

# Tiroid Oftalmopatiye Bağlı Kuru Gözlü Olguların Tedavisinde Topikal Siklosporin-A Kullanımı

## Topical Cyclosporine in the Treatment of Thyroid Related Dry Eye Syndrome

Dr. Seydi OKUMUŞ<sup>a</sup>,  
Dr. İbrahim ERBAĞCI,<sup>a</sup>  
Dr. Yusuf KOÇLUK,<sup>a</sup>  
Dr. Selçuk TAŞDEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Gürkan TATAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2011

Bu çalışma TOD 44. Ulusal Oftalmoloji  
Kongresi (29 Eylül- 3 Ekim 2010, Antalya)'nda  
sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Seydi OKUMUŞ  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Gaziantep,  
TÜRKİYE/TURKEY  
seydiokumus@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Suni gözyaşları ile yakınmaları düzelmeyen, tiroid oftalmopatiye bağlı kuru gözlü olguların tedavisinde %0.05'lik topikal siklosporin-A'nın etkinliğinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya inaktif dönemdeki tiroid oftalmopati ve kuru gözü olan, yaş ortalamaları  $36.3 \pm 7.3$  (19-50) yıl olan, 14'ü kadın 9'u erkek toplam 23 olgunun 39 gözü alındı. Olguların kapak aralıkları ve proptosis miktarları ölçüldü. Ortalama  $6 \pm 1.5$  (4-8) ay süreyle suni gözyaşı ile kombine 2 x 1 damla/gün topikal %0.05'lik siklosporin-A uygulandı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası 1, 3 ve 6. aylarında gözyaşı kırılma zamanları ve anestezikli Schirmer değerleri ölçülüp, oküler yüzey hastalık indeksi skorlaması yapıldı. **Bulgular:** Ortalama kapak aralıkları  $13.48 \pm 1.60$  mm, proptosis miktarları ise  $21.83 \pm 0.60$  mm olarak tespit edildi. Tedavi öncesi  $3.09 \pm 0.92$  mm olan ortalama Schirmer değerleri tedavinin 1., 3. ve 6. aylarında sırasıyla  $3.58 \pm 0.84$  mm,  $5.27 \pm 0.98$  mm ve  $8.46 \pm 0.98$  mm ve tedavi öncesi  $6.27 \pm 0.98$  sn olan ortalama gözyaşı kırılma zamanları tedavinin 1., 3. ve 6. aylarında sırasıyla  $7.68 \pm 1.49$  sn,  $9.55 \pm 1.37$  sn ve  $12.55 \pm 1.37$  sn olarak ölçüldü. Tedavi öncesi  $39.23 \pm 2.88$  olan ortalama oküler yüzey hastalık indeksi semptom skorları ise tedavinin 1., 3., ve 6. aylarında sırasıyla  $34.18 \pm 2.81$ ,  $25.18 \pm 2.94$ ,  $16.18 \pm 2.94$  olarak bulundu. Tedavi sonrası Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı ve oküler yüzey hastalık indeksi değerlerindeki değişimin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). **Sonuç:** Tiroid oftalmopatiye bağlı gelişen ve yakınmaları sadece suni gözyaşlarıyla düzelmeyen kuru göz olgularının tedavisinde topikal %0.05'lik siklosporin-A'nın olguların belirti ve bulgularını birinci aydan itibaren düzelttiği, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturduğu, oküler yüzey hastalık indeksinde düzelmelere yol açtığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Siklosporin; graves oftalmopatisi; kuru göz sendromu

