

Görmeyi Tehdit Eden Graves Oftalmopatisi

Sight Threatening Graves Ophthalmopathy

Bekir ÇAKIR^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bekir ÇAKIR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Ankara, TÜRKİYE
drcahir@yahoo.com

ÖZET Graves hastalığının en sık rastlanan ekstratiroidal bulgusu olan Graves oftalmopati (GO) hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte immün sistemin asıl hedefinin orbital fibroblastlar olduğu bilinmektedir. GO'lu bir hastada hastalığın aktivitesinin ve ciddiyetinin belirlenmesi önemlidir. GO yaklaşık 3-6 ay süren bir aktif inflamasyon fazı, ardından 1-3 yıl süren plato fazı ve daha sonra iyileşmenin olduğu fakat kalıcı hasarla son bulabilen iyileşme fazı ile karakterizedir. Tüm hastalarda risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik önlemler ve lokal tedaviler önerilmelidir. Orta-ciddi GO'de inflamasyonun aktif olduğu dönemde antiinflamatuvar ve immunomodülatuar tedaviler etkinken, inaktif dönemde cerrahi tedavi ön plandadır. Orbital inflamasyon ve konjesyon ciddi boyutlara ulaştığında, kompresif optik nöropati ve korneal dekompanzasyon görülebilir. Görmeyi tehdit eden GO olarak nitelendirilen bu durumlara acil müdahale gerekir. İntravenöz glukokortikoidler, orbital radyoterapi ve cerrahi dekompresyon görmeyi tehdit eden GO'de uygulanabilecek yaklaşımlardır. Bu makalede orta-ciddi GO ve görmeyi tehdit eden GO'de klinik bulgular ve tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi; dekompresyon, cerrahi; antiinflamatuvar ajanlar

ABSTRACT Graves ophthalmopathy (GO) is the most common extrathyroidal manifestation of Graves disease. Although pathogenesis is not clearly defined, main target of immune system is orbital fibroblasts. GO is characterized by an active inflammation phase lasting about 3-6 months, followed by a plateau and then a burnout phase in which an improvement occur with possible permanent damage. Precautions to decrease risk factors and local treatments should be recommended in all patients. In moderate-severe GO, antiinflammatory and immunomodulatory treatment is effective during active phase, while surgical approach is recommended in inactive phase. When orbital inflammation and congestion are severe, compressive optic neuropathy and corneal decompensation may occur. These are defined as sight threatening GO and requires urgent interventions. Intravenous glucocorticoids, orbital radiotherapy and surgical decompression are treatment modalities that can be used in sight threatening GO. In this review, clinical findings and treatment options of moderate-severe and sight threatening GO are discussed.

Key Words: Graves ophthalmopathy; decompression, surgical; anti-inflammatory agents

Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2016;9(2):10-7

GRAVES OFTALMOPATI

Graves hastalığı iyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık nedenidir.¹ Hipertiroidinin diğer nedenlerinden farklı olarak Graves hastalığı ekstratiroidal bulgularla karşımıza gelebilir. Bu ekstratiroidal bulgular en sık "Graves

Oftalmopati (GO)" olmak üzere tiroid dermopati ve tiroid akropakidir. GO, Graves hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir ve hipertiroidin biyokimyasal tedavisi yanında ek tedaviler gerektirir.² Hastaların %85-95'inde her iki göz tutulumu varken, %5-15 oranında unilateral olabilir.³ Hastaların çoğunluğunda oftalmopati hipertiroidi ile eş zamanlı saptanırken, hipertiroidi gelişmeden önce veya hipertiroidi tedavisinden yıllar sonra da GO görülebilir.⁴ GO olan 842 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada oftalmopati, hastaların %19,6'sında hipertiroidi saptanmadan önce, %39,4'ünde hipertiroidi ile eş zamanlı, %41'inde ise hipertiroidi sonrası saptanmıştır.⁵ Hastaların çoğunda oftalmopati hafif semptomlarla seyretmekle birlikte %5 hastada ciddi GO görülebilir ve nadiren görmeyi tehdit edecek sorunlara yol açabilir.⁶ Nadir olmakla birlikte ciddi ve görmeyi tehdit eden GO'nin erken dönemde tanınması ve gerekli müdahalenin zaman kaybetmeden yapılması önemlidir.

