

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**RADYOİİYOT TEDAVİSİ PLANLANAN
GRAVES OFTALMOPATİLİ HASTALARDA
AKTİF ENFLAMASYONUN ORBİTA 18F-FDG
PET/BT İLE GÖRÜNTÜLENMESİ**

DR RABİA LEBRİZ USLU

**DANIŞMAN
PROF DR LEVENT KABASAKAL**

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2013

İTHAF

Tezimi; hayatım boyunca hep örnek aldığım yakınlarım, fedakâr annem Prof. Dr. F. Ezel Uslu ve hem babam hem sevgili hocam Prof. Dr. İlhami Uslu'ya ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benim daha iyi bir hekim olabilmem için gayretlerini esirgemeyen, bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Levent Kabasakal ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof Dr Bedii Kanmaz’a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tıp fakültesi öğrencisi olmaktan çıkıp hekimlik hayatıma adım attığım uzmanlık eğitimim süresince büyük yardımlarını gördüğüm ve öğrencileri olmakla gurur duyduğum, bilgilerini benden esirgemedi paylaşan değerli hocalarım Sayın Prof Dr Çetin Önsel, Sayın Prof Dr İlhami Uslu, Sayın Prof Dr Kerim Sönmezoğlu, Sayın Prof Dr Haluk B. Sayman, Sayın Prof Dr Mustafa Demir’e; bana hem hocalık hem ağabeylik yapan Sayın Doç Dr Metin Halaç ve Sayın Yrd Doç Dr Sait Sağır’a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, başta tezimin yapılış aşamasında bana büyük yardımları olan PET bölümünde görevli teknisyen arkadaşlarım olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlarıma, bölümümüzde görevli tüm hemşirelere, diğer tüm mesai arkadaşlarıma ve değerli hastalarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Dr Rabia Lebriz Uslu

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve prevalans	2
2.2. Graves oftalmopatisinin etyopatogenezi.....	2
2.2.1. İmmunolojik faktörler:	2
2.2.2. Genetik ve çevresel faktörler:	3
2.3. Orbita Anatomisi.....	4
2.3.1. Orbitanın kemik yapısı:.....	4
2.3.2. Orbita duvarındaki önemli yapılar:	5
2.3.3. Ekstaoküler kaslar:	5
2.3.4. Orbitanın innervasyonu:.....	6
2.3.5. Silier gangliyon:	6
2.3.6. Orbitanın damarlanması:	7
2.3.7. Orbital yağ dokusu:	7
2.4. Graves orbitopatisinin kliniği ve tedavi yöntemleri.....	7
2.4.1. Graves hipertiroidisi tedavisi:	8
2.4.2. Graves oftalmopatisi tedavisi:.....	9
2.5. Görüntüleme yöntemleri	10
2.5.1. Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme:.....	10
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi:	11
2.5.3. Ultrasonografi:	11
2.5.4. Sintigrafik görüntüleme yöntemleri:	11

2.6. Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG PET)	14
2.7. Graves hastalarında FDG PET görüntüleme.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Vaka seçimi.....	20
3.2. Radyoiyot tedavisi	21
3.3. PET/BT Görüntüleme	21
3.4. Görüntülerin değerlendirilmesi	22
3.5. İstatistiksel analiz.....	23
4. BULGULAR.....	26
4.1. Graves hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması	26
4.2. Graves hasta grubunun radyoiyot tedavisi ve radyoiyot tedavi sonrası karşılaştırılması.....	32
5. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Orbita anatomisi [74]. Orbita, içinde göz yuvarı, orbital yağ dokusu, ekstraoküler kaslar (medial, lateral, superior ve inferior rektus kasları ile superior ve inferior oblik kaslar) ve bunları besleyen önemli nörovasküler yapılar içeren piramid şekilli kemik yapıya verilen isimdir..... 16
- Şekil 2. Rundle eğrisi [75]. Graves oftalmopatisi başlangıçta bulgu ve semptomlarının hızlı olarak arttığı bir dinamik dönem içerir; hastalık zirve noktasına ulaşır ve daha sonra hastalığın bir miktar iyileşme gösterdiği, ancak tamamen iyileşmediği statik bir plato eğrisi çizer..... 16
- Şekil 3. Graves oftalmopatisi hastanın BT (a) ve MR (b) görüntüleri. BT görüntüsünde ekstraoküler kaslarda (EOM) genişleme dikkati çekerken MR görüntüsünde artmış intraorbital yağ dokusu (AT) izlenmektedir [76]..... 17
- Şekil 4. FDG'nin hücre içine girişi [64] 19
- Şekil 5a. Kraniyal BT görüntülemelerde koronal ve transaksial kesitlerde orbital rektus kaslarının yerleşimi. SR: süperior rektus, MR: medial rektus, IR: inferior rektus, LR: lateral rektus..... 25
- Şekil 6a. Graves hastasının PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüsü. Hastada bilateral medial, superior ve inferior orbital rektus kaslarında artmış FDG tutulumu izlenirken (ok) bilateral lateral rektus kasında diğerlerine oranla daha az FDG tutulumu saptandı. 28
- Şekil 7. Graves hasta grubunda tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kası SUVmaks değeri ile kontrol grubunun PET/BT görüntülerinden elde edilen SUVmaks değerlerinin karşılaştırılması. Graves hasta grubunda sağ MR, LR, SR ile sol LR, SR ve IR kaslarına ait SUVmaks değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunun kendi içinde değerlendirilmesinde bilateral olarak en yüksek SUVmaks değeri IR kasında ölçülmüştür. (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, IR: inferior rektus kası)..... 29
- Şekil 8. Graves hasta grubunda orbital rektus kas alanı ile SUVmaks değeri arasında korelasyon analizi. Pozitif korelasyon sadece sağ SR ($p=0,033$), sol MR ($p=0,010$) ve sol LR ($p=0,011$) arasında bulundu. Diğer orbital rektus kasları (sağ MR, sağ LR, sağ

İR, sol SR, sol İR) arasında korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)	30
Şekil 9. Kontrol grubunda orbital rektus kas alanı ile SUVmaks değeri arasında korelasyon analizi. Pozitif korelasyon sadece sağ MR ($p=0,033$) ve sol LR ($p=0,007$) arasında bulundu. Diğer orbital rektus kasları (sağ LR, sağ SR, sağ İR, sol MR, sol SR, sol İR) arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)	31
Şekil 10. Radyoiyot tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırmaya katılan toplam 21 Graves hastasının tedavi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri. Sağ MR, sağ İR, sol MR ve sol SR SUVmaks değerlerinde anlamlı artış saptanırken; sağ LR, sağ SR, sol LR ve sol İR SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmemiştir. (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)	34
Şekil 11. Sigara kullanan Graves hastalarının tedavi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerlerinin karşılaştırılması. Radyoiyot tedavisi sonrası sigara kullanan hastalarda orbital rektus kaslarının hiçbirinin SUVmaks değerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)	35
Şekil 12. Başlangıçta oftalmopati bulguları olan toplam 8 hastanın radyoiyot tedavisi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri. Radyoiyot tedavisi sonrası orbital rektus kaslarının hiçbirinin SUVmaks değerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası).....	36

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Klinik aktivite skorlaması (CAS) [17].....	17
Tablo 2. Oftalmopati şiddetinin ölçümü [17].....	18
Tablo 3. Graves oftalmopati şiddet sınıflandırması (EUGOGO'nun tavsiye ettiği sınıflandırma) [17]	18
Tablo 4. Graves oftalmopatisinde görülebilen MR ve CT görüntüleme bulguları [39].	19
Tablo 5. Vakaların yaş-cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo 6. Hasta grubunun dağılımı	24
Tablo 7. Graves hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri ile kontrol grubunun orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, IR: inferior rektus kası)	27

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

TSH: Tiroid stimulan hormon
NIS: Sodyum-iyot simporter
cAMP: Siklik adenosin monofosfat
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
IL-6: İnterlökin-6
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
HLA: İnsan lökosit antijeni
CAS: Klinik aktivite skorlaması
TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa
TRAB: TSH reseptör antikoru
GAG: Glikozaminoglikan
MR: Manyetik rezonans görüntüleme
SI: Sinyal intansite
SIR: Sinyal intansite oranı
BT : bilgisayarlı tomografi
FDG: florodeoksiglukoz
PET: Pozitron emisyon tomografi
Ga-67: Galyum-67
In-111: Indium-111
Tc-99m: Teknesyum-99m
Ga-68: Galyum-68
F-18: Flor-18
 β^+ : Pozitron
GLUT: Transmembran glukoz taşıyıcıları
fT3: Serbest T3
fT4: Serbest T4
anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru
anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru
I-131: İyot-131
SUVmaks: Maksimum standart uptake değeri

ÖZET

Uslu RL. Radyoiyot tedavisi planlanan Graves oftalmopati hastalarda aktif enflamasyonun orbita 18F-FDG PET/BT ile görüntülenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2013

Genel Bilgi

Graves hastalığı hipertiroidi ve oftalmopati ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Mevcut laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri Graves oftalmopatisini öngörmekte yetersizdir. Hipertiroidi tedavisinde sıklıkla kullanılan radyoiyotun Graves oftalmopatisini tetiklediği, aktif oftalmopati hastalarda radyoiyotun steroid eşliğinde uygulanması gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle, Graves oftalmopatisinin öngörülmesi ve erken teşhisi çok önemlidir. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET) enflamasyon görüntülemesinde etkin ve hassas bir yöntemdir. Ancak, orbita enflamasyonundaki yeri yeterince araştırılmamıştır.

Çalışmanın amacı, FDG PET görüntülemesinin Graves hastalığına bağlı gelişen orbita enflamasyonunu görüntülemekte, aktif oftalmopatinin tespitinde ve radyoiyot tedavisi sonrası gelişebilecek oftalmopatiyi öngörmekte etkinliğini araştırmak ve radyoiyot tedavisinin orbita enflamasyonu üzerinde etkisini saptamaktır.

Gereç-Yöntem

Çalışmaya 31 Graves hastası (yaş ortalaması: 36 ± 9 , kadın:erkek oranı 20:11) ve 17 kontrol vakası (yaş ortalaması: 32 ± 19 , kadın:erkek oranı 8:9) dahil edildi. Tüm hastalara başlangıç kranyal PET/BT görüntülemesi yapıldı. Toplam 26 Graves hastasına radyoiyot tedavisi uygulandı, bunlardan 21'ine radyoiyot sonrası 2. PET/BT çekimi yapıldı. Toplam 48 vakanın 69 PET/BT görüntüsü ekstraoküler kas kalınlığı ve SUVmaks değeri ölçülerek değerlendirildi.

Sonuç

Graves hastalarının ekstraoküler kaslarında FDG tutulumunun kontrol grubuna kıyasla genel olarak artmış olduğu, bu nedenle FDG PET/BT'nin bu hastalarda ekstraoküler kas enflamasyonunu göstermede yararlı olabileceği bulundu. FDG tutulumunun ekstraoküler kasların büyük çoğunluğunda kas kalınlığından bağımsız olarak arttığı saptandı. Bu nedenle, FDG PET/BT'nin ekstraoküler kaslarda anatomik değişikliklerin başlamadığı erken enflamasyon safhasında oftalmopati gelişimini göstermede faydalı olabileceği düşünüldü. Ayrıca, radyoiyot tedavisi sonrası Graves hastalarında ekstraoküler kasların yaklaşık yarısında SUVmaks değerinin tedavi öncesi görüntülere kıyasla arttığı gösterildi. Aynı artışın sigara kullanan hastalarda veya başlangıçta oftalmopatisi olup da steroidle beraber radyoiyot verilen hastalarda görülmediği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi, Graves hastalığı, radyoiyot, I-131, pozitron emisyon tomografisi, florodeoksiglukoz

ABSTRACT

Uslu, R.L. Imaging of active orbital inflammation with FDG PET/CT in Graves ophthalmopathy patients before and after radioiodine therapy. İstanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine. Thesis for Specialty in Nuclear Medicine. İstanbul. 2013

Introduction

Graves disease is an autoimmune disease, characterized by hyperthyroidism and ophthalmopathy. Current imaging and biochemical modalities lack the ability to predict ophthalmopathy. Radioiodine therapy, which is frequently used for the treatment of hyperthyroidism, triggers ophthalmopathy and it is recommended to be used with steroids in patients with active ophthalmopathy. Therefore, prediction and early diagnosis of Graves ophthalmopathy is crucial in those patients. Fluorodeoxyglucose PET scan (FDG PET) is an effective and sensitive imaging modality in detection of inflammation. However its ability to detect orbital inflammation was not well studied.

The aim of the study is to determine the ability of FDG PET to detect orbital inflammation related with Graves disease, identify active ophthalmopathy, predict the radioiodine triggered ophthalmopathy and find out the effects of radioiodine on orbital inflammation.

Methods

Total 31 Graves patients (mean age: 36 ± 9 , female/male ratio 20:11) and 17 control patients (mean age: 32 ± 19 , female/male ratio 8:9) were included in the study. All Graves patients underwent cranial FDG PET/CT imaging prior therapy. Radioiodine therapy was applied to 26 patients and 21 of them underwent a posttreatment PET/CT study. Total 69 PET/CT images of all 48 patients were examined, measuring extraocular muscle SUVmax values and muscle thickness.

Results

FDG uptake was found to be increased in the majority of extraocular muscles in Graves patients in comparison to control. Therefore, FDG PET/CT may be helpful in detection of extraocular muscle inflammation. This increase was found to be irrelevant from muscle thickness in majority of the muscles. FDG PET/CT may show ongoing ophthalmopathy in early stages of inflammation before anatomical changes occur. Also, in nearly half of the extraocular muscles SUVmax level was found to be increased after radioiodine therapy. The same increase was not detected in patients, who were smokers or who received steroids together with radioiodine.

Key Words: Graves ophthalmopathy, Graves disease, radioiodine, I-131, positron emission tomography, fluorodeoxyglucose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı hipertiroidi ve oftalmopati ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinde çeşitli immünolojik faktörler ile genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak, hastalığın kesin patogenezi ve immün cevabı tetikleyen neden bilinmemektedir. Graves hastalığının kliniği de hastalar arasında değişiklik göstermektedir; oftalmopati ve hipertiroidinin başlangıç zamanı ve şiddeti her hastada aynı değildir. Oftalmopati bazı hastalarda çift görmeye ve görme kaybına varacak kadar şiddetli olabilirken bazı hastalarda görmeyi etkilemeden sadece kozmetik bir problem oluşturabilir. Hangi hastada oftalmopatinin gelişeceğinin öngörülebilmesi, egzoftalminin şiddetlenmeden erken dönemde tespit edilebilmesi ve gerekli klinik tedbirlerin alınması Graves hastalığı tedavisinde ve uygun tedavinin seçiminde büyük önem taşımaktadır. Hipertiroidi tedavisinde etkili ve kolay bir tedavi yöntemi olan radyoiyot tedavisinin Graves hastalarında oftalmopatiyi tetikleyebildiği bilinmektedir. Aktif oftalmopatisi olan hastalarda radyoiyot tedavisi ancak steroid eşliğinde uygulanırken, inaktif oftalmopatilerde steroid tedavisi uygulanmaz. Ayrıca aktif oftalmopatiyi tedavi ederken antienflamatuvar ve immüsupresif tedaviler kullanılırken inaktif hastalıkta bu tedaviler kullanılmaz. Bu nedenle aktif oftalmopatinin tespiti, tedavi kararında çok önemlidir. Ancak günümüzde kullanılan laboratuvar yöntemleri ya da anatomik veya metabolik görüntüleme yöntemleri Graves oftalmopatisini öngörmede yetersiz kalmaktadır. Graves hastalığının tedavi seçiminde bu önemli eksikliği giderebilmek için, enflamasyon görüntülemesinde etkin bir yöntem olan florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesinin, Graves hastalığına bağlı gelişen orbita enflamasyonunu görüntülemeye de başarılı olabileceğini düşünerek çalışmamızı planladık.