**ABSTRACT Objective:** To investigate the efficacy of 0.05% topical cyclosporine in patients with dry eye due to thyroid related eye disease. **Material and Methods:** In this prospective study, 39 eyes of 23 patients (9 male, 14 female) with dry eye who did not have improvement in their dry eye with topical artificial tears were included. The mean age of the patients was  $36.3 \pm 7.3$  (19-50 years). Area of ocular surface exposure and proptosis were quantified prior to the treatment. Artificial tears indicate what kind, how many times a day etc. did they all take the same kind and same number of drops a day or was there an average usage etc. please indicate in the materials methods as well combined with 0.05% cyclosporine bid were administered for an average of  $6 \pm 1.5$  months (between 4 to 8 months). Before treatment and at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and, 6<sup>th</sup> months of the treatment tear break-up time (TBUT) and Schirmer test values using topical anesthesia were measured. The patients' symptoms were also assessed using Ocular Surface Disease Index (OSDI). **Results:** The mean eyelid apertures and proptosis values were  $13.48 \pm 1.6$  mm and  $21.83 \pm 0.6$  mm (using Hertel) respectively. Average baseline Schirmer test with anesthesia was  $3.09 \pm 0.92$  mm and TBUT was  $6.27 \pm 0.98$  seconds. Schirmer test values at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months during treatment were improved compared to baseline and measured  $3.58 \pm 0.84$  mm,  $5.27 \pm 0.98$  mm, and  $8.46 \pm 0.98$  mm respectively ( $p < 0.05$ ). TBUT at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 6<sup>th</sup> months during treatment were  $7.68 \pm 1.49$ ,  $9.55 \pm 1.37$ , and  $12.55 \pm 1.37$  seconds, respectively ( $p < 0.05$ ). There was also significant improvement in the patients' symptoms as measured with OSDI ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** In this prospective small-scale study, topical 0.05% cyclosporine improved the signs and symptoms of thyroid related dry eye syndrome starting from the first month with significantly greater improvement by 6th month. This treatment might be considered in patients who are responding to topical artificial tears.

**Key Words:** Cyclosporine; graves ophthalmopathy; dry eye syndromes

**T**iroid oftalmopati bütün klinik bulgularıyla seyrettiğinde kolaylıkla tanınabilen, ancak son derece silik bulgularla da seyredabilen bir hastalıktır. Tiroid oftalmopati en sık görülen orbita hastalığıdır. Görmeyi tehdit eden özellikleri olmasından dolayı, orbita hastalığından şüphelenilen durumlarda tiroid oftalmopati akılda tutulmalıdır.<sup>1</sup> Tiroid oftalmopati olgularda kuru göz, kapak aralığının artması, göz kapaklarının pozisyon değişikliği, göz kırpmasının azalması, oküler yüzeyin ve gözyaşı bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna bağlı gözyaşı üretiminin azalması sonucunda oluşabilmektedir. Bu hastalarda artan kapak aralığı gözyaşının buharlaşmasına ve ozmolaritesinin artmasına yol açmaktadır. Gelişen kapak retraksiyonu ya da ekzoftalmus sonucu, kapakların korneayı yeterince örtememesinden dolayı açıkta kalma keratopatisi (korneada punktat epitelyopati, ülserasyon, perforasyon) oluşabilmektedir.<sup>2,3</sup> Kuru göz sendromu oküler yüzeyde normal dengenin bozulması ve epitel hasarıyla sonuçlanan gözyaşı filminin yaygın bir bozukluğudur. Kuru gözün klinik özellikleri gözyaşı film tabaka bozukluğu, oküler yüzey inflamasyonu ve epitelyopatiyi içeren rahatsızlıklardan körlüğe kadar değişebilmektedir.<sup>4</sup> Kuru göz patogenezinde inflamasyonun rolünü gösteren birçok kanıttan dolayı, kuru gözün belirti ve bulgularını azaltmada etkili bulunan antiinflamatuvar tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

Siklosporin-A %0.05 göz damlasının orta ve şiddetli kuru göz olgularının tedavisinde kullanımı "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır. Siklosporin A oküler yüzey hücrelerinin apoptozisini ve T-lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir.<sup>5,6</sup>

Çalışmamızda tiroid oftalmopatiye bağlı olarak gelişen, sadece suni gözyaşları ile yakınmaları düzelmeyen, kuru gözlü olguların tedavisinde %0.05'lik topikal siklosporin-A'nın kuru göz belirti ve bulgularını gidermesi, Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) üzerine olan etkinliği, oküler yüzey hastalık indeksi semptom skorlaması (OYHİ) yapıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma bir prospektif klinik çalışma olarak planlandı. Çalışma protokolü tedavi öncesi, tedavi-

nin 1., 3. ve 6. ayları olmak üzere dört evreden oluştu. Çalışmaya inaktif dönemdeki tiroid oftalmopatisi ve kuru gözü olan, sadece suni gözyaşları ile yakınmaları düzelmeyen olgular alındı. Olgularda daha önce suni gözyaşı tedavisi ile yeterli klinik yanıt alınmadığı için sadece suni gözyaşı kullanan kontrol grubu oluşturulmadı. Yaş ortalamaları  $36.26 \pm 7.33$  (19-50) yıl olan, 14'ü kadın 9'u erkek toplam 23 olgunun 39 gözü dâhil edildi. Olguların tümünde detaylı bir tıbbi öykü alındı.

