çalışmada ciddi tutulum oranının artmış olması EUGOGO merkezlerinin Avrupa'daki referans merkezleri olmasına ve bu nedenle daha komplike olgularla karşılaşılmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda, sadece erkek cinsiyet TO şiddeti için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Hafif TO'lu olguların %34,5'i erkek iken, ciddi olgularda bu oran %49,5'e yükseldi. Böylece kadın/erkek oranı hafif olgularda 1,9 iken, ciddi olgularda 1,0'a geriledi. Kendler ve ark.'nın¹³ çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık şiddeti ile erkek cinsiyet arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise erkek oranı ciddi olgularda hafif olgulara göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.^{12,14}

Tablo 5. Tiroid oftalmopatinin şiddetini etkileyen faktörler (Multivaryant lojistik regresyon analizi)

Faktörler	Odds oranı	Alt limit	Üst limit	p değeri
Cinsiyet	2,11	1,03	4,32	0,040
Sigara	1,95	0,91	4,16	0,085

p<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İnsanlarda, sigaranın da dahil olduğu bazı çevresel ksenobiyotiklere maruz kalmak genetik yatkınlığı olan bireylerde kendi proteinlerine olan toleransın kaybına neden olmaktadır.¹⁵ Bu da sigaranın hem Graves hastalığı hem de oftalmopati gelişiminde neden önemli bir risk faktörü olduğunu açıklamaktadır. Çeşitli çalışmalarda sigaranın oftalmopati gelişimini 2-10 kat arasında arttırdığı gösterilmiştir.^{10,14,16,17,18} Ayrıca, sigara kullanımının EOK hacmi¹⁹, optik nöropati gelişimi²⁰ ve TO şiddetini^{14,20} arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda da ciddi TO olgularında sigara alışkanlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir, ancak bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Günümüzde TO'nun otoimmün bir süreç olduğu kabul edilmektedir. İmmün sistem tiroide ve orbital dokuya ait ortak bir antijeni tanımaktadır. Orbitada bulunan fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir. Literatürde orbital fibroblastlarda TSH-R mRNA ekspresyonu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.^{2,3} Eğer gerçekten orbital TSH-R oftalmopatiden sorumlu ise, TRAb titrelerinin de bu tiroid ilişkili oftalmopatinin klinik bulguları ile bir dereceye kadar ilişkili olması beklenebilir. Değişik çalışmalarda TRAb düzeylerinin TO şiddeti ve/veya aktivitesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{4,5} Ancak otoimmün atak sona erdiğinde TRAb düzeyleri azalmasına rağmen, ciddi olgularda göz bulguları tamamen normale dönmez. Bu nedenle, bazı yazarlar TRAb düzeylerinin TO'nun şiddetiyle ilişkili olmadığını ancak aktivitesini gösterdiğini düşünmektedir.²¹ Bizim çalışmamızda

Tablo 6. Tiroid oftalmopatinin aktivitesini etkileyen faktörler (Univaryant analiz)

Faktörler		Aktif TO	İnaktif TO	p değeri
Yaş (yıl)		44,60±14,05	41,17±11,62	0,031
Cinsiyet	Erkek	%35	%42,2	0,225
	Kadın	%65	%57,8	
Sigara		%54	%59,7	0,343
Ailede guatr		%41,3	%35	0,293
Tiroid fonksiyonları	Ötroidi	%66	%65,5	0,735
	Hipertroidi	%25	%27,7	
	Hipotroidi	%9	%6,8	
Tiroid tedavileri	Anti-troid ilaç	%63	%69,9	0,147
	Tiroidektomi	%20	%12,1	
	RAİ	%8	%12,1	
	Tiroidektomi+RAİ	%9	%5,9	
TRAb (U/L)		35 (3-400)	15 (1-420)	0,000
GH süre (ay)		18 (1-300)	18 (1-300)	0,333
TO süre (ay)		9,5 (1-300)	12 (1-300)	0,622

GH: Graves hastalığı, RAİ: radyoaktif iyot, TO: tiroid oftalmopati, TRAb: tiroid reseptör antikörleri.

