

Graves Oftalmopatisi

Graves' Ophthalmopathy

Dr. Şenay ARIKAN,^a
Dr. Mithat BAHÇEÇİ^a

^aEndokrinoloji BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 18.10.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şenay ARIKAN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji BD, DİYARBAKIR
sarikan@dicle.edu.tr

ÖZET Graves oftalmopatisi (GO) tiroid hastalığı olsun olmasın gözü etkileyen otoimmün inflamatuvar bir bozukluktur. Tiroid göz hastalığı ya da tiroid ile ilişkili oftalmopati olarak da bilinir. Graves hastalığı ile yakın ilişkili olsa da göz bulguları tiroid disfonksiyonundan bağımsız olabilir. Göz bulguları tiroid hastalığından önce, tiroid hastalığı sırasında ya da tiroid hastalığından sonra ortaya çıkabilir. Tiroid hastalığı olmadan oluşursa ötiroid Graves hastalığı olarak isimlendirilmektedir. Graves'li hastaların %5'inden daha azında şiddetli oftalmopati gelişmektedir. Kadınları erkeklerden daha fazla etkilemektedir. Fakat genellikle erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Genetik eğilim, yaş ve cinsiyet önlenemeyen risk faktörleri iken sigara, tiroid disfonksiyonu, radyoaktif iyot tedavisi önlenabilir risk faktörleridir. Gerçek mekanizma halen kesin olarak bilinmemektedir. Ortak bir otoantijenin lenfositleri aktive ederek ekstraoküler kas dokusunu ve diğer orbital dokuları infiltre ettiği ve inflamasyonla bu dokularda şişmelere neden olduğu düşünülmektedir. Tiroid stimüle edici hormon reseptör (TSHR) ortak bir antigen olup, orbital yağ ve bağ dokusunda bulunmaktadır. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörü de diğer bir yeni otoantijen adayı olup GO gelişiminde önemlidir. Lenfositler, plazma hücreleri ve mastositler tarafından bağ dokusunda bir inflamasyon başlatılır. Ayrıca fibroblast ve preadipozitler tarafından lipogenez indüklenir ve yağ depolanması yüzünden orbital volüm artar. Orbital dokudaki lenfosit infiltrasyonu tümör nekrozis faktor- α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) ve interleukin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınmasına neden olur. Fibroblastlar sitokinler tarafından uyarılarak, hiyaluronik asit ve glukozaminoglikan sekrete ederler. Böylece ozmotik hasar ile kaslarda ödem ve proptosis daha sonra da kas liflerinde fibrozise neden olurlar. Klasik bulgular gözkapığında retraksiyon, proptosis, okuler injeksiyon, korneal ülserler kemozis, ekstraoküler kaslarda infiltrasyon ve fibrozisdir. GO'de tedavi kişiye özgü olmalı ve eşzamanlı bulunan tiroid hastalığının kontrolü ile başlamalıdır. Hafif semptomlar kendi kendine geçebilirse de gözkapığı ve görme fonksiyonlarını düzeltmek için medikal tedavi gerekebilir. Yaklaşık %10 hastada sistemik glukokortikoidler, siklosporin ya da orbital radyoterapi gibi daha ileri tedaviler gerekir. Orbital dekompresyon cerrahisi görme kaybı tehlikesi olan veya medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlar için saklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Graves Hastalığı; Graves oftalmopati

ABSTRACT Graves ophthalmopathy (GO) is an autoimmune inflammatory disorder affecting the orbit, with or without thyroid disorder. GO is also known as thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopathy. It is closely associated with Graves' disease, but, ocular findings may occur independently from thyroid dysfunction. The eye findings associated with Graves' disease can occur before, during, or long after the thyroid disease. When the eye disease occurs in the absence of thyroid disease, it's called euthyroid Graves' disease. Fewer than 5% of patients with Graves' disease experience severe ophthalmopathy. GO may affect women more frequently than men. But, severe cases of GO occur more often in men than in women. Genetic susceptibility, age, and gender are non-preventable risk factors, but cigarette smoking, thyroid dysfunction, and radioactive iodine treatment are preventable risk factors. The exact mechanism of GO remains still unknown. A shared autoantigen activates lymphocytes which infiltrate extraocular muscle tissue and other orbital tissues, producing inflammation and causing the tissues to swell. The thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) is a shared antigen found in orbital fat and connective tissue. The insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1) is a newer candidate autoantigen that may be important in GO. There is an infiltration of the orbital connective tissue by lymphocytes, plasmocytes and mastocytes. There is also an induction of the lipogenesis by fibroblasts and preadipocytes, which causes orbital volume enlargement due to fat deposition. Lymphocytic infiltration of the orbital tissue causes a release of cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) and interleukin 6 (IL-6). The cytokines activate previously fibroblasts to secrete hyaluronic acid, a glycosaminoglycan. The osmotic damage results in muscle edema, leading to proptosis, subsequent fibrosis of muscle fibers. The classic signs are eyelid retraction, proptosis, ocular injection, chemosis, corneal ulcers, extraocular muscle infiltration and fibrosis. Management in GO must be individualized and began with control of the concomitant thyroid disease. Mild symptoms may completely self-resolve, but treatment may be necessary to restore eyelid function and correct vision. In approximately 10% of cases further therapy is required, such as systemic glucocorticoids, cyclosporine or orbital radiotherapy. Surgical orbital decompression is reserved for those patients in which vision is threatened or failure of medical management.