Oftalmolojik incelemede görme keskinliği, ışık reaksiyonları, afferent pupilla defekti, Ischiara testi ile renkli görme, örtme testi, göz hareketleri, Hertel egzoftalmometre ile egzoftalmus derecesi, biyomikroskopik muayene ve stereoskopik fundus muayenesi, primer pozisyonda ve yukarı bakışta aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümleri değerlendirildi.

Olgulara ortalama  $6 \pm 1.49$  (4-8) ay süreyle suni gözyaşı ile kombine 2 x 1 damla/gün topikal siklosporin-A (%0.05) tedavisi uygulandı. Olguların tüm kontrollerinde kuru göz belirti ve bulgularının değerlendirilmesine ek olarak gözyaşı kırılma zamanları ve Schirmer değerleri ölçülüp, oküler yüzey hastalık indeksi değerlendirildi.

Schirmer testi (anestezili) yapılırken önce her iki göze topikal anestezik olarak proparakain hidroklorür %0.5 damlatıldı. Ardından standart bir Schirmer kâğıdı alt fornixsin orta ve dış kenarının birleşim yerinin üçte birlik kısmına korneaya temas ettirilmeden yerleştirildi. Hastaya 5 dakika süreyle gözünü kırpmaması ve karşıya bakması söylendi. Beş dakika sonra çıkarılan Schirmer kâğıdında ıslaklığın miktarı mm olarak ölçülüp Schirmer değeri bulundu. Gözyaşı kırılma zamanı ölçülürken fluorescein sodyumlu strip bir damla serum fizyolojikle ıslatıldıktan sonra alt kapak konjonktivasına değdirildi. Hastadan tam karşıya bakması ve 3 kez gözünü kırpması istendi. Prekorneal gözyaşı film tabakası biyomikroskopla muayene edildi. Başlangıç kırılması, gözyaşı filminin kopması ya da küçük kuruma alanlarının oluşmasına kadar geçen süre kaydedildi. Gözyaşı kırılma zamanı 3 kez ölçülüp ortalamaları alındı. Schirmer için 5 mm'nin, gözyaşı kırılma zamanı değerleri

için 10 saniye'nin altı kuru göz lehine yorumlandı. Oküler yüzey hastalık indeksi değerlendirilirken olguların göz yakınmalarını, çevresel tetikleyici faktörleri ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlara etkisini değerlendirmek için üç ayrı başlıkta toplam 12 sorudan oluşan bir anket yapıldı. Her soru şikâyetin sıklığını sorgulayacak şekilde soruldu, 0-4 arası puan verildi. Yüksek puanlar kuru göz lehine yorumlandı. Bütün analizlere SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc. Chicago, IL, ABD) programı uygulandı. İstatistiksel analiz için Wilcoxon İşaretli Sıra testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi. Çalışma için olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmada adı geçen araştırmacılardan hiçbirinin çalışmada kullanılan ürünle herhangi bir ticari ilişkisi bulunmamaktadır.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 23 olgunun 14 (%60.9)'ü kadın, 9 (%39.1)'u erkekti. Yirmi üç olgunun 39 gözünde tiroid oftalmopatiye bağlı kuru göz mevcuttu. Olguların yaş ortalamaları  $36.3 \pm 7.3$  (19-50) yıl idi. Olgularda tiroid oftalmopatiye bağlı gelişen göz bulguları gruplandırıldı. En sık gözlenen bulgu kuru göz idi. Diğer bulgular kapak aralığı artışı, proptozis, görme keskinliğinde azalma, göz içi basıncı artışı, restriktif miyopati ve açıkta kalma keratopatisi idi. Tiroid oftalmopatiye bağlı gelişen göz bulguları ve yüzdeleri Tablo 1'de görülmektedir. Olguların izlendiği süre zarfında tedaviye uyumlarının iyi olduğu, tedaviyle ilgili herhangi bir yan etkiye maruz kalmadıkları görüldü. Olguların tamamı tedaviye 6 ay süreyle devam ederek, kontrollerine düzenli geldi. Bütün olgularda topikal siklosporin-A ile yapılan tedavinin 1. ayından itibaren kuru göz belirtilerinde azalma mevcuttu. Olguların, ortalama kapak aralıkları  $13.48 \pm 1.60$  mm, proptozis miktarları ise  $21.83 \pm 0.60$  mm idi. Tedavi öncesi ortalama Schirmer değerleri  $3.09 \pm 0.92$  mm iken tedavinin 6. ayında  $8.46 \pm 0.98$  mm olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama gözyaşı kırılma zamanı değerleri  $6.27 \pm 0.98$  saniye iken tedavinin 6. ayında  $12.55 \pm 1.37$  saniye olarak ölçüldü. Tedavi öncesi  $39.23 \pm 2.88$  olan OYHİ skorunun tedavinin 6. ayında  $13.18 \pm 2.94$  olduğu gözlemlendi.