Amaçlar:

1. Graves hastalarında ekstraoküler kas enflamasyonunu tespit etmede FDG PET/BT'nin etkinliğini araştırmak
2. Graves hastalarında radyoiyot tedavisinin ekstraoküler kas FDG uptake'i üzerinde etkisini araştırmak
3. Radyoiyot tedavisi sonrası gelişebilecek oftalmopatiyi öngörmede FDG PET/BT'nin etkinliğini araştırmak

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve prevalans

Graves hastalığı, tiroid antijenlerine karşı gelişen otoantikorların hipertiroidiye yol açtığı otoimmün bir hastalıktır [1]. Hastalığın klasik triadı hipertiroidizm, egzoftalmi ve pretibial miksödem olarak bilinir ve yeterli iyot alımı olan toplumlarda hipertiroidinin en sık sebebidir [2]. Graves hastalığı birçok diğer otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülür (kadın/erkek oranı: 6-8/1). Hastalık sıklıkla 30-50 yaş arasında ortaya çıkar [3]. Toplumda Graves oftalmopatisinin insidansı kadınlar için yaklaşık 16/100.000, erkekler için ise 3/100.000'dir [4]. Graves oftalmopatisi toplumda nadir olmakla birlikte, Graves hastalarının yaklaşık yarısında oftalmopati görülür ve hastaların %3-5'inde ise ağır seyreder [5].

2.2. Graves oftalmopatisinin etyopatogenezi

2.2.1. İmmunolojik faktörler:

Hastalığın patogenezinde tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine karşı gelişen spesifik T ve B lenfosit aktivasyonu rol oynar. Birçok Graves hastasında majör tiroid otoantijenleri (TSH reseptörü, tiroglobulin, tiroid peroksidaz) ve minör tiroid otoantijenlerine (sodyum-iyot simporter [NIS] gibi) karşı B lenfosit ve T lenfositler geliştiği halde, hastalığa sebep olan başlıca otoantijen TSH reseptörüdür [1]. TSH reseptör antikoru tiroid bezinin çalışmasını stimüle ederek hipertiroidi gelişimine, böylece kilo kaybı, çarpıntı, terleme, sinirlilik, sıcak intoleransı, hiperaktivite, titreme, iştah artış ve sistolik hipertansiyon gibi hipertiroidi semptomlarının oluşmasına neden olur [3]. Bunlara ek olarak bazal adenilat siklaz aktivitesi veya TSH aracılı siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini engelleyen antikoru da patogeneizde tanımlanmıştır [3]. Çeşitli sitokinlerin ve otoantikorların tetiklediği enflamasyon hücrelerinin orbitaya göçü ve retrooküler dokuda birikmesi ile orbital yağ-bağ dokusunun ve ekstaoküler kas hacminin artması Graves' oftalmopatisinin ana oluşum mekanizmasıdır [6]. Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF-A ve PDGF-B) pozitif mast hücreleri, monositler ve makrofajların fibroblastları uyarak

fibroblastların proliferasyonuna, hyaluronan ve interlökin-6 (IL-6) üretimine sebep olması; bu hastalarda fibroblastların insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerinin normalden fazla ekspresyonu; çeşitli sitokinlerin enflamasyonu uyarması; artmış oksidatif stres gibi çeşitli enflamatuvar etkenler de oftalmopati patogenezinde rol oynar [7-11]. Orbita kas hücreleri hastalığın başlangıcında etkilenmez; ancak hastalığın ilerleyen aşamasında ekstraoküler kas lifleri ile orbital yağ dokusu T lenfositler, mast hücreleri ve B hücreleri tarafından infiltre olur ve kas kalınlığı artar. Graves oftalmopati gelişiminde bağ dokusu primer otoimmün hedeftir [8].

2.2.2. Genetik ve çevresel faktörler:

Graves oftalmopatisinin kesin patogenezi bilinmediği gibi, oftalmopatinin nasıl tetiklendiği de kesin olarak bilinmemektedir. Graves oftalmopatisi gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin beraber etkili olduğu düşünülmektedir. Graves hastalığının gelişmesini kolaylaştıran insan lökosit antijenleri (HLA-B8, HLA DR3) gibi birçok genetik faktör ortaya atılmış olup, sonuçta Graves hastalığı gelişiminde multipl genetik faktörlerin beraber rol oynadığı gösterilmiştir [3, 12]. Ailesel yatkınlık mevcuttur, Graves oftalmopatisi olan bireylerin yaklaşık %36'sının birinci veya ikinci derece akrabalarında Graves hastalığı veya benzer bir otoimmün hastalık olduğu gösterilmiştir [12]. Tek yumurta ikizlerinde ise hastalık penetransı %30 olarak bulunmuştur [3]. Bununla birlikte bazı araştırmacılar Graves hastalığını kolaylaştıran kesin bir genotip bulunmadığını, çevresel faktörlerin genetik faktörlerden daha etkili olabileceğini düşünmektedir [13]. Graves oftalmopatisinin oluşumunu ve ilerlemesini tetiklediği gösterilmiş çevresel faktörlerin başında sigara kullanımı ve radyoiyot tedavisi gelmektedir. Sigara içen Graves hastalarında oftalmopati gelişimi sigara içmeyenlere kıyasla daha sık görülmektedir. Ayrıca sigara içen hastalarda oftalmopati genelde daha ağır seyretmektedir [3]. Hipertiroidi tedavisinde kullanılan yöntemlerden antitiroid tedavi ve cerrahi tedavinin Graves oftalmopatisi üzerinde bilinen olumsuz etkisi yokken, hipertiroidi tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin bir yöntem olan radyoaktif iyot tedavisi Graves hastalarında oftalmopati oluşumunu ve mevcut oftalmopati ilerlemesini tetikleyebilir [3, 5]. Bu nedenle Graves oftalmopatisi olan hastalara radyoiyot tedavisi immünsupresif tedavi ile beraber uygulanarak radyoiyotun oftalmopati üzerindeki

olumsuz etkisi engellenmeye çalışılır [5]. Ancak her hastada oftalmopati hipertiroidi ile beraber başlamamaktadır. Bazı hastalarda oftalmopati hipertiroididen önce başlayabileceği gibi, bazı hastalarda ise hipertiroididen çok sonra oftalmopati gelişir. Hatta Graves hastalarının %10-15'inde oftalmopatiye başlangıçta hipotiroidi eşlik eder [14]. Bu da klinikte immünsupresif tedavi verilmesi gereken hastaların seçiminde ayrıca zorluk oluşturmaktadır.

Oftalmopati gelişimi üzerinde etkili diğer bir faktör serum tiroid hormon düzeyidir. Tiroid disfonksiyonu uzun süre devam eden hastalarda ağır oftalmopati gelişimi ötiroid hastalara kıyasla daha sık görülmektedir [15, 16]. Bu nedenle Graves hastalarında hipertiroidinin hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir [17].

2.3. Orbita Anatomisi

Orbita, içinde göz yuvarı, orbital yağ dokusu, ekstraoküler kaslar ve bunları besleyen önemli nörovasküler bağlantılar içeren piramid şekilli kemik yapıya verilen isimdir (Şekil-1) [18]. Piramid yapısı toplam dört duvardan oluşur: medial, lateral, üst (tavan) ve alt duvar. Piramidin tabanı ise orbital girişi oluşturur. Piramidin apeksini oluşturan dar bir alanda önemli nörovasküler yapılar yanyana bulunur. Toplam orbita hacmi yaklaşık 30 ml'dir ve bunun yaklaşık 7 ml'si göz yuvarından oluşur.

2.3.1. Orbitanın kemik yapısı:

Orbitanın medial duvarı lakrimal kemik, nazal kemik, etmoid ve sfenoid kemik tarafından oluşturulur. Lakrimal fossa medial duvarda yer alır. Orbita, medial duvarı ile etmoid sinüs ile komşuluk eder; etmoid sinüzitli vakalarda enfeksiyonun orbitaya yayılması medial duvar aracılığıyla olur. Ayrıca etmoid kemik cerrahi travmalara dayanıksızdır, kolayca kırılabilir.

Orbitanın alt duvarı maksilla, zigomatik kemik ve palatin kemikten oluşur, maksiller sinüs ile komşudur. Trigeminal sinir (5. Kraniyel sinir) alt duvarı yan duvardan ayıran superior orbital fissür ile orbitaya girer, bu bölgeye uygulanan cerrahi operasyonlarda hasar görebilir. Medial bölümü daha incedir ve kolayca kırılabilir. Dekompresyon operasyonlarında genellikle alt duvarın medial kısmı çıkarılır. Superior

orbital fissürden ayrıca maksiller arterin infraorbital dalı, inferior oftalmik ven, pterigopalatin ganglionun otonom dalları geçer.

Orbitanın lateral duvarı sfenoid kemik ve zigomatik kemikten oluşur. Orbita alt duvarından inferior orbital fissür, superior orbital fissür ve frontosfenoid sütür ile ayrılır. Oftalmik arterin rekürren meningeal dalları frontosfenoid sütürden geçerek orta meningeal arter ile birleşir. Ayrıca zigomatikofasyal ve zigomatikotemporal sinirler de yan duvardaki ilgili delikleri kullanarak orbitadan çıkarlar.

Orbitanın üst duvarı frontal kemik ve sfenoid kemikten oluşur. Ön kraniyal fossa ve frontal sinüs ile komşuluk eder. Lakrimal bez ve supraorbital nörovasküler yapılar üst duvarda yer alır.

Orbita apeksi intrakranyal boşluk ile orbitayı superior orbital fissür ve foramen rotundum ile birbirine bağlar. Burada birçok önemli nörovasküler yapı yoğun olarak toplanmıştır ve apekte darlık oluşturan birçok hastalıkta etkilenir.

2.3.2. Orbita duvarındaki önemli yapılar:

Optik kanal sfenoid kemiğin küçük kanatçığında yer alır. Orbitanın süperomedial kısmında yer alan optik foramen ile orbitaya girer.

Superior orbital fissür sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatçığı arasında yer alır ve önemli nörovasküler yapıları barındırır. Zinn halkası adı verilen fibröz yapı ile intrakonal ve ekstakonal aralık olarak ikiye ayrılır. Dört orbital rektus kası (medial, lateral, superior ve inferior rektus kasları) Zinn halkasından başlayarak göz yuvarına uzanır. Optik sinir, Nazosilier sinir (Trigeminal sinirin (5. kranyal sinir) dalı), okülomotor sinirin (3. kraniyal sinir) superior ve inferior dalları, abduşens sinir (6. kafa siniri) ve sempatik sinir lifleri superior orbital fissürde Zinn halkasının içinden geçerek orbitaya girer. Lakrimal ve frontal sinir ise superior orbital fissürde Zinn halkasının yanından geçerek orbitaya girer.

2.3.3. Ekstaoküler kaslar:

Orbital rektus kasları Zinn halkasından başlayarak orbital yağ dokusundan geçerek göz yuvarının meridyeninden tutunur. Medial rektus kası medial duvarda lamina papyracea ile komşuluk eder ve medial duvar kırıklarında veya etmoid sinüs ameliyatlarında iyatrojenik olarak zarar görebilir.

İnferior rektus kası orbita alt duvarına yakındır. Orbita taban kırıklarında hasar görebilir.

Lateral rektus kası lateral orbita duvarından yağ dokusu ile ayrılır. Superiorunda lakrimal bez, lakrimal arter ve sinir yer alır.

Süperior rektus kası levator palpebrae superior kası ile aynı embriyonik mezenkimden köken alır ve yakın bağlantısı vardır.

Süperior oblik kas Zinn halkasından başlar ve göz yuvarına geniş bir biçimde posterolateral kısmından tutunur.

İnferior oblik kas ise Orbitanın inferomedial kısmında nazolakrimal kanal başlangıcının hemen lateralinden başlayarak inferior rektus kasının lateral ve alt posterioruna doğru uzanır, göz yuvarının inferolateral kısmına geniş bir biçimde tutunur.

2.3.4. Orbitanın innervasyonu:

Lateral rektus ve superior oblik kası haricindeki tüm ekstraoküler kaslar okülomotor sinir (3. kraniyal sinir) tarafından innerve edilir. Lateral rektus kası abduzens siniri (6. kraniyal sinir), süperior oblik kas ise trohlear sinir (4. kraniyal sinir) tarafından innerve edilir. Okülomotor sinir ayrıca silier cisimcik ve irise preganglionik parasempatik sinir lifleri taşır.

Orbitanın duyu sinirleri trigeminal sinirin oftalmik dalı ve maksiller dalı ile sağlanır. Lakrimal sinir lakrimal bezin ve çevre deri ile konjunktivanın postganglionik sekretomotor liflerini oluşturur.

2.3.5. Silier gangliyon:

Silier gangliyon, orbitanın apeksinde optik sinirin lateral komşuluğunda yer alır. Sempatik, parasempatik ve duyu sinirleri içerir. Sempatik lifleri irisi dilate eder ve oküler kan damarlarını besler. Preganglionik parasempatik lifleri iris sfinkterini ve silier cisimciği innerve eder. Göz yuvarının duyu sinirleri nazosilier sinirden gelir, sadece parasempatik lifleri silier gangliyonda sinaps yapar.

2.3.6. Orbitanın damarlanması:

Oftalmik arter orbitayı besleyen ana arterdir. Ayrıca maksiller ve orta meningeal arter de orbitayı besleyen dallar verir. Santral retinal arter orbital apekten başlar ve optik sinirin ön kısmından girerek optik sinirin santralinde yer alır. Posterior silier arterler optik sinirin başını, koroidi, silier cisimciği ve irisi besler.

Orbitanın venöz drenajını ise superior ve inferior oftalmik venler sağlar. Orbita venleri orbitanın bağ dokusu içinde yer alır.

2.3.7. Orbital yağ dokusu:

Göz yuvarı ve diğer orbital yapılar orbital yağ dokusu ile çevrilidir. Yağ dokusu göz yuvarına yastık vazifesi görerek onu korur ve hareketine yardım eder. Orbital yağ dokusu, bağ dokusunun oluşturduğu septalar ile çeşitli odacıklara bölünmüştür. Göz yuvarının hareketi bu odacıkların birbiri üzerine kayması ile gerçekleşir. Travma veya enflamasyon sonucu orbital septalarda oluşabilecek skar, göz küresinin hareketini de kısıtlar. Orbita ayrıca, devamlılık gösteren bir fibröz zar (periorbita) ile kaplıdır. Periorbita, orbitanın kemik yapılarına orbitanın sınırlarında, fissürlerde, lateral tüberkül, anterior lakrimal krest ve vasküler deliklerin olduğu yerde sıkıca yapışık iken, orbitanın diğer bölümlerinde gevşek olarak sarar.

