



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(UZMANLIK TEZİ)

Tiroid İlişkili Orbitopati Gelişen ve Gelişmeyen
Hastalarda Retinal ve Koroidal Değişikliklerin
Optik Koherans Tomografi Anjiyografi (OKTA)
ve Optik Koherans Tomografi Yardımı ile
Değerlendirilmesi

DR. İLKİN ACAR

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. CAN ÖZTÜRKER

İSTANBUL
2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana son derece yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Can Öztürker başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Belgin İzgi'ye, Prof. Dr. Nur Kır'a, Prof. Dr. İlknur Tuğal Tutkun'a, Prof. Dr. Nilüfer Gözüm'e, Prof. Dr. Samuray Tuncer'e, Doç. Dr. Merih Oray'a, Doç. Dr. Zafer Cebeci'ye, Doç. Dr. Şerife Bayraktar'a, Doç. Dr. Kemal Turgay Özbilen'e, Dr. Öğr. Ü. Nihan Aksu Ceylan'a, Dr. Öğr. Ü. Semih Çakmak'a

Özellikle cerrahi eğitimimde deneyimini ve bilgisini paylaşmaktan hiç kaçınmayan, sabrı ve katkıları için değerli Doç. Dr. Emre Altinkurt'a,

Birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük mutluluk duyduğum Dr. Elif Kurt Koçer ve Doruk Daştan başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize,

Desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem Emine Acar'a, babam Veli Acar'a, kardeşim Ilgın Acar'a son olarak canım eşim Burak Kara'ya içtenlikle teşekkür ederim.

İlkin ACAR KARA
2023-İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER	6
2.1 TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİ	6
2.1.1 Epidemiyoloji	6
2.1.2 Patofizyoloji	7
2.1.3 Klinik Semptomlar	9
2.1.4 Klinik Bulgular	9
2.1.5 Tiroid Orbitopatinin Sınıflandırılması	14
2.1.6 Tiroid Oftalmopati Tanısında Görüntüleme Yöntemleri	17
2.1.7 Tedavi	18
2.2 RETİNA	23
2.2.1 Retina Embriyolojisi	23
2.2.2 Retina Histolojisi	23
2.2.3 Retinanın Topografik Anatomisi	26
2.2.4 Retinanın Kan Dolaşımı ve Retinanın Beslenmesi	28
2.3 BRUCH MEMBRANI VE KOROİD	29
2.4 OPTİK SİNİR BAŞI	29
2.4.1 Optik Sinir Başı Embriyolojisi	29
2.4.2 Optik Sinir Başı Anatomisi	30
2.5 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	32
2.6 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (OKTA)	33
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
4 BULGULAR	36
5 TARTIŞMA	36
6 SONUÇLAR	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
7 ÖNERİLER	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
8 KAYNAKLAR:	56

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid ilişkili orbitopatide görülen patolojik sürecin şematik modeli

Şekil 2: Retinanın histolojik tabakaları

Şekil 3: Makula anatomisi

Şekil 4: Optik sinir başı anatomisi

Resim 1: Bilateral kapak retraksiyonu izlenen bir hastamız

Resim 2: Bilateral proptozis izlenen bir hastamız

Resim 3: Bilateral alt ve üst kapak ödemi gelişen bir hastamız

Resim 4: Bilateral kemozis gelişen bir hastamız

Resim 5: Restriktif miyopati izlenen bir hastamız

Resim 6: Sağ gözdeлагоftalmus ve kornea ülserasyonu olan bir hastamız

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: EUGOGO Sınıflaması

Tablo 2: Klinik Aktivite Skorlaması

Tablo 3: VİSA Skorlaması

Tablo 4: Araştırma kapsamında yer alan grupların cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, sistemik hastalık, tutulum ve diplopi değişkenlerine göre incelenmesi

Tablo 5: Araştırma kapsamında yer alan grupların yaş, hastalık süresi, oftalmopati süresi, KAS ve Tiroid fonksiyon testleri(TFT) değişkenlerine göre incelenmesi

Tablo 6: Araştırma kapsamında yer alan grupların kornea, lens, optik disk, renkli görme, kapak retraksiyonu ve proptozis değişkenlerine göre incelenmesi

Tablo 7: Araştırma kapsamında yer alan grupların EİDK, gib, hertel, al uzunlukları, kapak aralığı ve Krm1 değişkenlerine göre incelenmesi

Tablo 8: Araştırma kapsamında yer alan grupların bvca, gib, hertel, al uzunlukları, kapak aralığı ve krm1 değişkenlerine göre incelenmesi

Tablo 9: Araştırma kapsamında yer alan grupların KAS değerleri ile EDİ-OKT, OKTA-Makula süperfisyal santral, OKTA-Makula derin santral ve OKTA-Optik disk santral değerleri arasındaki ilişki

Tablo 10: Araştırma kapsamında yer alan grupların TRAK değerleri ile EDİ-OKT, OKTA-Makula süperfisyal

Tablo 11: Araştırma kapsamında yer alan grupların TRAK değerleri ile KAS değerleri arasındaki ilişki

KISALTMALAR

TİO: Tiroid İlişkili Orbitopati

OKT: Optik Koherans Tomografi

OKTA: Optik Koherans Tomografi Anjiyografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

FFA: Fundus Florosein Anjiyografi

ICG: İndosiyenin Yeşil Anjiyografi

TSHR: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü

TRAK: Tiroid Reseptör Antikoru

sT3: Serbest T3 (Triiyodotironin)

sT4: Serbest T4 (Tiroksin)

anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

anti-TG: Tiroglobulin antikoru

GAG: Glukozaminoglikan

DON: Distiroid Optik Nöropati

KRM1: Üst Kapak ve Refle Mesafesi

KRM2: Alt Kapak ve Refle Mesafesi

RAPD: Rölatif Afferent Pupil Defekti

EUGOGO: European Group on Graves Orbitopati

OR: Orbital Radyoterapi

IGF1R: İnsülin Growth Faktör-1 Reseptörü

RPE: Retina Pigment Epiteli

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

İLM: İnternal Limitan Membran

İPT: İç Pleksiform Tabaka

İNT: İç Nükleer Tabaka

GHT: Gangliyon Hücre Tabakası

SLT: Sinir lifleri tabakası

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

DNT: Dış Nükleer Tabaka

DLM: Dış Limitan Membran

FT: Fotoreseptör Tabakası

NSR: Nörosensöriyel Retina

SRA: Santral Retinal Arter

SRV: Santral Retinal Ven

EOK: Ekstraokuler Kaslar

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

SKP: Süperfisyal Kapiller Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

AU: Aksiyel Uzunluk

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

ÖZET

Amaç: TİO gelişen ve gelişmeyen Graves hastalarında retroorbital dokudaki inflamasyon ve genişlemenin retina makula, peripapiller yüzeyel ve derin mikrovasküler dolaşımındaki ve koroid kalınlığı ile optik sinir kalınlığı üzerindeki etkilerini optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) ve optik koherans tomografi (OKT) yardımı ile incelemeyi hedefledik. Araştırmanın sonunda TİO gelişen hastalarda peripapiller ve maküler alandaki mikrovasküler ve yapısal değişikliklerin OKTA ve OKT cihazları aracılığıyla tespit edilerek, klinik hastalık aktivitesinin belirlenmesinde bu cihazların kullanılabilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Okuloplasti bölümünde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan 25 aktif tiroid orbitopati hastasının 49 gözü, 32 inaktif tiroid orbitopati hastasının 64 gözü ve göz tutulumu olmayan 24 Graves Hastasının 48 gözü çalışmaya ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bireyin 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların rutin oftalmolojik muayenesi yapıldı ve hastaların aksiyel uzunlukları, Hertel Ekzoftalmometre ile proptosis derecesi belirlendi. OKTA ile makula bölgesinde foveal, parafoveal üst, temporal, alt ve nazal SKP damar yoğunlukları ile foveal, parafoveal üst, temporal, alt ve nazal DKP damar yoğunlukları ve koryokapillaris damar yoğunlukları hesaplanmıştır. Optik disk bölgesinde ise santral, parasantral üst, temporal, alt ve nazal SKP damar yoğunlukları ile santral, parasantral üst, temporal, alt ve nazal DKP damar yoğunlukları ve koryokapillaris damar yoğunlukları hesaplanmıştır. OKT ile santral makula kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve RSKL değerleri tespit edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir ve normal dağılıma uymayan değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. Üç veya daha fazla grup arasındaki farklar için “Kruskal Wallis H” testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler “Spearman Korelasyon Katsayısı” ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verilmiş olup karşılaştırmalarında “Pearson Ki-Kare” ve “Fisher’in Kesin Ki-Kare” testleri kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

Bulgular: Araştırma kapsamında yer alan gruplar OKTA ta faz alanı, OKTA-makula süperfisyal nazal, OKTA-makula derin nazal, OKTA-makula derin temporal, OKTA-optik disk santral ve OKTA-optik disk temporal değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif grupta yer alan katılımcıların faz alanı değerleri kontrol

grubuna kıyasla daha yüksek; OKTA-makula süperfisyal nazal, OKTA-makula derin nazal ve OKTA-makula derin temporal değerleri ise daha düşüktür. Aktif grupta yer alan katılımcıların OKTA-optik disk santral değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubuyla kıyaslandığında OKTA-optik disk temporal değerleri göz tutulumu olmayan grupta daha düşüktür. Diğer değişkenler ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) Araştırma kapsamında yer alan gruplar EDİ-OKT, RSLT - Superonazal, RSLT -Nazal ve RSLT -İnferotemporal değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif grupta yer alan katılımcıların EDİ-OKT değerleri diğer gruplarda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Superonazal değerleri göz tutulumu olmayan veya kontrol grubunda yer alan gruptaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Nazal değerleri kontrol grubundaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -İnferotemporal değerleri göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Diğer değişkenler ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) İnaktif, aktif ve göz tutulumu olmayan gruplara baktığımızda TRAK değeri ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. ($p>0,05$)

Sonuç: TİO gelişimi Graves hastalarında maküla ve peripapiller bölgede ölçülen yapısal ve mikrovasküler parametreleri etkileyebilir. OKTA ve OKT, Graves hastalığı olan kişilerde TİO'nun gelişmeden önce tespit edilebilmesi ve ileri komplikasyonların önüne geçilmesi için non-invaziv bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Daha ileri çalışmalarla OKTA sayesinde aktif TİO hastalarına erken tanı konularak komplikasyonlar meydana gelmeden hastaları tedavi etmek mümkün hale gelebilir.

Anahtar kelimeler: Aktif Tiroid Orbitopati, Damar yoğunluğu, İnaktif Tiroid Orbitopati, Maküla, Optik koherens tomografi anjiyografi, Optik koherens tomografi, Optik sinir başı, Retinal sinir lifi tabakası, Tiroid Orbitopati

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to investigate the effects of retroorbital tissue inflammation and expansion on the retinal macula, peripapillary superficial and deep microvascular circulation, choroidal thickness, and optic nerve thickness in patients with active and inactive Graves' ophthalmopathy using Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) and Optical Coherence Tomography (OCT). We aimed to assess the utility of these devices in detecting microvascular and structural changes in the peripapillary and macular areas and evaluate their potential for determining clinical disease activity in patients with Graves' ophthalmopathy.

Materials and Methods: A total of 49 eyes from 25 patients with active thyroid-associated ophthalmopathy, 64 eyes from 32 patients with inactive thyroid-associated ophthalmopathy, and 48 eyes from 24 Graves' disease patients without eye involvement were included in the study. Additionally, 60 eyes from 30 healthy individuals were included as a control group. All participants underwent routine ophthalmological examinations, and their axial lengths and proptosis degrees were measured using the Hertel Exophthalmometer. OCT-A was used to calculate the vessel density of the foveal, parafoveal superior, temporal, inferior, and nasal regions of the macula in the superficial and deep capillary plexus, as well as the vessel density of the choriocapillaris. In the optic disc region, vessel densities of the superficial and deep capillary plexus and the choriocapillaris were calculated. OCT was used to determine central macular thickness, choroidal thickness, and retinal nerve fiber layer thickness. The normal distribution of variables was tested using the Shapiro-Wilk test, and non-normally distributed variables were presented with median, minimum, and maximum values. Differences among three or more groups were analyzed using the Kruskal-Wallis H test. The relationships between variables were examined using Spearman's correlation coefficient. Categorical variables were presented as frequencies and percentages, and comparisons were made using Pearson's chi-square test and Fisher's exact chi-square test. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22.0, with a significance level of 0.05.

Results: The groups included in the study showed statistically significant differences in terms of OCT-A phase area, OCT-A macula superficial nasal, OCT-A macula deep nasal, OCT-A macula deep temporal, OCT-A optic disc central, and OCT-A optic disc temporal values ($p < 0.05$). The phase area values of participants in the inactive group were higher compared to the control group, while the OCT-A macula superficial nasal, OCT-A macula deep nasal, and

OCT-A macula deep temporal values were lower. The OCT-A optic disc central values of participants in the active group were lower compared to the control group. When compared to the control group, the OCT-A optic disc temporal values were lower in the group without eye involvement. Other variables did not show statistically significant differences among the groups ($p>0.05$). The groups included in the study showed statistically significant differences in terms of EDI-OCT, RSLT-Superonasal, RSLT-Nasal, and RSLT-Inferotemporal values ($p<0.05$). The EDI-OCT values of participants in the inactive group were higher compared to those in the other groups. The RSLT-Superonasal values of participants in the active group were higher compared to those in the group without eye involvement or the control group. The RSLT-Nasal values of participants in the inactive or active group were higher compared to those in the control group. The RSLT-Inferotemporal values of participants in the inactive group were higher compared to those in the group.

Conclusion: The development of thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) can affect the structural and microvascular parameters measured in the macular and peripapillary regions of Graves' disease patients. Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) and Optical Coherence Tomography (OCT) can be used as non-invasive diagnostic methods to detect TAO before its development and prevent advanced complications in individuals with Graves' disease. Further studies can enable early diagnosis and treatment of active TAO patients without complications by utilizing OCT-A.

Keywords: Active Thyroid Orbitopathy, Inactive Thyroid Orbitopathy, Macula, Optical coherence tomography angiography, Optical coherence tomography, Optic nerve head, Retinal nerve fiber layer, Thyroid Orbitopathy, Vascular density

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid ilişkili orbitopati (TİO) diğer adıyla Graves oftalmopati veya tiroid göz hastalığı; altta yatan patolojinin halen araştırıldığı otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Orbitopati sıklıkla Graves Hastalığı ile birlikte izlenmekle beraber, kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) veya %5-10 Oftalmik Graves ile birlikte de görülebilmektedir (1).

Graves hastalığının (GH) en sık ve en önemli tiroid dışı bulgusu TİO'dur. Graves hastalarının %25-50'sinde, kronik otoimmün tiroiditli hastaların %2'sinde görülür. Tek veya çift taraflı proptozisin erişkindeki en sık nedenidir (2).

Tiroid ilişkili orbitopatide hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tiroid bezi hücreleri ve orbital dokuya ait ortak bir antijene karşı antikor yanıtı oluştuğu düşünülmektedir. Orbital dokudaki asıl hedef olan orbital fibroblastlar uyarılarak artan glikozaminoglikan (GAG) yapımı ve su tutulumuyla beraber, orbital yağ dokusu, çizgili kaslar ve lakrimal bezde inflamasyonla ekspansiyona neden olduğu düşünülmektedir.

Sigara kullanımı, yaş, cinsiyet, genetik, çevresel faktörler, hipertiroidi tedavi tipi, kullanılan ilaçlar, stres, radyoaktif iyot tedavisi TİO gelişimi ve seyrini etkilemektedir.

Yaptığımız çalışmada TİO gelişen ve gelişmeyen Graves hastalarında orbital dokudaki inflamasyon ve genişlemenin retina makula, peripapiller yüzeyel ve derin mikrovasküler dolaşımındaki ve koroid kalınlığı ile optik sinir kalınlığı üzerindeki etkilerini optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) ve optik koherans tomografi (OKT) yardımı ile incelemeyi hedefledik. Araştırmanın sonunda TİO gelişen hastalarda peripapiller ve maküler alandaki mikrovasküler ve yapısal değişikliklerin OKTA ve OKT cihazları aracılığıyla tespit edilerek, klinik hastalık aktivitesinin belirlenmesinde bu cihazların kullanılabilirliğini değerlendirmiş olduk.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid İlişkili Orbitopati

Tiroid ilişkili göz hastalığı orbital inflamatuvar hastalıkların en yaygın olanıdır. Aynı zamanda tek veya çift taraflı proptozisin erişkindeki en sık sebebidir. Guatr ve ekzoftalmus arasındaki ilişki 1786 yılında Hillier Parry, 1835 yılında Robert Jamer Graves ve 1840 yılında Carl von Basedow tarafından gösterilmiştir (3). Graves orbitopati, tiroid göz hastalığı, Graves oftalmopati, tiroid ekzoftalmus gibi çeşitli isimlerle literatürde kendisine yer bulmuştur (3, 4).

Başlangıçta yanlış teşhisle sonuçlanabilecek geniş bir klinik tablo yelpazesine sahip çok değişken bir hastalıktır. Hem laboratuvar incelemelerindeki hem de orbita görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle daha doğru teşhisler konulmaya başlanmıştır (5). Hastaların tıbbi tedavisindeki ilerlemeler ve göz kapağı retraksiyonu, restriktif miyopati ve kompresif optik nöropatinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, hastaların klinik yönetiminde yıllar içinde büyük ölçüde iyileşme olmuştur (6).

2.1.1 Epidemiyoloji

Graves hipertiroidizminin yıllık insidansı 0,5/1000'dir ve bu hastaların %25 ile %50'sinde göz tutulumu görülür. Bir çok hastada hafif göz tutulumu görülürken %5 gibi küçük bir oranda ciddi hastalık ile uyumlu bulgular mevcuttur (7). TİO kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. İnsidansı kadınlarda 16/100.000, erkeklerde 3/100.000 saptanmıştır. Prevalansı %0,1-0,3 arasından değişmektedir. Hastaların %90'ında hipertiroidi, %3'ünde Hashimoto tiroiditi, %1'inde primer hipotiroidi, %5'inde ise ötiroidi görülür (4, 8).

Subklinik göz tutulumu yaygındır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) %70 oranında göz tutulumu bulguları görülebilmektedir (9).

Birçok faktör Graves hipertiroidisi tanımlı hastalarda TİO gelişme riskini artırır. Bunlar; genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, yaş, radyoaktif iyot tedavisi almış olmak, sigara kullanımı, ilaçlar, selenyum eksikliği, kolesterol yüksekliği ve tiroid disfonksiyonudur.