**TABLO 1:** Olgularımızda tiroid oftalmopatiye bağlı gelişen göz bulguları ve yüzdeleri.

Bulgu	Olgu sayısı	%
Kuru göz	39	100
Kapak aralığı artışı	25	64.10
Proptozis	22	56.41
Restriktif miyopati	7	17.94
Göz içi basıncı artışı	6	15.38
Görme keskinliğinde azalma	4	10.25
Açıkta kalma keratopatisi	2	5.12

Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı ve OYHİ skorlarındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki Schirmer gözyaşı kırılma zamanı ve OYHİ değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Tiroid oftalmopati, orbitanın etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış otoimmün kökenli inflamatuvar bir hastalıktır. Tiroid oftalmopatideki inflamatuvar yanıtın, otoimmün antijenlere karşı tiroid ve orbita arasında gelişen otoantikör çapraz reaktivitesinin artması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. İnflamatuvar evre orbital çapraz reaktif antijenlere karşı yöneltilmiş T hücre lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir.<sup>7</sup> Tiroid oftalmopatide göz tutulumu, sadece ileri değerlendirme tetkikleri ile tespit edilebilen belirsiz bulgulardan görmeyi tehdit eden düzeylere kadar değişmektedir. Hastalığın göz belirtileri batma, yanma, diplopi, yaşarma, fotofobi, bulanık görme, peri oküler ödemdir. Klinik bulguları ise kapak retraksiyonu, proptozis, lid lag, göz dışı kasların kısıtlayıcı miyopatisi, optik sinir işlev bozukluğu ve inflamatuvar oküler yüzey bozuklukları olarak bildirilmektedir. Kuru göz, tiroid oftalmopatide en sık rastlanan göz bulgusudur.<sup>8</sup> Tiroid oftalmopati gelişiminde immünojenetik ve çevresel faktörler birlikte sorumlu tutulmaktadır. Graves hastalarında %10-68 oranında oftalmopati izlenirken, orbita tomografisi ile yapılan incelemelerde bu oran %70-90'lara kadar yükselmektedir. Tiroid oftalmopati genellikle çift taraflı olmakla birlikte olguların yaklaşık %10'unda tek taraflı tutulum izlenebilmektedir. Kadınlar-

**TABLO 2:** Olguların tüm kontrollerindeki ortalama gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve oküler yüzey hastalık indeksi skorlaması değerleri.

	Schirmer (mm)	Gözyaşı Kırılma Zamanı (sn)	Oküler yüzey hastalık indeksi skorlaması
Tedavi öncesi	3.09 ± 0.92	6.27 ± 0.98	39.23 ± 2.88
1. ay	3.58 ± 0.84	7.68 ± 1.49	34.18 ± 2.81.
3. ay	5.27 ± 0.98	9.55 ± 1.37	25.18 ± 2.94.
6. ay	8.46 ± 0.98	12.55 ± 1.37	16.18 ± 2.94
p değeri*	< 0.05	< 0.05	< 0.05

\* Wilcoxon İşaretili Sıra testi (tedavi öncesi- 6. ay kontroldeki verilerin p değerleri).