Key Words: Graves disease; Graves ophthalmopathy

Graves hastalığının ekstratiroidal önemli tanı kriterlerinden biri olan Graves oftalmopatisi (GO) “Graves orbitopatisi, Tiroid ile ilişkili oftalmopati, Tiroid göz hastalığı, Endokrin orbitopati” olarak da isimlendirilmektedir.^{1,2} Otoimmün nedenlerle oluştuğu eskiden beri bilinmesine rağmen patogenezi çok iyi anlaşılammıştır. Major patolojik bulgu ekstraokuler kaslarda genişleme, ödem ve retrobulber dokuda fibrozis ve adipoz doku artışıdır.³ Tedavisi zor olup endokrinoloji ve göz uzmanlarının yakın işbirliğini gerektirir.

OFTALMOPATİNİN SIKLIĞI NEDİR?

Gravesli hastaların %10-50'sinde klinik olarak oftalmopati bulunurken,⁴ görüntüleme teknikleri kullanıldığında yaklaşık %100'nde saptanabilir.⁵ Klinik oftalmopatisi bulunmayanların %40'ında ileride GO gelişir.⁶ Her zaman tirotoksik olmayabilir. %20'si ötiroiddir ve “ötiroid Graves' hastalığı ya da oftalmik Graves” olarak isimlendirilir. Biyokimyasal ve klinik olarak ötiroid hastalarda graves oftalmopatisinin bulunmasına denir.⁷

Graves hastalarında GO hipertiroididen önce, hipertiroidi sırasında ya da daha sonradan gelişebilir.⁸ Bilateral ya da unilateral olabilir. Bir gözde daha fazla etkilenme olabilir. Genelde kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Ancak %2-5'i şiddetli seyrederek.⁷ Otoantikorlar olan antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz pozitifdir. Ancak en önemli otoantikorlardan biri TSH-reseptör antikoru (TSHR-ab)'dur.⁹ İlginç olarak tirotoksikozun şiddeti ile oftalmopati arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak TSHR-ab ne kadar fazla ise oftalmopatinin o kadar şiddetli seyrettiği kanıtlanmıştır.¹⁰

GENETİK PREDISPOZİSYON OLABİLİR Mİ?

HLA B8 ve HLA DR3 taşıyanlarda daha sık görüldüğü iddia edilse de tam olarak çalışmalarla kanıtlanmamıştır.¹¹ Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha sık görülür. Poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir.

OFTALMOPATİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ NELERDİR?

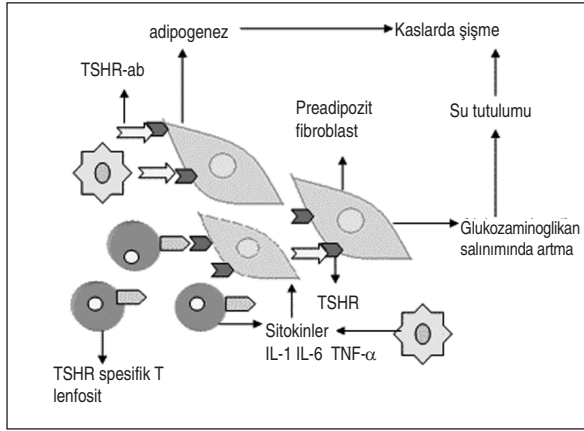
Şiddetli oftalmopati hastaların %2-5'inde gelişir. Özellikle 3-5. dekattaki kadınlar etkilenmektedir.