Hastalık erkek cinsiyette ve yaşlı hastalarda daha ciddi seyreder. Kadınlarda 40 ila 44 yaş ve 60 ila 64 yaş ve erkeklerde 45 ila 49 yaş ve 65 ila 69 yaş gruplarında artış göstererek bimodal yaş dağılımı gösterir (8). Yapılan çalışmalarda hafif ciddiyete sahip TİO'da kadın/erkek oranı 9,3 iken, orta ciddiyetteki TİO'da bu oran 3,2 ve ciddi TİO'da ise 1,4 olarak belirtilmiştir.

Avrupalı hastalarda TİO gelişme riski Asyalı hastalara göre daha yüksektir. Genetik yatkınlıkla ilgili en iyi kanıtlar ikiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Aynı çevrede yetişen monozigotik ikizlerde %20-30 olan birlikte görülme oranı dizigotik ikizlere göre çok daha yüksektir. Graves hastalığında HLA allellerinin rolü gösterilmiştir. Özellikle HLA DR3 geni beyaz ırkta hastalık ile ilişkilendirilmiştir (10, 11). Graves hastalığı ile doğrulanmış diğer genetik ilişki, CTLA-4 geninin polimorfizmidir (12). HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501 pozitifliği hastalık açısından uyarıcı, HLA DR β 1*07 ise hastalıktan koruyucudur. Bu özellikleri, timusta gerçekleşen T lenfosit negatif seleksiyonu üzerine olan etkileriyle bağlantılıdır. HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501, negatif seleksiyonu engelleyerek otoimmün hastalığa zemin hazırlarken, HLA-DR β 1*07 ise negatif seleksiyonu tetikleyerek otoimmün reaksiyonlara karşı koruyucu olmaktadır. Aynı genetik polimorfizmlere sahip bireylerde insülin bağımlı diyabetes mellitus, myestania gravis, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme ihtimali de normal popülasyona göre daha fazladır (13).

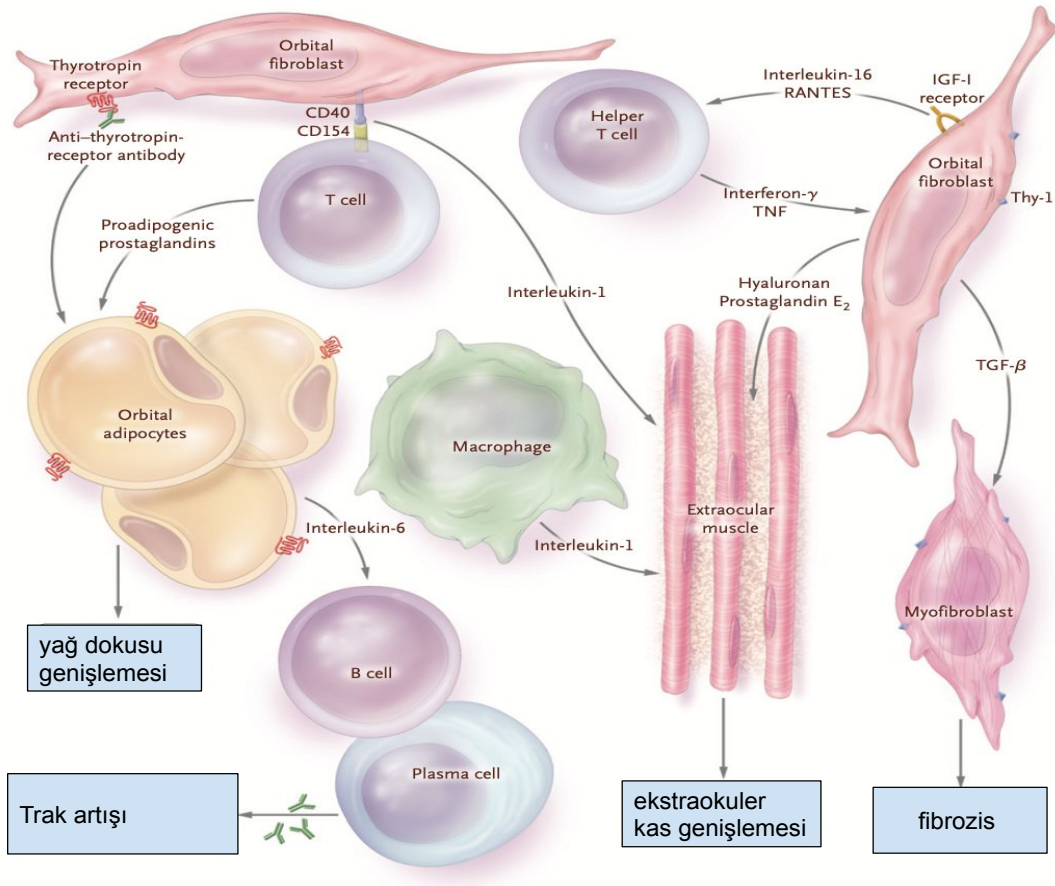
Değiştirilebilir risk faktörleri arasında en önemlisi sigara kullanımınıdır. Sigara içilmesi, TİO'da insidansı, şiddeti ve tedaviye yanıtı etkiler. Bu etkinin doza bağlı ve zamansal bir şekilde olduğu düşünülmektedir TİO gelişimini 7-8 kata kadar arttırdığı gösterilmiştir (6, 14).

Lityum ve amiodaron gibi lityum içeren ilaçların Graves hastalığı gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir.

2.1.2 Patofizyoloji

TİO'yu neyin tetiklediği ve hastalığın neden bazı hastalarda diğerlerinden daha şiddetli olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu durum immünolojik anormalliklerle ilişkili görünmektedir. Belirti ve bulgular, orbita bağ dokusu ve okulomotor kas enflamasyonu ile tetiklenen fibrozis ve orbita yağ dokusundaki adipogenezise bağlıdır. Okulomotor kasların intersitisyel dokusunda monosit, lenfosit, fibroblast, mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. TİO gelişen hastalarda orbita fibroblastları farklılık göstererek inflamatuvar yanıtta rol oynayan hücre yüzey reseptörlerini ve B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD40 reseptörlerini uyarırlar. Bunu tiroid stimulan hormon reseptörüne (TSHR) yönelik hem hücresel hem de humoral yanıt uyatarak yaparlar. CD40+ hücreler tarafından sunulan TSHR peptitlerini tanıyan yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu ve TSHR'nin tiroid reseptör antikoru (TRAK) tarafından ligasyonu, aktive edilmiş T hücreleri ve orbital fibroblastlar tarafından inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açarak artmış GAG üretimi ve adipogenezise neden olur. Bağ

dokusunun yeniden şekillenmesi ile değişen derecelerde ekstraoküler kas büyümesi ve orbital yağ genişlemesi ile sonuçlanır. TSHR'ye ek olarak, TİO hastalarından alınan orbital fibroblastlar yüksek seviyelerde IGF-1R sentezler (9, 15). Son çalışmalar bu reseptörlerin sinerjistik etki ile GAG üretimi ve inflamatuvar mediyatör salınımına katkısı olduğunu göstermiştir. Orbitanın rijit yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer nedeniyle hücre proliferasyonu, inflamatuvar infiltrasyon ve ödem kaynaklı artmış olan orbita hacmi, intraorbital basınç artışına, ekzoftalmusa, çift görme ve şaşılığa neden olan ekstraoküler kas disfonksiyonlarına ve periorbital ödem, konjonktivada hiperemi ve kemozis gibi yumuşak doku bulgularına yol açmaktadır (16).



Şekil 1: Tiroid ilişkili orbitopatide görülen patolojik sürecin şematik modeli (17)

2.1.3 Klinik Semptomlar

TİO'da inflamasyon sonucu orbita yağ ve kas dokusunun hacmi artarak orbita kemik yapısı içinde sıkışmaktadır. Sonuç olarak orbita içi basıncı artmakta ve bu klinikte ortaya çıkan semptom ve bulguların temelini oluşturmaktadır.

TİO'nun klinik özelliklerinin doğru şekilde değerlendirilmesi, erken tanı, yüksek riskli hastalığın tanımlanması, tıbbi ve cerrahi müdahalenin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için gereklidir.

TİO semptomları non-spesifik olup değişiklik şekillerde kendisini gösterebilir. Bunlar; gözde yabancı cisim hissi, oküler iritasyon, sulanma, fotofobi, diplopi ve görme bozukluğudur. Akut veya sinsi başlangıçlı olabilir. Hastalar iki alt tipe ayrılır.

Tip 1 veya "non-infiltratif" orbitopatisi olan hastalar daha genç olma eğilimindedir ve genellikle simetrik proptozis, göz kapağı retraksiyonu, minimal inflamatuvar belirtiler ile başvururlar. Ekstraokuler kaslarda hareket kısıtlılığı genellikle görülmez. Bu klinik özellikler, hipertiroidizmin belirtileridir ve hatta hipertiroidizm kontrol altına alındığında gerileyebilir.

Tip 2 veya "infiltratif" orbitopatisi olan hastalar genellikle orta yaşlıdır ve hastalık çok daha şiddetli bir seyir izler. Orbitopatinin daha asimetrik olması beklenir ve hastalığın kemozis, diplopi ve kompresif optik nöropati (KON) ile ortaya çıkması muhtemeldir (4).

2.1.4 Klinik Bulgular

Tiroid göz hastalığında görülen başlıca fiziksel bulgular, herhangi bir orbital inflamatuvar hastalıkta tek başına veya kombinasyon halinde beraber görülebilen bulgulardır.

2.1.4.1 Kapak retraksiyonu:

TİO'nun en sık klinik bulgusu alt ve üst kapak retraksiyonudur. Hastalık sürecinin herhangi bir döneminde %90'a varan oranda görüldüğü gösterilmiştir (2). Patolojisinde 3 mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar;

1. Hipertirodiye bağlı tiroid hormon seviyesinin artması ile Müller kasına aşırı sempatik uyarı gitmesi,

2. Fibrozise uğramış daha eski olgularda levator kasının kontraksiyonu üst kapak retraksiyonuna, alt kapak retraktörleri ve kapsülopalpebral fasyanın fibrozisinin de alt kapak retraksiyonuna sebep olması,
3. Alt kapak fibrozisine bağlı hipotropyayı dengelemek için üst rektus ve levator kompleksinin hiperfonksiyonuna bağlı yukarı bakışta artan kapak retraksiyonudur (3).



Resim 1: Bilateral alt ve üst kapak retraksiyonu izlenen bir hastamız

2.1.4.2 Proptozis:

TİO hastalarında ikinci sıklıkta görülen klinik bulgudur. Tek veya çift taraflı görülebilen proptozisin de önde gelen sebebi TİO'dur. Orbita yağ ve kas dokusunda olan genişleme, orbitanın sınırlı yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer sonucu aksiyel proptoz olarak kendini göstermektedir. Irklara göre farklılık gösteren üst değerin (18-20 mm) 2 mm üzerindeki ekzoftalmometrik değer veya iki göz arasında 2 mm'den fazla bir fark olması oftalmik tutulumu göstermektedir. Hipertirodizm tedavisinden etkilenmez ve %70 oranda kalıcıdır (6).

Belirgin proptozisi ve göz kapağı retraksiyonu olan hastalarda lagoftalmus gelişebilir. Bu, özellikle Bell fenomeni olmayan hastalarda korneanın açıkta kalması ve görmeyi tehdit eden kornea ülser oluşumuna yol açabilir (4).



Resim 2: Bilateral proptozis izlenen bir hastamız

2.1.4.3 *Yumuşak doku inflamasyonu:*

Yerel inflamasyon veya venöz konjesyona bağlı ortaya çıkan bulgulardır. Periorbita, konjonktiva, karünkül ve orbital yumuşak dokunun tutulumuna bağlı olarak meydana gelir. Hastalık aktivitesinin ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde subjektif de olsa önemli yeri vardır. Objektif olarak belgelenmek isteniyorsa fotoğraflamadan faydalanılabilir. Akut başlangıçlı olabileceği gibi hasta fark etmeksizin de ilerleyebilir.

Özellikle periorbital ödem TİO'nun erken bir belirtisidir. Ödem daha çok üst kapaklarda belirgin olma eğilimindedir ve değişkenlik gösterir. Yatış pozisyonuna bağlı olarak sabahları en belirgin düzeydedir ve gün boyunca azalır.



Resim 3: Bilateral alt ve üst kapak ödemi gelişen bir hastamız

Kemozis alt kapak kenarından değerlendirilir. Hafif olgularda küçük bir kıvrım şeklinde olurken daha ileri olgularda konjonktiva prolapsusu şeklinde görülür. Konjonktiva hiperemisi horizontal rektus kaslarının skleraya yapışma yerindeyse, bu hastalığın aktif olduğunu gösterir. Karünkül ödemi belirgin olmayabilir. Ayrıca superior limbik keratokonjonktivit de yumuşak doku tutulumunun bir göstergesidir ve genellikle bilateralidir.



Resim 4: Bilateral kemozis gelişen bir hastamız

Ekstraokuler kas tutulumu:

Klinik olarak kas tutulumuna %30-50 oranında rastlanır. Genellikle daha ileri yaşta görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha siktir. Bulgular direkt olarak kas infiltrasyonu veya dolaylı olarak orbita içi hacim artışına bağlı kaslarda meydana gelen restriksiyon sonucunda gelişir. Kas tutulumu göz hareketlerinde ağrı, kasların skleraya yapışma yerini örten konjonktivada hiperemi ve göz hareketlerinde kısıtlılığın olması ile anlaşılabilir. Sıklıkla değişkenlik gösterir ve asimetriktir. Simetrik tutulumda diplopi gelişmeyebilirken, asimetrik kas tutulumunda sıklıkla diplopi görülür. En sık tutulan ekstraokuler kas alt rektustur ve bunu sırasıyla iç rektus, üst rektus ve dış rektus kaslarını izler. Bu sebeple hastalarda en sık hipotropya ve ezotropya görülür.

Diplopi, Bahn-Gorman derecelendirilmesi kullanılarak en iyi şekilde değerlendirilebilir: 0: çift görme yok, I: aralıklı çift görme (yorgunluk ile mevcut), II:değişken çift görme (dikey veya yatay bakışlar ile mevcut), III: düz bakışla sürekli çift görme

Kas tutulumunun değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri de önemli yer tutmaktadır. TİO'da, özellikle MRG ile T2 ağırlıklı görüntülerde kastaki sınırları belli olmayan sinyal artışı kas içerisindeki ödemi gösterir. Kaslarda hipertrofi mevcuttur ve tutulumu tendon eşlik etmez. Bu bulgularla aktif dönem ile inaktif dönem ayrımı yapmak mümkündür.



Resim 5: Restriktif miyopati izlenen bir hastamız

Kornea tutulumu:

TİO hastalarında ekspozur keratopati; üst ve alt kapak retraksiyonu, yetersiz göz yaşı fonksiyonu ve proptosis nedeniyle izlenebilmektedir (1, 8, 18). Kornea tutulumu daha çok punktat epitelyopati şeklinde olmakla birlikte, ileri olgularda daha ciddi komplikasyonlar olan kornea ülserasyonu ve perforasyonu da görülebilmektedir (19, 20). Kornea tutulum oranı suni gözyaşı preparatlarının sık kullanımı ve ileri olgularda tarsorafi uygulaması ile azaltılabilir (19).



Resim 6: Sağ gözde lagoftalmus ve kornea ülserasyonu olan bir hastamız

Optik sinir tutulumu:

Kompresif optik nöropati, oküler bir acil durumdur. Tipik olarak TİO'lu hastaların %5'inden azında görülür ve yavaş ilerleyen fulminan görme kaybıyla sonuçlanır. Hastaların sadece küçük bir yüzdesinde optik disk ödemi görülür. TİO olan hastalarda optik nöropati insidansı yaklaşık

%5 ile %8'dir (4, 6). Genişlemiş ekstraoküler kasların ve orbita yağ dokusunun rijit orbita kemik yapısı sebebiyle orbita apeksinden sıkışması sonucunda meydana gelen bir tür kompartman sendromudur (21). Görme keskinliği, renkli görme ve kontrast duyarlılıkta azalmayla beraber rölatif afferent pupiller defekti (RAPD) ile karakterizedir. Karakteristik görme alanı defektleri merkezi, çekosantral ve parasantraldir. Optik sinir başı muayenesi normal olabildiği gibi, optik disk ödemi veya solukluğu görülebilir (22).

2.1.5 Tiroid Orbitopatinin Sınıflandırılması

NOSPECS Sınıflaması

İlk düzenli ve etkin değerlendirmenin yapıldığı sınıflandırma Dr. Werner tarafından tanımlanan NOSPECS sınıflamasıdır (23).

NOSPECS Sınıflaması

- N (No sign): Belirti veya bulgu yok.
- O (Only sign, no symptom): Sadece belirti var, semptom yok (kapak retraksiyonu veya proptosis).
- S (Soft tissue inflammation): Yumuşak doku tutulumu:
 - 0: Yok
 - 1: Minimal düzeyde (konjonktiva ve kapak ödemi, konjonktival kızarıklık, hafif lakrimal bez şişmesi)
 - 2: Orta düzeyde (kemozis, lagofthalmus, belirgin kapak şişmesi)
 - 3: Belirgin düzeyde.
- P (Proptosis): Proptosis:
 - 0: Yok (23 mm'den az)
 - 1: Minimal düzeyde (23-24 mm)
 - 2: Orta düzeyde (24-27 mm)
 - 3: Belirgin düzeyde (28 mm veya daha fazla).
- E (Extraocular muscle imbalance): Ekstraoküler kas dengesizliği:
 - 0: Diplopi yok
 - 1: Minimal düzeyde (sadece uç bakışlarda)
 - 2: Orta düzeyde (belirli pozisyon fiksasyonu olmadan kısıtlanma)
 - 3: Belirgin düzeyde (globe fiksasyonu).
- C (Corneal involvement): Kornea tutulumu:
 - 0: Yok
 - 1: Noktalanma
 - 2: Ülserasyon
 - 3: Nekroz ve perforasyon.
- S (Sight loss from optic nerve): Optik sinire bağlı görme kaybı:

- 0: Yok
- 1: Minimal düzeyde (görsel alan defekti, görme: 20/20 - 20/60)
- 2: Orta düzeyde (görsel alan defekti, görme: 20/70 - 20/200)
- 3: Belirgin düzeyde (körlük, görme: 20/200'den daha az veya absolu).