da erkeklerden 2.5 kat daha fazla görülmektedir.<sup>9</sup> Bu çalışmada topikal %0.05'lik siklosporin-A'nın tedavinin 1. ayından itibaren tiroid oftalmopati hastalarda gelişen kuru gözün belirti ve bulgularını düzelttiği gözlemlendi. Tiroid oftalmopatinin patogenezinde orbital çapraz reaktif antijenlere, salınan sitokinlere ve orbital fibroblastlara karşı aktive olmuş T-hücrelerinin majör rol oynadığı düşünülmektedir. Orbital fibroblastlar bu immün reaksiyonda hem hedef hem de etkileyici hücrelerdir. Fibroblastlarda immünomodülatör proteinlerin varlığı orbital yağ dokusu ve göz dışı kasların içinde mukoglikoproteinlerin birikmesine ve interstisyel ödeme sebep olurlar. Sitokinler fibroblastlardan glikozaminoglikanların aşırı salınımına ek olarak fibroblast proliferasyonunda artmaya ve glikozaminoglikanların yıkımında azalmaya sebep olurlar. Orbita içerisinde bu maddenin toplanmasının orbital yoğunluk artışı ve basınç artışı ile ilişkili mekanik yan etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir.<sup>7-9</sup> Daha önce yapılan birkaç çalışmada tiroid bozuklukları ile kuru gözün ilişkisi gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> Tiroid oftalmopati hastalarının %85'inde kuru göz belirtilerinin olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Bu hastalarda lakrimal bez ve oküler yüzeyin T-hücre bağımlı inflamasyonu kuru gözün başlıca sebebi gibi görünmektedir. Yine ek olarak tiroid oftalmopatide kapak aralığı ve orbital yoğunluğun artması nedeni ile oluşan proptozis gözyaşı üretiminin azalması ve buharlaşmanın artmasına bağlı ozmolarite artışına sebep olmaktadır.<sup>12</sup> Ozmolariteadaki bu artış kuru göz gelişimini tetiklemektedir. Kuru gözün patogenezinde inflamasyonun rolü anlaşıldıktan sonra topikal steroidler, tetrasiklinler ve topikal siklosporin-A gibi anti inflamatuvar ajanlar

kuru göz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Topikal siklosporin-A'nın orta ve şiddetli kuru gözün tedavisinde gözyaşı üretimini artırmak için kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan bir çalışmada orta ve şiddetli kuru göz tedavisinde kullanılan topikal siklosporin-A'nın 1-3 yıllık takiplerinde herhangi bir sistemik yan etkiye yol açmadığı, güvenli ve iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Perry ve ark. topikal siklosporin-A ile tüm kuru göz evrelerinde belirti ve bulgularda anlamlı düzelme saptadıklarını bildirmişlerdir.<sup>14</sup> Son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda topikal siklosporin-A'nın kuru göz tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> Kuru göz tedavisinde ana hedefler belirtilerin giderilmesi, gözyaşı ozmolaritesinin azaltılması, gözyaşı tabakasının dengesinin düzeltilmesi ve göz yüzeyi hasarının geri çevrilmesi temelinde şekillendirilmiştir.

Topikal siklosporin-A ile yapılan birçok çalışmada elde edilen sonuçlar, ilacın immünomodülasyon ve gözyaşı salınımını arttırıcı etkisi sayesinde lakrimal bez ve oküler yüzeydeki inflamasyonu azaltarak, kuru göz sendromunun belirti ve bulgularını düzelttiği gösterilmiştir.<sup>17</sup>

İskeleli ve ark., yaptıkları bir çalışmada tiroid oftalmopati hastalardaki gözyaşı filmi ozmolaritesindeki anlamlı artışın proptozis ve kapak aralığı artışına bağlı olabileceğini ve bu durumun oküler yüzey hasarına öncülük edebileceğini bildirmişlerdir.<sup>3</sup> Graves oftalmopati hastalarda palpebral fissür yüksekliğinin gözyaşı kırılma zamanı ile ilişkili olduğunu ve onun artmasının gözyaşı film tabakasında dengesizlik oluşturacağı belirtilmiştir.<sup>18</sup> İnaktif Graves oftalmopati çocuklarda bazal göz-

yaşı salınımları ve gözyaşı filmi dengesi üzerinde yapılan bir çalışmada bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı filmi dengesinin sağlıklı kontrollerdekinden daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>19</sup>