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U veya Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

p<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

da benzer şekilde aktif TO'lu olgularda daha yüksek TRAb düzeylerine rastlanmıştır.

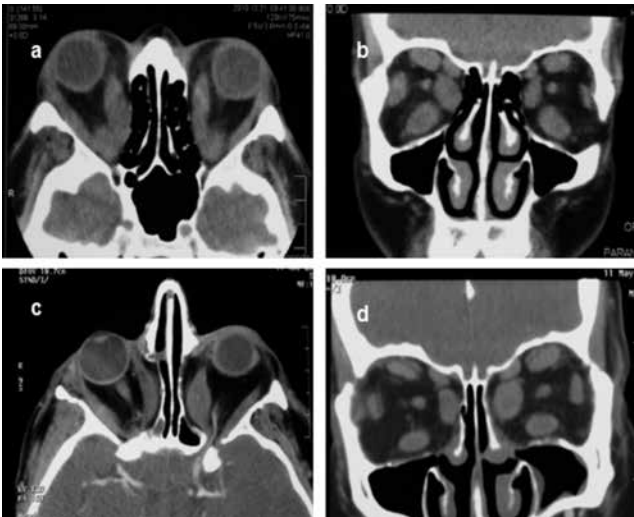
Çalışmamızda olguların %80'inde tedavisiz izlem uygulandı. Olguların yaklaşık %65'inde hafif TO bulguları izlenirken, kalan %15 olguya ise olguların tedaviyi istememeleri veya ek sistemik hastalıkları nedeniyle tedavi uygulanmamıştır.

Sistemik steroidler, aktif olgularda ilk basamak tedavidir. Sitokin salımının doğrudan inhibe ederler, böylece orbital fibroblastlardan glikozaminoglikan (GAG) sentezini azaltırlar. Kauppinen-Mäkelin ve ark.'nın²² çalışmasında iv veya oral steroid alan 33 olguda 3. ve 12. aylarda tedavi öncesine göre TO aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kahaly ve ark.'nın²³ çalışmasında ise, oral steroid alan 35 olgunun 18'inde (%51) ve iv steroid alan 35 olgunun 27'sinde (%77) 3. ayda TO şiddetinde ve aktivitesinde azalma olduğu rapor edilmiştir. Yine

Tablo 7. Tiroid oftalmopatinin aktivitesini etkileyen faktörler (Multivaryant lojistik regresyon analizi)				
Faktörler	Odds oranı	Alt limit	Üst limit	p değeri
Yaş (yıl)	1,03	1,00	1,06	0,012
TRAb (U/L)	1,01	1,00	1,00	0,017
p<0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.				



Resim 1. Orbital radyoterapi uygulanan olgunun tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası 3. aydaki görünümü (b)



Resim 2. Dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun preoperatif (a,b) ve postoperatif (c,d) orbita BT görüntüleri. Cerrahi sonrasında her iki gözde proptozisin gerilediği görülmektedir

Aktaran ve ark.'nın²⁴ çalışmasında oral steroid alan 27 olgunun 13'ünde (%48) ve iv steroid alan 25 olgunun 18'inde (%72) 3. ayda TO şiddetinde ve aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sistemik steroid tedavisi uygulanan 21 olgudan tedavi sonrasında kontrollerine gelen 13 olgu değerlendirildiğinde, hastalık şiddetinin olguların %46'sında, hastalık aktivitesinin ise olguların %84,6'sında azaldığı görüldü. Olgularımızın çoğunda oral steroidler tercih edilmiş olduğu için, çalışmamızda steroid tedavisi sonrasında oftalmopati şiddetinde görülen azalma oranı bahsedilen çalışmalardaki oral steroid tedavisi sonuçlarıyla benzerdi.

