

TİROİD OFTALMOPATİLİ OLGULARDA PULSE STEROİD TEDAVİSİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği, Türkiye.

Giriş: Tiroid Orbitopatisi (TO), orbital dokuların otoimmün olarak etkilendiği ve sıklıkla Graves hastalığının ve hipertiroidinin, nadiren de ötiroidi veya hipotiroidinin eşlik ettiği bir hastalıktır. TO'de orbital bulgular genellikle 1-3 yıl süren aktif bir fazda ortaya çıkar. Bu aktif fazı, sessiz ve uzun süren bir sönüm dönemi izler [3]. Tedavide amaç, ötiroid durumun sağlanması, sigaranın bırakılması ve aktif faza giren TO bulgularının immüsupresif tedavilerle baskılanarak, hastanın en az sekel ile sönüm dönemine ulaştırılmasıdır.

TO'nin aktif fazındaki ana tedavi seçeneği, anti-inflamatuar ve immüsupresif etkilerinden dolayı glukokortikoidlerdir. Glukokortikoidlerin tedavideki yeri konusunda tartışma bulunmazken, en uygun kullanım şekli ve protokollü konusunda kesin görüş henüz yoktur. Bunun sebebi yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuç kriterlerinin alınması, farklı aktivite düzeylerine sahip hastalarda tedavilerin denenmesi ve kontrollü randomize çalışmaların azlığı sayılabilir. Çalışmamızda, TO'nin aktif fazında bulunan ve ötiroid durumdaki hastalarımıza intravenöz (İV) yüksek doz metilprednizolon ve takiben azalan dozlarda oral verilen prednizolon tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Material ve Metodlar: Ocak 2005 - Ekim 2007 yılları arasında aktif dönemde İV yüksek doz steroid tedavisi uygulanmış 24 TO'li olgunun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgular ötiroid idi ve hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu. Hastalarda steroid tedavisine kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoktu.

Aktivite değerlendirilmesi amacıyla Mourits ve ark. tarafından tanımlanan klinik aktivite skoru (KAS) kullanıldı [8] (Tablo 1). KAS'ı 4 ve üzerinde olan hastalara 3 gün boyunca 1 gram/gün IV metilprednisolon, ardından 80 mg/gün dozundan başlanıp haftada 10 mg azaltılarak devam edilen oral prednizolon tedavi rejimi uygulandı.

Tablo 1

Klinik aktivite skoru sınıflaması

Ağrı	1- Son 4 haftada globe üzerinde ya da arkasında 2- Son 4 haftada bakış pozisyonlarında
Kızarıklık	3- Kapaklarda 4- Konjonktivada – En az bir kadranda
Şişlik	5- Kapaklarda 6- Konjonktivada (kemozis) 7- Karunkülde
Fonksiyon kaybı	8- Son 1-3 ayda ≥ 2 mm proptoz artışı 9- Son 1-3 ayda herhangi bir yönde ≥ 5 derece hareket kaybı 10- Son 1-3 ayda görme keskinliğinde Snellen'e göre 1 sıra ya da daha fazla kayıp

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3 ayda KAS ve Hertel ekzoftalmometri (HE) ile proptoz ölçümleri yapıldı. Hastaların serum glukoz düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum düzeyi ve kan basıncı takibi yapıldı.

Neticeler; Yaş ortalaması 39 ± 12 yıl (16-60), ortalama takip süresi 11 ay (6-18) olan 24 hastanın 18'i (%75.0) kadın, 6'sı (%25.0) erkekti. İV yüksek doz tedavi öncesi ve sonrası HE ve KAS değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Tedavi sonrası her bir gözün HE ölçümü ortalamasında ($p < 0.001$) ve KAS'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$). Hiçbir hastada tedavi sonrası 3. ayda KAS artışı yoktu. Hastaların 6'sında (%25) nüks gözlemlendi, bu nükslerin tedavi sonrası ortalama 8 ayda (6-10 ay) gerçekleştiği görüldü.

Tablo 2.

