

# Tiroid Oftalmopatili Olgularda Konjonktiva Morfolojisinin İmpresyon Sitolojisi ile Değerlendirilmesi

Seyhan B ÖZKAN\*, Meltem F SÖYLEV\*\*, Haldun VAHAPOĞLU\*\*\*,  
Deniz CAN\*\*\*\*, Aysu K ARSAN\*\*\*\*\*, Sunay DUMAN\*\*\*\*\*

## ÖZET

*Tiroid oftalmopati tanısı ile izlenmekte olan 31 olgu çalışma kapsamına alındı. Selüloz asetat filtre kağıdı ile hastaların her iki gözünden, üst ve temporal bulbar konjonktivadan örnekler alındı. Bunun yanısıra 20 olguluk bir kontrol grubu oluşturuldu. Üst limbusa komşu bulbar konjonktivadan alınan örneklerin %32.26'sında 2 veya 3. derece değişikliklerin olduğu görüldü. Kontrol grubunda hiçbir olguda 2 veya 3. derecede morfolojik değişim izlenmedi. Klinik bulgular ile impresyon sitolojisi bulguları birlikte değerlendirildiğinde kapak aralığı artışı ve proptozisin oluşan değişikliklerde kısmen etkisi olduğu, ancak skuamoz metaplazinin oluşmasında esas önemli faktörün konjonktadaki inflamatuvar değişiklikler olduğu sonucuna varıldı.*

Anahtar Kelimeler: İmpresyon sitolojisi, Konjonktiva inflamasyonu, Kuru göz trioid oftalmopati

T Klin Oftalmoloji 1996, 5:23-27

## SUMMARY

**THE EVALUATION OF CONJUNCTIVAL MORPHOLOGY  
WITH IMPRESSION CYTOLOGY IN THYROID EYE DISEASE**

*Thirty one patients who were in follow up for thyroid associated eye disease were included in the study. Samples were obtained from upper and temporal bulbar conjunctiva of both eyes by cellulose acetate filter paper. Control group included 20 patients. Grade 2 or 3 squamous metaplasia was observed in 32.26% of the samples obtained from upper bulbar conjunctiva, whereas this ratio increased to 82.26% in temporal bulbar area. None of the control cases showed changes of grade 2 or more. The evaluation of the cytological changes with respect to clinical findings revealed that the main factor responsible from the cytological findings was the inflammatory changes of the conjunctiva whereas interpalpebral distance and proptosis had only a partial effect.*

Key words: Dry eye, Impression cytology, Inflammation of conjunctiva. Thyroid associated eye disease

T Klin J Ophthalmol 1996, 5:23-27

Geliş Tarihi: 24.10.1995

\* Yard.Doç.Dr Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları ABD, AYDIN  
Op.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları ABD, İZMİR  
\*\*\* Dr.SSK Ankara Hastanesi Patoloji Kliniği Asistanı,  
\*\*\*\* Op.Dr.SB Ankara Hastanesi Uzmanı,  
\*\*\*\*\* Op Dr.SB Ankara Hastanesi Göz Kliniği Başasistanı,  
\*\*\*\*\* Op.Dr.SB Ankara Hastanesi Göz Kliniği Şefi, ANKARA

Yazışma Adresi: Seyhan Bahar ÖZKAN  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD,  
AYDIN

fXX/X. T.O.D.Uluslararası Kongresinde sunulmuştur.

## Giriş

Tiroid oftalmopati olan olgularda kuru göz yakınmalarına benzer semptomların sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Bu durum gözkapağı aralığının genişlemesi sonucunda gözyaşı film tabakasında buharlaşmanın artmasına bağlanmıştır (1),

Konjontiva dokusundaki patolojik değişimlerin incelenmesinde invazif olmayan bir yöntem olan impresyon sitolojisinin önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (2-6).

Bu çalışmada tiroid oftalmopatili olgularda konjonktiva dokusunda ortaya çıkan değişiklikler İmpresyon