KLİNİK AKTİVİTE SKORLAMASI

1989 yılında Mourit immünsüpresif tedaviye yanıt verebilmesi muhtemel hastalar için Klinik Aktivite Skorlamasını (KAS) tanımlamıştır. Orijinal skorlamada 10 kriter bulunurken daha sonraları kriter sayısı 7 olmuştur.

Toplam skor 3 ve üzerindeyse hastalığın aktif olduğunu göstermektedir (24).

TABLO. 1 Klinik Aktivite Skorlaması (KAS)

1. Glob üzerinde veya arkasında ağrı, baskı hissi
2. Aşağı, yukarı ve yan bakışlarda ağrı
3. Kapak ödemi
4. Kapak hiperemisi
5. Konjonktival enjeksiyon
6. Kemozis
7. Karüncül ödemi
1-3 aylık periyotta
8. Proptoziste ≥ 2 mm artış
9. Göz hareketlerinde herhangi bir yönde $\geq 5^\circ$ azalma
10. Snellen eşeline göre görme keskinliğinin ≥ 1 sıra azalması (pinhole kullanarak)

EUGOGO CİDDİYET SINIFLAMASI:

2003 yılında European Group on Graves Ophthalmology (EUGOGO) tarafından yapılan bir sınıflandırma yöntemi, hastaların hastalığın göz bulgularının şiddeti açısından sınıflandırılmasını sağlamaktadır.

Bu sınıflandırmaya göre, Graves oftalmopatisi olan hastalar hafif, orta-ciddi ve çok ciddi olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığın semptomlarının şiddetini ve tedavi ihtiyacını belirlemede klinik olarak yardımcı olur (25).

KAS ve EUGOGO birlikte kullanılmaktadır. Birisi hastalığın şiddetini gösterirken diğeri aktivitesini göstermektedir.

TABLO. 2 EUGOGO Sınıflaması

HAFİF	ORTA-CİDDİ	ÇOK CİDDİ
- Hafif kapak retraksiyonu (<2mm) - Hafif yumuşak doku şişliği - Proptosis normalden <3mm fazla - Diplopi yok veya intermittan - Kornea ve optik sinir tutulumu yok	- Kapak retraksiyonu (≥ 2mm) - Orta, ciddi yumuşak doku şişliği - Proptosis normalden ≥ 3mm fazla - Sabit olmayan veya sabit diplopi - Korneada punktat boyanma - Optik sinir tutulumu yok	- Kompresif optik nöropati - Kornea ülseri, incilmesi, perforasyonu

VISA SKORLAMASI:

TABLO. 3 VISA Skorlaması (V:vision, İ:inflammation, S:strabismus, A:appearance)

Semptom veya Bulgular	Puan
Karünküler ödem	0: Yok 1: Var
Kemozis	0: Yok 1: Konjonktiva, kapağın gri çizgisinin arkasında yer alır 2: Konjonktiva, kapağın gri çizgisinin önüne uzanır
Konjonktival hiperemi	0: Yok 1: Var
Kapak ödemi	0: Yok 1: Var, ama ciltte sarkma yok 2: Var, kapak derisinde rulo şeklinde şişliğe ve alt kapak festoonlarına neden oluyor.
Retrobulber ağrı	
Göz sabitken:	0: Yok, 1: Var
Göz hareketleri ile:	0: Yok, 1: Var
Diurnal varyasyon	0: Yok, 1: Var
Kapak hiperemisi	0: Yok, 1: Var

VISA sistemi, 2006 yılında Dolman ve Rootman tarafından geliştirildi ve Uluslararası Tiroid Göz Hastalığı Derneği tarafından modifiye edilerek kabul gördü. Hastalığın hem şiddetini hem de aktivitesini değerlendirir. Orta derecede enflamatuar indeksi olan hastalar (10'da 4'ü geçmeyen) konservatif olarak tedavi edilir. Yüksek puan alan (10 üzerinden 5 veya üzeri) veya inflamasyonda progresyon kanıtı olan hastalara daha agresif bir tedavi önerilir.

Bu sınıflamalar klinisyenin TİO'lu hastanın tedavisine rehberlik etmesine izin verir. VISA daha çok Kuzey Amerika ve Kanada'da kullanılırken, EUGOGO Avrupa'da daha yaygın olarak kullanılmaktadır. İki protokol birbirinin yerine geçemeyeceğinden, aynı hastanın takibinde bunlardan yalnızca biri referans olarak kullanılmalıdır.

2.1.6 Tiroid Oftalmopati Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Orbita bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TİO hastalarında orbitadaki patolojik değişiklikleri göstermek için sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Görüntüleme süresinin kısa olması, orbital apeksini detaylı olarak göstermesi ve maliyetinin düşük olması BT'nin avantajları arasındadır. Tiroid göz hastalığı olan hastalarda tercih edilen ilk orbital görüntüleme tekniğidir, ancak sürekli radyasyon maruziyetinin oluşturabileceği yan etkiler nedeniyle tekrar tekrar kullanılmamalıdır.

Bilgisayarlı tomografi bulguları arasında şunlar yer almaktadır:

- Orbital yağ hacminde artış
- Lakrimal bezde büyüme
- Ekstraoküler kaslarda genişleme (tendon tutulumu olmadan): Göz hareketlerini sağlayan ekstraoküler kaslarda genişleme veya kalınlaşma gözlenebilir. Bu genişleme, tendonlarda herhangi bir tutulum olmadan gerçekleşir.

Orbita apeksinde optik sinir kompresyonu: Orbita apeksi, göz küresinin en arkasında bulunan bölgedir. Bilgisayarlı tomografi ile optik sinirin bu bölgede sıkışması tespit edilebilir. Optik sinirin sıkışması, görme problemlerine neden olur (26).

Bilgisayarlı tomografi, orbital yağ dokusu, lakrimal bez, ekstraoküler kaslar, kemik orbita, sinüzoidal boşluklar ve optik sinir gibi yapıları değerlendirmede kullanılabilecek en iyi yöntemlerdendir. Bilgisayarlı tomografi asemptomatik olgularda bile kas tutulumunu ortaya koyabilecek kadar sensitif bir testtir (27).

Manyetik rezonans, TİO hastalarında kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku tutulumunu göstermede daha iyi olup optik sinir ve ekstraoküler kasların ayrıntılı görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Hastayı kortikosteroidler, radyoterapi veya anti-metabolit ajanlara yönlendirmeden önce ekstraoküler kaslardan gelen sinyali değerlendirerek hastalığın aktivitesini değerlendirmek açısından faydalıdır (5, 28).

Ultrasonografi, non-invaziv, tekrarlama kolay bir yöntemdir. Ekstraoküler kaslardaki genişlemeyi ve dilate süperior oftalmik ven akımı görüntülemeye yardımcı olur, ancak orbital apekteki değişiklikleri göstermede yetersiz kalmaktadır. Tiroid göz hastalığı olan hastanın değerlendirilmesindeki rolü çok sınırlıdır (4).

2.1.7 Tedavi

TİO'su olan hastanın tedavisinde temel amaçlar şu şekildedir;

- a) Orbital inflamasyonu kontrol altına almak,
- b) Görme kaybının önüne geçmek,
- c) Göz kaslarının yeniden şekillendirmek,
- d) Kozmetik rehabilitasyonu sağlamak.

Görmeyi tehdit eden komplikasyonlar açısından özellikle risk altında olan hastaların erken saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir. Hastanın takibi ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu sebeple endokrinoloji bölümü ile koordinasyon içinde çalışmak gereklidir. Tüm hastalarda ilk yapılması gereken sigaranın bırakılmasıdır. Hipertiroidizmin şiddeti, orbitopatinin şiddeti ile ilişkili olduğundan herhangi bir ameliyat planlanmadan önce tiroid disfonksiyonu düzeltilmiş olmalıdır. Hafif TİO'su olan hastaların çoğu konservatif olarak tedavi edilebilirler. Hastanın uyurken başının yüksekte tutulması, suni gözyaşı kullanımı, geceleri yüzücü gözlükleri takılması ve göz kapaklarının bantlanması, prizmatik gözlükler, az tuzlu diyet ve diüretikler gibi belirti ve semptomları azaltan seçenekler mevcuttur. Bir çalışmada hafif TİO'lu hastalarda 6 ay boyunca günde 200 mikrogram selenyum kullanımının, yaşam kalitesinde artış sağladığı ve oküler tutulumu azalttığı bildirilmiştir (29, 30). Selenyum çeşitli antioksidan enzimlerde selenoproteinler olarak bulunduğu için oksidatif strese karşı koymaya yardımcı olur. Bu selenoproteinler tiroid hormonlarının fonksiyonlarını düzenlerler. Bu nedenle, bu mikro elementin yeterli alımının olmamasının otoimmün tepkinin başlamasına yol açabileceği düşünülmektedir (31, 32). İnaktif hafif TİO'lu hastalarda, proptozis, kapak ödemi, kapak retraksiyonu ve diplopiyi azaltmak için kozmetik-rehabilitatif cerrahi yapılabilir.

Orta veya ağır hastalık için tedavi kararı ve yöntemi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine bağlıdır. Tiroid göz hastalığının aktif fazı sırasında, steroidlerle immüsupresyon, anti-metabolit ajanların kullanım, orbital ışınlama veya ikisinin kombinasyonunun yararlı olduğu görülmüştür. Hastalık süreci inaktif faza girmişse rehabilite edici cerrahi müdahale planlanabilir.

2.1.7.1 Tiroid ilişkili Orbitopatide Medikal Tedavi

Medikal tedavi sadece aktif TİO'lu hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu bağlamda, orbital yumuşak doku tutulumu ve kas inflamasyonunun olması, immünosüpresif tedaviye olumlu bir yanıt alınabileceğini gösterebilir. Öte yandan, orta ila şiddetli, ancak inaktif hastalığı olan hastaların tıbbi bir yaklaşıma yanıt vermesi beklenmemektedir. TİO'nun süresi de tedavinin sonucunu etkileyebilir, çünkü uzun süredir göz hastalığı olan hastaların tıbbi tedaviden fayda görme olasılığı hastalık inaktif fibrotik aşamaya geçildiği için daha düşüktür (33).

Medikal tedavide kullanılan steroidler oral, lokal (subkonjonktival veya parabolbar) ve intravenöz olarak uygulanabilmektedirler (34). Orta-ağır hastalıkta sistemik steroidler temel tedavidir (35). Steroidler direkt immünomodülatuar ve antiinflamatuvar etki ile fibroblastlardan GAG sentezini inhibe ederler. Oral olarak kullanılan prednizolon dozu genellikle aşağıdaki şekilde ayarlanır:

- İlk 2-4 hafta boyunca günlük 60-80 mg prednizolon kullanılır.
- Sonraki 2 hafta süresince günlük 40 mg prednizolon kullanılır.
- Ardından 4 hafta süresince günlük 30 mg prednizolon kullanılır.
- Daha sonra 4 hafta süresince günlük 20 mg prednizolon kullanılır.
- Bu noktadan sonra, dozun azaltılması için haftalık olarak ayarlama yapılır ve genellikle 2,5 mg'lık adımlarla haftalık doz düşürülerek devam edilir.

Prednizolon dozunun azaltılması ve tedavinin sonlandırılması, hastanın bireysel durumuna ve hastalığın seyrine bağlıdır. Genellikle tedavi süresi 4-8 ay ile sınırlanır, ancak bazı durumlarda daha uzun sürebilir. Tedavi süresi ve dozu, semptomların kontrol altına alınmasına, yan etki riskine ve hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır (36). Oral steroidlerin tedavideki etkinliği, birkaç randomize çalışmada, %56 oranında bulunmuştur (34).

Pek çok klinik çalışmada 4,2-12 gr kümülatif dozda intravenöz olarak uygulanan metilprednizolonun etkisinin, oral steroidlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (37).

Yapılan bir çalışmada intravenöz tedavinin oral tedaviye göre başarı oranı %79 olarak bildirilmiştir (34). Metilprednizolonun ilk 6 hafta boyunca haftada bir 500 mg, sonraki 6 hafta boyunca haftada bir 250 mg şeklinde uygulanmasının güvenilir ve etkin olduğu düşünülmektedir (38). Her seansta verilen toplam dozaj 8 gramdan fazla olmamalı, tek bir seferde 0,75 g üzerine çıkılmamalıdır. Kompresif optik nöropati varsa 3 gün ardışık olarak veya gün aşırı şekilde 0,5-1gr intravenöz metilprednizolon verilmesi en yaygın kullanılan tedavi protokoldür. Bunun dışında ardışık veya birbirini izleyen günlerde pulse steroid verilmemelidir. Tedaviye yanıt alınması halinde, uygulama dozu ve sıklığı azaltılarak intravenöz ya da oral steroid ile tedaviye devam edilir (35). Yanıt alınmadığı takdirde acil olarak orbital dekompresyon cerrahisi yapılmalıdır.

2.1.7.2 Tiroid İlişkili Orbitopatiye Orbital Radyoterapi

Tiroid ilişkili orbitopatinin tedavisinde orbital radyoterapinin (OR) kullanılmasının mantığı, spesifik olmayan anti-inflamatuar etkilerine ve orbital dokulara sızan lenfositlerin radyosensitivitesine dayanır (39). Apoptozu indükleyerek ya da orbitadaki lenfosit, makrofaj ve fibroblastlarının işlevlerini bozarak tedavide etkili olduğu ileri sürülmüştür. Radyoterapi ayrıca nitrik oksit yoluna müdahale ederek inflammatuar ağrı ve ödem ile ilişkili genel inflamasyonu baskılayabilir. Nitrik oksit üretimi, hücrelerde radyoterapinin etkisiyle azalır ve bu da genel inflamasyonu azaltıcı etki gösterebilir (40). Randomize klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %44'ünün tedaviye olumlu yanıt verdiği raporlanmıştır (35). Radyoterapi sonrası fibroblast gen onarımı için gereken ortalama letal dozun 5 Gy olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma, radyoterapinin hücreler üzerindeki etkilerini anlamak ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından önemlidir. Fibroblastlar, bağ dokusunun yenilenmesi ve iyileşmesi için önemli olan hücrelerdir. Radyoterapiye maruz kalan fibroblastlar, 5 Gy dozunda gen onarım yeteneklerinde etkilenme göstermiştir (41). Orbital radyoterapinin etkili bir protokolü, toplamda 20 Gy kümülatif dozun 10 günlük bir süreye bölünerek 2 hafta içinde uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalar, orbital radyoterapinin oral steroidlerle birlikte kullanılmasının daha etkili olduğunu göstermektedir (42). Orbital radyoterapide katarakt olasılığı kümülatif dozun azaltılmasıyla daha az rastlanan bir komplikasyon haline gelmiştir. Radyasyon retinopatisi nadir görülen diğer bir komplikasyondur. Özellikle 35 yaş altı hastalarda uzun süreli kullanımı, kanser riskini yükseltebilir ve diyabetik retinopatisi olan hastalarda retinopatinin şiddetini artırabilir (43).

2.1.7.3 Tiroid İlişkili Orbitopatide İmmünoterapi

GO hastalarının %20'sinde steroid tedavisine cevap alınamamaktayken, ortalama %4'ünde ise tedaviye rağmen progresyon izlenmektedir (44, 45). Bu durum alternatif yeni immünsüpresif tedavilerin aranmasına sebep olmuştur. Bu tedavilerde TSHR, insülin growth faktör-1 reseptörü (IGF1R), sitokinler, T ve B lenfositler hedef alınmaktadır (44). Teprotumumab isimli IGF1R antagonistinin TİO'da hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (46). Anti-TNF α ajanı olan etanercept aktif TİO'lu 10 hastanın 6'sında inaktivasyonu sağlamıştır, fakat geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (47). IL6 reseptör blokajı yapan tocilizumab ile steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda başarılı sonuçlar görülmüştür (48). Anti-CD20 monoklonal antikoru rituksimab üzerine yapılan iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Orta-ciddi aktif TİO' da rituksimab ile iv steroid tedavisini karşılaştıran çalışmada rituksimab tedavisi daha etkin bulunurken, plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada aktif TİO'da rituksimabın etkinliği saptanmamıştır (49).

2.1.7.4 Tiroid İlişkili Orbitopatide Cerrahi Tedavi

Orbital dekompresyon, TİO'lu hastalarda başlangıç tedavisi olarak nadiren kullanılır, ancak tıbbi tedavinin başarısız olduğu hastalarda, özellikle KON mevcut olduğunda veya ciddi keratopatisi olan hastalarda düşünülmelidir (35). Cerrahi öncesi hastanın metabolik durumu da kontrol altına alınmalıdır. Orbital cerrahi (dekompresyon, şaşılık cerrahisi ve göz kapağı cerrahisi dahil) TİO'nun rezidüel göz bulgularını iyileştirmek için de kullanılabilir ve hastalık inaktif duruma gelene kadar en az 6 ay ertelenmelidir (50). Çoklu cerrahi prosedürlerin planlandığı durumlarda, önce dekompresyon yapılmalı, ardından şaşılık cerrahisi ve göz kapağı cerrahisi planlanmalıdır.

2.1.7.4.1 Orbita Dekompresyonu

Dekompresyon cerrahisi için endikasyonlar, kompresif optik nöropati, ekspojur keratopati ve proptozistir.

Kemik ve yağ dekompresyonunun kombine olarak yapılması günümüzde tercih edilen cerrahi yöntemdir. Cerrahin deneyimi, orbita anatomisindeki değişiklikler, hastanın beklentileri ve tedaviye olan yaklaşımı, cerrahi yöntemin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Kemik dekompresyonu, orbitanın tek, iki, üç veya dört duvarının cerrahi olarak çıkarılmasıyla gerçekleştirilebilir. Günümüzde en sık uygulanan yöntem, iç ve dış duvarın simetrik olarak eksizyonu ile orbita içeriğinin içe ve dışa doğru genişlemesini sağlayan dengeli orbita

dekompresyonudur. Ekzoftalmometrik ölçümü 30 mm'i aşan vakalarda alt duvar eksizyonu da eklenebilir. Küçük kesiler ve minimal invaziv cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Bu nedenle kesiler, üst deri kıvrımı, lateral kantus, alt forniks, subsiliyer, transkarünküler ve transnazal olarak yapılabilir. Nadiren görme kaybı gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (51, 52).

2.1.7.4.2 Şaşılık ve Kapak Cerrahisi

Graves hastalarında, inferior ve medial rektus kaslarının kontraksiyonu nedeniyle sıklıkla hipotrope ve ezotrope gibi göz hareket bozuklukları görülebilir. Bu durum semptomlara yol açar. Semptomların düzelmesi için prizmatik camlar kullanılabilir. Ayrıca, bazı hastalarda botulinum toksininin de etkili olduğu gösterilmiştir. Botulinum toksini kasları geçici olarak gevşetir ve bu şekilde göz hareketlerinde iyileşme sağlar. Ancak, tedavi seçenekleri hastanın durumuna, semptomların şiddetine ve diğer faktörlere bağlı olarak belirlenmelidir (53).