GO otoimmün bir bozukluktur ve immün reaksiyonun primer hedefi orbital fibroblastlardır. Histokimyasal olarak orbital dokularda özellikle T lenfositlerden oluşan lenfosit infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokinler görülür. Graves hastalığının patogenezinde önemli bir faktör olan TSH reseptör antikorlarının (TSHrAb) GO patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir. TSHrAb yüksek olanlarda GO gelişme riskinin arttığı ve GO olan ötiroid hastalarda bu antikorun yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GO'de inflamasyon bulguları ve proptosis ile TSHrAb arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.⁷ Hem normal popülasyonda hem de GO'li hastalarda orbital fibroblastların TSHrAb mRNA ve protein taşıdığı ve GO olan hastalarda göz bulguları olmayan Gravesli hastalara oranla TSHrAb mRNA seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸ GO patogenezinde rol oynayan bir diğer faktör IGF-1 reseptör antikorlarıdır.⁹ Bu antikorlar T hücrelerinin gelişimine ve aktivasyonuna neden olarak ve hyaluronan yapımını artırarak inflamasyon gelişmesinde ve orbital doku ödeminin artmasında rol oynarlar.

Histopatolojik olarak orbital fibroblastlarda proliferasyon, intraorbital yağ dokuda genişleme ve ekstraoküler kaslarda hipertrofi ön plandadır. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünün artması ve ekstraoküler kasların inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu sonucu orbital alanda fibroadipoz doku ve hacim artar. Artan fibroblastlardan salgılanan glikozaminoglikanlar hidrofilik özellikleri nedeniyle suyu çekerek intraorbital ödeme ve basınç artışına neden olur. Bütün bunların sonucunda orbitada yumuşak doku ekspansiyonu olur, glob ileriye

doğru yer değiştirir ve orbitadan venöz dönüş engellenir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise etkilenen kaslarda fibrotik değişiklikler meydana gelir.

GO gelişme veya ilerleme riskinin belirli faktörlerle arttığı bilinmektedir. Bunlar, sigara kullanımı, kadın cinsiyet, yüksek T3 değerleri, yüksek TSHrAb seviyesi, ileri yaş, stres, radyoaktif iyot tedavisi ve hipotiroidi gelişimidir.⁶

KLİNİK BULGULAR

Graves orbitopatinin klinik bulguları hafif egzoftalmustan optik sinirin kompresyonuna bağlı distroid optik nöropati (DON) ve görme kaybına kadar değişik derecelerde görülebilir. En sık ve ilk fark edilen semptom göz kapaklarında çekilme, proptosis veya periorbital ödeme bağlı dış görünümde değişimdir.¹⁰ Erken dönemde egzoftalmus ve kornea maruziyetine bağlı yanma, sulanma, ağrı, ışığa hassasiyet olabilir. Aşağı bakışta üst göz kapağının göz hareketlerinin gerisinde ve yukarıda kalması olarak tanımlanan lid lag, periorbital ödem ve kızarıklık, konjunktival ödem ve kızarıklık görülebilecek diğer bulgulardır. Çift görme daha nadir bir semptomdur ve aralıklı, belirli hareketlerle artan veya devamlı tarzda olabilir. Diplopi ekstraküler kas tutulumunun ve restriktif oftalmoplejinin bir bulgusudur. Daha ciddi oftalmopatide görmede bulanıklık, renk algılamada değişiklik görülebilir. Diplopi, görme bulanıklığı ve renk algı değişikliği görmeyi tehdit eden DON'nin belirtilerindedir ve GO olan hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların sadece %0,1'ini etkileyen glob sublüksasyonu göz kürelerinin göz kapaklarından dışarıya protrüde olması olarak tanımlanabilir ve oldukça acil bir durumdur.¹¹

GO seyrinde hastalığın birçok fazı vardır. Başlangıçtan itibaren ilk olarak semptom ve bulgularda kötüleşmenin olduğu ve inflamasyonun hakim olduğu dönem görülür. Bu dönem genellikle 3-6 ay olmakla birlikte 24 aya kadar da uzayabilir.¹² Daha sonra inflamasyonun durakladığı plato fazı ve iyileşme dönemi takip eder. İyileşme döneminde semptom ve bulgular bir noktaya kadar azalarak devam eder ve durur fakat fonksiyonel ve görünüm olarak kalıcı değişiklikler görülebilir.