sitolojisi yöntemi ile incelenmiş ve ortaya çıkart değişikliklerin hastalığın diğer klinik bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Tiroid ottalmopati tanısı ile S.B. Ankara Hastanesi Göz Kliniği'nde izlenmekte olan, 12'si erkek 19u kadın olmak üzere toplam 31 olgu incelendi. Olguların yaşları 18 ile 60 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 39.77 idi. Pterijum, blefarokonjunktivit gibi gözyaşının yapısını veya oküler yüzey dağılımını etkileyecek başka patolojisi olan hastalar inceleme kapsamına alınmadı. Olguların tümünde kliniğimizde uygulanan tiroid ottalmopati izlem protokolüne göre proptozis, kapak aralığı, üst kapak retraksiyonu ölçümleri yapıldı. Üst kapak retraksiyonu üst skleral açıklığının ölçümü ile yapıldı. Proptozis ölçümünde Hertel egzoftalmometresi kullanıldı, impresyon sitolojisi için selüloz asetat filtre kağıdı (Millipore) kullanıldı. Temporal bulbar konjunktivadan alınan örnek, eni 4mm, kısa ucu 5mm, uzun ucu 7mm uzunluğunda olacak şekilde bir ucu asimetrik olarak kesilmiş olan filtre kağıdı kullanılarak limbusun 1mm uzağından alındı. Üst bulbar konjunktivada ise örneklerin karışmasını önlemek amacıyla, 1mm daha uzun olacak şekilde hazırlanmış olan filtre kağıtları kullanılarak, limbusun 1mm uzağından teğet geçecek şekilde örnek alındı. Filtre kağıdı mat kısmı altta parlak kısmı üstte kalacak şekilde yerleştirildi ve cam çubukla kağıdın konjunktiva üzerine iyice oturması sağlandı. 2-3 saniye sonra dişsiz forseps ile kenarından kaldırdı ve 1:1: 20 oranlarında hazırlanan glasiyal asetik asit, %37'lik formaldehit, %70'lik etil alkol'den oluşan fiksasyon solüsyonuna konuldu. Boyama işlemi Tseng'in (2) tarif ettiği şekilde yapıldı ve sırasıyla şu işlemler uygulandı: %70'lik etil alkolde rehidratasyon (2dak), yıkama, %0,5 periodik asit (2dak), yıkama, 1:3 distile suyla yeni sulandırılmış Schiff (2dak), yıkama, sodyum metasülfid %0,5 (2dak), yıkama, Gill'in hematoksileni (2 dak), yıkama, Scott'in musluk suyu eşdeğeri (2dak), yıkama, %95'lik etil alkolde dehidratasyon, modifiye orange G (2 dak), %95'lik etil alkol (3dak), modifiye eosin Y (2dak), %95'lik etil alkol (5dak), saf alkolde dehidratasyon (2dak.) xylene (5dak), Permount ile kaplama. Yıkama işlemi musluk suyuna 10 kez batırma şeklinde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan örnekler ışık mikroskopisi ile incelendi.

İncelenen örneklerdeki bulgular Nelson ve ark. (7) tanımladığı Tablo 1'deki sınıflamaya göre derecelendirildi. Bu derecelendirmede 0. derece normal konjunktivanın sitolojik bulgularını göstermektedir. Yapılan oftalmik muayenelerinde gözyaşı fonksiyon bozukluğu ile ilgili semptom ve bulgusu olmayan, oküler yüzeyle ilgili patoloji saptanmayan, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 20 olgunun üst ve temporal bulbar konjunktivasından alınan örnekler ile kontrol grubu oluşturuldu.

İstatistiksel değerlendirmede t testi ve korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Nelson ve ark. (7) tarafından tanımlanan impresyon sitolojisi bulguları derecelendirilmesi

0. derece:	Küçük yuvarlak epitelyal hücreler, N/S oranı 1/2 çok sayıda koyu boyanan goblet hücreleri, hücrelerde kohezyon.
1. derece:	N/S oranı 1/3, goblet hücreleri azalmış ancak koyu boyanıyor
2. derece:	N/S oranı 1/4 ve 1/5, hücreler büyük, poligonal; goblet hücrelerinde belirgin azalma ve açık boyanma.
3. derece:	Epitelyal hücreler büyük ve poligonal, N/S oranı 1/6 veya daha büyük, çoğunda piknotik nukleuslar, hücrelerde kohezyon kaybı, goblet hücreleri hemen hemen tümüyle kaybolmuş, keratin debris bulunabilir.

N/S: Nukleus/stoplazma

## Bulgular

Temporal bulbar konjunktivadan alınan örneklerde 51 gözde (%82.26), üst bulbar konjunktivadan alınan örneklerde ise 20 gözde (%32.26) 2. veya 3. dereceden değişiklikler olduğu görüldü. Kontrol grubunda olguların hiçbirinde 2 veya 3. dereceden değişikliklerin olmadığı belirlendi. Bu gruptan yalnızca 3 olguda 1. dereceden değişiklikler saptandı. 2 veya 3. dereceden değişikliklerin görülme oranı yönünden, hasta grup ve kontrol grubu arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (p<0.05). Bir olguda triad oftalmopatinin yanısıra bilateral superior limbik keratokonjunktivit izlenmekteydi. Bu olgunun her iki gözünden alınan örneklerde üstü 3., temporal yanda ise 2. dereceden skuamoz metaplazi saptandı.