Ortalama ortaya çıkma yaşı 45'dir. Kadınlarda erkeklere göre bazı serilerde 2-5 kat, bazı serilerde ise 10 kat fazla görülmektedir.¹² Kadınlarda prevalans %2.5, erkeklerde %0.23'dür.¹³ Ancak klinik tablo erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Yaşlanma ile hastalığın şiddeti artış göstermektedir.¹⁴ Oftalmopati hastaların %3'ünde alttaki etken yine bir otoimmün hastalık olan Hashimoto tiroididir.¹⁵

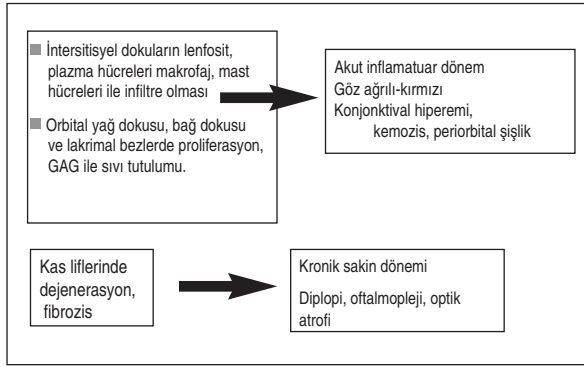
Diğer risk faktörleri uzun süreli kontrolsüz hipertiroidizm, radyoaktif iyot tedavisi (RAI), stres, tedavi öncesi triiyodotironin (T3) yüksekliği ve sigara kullanımıdır.¹⁶ RAI tedavisi önemli risk faktörlerinden biridir. Bir çalışmada 114 hasta 2 yıl takip edildiğinde %23.6 hastada oftalmopati geliştiği veya ilerlediği gösterilmiştir.^{17,18} RAI tedavisinden sonra oftalmopatinin kötüleşmesinin sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen tiroid antijen salınımında artışa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁹ TSHR-ab de artışa yol açabilir. Sigara çok önemli ve önlenemez bir risk faktörü olup GO riskini 7 kat artırdığı unutulmamalıdır.²⁰⁻²³ Hastalara mutlaka sigarayı bırakmaları öğütlenmeli profesyonel yardım alması sağlanmalıdır. Sigaranın GO'ni nasıl kötüleştirdiği tam olarak açıklanamasa da oluşan hipoksik ortam ve serbest oksijen radikallerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ Sigara yalnızca GO için bir risk faktörü değil aynı zamanda tedavinin etkinliğini de azaltan bir faktördür.²⁵

OFTALMOPATİNİN PATOGENEZİ:

Tiroid dokusu ile ortak bir antijenin inflamatuvar süreci başlattığı bilinmektedir.²⁶ Çeşitli proteinler suçlansa da en önemli ortak otoantijenin TSHR'ü olduğu kabul edilmektedir.²⁷ Orbitadaki fibroblast, adipozit ve kaslarda TSHR'nün eksprese olduğu ve TSHR'ne ait mRNA bulunduğu gösterilmiştir.²⁸ TSHR-ab'ı TSHR'ne bağlanarak fibroblast proliferasyonunu başlatır (Şekil 1).²⁹ Fibroblastlardan glukozaminoglikan sentezi başlar. Glukozaminoglikanlar (GAG) su tutarak ödem gelişimine neden olur. Ayrıca preadipozit fibroblastlar da adipozitelere döner.³⁰ Burada peroksizom proliferator-aktive reseptör gama (PPAR-γ) aktivasyonu da önemlidir.³¹ Fibroblast proliferasyonunda ikinci önemli mekanizma, dolayısıyla TSHR'ne sensitize olmuş Th1 ve Th2 lenfositlerdir. Bu lenfositlerden salınan IL-1, IL-6 ve



ŞEKİL 1: Graves oftalmopatisinde patojenez



ŞEKİL 2: Graves oftalmopatisinde patojenez ve klinik bulgular

interferon gibi sitokinlerin etkisi ile fibroblast proliferasyonu uyarılır.³² GAG üretimi artar. Orbital fibroblast kültürlerinde hem fibroblast hem de tirozot tarafından üretilen IL-6'nın TSHR ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.³⁴ Ayrıca B lenfositler de ortama gelerek TSHR-ab'leri üretebilir. TSHR-ab ile ilgili humoral immunitenin artışı, selluler immunitenin artışı ile lokal sitokin sekresyonundaki artışın patojenezde daha önemli olduğu düşünülmektedir.³⁴

Aslında temel patoloji retrobulber alanda yağ ve bağ dokusu artışı ve ekstraokuler kaslarda genişlemedir.³³ Hastalığın erken dönemlerinde lenfosit infiltrasyonu, inflamasyon ve fibroblast proliferasyonu görülür (Şekil 2). Fibroblastlardan GAG olan hiyaluronik asit ve kondroidinsülfat salgılanır. Hidrofilik maddeler olduklarından interstisyel alanda ödeme neden olurlar.³⁴ Orbitadaki

lenfositlerden salınan interferon ve sitokinlerin etkisi ile fibroblastlardan salınan glukozaminoglikanlar hücre dışı matrikste birikerek ekstraokuler kasları şişirir. Ekstraokuler kaslarda glukozaminoglikan birikerek kas hacmini 8 kat artırır. Çeşitli sitokinlerin etkisi ile T lenfositler, B lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri ortama çekilir.³⁵⁻³⁷ Hem CD4+ hem de CD8+ lenfositler ortamda bulunabilir. Retroorbital T hücre klonları IL-2, interferon γ (IFN- γ) ve TNF- α üretirler. Preadipozit kültürlerinde TSHR ekspresyonu ile adipogenez artışı paraleldir. Preadipozitlerden adipozit farklılaşması artar. Fakat IFN- γ , transforme edici büyüme faktör beta (TGF β) ve TNF- α gibi sitokinlerin ise hem preadipozitlerden adipozit farklılaşmasını, hem de TSHR ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir.³⁴ Ancak IFN- γ ya da leukoregulin ile orbital fibroblastlardan hiyaluronik asit sentezinde artış olduğu da gözlenmiştir.