SINIFLANDIRMA

GO'li bir hastanın değerlendirilmesi sırasında "ciddiyet" ve "aktivite"nin belirlenmesi önemlidir. Ciddiyet, herhangi bir safhada fonksiyonel ve kozmetik bozukluğu ifade ederken, aktivite inflamasyonun varlığı ile ilgili bir terimdir. Ciddiyetin derecelendirmesinde farklı sınıfla-

malar kullanılmakla birlikte en sık kullanılan NOSPECS sınıflaması ve EUGOGO (The European Group on Graves' Orbitopathy) tarafından önerilen sınıflamadır.^{6,13} NOSPECS sınıflandırmasında semptom ve bulguların varlığı, yumuşak doku tutulumu, proptosis, ekstraoküler kas tutulumu, korneal tutulum ve görme kaybı göz önünde bulundurulur. EUGOGO tarafından önerilen sınıflandırmada kapak retraksiyonu, yumuşak doku tutulumu, proptosis, diplopi, korneal maruziyet ve optik sinir kompresyonuna göre hafif, orta, ciddi ve görmeyi tehdit eden GO olarak ayrılır (Tablo 1).¹⁴

GO'de aktivitenin sınıflandırılmasında ise "Klinik Aktivite Skoru" kullanılmaktadır.^{6,15} Klinik aktivite skorunda, ilk kez görülen hastalar 7 semptom veya bulgu, takipteki hastalar ise ek olarak 3 bulgu ile değerlendirilerek bir puanlama yapılır ve 3 veya daha fazla puan aktif hastalık göstergesi olarak değerlendirilir (Tablo 2).

TEDAVİ

GO tedavisini oluşturan komponentler sigara, aşırı iyot alımı gibi risk faktörlerinin azaltılması, ötiroidinin sağlanması, suni gözyaşı, nemlendirici damla, güneşten korunma gibi lokal önlemler, immunomodülatuar tedavi, cerrahi tedavi ve orbital radyoterapidir. GO tedavisi planlanırken hem aktivite hem de ciddiyetin göz önünde bulundurulması gerekir. Hastalığın ciddiyeti hafif ise birtakım aktivite bulguları olsa da lokal önlemler yeterli olabilir. Orta-ciddi GO'de ise aktif fazda immunsupresif, inaktif fazda cerrahi tedavi ön plandadır.¹⁶ Aktif orta-ciddi GO'de cerrahi girişim nadiren gerekir, fakat akut inflamatuvar fazın baskılanmasına yönelik antinflamatuar veya immunomodülatuar tedaviler erken dönemde uygulanırsa oldukça başarılıdır.¹⁷ GO'de görmeyi tehdit eden orbitopati varlığı acil müdahale gerektirir. Buna neden olan durumlar ise DON, ciddi keratopati ve daha nadir olarak glob subluksasyonudur.¹⁴ Aktivite dışında göz bulgularının süresi de tedaviye cevabı belirlemede önemlidir. Uzun süredir göz bulguları olan bir hastada medikal tedaviye cevap daha az olacaktır.

ORTA-CİDDİ GRAVES OFTALMOPATİDE TEDAVİ

Medikal tedavide amaç aktivitenin, kas tutulumunun, varsa optik sinir basısının ve daha sonra gerekebilecek rehabilitatif cerrahi ihtiyacının azaltılmasıdır. Antiinflamatuvar tedavilerden en sık kullanılan oral veya intravenöz glukokortikoidlerdir.¹⁸ Glukokortikoidler inflamasyonu azaltarak, T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını bozarak, monosit ve makrofajların etkisini azaltarak, inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederek ve orbital fibroblastlardan glikozaminoglikan sentez ve salınımını azaltarak etki ederler. Glukokortikoidlerin yumuşak dokudaki şişliği azaltma, görme keskinliği ve oküler motilite üzerinde olumlu etkileri vardır, fakat proptosis üzerine etkileri sınırlıdır. Glukokortikoidlerin verilme yolu, dozu, süresi ile ilgili çok farklı görüşler bulunmaktadır.¹⁷ İntravenöz steroid tedavinin, oral steroidlere oranla çift görme, oküler hareket, intraoküler basınç, görme keskinliği ve proptosis üzerinde daha etkin olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu kabul edilmektedir.^{19,20} Ayrıca intravenöz steroid tedavisi ile oral steroidlerden daha hızlı cevap alınır. Zang ve ark tarafından yayımlanan bir literatür derlemesinin sonuçlarına göre orta-ciddi GO tedavisinde 6 hafta haftada bir 500 mg, sonraki 6 hafta haftada bir 250 mg olacak şekilde intravenöz metilprednisolon önerilmiş ve toplam dozun 8 gramı geçmemesi gerektiği bildirilmiştir.²¹ Bu tedavi protokolü ile %80 civarında bir cevap alınması beklenmektedir. Bununla birlikte intravenöz pulse steroid tedavisinin de önemli yan etkileri olduğu açıktır ve bu tedavi ile %6,5 morbidite, %0,6 mortalite bildirilmiştir.²¹ Morbiditeye neden olan en önemli nedenler aritmi, ciddi hepatotoksisite, hipertansiyon, diyabet regülasyonunda bozulma olarak sayılabilir. İntravenöz glukokortikoid akut karaciğer yetmezliği ve akut otoimmün hepatite neden olabilir.¹⁴ Tedavi öncesi hepatosteatoz ve/veya diyabet karaciğer hasarı ile ilişki olmamakla birlikte hepatit B varlığı önemli bir risk faktörü olduğundan tedavi öncesi değerlendirilmelidir.¹⁶