Olguların klinik bulguları ve impresyon sitolojisi sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir, üst kapak retraksiyonu olan ve olmayan gruplar arasında hem üst hem de temporal konjunktivadan alınan örneklerde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05). Üst kapak retraksiyonunun milimetrik ölçümünün üst ve temporal konjunktivadan alınan örneklerdeki patolojik değişikliklerle korelasyon göstermediği saptandı (p>0.05). Kapak aralığı ölçümleri 10mm ve altında, 10mm'nin üzerinde olmak üzere iki grupta incelendi. Bu iki grup arasında temporal ve üst konjunktivadan alınan örnekler arasında patolojik değişim açısından fark saptanmadı (p>0.05). Üst bulbar konjunktivadaki sitolojik derecelendirme ile kapak aralığı ölçümü arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05). Ancak temporal konjunktivadaki morfolojik değişimin kapak aralığı ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı (p<0.05).

Konjunktivada ödem ve/veya anterior silier amerlerde belirginleşme saptanan olgularda 2. ve 3. dereceden morfolojik değişikliklerin hem temporal hem üst bulbar konjunktivada anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (p<0.05)

**TİROİD OFTALMOPATİLİ OLGULARDA KONJONKTİVA MORFOLOJİSİNİN  
İMPRESYON SİTOLOJİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tablo 2. Hasta grubu ve kontrol grubunda impresyon sitolojisi bulgularının sınıflandırılması.**

	0. derece		1. derece		2. derece		3. derece	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Hasta grubu (n=62)</b>								
Temporal	2	3.23	9	14.52	34	54.84	17	27.42
üst	13	20.97	29	46.77	17	27.42	3	4.84
<b>Kontrol grubu (n=20)</b>								
Temporal	17	85	3	15	—	—	—	—
üst	20	100	—	—	—	—	—	—

**Tablo 3. Tiroid oftalmopati olgularda kapak aralığı ve proptozisin konjonktiva impresyon sitolojisi bulgularıyla ilişkisi.**

Sitolojik değişimin derecesi	Kapak aralığı 10> (n=26)		Kapak aralığı 10< (n=36)		Proptozis 20> (n=41)		Proptozis 20< (n=21)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
üst2<	8	30.77	12	33.33	9	21.95	11	52.38
üst 12	16	61.54	24	66.67	32	78.05	10	47.62
Temp. 2<	22	84.62	29	80.56	32	78.05	19	90.48
Temp. 1>	4	15.39	7	19.44	9	21.95	2	9.52

**Tablo 4. Troid oftalmopati olgularda konjonktiva ödemi veya silier damarlarda belirginleşme ile üst kapak redaksiyonunun konjonktiva impresyon sitolojisi bulgularıyla ilişkisi**

Sitolojik değişimin derecesi	Konjonktiva bulgusu(+) (n=22)		Konjonktiva bulgusu(-) (n=40)		Retrak. (-) (n= 18)		Retrak H (n=44)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
üst2<	12	54.55	8	20	6	33.33	14	31.82
üst 1>	10	45.45	32	80	12	66.67	30	68.18
Temp.2<	21	95.45	30	75	12	66.67	39	88.64
Temp.1>	1	4.55	10	25	6	33.33	5	11.36

Proptozis ölçümü 20 ve üzerinde olan olgularda üst bulbar konjonktivada 2 veya 3. derecede morfolojik değişim oranı %52.38 iken bu oran 20'nin altında proptozisi olan gözlerde %21.95'e düşmektedir (p<0.05). Temporal konjonktivadan alınan örneklerde proptozis olan ve olmayan gözler arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Korelasyon analizinde ise ne üst ne de temporal konjonktivadaki değişikliklerin proptozis ile korelasyon göstermediği görüldü (p>0.05).

