

Tiroid Oftalmopati ve Glikozaminoglikanlar

Halit Pazarlı (*), Serap Arıkan (**), Murat Yolar (***), Velittin Oğuz (*), Tülay Akçay (****)

ÖZET

Amaç: Tiroid oftalmopatinin şiddeti ile idrar glikozaminoglikan (GAG) seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemek.

Materyal ve metod: Çalışmaya tiroid oftalmopatili 47 olgu yanında 20 kontrol olgusu dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki 47 olgu oftalmopatinin şiddetine göre (21 saf kapak tutulumu ve 26 ağır oftalmopati) ve tiroid statusuna göre (32 ötiroid / hipotiroid ve 15 hipertiroid) alt gruplara ayrılarak, idrar GAG düzeyleri her gruptaki alt gruplar arasında ve kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. İdrar GAG düzeyleri dimetylen blue yöntemi kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Hafif oftalmopatili grupla ağır oftalmopatili grup arasında saptanan idrar GAG düzeyleri istatistiksel fark göstermezken ($p>0.05$), her iki gruptaki değerler kontrol grubundan yüksekti ($p<0.05$). Keza ötiroid ya da hipertiroid statusta olsun, oftalmopatili olgular arasında idrar GAG düzeyleri benzerlik gösterirken ($p>0.05$), yine her iki gruptaki değerler kontrol grubundan yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: İdrar GAG seviyesinin yüksek seyretmesinin ötiroid statusa geçmiş bir Graves hastasında gelişmekte olan oftalmopatinin henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki erken bir habercisi olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, tiroid oftalmopati, idrarda glikozaminoglikanlar

SUMMARY

Thyroid Ophthalmopathy and Glycosaminoglycans

Purpose: To investigate the relationship between the severity of thyroid ophthalmopathy and urinary glycosaminoglycans (GAG).

Material and Method: In this study, 47 cases with thyroid ophthalmopathy and 20 control cases were included. Study group was divided into subgroups according to the severity of ophthalmopathy (21 mild and 26 severe) and thyroid status (32 hyperthyroid / hypothyroid and 15 euthyroid) and according to urinary GAG levels these subgroups were compared with each other and control group. Urinary GAG levels were measured with using dimetylen blue method.

Results: There was no statistical difference between mild and severe ophthalmopathy groups ($p>0.05$) whereas both had higher urinary GAG levels than control group ($p<0.05$). Also urinary GAG levels revealed similar results in euthyroid and hyperthyroid ophthalmopathy groups ($p>0.05$) and higher levels were detected than control group ($p<0.05$).

Conclusion: We suggest that urinary GAG level may be an early indicator for the orbital involvement in a case with Graves' disease in euthyroid status who hasn't showed ophthalmopathy.

Key Words: Graves' disease, thyroid ophthalmopathy, urinary glycosaminoglycans

(*) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(**) Uz. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyokimya A.D.

(***) Uz. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(****) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyokimya A.D.

GİRİŞ

Ekstraselüler bir makromolekül olan glikozaminoglikanlar (GAG) bağ dokusunun fibroblast gibi hücresel komponentleri tarafından yapılıp salgılanırlar. Çalışmalar tiroid hormonlarının ekstraselüler dokuda biriken glikozaminoglikanların sentezini düzenlediğini göstermiştir (1). Hipertiroidide tirotoksikoz dolayısı ile glikozaminoglikanların hem sentezi, hem de yıkımı artar. Son bilgiler hipertiroidide hem yapımın, hem de yıkımın artmasına bağlı olarak idrarda GAG düzeyinin arttığını ve tirotoksikozun tedavisinden sonra normal düzeye indiğini göstermiştir (2,3).

Otoimmün toksik guatrın üzerinde tartışılan en önemli klinik bulgularından bir tanesi de oftalmopatidir. Klinikte endokrin oftalmopati veya Graves oftalmopatisi olarak tanımlanan bu durumda oftalmopatinin oluşum mekanizması ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Bu gün için orbitaya tiroid bezinde olduğu gibi otoimmün bir reaksiyon sonucu hücum ve sonrasında sitokinlerin etkisi ile fibroblastların glikozaminoglikan sentezini arttırmaları, ekstraselüler boşluklarda GAG'ların birikmesi, bunun neticesinde orbita içinde su tutulması ve oftalmopatinin oluşması en çok kabul gören mekanizmadır (4).