Retrobulber steroid enjeksiyonu, siklosporin, intravenöz immunglobulin, azatioprin ve oktreetide GO tedavisinde denenmiş fakat etkinliği tam olarak kanıtlan-

TABLO 1: Graves oftalmopati de ciddiyet değerlendirilmesi.

	Lid retraksiyonu	Yumuşak doku tutulumu	Proptosis	Diplopi	Korneal maruziyet	Optik sinir tutulumu
Hafif	<2 mm	Hafif	<3 mm	Yok/geçici	Yok	Yok
Orta	≥ 2 mm	Orta	≥ 3 mm	Aralıklı	Hafif	Yok
Ciddi	≥ 2 mm	Ciddi	≥ 3 mm	Devamlı	Hafif	Yok
Görmeyi tehdit eden					Ciddi	Bası bulguları

TABLO 2: Graves oftalmopati de klinik aktivite skoru.

Semptom/bulgu	Puan
<i>İlk vizite</i>	
Son 4 haftada göz arkasında ağrı	1
Göz hareketleriyle ağrı	1
Göz kapaklarında kızarıklık	1
Göz kapaklarında ödem	1
Konjunktivada kızarıklık	1
Konjunktival ödem (kemozis)	1
Karunkulada şişlik	1
<i>Takip eden vizitlerde</i>	
Proptosiste ≥ 2 mm artış	1
Göz hareketlerinde $\geq 5^\circ$ azalma	1
Snellen kartları ile görme keskinliğinde ≥ 1 azalma	1

mamış diğer immunmodulator tedavilerdendir.^{16,22-24} İn vivo olarak somatostatin reseptörlerinin GO'li hastalarda orbital dokuda saptanması somatostatin analoglarının bu hastalarda kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. Oktreotid tedavisinin GO'de iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bunlar çoğunlukla oldukça az sayıda hasta ile yapılmış kontrol grubu içermeyen randomize edilmemiş çalışmalardır.^{25,26} Benzer şekilde intravenöz immunglobulin de GO'li hastalarda kullanılmış fakat sistemik steroidlere üstünlüğü kanıtlanamamıştır.^{24,27} Bir diğer immunsupresif ajan olan siklosporinle ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmakta ve potansiyel toksisitesi GO'de kullanımını kısıtlamaktadır.²³

Son yıllarda GO patofizyolojisinde rol oynayan farklı antijenleri hedef alan alternatif immunsupresif ajanlar araştırılmaktadır. Bunlardan B lenfositler üzerindeki CD20 antijenine karşı bir monoklonal antikor olan rituksimab klinik çalışmalarda en sık kullanılan ajandır. Rituksimab ile intravenöz glukokortikoidlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik aktivite skorundaki azalmanın rituksimab grubunda daha belirgin olduğu, fakat yumuşak doku inflamasyonu ve proptosisteki iyileşmenin her iki grupta benzer olduğu rapor edilmiştir.²⁸ Mitchell ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada da steroide dirençli aktif GO olan 7 hastada rituksimab tedavisi ile belirgin iyileşme bildirilmiştir.²⁹ Bununla birlikte rituksimabın plaseboya üstün bulunmadığı, oftalmopati üzerinde herhangi bir olumlu etkisinin gösterilemediği çalışmalar da vardır.^{30,31} Rituksimab GO tedavisinde umut vaat etmekle birlikte etkinliği ve güvenilirliği henüz randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır.³²