## Tartışma

Konjonktiva impresyon sitolojisinin konjonktiva dokusunun morfolojisini incelemeye güvenilir bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2,4,5,7-14). İnvazif olmayan ve kolay bir yöntem oluşu ile çeşitli oküler patolojilerin incelenmesini biopsiye alternatif bir

yöntem olarak kolaylaştırmıştır. Normal konjonktiva epiteli keratinizasyon göstermeyen çok katlı yapıdadır. Konjonktiva epiteli gözyaşı ilminin alt tabakasını oluşturan müsin salgılayan goblet hücrelerini içerir. Bu özellikle oküler yüzeyin düzgünlüğü için şarttır. Çok katlı keratinize olmayan sekretuar epitelin, keratinize, sekretuar olmayan hale dönüşmesi skuamoz metaplazi olarak adlandırılmaktadır. Kuru göze yol açan çeşitli patolojilerde, atopik konjonktivitte, değişen derecelerde skuamoz metaplazi gösterilmiştir (2,15-17). İnflamasyon ve skar dokusuna bağlı vaskülarizasyon kaybının skuamoz metaplaziye yol açtığı ve bunun oküler patolojilerin spesifik olmayan bir indikatörü olduğu düşünülmektedir (2,4,15). Vaskülarizasyon kaybı ve inflamasyonun hangi mekanizma ile goblet hücre kaybına yol açtığı bilinmemektedir.

impresyon sitolojisi örnekleri bazı çalışmalarda kalitatif, bazılarında ise kantitatif olarak değerlendirilmektedir (2,4,7,16). Bizim kalitatif yöntemi tercih etmemizin nedeni örneğin yalnızca küçük bir alanı temsil etmesi ve aynı örnek üzerinde bile değişik özelliklerin görülebilmesi nedeniyle sayısal ölçümün güvenilir olmayacağını düşünmemizdir.

Üst bulbar ve temporal bulbar konjonktivadan alınan örnekler karşılaştırıldığında üst bulbar konjonktivada morfolojik değişikliklerin daha az oranda olduğu dikkati çekmektedir. Normal bireylerde üst bulbar konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğunun interpalpebral alana göre daha fazla olduğu saptanmıştır. (17). Rolando ve ark. (18) Schirmer testi normal olan kuru göz olgularında, interpalpebral aralıkta buharlaşmaya bağlı olarak bu bölgedeki goblet hücre yoğunluğunun kapak altındaki bulbar konjonktivaya göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Tiroid oftalmopatiye kapak aralığının genişlemesi ve üst kapak retraksiyonu nedeniyle azalmış olmakla beraber, üst bulbar konjonktivada morfolojik değişikliklerin daha az olması, üst göz kapağının koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Ancak hem üst hem temporal konjonktivadaki morfolojik değişiklikler ile üst kapak retraksiyonu arasında ilişki olmayışı, kapak aralığı ile temporal bulbar konjonktivadaki, proptozis ile ise üst bulbar konjonktivadaki değişikliklerin kısmen ilişkisi olması, ortaya çıkan skuamoz metaplazinin yalnızca gözün açık kalarak kurumasıyla açıklanamayacağını düşündürmektedir. Triod oftalmopati olgularda yanma, batma gibi kuru göze benzer semptomlar sıklıkla görülmektedir. Bu olgularda oküler yüzeyin kuruması, korneanın açık kalması ve kapak aralığının genişlemesi nedeniyle gözyaşının normalden fazla buharlaşması ile açıklanmaya çalışılmıştır (1,19,20).

Göz kırpmaya sayısındaki azalma da (Stellwag belirtisi) gözdeki kurumanın artmasına yol açabilir, ancak son yıllardaki çalışmalar tiroid oftalmopatiye göz kırpmaya sayısının azalmadığını ve aksine oküler yüzey iritasyonu nedeniyle arttığını göstermiştir (1,21).

Konjonktivada ödem ve/veya silier enjeksiyon olan olgularda hem interpalpebral hem de üst bulbar konjonktivadaki skuamoz metaplazinin belirgin şekilde artmış olması, konjonktiva morfolojisindeki bu değişimin inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bilateral superior limbik keratokonjonkiviti olan olgudaki morfolojik değişiklikler Nelson ve ark. (4) ile Üstündağ ve ark.'ın (22) bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bahsedilen çalışmalarda interpalpebral ve alt palpebral konjonktivada goblet hücre sayısında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise örneklerden biri patolojik değişikliğin en yoğun olarak görüldüğü üst limbusa komşu bölgeden alınmıştır. Khurana ve ark. (21) trioid oftalmopatiye gözyaşı tabakasını incelemişler ve bu olgularda gözyaşı pH'sı, flöresan boyanma, marjinal gözyaşı tabakası ve Schirmer testi değerlerinin normal olduğunu, ancak gözyaşı kırılma za-

manı, Rose Bengal ve lisamin yeşili boyanmasının kuru gözle uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla olgularımızda interpalpebral aralığın genişlemesiyle korelasyon göstermeyen kuru göz bulgularının lakrimal bez tutulumuna bağlı olarak azalmış aköz tabakasına bağlı olduğunu söylemek güçtür.