Tedavi öncesi ve sonrası Hertel ekzoftalmometri ve Klinik aktivite skoru ortalamaları

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Ort.HE (mm)	Sağ	21.25	18.50	<0.001
	Sol	20.83	18.08	<0.001
Ort. KAS		5.7	2.9	<0.001

Müzakere: Otoimmün kökenli olduğu konusunda kesin kanıtlar olsa da TO'nin kesin nedeni bilinmemektedir. TO'de temel mekanizma orbital fibroblast proliferasyonu ve dokularda glikozaminoglikan birikimidir. Bu inflamatuvar olayın göz kaslarını, konnektif ve yağ dokusunu değişik derecelerde tutması hastalığın farklı klinik belirtiler ile görülmesine neden olmaktadır.

Yaş, cinsiyet, sigara gibi faktörler TO kliniğinde etkili olmakla birlikte tirotoksikoz derecesi ile TO ciddiyeti arasında doğrudan bir ilişki tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalar TO'li hastaların normal tiroid fonksiyon testleri veya hipotiroidi ile de başvurabileceğini göstermiştir [2].

Tiroid orbitopatisi büyük ölçüde otoimmün bir hastalık olduğundan tedavisindeki amaç immün yanıtı baskılamaktır. Bu amaçla uygulanan medikal tedavi seçenekleri kortikosteroid, immünsüpresif ajanlar (siklosporin A, azotioprin) ve orbital radyoterapidir.

Radyoterapi, TO genlerinde uygulanan tedavi seçeneklerinden bir diğeridir. Standart bir protokol olmamakla birlikte, genel olarak 2000-2500 cGy(rad)'lık düşük bir doz, çoklu fraksiyonlar halinde, 2 haftalık bir sürede orbitaya uygulanmaktadır [5]. İnflamatuvar hücrelerin ve lenfositlerin radyosensitif olmalarından dolayı, steroidlere benzer şekilde, radyoterapi de akut durumlarda etkilidir. Sonuçlar, tipik olarak tedavi başlangıcından sonraki 8 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Kümülatif doz etkilerinden dolayı tedavi tekrarları rölatif kontrendikasyondur. Oral kortikosteroidlerin etkilerini birlikte kullanıldıklarında arttırdığını belirten çalışmalar mevcuttur. Ayrıca tedavi sonrası erken dönemlerde ödeme yol açtıklarından steroid tedavisi kontrolünde verilmelidirler [4].

Kortikosteroidler, Graves oftalmopatisindeki temel tedavi stratejilerinden biridir. Akut inflamatuvar dönem, steroidlerin lenfositik ve fibroblast proliferasyonu inhibitör etkisine bağlı olarak en iyi cevap alınan süreçtir. Genellikle 1 mg/kg/gün (ortalama 60-100 mg/gün) olacak şekilde tedavi başlanır. Bazı klinisyenler bu miktarı dozlara bölmeyi tercih etmektedir.

Bugüne kadar bu konuda oral ve İV steroid tedavisinin etkinliği ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda oral kortikosteroid tedavisi optik nöropatide ve inflamatuvar değişimlerde daha etkili bulunurken, ekzoftalmus ve oküler miyopatide daha az etkili bulunmuştur [10]

Birçok çalışma intravenöz kortikosteroid (IVKS) tedavisinin sonuçlarının oral kortikosteroid (OKS) tedavisinin sonuçlarına göre daha iyi olduğunu bildirmiştir [7]. Taylor ve ark. yaptıkları bir çalışmada OKS'nin sadece ortalama düzeyde bir etkiye sahip olduğunu, gecikmiş etkilerinin bulunduğunu ve yan etkilerinin fazla olduğunu bildirmişlerdir [2]. Kahaly ve ark. IVKS ile başarı oranını %77, OKS ile % 51 olarak bulmuştur [6]. Aktaran ve ark. IVKS tedavisinin proptoza, kapak yüksekliği, optik nöropati, ekstraoküler kas değişikliği ve göz içi basıncında belirgin düzleme sağlamanın yanında yumuşak doku iyileşmesinde ve optik nöropatide belirgin derecede etkili olduğunu tespit etmişlerdir [1]. Aynı çalışmada İVKS ile oluşan yan etkilerin OKS'ye göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Tagami ve ark. ise yüksek doz İVKS tedavisinin diplopiyi %78 oranında azalttığını, proptoza %52 oranında düzelttiğini ve görme keskinliğinde %30 oranında düzleme sağladığını bildirmişlerdir [9].

