

İnaktif Graves' Oftalmopatili Çocuklarda Bazal Gözyaşı Salınımı ve Gözyaşı Filmi Stabilitesi

Basal Tear Secretion and Tear Film Stability in Children with Inactive Graves' Ophthalmopathy

Dr. Arsen AKINCI,^a
Dr. Ergun ÇETİNKAYA,^b
Dr. Zehra AYCAN^b

^aPediyatrik Oftalmoloji Bölümü,
^bPediyatrik Endokrinoloji Bölümü,
Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Arsen AKINCI
Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Oftalmoloji Bölümü, ANKARA
arsenakinci@yahoo.com

ÖZET Amaç: İnaktif Graves' oftalmopatili (İGO) çocuklardaki bazal gözyaşı salgısı miktarını ve gözyaşı filmi stabilitesini yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle kıyaslamak ve bu değişkenlerin ekzoftalmus ve palpebral fissür yüksekliği ile ilişkisini belirlemek. **Gereç ve Yöntemler:** On beş İGO'lu çocuğun 30 gözü ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrolün 30 gözü çalışmaya alındı. Bütün gözlerle topikal anestezi yardımıyla Schirmer testi uygulandı ve bütün gözlerde gözyaşı filmi kırılma zamanı ve floresein ile korneal boyanma paterni değerlendirildi. Bütün gözlerde Hertel ekzoftalmometri ve palpebral fissür yüksekliği ölçümü yapıldı. İGO'lu çocuklar için tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörü antikör düzeyi kaydedildi. İki grup, kişi bazında bağımsız gruplar için t testi, ki-kare testi ve rank korelasyon testi kullanılarak bu değişkenler açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Kuru göz semptomu varlığı, gözyaşı filmi kırılma zamanı ve topikal anestezi uygulayarak yapılan Schirmer testi sonuçları açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). İGO grubunda gözyaşı filmi kırılma zamanı ile palpebral fissür yüksekliği arasında ($p<0.001$), bazal gözyaşı salgısı ile Graves' oftalmopatinin süresi ($p<0.01$) ve bazal gözyaşı salgısı ile TSH reseptör antikör düzeyi ($p<0.01$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. **Sonuç:** İGO'lu çocuklarda bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı filmi stabilitesi sağlıklı kontrollerdekinden daha düşüktür. Bu çocuklarda palpebral fissür yüksekliği ile gözyaşı filmi stabilitesi arasında, bazal gözyaşı salgısı ile Graves' oftalmopatinin süresi ve bazal gözyaşı salgısı ile TSH reseptör antikör düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Graves' oftalmopati; ekzoftalmus

ABSTRACT Objective: To compare the amount of basal tear secretion and tear film stability between the children with inactive Graves' ophthalmopathy (IGO) and age and sex matched healthy controls and to determine the relation of these parameters with exophthalmos and palpebral fissure height. **Material and Methods:** Thirty eyes of 15 children with IGO and 30 eyes of 15 age and sex matched healthy controls were included to the study. Schirmer test, with application of topical anesthesia, was applied to and tear film breakup time and corneal staining pattern with fluorescein were evaluated in all eyes. All eyes underwent Hertel exophthalmometry and measurement of palpebral fissure height. The level of thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies were noted for the children with inactive Graves' ophthalmopathy. The two groups were compared in terms of these parameters by using the independent samples t test, chisquare test and rank correlation test. **Results:** The difference between two groups in terms of the incidence of dry eye symptoms, tear film breakup time, and results of Schirmer test with the application of topical anesthesia was statistically significant ($p<0.01$). Significant negative correlation was determined between tear film breakup time and palpebral fissure height ($p<0.001$), between basal tear secretion and the duration of Graves' ophthalmopathy ($p<0.01$) and between basal tear secretion and the level of TSH receptor antibodies ($p<0.01$) in IGO group. **Conclusion:** Basal tear secretion and tear film stability are lower in children with IGO than healthy controls. There is a negative correlation between the palpebral fissure height and the tear film stability, between the basal tear secretion and the duration of Graves' ophthalmopathy and between basal tear secretion and the level of TSH receptor antibodies.