Orbitada GAG'ların birikmesinden yola çıkarak, yapılan çalışmalarda tiroid oftalmopatisi olan hastalarda da idrar GAG'larının yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu tür hastalarda antitiroid tedaviye rağmen GAG düzeylerinin yüksek seyrettiği belirtilmektedir (5). Bilindiği gibi tiroid oftalmopatinin seyri antitiroid tedaviden bağımsız olarak devam etmekte ve oftalmopatili hastaların çoğunda hastalar ötiroid duruma getirilseler dahi oftalmopati devam etmektedir. Bu durum oftalmopatiyi klinik açıdan daha önemli hale getirmekte, "hangi hastalarda oftalmopati ortaya çıkacak?" ve "oftalmopati olduğu takdirde şiddeti ve süresi ne olacak?" soruları gündemde kalmaya devam etmektedir. Halen, "hangi hipertiroidili hastalarda göz tutulması oluşacak?" sorusuna cevap verecek teknik bir yöntem veya göstergeç araştırılma safhasındadır. Bu nedenle biz de kendi olgularımızda idrarda GAG düzeylerinin tetkikine dayanarak endokrin oftalmopatinin teşekkülü ve şiddeti hakkında bilgi sahibi olmaya çalıştık.

MATERYEL ve METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Orbita Hastalıkları ve Onkoloji Birimimize müracaat edenler arasından rasgele seçilmiş diffuz toksik guatr teşhisli ve göz tutulumu olan 47 olgu çalışma grubunu teşkil etmiştir. Bu grubun dışında herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 20 olgu da kontrol grubu ola-

rak çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubundaki 47 olgunun 35'i kadın, 12'si erkek olup yaş ortalaması 43; kontrol grubundaki 20 olgunun 9'u kadın 11'i erkek olup, yaş ortalaması 39'du. Serimizde çalışma grubunu teşkil eden 47 olgu oftalmopatinin şiddetine göre iki alt gruba ayrılmıştır; Grup I: Sadece kapak hareket bozukluğu gösteren, yumuşak doku tutulumu olmayan 21 olgu. Grup II: Proptozis, ekstraoküler adale tutulumu, perioküler ödem gibi daha ileri evre göz tutulması olan 26 olgu.

Çalışma grubundaki olgular oftalmopatinin evresine bakılmaksızın tiroid statusuna göre de iki alt gruba ayrılarak incelenmiştir; Grup III: 10 hipertiroidili olgu ve Grup IV: ötiroid ya da hipotiroid durumdaki 37 olgu.

Bu suretle 47 olgu oftalmopati şiddetine ve tiroid statusuna göre ikişerli mukayese gruplarına ayrılarak, idrar GAG miktarları birbirleriyle ve kontrol grubuyla kıyaslanmıştır.

Hastaların ve kontrol grubunun 24 saatlik idrar örneklerinde GAG düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalımızda dimetilen mavisi tekniği ile ölçüldü (6). Bu maksatla idrar örnekleri cefylpyridinium klorid ile presipite edilerek, teşekkül eden presipitatlar etanolde sodyum kloridle yıkanmış ve biriken çökeltiler de iyonize su ile suspansiyon haline getirilip DMB boya çözeltisi eklenmesiyle 535 nm.de absorbans ölçümüne tabii tutulmuştur. Sonuçlar 4.8 ve 12 µg/lık kondrotin-4-sülfat içeren standart grafikten okunmuştur. İdrar GAG miktarları mg GAG / g kreatinin olarak verilmiştir.