Gupta ve ark. kuru göz semptomları neden ile 539 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların 21'inde gizli tiroid göz hastalığı olduğunu saptamışlardır. Schirmer testinin 4 hastada, gözyaşı kırılma zamanınının 7 hastada anormal olduğunu bildirmişlerdir. Bunların yerine tiroid göz hastalığının belirtisi olarak ekstra oküler kasların üzerine lokalize olan konjonktival ve episkleral inflamasyonun alınabileceğini belirtmişlerdir. Hastaların çoğunda topikal antiinflamatuvar ve immünmodulator tedavi ile oküler yüzey hastalığında düzelme saptamışlardır.<sup>20</sup> Bizim çalışmamızdaki olgular tiroid oftalmopati ve kuru göz nedeni ile takip ettiğimiz ve suni gözyaşı tedavisi ile Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı değerlerinde anormallik olan olgulardır.

Gürdal ve ark. tiroid oftalmopati ile ilişkili kuru gözlü hastalarda tedaviden 2 ay sonra siklosporin-A'nın konjonktiva epitel hücrelerinde matriks metallo proteinaz-9 ekspresyonunu ve apoptozisi-

sini inhibe ederek kuru gözün belirti ve bulgularını düzelttiğini, gözyaşı kırılma zamanında anlamlı değişiklikler oluşturduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Yapılan çalışmaların bir analizi yapıldığında, tiroid oftalmopati olgularda çeşitli mekanizmalarla kuru göz gelişebilmektedir. Topikal siklosporin-A lakrimojenik ve immün modülasyon etkisiyle kuru gözlü olguların tedavisinde etkili olabilmektedir. Biz de bu çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde topikal siklosporin-A'nın tiroid oftalmopati hastalarda gelişen kuru gözün belirti ve bulgularını düzelttiğini, Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı ve OHYİ üzerinde anlamlı değişimler oluşturduğunu gözlemledik.

## SONUÇ

Tiroid oftalmopati sonucu gelişen ve yakınmaları sadece suni gözyaşlarıyla düzelmeyen kuru göz olgularının tedavisinde kullanılan topikal siklosporin-A'nın (%0.05) olguların belirti ve bulgularını düzelttiği, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve OYHİ üzerinde anlamlı değişiklikler oluşturduğu, bu nedenle etkin bir tedavi seçeneği olabileceği kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- Özkan SB, Söylev MF, Aslan BS, Duman S. [The diagnostic criteria in thyroid eye disease]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1994; 3(2):124-7.
- Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: Lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(3 Pt 1):291-7.
- İskeleli G, Karakoç Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(4): 32-6.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-32.
- Pflugfelder SC. Anti-inflammatory therapy of dry eye. *Ocul Surf* 2003;1(1):31-6.
- Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(4):105-22.
- Scott IU, Siatkowski MR. Thyroid eye disease. *Semin Ophthalmol* 1999;14(2):52-61.
- Bartley GB, Fatourehci V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996;103(6):958-62.
- Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(3):521-36.
- Douglas RS, Tsirbas A, Gordon M, Lee D, Khadavi N, Garneau HC, et al; International Thyroid Eye Disease Society. Development of criteria for evaluating clinical response in thyroid eye disease using a modified Delphi technique. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1155-60.
- Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Siemińska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna* 2005;107(7):479-82.
- Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61(1):108-16.
- Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112(10):1790-4.
- Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittmann JR, Greenman HE, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1046-50.
- Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(2):171-5.
- Chen W, Zhang X, Zhang J, Chen J, Wang S, Wang Q, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(4):1386-91.
- Tatlıpınar S, Akpek EK. Topical cyclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1363-7.

18. Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, Vaisman M, Amaral Filho OM. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(5):615-8.
19. Akıncı A, Çetinkaya E, Aycan Z. [Basal tear secretion and tear film stability in children with inactive Graves' ophthalmopathy]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2008;17(2):75-9.
20. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol* 2009;147(5):919-23.
21. Gürdal C, Genç I, Saraç O, Gönül I, Takmaz T, Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res* 2010;35(9):771-7.