Key Words: Graves' ophthalmopathy; exophthalmos

Graeves' oftalmopatili hastaların sıklıkla kuru göz sendromu belirtilerine sahip oldukları bilinmektedir. Kuru göz sendromu belirtilerinin nedeni bazı yayınlara göre, artmış palpebral fissür yüksekliğine bağlı olarak gözyaşı buharlaşma hızının artması iken, bazı yayınlara göre de lakrimal bez infiltrasyonuna bağlı olarak gözyaşı salınımının azalmasıdır.¹⁻³ Bazı çalışmalarda ise bu hastalarda gözyaşı filmi bileşiminin değiştiği ve bu nedenle kuru göz sendromu belirtilerinin ortaya çıktığı öne sürülmüştür.^{4,5}

Biz bu çalışmada, inaktif Graves' oftalmopatili (İGO) çocuklardaki bazal gözyaşı salgısı miktarını ve gözyaşı filmi stabilitesini yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle kıyaslamayı ve bu değişkenlerin ekzoftalmus ve palpebral fissür yüksekliği ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

On beş inaktif Graves' oftalmopatili (İGO) çocuğun 30 gözü ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrol bireyinin 30 gözü çalışmaya dahil edildi. Bu çocuklardan 8'i Graves' oftalmopatinin inflamatuvar döneminde intravenöz steroid tedavisi almışken, hiçbir çocuğa radyoterapi veya dekompresyon cerrahisi uygulanmamıştı. Bu hastalarda Graves' oftalmopati en az son 2 yıldır stabil evrede idi. Çalışma ve kontrol grubundaki katılımcılardan Helsinki Sözleşmesi uyarınca sözlü bilgilendirilmiş onay alındı. Çalışma grubuna pediatrik endokrinoloji bölümünde Graves' hastalığı nedeniyle takip edilmekte olan çocuklardan Graves' oftalmopati tanısı kesinleşmiş olanlar dahil edilirken, aşağıdaki kriterleri taşıyan çocuklar çalışma dışı bırakıldı: 1) Sigara içenler, 2) Son 6 ay içinde oküler topikal tedavi almış olan hastalar, 3) Oküler laser tedavisi veya oküler cerrahi girişim uygulanmış hastalar, 4) Kuru göz sendromu ve Graves' oftalmopati dışında bilinen oküler hastalığı olanlar, 5) Graves' hastalığı dışında sistemik hastalığı olanlar.

Kontrol grubuna alınan çocuklar ise kan analizleri ile ötiroid oldukları gösterilmiş, Hertel ekzoftalmometri ve palpebral fissür yüksekliği

ölçümleri normal sınırlarda olup başka bir nedene bağlı ekzoftalmusu bulunmayanlar arasından seçildi.

Çalışmaya alınan bütün bireylerde yanma, batma ve yabancı cisim hissi gibi kuru göz semptomlarının varlığı sorgulandı. Bütün gözlerle topikal anestezi uygulayarak Schirmer testi yapıldı ve bütün gözlerde gözyaşı filmi kırılma zamanı ve floresein ile korneal boyanma paterni değerlendirildi. İki grup bu değişkenler açısından karşılaştırıldı. Bütün gözlerde Hertel ekzoftalmometri ve palpebral fissür yüksekliği ölçümü yapıldı. Çalışma grubuna alınan çocuklarda Graves' hastalığının süresi, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikor düzeyi kaydedildi. Çalışma grubundaki çocuklarda Graves' hastalığıyla ilgili bu değişkenler ile bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı film tabakası stabilitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel analiz amacıyla kategorik değişkenlerde ki-kare testi, sürekli değişkenlerde kişi bazında bağımsız gruplar için t ve rank korelasyon testleri kullanıldı. P < 0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubundaki 15'er çocuğun 3'ü erkek, 12'si kızdı. İnaktif Graves' oftalmopatili erkek çocukların ortalama yaşı 13.8 ± 2.5 yıl (SD) (11 ile 17 arasında), kız çocukların ise 14.5 ± 2.6 yıl (SD) (11 ile 17 arasında) idi. Kontrol grubundaki erkek çocukların ortalama yaşı 13.9 ± 2.4 yıl (SD) (11 ile 17 arasında), kız çocukların ise 14.6 ± 2.5 yıl (SD) (11 ile 17 arasında) idi.