Çalışmamızda, steroidin hasta takibinde kullanılan 2 parametre (HE ve KAS) üzerindeki etkinliği araştırdı. Tedavi sonrası 3. ayda her bir gözün HE ölçümü ortalamasında ($p<0.001$) ve KAS'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.001$). Çalışmamızda uyguladığımız 3 gün 1gr/gün IVKS protokolü ve sonrasında verdiğimiz oral steroid ile idame tedavi sonrası takiplerdeki nüks oranımızı %25 olarak tespit ettik.

İV metilprednizolonun antiinflamatuvar etkinliği açıktır ancak Graves oftalmopatisi tedavisindeki yeri hakkında kesin görüş henüz oluşmamıştır. Birçok çalışmacı uzun süreli yüksek doz steroid kullanımının gerekliliği ancak ciddi yan etki riskinin olduğu konusunda ortak görüştedirler.

Sonuç olarak, iv metilprednizolon graves oftalmopatisi tedavisinde etkin bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Ancak literatürde idiosinkratik kardiovasküler ölümler kaydedilmiştir ve tedaviden önce hastalar kesinlikle medikal olarak incelenmelidir; bu nedenle görme kusurlu hastalar için reserve edilmelidir. Hızlı yanıt yararlı bir özelliğidir ve ilk 48 saatte görme keskinliği düzelmeyen hastalar cerrahiye erkenden yönlendirilebilir.

Bizim çalışmamızın sınırlı yönleri retrospektif olması ve erken dönemdeki etkinliği yansıtmasıdır. Ayrıca steroidlerin sadece KAS ve proptoza üzerindeki etkilerini incelememiz bir diğer kısıtlı durumdur. Bu konuda diğer protokollerle kıyaslamalı, kontrollü ve daha geniş çalışmalar gereklidir.

Yekun: Tiroid oftalmopatisi hastalarda İV yüksek doz metilprednizolon ve takiben azalan dozlarda verilen oral prednizolon rejimi TO tedavisinde etkili bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

İlk 48 saatte görme keskinliği düzelmeyen hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir. Çalışmamız erken dönemdeki etkinliği yansıtmaktadır Ancak literatürdeki fatal sonuçlar nedeniyle, ancak görme kusuru oluşturmuş hastalarda rezerve edilmeli ve önceden medikal olarak olgular çok iyi incelenmelidir. Bu konuda diğer protokollerle kıyaslamalı, kontrollü geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı İ, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Grave's ophthalmopathy. *J Clin Pract*, 2007;61:45-51.
2. Allahabadia A, Heward JM (2001): MHC CLASS II region, CTLA 4 gene, and ophthalmopathy in patients with Graves' disease. *Lancet* 358:984-5.
3. Alper MG, Wartofsky L. Endocrine Ophthalmopathy In: Becker KL editor. Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: JB Lippincott Company, 2001:428.
4. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Grave's ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;2:168-99.
5. Brennan MW, Leone CR Jr, Janaki L. Radiation therapy for Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1983;96:195-9.
6. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous vs. oral steroid monotherapy in Grave's orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-40.
7. Matejka G, Verges B, Vaillant G et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in the treatment of Grave's ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 1998;30:93-8.
8. Mourtis MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R (1989): Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' Ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 73:639-44.
9. Tagami T, Tanaka K, Sugawa H et al. High-dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr J* 1996;43:689-99.
10. Wiersinga WM, Prummel MF. Grave's ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:280-7.

Acar D.E., Altıparmak U.E., Ozer P.A., Duman S., Emeç S.D.