2.4. Graves orbitopatisinin kliniği ve tedavi yöntemleri

Egzoftalminin kesin patogenezi bilinmediği gibi, egzoftalminin başlangıcı da hastalarda değişkenlik gösterir. Egzoftalmi, hipertiroidi ile çoğunlukla eşzamanlı başladığı halde, bazen farklı zamanlarda da ortaya çıkabilir: bazı hastalarda oftalmopati hipertiroididen önce başlayabildiği gibi, bazı hastalarda aynı zamanda başlar, bazı hastalarda ise hipertiroidi başlangıcından uzun zaman sonra oftalmopati başlayabilir [19]. Oftalmopatinin başlangıç zamanı gibi şiddeti de hastalar arasında farklılık gösterebilir ve egzoftalmi tüm hastalarda hipertiroidiye eşlik etmeyebilir [14].

Graves oftalmopatisi, Rundle ve Wilson'un ilk defa 1945 yılında çalışmalarında sundukları şekilde, birçok başka otoimmün hastalıkta da olduğu gibi, başlangıçta hastalık bulgu ve semptomlarının hızlı olarak arttığı bir dinamik dönem içerir; hastalık zirve noktasına ulaşır ve daha sonra hastalığın bir miktar iyileşme gösterdiği, ancak

tamamen iyileşmediği statik bir plato eğrisi çizer ve hastalığın bu önce artış sonra bir miktar azalma gösteren eğrisi Rundle eğrisi olarak adlandırılır (Şekil-2) [20, 21]. Tedavi edilmeyen Graves oftalmopati hastalarda, hastalık aktivitesi ortalama 13-24 aylar arasında pik gösterirken, hastaların çoğunda oftalmopati bulgusu zaman içinde bir miktar düzelme göstermektedir [22].

2.4.1. Graves hipertiroidisi tedavisi:

Graves hastalığında hipertiroidinin tedavisi önem taşımaktadır. Graves oftalmopatisinin gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi için hastaların hızla ötiroid hale getirilmesi ve ötiroid durumun korunması gereklidir [17, 23].

Hastalığın hangi dönemde olduğunun tayini özellikle tedavi seçiminde önem taşır. Rundle eğrisine göre, hastalığın şiddetinin artış gösterdiği aktif döneminde verilecek tedavinin hipertiroidiyi tetiklemesinden kaçınmak gerekir. Hipertiroidi tedavisinde kullanılan yöntemlerden antitiroid tedavi ve cerrahi tedavinin oftalmopati gelişimini etkilemediği düşünülmektedir [23, 24]. Ancak, antitiroid tedavi ile hastaların yaklaşık yarısında nüks görülürken, hastaların yaklaşık %10'unda lökopeni, karaciğer enzim artışı gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir [25]. Cerrahi tedavinin ise hastanın kalıcı hipotiroidiye girmesi, cerrahi komplikasyonlar, yüksek maliyet gibi dezavantajları vardır. Hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoiod tedavisinin ise kolay uygulanabilirlik, nüks ihtimalinin düşük olması, düşük maliyet gibi avantajları mevcut olup hipertiroidi tedavisinde öncelikle tercih edilen etkili bir yöntemdir. Ancak Graves hastalarının yaklaşık %15-38'inde radyoiod tedavisi sonrası yeni egzoftalmi geliştiği veya mevcut egzoftalminin arttığı bildirilmiştir [26-28]. Bu nedenle aktif oftalmopati olan hastalarda egzoftalminin tetiklenmesini engellemek için radyoiod tedavisinin ancak profilaktik steroid uygulaması ile beraber verilmesi tavsiye edilmektedir [17]. İnaktif oftalmopati varlığında ise hastaların steroid uygulanmasına gerek duyulmamaktadır [17]. Bu nedenle aktif oftalmopati varlığının gösterilmesi klinik uygulamada büyük önem taşımaktadır. Ancak aktif oftalmopati bulguları olmayan hastaların %15'inde de radyoiod uygulaması sonrası oftalmopati gelişebildiği gösterilmiştir [29].

2.4.2. Graves oftalmopatisi tedavisi:

Graves oftalmopatisinin tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler steroid tedavisi, radyoterapi ve cerrahi tedavidir. Oftalmopatinin aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilebilmesi için oftalmopati klinik aktivite skorlaması (CAS) yapılır (Tablo-1) [17]. Ayrıca oftalmopati varlığında göz tutulumunun derecesi ölçülür (Tablo-2 ve 3). Hangi tedavinin hasta için uygun olduğunun belirlenmesi için hastaların göz tutulumun ve aktivitesinin belirlenmesi önemlidir. Rundle eğrisine göre başlangıç aktif döneminde olan hastalara antienflamatuar veya immünsupresif tedaviler uygulanırken, inaktif plato fazında olan hastalara bu tedavi yöntemleri kullanılmaz [22]. Oftalmopati tedavisi önemli yan etkiler de içermektedir. Bu nedenle ancak Graves oftalmopatisinden ciddi derecede etkilenmiş hastalar oftalmopati tedavisine yönlendirilir. Oftalmopatisi hafif düzeyde olan hastalara ise lokal tedaviler (lubrikant göz damlaları, diplopiyi azaltacak lensler, göz kapağı çekilmesini düzeltmek için botulinum toksini enjeksiyonu) önerilir [17, 30]. Görme kaybı olabilecek kadar ağır düzeyde olan hastalara ise acil intravenöz steroid uygulaması öncelikle önerilir [17]. Oftalmopatisi orta-ağır düzeyde seyreden hastalarda ise eğer aktif enflamasyon bulguları varsa intravenöz steroid tedavisi ve/veya radyoterapi; eğer oftalmopati inaktif ise cerrahi tedavi uygulanması önerilir [17, 31]. CAS skorunu azaltmada intravenöz steroid uygulamasının oral steroidlere karşı daha etkili olduğu ve daha az yan etki gösterdiği bildirilmiştir [32]. Ayrıca steroid tedavisinin orbital radyoterapi ile beraber uygulanmasının tek başına steroidden daha etkili olabileceği gösterilmiştir [32]. Bu tedaviler haricinde somatostatin analogları, siklosporin tedavisi ile kombine steroid tedavisi, steroid dışı antienflamatuar ilaçlar, selenyum replasmanı, intravenöz immünglobulinler, azatioprin gibi DNA sentez inhibitörleri ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) blokerleri Graves oftalmopatisinin tedavisinde denenmiş diğer tedavi yöntemleridir [31-37].

Oftalmopatinin tedavi yöntemleri ciddi yan etkiler içermekte olup, hasta için yapılması gereken en doğru yöntem oftalmopatinin tetiklenmesinin ve ilerlemesinin engellenmesi ile oftalmopatinin erken teşhis edilip tedavi edilmesidir. Hastaların sigara gibi oftalmopati gelişimini tetikleyen dış etkenlerden korunması, hipertiroidinin hızlı bir şekilde tedavi edilerek ötiroidinin sağlanması ve korunması, oftalmopatinin erken teşhis edilerek ilerlemeden tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Ancak, oftalmopatinin başlangıç zamanı hastalar arasında değişkenlik göstermektedir; hipertiroidi ile beraber başlayabileceği gibi hipertiroididen önce de başlayabilir veya hipertiroidi

başlangıcından uzun bir süre sonra da oftalmopati bulguları gelişebilir [19]. Özellikle oftalmopatinin hipertiroididen sonra başladığı hastalarda tedavi seçimi önem taşımaktadır. Bu hastalarda oftalmopati bulguları olmadığı düşünülerek steroid tedavisi verilmeden verilecek radyoaktif tedavi hastada oftalmopatinin tetiklenmesine ve ilerlemesine sebep olabilir. Bu nedenle başlangıç aşamasındaki aktif oftalmopatinin erken teşhisi kritik önem taşımaktadır. Son yıllarda aktif oftalmopatinin tespit edilebilmesi için TSH reseptör antikoru (TRAB), glikozaminoglikanlar (GAG), farklı sitokinler gibi birçok laboratuvar yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve sintigrafik görüntüleme gibi birçok görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak günümüzde hiçbir görüntüleme ve laboratuvar yöntemi oftalmopati aktivitesini göstermede veya tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir [38].

2.5. Görüntüleme yöntemleri

2.5.1. Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme:

Graves oftalmopatisi görüntülenmesinde, aktif enflamatuar hastalığı gösterebilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle MR görüntüleme altın standarttır [39]. Graves oftalmopatisinin görüntülenmesinde değişik MR görüntüleme sekansları geliştirilmiştir. Günümüzde Graves oftalmopatisinin görüntülenmesinde tercih edilen MR görüntüleme yöntemi T1 ağırlıklı transvers, koronal ve parasagittal kesitler almak; T2 ağırlıklı yağ baskılı veya kısa T1 terselme kazanımı (Short T1 Inversion Recovery; STIR) görüntüleme ile transvers, koronal ve parasagittal kesitler almak; T2 ağırlıklı yağ baskılı veya STIR görüntüleme ile genişlemiş orbital rektus kasının T2 relaksasyon zamanını veya sinyal intensite oranını (SIR) ölçmektir [40]. T2 relaksasyon zamanının ölçülmesi ile ekstraoküler kaslarda enflamasyona sekonder gelişen ödem tespit edilebilir [41]. Gadolinyum kontrast ajanı ile beraber T1 ağırlıklı alınan görüntülerde ise akut enflamasyona bağlı gözkapağı ve ekstraoküler kaslarda sinyal artışı görülebilir (Tablo-4) [39]. Enflamasyon oluşmuş ekstraoküler kasların sinyal intensitesinin CAS skoru ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [39]. MR görüntüleme yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahiptir ve ince kesitler olarak ayrıntılı görüntüleme imkanı sunar (Şekil-3b). Sinyal intensite (SI) ve sinyal

intensite oranı (SIR) ölçümleri ile hastanın tedavi öncesi-sonrası MR görüntülerinin karşılaştırılması ve hastanın tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkündür [39]. Ayrıca iyonizan radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir. Ancak T2 relaksasyon zamanı aktif enflamasyonun olduğu döneme kıyasla hastalığın inaktif dönemini göstermede daha güvenilirdir [42, 43]. Bu nedenle hastaların tedavi seçiminde önemli olan aktif enflamasyonun gösterilmesinde MR görüntüleme yeterli olmayabilir.

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi:

Graves oftalmopati görüntülemesinde kullanılan diğer görüntüleme yöntemi olan BT'nin MR'a kıyasla çabuk görüntü elde etmek, ucuz olması ve kolay ulaşılır olması gibi avantajları vardır. Kemik dokuyu ve kalsifikasyonları MR'dan daha iyi gösterir (Şekil-3a). Ayrıca genişlemiş ekstraoküler dokuyu göstermede MR'dan daha hassastır [44]. Ancak aktif enflamasyonu göstermede yetersizdir.

2.5.3. Ultrasonografi:

Graves oftalmopatisinde kullanılan diğer bir anatomik görüntüleme yöntemi orbital ultrasonografidir. Noninvazif, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Ekstraoküler kas kalınlığı orbital ultrasonografi ile ölçülebilir. Ekstraoküler kaslarda aktif enflamasyona bağlı gelişen ödem varlığında veya ilerlemiş hastalıkta ekstraoküler kas fibrozisi geliştiğinde ultrasonla tespit edilen kas refleksivitesi azalır [39]. Ancak kas refleksivitesi veya kas kalınlığı hastalığın klinik seyrini direkt göstermez [45]. Ayrıca ultrason yardımı ile tedavi cevabının ölçülmesi güçtür. Renkli Doppler ultrasonografi ile orbita içi kan akım karakterinin tespiti mümkündür. Graves oftalmopatisinde superior oftalmik venin kan akımında azalma bildirilmiştir [46, 47]. Ayrıca venöz kan akımı ile hastalık evresinin ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur [48, 49]. Ultrasonografi, orbitanın sadece 2/3 ön kısmını görüntüleyebilir, ultrason orbita apeksini görüntülemeye yetersizdir.

2.5.4. Sintigrafik görüntüleme yöntemleri:

Hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirebilmek için farklı birçok sintigrafik yöntem denenmiştir. Bunlardan başlıcaları enflamasyon görüntüleme

yöntemlerinden Galyum-67 (Ga-67) sitrat ile yapılan çalışmalardır. Konuk ve arkadaşlarının 46 Graves oftalmopati hastası üzerinde yaptığı çalışmada aktif oftalmopati hastalarda orbita Ga-67 sitrat tutulumunun kontrol grubu ve inaktif oftalmopati hastalara kıyasla artmış olduğu ve CAS skoru ile orbital tutulum arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur [50]. Konuk ve arkadaşlarının intravenöz steroid tedavisi uygulanan hastalar ile steroid tedavisi uygulanmayan hastalarda tedavi sonrası Ga-67 sitrat tutulumunu karşılaştırıldığı çalışmasında steroid tedavisi uygulanan grupta Ga-67 sitrat tutulumunun belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir [51]. Ga-67 sitrat atom yapısı ve biyolojik davranışı ile demir iyonuna (Fe^{+3}) benzer. Plazmada demir iyonu gibi transferrine bağlanarak enflamasyon dokusuna doğru taşınır. Enflamasyon dokusunda nötrofiller tarafından salınan fazla miktarda laktoferrine bağlanır ve enflamasyon dokusunda böylelikle tutunur. Ancak Ga-67'nin 100-400 keV arasında değişen düşük abundance'lı 4 ayrı fotopik içeren fotonları görüntü kalitesinin düşük olmasına yol açar. Ayrıca uzun yarı ömrü, yüksek enerjisi ve radyasyon miktarı nedeniyle de ideal bir radyofarmasötik değildir. Bu nedenle günümüzde Ga-67 sitrat yerini daha yüksek kalitede görüntü elde edilebilen diğer enfeksiyon görüntüleme ajanlarına bırakmıştır.