PPAR- γ aktivasyonu retrobulber dokudaki adipozite artışında önemlidir. PPAR- γ aktivasyonu yapan rosiglitazonun orbital fibroblast kültürlerinde adipogenez ve TSHR ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Graves hastalığındaki ile aynı endojen ligandı stimule ettiği zannedilmektedir.³⁴ Ayrıca GO'li hastalarda leptin ve adiponektin mRNA düzeyleri normal kişilerden yüksek bulunmuştur. Diğer bir otoantijen olan insulin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) reseptörüne karşı gelişen antikorlar (IgG) da patojenezde sorumlu tutulan diğer faktörlerden biridir.³⁸

Akut inflamatuvar dönemde göz ağrılı ve kırmızıdır. Konjonktival hiperemi, kemozis, periorbital şişlik dikkat çeker. İntraorbital basınç artar, gözde venöz konjesyon meydana gelir, optik diskte ödem oluşur. Optik sinirde kompresyona neden olabilir.³⁴

Orbita arkasında fibroblastik bağ dokusu, yağ dokusu, ekstraokuler kas kitlesindeki artış orbita volumunu artırır. Orbital volumun artması venöz dönüşü azaltır. İntraorbital basınç artar. Periorbital ödem gelişir.³⁹ Konjonktival enjeksiyon, kemozis gelişir. Lakrimal bezler de tutulabilir. Göz kurur. Göz kapağının tam kapanmaması göz kurumasını artırır, keratit gelişir. Daha ileri dönemde optik sinir hasarı görülebilir.

Hastalık ilerlediğinde inflamasyon azalır, kaslarda fibrozis meydana gelir. Orbital kasların fonksiyonları daha da etkilenir. Medial ve inferior rektus kasları daha sık tutulur.⁴⁰ Yama tarzında lenfosit infiltrasyonu vardır.

PATOGENEZDE ORTAK ROL OYNAYAN ORTAK OTOANTİJENLER NELERDİR?

En iyi bilineni TSH reseptör antijenidir. İkinci en çok suçlanan antijen IGF-1 reseptörüdür. 64Kd protein, 23 kDa protein, Mitokondrial suksinat dehidrogenaz, ısı şok proteinleri diğer otoantijenlerdir.^{34,38,41}

OFTALMOPATİ NASIL SINIFLANDIRILIR?

Amerikan Tiroid Birliğinin 1997’de ileri sürdüğü Graves Oftalmopatisi sınıflandırması pratikte sık olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).⁴²

NO SPECS (a:hafif-b:orta-c:ciddi)

Klinik aktivite skorlaması (Clinical activity score=CAS).⁴³

Her bir özellik için 1 puan verilir.

Ağrı: Göz küresinin arkasında son 4 haftadır devam eden ağrı, baskı hissi

Kızarıklık: Göz kapaklarında kızarıklık; konjunktivada diffüz kızarıklık, en azından bir kadranı kaplaması

Şişlik: Göz kapaklarında şişlik; kemozis; şişmiş karunkül; 1-3 ay süre içinde 2 mm ya da daha fazla proptosisde artış

Bozulan fonksiyonlar: 1-3 aylık periyotta 5 derece ya da daha fazla göz hareketlerinde azalma; 1-3 ay içinde görme keskinliğinde azalma.

TABLO 1: Graves oftalmopatisinin sınıflaması.

0	Semptom-bulgu yok
1	Şikayet yok, üst göz kapağında spazm var, göz açıklığı artmış
2	Periorbital yumuşak dokuda şişme
3	Proptozis (egzoftalmus)
4	Ekstraokuler göz adalesi tutulumu
5	Kornea tutulumu
6	Optik sinir tutulumu, görme kaybı

OPTALMOPATİNİN SEMPTOM VE BULGULARI NELERDİR?