Bunların dışında son yıllarda gündeme gelen birtakım çok yeni immunmodulator ajanlar mevcuttur. Bunlardan GO patogenezinde rolü olduğu bilinen tumor necrosis factor-alpha'yı hedef alan etanercept aktif GO'li 10 hastada kullanılmış ve 6'sında etkin olduğu gösterilmiştir.³³ Teprotumumab, IGF-1 reseptöre bağlanan ve solid tümör ve lenfomada kullanılan spesifik bir monoklonal antikorudur. İn vivo olarak hem normal hem de GO'de fibrositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiş, fakat henüz klinik çalışmaları tamamlanmamıştır.³⁴ Yakın zamanda 18 aktif GO'li hastanın alındığı bir başka çalışmada IL-6 reseptöre karşı monoklonal bir antikor olan tocilizumab kullanılmış ve hastaların tümünde klinik aktivite skorunun iyileştiği, önemli bir kısmında da proptosiste gerileme ve oküler motilitede iyileşme olduğu bildirilmiştir.³⁵ Genel olarak bu yeni ajanların herbiriyle yapılan çalışma sayısı ve değerlendirilen hasta sayısı oldukça azdır ve intravenöz steroid ve/veya orbital radyoterapi gibi etkinliği kanıtlanmış yöntemlerle karşılaştırma yapılan randomize çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

Sadece aktif fazda etkili olan orbital radyoterapi steroid tedavinin etkinliğini arttırmak veya verilen dozu azaltmak için adjuvan olarak kullanılabilir. Orbital radyoterapiye cevap %60 civarında bildirilmekle birlikte bu konudaki çalışmalar oldukça azdır ve çelişkili sonuçlar içermektedir.¹⁴ Radyoterapinin oküler motilite ve peroküler yumuşak doku üzerinde olumlu etkileri vardır fakat proptosise etkisi olmaz. Yapılan çalışmalarda intravenöz steroid tedavisine orbital radyoterapi eklenmesinin tek başına intravenöz kortikosteroid veya tek başına radyoterapi tedavisine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.³⁶⁻³⁸ Çoğunlukla kullanılan radyoterapi protokolü 2 hafta boyunca toplam 10 gün her bir göze 20 Gy (veya 2000 rad) olacak şeklindedir. Bununla birlikte daha düşük dozların da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁹ Orbital radyoterapi kontrol altında olmayan hipertansiyonu olanlarda ve özellikle diyabetik retinopati varlığında kullanılmamalıdır. Radyasyon retinopatisi ve katarakt gelişimi orbital radyoterapinin yan etkilerindedir.

GO ciddi orbital tutulumu neden olmakla birlikte aktif değilse medikal tedaviye cevap alınmaz ve cerrahi tedavi gerekebilir. İmmünomodulator tedaviler sadece inflamasyonun olduğu aktif safhada etkindir, buna karşın cerrahi tedavi planlanıyorsa inaktif safha beklenmelidir.

■ DİSTROİD OPTİK NÖROPATİ

KLİNİK BULGULAR VE TANI

DON, GO'li hastaların %3-5'ini etkileyen optik sinir fonksiyon bozukluğudur.³ Patofizyolojinde multiple fak-

törler rol oynamakla birlikte temel olarak konnektif doku artışına ve orbital apekse yakın ekstraoküler kaslarda kalınlaşmaya bağlıdır. Hacim olarak artan kaslar direk optik sinire bası yaparak ya da indirek olarak kan akımını bozarak optik nöropatiye neden olur. DON gelişimini etkileyen en önemli risk faktörlerinden biri diyabet varlığıdır. GO'li 482 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada diyabetli hastaların %33,3'ünde DON saptanırken, diyabeti olmayan hastaların %3,9'unda DON olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Göz kırpma veya bir gözün kapatılması ile geçmeyen puslu ve bulanık görme, ışığa hassasiyet, renkli görmede bozulma ve çift görme DON'den şüphe ettirmelidir.⁴¹ Göz hareketlerinde özellikle yukarı bakışta kısıtlılık ve ekstraoküler kas kalınlığındaki artışın derecesi de DON gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.⁴² Orbital ağrı ve göz hareketleriyle ağrı spesifik olmamakla birlikte yukarı bakış da kısıtlıysa DON akla gelmelidir. Aktif inflamasyon bulgularının varlığı DON'li hastaların çoğunda görülmekle birlikte tanı için şart değildir.⁴¹ Oküler yüzey inflamasyon bulguları olmayabilir ve muayenede sadece sert bir orbita saptanabilir. Korneal opasite ve göz kapaklarının yeterince kapanmaması (lagofthalmus) görülebilecek bulgularındandır.