Somatostatin reseptör sintigrafisi de oftalmopati aktivitesinin gösterilmesi için araştırılmış diğer bir görüntüleme yöntemidir. Orbital fibroblastlar somatostatin reseptörü içerirler. Graves oftalmopati hastalarda orbital fibroblastlardaki somatostatin reseptör miktarının arttığı gösterilmiştir [52]. Somatostatin reseptörlerini görüntülemeye birçok farklı radyofarmasötik kullanılmıştır. Postema ve arkadaşlarının Indium-111 (In-111) ile bağlı oktreotid (In-111-DTPA-D-Phe1-oktreotid; octreoscan) ile yaptıkları çalışmada orbital In-111 oktreotid tutulumu ile CAS skoru arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [53]. Benzer şekilde, Diaz ve arkadaşları In-111 oktreotid ile yaptıkları çalışmada aktif oftalmopati hastalarda orbital aktivite tutulumunun klinik olarak inaktif hastalar ile kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunduğunu bildirmiştir [54]. Kahaly ve arkadaşlarının Graves oftalmopati hastalarda In-111 oktreotid tutulumunu araştırdığı çalışmada, Graves oftalmopati hastaların kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat fazla aktivite tutulumu gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada aktif hastalık görülen hastalarda aktivite tutulumunun daha fazla olduğu, ve steroid tedavisi sonrası aktivite tutulumunun azaldığı bildirilmiştir [55]. Colao ve arkadaşlarının steroid tedavisi uygulanan Graves oftalmopati hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde In-111

oktreotidin etkinliğinin araştırdıkları çalışmalarında hastaların tedavi sonrası görüntülerinde orbita In-111 oktreotid tutulumunun tedavi öncesi grntlere kıyasla belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir [56]. Burggasser ve arkadaşları ise Graves oftalmopatisi aktivitesinin değerlendirilmesinde Teknesyum-99m (Tc-99m) bağlı P829'un etkinliğini araştırmış, aktif oftalmopatili hastalarda orbital aktivite tutulumunun inaktif oftalmopatili hastalara kıyasla artmış olduğunu göstermişlerdir [57]. Galuska ve arkadaşları orbita Tc-99m depreotid, Tc-99m-DTPA tutulumu ile MR ve CAS skorunu karşılaştırmış, her iki radyofarmasötiğin de MR grntleme ile ilişkili olduğunu, ancak CAS skoru ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir [58]. Kainz ve arkadaşları Graves oftalmopatili hastalarda Tc-99m HYNIC TOC sintigrafisi görüntülerini CT veya MR görüntüleri ile birleştirerek değerlendirmiş, orbital tutulum olarak değerlendirilen somatostatin reseptör tutulumunun aslında büyük oranda lakrimal bez ve retronazal alandaki aktivite birikiminden kaynaklandığını göstermiştir [59]. Sun ve arkadaşları da Tc-99m HYNIC TOC sintigrafisini orta-ileri oftalmopati bulguları saptanan 14 Graves hastasında, retrobulbar radyoterapi sonrası görüntüleri tedavi öncesi alınan octreoscan görüntüleri ile karşılaştırmış, tedaviye yanıt veren 8 hastada orbital/oksipital HYNIC TOC tutulum oranının tedaviye yanıt alınamayan 6 hastaya oranla daha yüksek olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Pichler ve arkadaşları PET görüntülemenin rezolüsyon avantajını kullandıkları çalışmalarında, Graves hastalığı dşnlen kemozis ve hipertiroidi saptanan hastalarına Galyum-68 (Ga-68) ile işaretili DOTA NOC PET/BT görüntülemesi uygulamışlar ve sağ inferior orbital rektus kasında MR görüntüleriyle ilişkili soliter aktivite tutulumu gözlemlemişlerdir [60]. Somatostatin reseptör grntlemede kullanılan In-111 oktrotid, somatostatin reseptör grntlemede sıklıkla kullanılan bir radyofarmasötiktir. In-111'in nispeten uzun yarı ömrü (2,8 gün) ve düşük görüntü kalitesi günümüzde somatostatin reseptör grntlemede yerini büyük lde Tc-99m ile işaretili radyopeptidlere (Tc-99m HYNIC TOC, Tc-99m HYNIC TATE, Tc-99m HYNIC NOC gibi) ve Ga-68 ile işaretili radyopeptidlere (Ga-68 DOTA TOC, Ga-68 DOTA TATE, Ga-68 DOTA NOC gibi) bırakmıştır. Bunlar arasında özellikle Ga-68 ile işaretili olanlar PET grntleme imkanı sayesinde üstün görüntü kalitesi sunmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Oftalmopati hastalarında octreoscan, özgüllüğünün düşük olması, Graves oftalmopatisini diğer orbital enflamatuar hastalıklardan, hatta orbital lenfoma veya menenjiomadan ayırt edememesi nedeniyle tercih edilmemektedir [61]. Özellikle ayırıcı tanı gerekliliğinde veya optik sinir

kompresyonu düşünölen hastalarda orbitaya yönelik BT ve/veya MR görüntöleme tercih edilmektedir. Bununla birlikte, antienflamatuvar tedavi düşünölen hastalarda tedavi yanıtının değeriendirilmesinde veya tedaviden fayda görecek hastaların seçilmesinde faydalı olabileceğı düşünölmektedir [62].

Kuo ve arkadaşları ilk defa 2006 yılında Graves oftalmopati hastada FDG PET/BT ile ekstraoküler kaslardaki enflamasyonun görüntölenebileceğinin göstermişlerdir [63]. MR görüntöleme ile sol inferior rektus kasında izole genişleme ve sinyal artışının saptandığı Graves hastasında FDG PET/BT görüntölemede sol inferior rektus kasında ve sol medial rektus kasında asimetrik aktivite artışı gözlemlemişlerdir. FDG PET/BT görüntöleme ile MR görüntölemede saptanamayan kas tutulumunun gösterilmesi, bir metabolik görüntöleme yöntemi olan FDG PET/BT'nin enflamasyonun erken safhalarında MR görüntölemeden daha hassas olabileceğinin düşöndürmüştür.

2.6. Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG PET)

Florodeoksiglukoz (FDG), kimyasal adıyla 2-deoksi-2-(¹⁸F)floro-D-glukoz, glukoz molekülünün 2. karbon atomunda bulunan hidroksil grubu yerine Flor-18 (F-18)'in bağlandığı bir radyofarmasötiktir (Şekil-4). F-18 pozitron (β^+) ışıması yapar ve yarı ömrü 109,7 dakikadır. FDG bir glukoz analogudur ve normal glukoz molekülü gibi transmembran glukoz taşıyıcıları (GLUT) yardımı ile hücre içine girerek heksokinaz enzimi ile fosforillenir. Fosforillenerek aktive olan normal glukoz molekülü glikoliz yoluna girerken FDG glikolize girmez ve hücre içinde kalır (Şekil-4). Tümör hücreleri gibi metabolizması diğer vücut hücrelerinden fazla olan hücrelerde FDG yoğun olarak tutulur. Bu nedenle tümör görüntölemede FDG sıklıkla kullanılan bir PET ajanıdır [64]. İntravenöz enjeksiyon sonrası FDG tüm vücuda hızla yayılır ve hücre içine girerek fosforile olur. FDG hücre içine girip tutuldukça arkaplan aktivitesi de hızla azalır. Atılımı esas olarak üriner yolla olur, ancak az miktarda da olsa, barsaklardan da atılımı olur. Enjeksiyon sonrası ideal görüntölemeye başlama süresi 40-60. dakikalardır. Serum glukoz düzeyi, serum insülin miktarı gibi birçok parametre FDG'nin hücre içine girişini, dağılımını ve atılımını etkiler [64].

FDG PET sıklıkla tümör görüntöleme ajanı olarak kullanılmakla birlikte enflamatuvar hastalıkların görüntölemesinde de etkilidir. Aktive olmuş enflamasyon

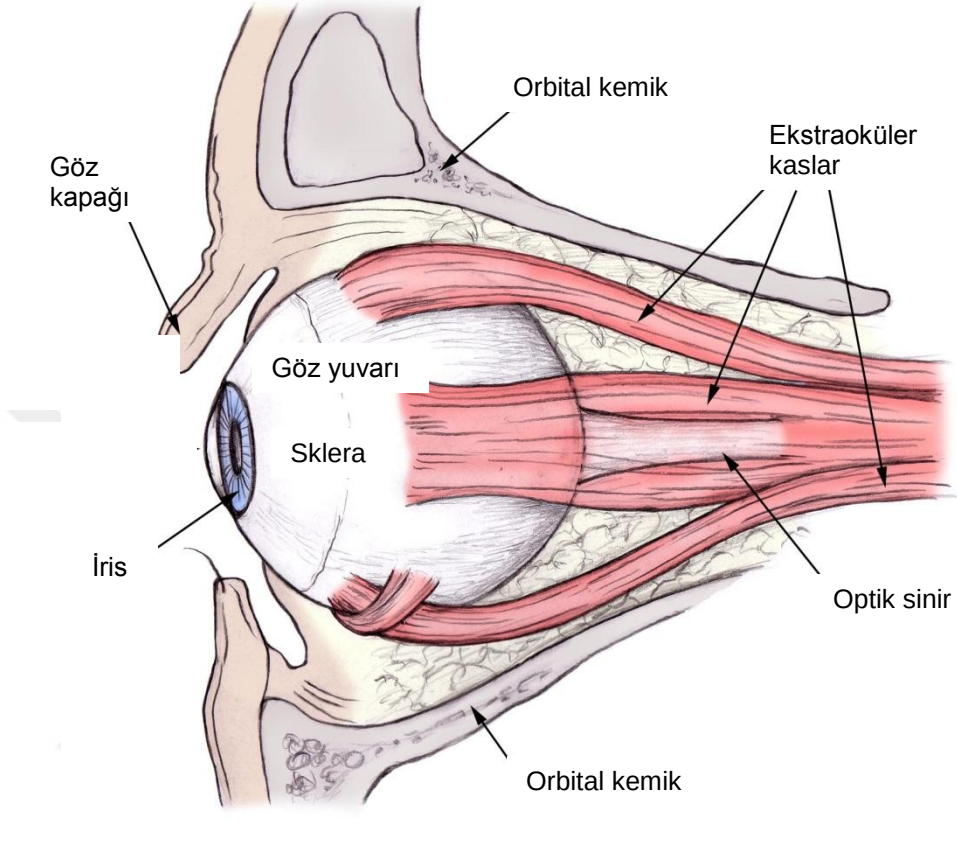
hücrelerinde glukoz kullanımı artar, bu nedenle enflamasyon hücrelerinde FDG tutulumu da artmış olarak saptanır. Tümör hücrelerinin aksine enflamasyon hücrelerinde FDG tutulumu serum glukoz düzeyinden bağımsızdır [65]. FDG PET, sarkoidoz, vaskülit, enflamatuvar barsak hastalığı, artrit, ateroskleroz, kronik osteomyelit, diyabetik ayak, nedeni bilinmeyen ateş, protez enfeksiyonu, AIDS, damar greft enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve postoperatif enfeksiyonlar gibi birçok farklı hastalıkta hastalığın yayılımının, aktivitesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir [66-69].

2.7. Graves hastalarında FDG PET görüntüleme

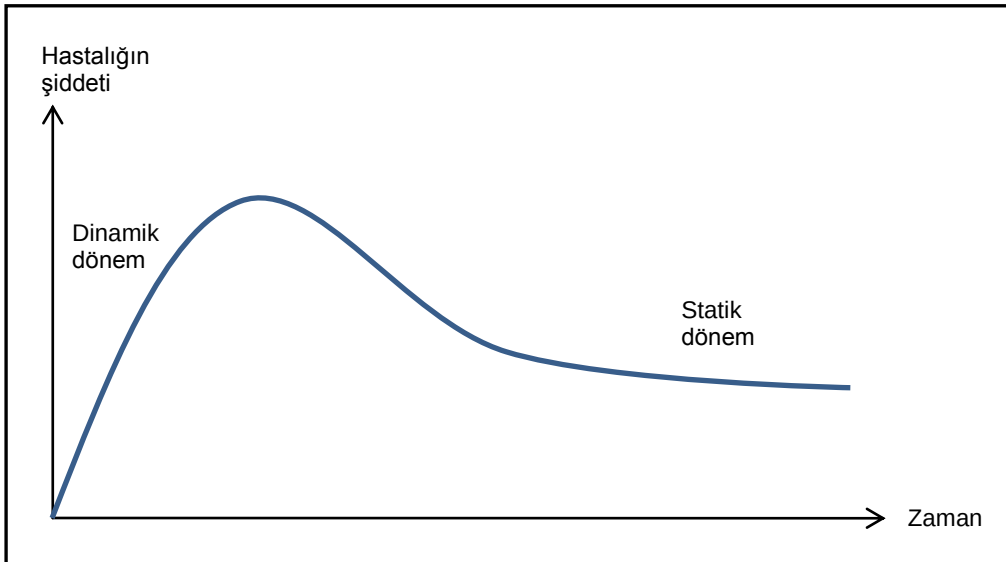
Chen ve arkadaşlarının Graves hastalarında tiroid bezi, timus ve iskelet kası FDG tutulumunu araştırdıkları çalışmalarında, araştırmaya dahil edilen yeni tanılı 20 Graves hastasının 19'unda (%95) iskelet kasında simetrik aktivite tutulumu saptarken, daha önce Graves hastalığı nedeniyle tedavi öyküsü olan ötiroid hastalarda veya sağlıklı bireylerde benzer iskelet kası tutulumu gözlemlenmemiştir [70]. Yeni tanılı Graves hastalarında tutulan başlıca iskelet kasları psoas kası (19/20 hasta, %95) ve rektus abdominis kası (12/20 hasta, %60) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 6 hastada (%30) tiroid bezi tutulumu ve 15 hastada (%75) timus tutulumu olduğu bildirilmiştir. Börner ve arkadaşları çalışmalarında Graves hastalarında tiroid bezi FDG tutulumunun kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu göstermişlerdir [71, 72].

García-Rojas ve arkadaşlarının FDG PET/BT'nin Graves oftalmopatisini saptamada yerini araştırdıkları çalışmalarında, Graves oftalmopatisi 16 hasta ile oftalmopatisi olmayan 35 Graves hastanın FDG PET görüntüleri karşılaştırılmış, oftalmopati grubunda ekstraoküler kas FDG tutulumunun oftalmopatisi olmayan hastalara kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir [73].

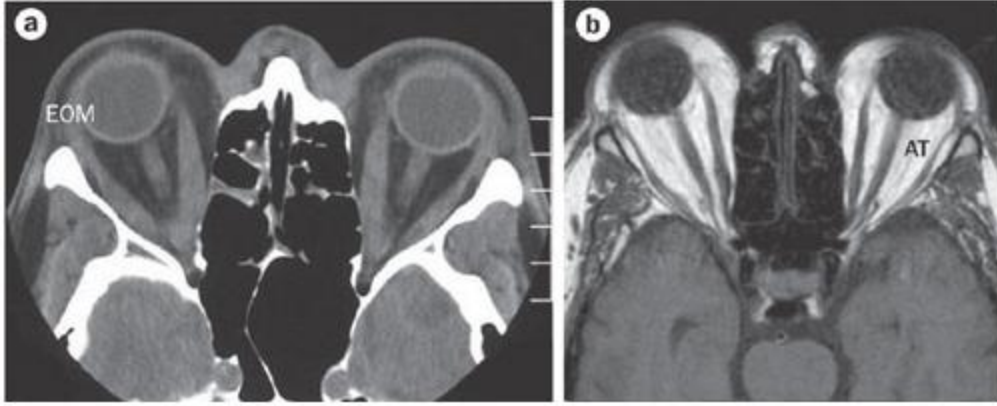
Şekil 1. Orbita anatomisi [74]. Orbita, içinde göz yuvarı, orbital yağ dokusu, ekstraoküler kaslar (medial, lateral, superior ve inferior rektus kasları ile superior ve inferior oblik kaslar) ve bunları besleyen önemli nörovasküler yapılar içeren piramid şekilli kemik yapıya verilen isimdir.



Şekil 2. Rundle eğrisi [75]. Graves oftalmopatisi başlangıçta bulgu ve semptomlarının hızlı olarak arttığı bir dinamik dönem içerir; hastalık zirve noktasına ulaşır ve daha sonra hastalığın bir miktar iyileşme gösterdiği, ancak tamamen iyileşmediği statik bir plato eğrisi çizer.



Şekil 3. Graves oftalmopati hastanın BT (a) ve MR (b) görüntüleri. BT görüntüsünde ekstraoküler kaslarda (EOM) genişleme dikkati çekerken MR görüntüsünde artmış intraorbital yağ dokusu (AT) izlenmektedir [76].



Tablo 1. Klinik aktivite skorlaması (CAS) [17]

- Spontan retrobulbar ağrı (1 puan)
- Aşağı veya yukarı bakış ile ağrı (1 puan)
- Gözkapaklarında kızarıklık (1 puan)
- Konjunktivada kızarıklık (1 puan)
- Gözkapaklarında şişlik (1 puan)
- Karunküla ve/veya plikalarda enflamasyon (1 puan)
- Konjunktival ödem (1 puan)

CAS skorunun $\geq 3/7$ olması aktif Graves oftalmopati göstergesidir.