Şaşılık cerrahisinin uygulanması için, kayma açısının sabitlenmesinden sonra genellikle 6 ay beklemek gerekir. Hastanın ötiroid olması önemlidir (54). Bununla birlikte, yaygın uygulama olmasa da, bazı hasta gruplarında TİO'nun aktif fazı sırasında şaşılık cerrahisi yapılarak başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir (55). Şaşılık cerrahisindeki temel hedef, primer pozisyonda ve yakın okumada diplopinin düzelmesi ve binoküler görmenin sağlanmasıdır (56).

Orbita alt ve iç duvarına dekompresyon yapılan hastalarda hipotrope ve ezotrope görülmesi olağandır. Eğer kas hareketleri ve fonksiyonlarında kayıp varsa geri dönüş olamayabilir.

Fibrozis ve buna bağlı kontraktür gelişen TİO'lu hastalarda rezeksiyon önerilmemektedir. Restriktif durumlarda mümkünse kaslara geriletme yapılmalıdır. Şaşılık sabit sütürlerle veya ayarlanabilir sütürlerle düzeltilebilir ve başarı oranı yaklaşık olarak aynıdır (57, 58).

TİO'nun en sık bulgusu kapak retraksiyonudur. Hastalardaki estetik görünüş bozukluğunun yanı sıra korneanın açıkta kalmasına bağlı olarak batma ve yabancı cisim hissi meydana gelmektedir. Kapak cerrahisinde de aktif fazın geçmesi beklenmelidir, ancak ciddi kornea ülseri olan hastalarda beklenmeden cerrahi yapılmalıdır. Genel olarak kapak retraksiyonu 1 mm'nin üzerindeyse ve lagofalme varsa cerrahi önerilmektedir. Kapak cerrahisi ile hedeflenen; korneanın üstten 2 mm örtülmesi, kapak kenar kontürünün düzelmesi, kapak kıvrım çizgisinin 7-10 mm arasında olması ve kapakların simetrik olması gerekmektedir (59).

2.2 Retina

2.2.1 Retina Embriyolojisi

Retina tabakası, embriyogenez sırasında nöral ektodermin optik vezikülün distal kısmına invajinasyonu ile oluşur. İntrauterin dönemin ilk ayında optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü oluşmaya başlar. Aynı zamanda, optik vezikülün kendi üzerine katlanmasıyla sekonder optik vezikül oluşur (60). Sekonder optik vezikülün dış tabakası retina pigment epitelini (RPE) oluştururken, iç tabaka nörosensöriyel retinayı (NSR) oluşturur. Optik vezikül kendi üzerine katlanmasıyla retina hücreleri ile pigment epiteli karşı karşıya gelir ve aralarında gevşek bir bağlantı oluşur. Retina pigment epiteli tek tabaka olarak kalırken, NSR’de mitotik aktivitenin devam etmesi sonucunda fotoreseptör, ganglion ve bipolar hücreleri ile bağlantı hücreleri olan amakrin hücreleri, yatay ve destek hücreleri olan Müller hücreleri meydana gelir. Nörosensöriyel tabaka ora serrata seviyesinde pigmentsiz siliyer cisim epitel hücreleriyle, RPE tabakası ise pigmentli siliyer epiteli ile devam eder (61).

2.2.2 Retina Histolojisi

Histolojik olarak retina, NSR ve RPE olarak ikiye ayrılır. Nörosensöriyel retina alttaki RPE’ye, optik sinir ve ora serratada sıkıca bağlıdır. Diğer kısımlarda bağlantı yoktur ve bu iki tabaka arasında subretinal alan olarak adlandırılan potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Perifere doğru ilerledikçe incelersen NSR optik sinir çevresinde 0.56 mm, ekvatorunda 0.2 mm, ora serratada 0.2 mm olarak ölçülür. Bunun yanında makula merkezinde de incedir (0.1 mm).

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru:

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifleri tabakası (SLT)
3. Ganglion hücre tabakası (GHT)
4. İç pleksiform tabaka (İPT)
5. İç nükleer tabaka (İNT)
6. Dış pleksiform tabaka (DPT)
7. Dış nükleer tabaka (DNT)
8. Dış limitan membran (DLM)
9. Fotoreseptör tabakası (FT)
10. Retina pigment epitelidir. (RPE) (62)

2.2.2.1 İç Limitan Membran:

Retinanın en iç katında bulunan gerçek bir membrandır. Vitreus ve retinayı birbirinden ayıran tabakadır. Optik diskin üzeri de dahil olmak üzere retinanın yüzeyini kaplar. Vitreus

yüzeyinde iç limitan membran (ILM) düz şekildeyken retina tarafında Müller hücrelerinin yüzeyine paralel dalgalanmalar izlenmektedir (63, 64).

2.2.2.2 Sinir Lifi Tabakası:

Ganglion hücrelerinin miyelinsiz aksonlarından meydana gelir. Retina yüzeyine paralel uzanır ve optik diski oluşturur. Lamina kribrosa aracılığıyla gözden ayrılır. Süperfisyal kapiller pleksusu meydana getiren retina damarları esas olarak sinir lifi tabakasında bulunur. Ayrıca müller hücrelerinin uzantıları, damar ve sinir liflerini desteklemek için bu tabakada bulunmaktadır (65).

2.2.2.3 Ganglion Hücre Tabakası:

Ganglion hücreleri görme yolunun üçüncü sıra nöronlarıdır. Periferden makülaya doğru ganglion hücre tabakalarının sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalarak foveada tamamen kaybolur. Ganglion hücreleri multipolar olup dendritleri amakrin hücreler ve bipolar hücrelerle sinaps yaparlar (65).

2.2.2.4 İç Pleksiform Tabaka:

Ganglion hücre dendritleri ve bipolar hücre aksonları bu tabakada sinaps yapar. Amakrin hücre dendritleri de bu tabakada bulunmaktadır. Görme yolunun ikinci ve üçüncü nöronları arasındaki sinapslar bu tabakada yer alır. Renk tanınması, hareket algısı, kontrast farklılıklarının belirlenmesi bu tabakada başlar (66, 67).

2.2.2.5 İç Nükleer Tabaka:

Bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücre nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Horizontal hücre nükleusları dış pleksiform tabakaya komşu olup dendritleri bu tabakayla sinaps yapmaktadır. Amakrin hücrelerin nükleusları ise iç pleksiform tabakaya komşudur ve dendritleri bu tabakada sonlanır. Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakada bulunurken, aksonları ise iç pleksiform tabakada bulunmaktadır. İnterpleksiform nöronlar, iç pleksiform tabakadan aldığı bilgileri dış pleksiform tabakaya ulaştırır. Retinanın derin kapiller pleksus bu tabakada bulunmaktadır (66).

2.2.2.6 Dış Pleksiform Tabaka:

Bu tabakada koni ve basillerin aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri sinaps yapar. Bu tabaka içinde orta limitan membran bulunmaktadır. Bu membran retinanın dolaşım ağının sınırını göstermektedir (68).

2.2.2.7 Dış Nükleer Tabaka:

Koni ve basil hücre nükleuslarından oluşur. Foveada en kalın iken temporalde en incedir (68).

2.2.2.8 Dış Limitan Membran:

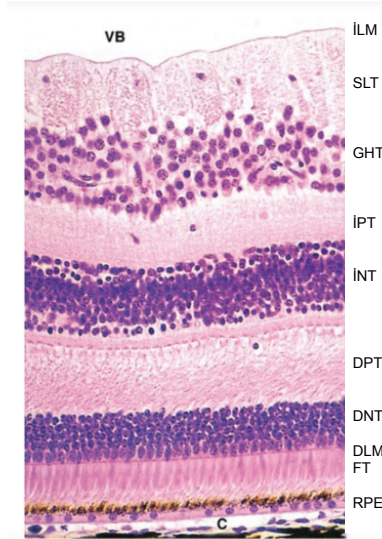
Müller destek hücre uzantılarından meydana gelir. Gerçek bir membran değildir. Periferik retinada ora serrata pigment epiteli ile birleşir. Zonula adherens bağlantılarıyla büyük moleküllerin geçişini önleyen metabolik bir bariyer yapısındadır (69).

2.2.2.9 Fotoresptör tabakası:

Koni ve basil olmak üzere iki tür fotoresptör vardır. Fotoresptörler, retina pigment epiteli ve dış limitan membran arasında bulunur. Her fotoresptör dış ve iç olmak üzere iki bölümden oluşur. Işığa duyarlı dış segment, RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. Loş ışıktaki ve gece görmeyi sağlarlar. Basiller foveada hiç bulunmaz ve periferde doğru sayıları artar, uç periferde ise sayıları hafifçe azalır. Koniler ise parlak ışıktaki görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar (68).

2.2.2.10 Retina Pigment Epiteli:

Koroid ile nörosensöryel retina arasında bulunan melanin içeren epitelyal tabakadır. Retina pigment epitelinin apikal ve bazal bölümleri vardır. Apikal bölümde melanin granülleri yoğun olarak izlenir ve fotoresptörlerin dış segmenti ile bağlantılı uzun mikrovilluslar bulunur. Hücrenin orta kısmında çekirdek, golgi, endoplazmik retikulum ve lizozom mevcuttur. Bazal bölümünde de maddelerin absorpsiyon ve sekresyon alanını artırmak amacıyla katlantılar bulunmaktadır.



Şekil 2: Retinanın histolojik tabakaları

RPE'nin en önemli işlevleri:

1. Fotoreseptör dış segment fagositozunu,
2. A vitamini metabolizması ve rodopsin sentezini,
3. Elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu,
4. Dış kan-retina bariyerinin oluşumu ve devamlılığını,
5. Subretinal alanda sıvı-besin kontrolü ve retina adezyonunu sağlamaktır (69, 70).

2.2.3 Retinanın Topografik Anatomisi

2.2.3.1 Santral Retina (Makula)

Retinanın santralindeki temporal vasküler arkadlar arasında kalan merkezi 5.5- 6 mm çaplı bölümüdür. Makülanın sarı rengi lutein ve zeaksantinden gelir. Ganglion hücreleri bu kısımda periferik retinadan farklı olarak çok katlı dizilim gösterirler. Makula; umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere dört kısma ayrılır (71).

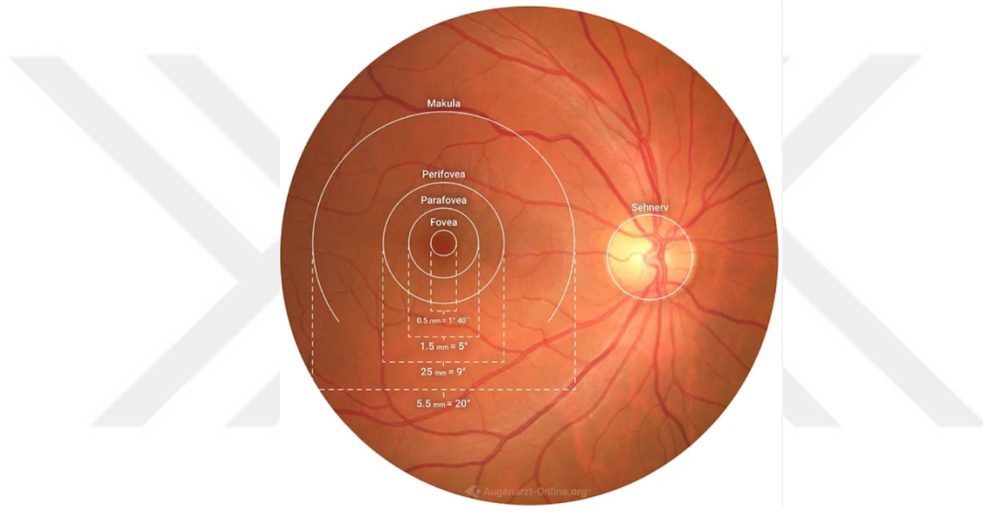
Umbo: Foveolanın merkezindeki 0.15 – 0.20 mm çaplı alana umbo denir. Kon dansitesinin en yüksek olduğu bölgedir. En keskin görme bu bölgede sağlanır. Histolojik olarak bazal lamina, Müller hücreleri ve konlardan meydana gelmektedir (71).

Foveola: Sadece konilerden meydana gelen, fovea tabanını oluşturan, 0.35 mm çapındaki alandır. Burada kapillerler olmadığı için beslenmesi koryokapillerlerden olur. (71, 72).

Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda bulunan yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Foveada iç pleksiform, gangliyon hücre ve retina sinir lifi tabakası yoktur (73). Fovea merkezinde 350 – 600 mikron çaplı alanda sadece konlar bulunur (71).

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki zondur. İç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakasında artış vardır. En kalabalık nöron topluluğunu içeren kısımdır. Kon/rod oranı 1:1'dir.

Perifovea: 1.5 mm genişliğinde parafoveanın etrafını saran maküla ve periferik retina arasında geçiş bölgesi olan annüler zondur. Kon/rod oranı 1:2'dir.



Şekil 3: Makula anatomisi

2.2.3.2 Periferik Retina

Ekvator: Perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir.

Ora serrata: Nöral retinanın sonlanım yeri, siliyer cisim ile retinanın birleşim yeridir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada RPE siliyer cisim epiteline, Bruch membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitan membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşmüştür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir ve limbusun ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensöriyel retina, pigment epiteli ile birleşir. Ora serratada retinanın yaptığı 20- 30 adet uzantı, testere dişi görünümü meydana getirir.

Pars plana: Retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur (68).

2.2.4 Retinanın Kan Dolaşımı ve Retinanın Beslenmesi

2.2.4.1 Retinanın arterleri

Santral retinal arter, retinanın 2/3'lük iç bölümünü besler. Popülasyonun yaklaşık %20' sinde siliyoretinal arter vardır. Siliyoretinal arter, retinaya papilladan giren ancak koroidal damar sisteminden kaynaklanan bir damardır. Maküler bölgeyi besleyen bu arter sayesinde, SRA tıkanması olursa makula beslenmesi korunarak canlılığını devam ettirebilir.

Oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter (SRA) optik sinirin dura kılıfına yapışık olarak gelir ve papilladan yaklaşık 1 cm uzaklıkta optik sinire girer. Bir sempatik pleksusa sarılı olarak SRA, santral retinal ven (SRV) ile lamina kribrozaya gelir. Lamina kribrozadan sonra globa girer ve retinal dallara ayrılır

2.2.4.2 Retinanın venleri

Santral retinal ven (SRV), optik sinir başı üzerinde retina ven dallarının birleşmesi ile meydana gelir. Retina dolaşımının çıkış yeri SRV'dir. Bazı patolojik durumlarda papillada retina ve koroid dolaşımları arasındaki anastomozlar devreye girerler. Bu anastomozlara optosiliyer şantlar adı verilmektedir.

2.2.4.3 Kapiller dolaşım

Kapiller dolaşım, derin kapiller ağ ve yüzeyel kapiller ağ olmak üzere ikiye ayrılır. Derin kapiller ağ, dış pleksiform ve iç nükleer katmanın içinde, yüzeyel kapiller ağ, retina sinir lifi tabakası veya gangliyon hücre tabakasında bulunur. Dış pleksiform tabakanın dışında kalan retina avaskülerdir. Dış pleksiform tabakanın dolaşımı hem retinal hem de koroidal damarlardan sağlanır. Dış pleksiform katmanın iç üçte biri, fotoreseptörler ile bipolar hücrelerin sinaps yaptıkları yerde çizgisel bir yoğunluğa sahiptir. Bu çizgisel yoğunluğa "orta sınırlayıcı membran" denir, ancak aslında bir membran değildir. Orta sınırlayıcı membran genellikle koroid ve retina dolaşım desteği arasındaki sınır olarak kabul edilir. Retinada sadece üç bölgede kapiller ağ bulunmamaktadır. Bunlar; foveal avasküler bölge, büyük arter ve vene komşu retina alanları ve ora serratanın 1 mm gerisine kadar olan perifer retinadır.

2.3 Bruch Membranı ve Koroid

Bruch membranı, koryokapillaris ve retina pigment epitelini birbirinden ayırır. En dış kat koryokapillarisin bazal membranıdır. Merkezde bir kat elastik doku lifleri vardır, onun etrafında ise iç ve dışta birer kat kollajen lifler yer almaktadır.

Koroidin vaskülarizasyonu, oftalmik arterin dalları olan kısa posterior siliyer arter, uzun posterior siliyer arter ve anterior siliyer arterler ile sağlanır. Koroidal damarlar genişliklerine göre birbirinden ayrılırlar. En dışta büyük çapta damarlardan oluşan Haller tabakasıdır. Bunu Sattler tabakası izler. En içte Bruch membranı ile komşuluğu olan küçük çapta damarların bulunduğu koryokapillaris tabakası vardır (74, 75).

2.4 Optik Sinir Başı

2.4.1 Optik Sinir Başı Embriyolojisi

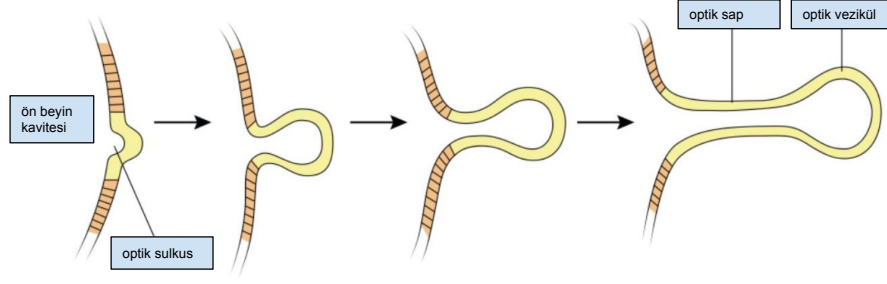
Nöroektodermal kökenli olan gangliyon hücreleri retinanın farklılaşan ilk hücreleridir. Gestasyonun yaklaşık 6. haftasında dendritik ve aksonal uzantılar oluşmaya başlar.