DON tanısı için kesin kriterler oluşturulmadığından tanıyı koymak her zaman kolay değildir. Optik sinir tutulumu görme keskinliği, renkli görme (Ishihara kartları), afferent pupil defekti muayenesi, fundoskopik muayene, perimetre veya visual evoked potential ile değerlendirilmelidir. Özellikle yukarı bakış sırasında intraoküler basıncın ölçülmesi inferior rektus kas tutulumu hakkında bilgi verir. Optik disk ödemli, soluk veya tamamen normal görülebilir. Optik sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesi için otomatik perimetre incelemesi önemlidir. En sık görülen bulgular santral skotom, arkuat veya yükseklik defekti veya uniform depresyondur. Tanıda orbital apeksteki yoğunluğun ve intrakranial yağ prolapsın değerlendirilmesi için CT veya MR görüntüleme faydalıdır.

Ciddi GO cerrahi, travma gibi stresli bir durum sonrası akut olarak gelişebilir. Bununla birlikte uzun süredir GO bulguları olan bir hastada ilerleyici bir bulgu olarak da karşımıza çıkabilir. Hafif GO'li hastaların %15-25'inde klinik aktivite skorunda artış ile karakterize daha ciddi hastalığa ilerleme görülebilir.⁴³ İnflamatuar olayların hızlanması ve optik nöropati veya korneal maruziyete neden olması immüsupresif tedavi ve/veya cerrahi dekompresyon gerektirir.

MEDİKAL TEDAVİ

DON tedavisi konusunda günümüzde oluşmuş net bir konsensus bulunmamaktadır. Aktif GO ve orbital nöropatisi olan 15 hastanın alındığı bir çalışmada 9 hastaya 2 hafta intravenöz pulse metilprednizolon ve ardından 4 ay oral prednizolon verilmiş, 6 hastaya cerrahi dekompresyon yapılmıştır.⁴⁴ Yeterli cevap alınmadığı için cerrahi grubunda 5 hastada immüsupresif tedavi ihtiyacı olmuş, glukokortikoid grubunda ise 4 hastada dekompresif cerrahi uygulanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte bu çalışmada DON'de intravenöz steroid tedavinin cerrahi dekompresyona göre daha etkili olduğu sonucu çıkarılmıştır. Günümüzde kabul gören yaklaşım da DON varlığında ilk seçenek olarak yüksek doz immüsupresif tedavi uygulanması ve yeterli cevap alınmazsa cerrahi dekompresyon yapılmasıdır.⁴⁵ Steroid verilse de hastaların acil dekompresyon cerrahisi ihtiyacı her an doğabileceğinden yakın takip edilmeleri önemlidir. Glukokortikoid tedavi olarak farklı protokoller öneren çalışmalar olmakla birlikte en sık kullanılan protokollerden birisi 3 gün arka arkaya 500 mg intravenöz metilprednizolon verilmesi ve yeterli cevap alınmazsa sonraki hafta tekrarlanmasıdır. Düşük doz orbital radyoterapi glukokortikoidlere ek olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve etkin olduğu gösterilmiştir fakat ciddi hipertansiyonu ve diyabetik retinopatisi olan hastalarda ve 35 yaş altında kontrendike olduğu bilinmelidir.^{14,19} İntravenöz kortikosteroidler DON'de görme kaybının geri döndürülmesinde oldukça etkindir ve orbital dekompresyon gibi diğer alternatif tedaviler kullanılmadan önce mutlaka gündeme gelmelidir.

CERRAHİ TEDAVİ

Medikal tedavi ile orbital basınç yeterince düşürülemezse veya glukokortikoid dozu azaltıldığında optik nöropati bulguları tekrar artışa geçerse cerrahi dekompresyon düşünülmelidir. Nitekim DON olan hastaların yaklaşık %20'si cerrahi tedavi geçirmektedir.⁴⁶ Birçok çalışma cerrahi dekompresyon ile görme üzerinde hızlı ve etkin bir sonuç alındığını göstermiştir.⁴⁷ Dekompresif cerrahi orbital duvarda ve/veya orbital tabanda bir boşluk açarak orbita boşluğunu genişletmek ve orbital apeksteki hidrostatik basıncı düşürmek esasına dayanır. Bu şekilde orbital konjesyon azalır, vasküler akım düzelir ve optik sinirde aksonal akım sağlanır. Proptosisdeki azalmanın miktarı kaldırılan duvar sayısına ve yağ dokusunun alınıp alınmamasına bağlıdır. 3 duvara da müdahale edilen durumlarda proptosisde 10 mm ve üzerinde gerileme sağlanabilir, hastaların çoğunda DON geriler ve ciddi orbital inflamasyon azalır.^{48,49}