Olgularımızdaki impresyon sitolojisi sonuçları triod oftalmopatiye konjonktiva morfolojisinde ortaya çıkan değişikliklerin kapak aralığının artması ile kısmen ilişkili olduğunu, ancak konjonktivadaki inflamasyonun daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolanty in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61:108-16.
2. Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985; 92:728-33.
3. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:798-801.
4. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1049-51.
5. Paridaens ADA, Mc Cartney ACE, Curling OM, Lyons CJ, Hungerford JL. Impression cytology of conjunctival melanosis and melanoma. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:198-201.
6. Elçioğlu M, Urgancıoğlu M, Gözüm N, Peksayar G. Konjonktivanın sitolojik baskısı tekniği ve normal popülasyondaki sonuçları. *TOD XXII. Ulus Kong Büt* 1988; 1:353-6.
7. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1869-72.
8. Rivas L, Rodriguez JJ, Alvarez MI, Oroza MA, del Castillo JM. Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmologica* 1993; 71:353-9.
9. Baudouin C, Haovat N, Brignole F, Bayie J, Gestaud P. Immunopathological findings in conjunctival cells using immunofluorescent staining of impression cytology specimens. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:545-9.
10. Çiftçi F, Taşındı E, Örgü Y, Gülecek O, Özentürk Y. Kuru gözlü olgularda selüloz asetat millipor baskı tekniği ile konjonktiva hücre değişikliklerinin değerlendirilmesi. *Sendrom-Oftalmoloji Eki* 1993; 1:2-4.
11. Topbaş S, Yıldırım N, Kutluay S, Paşaoğlu Ö, Yurdakul S ve ark. Kuru göz olgularının gözyaşı fonksiyon testleri ve impresyon sitolojisi yöntemi ile değerlendirilmesi. *XXII. TOD Ulus Kong Büt* 1988; 2:606-8.
12. Alp B, Peker Ö, Aksoy F, Irkeç M. Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların konjonktiva goblet hücreleri üzerine etkilerinin impresyon sitolojisi ile değerlendirilmesi. *XXIII. TOD Ulus Kong Büt* 1989; 1:189-92.

**TİROİD OFTALMOPATİLİ OLGULARDA KONJONKTİVA MORFOLOJİSİNİN  
İMPRESYON SİTOLOJİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

13. Elçioğlu M, Urgancıoğlu M, Yüce S, Gezer A. Kuru göz olgularını konjonktiva sitolojisi ve gözyaşı fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi. XXIII. TOD Ulus Kong Bülteni 1989; 1:242-5.
14. Erda N, Aydınlı J. Gözyaşı filmi anomalisi düşünülen hastalarda Impresyon sitolojisi. XXIII. TOD Ulus Kong Bülteni 1989; 3:1088-91.
15. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. Arch Ophthalmol 1983; 101:1284-87.
16. Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring ocular disease by Impression cytology. Eye 1988; 2:506-16.
17. Rivas L, Oroza MA, Perez Esteban A, Muruba -del Castillo J. Topographical distribution of ocular surface cells by the use of Impression cytology. Acta Ophthalmol 1991; 69:371-6.
18. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Colabria G. Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca, an Impression cytology study. Ophthalmologica 1990; 20:170-6.
19. Perlmutter JC, Bürde RM, Gado M, Roper Hall G. Endocrine ophthalmopathy: a disease wearing many masks. In: Glaser JS, ed. Neuro-ophthalmology (Symp Univ Miami and Bascom Palmer Eye Inst). St Louis: CV Mosby, 1977: 9:160-76.
20. Werner SC. Ocular manifestations: Introduction. In: Werner SC & Ingbar SH, eds. The thyroid: A fundamental and clinical text, 3<sup>rd</sup> ed. Newyork: Harper & Row, 1971: 528-33.
21. Khurana AK, Sunder S, Ahiwalla BK, Malhatra KC. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. Acta Ophthalmol 1992; 70:346-9.
22. Üstündağ C, Pazarlı H, Kaner G, Bahcedođlu H, Pazarlı Z. Superior İlimbik keratokonjunktivitte impresyon sitolojisi. XXIII. TOD Ulus Kong Bülteni 1989; 1:327-30.