Çalışma grubunda 5 çocuk, yanma, batma ve yabancı cisim hissi gibi kuru göz semptomlarına sahipken, kontrol grubunda kuru göz semptomlarına rastlanmadı. Ki-kare testi uygulaması ile, kuru göz semptom sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Her iki grupta da, hiçbir gözde floresein ile boyanan korneal lezyon tesbit edilmedi.

Çalışma grubunda gözyaşı filmi kırılma zamanı ortalama 12 ± 2.1 (SD) (8 ile 16 saniye arasında) saniye iken kontrol grubunda 18 ± 4.7 (SD) (11 ile 26 saniye arasında) saniye idi. Kişi bazında bağımsız gruplar için t testi uygulaması so-

nucu, gözyaşı filmi kırılma zamanı dolayısıyla gözyaşı film tabakası stabilitesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı ($p < 0.01$). Gözyaşı filmi kırılma zamanı için normal değer 10 sn olarak kabul edildi. Çalışma grubunda 3 çocukta gözyaşı filmi kırılma zamanı normalin altında idi.

Topikal anestezi uygulayarak yapılan Schirmer testi sonuçları çalışma grubunda ortalama 7.5 ± 2.1 (SD) (4 ile 10 mm/5 dk. arasında) mm/5 dk. iken kontrol grubunda ortalama 12.5 ± 3.2 (SD) (10 ile 16 mm/5 dk. arasında) mm/5 dk. idi. Kişi bazında bağımsız gruplar için t testi analizi ile, topikal anestezi uygulayarak yapılan Schirmer testi sonuçları dolayısıyla bazal gözyaşı salgısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.01$). Topikal anestezi uygulayarak yapılan Schirmer testi sonuçları için normalin alt sınırı 5 mm/5 dk. olarak kabul edildi. Çalışma grubunda 2 çocukta Schirmer testi sonuçları normalin altında idi. Bu iki çocuğa, kuru göz semptomlarının varlığı, gözyaşı filmi kopma zamanı ve Schirmer testi sonuçlarının normalin altında olması nedeniyle kuru göz sendromu tanısı konuldu. Ki-kare testi uygulaması ile, kuru göz tanısı sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Kuru göz tanı testleri sonuçları açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma grubunda, Graves' hastalığının ortalama süresi 4.2 ± 1.9 (SD) (2.5 ile 9 yıl arasında) yıl iken, Graves' oftalmopatinin ortalama süresi 2.1 ± 1.4 (SD) (1 ile 7 yıl arasında) yıl idi. Rank korelasyon testi uygulama sonucu, Graves' oftalmopatinin süresi ile bazal gözyaşı salgısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p < 0.01$).

TSH reseptör antikor ortalama düzeyi 30.43 ± 9.6 (SD) (10.41 ile 77.42 u/L arasında) u/L idi. Rank

korelasyon testi sonucu, TSH reseptör antikor düzeyi ile bazal gözyaşı salgısı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p < 0.01$).

Yaşa göre normal kabul edilen Hertel değerleri göz önüne alındığında inaktif Graves' oftalmopati çocukların 4'ünde bilateral ekzoftalmus saptanırken kontrol grubunda hiçbir çocukta ekzoftalmus tespit edilmedi. Ortalama Hertel değeri, inaktif Graves' oftalmopati çocuklarda 15.4 ± 2.1 mm (SD) (12.5 ile 19.5 mm arasında) iken, kontrol grubunda 11.2 ± 1.6 mm (SD) (9.4 ile 12.1 mm arasında) idi. Rank korelasyon testi uygulanması neticesinde, Hertel değeri ile bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı filmi stabilitesi arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p > 0.05$).