Gözde rahatsızlık hissi, gözde yabancı cisim adeta kum varmış duygusu, fotofobi, gözyaşında artma ya da kurulukta artma en sık yakınılan şikayetlerdir. Egzoftalmi varsa bu şikayetler soğuk ve rüzgar ile daha da artar. Bazen egzoftalmi tek taraflı olabilir. Göz arkasında basınç hissi ve ağrı olabilir. Lagofthalmus yani uykuda göz kapağının tam olarak kapanmaması meydana gelebilir.¹

Kapak hareketlerinde gecikme, bulanık görme, oftalmopleji gelişirse diplopi, renkli görmede azalma, optik nöropatide santral görme kaybı, proptozis ilerlediğinde korneada ülserasyon ve infeksiyon olabilir. Konverjans kusuru ekstraokuler kas güçsüzlüğünün bir bulgusudur. Özellikle yukarı ve lateral bakışta kısıtlılık dikkati çeker.

SPASTİK YA DA NONİNİLTRATİF OFTALMOPATİ

Belirtileri şunlardır:

- Canlı bakış
- Kapak hareketlerinde gecikme
- Göz kırpmada azalma
- Göz açıklığının artması
- Egzoftalmus bulunmaması

MEKANİK YA DA İNFİLTRATİF OFTALMOPATİ

Belirtileri şunlardır:

- Proptozis
- Oftalmopleji
- Konjestif bulgular: Kemozis, konjunktivit, periorbital ödem
- Komplikasyon: Kornea ülseri, optik nöropati, optik atrofi

a. Göz kapağında retraksiyon: Normal koşullarda üst göz kapağı limbusun 2 mm altında durur, alt göz kapağı alt limbusa kadar gelir. Aşağı bakıştan yukarı doğru giderken artan göz kapağı retraksiyonu olabilir. “Dalrymple belirtisi” primer bakışta göz kapağı retraksiyonuna denilir. “Kocher belirtisi” ise gözlerin açılmış korku dolu ifadesine denilmektedir.

Farklı mekanizmalar göz kapağında retraksiyondan sorumludur. Levator kasında kontraksiyon

rektus kasında fibrozis, sempatik stimulusya bağı Mülller kaslarının aşırı faaliyeti, inferior rektus kası fibrozisi nedeniyle levator-superior rektus kasının aşırı faaliyeti göz kapağında retraksiyona yol açar.

b. "Lid lag" ya da "Von Graefe belirtisi": Aşağı bakışta üst göz kapağının gecikmiş inişi, göz kapağının kendini toparlayamamasıdır.

c. Periorbital ödem: Periorbital bölge ve göz kapağında şişlik, konjonktival hiperemi bulunur.

d. Kemozis: Alt göz kapağının mukokutanöz birleşme yeri üzerinden sarkan bollaşmış konjonktivaya ait küçük katlanmadır. Ağır vakalarda konjonktiva göz kapağından dışarı sarkar. Karunkül ve konjonktivada ödem, okular enjeksiyon eşlik eder.

e. Keratokonjonktivitis sikka: Lakrimal bezlerin infiltrasyonu nedeniyle oluşur.

f. Superior limbik keratokonjonktivit: Superior tarsal konjonktivada papillalar, superior bulber konjonktiva hiperemisi, limbusda papiller hipertrofi, punktat epitelyopati, superior korneada flamanlar vardır.

g. Proptosis: Tek taraflı da olabilir. %70'i kalıcıdır. En önemli komplikasyonu açıkta kalma keratopatisi, korneal ülser ve endoftalmidir.

h. Oftalmopleji: Diplopi hastaların yarısında kalıcıdır. İnférieur rektus kasının basısı ile yukarı bakışta göz içi basıncı artar.

Kusurlu elevasyon: İnférieur rektus kası fibrozisini,

Kusurlu abduksiyon: Medial rektus kası fibrozisini,

Kusurlu depresyon: Superior rektus kası fibrozisini,

Kusurlu adduksiyon: Lateral rektus kası fibrozisini düşündürür.

Burada önemli nokta kaslarda inflamasyon ve fibrozis gelişimidir, kas güçsüzlüğü değildir.

1. Optik nöropati: Proptosis ve konjesyona uğramış veya genişlemiş rektus kaslarının orbita apeksi seviyesinde doğrudan optik sinire veya besleyen damarlara baskı yapması sonucunda gelişir ve %5'ni etkiler. Kırmızı yeşil renk değerlendir-

mesi bozulur, santral görme kaybı olur. Görme keskinliği azalır. Görme alanı bozulur. Primer açık açılı glokom ile karışır.

OFTALMOPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ NASIL YAPILIR?

Bu değerlendirme için şu işlemler gerekir:⁴⁴

- Tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH)
- AntiTPO
- Antitiroglobulin
- TSHR-ab
- Total glukozaminoglikan, serumda ya da idrarda artışı önemlidir
- Aktivite değerlendirilmesinde oktreoskan yapılabilir
- Radyolojik görüntüleme:

Orbital MR: Retroorbital yağ miktarı değerlendirilebilir.