Optik sinir, optik vezikül ve ön beyin arasındaki bağlantı olan optik saptan gelişir. Oluşumunun ilk evrelerinde optik sap, sık yerleşimli nöroektodermal hücrelerden oluşan iç bölge ve onu saran farklılaşmamış nöral tomurcuk hücrelerinden oluşan daha gevşek bir tabakadan meydana

Gestasyonun 6. haftasında iç bölgenin bazı hücreleri dejenere olur ve oluşan boşluklardan gangliyon hücrelerinin sinir lifleri göç ederler. İç bölgenin diğer hücreleri ise glial hücreler olarak farklılaşır. Optik sinirin pia, araknoid, dura zarlarının olgunlaşması gestasyonun 4. ayında meydana gelir.

Gestasyonun 10-12. haftasında optik sinirde yaklaşık 1,9 milyon akson varken, aksonların sayısı 16. haftada yaklaşık 3,5 milyona çıkar. 33. haftada ise 1,2 milyona düşerek erişkin seviyesine gelir. Aksonlar lateral genikulat cisme doğru ilerledikçe optik kiyazmada çaprazlaşmalar meydana gelir.

Miyelinizasyon, gestasyonun 7. ayında optik kiyazmada başlar, doğumdan sonraki 1. ayda lamina kribrozada sonlanır (76).



Şekil 3: Optik sinir embriyolojisi

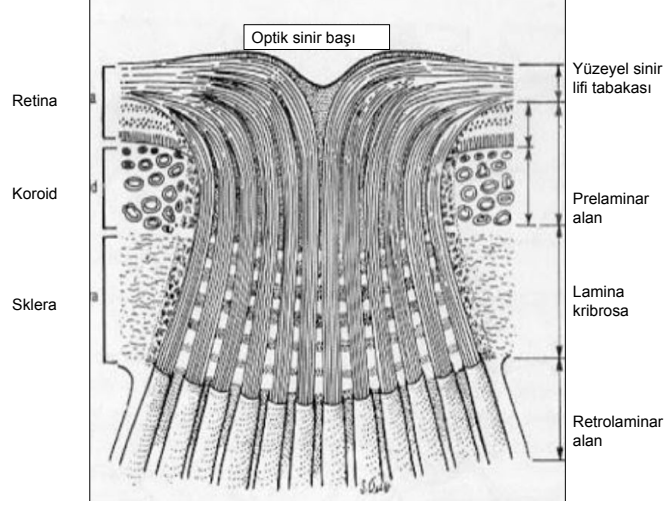
2.4.2 Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinirin intraoküler kısmı, vitreus ile temas halinde olan ön yüzeyden, arkada skleral yüzeye kadar uzanan yaklaşık 1 mm'lik kısımdan meydana gelir. Optik disk kenarı hafifçe kabarıktır. Santralde içinden merkezi retina damarlarının geçtiği optik çukurluk bulunmaktadır. Optik disklerin çoğunda görülebilir bir fizyolojik cup vardır. Optik disk, foveanın yaklaşık 3-4 mm nazalindedir. Horizontal çapı yaklaşık 1,5 mm, vertikal çapı ise yaklaşık 1,75 mm'dir (77).

Optik sinir, retina gangliyon hücrelerinden çıkan aksonların birleşmesiyle meydana gelir. Maküler bölgeden optik diske giden sinir lifi grubuna papillomaküler demet denir. Papillomaküler demet optik sinirin merkezini oluşturur. Foveanın temporalindeki lifler superior ve inferiora doğru kıvrılarak optik sinire gelirlerken, nazal lifler genellikle direkt optik diske gelirler.

Optik sinir başı 4 bölgeye ayrılmaktadır:

1. Yüzeyel sinir lifi tabakası (pars retinalis)
2. Prelaminar bölge (pars choroidalis)
3. Lamina kribroza (pars scleralis)
4. Retrolaminar bölge



Şekil 4: Optik sinir başı anatomisi

2.4.2.1 Yüzeyel sinir lifi tabakası

Yüzeyel sinir lifi tabakası sıkıca dizilmiş optik sinir liflerinden oluşan optik sinir başının en içteki tabakasıdır. Bu lifler iç limitan membran ile vitreustan ayrılır.

Optik sinirde periferik lifler, retinadan optik diske giriş yaptıkları bölgelere benzer dağılır; temporal taraftakiler optik sinirin lateralinde, nazal taraftakiler medialde seyreder. Maküler lifler, sinirin lateralinde seyrederler.

2.4.2.2 Prelaminar Bölge

Bu bölgede myelinsiz aksonlar, astrositler, kapillerler ve bağ dokusu bulunur. Astrositler tarafından çevrelenen aksonlar demetler halinde bulunur. Akson demetleri, retina katmanlarından Kuhnt dokusu denilen bir glial ara doku halkası ile ayrılır. Glial sınır dokusundaki sıkı bağlantılar, optik sinir başına hemen bitişiğinde yer alan koryokapillaristen sızıntı olmasını önlerler (78).

2.4.2.3 Lamina Kribroza

Lamina kribrosa, skleral foramen boyunca yoğun kompakt bir bant oluşturur. Bu bölge yoğun kollajen tabaka, glial tabaka, laminin, elastin ve fibronektin içerir. Kribriform tabaka ile içinde bulunan çok sayıdaki sinirin ve merkezi retina damarlarının geçişine izin verir. Oftalmik arterin dallarından olan kısa posteriyor siliyer arterler ve oftalmik arter, pial pleksus ile lamina kribroza seviyesinde anastomoz yaparlar. Böylece Zinn Haller arter halkasını meydana getirirler ve lamina kribroza tabakası bu arter halkasından beslenir.

2.4.2.4 Retrolaminar Bölge

Retrolaminar sinir aksonları retina ve optik sinir başındaki aksonlardan farklı olarak miyelinlidir. Miyelin kılıf yapımında görevli olan oligodendrositler bu bölgede astrositlerin yerini almaya başlarlar. Retrolaminar sinir intraorbital optik sinirin bir parçasıdır. Dura, araknoid ve pia mater kılıfı ile çevrilidir. Superior ve medial rektus kaslarının kılıfları optik sinirin kılıfına yapışır. Optik nöritte göz hareketleriyle ilişkili ağrı bununla ilişkilidir. Retrolaminar bölgenin dolaşımı pial damarlardan ve kısa posterior siliyer arterlerin dallarından gelir. Santral retinal arterin optik sinir içindeki seyri sırasında verdiği sentrifugal dallar da dolaşımında önemli rol oynarlar. Optik sinir başının venöz drenajı esas olarak sentripedal dallar ile santral retinal vene olmakla birlikte, küçük venüller (optosiliyer venler) aracılığıyla yüzeyel sinir lifi tabakasından koroide de drenaj vardır (77, 78).

2.5 Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens Tomografi (OKT), mikron düzeyinde yüksek çözünürlüklü tomografik kesitler olarak biyolojik doku katmanlarını görüntüleyen bir tıbbi görüntüleme ve tanı tekniğidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-tarama ultrasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır.

1991 yılında Fujimoto, Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Institute of Technology’de geliştirilen OKT sistemini, 1995 yılında Schuman ve arkadaşları glokomun tanısı için de kullanılabileceğini göstermişlerdir (79, 80). İlk araştırmalar ve bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu retina ve makula hastalıklarına yöneliktir. Bu çalışmalarda kullanılan OKT cihazının ticari üretimi ilk olarak Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından (artık Zeiss Humphrey Systems, Inc olarak biliniyor) yapılmıştır. Son yıllarda çok daha yüksek çözünürlüklü olan fourier domain OKT cihazları kullanılmaya başlanmıştır. Bu cihazlar makula hastalıklarının ve glokomun tanı ve takibinde, stratus OKT cihazları ile yaygın olarak kullanılmaktadır.

OKT temel çalışma prensibi ultrasonografik görüntüleme ile aynıdır; ancak kaynak olarak ses dalgası yerine lazer ışığı kullanılır. Optik koherens tomografinin çalışma prensibi yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat, bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. OKT nin aksiyel çözünürlüğü, 4 mikron gibi

oldukça yüksek bir değerdir. Dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar ve böylece histolojik kesitlerdeki görüntüye benzer, fakat invaziv olmayan bir şekilde görüntüler elde edilir (81). Son çıkan ticari OKT modelleri, özellikle swept source OKT (SS-OKT), saniyede 100,000-400,000 A-tarama yapabilmektedir ve çok yüksek çözünürlük sunmaktadır.

2.6 Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

OKTA (Optical Coherence Tomography Angiography) girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir ve retina iç ve dış katlardaki damarlanma ve koryokapilleris tabakası hakkında yapısal bilgi sağlar. OKTA, tekrarlayan B-tarama görüntülerini kullanarak kırmızı kan hücrelerinin hareketini tespit eder. Bu, damar içindeki kan akışının kontrastını belirleyerek yapılmaktadır. Cihaz, göz hareketlerini ve damar içindeki eritrositlerin hareketini ayırt etmek için ardışık görüntüler arasındaki değişiklikleri kullanır. B-tarama görüntüleri ile birlikte kullanılarak yapısal ve vasküler bilgilerin aynı anda görüntülenmesini sağlar (82).

Günümüzde kullanımda olan OKTA sistemlerinden bir tanesi de Topcon DRI- Triton (Topcon, Tokyo, Japan, 2015) swept source optik koherens tomografi temelli OKTA cihazıdır. Bu cihaz, 1050 nm ışık kaynağı ile çalışır. Aksiyel rezolüsyonu 8 mikron, transvers rezolüsyonu ise 20 mikron olup saniyede 100000'e ulaşan A-tarama hızına sahiptir. Triton tarafından kullanılan kan akımını algılayan algoritma olan OCTARA (full-spectrum ratio-based amplitude ratio analysis), aksiyel rezolüsyonun korunmasına ve düşük akım hızının bile belirlenmesine yardımcı olur. SMART Track özelliği ile göz hareketlerini takibini sağlayarak hareket artefaktlarını mümkün olduğunca azaltmaya çalışır. Mevcut yazılımı sayesinde (IMAGEnet6) retinanın tam kat otomatik segmentasyonu yapılarak süperfisyal kapiller pleksus, derin kapiller pleksus, avasküler dış retina ve koryokapillaris olmak üzere dört tabakanın görüntülerini elde eder.

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, nonrandomize, karşılaştırmalı çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra (14/10/2022 tarih, 1316129 sayı), Kasım 2022 ile Ocak 2023 yılları arasında tarihleri arasında Okuloplasti bölümünde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan 25 aktif tiroid orbitopati hastasının 49 gözü, 32 inaktif tiroid orbitopati hastasının 64 gözü ve göz tutulumu olmayan 24 Graves Hastasının 48 gözü dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bireyin 60 gözü çalışmaya seçilmiştir. Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Kontrol grubu, refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz patolojisi olmayan ve her iki gözünün görmesi tashihli veya tashihsiz tam düzeyinde olup yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuna benzer olan gönüllülerden, refraksiyon kusuru için gelen hastalardan ve hasta yakınlarından seçilmiştir.

Çalışmaya tiroid orbitopati dışında herhangi bir retina ve optik disk hastalığı saptanmayan olgular dahil edilmiştir.

18 yaşın altındakiler, gebe ve emzirenler, 3 D'nin üzerinde miyop, hipermetrop ve astigmatizması olan hastalar, optik disk anomalisi, vitreoretinal ara yüzey hastalığı, retinanın damarsal ve dejeneratif hastalıkları, bilinen renk körlüğü öyküsü olan hastalar, görme keskinliğini etkileyebilecek nörolojik hastalığı, kornea veya lens opasitesi, üveit, keratit gibi ön segment hastalığı, oküler travma öyküsü, oküler cerrahi öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm olguların ayrıntılı tıbbi öykü, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), renkli görmesi, göz hareketlerinde kısıtlılık olup olmadığı, diplopi varlığı, biyomikroskopik ön segment muayenesi, "Goldmann Aplanasyon Tonometresi (Haag Streit, Koeniz, İsviçre) ile göz içi basınç ölçümü, dilate fundus muayenesini içeren detaylı oftalmoskopik muayenesi yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgularda "Hertel Ekzoftalmometre" ile proptozis derecesi tek bir araştırmacı tarafından ölçüldü. Tiroid ilişkili orbitopati hastalarının oftalmik tutulumları KAS sınıflama sistemine göre skorlandı.

Gruplar; Daha önce endokrin polikliniğine taşikardi, aşırı terleme, yüksek tansiyon, sinirlilik huzursuzluk, kilo kaybı gibi şikayetler ile başvuran ve kan tetikileri ile sT3 ve sT4 değerleri yüksek bulunup TSH değeri düşük çıkıp, Graves hastalığı tanısı alan hastaların KAS değerlerine göre belirlenmiş olup; katılımcılardan KAS'ı için üzerinde olanlar aktif, üç ve altında olanlar inaktif olarak gruplandırılmıştır. Göze ait hiçbir klinik bulgusu olmayan ve KAS skoru sıfır olanlar ise, göz tutulumu olmayanlar grubuna dahil edildi.

Kontrol grubu, refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz patolojisi olmayan ve her iki gözünün görmesi tashihli veya tashihsiz tam düzeyinde olup, yaş ve cinsiyet bakımından hasta

grubuna benzer olan gönüllülerden, hasta yakınlarından ve refraksiyon kusuru için gelen hastalardan seçildi.

Tüm hasta gruplarının göz küresinin aksiyel uzunluğu ultrasonografik olarak ölçüldü.

Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4) ve Graves hastalığı ile ilişkili otoantikor değerleri (anti-TPO, anti-TG, TRAK), muayene günü hastaların kanları alınarak kaydedildi.

Tüm hasta gruplarının makula ve RSLT kalınlıkları SD-OKT cihazı (Spectralis®, Hiedelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile ölçüldü. Bu cihaz ile 9 kadran makula kalınlıkları ve toplam RSLT kalınlığı ile temporalsuperior, temporal, temporalinferior, nasalsuperior, nasal ve nasalinferior kadranslar olacak şekilde 6 kadranda ortalama RSLT kalınlığı kaydedildi.

Elde edilen OKTA (optik koherens tomografi-angiografi) bulguları, tüm hasta gruplarında Swept-source optik koherens tomografi temelli Topcon DRI-Triton (Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Bu cihazın yazılımı olan IMAGENet 6 (versiyon 1.20.11109; Topcon Corporation) otomatik olarak retina süperfisyal tabakası, derin tabaka ve koryokapillarisin segmentasyonunu gerçekleştirmiştir. 6x6 mm'lik (320x320) OKTA görüntü seçeneği ile makula ve optik disk çevresindeki damar yoğunlukları belirlenmiştir. Süperfisyal kapiller pleksus (SKP), İLM'nin 2,6 µm altı ile iç pleksiform tabaka-iç nükleer tabaka (İPT-İNT) kesişiminin 15,6 µm altı arasındaki bölgeyi ifade ederken; derin kapiller pleksus (DKP), İPT-İNT kesişiminin 15,6 µm altı ile 70,2 µm altı arasındaki bölgeyi ifade etmiştir. Koryokapillaris ise Bruch membranı ile Bruch membranı'nın 10,4 µm altı arasındaki bölgeyi ifade etmektedir.

ETDRS (Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması) ızgara modeline uyan alanlar belirlenmiştir. Fovea merkezi olarak kabul edilen iç çapı 1 mm olan alana "foveal" denirken; dış çapı 3 mm ve iç çapı 1 mm olan halka şeklindeki alana ise "parafoveal" denmiştir. Parafoveal bölge, üst, temporal, alt ve nazal olmak üzere dört ana kadrana ayrılmıştır. Makula bölgesinde foveal, parafoveal üst, temporal, alt ve nazal SKP ve DKP damar yoğunlukları ile koryokapillaris damar yoğunlukları hesaplanmıştır. Optik disk bölgesinde ise santral, parasantral üst, temporal, alt ve nazal SKP, DKP ve koryokapillaris damar yoğunlukları hesaplanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir ve normal dağılıma uymayan değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. Üç veya daha fazla grup arasındaki farklar için "Kruskal Wallis H" testi

kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler “Spearman Korelasyon Katsayısı” ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verilmiş olup karşılaştırmalarında “Pearson Ki-Kare” ve “Fisher’in Kesin Ki-Kare” testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

4 BULGULAR

Çalışmamıza 25 aktif tiroid orbitopati hastasının 49 gözü, 32 inaktif tiroid orbitopati hastasının 64 gözü ve göz tutulumu olmayan 24 Graves Hastasının 48 gözü ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bireyin 60 gözü dahil edilmiştir. Aktif grubun %68’i kadın, %32’si erkek, inaktif grubun %78,2’i kadın %21,8’si erkek, göz tutulumu olmayan grubun %62,5’u kadın %37,5’u erkek, kontrol grubunun da %56,6’sı kadın %43,4’ü erkek katılımcılardan oluşuyordu (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırma kapsamında yer alan grupların cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, sistemik hastalık, tutulum ve diplopi değişkenlerine göre incelenmesi

			Grup				p değeri
			Aktif Grup	İnaktif Grup	Göz Tutulumu Olmayan Grup	Kontrol Grubu	
Cinsiyet*	Kadın	n	17	25	15	17	0,328
		%	68,0%	78,1%	62,5%	56,7%	
	Erkek	n	8	7	9	13	
		%	32,0%	21,9%	37,5%	43,3%	
Sigara Kullanımı*	Yok	n	9	17	13	30	<0,001
		%	36,0%	53,1%	54,2%	100,0%	
	Var	n	16	15	11	0	
		%	64,0%	46,9%	45,8%	0,0%	
Aile Öyküsü*	Yok	n	17	15	12	30	<0,001
		%	68,0%	46,9%	50,0%	100,0%	
	Var	n	8	17	12	0	
		%	32,0%	53,1%	50,0%	0,0%	
Sistemik Hastalık**	Yok	n	21	28	23	30	0,152
		%	84,0%	87,5%	95,8%	100,0%	
	DM	n	1	1	1	0	
		%	4,0%	3,1%	4,2%	0,0%	
	HT	n	3	3	0	0	
		%	12,0%	9,4%	0,0%	0,0%	
Tutulum**	Yok	n	0	0	24	0	<0,001
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
	Unilateral	n	3	11	0	0	
		%	12,5%	34,4%	0,0%	0,0%	
	Bilateral	n	21	21	0	0	
		%	87,5%	65,6%	0,0%	0,0%	
Diplopi**	Yok	n	20	26	24	30	<0,001
		%	80,0%	81,3%	100,0%	100,0%	
	Var	n	5	6	0	0	
		%	20,0%	18,8%	0,0%	0,0%	
p<0,05, *Pearson Ki-Kare Analizi, **Fisher'in Kesin Ki-Kare Analizi							