Dekompresyon cerrahisinin kullanıma girmesinden itibaren kullanılan birçok farklı yöntem mevcuttur. Orbital anatomideki farklılıklar, cerrahın tercihi, hastalığın ciddiyeti ve proptosis derecesi cerrahi yaklaşımı etkileyen faktörlerdendir. Günümüzde uygulanan yöntemler medial, lateral orbital duvarın ve orbital tabanın açılmasıdır. Etkinliğin az olması ve intrakranial komplikasyon riskinin fazla olması nedeniyle orbital tavanın açılması işlemi terk edilmiştir.⁴⁹ Optik sinir üzerindeki basınç asıl olarak orbital apeksde yoğunlaştığından birçok hastada orbita posterior etmoidlere doğru dekompresyon edilir. Posteromedial orbitanın cerrahi dekompresyonu hızlı ve etkin bir şekilde görmenin düzelmesini sağlayabilir. Bu yöntemde medial duvardaki kemik yapı posterior ve mid-etmoid hava keseciklerini, posteromedial orbital tabanı ve maksilloetmoidal birleşimin arka yarısını içine alacak şekilde kaldırılır. Cerrahi yaklaşım endoskopik olabileceği gibi daha sıklıkla retrokarunkuler transkonjunktival yaklaşım tercih edilmektedir. Genel olarak iyileşme hızı optik nöropatinin derecesine bağlıdır ve akut başlangıçlı olanlarda görme fonksiyonları daha hızlı düzelir. Orta derecede proptosis varlığında medial ve lateral duvarların birlikte kaldırılması gerekebilir. Çok ciddi proptosisde ise aynı anda lateral, medial ve inferior dekompresyon gerekir. Postoperatif diplopi riskini azaltmak için son yıllarda öncelikle lateral duvar dekompresyonu ile birlikte yağ eksizyonu önerilmektedir. Fakat bu bölgede hava dolu bir boşluk olmadığından dekompresyonun etkisi yeterli olmayabilir. Lateral yaklaşım ile yeterli sonuç alınmazsa medial ve inferior dekompresyon yapılabilir. Resim 1'de ciddi yumuşak doku tutulumu, proptosis ve kornea maruziyeti olan GO'li bir hastada medikal ve cerrahi tedavi öncesi ve sonrası göz bulguları görülmektedir.

Dekompresyon cerrahisinin en önemli yan etkisi diplopi gelişmesi veya kötüleşmesidir. Alt medial yaklaşım ile bu risk lateral duvar dekompresyonuna göre çok

daha fazladır. Diplopi alt rektus kasının orbital tabana ve medial rektus kasının etmoidal sinüse doğru yer değiştirmesi nedeniyle gelişir. Birçok hastada her iki gözde girişim uygulandığından bilateral yukarı bakış kısıtlılığı vertikal diplopiye neden olmaz fakat içeri bakış kısıtlılığı horizontal diplopi ile sonuçlanır. Orbital taban dekompresyonu, infraorbital sinir hasarına bağlı olarak alt göz kapağı ve yanakta hipoesteziye yol açabilir. Bunun dışında son yıllardaki cerrahi gelişmeler sayesinde oldukça nadir olsa da intraoperatif optik sinir hasarına veya glob basıncında artışa bağlı görme kaybı, beyin omurilik sıvısı sızıntısı ve yetersiz dekompresyon görülebilir.⁴⁹

Warren ve ark tarafından yayımlanan bir çalışmada DON olan 305 hastanın 5'inde tüm tedavilere rağmen körlük geliştiği bildirilmiştir.⁵⁰ Son yıllarda erken tanı, immunomodulator tedavi ve cerrahideki gelişmelere bağlı olarak oldukça nadir olsa da zamanında tanı konmadığında ve uygun tedavi edilmediğinde körlük gelişebilir.