Orbital BT: Orbitanın kemiksel yapılarını göstermede daha yararlıdır. Hem orbital yağ içeriğini hem de ekstraokuler kaslarda genişlemeyi gösterebilir.

Orbital ultrasonografi ile ekstraokuler kaslardaki genişlemeler gösterilebilir.

■ Görme alanı, intraorbital basınç ölçümü, evoke potansiyeller değerlendirilir.

■ Egzoftalmi egzoftalmometre ile ölçülür. Sıklıkla Hertel ya da basitçe Leudde egzoftalmometre ölçümleri kullanılır. Afrika kökenlilerde 22 mm, Asyalılarda 18 mm, bizim popülasyonumuzda 20 mm sınır kabul edilebilir. Normalde iki göz arasında 1 mm fark olabilir.

2-4 mm artış hafif,

5-7 mm artış orta,

8 mm ve üzeri artış ciddi hastalığı düşündürür.

AYIRICI TANIDA HANGİ HASTALIKLAR AKLA GELMELİDİR?

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır:

- Orbita tümörleri
- Orbitanın psödotümörü

- Glioma
- Metastatik tümörler
- Lenfoma
- Orbitanın gelişme anormallikleri
- Paget
- Fibröz displazi
- Meninjioma
- Lakrimal tümörler
- Nazofarenks ca
- Orbita hematomu
- Subaraknoid kanama
- Subdural hematom
- Karotis-kavernöz sinüs fistülü
- Karotis anevrizması
- Kavernöz sinüs trombozu
- Granulomatöz hastalık
- Selülit
- Histiyositozis
- Hipofiz adenomu
- Cushing hastalığı
- Akromegali
- Arteritis
- Trişinozis
- Multifokal fibroskleroz
- KOAH
- Dejeneratif myopi

OFTALMOPATİ TEDAVİSİ: HANGİ HASTAYA HANGİ TEDAVİYİ SEÇELİM

Tedavi semptom ve bulguların şiddetine göre değişir.^{44,45} Hafif kapak retraksiyonu olan birçok hasta tedaviye ihtiyaç duymaz, %50'si kendiliğinden düzelebilir. Hasta gözlerindeki şekil bozukluğu nedeniyle çok kaygılıdır. Hastanın kaygılarını gidermek ancak asla tümüyle düzeleceğine dair garanti vermemek daha doğru bir davranıştır.⁴⁴ Hızla ötiroidizm sağlanmalıdır. Endokrinolog ve göz doktoru işbirliği gerekir. Metilsellülozlu (%1) göz damlaları, koyu renkli gözlük kullanılması tavsiye edilir.

Minimal periorbital ödem varsa yüksek yastıkla yatmak ve diüretik tedavi semptomları düzeltebilir. Diplopi varsa prizma ile düzeltmek gerekebilir. Tedavinin olmazsa olmaz koşulu sigarayı bırakmaktır. Logoftalmus varsa uyku sırasında gözlerin bantlanması göz kurumasını engeller. Örneğin açık kalma keratopatisi gibi daha şiddetli klinik bulgular varsa cerrahi ön planda düşünülebilir.

Hastalık daha ciddi ve ilerliyorsa glukokortikoid tedavi oral yoldan 60-120 mg/gün ya da intravenöz yolla yüksek doz pulse tedavi uygulanabilir. Eksternal radyoterapi ve siklosporin ile immun-supresif tedavi denenebilir. Eksternal radyoterapinin etkinliği konusunda halen şüpheler mevcut olsa da hastalığın aktif olduğu erken dönemlerde yararlıdır. Oktreotid diğer bir tedavi ajanıdır. Bu ilaçların endikasyonları kesin sınırlarla ayrılmamıştır. Kombine tedaviler örneğin steroid ve siklosporin kombinasyonu denenebilir. Orbital dekompresyon gerekirse cerrahi tedavi yapılır.

GLUKOKORTİKOIDLER:

Antiinflamatuvar ve immunomodulatör etkileri nedeniyle GO'inde kullanılmaktadırlar.⁴⁶⁻⁴⁹ Periorbital ve konjonktival inflamasyonu geriletirler. Fibroblastlarda glukozaminoglikan sentez ve salınımını inhibe ederler. Etkisi çabuk başlar, semptomlar hızla düzelir. Hastaların %50-70'inde etkilidirler. Ağrı, injeksiyon, konjonktiva ödemi, yumuşak doku inflamasyonunda ve kompresyona bağlı optik nöropatide hızlı iyileşme sağlarken propitozis ve oftalmoplejide iyileşme daha azdır. Ancak hafif GO'de endike değildirler. Önceden RAI tedavisi almış ise verilebilir. Oral, pulse, retrookuler, subkonjonktival enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Ancak küçük çaplı bir çalışmada intravenöz glukokortikoid tedavisinin oral glukokortikoid tedavilerinden daha üstün olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁷

Prednizon 60-140 mg (1-1.5 mg/kg/gün) oral yoldan 2-4 hafta verilir. 2-4 haftada bir 2.5-10 mg azaltılır, tedaviye en az 8-12 hafta devam edilir. Diğer bir tedavi protokolu total 4-6 g pulse steroid verilmesidir. Hastalar hepatotoksisite gibi olası yan etkiler nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenir.⁴⁵ Kümülatif doz 6 g'ı geçmemelidir.⁴⁹ Bazen glukokortikoid dozu azaltılınca nüks görülebilir.