Tablo 2. Oftalmopati şiddetinin ölçümü [17]

- Gözkapağı aralığı mesafesi (mm)
- Gözkapaklarında şişlik (yok/orta/ciddi)
- Gözkapaklarında kızarıklık (yok/var)
- Konjunktivalarda kızarıklık (yok/var)
- Konjunktival ödem (yok/var)
- Karunküla veya plikalarda enflamasyon (var/yok)
- Egzoftalmus (Hertel egzoftalomometresi ile ölçüm)
- Subjektif diplopi skoru (0=diplopi yok, 1=intermitan, 2=sabit olmayan, 3=sabit)
- Göz kası tutulumu
- Korneal tutulum (yok/noktasal keratopati/ülser)
- Optik sinir tutulumu

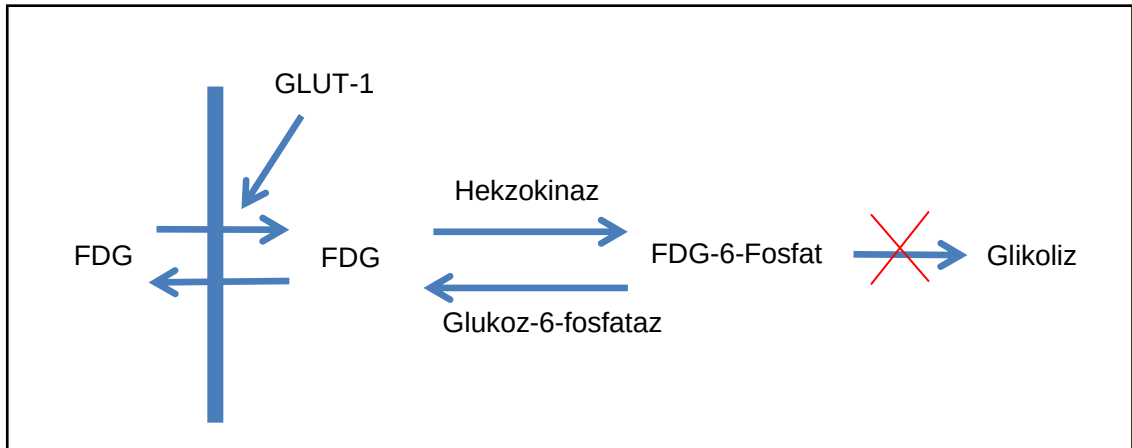
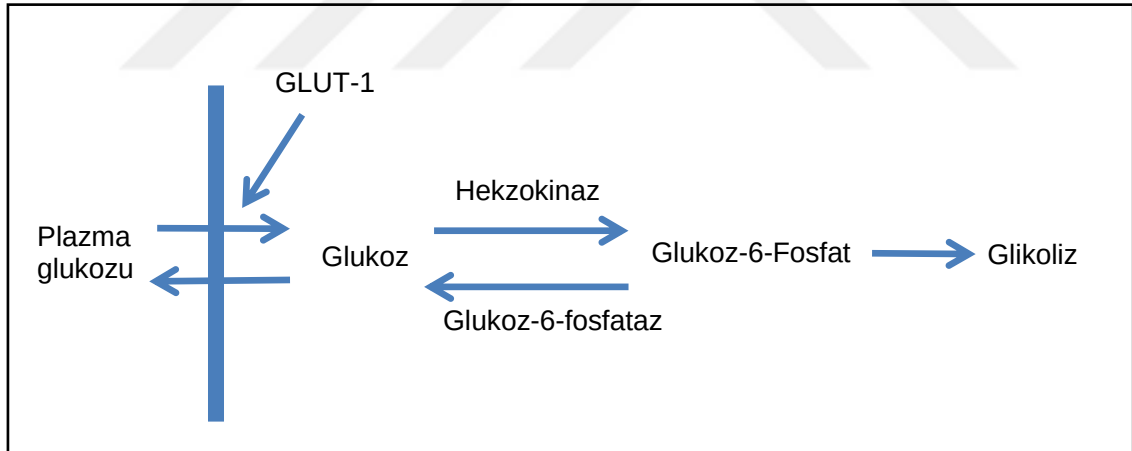
Tablo 3. Graves oftalmopati şiddet sınıflandırması (EUGOGO'nun tavsiye ettiği sınıflandırma) [17]

- 1. Görmeyi tehdit eden oftalmopati:** Distiroid optik nöropati ve/veya korneal hasar varlığı
- 2. Orta-ağır oftalmopati:** Görmeyi tehdit etmeyen; ancak immunsupresyon (aktif hastalık varlığında) veya cerrahi girişimin (inaktif hastalık varlığında) risklerini almayı gerektirecek derecede günlük hayatın ciddi şekilde etkilendiği hastalar. Genelde bu bulguların bir veya birkaçı görülür: Gözkapağı retraksiyonu ≥ 2 mm, orta-ağır derecede yumuşak doku tutulumu, egzoftalmus normal ırk ve cinsin boyutlarına göre ≥ 3 mm, diplopi varlığı (sabit olmayan veya sabit)
- 3. Hafif oftalmopati:** İmmunsupresyon veya cerrahi girişimin risklerini almaya değmeyecek düzeyde, oftalmopatinin günlük hayata sadece hafif düzeyde etki ettiği hastalar. Genelde bu bulguların bir veya birkaçı görülür: Minör göz kapağı retraksiyonu (< 2 mm), hafif yumuşak doku tutulumu, egzoftalmus normal ırk ve cinsin boyutlarına göre < 3 mm, geçici diplopi veya diplopinin olmaması, lubrikantlara cevap veren korneal tutulum

Tablo 4. Graves oftalmopatisinde görülebilen MR ve CT görüntüleme bulguları [39]

- Çoğunlukla bilateral proptoz
- Artmış intra- ve ekstrakonal yağ miktarı
 - Medial orbita duvarında eğrilik
 - Intrakonal yağ dokusunun superior orbital fissürden prolapsı
 - Orbital yağ yoğunluğunun artması
- Ekstraoküler kaslarda genişleme
 - Mekik şeklinde kalınlaşma
 - Orbital rektus kaslarının etkilenmesi (inferior >medial>superior rektus)
 - Ödem
 - Lipomatöz, fibröz değişiklikler
- Orbita apeksinde optik sinirin sıkışması (kompresif distiroid optik nöropati)

Şekil 4. FDG'nin hücre içine girişi [64]



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka seçimi

Prospektif olarak planlanan çalışmamız İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na riayet edildi. Çalışmamıza 31 Graves hastası, 17 kontrol grubu olmak üzere toplam 48 vaka dahil edildi. Hasta grubu daha önce radyoiyot tedavisi uygulanmamış, hipertiroidi şikayeti ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı radyoiyot polikliniğine başvuran ve Graves hastalığı tanısı alarak radyoiyot tedavisi planlanan 18 yaşından büyük erişkin hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 36 ± 9 , kadın:erkek oranı 20:11 olarak bulundu (Tablo-5). Kontrol grubu ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT ünitesine epilepsi tanısı ile kraniyal PET/BT çekimi için başvuran, hipertiroidi veya egzoftalmi öyküsü bulunmayan, serum TSH düzeyi normal saptanan ötiroid durumdaki 17 vakadan oluşmakta olup yaş ortalaması 32 ± 19 , kadın:erkek oranı 8:9 olarak saptandı.

Hastaların ilk tanı anından itibaren polikliniğimize başvuru süresi ortalama 26 aydı (aralık: 0-180). Polikliniğimizde ilk defa tanı alan 2 hasta haricinde tüm hastalarda daha önceden antitiroid ilaç tedavisi (Propiltiourasil veya Metimazol) öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların hiçbirine daha önce radyoiyot tedavisi veya tiroidektomi operasyonu uygulanmamış, oftalmopati nedeniyle de herhangi bir tedavi veya girişimde bulunulmamıştı. Toplam 15 hastada sigara kullanma öyküsü bulunmaktaydı (ortalama 12,8 paket/yıl sigara kullanımı). Hasta grubundan tedavi öncesi venöz kan örneği alınarak serumda tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3 [fT3], serbest T4 [fT4]), tiroid otoantikorları (anti-tiroglobulin antikor [anti-Tg], anti-tiroid peroksidaz antikor [anti-TPO], TRAB miktarı tayini yapıldı. Tüm hastalara Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisi, İyot-131 (I-131) tiroid uptake testi, tiroid ultrasonografisi uygulandı. Ayrıca radyoiyot tedavisi öncesi tüm hastalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Graves hastalığı göz tutulumu açısından tetkik edildi ve

EUGOGO çalışma grubunun Graves oftalmopati hastalar için tavsiye ettiği ölçümler yapıldı. Hastalara Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT ünitesinde tedavi öncesi kraniyal FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı. Toplam 21 hastaya radyoiyot tedavisi sonrası ikinci PET/BT çekimi uygulandı. Geri kalan 10 hastaya ise sadece tedavi öncesi PET/BT çekimi uygulandı. Tedavi öncesi PET/BT çekimi yapıp radyoiyot tedavisine yönlendirilen toplam 5 hasta radyoiyot tedavisini kabul etmedi. Bu hastalara tedavi sonrası 2. PET/BT görüntülemesi de yapılmadı (Tablo-6).

3.2. Radyoiyot tedavisi

Toplam 26 Graves hastasına Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda radyoiyot tedavisi uygulandı. Hastalara tedavi öncesi yapılan tiroid ultrasonu ile tiroid bezi hacmi ölçüldü. Tiroid bezi büyüklüğü, tiroid fonksiyon testleri, tiroid glandı I-131 uptake'i, hastanın yaşı, kilosu, oftalmopatinin varlığı göz önüne alınarak hastaya 10 veya 15 mCi radyoiyot verilmesi kararlaştırıldı. Tüm hastalar tedavi öncesi tedavi hakkında bilgilendirildi ve tedavi sonrası uygulamaları gereken tedbirler hakkında ayrıntılı bilgi verildi.

Radyoiyot tedavisi uygulanan hastalar tedavi sonrası ilk 6 ay boyunca aylık poliklinik kontrolüne çağırıldı ve tiroid fonksiyon testleri (TSH, fT3, fT4) tekrarlandı. TSH yükselmesi saptanan ve radyoiyot sonrası hipotiroidi gelişen hastalara L-Tiroksin sodyum replasmanı başlandı. TSH baskılı, fT3 ve fT4 yüksekliği saptanan ve hipertiroidisi devam eden hastalara antitiroid ilaç tedavisi (Propiltiourasil veya Metimazol) verildi. Radyoiyot tedavisi sonrası hastalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilerek tedavi sonrası kontrol göz muayenesi yapıldı.

3.3. PET/BT Görüntüleme

F-18 FDG PET/BT görüntülemesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET ünitesinde yüksek rezolüsyonlu PET cihazı ve entegre altı kesitli multidetektör BT cihazı (Siemens Biograph 6 LSO HI-RES PET/CT, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara FDG enjeksiyonu öncesi minimum 4 saat açlık

önerildi. Enjeksiyon öncesi parmaktan alınan kan örneği ile serum kan şekeri ölçümü yapıldı ve açlık kan şekeri 120 mg/dl sınırının altında olan hastalara 10 mCi (370 MBq) FDG enjeksiyonu intravenöz olarak yapıldı. Enjeksiyon öncesi oral veya intravenöz kontrast ya da premedikasyon uygulanmadı. Hastalar enjeksiyon sonrası görsel uyarılardan uzak durması ve göz kaslarının minimum kullanımının sağlanması için karanlık bir odada bekletildi. Enjeksiyondan 60-90 dakika sonra hastalara kraniyal PET/BT görüntüleme yapıldı. PET/BT cihazında hastalar prone pozisyonda sabit yatırılarak önce verteksten kafa tabanına kadar 4 mm kesit kalınlığında ve 0.55 pitch ile BT görüntüleme yapıldı. BT görüntüleri 512x512 piksel matriks kullanılarak alındı. BT görüntülerinden sonra üç boyutlu PET görüntüleme hasta yatakta aynı pozisyonda yatarken verteksten kafa tabanına kadar BT görüntüleme ile aynı aksiyel aralıkta 10 dakikalık tek yatak görüntü alınarak tamamlandı. PET datası 168x168 piksel matriks kullanarak 3 mm kesit kalınlığı kullanılarak alındı. BT bazlı atenüasyon düzeltme emisyon görüntüleri kullanılarak yapıldı. PET görüntülerinin rekonstrüksiyonu iteratif olarak yapıldı. Görüntüleme tamamlandıktan sonra transaksiyel, koronal, sagittal planlarda rekonstrükte edilmiş atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntüleri, BT görüntüleri ve eşleşmiş PET ve BT görüntülerinin füzyon görüntüsü ile maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri elde edildi.

3.4. Görüntülerin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 48 vakanın toplam 69 PET/BT görüntüsü değerlendirildi. Alınan PET/BT görüntülerinin koronal ve transaksiyel BT görüntüleri kullanılarak medial, lateral, superior ve inferior rektus kaslarının kalınlığı ölçüldü. Kasların uzanımları nedeniyle ölçüm doğruluğunu artırmak için superior ve inferior rektus kaslarının her iki boyutu (x ve y eksen) koronal kesitler kullanılarak ölçülürken, medial ve lateral rektus kaslarının x eksen boyutu koronal kesitlerde, y eksen boyutu ise transaksiyel kesitlerde ölçüldü (Şekil 5a ve 5b). Rektus kası kesitinin alanı elips alan formülü ($A=\pi.r_1.r_2$) kullanılarak $A=\pi.(x/2).(y/2)$ olarak hesaplandı. Daha sonra eşleşmiş PET ve BT füzyon görüntüleri kullanılarak her bir rektus kasına ait maksimum Standart Uptake Değeri (SUVmaks) ölçüldü. Graves hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen her bir rektus kasına ait SUVmaks değeri ile kontrol

grubunun PET/BT görüntülerinden elde edilen rektus kaslarının SUVmaks değerleri karşılaştırıldı. Daha sonra hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen her bir rektus kasına ait SUVmaks değeri ile kas kesitinin alanı karşılaştırması yapıldı. Aynı şekilde, vaka grubunun da PET/BT görüntülerinden elde edilen her bir rektus kasına ait SUVmaks değeri ile kas kesitinin alanı karşılaştırması yapıldı. Son olarak tedavi sonrası PET/BT görüntüleri alınan hasta grubunda tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen veriler ile tedavi sonrası PET/BT verileri karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

Hasta ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi (nonparametrik bağımsız t-testi) uygulandı. Tedavi sonrası PET/BT görüntülemesi yapılan hasta grubunda tedavi öncesi veriler ile tedavi sonrası verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi (nonparametrik bağımlı t-testi) uygulandı. Her iki testte de anlamlı değer $p<0,05$ olarak alındı. PET görüntüleri ile BT görüntülerinin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler istatistik yazılım programı kullanılarak (IBM SPSS Statistics version 20) yapıldı.