CİDDİ KERATOPATİ

GO'de egzoftalmus ve lid lag nedeniyle göz kapaklarının tam olarak kapanmamasına bağlı keratopati gelişebilir. Keratopati ciddiyeti ve aciliyeti oküler yüzey maruziyetinin derecesine bağlıdır. Korneanın devamlı havayla teması ciddi korneal ülserasyon, perforasyon veya sekonder endoftalmite neden olabilir. Bu nedenle görme kaybına kadar gidebilecek komplikasyonlardan korunmak için acil önlem alınmalıdır.⁴⁵ Ciddi keratopati varlığında, sık uygulanmak üzere topikal nemlendiriciler ve antibiyotikler başlanmalıdır. Aktif inflamasyonun baskılanması ve ötiroidinin sağlanması ile genel olarak GO bulgularında iyileşme olması korneal maruziyeti azaltacak ve ciddi keratopatinin gerilemesini sağlayacaktır. Bununla birlikte hipertiroidi



RESİM 1: a) Graves oftalmopatili bir hastada ciddi yumuşak doku tutulumu, proptosis ve kornea tutulumu **b)** Medikal ve cerrahi tedavi sonrası görünüm (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden).

kontrol edilene ve antiinflamatuvar tedavi etkisini gösterene kadar cerrahi müdahale ile acil olarak üst kapağın indirilmesi ve geçici tarsorafı işleminin uygulanması gerekebilir. Kapağın indirilmesinde posterior yaklaşım (konjunktival) veya anterior yaklaşım (deri) kullanılabilir. Üst göz kapağının indirilmesine yönelik Botulinum toksin kullanımı ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte yeterince etkin olmaması ve etki süresinin geç başlaması nedeniyle önerilmemektedir. Akut durumun kontrol edilmesinden sonra göz kapaklarının kapanması için kalıcı bir cerrahi düşünülebilir.

SONUÇ

GO aktif fazda görmeyi tehdit edebilecek kadar ciddi olabilir ve Graves hastalığının seyrinde herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. DON, ciddi kornea maruziyeti ve glob subluksasyonunun erken tanınması ve acil müdahale edilmesi önemlidir. DON varlığında yüksek doz glukokortikoidler tedavinin temelini oluşturur. Glukokortikoidlerle birlikte düşük doz orbital radyoterapi düşünülmelidir. İmmünespresif tedavi ile erken dönemde yanıt alınmaz ise cerrahi dekompresyon için her zaman hazırlıklı olunmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease:a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):724-34.
- Daumerie C, Kalmann R. Epidemiology. In:Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach*. Basel:Karger; 2007. p.34-40.
- Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(10):855-60.
- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120(4):473-8.
- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14(6):747-93.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
- Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(3):267-71.
- Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(3):280-7.
- Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid* 2007;17(10):1013-8.
- Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121(3):284-90.
- Bartalena L. Sight-threatening Graves' orbitopathy. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-2012 Jul 21.
- Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 2012;96(2):311-28.
- Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *BMJ* 2004;329(7462):385-90.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18(3):333-46.
- 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(1):9-14.
- Marcocci C, Marino M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):325-37.
- Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: therapy in the active phase. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):186-97.
- Stemberger K, Kahaly GJ, Pitz S. Update on thyroid eye disease. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7(6):287-98.
- Zoumalan CI, Cockerham KP, Turbin RE, Volpe NJ, Kazim M, Douglas RS, et al. Efficacy of corticosteroids and external beam radiation in the management of moderate to severe thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2007;27(3):205-14.
- Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2708-16.
- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review:Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):320-32.
- Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1380-6.
- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321(20):1353-9.
- Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, et al. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7(4):579-85.
- Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 1997;136(4):416-22.
- Uysal AR, Corapçioğlu D, Tonyukuk VC, Güllü S, Sav H, Kamel N, et al. Effect of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 1999;46(4):573-7.
- Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996;106(2):197-202.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):33-40.

29. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):437-42.
30. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabhin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):432-41.
31. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):609-15.
32. Minakaran N, Ezra DG. Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009226.
33. Paridaens D, van der Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 2005;19(12):1286-9.
34. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, Kauh CY, Gupta S, Smith TJ, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1635-40.
35. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014;30(2):162-7.
36. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6):1139-44.
37. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991;14(10):853-60.
38. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 2005;11(5):322-30.
39. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high- dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):102-8.
40. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):463-5.
41. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(4):455-8.
42. Feldon SE, Muramatsu S, Weiner JM. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(10):1469-72.
43. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):145-55.
44. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):323-8.
45. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)* 2013;27(3):308-19.
46. Durairaj VD. Clinical perspectives of thyroid eye disease. *Am J Med* 2006;119(12):1027-8.
47. Fichter N, Guthoff RF, Schittkowski MP. Orbital decompression in thyroid eye disease. *ISRN Ophthalmol* 2012;2012:739236.
48. Baldeschi L. Small versus coronal incision orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Orbit* 2009;28(4):231-6.
49. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):339-58.
50. Warren JD, Spector JG, Burde R. Long-term follow-up and recent observations on 305 cases of orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope* 1989;99(1):35-40.