Tiroid oftalmopatide uygulanan bir diğer tedavi yöntemi ise orbital radyoterapidir. Orbital radyoterapinin tedavide tercih edilmesinin nedeni genel anti inflamatuvar etkileri yanında orbitayı infiltre eden lenfositlerin yüksek radyosensitiviteye sahip olmalarıdır.²⁵ Ayrıca OR, orbita fibroblastlarından GAG üretimini de baskılamaktadır.²⁶ Tedavinin asıl faydası bozulmuş göz hareketleri üzerindedir. Mourits ve ark.'nın²⁷ çalışmasında 20 Gy ERT yapılan 30 olgunun 18'inde (%60) 6. ayda EOK hareket kısıtlılığında ve diplopide azalma olduğu rapor edilmiştir. Aynı şekilde, Prummel ve ark.'nın²⁸ çalışmasında da 20 Gy ERT yapılan 44 olgunun 23'ünde (%57,5) 12. ayda EOK hareket kısıtlılığında ve diplopide azalma olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmada da tedavi grubu ile kontrol grubu arasında tedavi cevabı açısından anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Gorman ve ark.'nın²⁹ çalışmasında ise, 21 olgunun birer gözüne 20 Gy ERT uygulanmış, göz bulgularında kısmi düzelleme olmakla birlikte 6. ayda tedavi cevabı açısından tedavi uygulanmayan gözlerle anlamlı fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise, 3 olguya 20 Gy ERT uygulanmış ve 6. ay kontrolünde hareket kısıtlılığında ve diplopide belirgin azalma olduğu görülmüştür. Orbital radyoterapi, genellikle iyi tolere edilir ve güvenlidir. Lakrimal bez hasarına bağlı olarak kuru göz riski artar. Katarakt olası bir komplikasyondur, ancak dozun düşük olması bu riski azaltmaktadır. Radyasyon retinopatisi ise son derece nadirdir. Çalışmamızda, 20 Gy ERT 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde verilmiş olup hiçbir olguda radyasyona bağlı katarakt ya da retinopati görülmemiştir.

Tıbbi tedaviye kısmi yanıt veren ya da yanıtız, görmeyi tehdit eden TO'lu olgularda acil cerrahi tedavi gereklidir. Diğer tüm cerrahi tedaviler ise inflamasyon bulgularının yerini fibrozisin aldığı ve sistemik steroidlerin ya da orbital radyoterapinin artık etkili olmadığı kronik fazda uygulanır. Eğer orbita dekompresyonu endikasyonu varsa, bu diğer cerrahi girişimlerden önce yapılmalıdır. En sık uygulanan orbita dekompresyon cerrahisi iç-dış duvar (dengeli) dekompresyondur. Shepard ve ark.'nın³⁰ iç-dış duvar dekompresyonu yaptığı 11 olgunun 18 gözünde proptozis ortalama 4,6 mm gerilemiştir. Yine, Graham ve ark.'nın³¹ iç-dış duvar dekompresyonu yaptığı 40 olgunun 63 gözünde proptozis ortalama 4,1 mm gerilemiştir. Benzer şekilde, Sellari-Franceschini ve ark.'nın³² iç-dış duvar dekompresyonu yaptığı 140 olguda proptozis ortalama 5,3 mm azalmıştır. Bizim çalışmamızda da, 8 olgunun 9 gözüne iç-dış duvar dekompresyonu uygulandı. Cerrahi sonrasında literatürle uyumlu olarak proptozis ortalama 5,0 mm geriledi.

Dekompresyon cerrahisinin en önemli yan etkilerinden biri diplopidir. Cerrahi sonrasında, preoperatif EOK disfonksiyonu olan hastalarda normal göz hareketlerine sahip olan hastalara oranla daha sık diplopi görülür.³³ Shepard ve ark.'nın³⁰ çalışmasında 11 olgunun 2'sinde, Graham ve ark.'nın³¹ çalışmasında ise 40 olgunun 4'ünde postoperatif dönemde diplopi geliştiği rapor edilmiştir. Yine, Sellari-Franceschini ve ark.'nın³² çalışmasında da olguların %20'sinde postoperatif dönemde diplopi geliştiği ya da varolan diplopinin kötüleştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da cerrahi öncesinde ezotropeya ve diplopisi olan 2 olguda postoperatif dönemde kayma açısı arttı ve diplopi kötüleşti.