BULGULAR

21 olguluk sadece kapak hareket bozukluğu olan grupta GAG miktarı ortalaması 25.85 ± 17.06 mg GAG / g kreatinin, 26 olguluk yumuşak doku tutulumu bulunan II. Grupta ise GAG miktarı ortalaması 23.33 ± 15.64 mg GAG / g kreatinin bulunmuştur. İki grup arasındaki GAG miktarları farkı anlamsız olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Bulgularımıza göre; yumuşak doku tutulması olan ve olmayan 47 tiroid oftalmopatili olgunun idrarlarındaki GAG değerleri ortalaması 24.37 ± 15.58 mg GAG / g kreatinin'dir. Bu değer kontrol grubundaki olgularca itrah edilen günlük değerlerin üstündedir. Gerek hafif göz tutulumlu ve gerekse ağır göz tutulumlu grupların idrarlarındaki GAG miktarı da kontrol grubunda saptanan miktarın üstündedir ($p < 0.05$) (tablo1).

Olgulardaki göz tutulumunun şiddetine bakılmaksızın idrar glikozaminoglikan düzeyi incelendiği zaman; hastaların ötiroid / hipotiroid ve hipertiroid durumunda olmalarına göre de GAG düzeylerinde bir fark bulunmamıştır. Hipertiroid durumdaki hastalarda GAG miktarı 23.47 ± 11.21 mg GAG / g kreatinin, ötiroid / hipotiroid

Tablo 1. Hafif ve ağır tutulum gösteren tiroid oftalmopati olgu gruplarında GAG düzeyinin birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Gruplar	GAG mg/gr kreatinin	
Grup I (n: 21) Oftalmopati evre I	25.85 ± 17.06	
Grup II (n: 26) Oftalmopati evre II - III	23.33 ± 15.64	p > 0.05
Kontrol grubu (n: 20)	9.74 ± 2.4	Grup I ve II'ye göre p < 0.05

Tablo 2. Olgulardaki göz tutulumunun şiddetine bakılmaksızın hipertiroidi ve ötiroidi / hipotiroidi durumundaki olgu gruplarındaki GAG düzeylerinin birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Gruplar	GAG mg/gr kreatinin	
Grup III (n: 10) Oftalmopati hipertiroidi fazında	23.47 ± 11.21	
Grup IV (n: 37) Oftalmopati ötiroid veya hipotiroid fazda	29.87 ± 15.04	(p>0.05)
Kontrol grubu	9.74 ± 2.40	Grup III ve IV'e göre p<0.05

durumda olan hastalarda ise 29.87 ± 15.04 mg GAG / g kreatinin olarak tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise GAG düzeyi 9.74 ± 2.4 mg GAG / g kreatinin ($n=20$) olarak saptanmıştır; tiroid oftalmopati olgulardan elde edilen değerlerle mukayese edildiği zaman hem ötiroid ya da hipotiroid, hem de hipertiroid durumda olan grupların ortalama değerlerinden anlamlı olarak düşüktür ($p<0.05$) (tablo 2).

TARTIŞMA

Göz tutulumu Basedow-Graves Hastalığının önemli bir komponenti olmasına rağmen "hangi hastanın gözü tutulacak?" ve "göz tutulumunun şiddeti ne olacak?" sorularına halen cevap aranmaktadır. Bugün için dahi önceden göz tutulumunu gösterecek klinik bir parametre yoktur. Hipertiroidili hastaların idrarlarında GAG düzeyinin arttığı ve antitiroid tedavi ile bu düzeyin düştüğü eskiden beri bilinmektedir (7). Bazı araştırmacılar da bu biyokimyasal bulgudan yola çıkarak göz tutulması olan ve olmayan olgularda anlamlı olarak GAG düzeyini yüksek olarak bulduklarını bildirmişlerdir (8). Hansen (10) idrarda yüksek bulunan GAG seviyelerinin orbito-