Araştırma kapsamında yer alan gruplar sigara kullanımı, aile öyküsü, göz tutulumu ve diplopi varlığı durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) Aktif grupta yer alan katılımcıların sigara kullanma oranı inaktif ve göz tutulumu olmayan gruba kıyasla daha yüksektir. İnaktif grupta yer alan katılımcılarda unilateral göz tutulumu görülme oranı aktif gruba kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcılarda ise bilateral

tutulum görülme oranı inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcılarda diplopi görülme oranı göz tutulumu olmayan gruba ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. Araştırma kapsamında yer alan gruplar cinsiyetlerine ve sistemik hastalıklarına göre ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Araştırma kapsamında yer alan grupların yaş, hastalık süresi, oftalmopati süresi, KAS ve Tiroid fonksiyon testleri (TFT) değişkenlerine göre incelenmesi

	Grup				Ki-Kare	p değeri	Fark
	Aktif Grup	İnaktif Grup	Göz Tutulumu Olmayan Grup	Kontrol Grubu			
	(N=25)	(N=32)	(N=24)	(N=30)			
Yaş	46 (28-74)	48 (20-68)	43,5 (26-77)	46,5 (25-65)	0,309	0,958	
Hastalık Süresi(ay)	12 (0-108)	60 (4-360)	21 (1-96)	0 (0-0)	78,168	<0,001	2>1; 1,2,3>4
Oftalmopati Süresi(ay)	8 (1,5-84)	36 (4-214)	0 (0-0)	0 (0-0)	98,318	<0,001	1,2>3,4
KAS	3 (0-7)	1 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-0)	171,33	<0,001	1,2>3,4; 1>2
TRAK	4,61 (0,25-112,2)	1,19 (0,25-26,39)	2,35 (0,25-230,1)	0,71 (0,23-1,8)	18,247	<0,001	1,3>4
Anti-TPO	31,5 (0,43-452)	13,28 (6,51-600)	33,59 (5,54-600)	8,86 (5,9-30)	37,278	<0,001	3>2; 1,2,3>4
Anti-TG	19,3 (2,21-1003)	20,3 (10-4000)	66,6 (10-4000)	15,6 (10,01-25,4)	23,558	<0,001	1,2,3>4
TSH	0,23 (0,01-57)	1,28 (0,01-13,71)	0,01 (0-6,7)	1,73 (0,5-2,72)	15,972	0,001	2>1,2
sT3	5,06 (0,77-50)	4,45 (3-11,26)	7,3 (0-35,5)	4,65 (3,47-6,76)	16,930	0,001	3>2,4
sT4	16,2 (1,11-100)	17,2 (9,53-28,35)	25,25 (1,6-72,6)	13,93 (1,2-19,23)	23,012	<0,001	1,2,3>4

$p<0,05$, Kruskal Wallis H Testi

Araştırma kapsamında yer alan gruplar hastalık süresi, oftalmopati süresi, KAS, TRAK, Anti-TPO, Anti-TG, TSH, sT3 ve sT4 değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif grupta yer alan katılımcıların hastalık süreleri aktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerleri göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcıların KAS değerlerine kıyasla daha yüksektir. Ayrıca aktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerleri inaktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerlerine kıyasla daha yüksektir. Göz tutulumu olmayanların ve aktif grupta yer alan katılımcıların TRAK değerleri, kontrol grubunda yer alan katılımcıların TRAK değerlerine kıyasla daha yüksektir. Göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcıların Anti-

Araştırma kapsamında yer alan gruplar kornea, lens, optik disk, renkli görme, kapak retraksiyonu ve proptozis değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcılarda korneada TİO ya bağlı punktat epitelyopati gibi değişikliklerin görülme oranı göz tutulumu olmayan ve kontrol grubunda olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif ve inaktif grupta yer alan katılımcılarda katarakt görülme oranı göz tutulumunun olmayan ve kontrol grubunda olan katılımcılara göre daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcılarda optik disk tutulumuna bağlı değişikliklerin görülme oranı diğer gruplara kıyasla daha yüksektir. Aynı şekilde aktif grupta yer alan katılımcılarda renkli görme oranı diğer gruplara kıyasla daha düşüktür. Göz tutulumu olmayan grupta ve kontrol grubunda yer alan katılımcılarda kapak retraksiyonu görülme oranı inaktif ve aktif olan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha düşüktür. Aktif grupta yer alan katılımcılarda kapak retraksiyonu görülme oranı inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif ve aktif olan grupta proptozis görülme oranı diğer iki grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında aktif grupta yer alan katılımcılarda proptozis görülme oranı inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. (Tablo 6)

Tablo 7. Araştırma kapsamında yer alan grupların EİDGK, GİB, Hertel, Aksiyel Uzunluk, kapak aralığı ve Krm1 değişkenlerine göre incelenmesi

	Grup				Ki-Kare	p değeri	Fark
	Aktif Grup	İnaktif Grup	Göz Tutulumu Olmayan Grup	Kontrol Grubu			
	(N=25)	(N=32)	(N=24)	(N=30)			
EİDGK	0,87 (0,1-1,0)	0,94 (0,2-1,0)	0,96 (0,3-1,0)	1,00 (1,0-1,0)	18,901	<0,001	4>2,1
GİB	13,65 (10-18)	12,46 (10-20)	12,88 (10-16)	12,22 (10-16)	24,044	<0,001	1,3>4
Hertel	23,52 (17-34)	20,06 (12-29)	15,58 (12-20)	14,21 (12-17)	144,195	<0,001	1,2>3,4
Aksiyel Uzunluk	22,85 (20,48-24,79)	22,43 (20,34-25,55)	22,73 (20,34-24,94)	23,17 (21,12-24,57)	13,736	<0,001	4>2
Kapak Aralığı	13,43 (10-20)	10,67 (7-17)	10,04 (8-13)	8,95 (1-10,5)	95,449	<0,001	1>2,3; 1,2,3>4
Krm1	5,24 (4-9)	4,10 (1-7)	3,44 (3-5)	3,57 (2-5)	75,192	<0,001	1,2>3,4; 1>2

p<0,05, Kruskal Wallis H Testi
 *** Aksiyel uzunluk için medyan değerler verilmiştir

Araştırma kapsamında yer alan gruplar en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, Hertel, aksiyel uzunluk, kapak aralığı ve krm1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcılar kontrol grubu ile kıyaslandığında EİDGK daha düşük bulunmuştur. Göz içi basıncı (GİB) değerleri aktif tutulum grubunda ve göz tutulumu olmayan grupta, kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların Hertel değerleri göz tutulumu olmayan grupta veya kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların AL uzunlukları inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcıların kapak aralıkları inaktif veya göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. En düşük kapak aralığı ise kontrol grubundadır. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların Krm1 değerleri, göz tutulumu olmayan gruptakilere veya kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcıların Krm1 değerleri ise inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. (Tablo 7)

Tablo 8. Araştırma kapsamında yer alan grupların OKTA-makula ve OKTA-optik disk değişkenlerine göre incelenmesi

	Grup				Ki-Kare	p değeri	Fark
	Aktif Grup	İnaktif Grup	Göz tutulumu olmayan grup	Kontrol Grubu			
	(N=25)	(N=32)	(N=24)	(N=30)			
OKTA Faz alanı	203,9 (136,41-305,62)	226,23 (110,74-391,29)	215,93 (107,58-299,88)	183,86 (96,68-349,1)	15,090	0,002	2>4
OKTA-Makula Süperfisyal Ort.	19,25 (11,14-25,49)	19,15 (9,25-29,71)	18,82 (11-243,63)	19,61 (11,43-26,42)	1,196	0,754	
OKTA-Makula Süperfisyal Superior	46,6 (40,83-56,98)	46,38 (41,4-52,13)	45,4 (17,85-59,35)	47,29 (40,59-51,19)	7,704	0,053	
OKTA-Makula Süperfisyal Nazal	43,31 (38,49-49,15)	42,96 (36,92-48,24)	43,19 (37,32-55,4)	44,11 (37,72-51,66)	13,933	0,003	4>2
OKTA-Makula Süperfisyal İnfierior	46,5 (38,26-56,14)	45,59 (38,09-52,67)	45,33 (37,54-66,93)	46,69 (38,51-51,97)	5,695	0,127	
OKTA-Makula Süperfisyal Temporal	44,53 (50,56)	44,45 (36,47-49,66)	44,88 (36,87-53,26)	45,17 (40,87-49,75)	7,079	0,069	
OKTA-Makula Derin Ort.	18,25 (10,81-27,39)	18,02 (8,28-37,6)	18,41 (10,67-56,88)	18,57 (9,9-26,06)	3,734	0,292	
OKTA-Makula Derin Superior	50,51 (40,29-62,98)	50,47 (43,99-54,88)	49,32 (14,69-62,18)	51,24 (42,83-60,7)	5,727	0,126	
OKTA-Makula Derin Nazal	46,65 (39,3-51,94)	45,99 (39,45-51,36)	46,35 (39,39-58,06)	47,75 (41,37-56,99)	11,607	0,009	4>2
OKTA-Makula Derin İnfierior	49,25 (43,45-57,49)	49,6 (40,71-54,44)	48,86 (37,83-60,97)	50,02 (43,92-56,21)	4,094	0,252	
OKTA-Makula Derin Temporal	47,4 (40,11-49,64)	47,24 (36,85-51,35)	48,11 (34,55-59,96)	48,74 (41,05-54,77)	11,330	0,010	4>2
OKTA-Makula Koryopakillaris	44,28 (25,18-57,4)	47,18 (30,56-57,65)	46,75 (27,57-56,75)	45,89 (34,34-58,99)	4,433	0,218	
OKTA-Optik Disk Ort.	43,19 (16-58,25)	44,64 (24,72-59,22)	45,02 (31,39-63,24)	47,3 (37,38-58,36)	15,504	0,001	4>1
OKTA-Optik Disk Superior	58,74 (49,01-65,52)	59,65 (50,28-68,96)	58,73 (32,11-69,3)	58,45 (33,61-68,03)	2,146	0,543	
OKTA-Optik Disk Nazal	52,62 (41,32-61,81)	52,37 (44,77-61,11)	52,03 (34,94-58,82)	50,01 (35,2-58,9)	5,051	0,168	
OKTA-Optik Disk İnfierior	60,26 (38,51-67,47)	60,67 (47,32-66,94)	60,56 (46,58-72,95)	60,33 (42,75-66,71)	,821	0,844	
OKTA-Optik Disk Temporal	48,46 (41,5-59,2)	49,54 (30,06-60,19)	49,05 (30,5-57,71)	51,56 (37,16-67,77)	10,069	0,018	4>3

p<0,05, Kruskal Wallis H Testi

Araştırma kapsamında yer alan gruplar arasında OKTA faz alanı, OKTA-makula süperfisyal nazal, OKTA-makula derin nazal, OKTA-makula derin temporal, OKTA-optik disk ortalama ve OKTA-optik disk temporal değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif grupta yer alan katılımcıların faz alanı değerleri kontrol

grubuna kıyasla daha yüksek; OKTA-makula süperfisyal nazal, OKTA-makula derin nazal ve OKTA-makula derin temporal değerleri ise daha düşüktür. Aktif grupta yer alan katılımcıların OKTA-optik disk ortalama değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubuyla kıyaslandığında OKTA-optik disk temporal değerleri göz tutulumu olmayan grupta daha düşüktür. Diğer değişkenler ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) (Tablo 8)

Tablo 9. Araştırma kapsamında yer alan grupların OKT-makula, EDİ-OKT, RSLT ort, RSLT temporal, RSLT superotemporal, RSLT superonazal, RSLT nazal, RSLT inferonazal ve RSLT inferotemporal değişkenlerine göre incelenmesi

	Grup				Ki-Kare	p değeri	Fark
	Aktif Grup (N=25)	İnaktif Grup (N=32)	Göz tutulumu olmayan grup (N=24)	Kontrol Grubu (N=30)			
OKT Makula(SMK)	268 (215-306)	261 (225-360)	264,5 (231-307)	264,5 (214-313)	3,113	0,374	
EDİ-OKT	311 (226-471)	392,5 (154-520)	330,5 (88-472)	275 (136-430)	42,691	<0,001	2>3,1,4
RSLT- Ort.	104 (85-128)	105 (80-127)	98 (66-125)	98 (85-127)	9,609	0,051	
RSLT Temporal	70,5 (36-97)	70 (54-120)	70 (55-100)	73,5 (54-115)	5,528	0,137	
RSLT Superotemporal	141,5 (99-198)	141,5 (93-189)	135 (97-179)	135,5 (110-168)	3,544	0,315	
RSLT Superonazal	122,5 (82-200)	121,5 (71-169)	111 (75-163)	105 (75-166)	16,144	0,001	1>3,4
RSLT Nazal	80 (54-116)	76,5 (55-1220)	71,5 (41-105)	72 (49-115)	14,099	0,003	1,3>4
RSLT Inferonazal	120,5 (80-178)	118 (64-177)	108,5 (59-193)	106,5 (11-178)	7,854	0,051	
RSLT Inferotemporal	142,5 (93-186)	150 (51-190)	141,5 (101-171)	146 (106-190)	14,204	0,003	2>3
$p<0,05$, Kruskal Wallis H Testi							

Araştırma kapsamında yer alan gruplar EDİ-OKT, RSLT -Superonazal, RSLT -Nazal ve RSLT -İnferotemporal değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif grupta yer alan katılımcıların EDİ-OKT değerleri diğer gruplarda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Superonazal değerleri göz tutulumu olmayan veya kontrol grubunda yer alan gruptaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Nazal değerleri kontrol grubundaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -İnferotemporal değerleri göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha

yüksektir. Diğer değişkenler ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) (Tablo 9)

Tablo 10. Araştırma kapsamında yer alan grupların KAS değerleri ile EDİ-OKT, OKTA-Makula süperfisyal ortalama, OKTA-Makula derin ortalama ve OKTA-Optik disk ortalama değerleri arasındaki ilişki

		Grup	
		Aktif Grup -KAS	İnaktif Grup - KAS
EDİ-OKT	r	-,050	-,091
	p	,733	,480
OKTA-Makula Süperfisyal Ort.	r	-,354*	-,183
	p	,012	,150
OKTA-Makula Derin Ort.	r	-,379**	-,221
	p	,007	,082
OKTA-Optik Disk Ort.	r	,117	,014
	p	,424	,912
* $p<0,05$ ** $p<0,01$ düzeyinde anlamlılık. Spearman Korelasyon Analizi			

Aktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerleri ile OKTA-makula süperfisyal ortalama ve OKTA-makula derin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak orta derecede negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır. ($p<0,05$) Aktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerleri arttıkça OKTA-makula süperfisyal ortalama ve OKTA-makula derin ortalama değerleri azalmaktadır. Diğer değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. ($p>0,05$) (Tablo 10)

Tablo 11. Araştırma kapsamında yer alan grupların TRAK değerleri ile EDİ-OKT, OKTA-Makula süperfisyal ortalama, OKTA-Makula derin ortalama ve OKTA-optik disk ortalama değerleri arasındaki ilişki

		Grup			
		Aktif Grup	İnaktif Grup	Göz tutulumu olmayan grup	Kontrol Grubu
		TRAK	TRAK	TRAK	TRAK
EDİ-OKT	r	-,369	-,001	-,092	,384*
	p	,069	,998	,669	,036
OKTA-Makula Süperfisyal Ort	r	-,339	-,272	,021	-,272
	p	,098	,132	,923	,146
OKTA-Makula Derin Ort	r	-,298	-,297	,096	-,292
	p	,148	,099	,656	,118
OKTA-Optik Disk Ort	r	-,056	-,317	-,119	,442*
	p	,790	,077	,579	,014
*p<0,05 düzeyinde anlamlılık. Spearman Korelasyon Analizi					

İnaktif, aktif ve göz tutulumu olmayan gruplara baktığımızda TRAK değeri ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (p>0,05) (Tablo 11)

Tablo 12. Araştırma kapsamında yer alan grupların TRAK değerleri ile KAS değerleri arasındaki ilişki

		Grup	
		Aktif Grup TRAK	İnaktif Grup TRAK
KAS	r	,109	,299
	p	,605	,097
Spearman Korelasyon Analizi			

İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcıların KAS ve TRAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p>0,05) (Tablo 12)

5 TARTIŞMA

Son yıllarda aktif ve inaktif TİO'lu hastalarda oküler ve orbital kan akımı hakkında bilgi sağlayan Heidelberg retina flowmetri, okülodinamometri, renkli Doppler görüntüleme ve oküler kan akım tomografisi gibi çeşitli cihazlarla yapılmış birçok çalışma yayınlanmıştır (83-89). Bu çalışmalarda daha çok orbita içi büyük damarlardaki kan akışına odaklanılmış olup, retinal ve koroidal mikrovasküler sistemdeki hemodinamikler değerlendirilememiştir. Aynı

zamanda bu yöntemlerin radyasyon maruziyetine sebep olması, invaziv işlem gerektirmesi, pratikteki kullanım zorluğu ve tekrarlanabilirliklerinin düşük olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Yeni geliştirilen OKTA teknolojisi, noninvaziv olarak retinal ve koroidin mikrovasküler yapılarını yüksek çözünürlüklü ve 3 boyutlu olarak görüntüleme ve analizleme imkânı sağlanmıştır. Biz de bu çalışmada TİO'da meydana gelen kapiller düzeydeki oküler hemodinamik değişiklikleri OKTA yardımı ile incelemeyi amaçladık.

Aktif TİO'da, ekstraoküler kas (EOK) lifleri ve orbital yağ dokusu genişlemesi, orbita içi hacminin ve ardından da göz içi basıncının artmasına yol açar. Hastalığın aktif fazı 6 ila 24 ay sürer ve bunu inaktif fibrotik dönem takip eder (90). Hastalığın aktif aşamasında, artan intraorbital basınç orbital vasküler yapıları sıkıştırabilir ve hemodinamiği etkileyebilir. TİO ile birlikte meydana gelen hemodinamik değişiklikler nedeniyle, oküler vasküler ağ patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. Önceki çalışmalarda renkli Doppler USG görüntüleme yöntemi kullanılarak büyük kan damarlarının incelenmesi sonucunda, hastalığın etkisi ile retrobulber arteriyel ve venöz ağın, vasküler perfüzyonu engelleyebilecek şekilde durağan hale geldiği gösterilmiştir. Perez-Lopez ve ark. renkli doppler USG kullanarak yaptıkları çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TİO'lu hastalarda santral retinal ve oftalmik arterlerde direncin artmış olduğunu göstermişlerdir (91). Yine Alp ve arkadaşları Graves hastalığı olan; ancak TİO olmayan gözlerle karşılaştırıldığında aktif TİO olan gözlerde superior oftalmik vende artmış orbital venöz konjesyon ve azalmış kan akım hızı olduğunu saptamışlardır (92). Konuk ve ark. da superior oftalmik ven kan akış hızının DON hastalarında TİO şiddetine bağlı olarak anlamlı şekilde azaldığını renkli doppler USG kullanarak göstermişlerdir (93).