Ortalama palpebral fissür yüksekliği inaktif Graves' oftalmopati çocuklarda 11.1 ± 2.1 mm (SD) (9 ile 14 mm arasında) iken, kontrol grubunda 8.6 ± 1.7 mm (SD) (7 ile 9 mm arasında) idi. Rank korelasyon testi ile, gözyaşı filmi kırılma zamanı ile palpebral fissür yüksekliği arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p < 0.001$). Graves' oftalmopati çocuklarda bu hastalığa ait değişkenler ve bunların kuru göz tanı testleri sonuçları ile ilişkisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada inaktif Graves' oftalmopati çocuklarda, bazal gözyaşı salgısının ve gözyaşı film tabakası stabilitesinin yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş çocuklara göre daha düşük olduğu bulundu. Ayrıca Graves' oftalmopati süresi ve TSH reseptör antikor düzeyi ile bazal gözyaşı salgısı arasında ve palpebral fissür yüksekliği ile gözyaşı film tabakası stabilitesi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterildi.

Graves' oftalmopati ile kuru göz sendromu birlikteliği daha önce de bazı yayınlarda gösterilmiş

TABLO 1: Kuru göz tanı testleri sonuçları açısından iki grubun karşılaştırılması (sonuçlar ortalama±standart deviasyon olarak verilmiştir).

Kuru göz tanı testleri	İGO Grubu (n=15)	Kontrol Grubu (n=15)	p değeri
Schirmer testi (topikal anestezi uygulayarak)	7.5 ± 2.1 mm/5 dk.	12.5 ± 3.2 mm/5 dk.	$p < 0.01$ (Kişi bazında bağımsız gruplar için t testi)
Gözyaşı filmi kırılma zamanı testi	12 ± 2.1 sn.	18 ± 4.7 sn.	$p < 0.01$ (Kişi bazında bağımsız gruplar için t testi)

İGO: İnaktif Graves' oftalmopati

TABLO 2: Graves' oftalmopatiili çocuklarda bu hastalığa ait değişkenler ve bunların kuru göz tanı testleri sonuçları ile ilişkisi (sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir).

İGO grubunda incelenen değişkenler	Bazal gözyaşı salgısı miktarı	Gözyaşı film tabakası stabilitesi
Graves' hastalığının süresi	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)
Graves' oftalmopatinin süresi	p< 0.01 (Rank korelasyon testi)	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)
TSH reseptör antikor düzeyi	p< 0.01 (Rank korelasyon testi)	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)
Hertel değeri	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)
Palpebral fissür yüksekliği	p> 0.05 (Rank korelasyon testi)	p< 0.001 (Rank korelasyon testi)

İGO: İnaktif Graves' oftalmopati, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

olup, patogeneizde farklı mekanizmalar suçlanmıştır. Bazı yayınlara göre asıl mekanizma, artmış palpebral fissür yüksekliğine bağlı olarak gözyaşı buharlaşma hızının artması iken, bazı yayınlara göre de lakrimal bez infiltrasyonuna bağlı olarak gözyaşı salınımının azalmasıdır.¹⁻³ Bazı çalışmalarda ise bu hastalarda gözyaşı filmi bileşiminin değiştiği ve bunun da kuru göz sendromu belirtilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.^{4,5}

Aktif Graves' oftalmopatiye sahip erişkin hastaların incelendiği bir çalışmada, bu hastalarda gözyaşı filmi stabilitesi ve gözyaşı salgısının kontrollere göre belirgin olarak azaldığı ve kuru göz sendromu belirtilerinin kontrollerden daha sık görüldüğü saptanmıştır.^{2,6} Hem aktif, hem de inaktif Graves' oftalmopatiye sahip erişkin hastaların incelendiği bir çalışmada, gözyaşı filmi kırılma zamanı, hastalığın süresi, palpebral fissür yüksekliği ve ekzoftalmus miktarı değerlendirilmiştir. Graves' hastalığıyla ilgili parametrelerle gözyaşı testleri arasındaki ilişki incelenmiş ve sadece gözyaşı filmi kırılma zamanı ile palpebral fissür yüksekliği arasında anlamlı ters bağıntı olduğu bulunmuştur.⁷ Bu çalışmada yazarlar kuru göz semptomlarının asıl nedeninin palpebral fissür yüksekliğinin artması ve buna bağlı hızlı gözyaşı buharlaşması olduğunu düşünmektedirler.⁷ Biz de bu çalışmada palpebral fissür yüksekliği ile gözyaşı film tabakası stabilitesi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu bulduğumuz için, bu hastalarda kuru göz semptomlarının gelişmesinin bir nedeninin artmış palpebral fissür yüksekliği olduğu düşüncesini destekliyoruz.