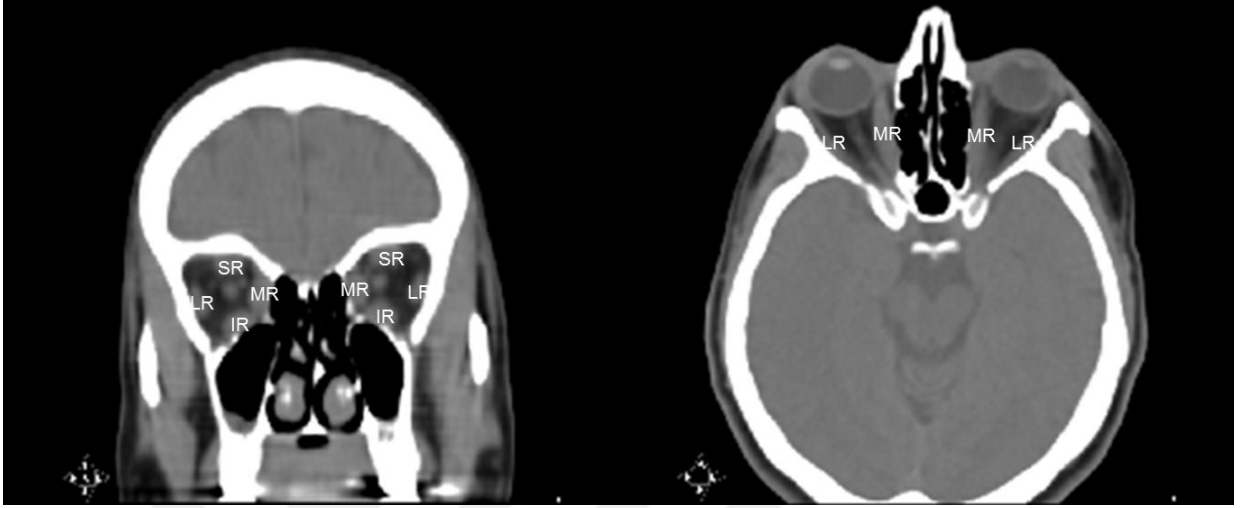
Tablo 5. Vakaların yaş-cinsiyet dağılımı

Genel bilgiler	Graves hastaları	Kontrol grubu
Hasta sayısı	31	17
Kadın	20	8
Erkek	11	9
Yaş (ortalama, aralık)	36±9	32±19

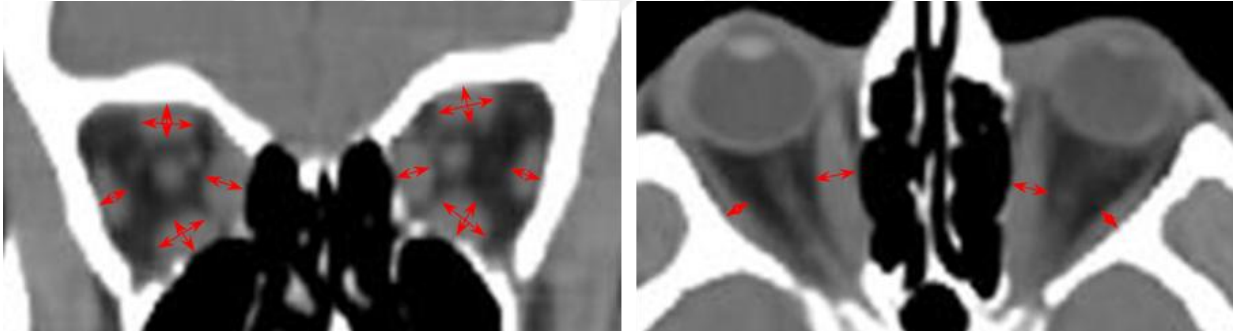
Tablo 6. Hasta grubunun dağılımı

Hasta no	Yaşı	Cinsiyeti	Tedavi öncesi PET/BT	Radyoilyot tedavisi	Tedavi sonrası PET/BT
1	54	K	+	+	+
2	31	E	+	+	+
3	38	K	+	+	+
4	24	K	+	+	+
5	33	K	+	+	+
6	37	K	+	+	+
7	43	K	+	+	+
8	51	K	+	+	+
9	45	K	+	+	+
10	30	K	+	+	+
11	57	K	+	+	+
12	41	K	+	+	+
13	25	K	+	+	+
14	25	K	+	+	+
15	31	E	+	+	+
16	32	E	+	+	+
17	21	K	+	+	+
18	36	E	+	+	+
19	53	K	+	+	+
20	40	E	+	+	+
21	32	K	+	+	+
22	40	E	+	+	-
23	40	K	+	-	-
24	29	E	+	+	-
25	34	K	+	+	-
26	46	E	+	+	-
27	40	E	+	-	-
28	32	K	+	+	-
29	27	E	+	-	-
30	35	E	+	-	-
31	27	K	+	-	-

Şekil 5a. Kraniyal BT görüntülemelerde koronal ve transaksiyal kesitlerde orbital rektus kaslarının yerleşimi. SR: süperior rektus, MR: medial rektus, IR: inferior rektus, LR: lateral rektus



Şekil 5b. Kraniyal BT görüntüleri kullanılarak orbital rektus kaslarının boyutlarının ölçümü



4. BULGULAR

4.1. Graves hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için $7,8 \pm 4,0$, sağ lateral rektus kası için $7,9 \pm 3,1$, sağ superior rektus kası için $7,5 \pm 3,5$, sağ inferior rektus kası için $8,7 \pm 4,2$ olarak; sol medial rektus kası için $7,6 \pm 3,0$, sol lateral rektus kası için $7,8 \pm 3,6$, sol superior rektus kası için $7,1 \pm 3,4$, sol inferior rektus kası için ise $9,1 \pm 4,5$ olarak bulundu (Tablo-7). Kontrol grubunda ise ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için $5,3 \pm 2,7$, sağ lateral rektus kası için $5,4 \pm 2,8$, sağ superior rektus kası için $4,8 \pm 2,7$, sağ inferior rektus kası için $6,2 \pm 2,6$ olarak; sol medial rektus kası için $6,2 \pm 3,0$, sol lateral rektus kası için $4,8 \pm 2,6$, sol superior rektus kası için $4,4 \pm 2,4$, sol inferior rektus kası için $6,0 \pm 3,3$ olarak bulundu (Tablo-7). Bu sonuçlara göre Graves hasta grubuna ait orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri kontrol grubuna kıyasla artmış durumdadır (Şekil 6a ve 6b). Bu artış, sağ medial rektus kası ($p=0,048$), sağ lateral rektus kası ($p=0,020$), sağ superior rektus kası ($p=0,014$), sol lateral rektus kası ($p=0,004$), sol superior rektus kası ($p=0,011$) ve sol inferior rektus kasında ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil-7). Bununla beraber bu iki grubun karşılaştırılmasında sağ inferior rektus kası ($p=0,052$) ve sol medial rektus kasında ($p=0,182$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Graves hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntüleri alınarak her bir orbital rektus kası için ortalama SUVmaks değeri hesaplandığında, inferior rektus kasının her iki orbitada da en yüksek SUVmaks değerine sahip olduğu gözlemlendi (Şekil-7). Kontrol grubunun kendi içinde aynı karşılaştırma yapıldığında, inferior rektus kası sağ orbitada en yüksek SUVmaks değerine sahip olarak bulundu. Sol orbitada ise inferior rektus kası medial rektus kasının ardından ikinci en yüksek SUVmaks değerine sahipti.

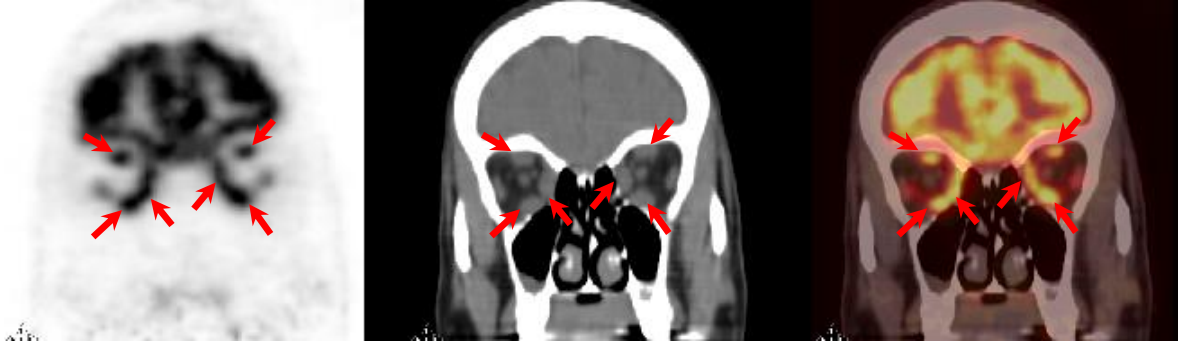
Graves hasta grubunda her bir rektus kasının alanı ile SUVmaks değerinin korelasyon analizi yapıldığında, sadece sağ superior rektus kası ($p=0,033$) ile sol medial rektus kası ($p=0,010$) ve sol lateral rektus kası ($p=0,011$) arasında pozitif korelasyon

saptandı. Graves hasta grubunda sağ medial, sağ lateral ve sağ inferior rektus kasları ile sol superior ve inferior rektus kasları SUVmaks değerleri ile kas alanları arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil-8). Kontrol grubunda ise SUVmaks değeri ve kas alanı arasında korelasyon sadece sağ medial rektus kası ($p<0,033$) ve sol lateral rektus kası ($p<0,007$) arasında bulundu. Kontrol grubunda diğer tüm orbital rektus kaslarında (sağ lateral, superior ve inferior rektus kasları ile sol medial, superior ve inferior rektus kasları) arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil-9).

Tablo 7. Graves hasta grubunun tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri ile kontrol grubunun orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, IR: inferior rektus kası)

Çalışma grupları	Sağ MR SUVmaks	Sağ LR SUVmaks	Sağ SR SUVmaks	Sağ İR SUVmaks	Sol MR SUVmaks	Sol LR SUVmaks	Sol SR SUVmaks	Sol IR SUVmaks
Graves grubu	7,8±4,0	7,9±3,2	7,5±3,5	8,7±4,2	7,6±3,0	7,8±3,6	7,1±3,4	9,2±4,5
Ktrol grubu	5,3±2,7	5,4±2,8	4,8±2,7	6,2±2,6	6,2±3,0	4,8±2,6	4,4±2,4	6,0±3,3

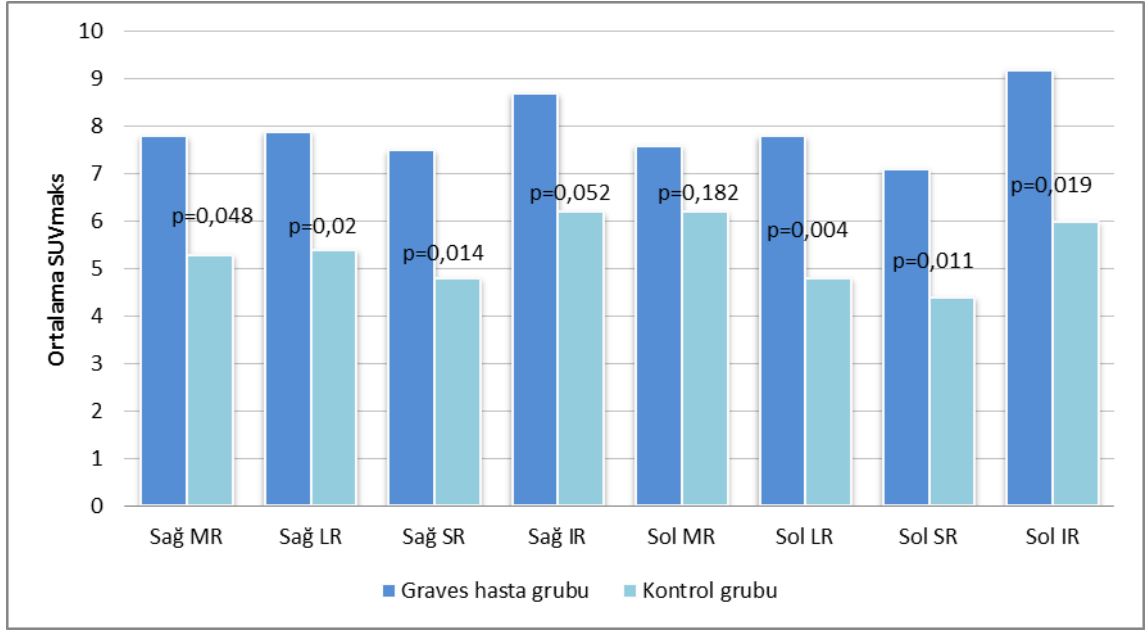
Şekil 6a. Graves hastasının PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüsü. Hastada bilateral medial, superior ve inferior orbital rektus kaslarında artmış FDG tutulumu izlenirken (ok) bilateral lateral rektus kasında diğerlerine oranla daha az FDG tutulumu saptandı.



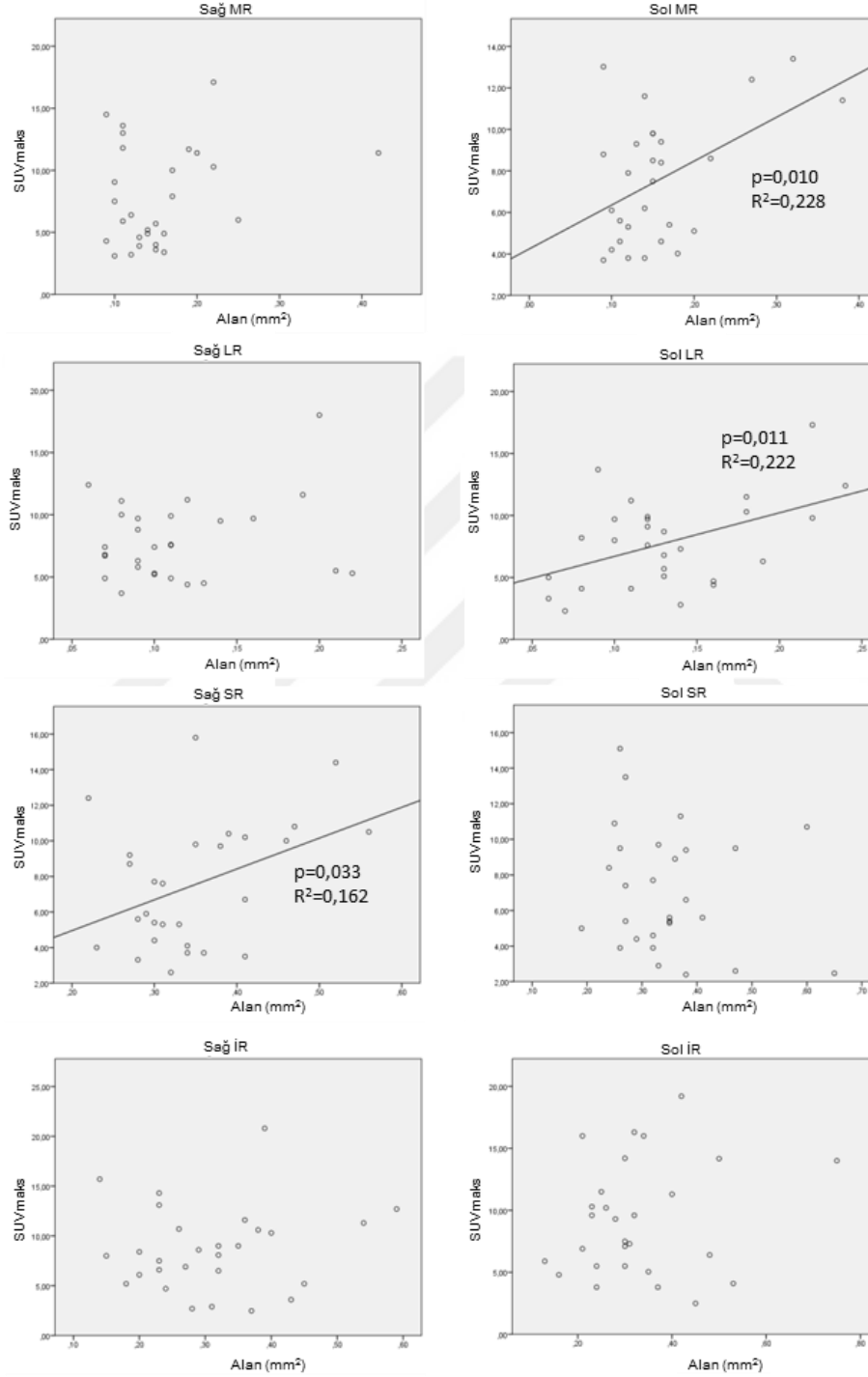
Şekil 6b. Kontrol grubundan bir vakanın PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüsü. Orbital rektus kaslarının FDG tutulumu genel olarak azalmış olarak izlenmekle birlikte, en yüksek FDG tutulumu medial rektus kaslarında saptandı.