Tsai ve ark. TİO'lu hastalarda oküler kan akımı tonometresi (OKA tonometre) ile yaptıkları çalışmada, pulsatil göz içi kan akımının, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede azaldığını göstermiştir (94). Bu çalışma, hastalığa bağlı olarak artan venöz basıncın yüksek intraorbital basınca neden olduğunu, koroidal damar direncinin artması neticesinde göz içi kan dolaşımının etkilendiğini ve kan akımının bozulduğunu göstermektedir. Alimgil ve ark. yine OKA tonometresi ile TİO hastalarında oküler kan akışının önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuşlardır ve bunun yükselen intraorbital basınca bağlı olarak artan venöz basınç ve koroidal damar direnci sonucunda meydana geldiğini iddia etmişlerdir (88).

Perri ve ark. aktif TİO'da retina kan akımını ölçmek için, retinal kapiller dolaşımın kan akım haritalarını da oluşturabilen, Heidelberg retina flowmetresini kullanmışlardır ve aktif TİO'lu hastalarda kan akımında artış olduğunu bulmuşlardır (83). Ekstraokuler kas kalınlaşmasında

görülen intraorbital hemodinamik değişiklikleri değerlendirmek için yağ baskılamalı ve “short tau inversion recovery sequence” (STIR) MR görüntüleme ve orbital sintigrafi gibi yöntemler de bulunmaktadır; ancak renkli Doppler USG, Heidelberg retina flowmetresi ve MR görüntüleme yöntemleri TİO’da meydana gelen mikrovasküler düzeydeki değişiklikleri tam olarak belirleyememektedirler.

Retina ve koroid kan akımını değerlendirmeyi sağlayan FFA ve ICG gibi görüntüleme yöntemleri de bulunmaktadır; ancak bunlar zaman alan inaziv işlemlerdir. Bu durum, söz konusu yöntemlerin tekrarlanabilirliğini ve pratikte kullanımı kısıtlamaktadır. OKTA’da ise intravenöz boya enjekte edilmeden, kısa sürede yüksek çözünürlüklü, 3 boyutlu görüntülerin elde edilmesi mümkündür (95). Son dönemde aktif ve inaktif TİO’lu hastalarda retinal ve koroidal mikrovasküler sistemi değerlendirmek amacıyla OKTA kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ye ve ark. OKTA ile aktif TİO hastalarında maküler damar yoğunluğunun hem yüzeyel, hem de derin retina katmanlarında arttığını bulmuşlar ve bu artışın görme keskinliğini etkileyebileceğini bildirmişlerdir (89). Akpolat ve ark. inaktif TİO hastalarında temporal ve nazal parafoveal damar yoğunluğunu kontrol grubuna göre artmış olarak bildirmişlerdir (96). Yu ve ark. ise inaktif TİO’da aktif ve sağlıklı kişilere göre maküler bölgede daha yüksek vasküler yoğunluk saptamış; fakat aktif TİO ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (97). Buna karşılık; Tehrani ve ark. hem aktif, hem de inaktif TİO hastalarında nazal parafoveal sektörde superfisyal damar yoğunluğunun sağlıklı gruba oranla daha az olduğunu bulmuşlardır (98). Mihailovic ve ark. da inaktif TİO hastalarında superfisyal damar yoğunluğunun azaldığını göstermişlerdir (99).

Bizim çalışmamızda inaktif grupta yer alan katılımcıların OKTA faz alanı değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek; süperfisyal nazal, derin nazal ve derin temporal mikrovasküler damar yoğunluğu ise daha düşüktür. Literatürde faz alanı ile ilgili benzer sonuçlar Yu ve ark tarafından da aktif hasta grubunda ortaya konmuştur (97). Bunun aksine Mihailovic ve ark. faz alanı değerlerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında bir fark saptamamışlardır (99).

İnaktif hasta grubunda OKTA ile makulada saptanan düşük vasküler dansite ise, orbital inflamasyonun ve beraberindeki ödemin gerilemesine rağmen yağ ve kas dokusunda meydana gelen hacim ve basınç artışının devam etmesi ile açıklanabilir. Yumuşak doku fibrozisine bağlı olarak doku elastikiyetinin azalması sonucunda vasküler direnç gelişmiş olabilir. Yavaşlayan oküler kan akımı nedeniyle meydana gelen hipoksi ve iskemi, plazma endotelin-1 seviyesini yükselterek vazokonstrüksiyona ve kan akımının daha da azalmasına neden olabilir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, tiroid orbitopati hastalarında retinal kan akımında azalma olduğunu desteklemektedir. Literatürdeki çalışmalarda, birbirleri ile çelişen farklı sonuçların ortaya çıkmasının bir nedeni örneklem büyüklüklerinin farklı olması olabilir. Bunun dışında; çalışmaya dahil edilen hastaların klinik aktivite düzeylerindeki farklılıklar, hastalığın farklı evrelerinde olmaları, hastalığın süresi, kullanılan tedavi yöntemlerindeki farklılıklar gibi pek çok faktör de çalışmaların standardizasyonunu ve sonuçların karşılaştırılabilirliğini güçleştirmektedir.

Aktif gruptakilerin KAS değerleri ile ortalama OKTA-makula süperfisyal ve derin pleksus damar yoğunlukları arasında istatistiksel olarak orta derecede negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır. ($p<0,05$) Hastalardaki inflamasyonun göstergesi olan KAS değerleri arttıkça, makulanın süperfisyal ve derin pleksuslarındaki ortalama damar yoğunlukları azalmaktadır. Bu korelasyon bize OKTA'nın gelecekte hastalığın aktivitesinin derecelendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olabileceği konusunda ümit vermektedir; ancak bu ölçümlere dayalı yeni bir skorlama sisteminin geliştirilmesi veya bu ölçümlerin mevcut klinik aktivite skorlama yöntemlerine dahil edilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Optik disk damar yoğunluğu ortalama değerleri de çalışmamızdaki aktif göz tutulumu olan hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu durum bize inflamasyona bağlı optik disk üzerine oluşan kompresyonun, optik sinirdeki kan akımının azalttığını düşündürmektedir. Göz tutulumu olmayan Graves hastalarında da optik disk temporal mikrovasküler damar yoğunluğu değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu hasta grubunun KAS değerleri sıfırdır ve klinik olarak saptanabilen göz bulguları mevcut değildir. Bu durum, belki de TİO gelişmeden vasküler değişikliklerin başlamış olabileceğini ve hastalığın patogenezinde orbital basınç artışından farklı başka faktörlerin de rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu gruptaki hastalarda OKTA ile yapılacak optik disk incelemeleri TİO gelişiminin erken bulgusu olabilir ve gelecekte hastalık için bir erken tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Bu durumun açığa kavuşması için, OKTA ile daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak, daha iyi standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid göz hastalığında, erken teşhis ve hızlı tedavi orbital konjesyona bağlı olarak gelişen optik nöropati ve proptozis gibi komplikasyonların önüne geçmek için büyük önem taşır. Optik koherens tomografi ölçümleri sayesinde retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığı yakından izlenebilir. Yapılan birçok çalışmada, TİO olan kişilerde, sağlıklı bireylere kıyasla RSLT kalınlığında bir azalma olduğu bildirilmiştir (100, 101). Bu nedenle, OKT ile RSLT ölçümleri

hastaların durumunu takip etmek için önemli bir araç olarak kullanılabilir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, akut ve kronik DON olan hastalarda RSLT kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (102). Aynı şekilde Park ve ark. temporal peripapiller RSLT kalınlığının, kronik DON'lu hastalarda, akut DON'lu hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı derecede azalmış olduğunu bildirmişlerdir (103). Yu ve arkadaşlarının çalışması, DON gelişmeyen aktif TİO'lu hastaların, inaktif hastalara ve kontrol grubuna göre daha ince RSLT kalınlığına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek GİB düzeylerinin eşlik ettiği RSLT incelmeleri dikkat çekicidir. Çalışmada, aktif TİO'su olan hastalarda en çok etkilenen kadranların temporal ve alt kadranlar olduğu belirlenmiştir (97). Sayın ve ark. OKT kullanarak inferior RSLT kadranlarının daha ince olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, TİO'nun etkilediği bölgenin inferior kadran olduğunu göstermektedir. Inferior RSLT incelmeleri, TİO'da alt orbital duvar bölgesindeki inflamatuvar değişikliklerin ve bunun optik sinire olan etkilerinin bir sonucu olabilir (104). Dave ve ark. çalışması, aktif TİO olan hastalarda RSLT kalınlığında artış gözlemlenirken, inaktif grupta bu farkı tespit etmemişlerdir. Bu durumu hastalığın uzun sürmesi nedeniyle başlangıçta aksonal şişmeye bağlı olarak artan RSLT kalınlığının, daha sonra iskemi nedeniyle hasarlanan RSLT'nin incelmeleri ile açıklanmıştır. Bu sonuçlar, aktif TİO'nun görme siniri üzerindeki etkilerini yansıtmaktadır ve RSLT kalınlığının ölçümüyle hastalığın seyrini takip etmenin önemini vurgulamaktadır (105).

Bizim çalışmamızda; aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Superonazal ve nazal değerleri göz tutulumu olmayan veya kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif grupta yer alan katılımcılarda ise, RSLT-inferotemporal değerleri göz tutulumu olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) Aktif grup ile kontrol grubu arasında görülen RSLT kalınlık artışı, optik diskteki aksonal şişmeden kaynaklanabilir ve optik nöropatinin bir bulgusu olarak görülebilir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda inaktif grup ile kontrol grubu karşılaştırdığında, RSLT kalınlığında bir incelmeye saptanmamıştır. Bu konuda hem literatürdeki diğer çalışmalar arasında ve hem de bizim çalışmamız arasında farklılıklar görülmektedir. Bunun nedeni çalışmalardaki hasta gruplarında görülen optik sinir kompresyonunun süresinin ve derecesinin farklılığı olabilir.

OKT ile değerlendirilen santral makula kalınlığını inceleyen Sayın ve ark., Casini ve ark. ile Blum ve ark., çalışmalarında TİO'lu hastalarda kontrol grubuna kıyasla santral makula kalınlığında anlamlı ölçüde azalma olduğunu görmüşlerdir (101, 104, 106). Bu durum orbital

hacim artışına bağlı olarak azalan retinal kan akımının bir sonucu olabilir; ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırılan grupların hiçbirinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde TİO'lu hastalarda koroid kalınlığını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır (107-109). Çalışkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, subfoveal koroid kalınlığı aktif hastalarda inaktif hastalara ve kontrol hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; ancak inaktif hastalar ve kontrol hastaları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, aktif tiroid göz hastalığı olan bireylerde subfoveal koroid kalınlığının arttığını ve bu durumun hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (90). Lai ve ark. çalışmasında, TİO olan bireylerde EDI-OKT ile subfoveal, makuler ve peripapiller bölgelerdeki koroid kalınlıkları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda, makuler bölgede koroid kalınlığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür; fakat peripapiller bölgede anlamlı bir fark saptanmamıştır (110). Yu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, aktif ve inaktif TİO'lu bireyler ile sağlıklı kişiler arasında HD-OKT ile yapılan ölçümlerde ortalama olarak subfoveal bölge ve dört farklı kadrantdaki koroid kalınlığında anlamlı derecede artış olduğu gözlenmiştir; ancak aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (97). Karabulut ve ark. yaptığı çalışmada ise TİO'lu hastalarda ortalama koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha ince olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, koroid kalınlığının tiroid göz hastalığının aktivitesiyle doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir (111). Bizim çalışmamızda ise inaktif grupta yer alan katılımcıların makula koroid kalınlığının diğer üç gruba kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla beraber foveal avasküler zondaki damar yoğunluğunun da inaktif grupta daha fazla olması, koroid kalınlığındaki artışın gerçekten vasküler kaynaklı olduğunu; ancak bunun inflamasyondan çok orbital yumuşak dokularda meydana gelen kronik değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Literatürdeki sonuçlara bakıldığında, birbiriyle ve bizim çalışmamızla çelişen sonuçlar görülmesinin bir nedeni, bu çalışmalarda birbirinden farklı aktivite ve ciddiye skorlarının kullanılmış olması olabilir. Bu çalışmaların çoğunda KAS sınıflandırma sistemi kullanılmış olmasına rağmen Dave ve ark. ile Çağıltay ve ark. VISA, Del Noce ve ark. EUGOGO ve Sayın ve ark. NOSPECS sınıflamalarına göre hastaların klinik aktivite şiddetini değerlendirmişlerdir (104, 105, 108, 109).

Diğer bir neden, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, hasta sayısı kısıtlılığı nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı tedaviler arasında farklılıklar bulunması olabilir. Tedavide farklı protokoller kullanılmış olabileceği gibi, hastalar tedavilerinin farklı aşamalarında çalışmaya dahil edilmiş olabilirler. Tedavi sonucunda orbitadaki inflamasyonun gerilemesi nedeniyle yapılan ölçümlerde farklılık meydana gelmiş olabilir ve bunun çalışmalarda standardizasyonunu bozabileceği düşünülebilir. Yine de tedavi sonucunda inflamasyonla beraber, KAS değerlerinde de gerileme olduğundan; bu etkinin KAS ve OKTA ölçümleri arasındaki ilişkiyi ne derecede etkilediğini söylemek mümkün değildir (89, 96, 97, 99, 108, 110).

Çalışmalarda kullanılan farklı görüntüleme yöntemleri, farklı cihazlar ve farklı ölçüm parametreleri de sonuçların değişkenlik göstermesine neden olabilir. Ye ve ark. RTVue Avanti XR system (Optovue, Fremont, CA), Wu ve ark. RTVue XR Avanti Spectral Domain OCT system (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA), Yu ve ark. AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), Del Noce ve ark. OCT Topcon ImageNet 6 (DRI OCT Triton, Topcon Corporation), Fazıl ve ark. Zeiss Angioplex™ optical coherence tomography angiography (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) gibi farklı görüntüleme cihazları kullanmışlardır (89, 97, 108, 110, 111).

Genel olarak literatürde konuya dair yapılan çalışmaların örneklem büyüklüklerinin, çalışma gruplarının demografik özelliklerinin, tiroid hormon düzeylerinin ve diğer tıbbi durumlarının farklılık göstermesi de sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirebilmektedir (89, 97, 110).

Çalışmamızda göz tutulumu olmayan ve aktif grupta yer alan katılımcıların TRAK değerleri inaktif grupta ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların TRAK değerlerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aktif grubun TRAK seviyelerinin yüksek olması hastalık aktivitesi ve hastalığın immun patogenezi ile uyumlu olarak beklenen bir sonuçtur. Göz tutulumu olmayan grubun TRAK seviyeleri de inaktif gruba göre yüksek olarak saptanmıştır ve hastaları halen immünolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir. Tiroid ilişkili orbitopatinin, Rundle eğrisi ile tarif edilen klasik bir seyrinin olduğu ve hastalığın sonunda spontan olarak kronik evreye geçtiği bilinen bir gerçektir (112-114). Çalışmamızdaki aktif hastalarda hastalık süresi 12 ay iken; göz tutulumu olmayanlarda 21 ay, inaktiflerde ise 60 aydır. İnaktif dönemdeki hastalar, hastalığın daha ileri seviyesinde oldukları ve tedavi aldıkları için hastalığın alevlenme dönemini atlatmışlardır. TRAK seviyeleri düşmüş, ama henüz normal seviyelere dönmemiştir. Daha uzun süreli takiplerde inaktif grubun TRAK seviyesinin de kontrol grubuyla eşitlenmesi

beklenir. Aynı sebepten dolayı bu hastaların TSH değerleri de, göz tutulumu olmayan ve aktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Hastalığın ötiroid hale gelmesiyle, TSH üzerindeki baskılanma ortadan kalkmış ve yükselerek normal seviyeye gelmiştir.

Göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcıların Anti-TPO değerleri ise, inaktif grupta yer alan katılımcıların Anti-TPO değerlerine kıyasla daha yüksektir. Bu durum da, göz tutulumu olmayan hastaların, hastalığın daha erken ve aktif aşamasında yer alması; inaktif gruptakilerin ise daha ileri döneminde olması ile açıklanabilir.

İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcıların KAS ve TRAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$) Literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda KAS ve TRAK arasında pozitif anlamlı ilişki bulunurken bazılarında bulunmamaktadır (115, 116). Bizim çalışmamızda anlamlı ilişkinin çıkmamış olması örneklem grubunun azlığı ile ilişkili olabilir.

Aktif grupta yer alan katılımcılarda renkli görme ve optik disk tutulumuna bağlı değişikliklerin görülme oranı, diğer gruplara kıyasla daha yüksektir. Bu durum hastalığa bağlı intraorbital yumuşak doku ekspansiyonu ve buna bağlı gelişen GİB artışı ve optik sinir üzerine basısı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda inaktif ve aktif grupta yer alan katılımcılarda korneada TİO ya bağlı punktat epitelyopati gibi değişikliklerin görülme oranı göz tutulumu olmayan ve kontrol grubunda olan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcılarda optik disk değişikliklerinin görülme oranı diğer gruplara kıyasla daha yüksektir. Aynı şekilde; aktif grupta yer alan katılımcılarda renkli görme oranı diğer gruplara kıyasla daha düşüktür. İnaktif ve aktif olan gruptaki hastalarda kapak retraksiyonu ve proptozis görülme oranı göz tutulumu olmayan ve kontrol grubunda yer alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir. Aktif ve inaktif grup değerlendirildiğinde ise kapak retraksiyonu ve proptozis görülme oranı aktif grupta daha yüksektir. Tüm bu bulgular TİO'nun klinik seyri neticesinde beklenen sonuçlardır.

Aktif ve inaktif grupta yer alan katılımcılarda katarakt görülme oranı göz tutulumun olmayan ve kontrol grubunda olan katılımcılara göre daha yüksektir. Bu hastalarda yüksek oranda katarakt görülmesi, tedavi sürecinde kullanılan steroidlerin yan etkisi ile açıklanabilir (42, 117).