Kemozis ya da optik nöropatide haftada 3 gün 250 ml serum fizyolojik içinde 1 g prednisolon (2 saatte) 4 hafta verilir, sonra oral 40-50 mg devam edilebilir. Çok sık uygulanan bir metod olmasa da bazen retrobulber alana triamsinolon asetat 1 ml=40 mg haftada bir 4 hafta enjekte edilir. Ancak yan etkileri fazladır ve ilaç kesiminden sonra ekza- serbasyon olabilir.

Glukokortikoidlere yanıt şu durumlarda daha iyidir: Hastalık süresinin 6 aydan kısa olması, klinik aktivite skorlamasının ≥ 3 , orbital MR da artmış sinyal yoğunluk derecesi, oktreoskan pozitifliği ve akut dönem.

RAI tedavisi sonrası %15 hastada ilerleme olmaktadır. Glukokortikoidler bu progresyondan korunmak için verilebilir. Ancak Perros ve ark.nın⁴⁸ yaptığı bir çalışmada minimal aktif GO'si olan 72 hasta RAI tedavisinden sonra 12 ay takip edildiğinde hipotiroidi gelişmediği sürece hiçbir hastada GO'de ilerleme olmadığı gösterilmiştir. Şiddetli hipertiroidisi olanlarda, TSHR-ab titresi yüksek bulunanlarda mutlaka koruyucu tedavi olarak glukokortikoid verilmelidir. Koruyucu amaçla RAI tedavisinden 24 saat sonra 40 mg/gün prednison verilerek, 2 haftada bir 10 mg giderek azaltılır.

Şiddetli göz bulguları gelişirse prednison 100 mg/gün 7-14 gün başlanılır ve azaltılarak 6-12 hafta devam edilir.

ORBİTAL RADYOTERAPİ: (2000 RAD)

Orbital radyoterapinin yararı konusunda halen bulgular çelişkilidir. Glukokortikoidler kadar etkili olsa da etki daha geç başlar.^{49,50} İlk 6 ayda maksimal etkilidir. Sonuçlar olumlu olsa da bir yıl sonra klinik farklılık bulunmamıştır. Glukokortikoidlere yanıtız olgularda, glukokortikoid alamayanlarda, orbita dekompresyonu yapılamayan olgularda kullanılır. Kas tutulumu yoksa etkili değildir. Bir çalışmada radyoterapi verilen hastalarda göz kaslarında motilitede düzelme, diplopinin şiddetinde azalma gözlenmiştir.⁴⁹

Aktif ve şiddetli GO de yumuşak dokuda inflamasyon varsa kullanılması daha iyidir. Görme kaybı olan hastalarda etkisi geç başladığından endi-

ke değildir. Ağır propitozis ve inaktif GO de endi- ke değildir. Diyabetik retinopatide ise kontrendi- kedir. Genellikle iyi tolere edilir.⁵¹ Katarakt, retinit, optik nörite yol açabilir.

SİKLOSPORİN:

Genelde tek başına etkili değildir. Glukokortikoid- lerle kombine kullanılır. 2.5 mg/kg/gün dozunda verilir. T helper proliferasyonunu inhibe ederler. T supresör hücrelerin aktivasyonunu sağlarlar. T si- totoksik hücrelerin aktivasyonunu bloke ederler. Sitokin üretimi ve B lenfositlerden TSHR-ab üreti- mini önlerler.⁵²

SOMATOSTATİN ANALOGLARI (OKTREATİT LAR, SOM230):

Somatostatin analogları son yıllarda GO'de denen- mektedir. Orbital fibroblast ve lenfositlerde soma- tostatin reseptörleri gösterilmiştir. Olası etki mekanizmaları IGF-1 artışına bağlı ödemde azal- ma, T hücre proliferasyonunu önlediğinden otore- aktif T hücre proliferasyonunda azalma, orbital fibroblast aktivasyonu için önemli olan intersellu- ler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyinde azal- madır. Dickinson ve ark.⁵³ aktif GO olan 50 hastaya 30 mg oktreatid LAR uyguladılar, 16-32 hafta son- ra uygulanmayan hastalara göre klinik farklılık bu- lunmadı. Yeni somatostatin analogu olan SOM230 ise tüm somatostatin reseptörlerine bağlandığından ümit vermektedir.⁴⁹

DİĞER MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

- IL-1 reseptör antagonisti,
- iv immunglobulin,
- Plazmaferez,
- Sitokin antagonistleri.