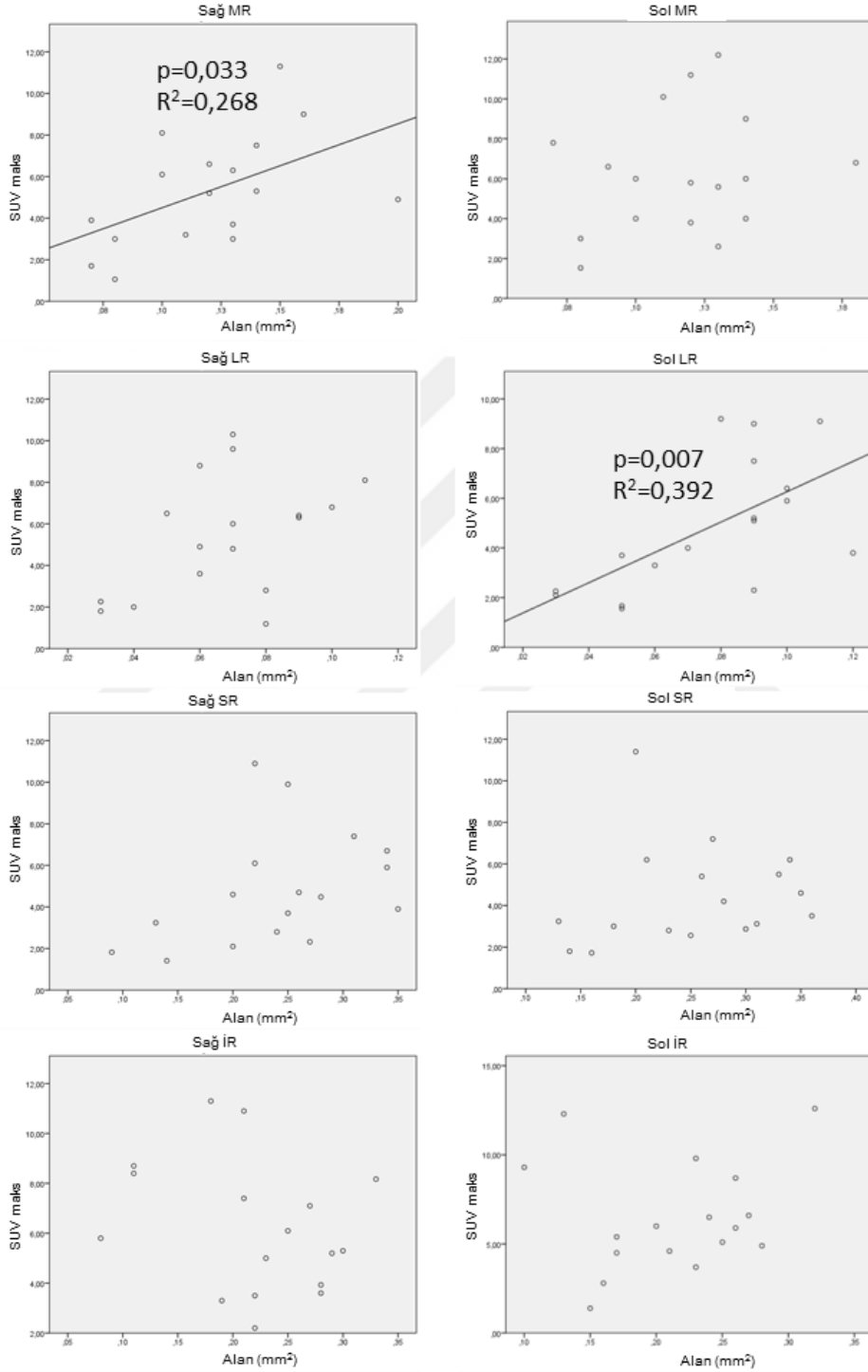
Şekil 7. Graves hasta grubunda tedavi öncesi PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kası SUVmaks değeri ile kontrol grubunun PET/BT görüntülerinden elde edilen SUVmaks değerlerinin karşılaştırılması. Graves hasta grubunda sağ MR, LR, SR ile sol LR, SR ve IR kaslarına ait SUVmaks değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunun kendi içinde değerlendirilmesinde bilateral olarak en yüksek SUVmaks değeri IR kasında ölçülmüştür. (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, IR: inferior rektus kası)



Şekil 8. Graves hasta grubunda orbital rektus kas alanı ile SUVmaks değeri arasında korelasyon analizi. Pozitif korelasyon sadece sağ SR ($p=0,033$), sol MR ($p=0,010$) ve sol LR ($p=0,011$) arasında bulundu. Diğer orbital rektus kasları (sağ MR, sağ LR, sağ İR, sol SR, sol İR) arasında korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)



Şekil 9. Kontrol grubunda orbital rektus kas alanı ile SUVmaks değeri arasında korelasyon analizi. Pozitif korelasyon sadece sağ MR ($p=0,033$) ve sol LR ($p=0,007$) arasında bulundu. Diğer orbital rektus kasları (sağ LR, sağ SR, sağ İR, sol MR, sol SR, sol İR) arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)



4.2. Graves hasta grubunun radyoiyot tedavisi ve radyoiyot tedavi sonrası karşılaştırılması

Toplam 21 hastaya radyoiyot tedavisi öncesi ve sonrası kraniyal FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı. Hastalara ortalama 13,3 mCi (aralık:10-15 mCi) radyoiyot tedavisi uygulandı. Hastaların 10'unda sigara kullanma öyküsü bulunmaktaydı (ortalama: 12,8±9,2 paket.yıl, aralık:0,5-26 paket.yıl). Hastaların 8'inde tedavi öncesi oftalmopati bulguları var idi ve bu hastalara radyoiyot tedavisi steroid ile beraber verildi. Başlangıçta oftalmopati bulguları olan hastaların 4'ünde (%50) sigara anamnezi vardı.

Karşılaştırmaya katılan toplam 21 hastanın radyoiyot tedavisi öncesi PET/BT görüntülerinde orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için 8,1±4,0, sağ lateral rektus kası için 8,4±3,3, sağ superior rektus kası için 7,9±3,5, sağ inferior rektus kası için 9,2±4,2 olarak; sol medial rektus kası için 8,2±2,9, sol lateral rektus kası için 8,4±3,6, sol superior rektus kası için 7,6±3,2, sol inferior rektus kası için ise 10,0±4,6 olarak bulundu. Aynı hastaların radyoiyot tedavisi sonrası PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde ise orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için 10,2±3,3, sağ lateral rektus kası için 10,0±2,5, sağ superior rektus kası için 9,1±3,2, sağ inferior rektus kası için 11,6±3,7 olarak; sol medial rektus kası için 9,9±3,2, sol lateral rektus kası için 10,0±2,8, sol superior rektus kası için 9,3±3,2, sol inferior rektus kası için ise 12,3±3,8 olarak bulundu (Şekil-10).

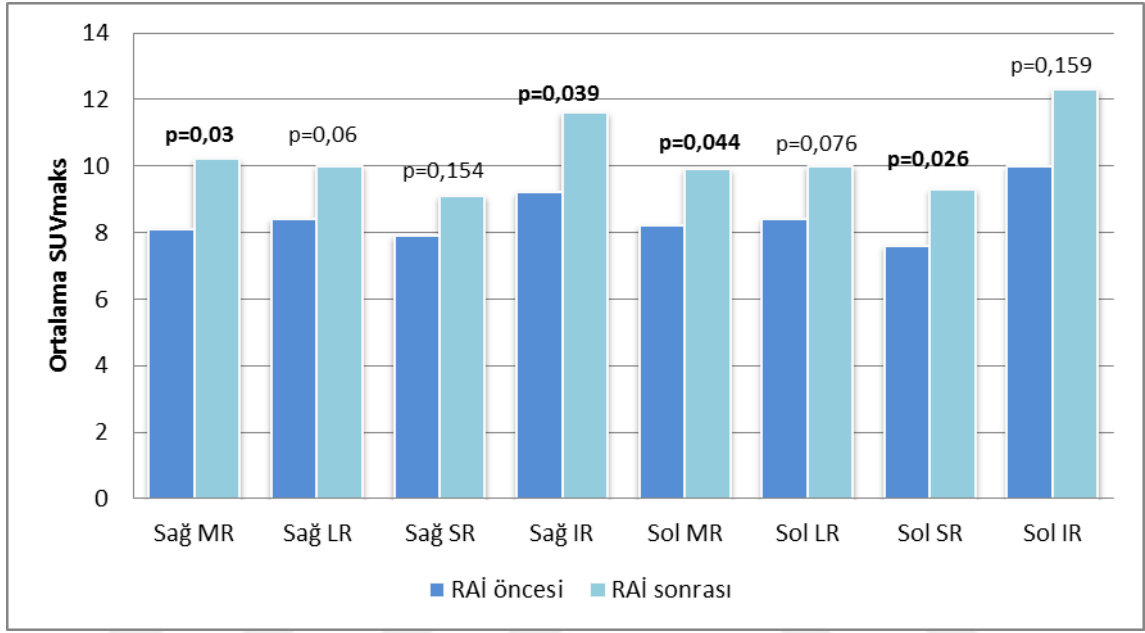
Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında tüm tedavi sonrası SUVmaks değerleri genel olarak artış izlenimi vermekle beraber istatistiksel analize göre sağ medial rektus kası (p=0,03), sağ inferior rektus kası (p=0,039), sol medial rektus kası (p=0,044) ve sol superior rektus kası (p=0,026) SUVmaks değerlerinde anlamlı artış saptanırken; sağ lateral rektus kası (p=0,058), sağ superior rektus kası (p=0,154), sol lateral rektus kası (p=0,076) ve sol inferior rektus kası (p=0,159) SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmemiştir (Şekil-10).

Sadece sigara kullanan hastalar değerlendirildiğinde, sigara kullanan toplam 10 hastanın radyoiyot tedavisi öncesi PET/BT görüntülerinde orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için 9,2±4,5, sağ lateral rektus kası için 9,3±3,0, sağ superior rektus kası için 8,7±3,2, sağ inferior rektus kası için 10,4±4,8

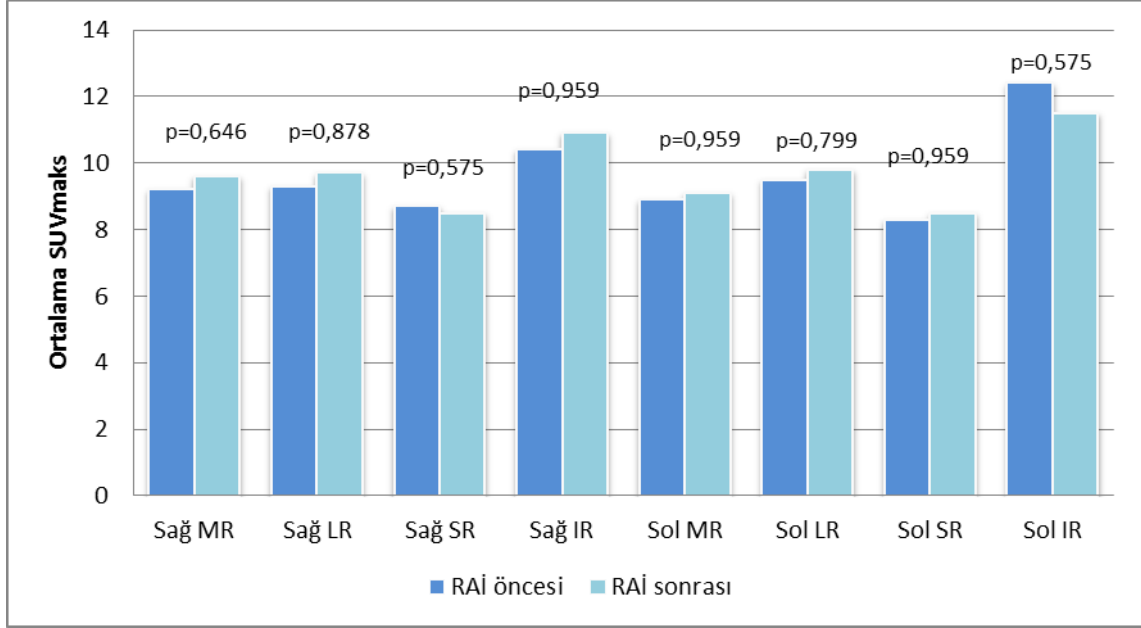
olarak; sol medial rektus kası için $8,9\pm3,3$, sol lateral rektus kası için $9,5\pm3,6$, sol superior rektus kası için $8,3\pm3,5$, sol inferior rektus kası için ise $12,4\pm4,6$ olarak bulundu. Aynı hastaların radyoiyot tedavisi sonrası PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde ise orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için $9,6\pm3,9$, sağ lateral rektus kası için $9,7\pm3,0$, sağ superior rektus kası için $8,5\pm2,9$, sağ inferior rektus kası için $10,9\pm3,7$ olarak; sol medial rektus kası için $9,1\pm3,7$, sol lateral rektus kası için $9,8\pm3,0$, sol superior rektus kası için $8,5\pm3,4$, sol inferior rektus kası için ise $11,5\pm4,2$ olarak bulundu (Şekil-11). Bu sonuçlara göre sigara kullanan hastalarda radyoiyot tedavisi sonrası orbital rektus kaslarının hiçbirinin SUVmaks değerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil-11).

Başlangıçta oftalmopati bulguları olan 8 hasta değerlendirildiğinde, hastaların radyoiyot tedavisi öncesi PET/BT görüntülerinde orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için $7,5\pm3,2$, sağ lateral rektus kası için $8,4\pm3,0$, sağ superior rektus kası için $7,7\pm3,5$, sağ inferior rektus kası için $8,6\pm3,3$ olarak; sol medial rektus kası için $8,2\pm3,2$, sol lateral rektus kası için $8,4\pm3,8$, sol superior rektus kası için $7,7\pm3,2$, sol inferior rektus kası için ise $10,5\pm4,8$ olarak bulundu. Bu hastaların radyoiyot tedavisi sonrası PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde ise orbital rektus kaslarının ortalama SUVmaks değeri sağ medial rektus kası için $10,2\pm2,5$, sağ lateral rektus kası için $9,0\pm2,3$, sağ superior rektus kası için $9,3\pm3,6$, sağ inferior rektus kası için $9,9\pm3,3$ olarak; sol medial rektus kası için $9,1\pm2,3$, sol lateral rektus kası için $9,8\pm2,1$, sol superior rektus kası için $9,3\pm3,1$, sol inferior rektus kası için ise $11,6\pm3,2$ olarak bulundu (Şekil-12). Bu verilerin istatistiksel analizinde orbital rektus kasının hiçbirinde SUVmaks değerlerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla beraber bu hastaların 2'sinde göz muayenesi sonucu oftalmopati bulgularında ilerleme gözlenmiştir.