Yine aktif Graves' oftalmopatiye sahip erişkin hastaların incelendiği bir çalışmada, bu hastalarda

gözyaşı filmi stabilitesi ve gözyaşı salgısının kontrollere göre belirgin olarak azaldığı ve kuru göz sendromu belirtilerinin kontrollerden daha sık görüldüğü anlaşılmış ve lakrimal bezlerde TSH reseptörlerinin varlığı saptanmıştır.⁸ Yazarlar bu sonuca göre, bu hastalarda kuru göz sendromunun gelişmesinin asıl nedeninin, lakrimal bezin bu antikorlar ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilip, gözyaşı salgısının azalması olduğunu düşünmektedirler.⁸ Biz de bu çalışmada, Graves' oftalmopati süresi ve TSH reseptör antikor düzeyi ile bazal gözyaşı salgısı arasında anlamlı ters bağıntı olduğunu bulduğumuz için, bu hastalarda kuru göz semptomlarının gelişmesinin bir diğer nedeninin de lakrimal bez infiltrasyonu olduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamıza göre hem palpebral fissür yüksekliği, hem de lakrimal bez tutulumu kuru göz gelişimi için önemli risk faktörleri olup, farklı hastalarda biri diğerinden ön plana çıkabilir.

Değişen aktivite derecelerine sahip Graves' oftalmopatiye sahip erişkinlerin incelendiği bir çalışmada, bu hastaların gözyaşı salgılarının bileşiminin değiştiği, çinko-alfa2-glikoprotein ve laktoferin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.⁹ Yine Graves oftalmopatiili hastaların gözyaşı bileşiminin incelendiği başka bir çalışmada, Graves' hastalarında gözyaşı bileşimindeki protein oranının arttığı bildirilmiştir.⁵ Bu çalışmalarda Graves' hastalarında gözyaşı bileşiminin değişmesinin, lakrimal bez tutulumunu yansıttığı düşünülmüş, ayrıca bileşimi normalden farklı hale gelen gözyaşı nedeniyle de hastalarda kuru göz semptomları olabileceği açıklanmıştır.^{5,9}

Sonuç olarak; inaktif Graves' oftalmopatiili çocuklarda bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı filmi stabili-

litesi sağlıklı kontrollerden düşüktür. Bu çocuklarda palpebral fissür yüksekliği ile gözyaşı filmi stabilitesi arasında, bazal gözyaşı salgısı ile Graves' oftalmo-patinin süresi ve bazal gözyaşı salgısı ile TSH resep-

tör antikör düzeyi arasında negatif kolerasyon vardır. Bu çalışmada hasta sayısının yetersiz olması dolayısıyla bu sonuçların kesinlik kazanabilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16.
2. Khurana AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhara KC. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol (copenh)* 1992;70:346-9.
3. Chang TC, Huang KM, Ghang TJ, Lin SL. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:551-8.
4. Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, Kijlstra A. Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol* 1989;72:329-34.
5. Khalil HA, de Keizer RJ, Kijlstra A. Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol* 1988;106:186-90.
6. Nowak M, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, Sieminsko L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna* 2005;107:479-82.
7. Brasil MW, Brasil OF, Vieira EP, Vaisman M, Amaral Filho OM. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Ophthalmol* 2005;68:615-8.
8. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Ezzer 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;82:291-7.
9. Baker GR, Morton M, Rajapaska RS, Bullock M, Gullus S, Mazzi B, et al. Altered tear composition in smokers and patients with Graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1451-6.