QALXANVARI VƏZİN ORBİTOPATİYASI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ PULS-STEROİD TERAPİYASI

Ankara Elmi-tədqiqat və Təhsil Hospitalı, 1 saylı Göz Klinikası, Ankara, Türkiyə

XÜLASƏ

Məqsəd: Qalxanvari vəzin orbitopatiyası olan (TO) eutireoidli xəstələrin aktiv fazasında yüksək dozalı venadaxili (VD) metilprednizolonun effektivliyinin öyrənilməsi, sonradan oral prednizondan istifadə etməklə.

Material və metodlar: Steroid müalicə alan 24 TO xəstələr nəzarətdən keçmişdir. Kliniki aktivliyin sayı (KAS) 4 və daha çox olan xəstələrə metilprednizolon v/d 3 gün ərzində verildi, sonrakı oral prednizon ilə. Hertel eksoftalmometrin (HE) göstəriciləri və KAS müalicədən əvvəl və müalicənin 3 ayına hesablandı.

Nəticələr: Nəzarət dövrünün sonunda HE göstəricilərinin ($p < 0.001$) və KAS-ın ($p < 0.001$) əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edildi. Heç bir xəstədə KAS-ın artımı müşahidə olunmurdu. Müalicəyə baxmayaraq, 6 xəstədə (25%) residiv baş vermişdir.

Yekun: Yüksək dozalı v/d metilprednizolon, sonrakı oral prednizon ilə, TO xəstələrin müalicəsi üçün effektiv rejim sayıla bilər.

Аджар Д.Е., Дюндар Н., Алтыпармак У.Е., Алтыпармак М.Б.А., Думан С.

ПУЛЬС-СТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ОРБИТОПАТИЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Научно-исследовательский и обучающий госпиталь, Глазная клиника 1, Анкара, Турция.

РЕЗЮМЕ

Цель: Исследовать эффективность внутривенного (ВВ) метилпреднизолона высокой дозы с последующим оральным преднизолоном по схеме, используемых при активной фазе эутиреоидных больных с орбитопатией щитовидной железы (ТО).

Материал и методы: Был сделан обзор 24 ТО больных, получивших стероидное лечение. Для больных со счетом клинической активности (СКА) 4 и более, метилпреднизолон давали в/в в течение 3-х дней, с последующим оральным преднизолоном. Значения экзофтальмометра Hertel (HE) и СКА вычислялись до лечения и на 3 месяце лечения.

Результаты: В конце контрольного периода наблюдалось значительное снижение в значениях HE ($p < 0,001$) и СКА ($p < 0,001$) больных. Ни у одного больного не отмечалось увеличения в СКА. Несмотря на лечение, рецидив наблюдался у 6 больных (25%).

Заключение: Внутривенный метилпреднизолон высокой дозы с последующим оральным преднизолоном является эффективным режимом для лечения ТО больных.

Acar D.E, Dündar N., Altıparmak U.E., Altıparmak M.B.A, Duman S.

PULSE STEROID THERAPY FOR PATIENTS WITH THYROID ORBITOPATHY

Ankara Research and Training Hospital, 1st Eye Clinic, Ankara, Türkiye

SUMMARY

Purpose: To investigate the efficiency of high-dose intravenous (IV) methylprednisolone followed by oral prednisone on a tapered basis, in the active phase of euthyroid patients with thyroid orbitopathy (TO).

Materials and Methods: Chart review of 24 TO patients who received steroid therapy was performed. For patients with a clinical activity score (CAS) of 4 and more, methyl prednisolone was given iv for 3 days, followed by oral prednisolone. Hertel exophthalmometer (HE) and CAS values were evaluated before treatment and at the 3rd month of treatment.

Results: At the end of the follow-up period, there was a significant reduction in the HE ($p < 0.001$) and CAS ($p < 0.001$) values of patients. Increase in CAS was not seen in any patient. Recurrence was seen in 6 patients (25%), despite treatment.

Conclusion: High-dose intravenous methylprednisolone followed by oral prednisone is an effective regimen for the treatment of TO patients.