CERRAHİ:

Sistemik steroidler ya da RT'ye yanıt alınamayan optik nöropati, aşırı propitoz ve korneal ülserler, glukokortikoidlere bağımlı hale gelme, nüks olursa cerrahi müdahale düşünülür. Orbital dekom- presyon, ekstraokuler adale cerrahisi ve göz kapağı cerrahisi uygulanır. Orbital dekompresyon cerra- hisinde genellikle transorbital yaklaşımla 3 duvar uzaklaştırılır. Medial, lateral duvar ve taban çıkarı-

lır. Transfrontal ya da transnazal yaklaşım da yapılabilir.

Medial duvar	0-4 mm
Lateral+taban/medial+taban	3-6 mm
Medial+lateral+taban	6-10 mm
Tüm 4 duvar	10-17 mm azaltır.

Sinüzit, diplopi, nazal lakrimal kanal tıkanması, görme kaybı, yetersiz düzeltme, gözün aş-

ğı doğru düşmesi gibi komplikasyonlar görülebilir.

Oftalmoplejinin cerrahi tedavisinde inferior ve/veya medial rektusa geriletme operasyonu yapılır. Primer pozisyonda veya okuma pozisyonunda diplopi, aktif hastalığı işaret eden konjestif oftalmopati işareti, prizmadan yarar görmemesi halinde uygulanabilir. Botulinum toksini denebilir.

KAYNAKLAR

- Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ* 2004;329:385-90.
- Schotthoefer EO, Wallace DK. Strabismus associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:361-5.
- Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:147-153.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003;168:575-85.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-99.
- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicu M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:473-8.
- Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, Bonavolontà G, Avvedimento EV, Fenzi G. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet* 1993;342:337-8.
- 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;52:267-71.
- Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 2002;146:457-61.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
- Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Pennsylvania: Saunders, Elsevier Science; 2003. p. 374-421.
- Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-72.
- Solomon DH, Chopra U, Smith FJ. Identification of subgroups of euthyroid graves's ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1977;296:181-6.
- Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AM, Paiva ER, de Abreu MT, Maciel RM. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998;8:49-52.
- Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:542-6.
- Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5321-3.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479-82.
- Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990;335:1261-3.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders-a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:153-61.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-5.
- Burch HB, Lahiri S, Bahn RS, Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 1997;65:311-6.
- Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ* 2004;329:385-90.
- Burch HB, Sellitti D, Barnes SG, Nagy EV, Bahn RS, Burman KD. Thyrotropin receptor antisera for the detection of immunoreactive protein species in retroocular fibroblasts obtained from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1384-91.
- Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts. *J Immunol* 2002;168:942-50.
- Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy--current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:501-3.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003;170:6348-54.
- Starkey K, Heufelder A, Baker G, Joba W, Evans M, Davies S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:55-9.
- Sempowski GD, Rozenblit J, Smith TJ, Phipps RP. Human orbital fibroblasts are activated through CD40 to induce proinflammatory cytokine production. *Am J Physiol* 1998;274(3 Pt 1):C707-14.

33. Peyster RG, Ginsberg F, Silber JH, Adler LP. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:459-64.
34. Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1939-46.
35. Pappa A, Lawson JM, Calder V, Fells P, Lightman S. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:517-22.
36. Otto EA, Ochs K, Hansen C, Wall JR, Kahaly GJ. Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3045-50.
37. Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4246-50.
38. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, Smith TJ. Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis. *J Immunol* 2007;178:3281-7.
39. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:446-8.
40. Fleck BW, Toft AD. Graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1990;300:1352-3.
41. Bartalena L. Graves' ophthalmopathy: search for shared autoantigen(s) continues. *J Endocrinol Invest* 2005;28:396-7.
42. 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 Endocrinol Metab* 1977;44:203-4.
43. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14.
44. Çorapçioğlu D, Graves oftalmopatisi. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G editörler. *Klinik Tiroid. 1.Baskı. İstanbul: Kelebek Matbaacılık; 2001. p.193-207.*
45. Bartalena L. Editorial: glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5497-9.
46. Krassas GE, Heufelder AE. Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts. *Eur J Endocrinol* 2001;144:311-8.
47. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
48. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5321-3.
49. Krassas GE, Boboridis K. Recent developments in the medical treatment of thyroid eye disease. *Orbit* 2006;25:117-22.
50. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355:1505-9.
51. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, Morabito E, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3561-6.
52. Alper MG, Wartofsky L. Endocrine ophthalmopathy. In: Becker K, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; A Wolters Kluwer Company. 2001. p. 428-440.
53. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5910-5.