Dekompresyon cerrahisi geçiren hastalarda diplopinin düzeltilmesi daha zordur. Cerrahi nedeniyle orbita içeriğinin genişlemesi EOK yollarının değişmesine yol açar. Diplopi tedavisinde geçici olarak tek göz kapatılabilir veya prizmalar kullanılabilir. Ancak bu olgularda kesin çözüm şaşılık cerrahisidir. Şaşılık cerrahisindeki temel görüş fibrotik oküler kasların geriletilmesidir. Dekompresyon cerrahisi sonrasında diplopisi artan iki olgumuza şaşılık cerrahisi önerilmiş ancak hastalar tedaviyi reddetmiştir.

Tiroid oftalmopatiye genellikle hafif göz bulguları görülmektedir. Bu nedenle olguların çoğunda izlem önerilmektedir. Aktif fazda en sık uygulanan tedavi yöntemi sistemik steroid tedavisidir. Az sayıda olguya görmeyi tehdit eden ciddi göz bulguları varlığında orbita dekompresyon cerrahisi gerekli olmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar

Hasta Onayı: (+)

Konsept: Kaan Gündüz

Dizayn: Kaan Gündüz

Veri Toplama veya İşleme: Esra Savku, Kaan Gündüz

Analiz veya Yorumlama: Esra Savku, Kaan Gündüz

Literatür Arama: Esra Savku, Kaan Gündüz

Yazan: Esra Savku

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir

Kaynaklar

- Cozma I, Cozma LS, Boyce RL, Ludgate ME, Lazarus JH, Lane CM. Variation in thyroid status in patients with Graves' orbitopathy. *Acta Endo. (Buc)* 2009;5:191-198.
- Spitzweg C, Joba W, Hunt N, Heufelder AE. Analysis of human thyrotropin receptor gene expression and immunoreactivity in human orbital tissue. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:599-607.
- Crisp MS, Lane C, Halliwell M, Wynford-Thomas D, Ludgate M. Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2003-2005.
- Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M. Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7:198-203.
- Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2123-2131.
- Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-1738.
- Bartolena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-78.
- Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:491-495.
- Bartolena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273-285.
- Sasim IV, Berendschot TT, van Isterdael C, Mourits MP. Planning health care for patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1315-1321.
- Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2008;18:1297-1301.
- Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartolena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1443-1449.
- Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:197-201.
- Lee JH, Lee SY, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24: 267-273.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:153-161.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269:479-482.
- Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295:634-635.
- Keltner JL. Is Graves' ophthalmopathy a preventable disease? *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1106-1107.
- Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011;21:177-181.
- Wang YJ, He WM. Clinical analysis of 403 cases of thyroid associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2013;49:685-690.
- Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:267-271.
- Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:316-321.
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5234-5240.

24. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:45-51.
25. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Rocchi R, Cartei F, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1998;8:439-441.
26. Kahaly G, Beyer J. Immunosuppressant therapy of thyroid eye disease. *Klin Wochenschr.* 1988;66:1049-1059.
27. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2000;355:1505-1509.
28. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 15-20.
29. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmol.* 2001;108:1523-1534.
30. Shepard KG, Levin PS, Terris DJ. Balanced orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Laryngoscope* 1998;108:1648-1653.
31. Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope.* 2003;113:1206-1209.
32. Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, Nardi M, Mazzeo S, Bartalena L, Mazzi B, Tanda ML, Marcocci C, Pinchera A. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:185-189.
33. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT, Truong TV, Osborn DR. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997;13:153-160.