Araştırma kapsamında yer alan gruplar en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Hertel ölçümü, aksiyel uzunluk, kapak aralığı ve krm1 değerleri bakımından istatistiksel olarak

anlamli farklılık göstermektedir. ($p<0,05$) İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcılar kontrol grubu ile kıyaslandığında EİDGK daha düşük bulunmuştur. Bunun kornea tutulumu, katarakt gelişimi ve optik disk tutulumu gibi komplikasyonlara sekonder olabileceğini düşünülmüştür. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların Hertel değerleri göz tutulumu olmayan grupta veya kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Bu durum da Graves hastalığında görülen göz tutulumunun doğal bir sonucudur.

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların aksiyel uzunlukları (AU) inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aksiyel uzunluğun artmasının, Hertel ile ölçülen proptosis miktarını da artırması beklenir. Kontrol grubundaki AU yüksekliğine rağmen, aktif ve inaktif hasta grubunda proptosis miktarı anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bu nedenle AU ölçümlerindeki farklılığın, proptosis ile ilgili değerlendirmemiz üzerine olumsuz bir etkisi olmamıştır. Aktif grupta yer alan katılımcıların kapak aralıkları inaktif veya göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. İnaktif veya aktif grupta yer alan katılımcıların Krm1 değerleri göz tutulumu olmayan grupta veya kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif grupta yer alan katılımcıların Krm1 değerleri ise inaktif grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir. Aktif dönemde daha belirgin olan proptosis ve kapak retraksiyonu, hastalığın klinik seyri neticesinde beklenen sonuçlardır (89, 97, 110, 111).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle sınırlı hasta grubuyla yapılan bir çalışmadır. Aktif ve göz tutulumu olmayan hasta grubu sayısı diğer grupların altındadır. Bu durumda, sonuçların genel nüfusa uygulanabilirliği sınırlı olabilir. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısının, literatürdeki benzer çalışmalara göre daha fazla olmasına rağmen; konu hakkında daha ileride büyük örneklemelerle yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastalara farklı sürelerle, farklı tedavi stratejilerinin uygulanmış olması veya ölçüm esnasında hastaların tedavilerinin farklı aşamalarında olmaları sonuçları etkileyebileceği dikkate alınmalıdır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar arasında medikal açıdan kontrol altında olan ve retinopatisi olmayan hipertansiyon ve diyabet hastaları mevcuttur. Literatüre bakıldığında, OKTA ile yapılan çalışmaların bazılarında sistemik hastalığı bulunanlar çalışmalara dahil edilmişken, bazılarında edilmemişlerdir (89, 96, 97, 110, 111). Bu durum çalışmaları değerlendirmede karşımıza bir kısıtlılık olarak çıkmaktadır; ancak dahil edildikleri çalışmaların bazılarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanırken bazılarında

saptanmamıştır (118, 119). Bizim çalışmamızda bu hastaların dahil edilme sebebi örneklem büyüklüğünün azlığıdır. Hipertansiyon ve diyabetin gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ve sonuçlar üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

6 SONUÇLAR

1. İnaktif grupta yer alan katılımcıların FAZ alanı damar yoğunluğu, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur.
2. İnaktif grupta yer alan katılımcıların OKTA-makula süperfisyal nazal, OKTA-makula derin nazal ve OKTA-makula derin temporal mikrovasküler damar yoğunluğu, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür.
3. Aktif grupta yer alan katılımcıların OKTA-optik disk santral mikrovasküler damar yoğunluğu değerleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur.
4. Kontrol grubuna kıyasla, göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcıların OKTA-optik disk temporal mikrovasküler damar yoğunluğu değerleri daha düşüktür.
5. OKTA-makula süperfisyal temporal, OKTA-makula derin temporal ve OKTA-optik disk temporal mikrovasküler damar yoğunluğu gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
6. İnaktif grupta yer alan katılımcıların EDİ-OKT ile ölçülen koroid kalınlığı değerleri, diğer gruplardaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir.
7. Aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT-Superonazal değerleri, göz tutulumu olmayan veya kontrol grubunda yer alan gruptaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir.
8. Aktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Nazal değerleri, kontrol grubundaki katılımcılara kıyasla daha yüksektir.
9. İnaktif grupta yer alan katılımcıların RSLT -Inferotemporal değerleri, göz tutulumu olmayan grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha yüksektir.
10. Aktif grupta yer alan katılımcıların KAS değerleri arttıkça OKTA-makula süperfisyal santral ve OKTA-makula derin santral değerleri azalmaktadır.
11. İnaktif ve aktif grupta yer alan katılımcıların KAS ve TRAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$)

7 ÖNERİLER

OKTA ve OKT (optik koherens tomografi), Graves hastalığı olan kişilerde TİO'nun (tiroit göz hastalığı) gelişmeden önce tespit edilebilmesi ve ileri komplikasyonların önüne geçilmesi için non-invaziv bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak, literatürdeki ve kendi çalışmamızdaki bulgular arasında farklılıklar olduğu için daha geniş hasta popülasyonları üzerinde çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca, hastaların tedavi yöntemlerinin retinal kan akımı üzerinde olası farklı etkilerini göz önünde bulunduran yeni çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, OKTA'nın klinik uygulamada kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini belirlemek için OKTA'nın potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.



8 KAYNAKLAR:

1. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):491-5.
2. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14(6):747-93.
3. Dutton JJ, Haik B. *Thyroid eye disease: Diagnosis and treatment*: CRC Press; 2002.
4. Leatherbarrow B. *Oculoplastic surgery*: CRC Press; 2010.
5. Bailey C, Kabala J, Laitt R, Goddard P, Hoh H, Potts M, et al. Magnetic resonance imaging in thyroid eye disease. *Eye*. 1996;10(5):617-9.
6. Char DH. Thyroid eye disease. *The British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(10):922.
7. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical endocrinology*. 1977;7(6):481-93.
8. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:477.
9. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Medical Clinics*. 2012;96(2):311-28.
10. Heward JM, Allahabadia A, Daykin J, Carr-Smith J, Daly A, Armitage M, et al. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(10):3394-7.
11. Chen Q-Y, Huang W, She J-X, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK. HLA-DRB108, DRB103/DRB30101, and DRB30202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB107 is protective. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(9):3182-6.
12. Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, Soliman M, DeGroot L. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(1):41-5.
13. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. A new Graves disease-susceptibility locus maps to chromosome 20q11. 2. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1749-56.
14. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Archives of internal medicine*. 2005;165(14):1606-11.
15. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(10):1105-14.
16. Bahn R. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(10):773-8.
17. Bahn RS. Mechanisms of disease Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(8):726-38.

18. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Archives of ophthalmology*. 1993;111(2):197-201.
19. Wiersinga W, Smit T, Van Der Gaag R, Mounts M, Koomneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic research*. 1989;21(2):73-82.
20. Higginbotham E. Glaucoma associated with increased episcleral venous pressure. *Principles and practice of ophthalmology: WB Saunders Company, Philadelphia, PA; 2000*. p. 2781-92.
21. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy: the crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1515-21.
22. Gandhi R, Durairaj VD, Shah K. Thyroid Eye Disease.
23. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1969;29(7):982-4.
24. Dolman PJ. Grading severity and activity in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2018;34(4S):S34-S40.
25. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *European thyroid journal*. 2016;5(1):9-26.
26. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP. Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2011;27(4):236-40.
27. Chaganti S, Mundy K, DeLisi MP, Nelson KM, Harrigan RL, Galloway RL, et al. Assessment of orbital computed tomography (CT) imaging biomarkers in patients with thyroid eye disease. *Journal of Digital Imaging*. 2019;32:987-94.
28. HIROMATSU Y, KOJIMA K, ISHISAKA N, TANAKA K, SATO M, NONAKA K, et al. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. *Thyroid*. 1992;2(4):299-305.
29. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1920-31.
30. Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic pathways of selenium in the treatment of Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(12):887-93.
31. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: current and future perspectives. *Current Eye Research*. 2020;45(11):1325-41.
32. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *International Journal of Ophthalmology*. 2014;7(2):365.
33. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology*. 2021;185(4):G43-G67.
34. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. *Graves' Orbitopathy: Karger Publishers; 2017*. p. 140-76.
35. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European journal of endocrinology*. 2008;158(3):273-85.

36. Marcocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012;13(6):795-806.
37. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2708-16.
38. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5234-40.
39. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine reviews*. 2000;21(2):168-99.
40. Montero Luis Á, Hernanz de Lucas R, Hervás Morón A, Fernández Lizarbe E, Sancho García S, Vallejo Ocaña C, et al. Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clinical and Translational Oncology*. 2008;10:334-46.
41. Grudzenski S, Rath S, Conrad S, Rube CE, Löbrich M. Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(32):14205-10.
42. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983;56(6):1139-44.
43. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1557-62.
44. Shohieb AM, Shawky N, Shoma A. Immunotherapy for thyroid eye disease. *Mansoura Medical Journal*. 2022;51(1):9-22.
45. Emerson CH. When will thyrotropin receptor antagonists and inverse thyrotropin receptor agonists become available for clinical use? : Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2011. p. 817-9.
46. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):E1635-E40.
47. Paridaens D, Van den Bosch W, Van der Loos T, Krenning E, Van Hagen P. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19(12):1286-9.
48. Pérez-Moreiras JV, Álvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2014;30(2):162-7.
49. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):432-41.
50. Kahaly G. Management of moderately severe Graves' orbitopathy In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, et al. *Graves' orbitopathy—a multidisciplinary approach, questions and answers*. Karger, Basel, Switzerland; 2010.
51. Alsuhaibani AH, Carter KD, Policeni B, Nerad JA. Orbital volume and eye position changes after balanced orbital decompression. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2011;27(3):158-63.
52. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(3):339-58.

53. Mills MD, Coats DK, Donahue SP, Wheeler DT. Strabismus surgery for adults: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1255-62.
54. Bailey MD, Sigireddi RR, Kim EJ, Yen KG. Challenges of managing strabismus in thyroid eye disease. *International Ophthalmology Clinics*. 2021;61(2):107-25.
55. Coats DK, Paysse EA, Plager DA, Wallace DK. Early strabismus surgery for thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(2):324-9.
56. Dagi LR. Management of graves myopathy: understanding and managing vertical strabismus from thyroid eye disease. Elsevier; 2018. p. 252-5.
57. Mourits MP, Rose GE, Garrity JA, Nardi M, Matton G, Koornneef L. Surgical management of Graves' ophthalmopathy. *Recent developments in Graves' ophthalmopathy*. 2000:133-69.
58. Nguyen VT, Park DJJ, Levin L, Feldon SE. Correction of restricted extraocular muscle motility in surgical management of strabismus in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(2):384-8.
59. Esser J, Eckstein A. Ocular muscle and eyelid surgery in thyroid-associated orbitopathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1999;107(S 05):S214-S21.
60. Moore KL, Persaud T. The developing human Philadelphia. WB Saunders; 1988.
61. Amalius AA. HISTOLOGI RETINA.
62. Ryan SJ. Traction retinal detachment XLIX Edward Jackson memorial lecture. *American journal of ophthalmology*. 1993;115(1):1-20.
63. Albert D, Jakobiec F. Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology, WB Saunders Company. Retina and vitreous. 1994;2.
64. Duane TD, Tasman W, Jaeger EA. Clinical ophthalmology: Harper & Row; 2005.
65. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye: John Wiley & Sons; 2013.
66. La Cour M, Ehinger B. The Retina. The biology of the eye, Fischbarg J, ed. Amsterdam, the Netherlands, Elsevier; 2006.
67. Strettoi E, Dacheux RF, Raviola E. Synaptic connections of rod bipolar cells in the inner plexiform layer of the rabbit retina. *Journal of Comparative Neurology*. 1990;295(3):449-66.
68. NOHUTCU AF, ELBAY A. Temel Göz Hastalıkları. 2015.
69. R Sparrow J, Hicks D, P Hamel C. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Current molecular medicine*. 2010;10(9):802-23.
70. Boulton M, Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye*. 2001;15(3):384-9.
71. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan C-C. Retinal anatomy and pathology. *Retinal Pharmacotherapeutics*. 2016;55:7-17.
72. Benson WE. Michels Retinal Detachment. *RETINA*. 1998;18(1):93-4.
73. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nature neuroscience*. 2001;4(9):877-86.
74. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye*. 1990;4(2):273-89.
75. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Survey of ophthalmology*. 2013;58(5):387-429.
76. Sadler TW. Langman's medical embryology 12th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Maryland; 2012.
77. Smith MF, Doyle JW. Clinical examination of glaucoma. *Ophthalmology St Louis, Mo*. 2004:1431-4.

78. Kaufman PL, Alm A. Adler's physiology of the eye: Mosby Inc.; 2003.
79. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *science*. 1991;254(5035):1178-81.
80. IZATT JA, HEE MR, SWANSON EA, LIN CP, HUANG D, SCHUMAN JS, et al. Micrometer-Scale Resolution Imaging of the Anterior Eye In Vivo With Optical Coherence Tomography. *SPIE milestone series*. 2001;165:372-7.
81. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-36.
82. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PloS one*. 2013;8(12):e81499.
83. Perri P, Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, D'Angelo S, Sebastiani A. Increased retinal blood flow in patients with active Graves' ophthalmopathy. *Current eye research*. 2007;32(11):985-90.
84. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(1):39-55.
85. Hartmann K, Meyer-Schwickerath R. Measurement of venous outflow pressure in the central retinal vein to evaluate intraorbital pressure in Graves' ophthalmopathy: a preliminary report. *Strabismus*. 2000;8(3):187-93.
86. Kurioka Y, Inaba M, Kawagishi T, Emoto M, Kumeda Y, Inoue Y, et al. Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2001;144(2):99-107.
87. Somer D, Özkan SB, Özdemir H, Atilla S, Söylev MF, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. *Japanese journal of ophthalmology*. 2002;46(3):341-5.
88. Alimgil ML, Benian O, Esgin H, Erda S. Ocular pulse amplitude in patients with Graves' disease: a preliminary study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(6):694-6.
89. Ye L, Zhou S-S, Yang W-L, Bao J, Jiang N, Min Y-L, et al. Retinal microvasculature alteration in active thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrine Practice*. 2018;24(7):658-67.
90. Çalışkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Current eye research*. 2017;42(3):484-90.
91. Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, et al. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color Doppler imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(8):5612-7.
92. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(9):1027-30.
93. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247:1555-9.
94. Tsai C-C, Kau H-C, Kao S-C, Lin M-W, Hsu W-M, Liu J-H, et al. Pulsatile ocular blood flow in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eye*. 2005;19(2):159-62.

95. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(6):644-50.
96. Akpolat C, Kurt MM, Yilmaz M, Ordulu F, Evliyaoglu F. Analysis of foveal and parafoveal microvascular density and retinal vessel caliber alteration in inactive graves' ophthalmopathy. *Journal of ophthalmology*. 2020;2020.
97. Yu L, Jiao Q, Cheng Y, Zhu Y, Lin Z, Shen X. Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC ophthalmology*. 2020;20:1-10.
98. Jamshidian_Tehrani M, Mahdizad Z, Kasaei A, Fard MA. Early macular and peripapillary vasculature dropout in active thyroid eye disease. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257:2533-40.
99. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, Hirscheider M, Termühlen J, Heiduschka P, et al. Altered retinal perfusion in patients with inactive graves ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *Endocrine Practice*. 2020;26(3):312-7.
100. Mugdha K, Kaur A, Sinha N, Saxena S. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness profile in thyroid ophthalmopathy without optic nerve dysfunction. *International Journal of Ophthalmology*. 2016;9(11):1634.
101. Leibovitch I, Kesler A, Varssano D, Rosenblatt A, Neudorfer M. Retina and Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2017;19(5):277-81.
102. Wang Y, Ma J, Li H, Xu H, Gan L, Zhang X, et al. Peripapillary and macular vessel density in eyes with different phases of thyroid-associated ophthalmopathy. [*Zhonghua yan ke za zhi*] Chinese journal of ophthalmology. 2020;56(11):824-31.
103. Park K-A, Kim Y-D, In Woo K, Kee C, Han JC. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dysthyroid orbitopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254:1617-24.
104. Sayin O, Yeter V, Aritürk N. Optic disc, macula, and retinal nerve fiber layer measurements obtained by OCT in thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016.
105. Dave TV, Laghmisetty S, Krishnamurthy G, Bejjanki K, Ganguly A, Jonnadula GB, et al. Retinal vascularity, nerve fiber, and ganglion cell layer thickness in thyroid eye disease on optical coherence tomography angiography. *Orbit*. 2022;41(2):170-7.
106. Casini G, Marinò M, Rubino M, Licari S, Covello G, Mazzi B, et al. Retinal, choroidal and optic disc analysis in patients with Graves' disease with or without orbitopathy. *International Ophthalmology*. 2020;40:2129-37.
107. Gul A, Basural E, Ozturk HE. Comparison of choroidal thickness in patients with active and stable thyroid eye disease. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2019;82:124-8.
108. Del Noce C, Vagge A, Nicolò M, Traverso CE. Evaluation of choroidal thickness and choroidal vascular blood flow in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) using SD-OCT and Angio-OCT. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020;258:1103-7.
109. Cagiltay E, Akay F, Demir O, Aydın E, Akmaz B, Pamuk B. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: is it an early sign of venous congestion? *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018.
110. Lai FH, Iao TW, Ng DS, Young AL, Leung J, Au A, et al. Choroidal thickness in thyroid-associated orbitopathy. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2019;47(7):918-24.

111. Fazil K, Karabulut GO, Alkin Z. Evaluation of choroidal thickness and retinal vessel density in patients with inactive Graves' orbitopathy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020;32:101898.
112. Menconi F, Profilo MA, Leo M, Sisti E, Altea MA, Rocchi R, et al. Spontaneous improvement of untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid*. 2014;24(1):60-6.
113. Dolman PJ. Evaluating graves' orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(3):229-48.
114. Potgieser PW, Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Some studies on the natural history of Graves' orbitopathy: increase in orbital fat is a rather late phenomenon. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(2):149-53.
115. Nicolì F, Lanzolla G, Mantuano M, Ionni I, Mazzi B, Leo M, et al. Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44:581-5.
116. Moledina M, Roos J, Murthy R. Thyrotropin Receptor Autoantibody Assessment in Thyroid Eye Disease: Does the Assay Type Matter? *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*. 2023;37(2):147.
117. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive GRAVES' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;51(3):766-74.
118. Lee WH, Park J-H, Won Y, Lee M-W, Shin Y-I, Jo Y-J, et al. Retinal microvascular change in hypertension as measured by optical coherence tomography angiography. *Scientific reports*. 2019;9(1):156.
119. Tan W, Yao X, Le T-T, Tan AC, Cheung CY, Chin CWL, et al. The application of optical coherence tomography angiography in systemic hypertension: a meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2021;8:778330.