patinin şiddeti ile ilgili olduğunu iddia ederken, Pappa (11), doku biyopsilerine dayanarak yaptığı çalışmada oftalmopati hastaların orbita dokuları özellikle ekstraoküler adaleleri içinde GAG seviyesinin yüksek olduğunu, fakat bu durumun üriner GAG düzeyine uymadığını ileri sürmektedir. Biz kendi çalışmamızda oftalmopati hastaların orbita dokularından biyopsi almadık, dolayısı ile orbita dokularındaki GAG düzeyi ile üriner GAG düzeyi arasında bir karşılaştırma yapamıyoruz. Bazı yazarların (12) metotlarında uyguladıkları gibi kortikoterapi öncesi ve sonrası GAG düzeylerinin karşılaştırılmasını da bu çalışmada uygulamadık. Çalışmanın esas amacı Graves hastalığında göz tutulumunun idrar GAG düzeyine ne şekilde etki ettiğini araştırmak olduğundan çalışma iki ana grubun mukayesesine yöneltilmiş; göz tutulması ile birlikte hipertiroidi fazında olan hastaların bulunduğu grup ve sadece antitiroid tedavi ile ötiroid ya da hipotiroid durumda olmasına karşın oftalmopatisi devam eden grup. İki grupta da normal kontrollara göre idrar GAG düzeylerinin yüksek çıkması, idrar GAG düzeyine sadece hipertiroidin değil oftalmopatinin de etkili olabileceğini düşündürdü. Hastalardaki tiroksin hormonu düzeyi normal seviyelerde olmasına rağmen idrardaki GAG düzeyinin yüksek oluşunu açıklamak oldukça güç görünmektedir. İleri sürülebilecek sebepler arasında; tiroksin hormonu olmadan da orbita içinde GAG sentez ve yıkımının devam etmesi veya daha önceden birikmiş GAG yıkımının sürmesi, tiroksin hormonuna bağlı olmaksızın başka bir mekanizmanın orbita içinde GAG birikimini arttırması sayılabilir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar, tiroksin hormonunun etkisi olmadan da orbita içinde GAG yapımı ve yıkımının devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu arada idrar GAG seviyelerini takip ederek hastalarda göz tutulumunun önceden belirlenmesi fikrini de ortaya atmaktayız. Bu nedenle Basedow-Graves'li bir olguda henüz göz tutulumu ortaya çıkmadan tiroksin seviyelerinin yanı sıra idrar GAG düzeylerinin de belirli aralıklarla ölçülmesi ve hasta ötiroid duruma geçtiği halde idrar GAG düzeyinin yüksek kalmasının oftalmopati gelişimi açısından risk taşıyabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini özellikle vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

- Smith JJ, Murata Y, Horwitz AL: Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. J Clin Invest, 1982; 70: 1066
- Smith JJ: Glucocorticoid regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human skin fibroblast. Metabolism, 1988; 37: 179
- Konukoğlu D, Akçay T, Çelik Ç, Hatemi H: Hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası idrar glikozaminogli-

- kan ve n-asetil- β -D-glukozaminidaz düzeyleri. Klinik Geleşim, 1995; 8: 3516
4. Char DH: Thyroid eye disease. Second edition. Churchill Livingstone Inc., New York, 1990:87-110
 5. Kahaly G, Hansen C, Beyer J, Winand R: Plasma glycosaminoglycans in endocrine ophthalmopathy. J Endocrinol Invest, 1994; 1:45
 6. Pannin G, Naia S, DallAmico R: A simple spectrophotometric quantification of urinary excretion of glycosaminoglycan sulfates. Clin Chem, 1986;32:2037
 7. Kuhlblack B: Creatinine and creatinine matabolism in thyrotoxicosis and hyperthyroidism. Acta Med Scand. 1959; 1:331
 8. Kahaly G, Schuler M, Sewell AC et al: Urinary glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69:1019
 9. Hansen C, Rouhi R, Forster G, Kahaly GJ: Increased sulfatation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. Thyroid 1999; 9: 297
 10. Pappa A, Jackson P, Stone J et al: An ultrastructural and systemic analysis of glycosaminoglycans in thyroid-associated ophthalmopathy. Proc Matl Sci USA. 1998; 95: 8904
 11. Kahaly G, Forster G, Hansen C: Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. Clin Sci. 1997; 92: 511