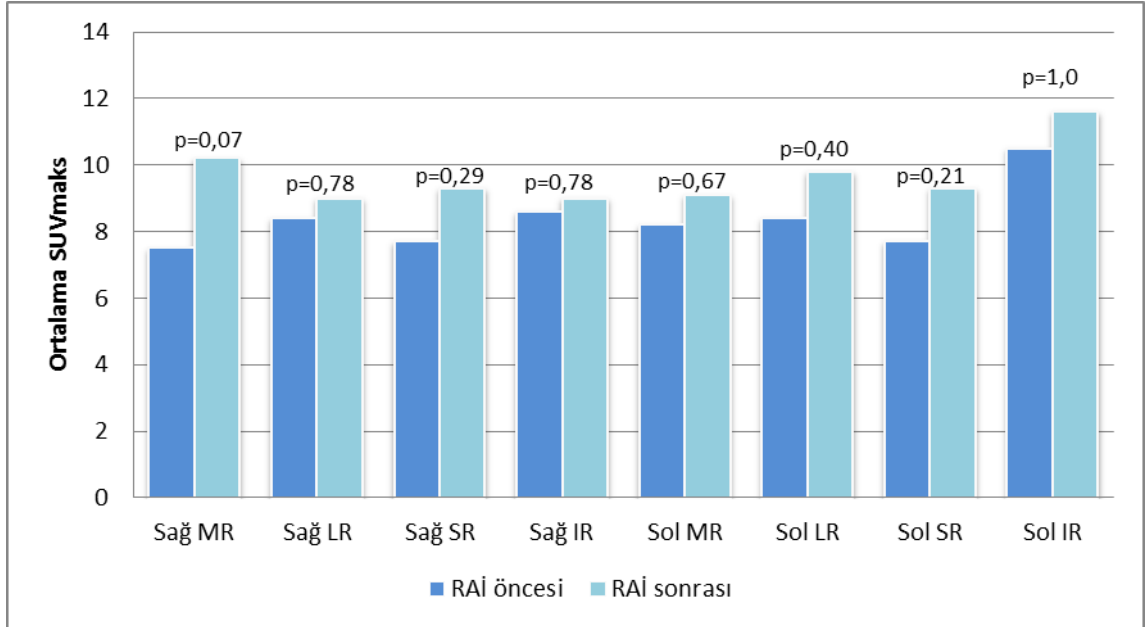
Şekil 10. Radyoiyot tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırmaya katılan toplam 21 Graves hastasının tedavi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri. Sağ MR, sağ İR, sol MR ve sol SR SUVmaks değerlerinde anlamlı artış saptanırken; sağ LR, sağ SR, sol LR ve sol İR SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmemiştir. (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)



Şekil 11. Sigara kullanan Graves hastalarının tedavi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerlerinin karşılaştırılması. Radyoiyot tedavisi sonrası sigara kullanan hastalarda orbital rektus kaslarının hiçbirinin SUVmaks değerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)



Şekil 12. Başlangıçta oftalmopati bulguları olan toplam 8 hastanın radyoiyot tedavisi öncesi PET/BT ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinden elde edilen orbital rektus kaslarına ait ortalama SUVmaks değerleri. Radyoiyot tedavisi sonrası orbital rektus kaslarının hiçbirinin SUVmaks değerinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p>0,05$). (MR: medial rektus kası, LR: lateral rektus kası, SR: superior rektus kası, İR: inferior rektus kası)



5. TARTIŞMA

FDG PET/BT enflamasyon yerinin tespitinde kullanılan etkin bir yöntem olmasına rağmen, yakın zamana kadar orbita kas enflamasyonunu göstermede denenmemiştir. İlk defa Kuo ve arkadaşlarının sundukları vaka bildiriminde FDG PET/BT ile Graves oftalmopati hastalarda ekstraorbital kas enflamasyonunun tespit edilebileceği gösterilmiştir [63]. Sundukları vakada, FDG PET/BT ile sol inferior rektus kasında ve sol medial rektus kasında asimetric FDG artışı gözlemlenmiştir. Aynı hastanın MR görüntülemesinde ise sadece sol inferior rektus kasında izole sinyal artışı saptanmıştır. Sonuçta FDG PET/BT'nin özellikle enflamasyonun erken safhalarında MR görüntülemeden daha hassas olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde daha önce Graves hastalarında orbital kas FDG tutulumunu sağlıklı bireylerle kıyaslayan bir çalışma olmaması nedeniyle, çalışmamızda öncelikle toplam 31 Graves hastasının kraniyal FDG PET/BT görüntüleri kontrol grubundan elde edilen görüntüler ile kıyaslandı. Sonuçta Graves hasta grubunda orbital rektus kaslarının büyük çoğunluğunda (sağ medial, sağ lateral, sağ superior, sol lateral, sol superior ve sol inferior orbital rektus kaslarında) SUVmaks değerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak artış bulundu ($p<0,05$) (Şekil-6). Yalnızca sağ inferior ve sol medial rektus kaslarında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Inferior rektus kasının ise Graves hastalarında her iki orbitada da en yüksek SUVmaks değerine sahip olduğu gözlemlendi. Graves hastalarında ekstraoküler kaslar sıklıkla farklı derecelerde etkilenir. En sık inferior rektus kası tutulurken, onu medial rektus kası izler [77]. Lateral rektus ve superior oblik kaslarının tutulumu ancak ağır vakalarda görülür. Nitekim, diğer ekstraoküler kaslarda tutulum olmadan izole lateral rektus kası tutulumunun saptanması Graves oftalmopatisinden çok miyozit gibi başka hastalıkların varlığını ön planda düşündürür [78]. Bu nedenle çalışmamızda tüm ekstraoküler kaslarda SUVmaks değerinde artış olmaması, hastalığın doğal asimetric tutulum şekli ile ilgili olabilir.

FDG'nin ekstraoküler kaslarda fizyolojik akümüasyonu sadece Graves hastalarında görülmez, normal bireylerde de görülebilir. Nakamura ve arkadaşları 112 baş-boyun kanserli hastaları inceledikleri çalışmalarında tüm hastalarda ekstraoküler kaslarda fizyolojik FDG tutulumu olduğunu bildirmişlerdir [79]. Bununla birlikte Graves hastalarında ekstraoküler kaslar haricindeki diğer iskelet kaslarında, özellikle

psoas kası ve rektus abdominis kasında da FDG tutulum artışı olabileceği Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterilmiştir [70]. Bu çalışmaya katılan yeni tanı 20 Graves hastasının 19'unda asimetrik iskelet kası tutulumu saptanırken, daha önce Graves tanısı ile tedavi alarak ötiroid hale gelen hastalarda benzer kas tutulumu gözlenmemiştir. Ancak çalışmalarına ekstraoküler kasların ölçümünü dahil etmemişlerdir. Çalışmamızda Graves hastalarının ekstraoküler kaslarında izlenen artmış FDG tutulumu, izole orbital enflamasyon göstergesi olmayıp Chen ve arkadaşlarının bildirdikleri, Graves hastalarının iskelet kaslarında genel FDG tutulum artışı nedeniyle olabilir. Bu nedenle, trunkal kasların FDG tutulumu ile orbital kasların FDG tutulumunu kıyaslayan başka çalışmaların yapılmasında yarar vardır.

García-Rojas ve arkadaşlarının Graves oftalmopatisini saptamada FDG PET/BT'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, Graves oftalmopatisi 16 hasta ile oftalmopatisi olmayan 35 Graves hastasının FDG PET görüntüleri karşılaştırılmış, oftalmopati grubunda ekstraoküler kas FDG tutulumunun oftalmopatisi olmayan hastalara kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir [73]. Aynı çalışmada inferior rektus kasının en yüksek SUVmaks değerine ($SUV_{maks}=8,2$) sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da Graves hastalarında inferior rektus kası bilateral en yüksek SUVmaks değerine (sağ inferior rektus kası $SUV_{maks}=8,7\pm4,2$; sol inferior rektus kası SUV_{maks} değeri $=9,2\pm4,5$) sahip olarak bulundu.

Graves hastalarında SUVmaks değerinin kontrol grubuna kıyasla artmış olmasının, hastalardaki kas kalınlığının artışı sonucu oluşan parsiyel volüm etkisi ile ilgili olabileceği düşünülerek SUVmaks değerleri ile kas kalınlığı korele edildi. Korelasyon analizi sonucu Graves hasta grubunda orbital rektus kaslarını büyük çoğunluğunda (sağ medial, sağ lateral, sağ inferior, sol superior ve sol inferior rektus kasları) SUVmaks değerleri ile kas alanları arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Sadece sağ superior, sol medial ve sol lateral rektus kasları arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil-7). Diğer bir deyişle, Graves hasta grubunda orbital rektus kaslarının büyük çoğunluğunda FDG tutulumu kas kalınlığından bağımsız olarak artmış olarak bulundu. Kontrol grubunda da orbital rektus kasları SUVmaks değeri ve kas alanı arasında korelasyon sadece sağ medial ve sol lateral rektus kasları arasında bulundu. Kontrol grubunda diğer tüm orbital rektus kaslarında (sağ lateral, sağ superior, sağ inferior, sol medial, sol superior ve sol inferior rektus kasları) arasında korelasyon

bulunmadı (Şekil-8). Kontrol grubunda da orbital rektus kaslarının büyük bir kısmında FDG tutulum yoğunluğu kas kalınlığından bağımsızdı.

Radyoiyot tedavisi sonrası ikinci PET/BT çekilen toplam 21 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntüleri karşılaştırıldığında, vizüel incelemede belirgin artış göze çarpmazken, SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında tüm tedavi sonrası SUVmaks değerleri genel olarak artış gösterdi ($p<0,05$). Bununla beraber istatistiksel analize göre sağ medial, sağ inferior, sol medial ve sol superior rektus kaslarında SUVmaks değerlerinde anlamlı artış saptandı. Sağ lateral, sağ superior, sol lateral ve sol inferior rektus kaslarında ise SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmedi (Şekil-9). Bu 21 hasta içinden sigara kullanan 10 hasta ayrıca analiz edildiğinde, bu hastalarda orbital rektus kaslarının hiçbirinde tedavi sonrası SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmedi (Şekil-10). Başlangıçta oftalmopati bulguları olan ve radyoiyot tedavisi oral steroid profilaksisi ile verilen 8 hasta ayrıca değerlendirildiğinde de, orbital rektus kaslarının hiçbirinde tedavi sonrası SUVmaks değerlerinde anlamlı artış gözlenmedi (Şekil-11). Sigara kullanımı oftalmopati gelişiminde bilinen en önemli tetikleyicilerden biridir. Sigara içen Graves hastalarında oftalmopati gelişimi sigara içmeyenlere kıyasla daha sık görülmektedir. Ayrıca sigara içen hastalarda oftalmopati genelde daha ağır seyretmektedir[3]. Radyoiyot sonrası oftalmopati gelişiminde asıl risk grubu olduğu düşünülen ve bu nedenle radyoiyot tedavisi sırasında ek tedbirler alınması planlanan oftalmopatisi olan hastalar veya başlangıçta sigara kullanan hastalarda radyoiyot tedavisi sonrası SUVmaks değerlerinde artış görülmemektedir. Bunun sebebi radyoiyotun Graves hastalarında oftalmopati patogenezinde etkisinin, başlamış oftalmopatiyi ilerletmek yerine, henüz hiç oftalmopatisi olmayan hastalarda oftalmopatinin başlamasını tetiklemesi olabilir. Diğer bir açıklaması ise, oftalmopati gelişimi için risk grubundaki hastalar için alınan tedbirlerin (steroid kullanımı gibi) radyoiyot sonrası enflamasyonu engellemesi olabilir. Kesin sonuç için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ilave çalışmalar yararlı olacaktır.

Sonuçta, bu çalışma ile Graves hastalarının ekstraoküler kaslarında FDG tutulumunun kontrol grubuna kıyasla genel olarak artmış olduğu, bu nedenle FDG PET/BT'nin bu hastalarda ekstraoküler kas enflamasyonunu göstermede yararlı olabileceği bulundu. FDG tutulumunun orbital rektus kaslarının büyük çoğunluğunda kas kalınlığından bağımsız olarak arttığı saptandı. Bu nedenle, FDG PET/BT'nin ekstraoküler kaslarda anatomik değişikliklerin başlamadığı erken enflamasyon

safhasında oftalmopati gelişimini göstermede faydalı olabileceği düşünöldü. Ayrıca, radyoiyot tedavisi sonrası Graves hastalarında orbital rektus kaslarının yaklaşık yarısında SUVmaks değeriinin tedavi öncesi görüntölere kıyasla arttığı gösterildi. Aynı artışın sigara kullanan hastalarda veya başlangıçta oftalmopatisi olup da steroid ile beraber radyoiyot verilen hastalarda görölmediğı bulundu.



KAYNAKLAR

1. Davies, T.F., *The pathogenesis of Graves' disease*, in *Werner&Ingbar's the Thyroid (9): A Fundamental and Clinical Text*, L.E. Braverman and R.D. Utiger, Editors. 2005, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia. p. 458.
2. Franklyn, J.A. and K. Boelaert, *Thyrotoxicosis*. The Lancet, 2012. **379**(9821): p. 1155-1166.
3. Prabhakar, B.S., R.S. Bahn, and T.J. Smith, *Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy*. Endocr Rev, 2003. **24**(6): p. 802-35.
4. Bartley, G.B., et al., *The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota*. Am J Ophthalmol, 1995. **120**(4): p. 511-7.
5. Wiersinga, W.M. and L. Bartalena, *Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2002. **12**(10): p. 855-60.
6. Orgiazzi, J. and M. Ludgate, *Pathogenesis*, in *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers* W.M. Wiersinga and G.J. Kahaly, Editors. 2010, Karger Verlag. p. 40-56.
7. van Steensel, L., et al., *Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. E400-8.
8. Naik, V.M., et al., *Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms*. Surv Ophthalmol, 2010. **55**(3): p. 215-26.
9. Zarkovic, M., *The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease*. J Thyroid Res, 2012. **2012**: p. 302537.
10. Tsai, C.C., et al., *Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts*. Mol Vis, 2011. **17**: p. 2782-8.
11. Smith, T.J., et al., *Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy*. Thyroid, 2008. **18**(9): p. 983-8.
12. Ploski, R., K. Szymanski, and T. Bednarczuk, *The genetic basis of graves' disease*. Curr Genomics, 2011. **12**(8): p. 542-63.
13. Yin, X., et al., *Genetic profiling in Graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2012. **22**(7): p. 730-6.
14. Lazarus, J.H., *Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 273-9.
15. Prummel, M.F., et al., *Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy*. Arch Intern Med, 1990. **150**(5): p. 1098-101.
16. Tallstedt, L., et al., *Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment?* Eur J Endocrinol, 1994. **130**(5): p. 494-7.
17. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(3): p. 273-85.
18. Rene, C., *Update on orbital anatomy*. Eye (Lond), 2006. **20**(10): p. 1119-29.

19. Marcocci, C., et al., *Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh), 1989. **120**(4): p. 473-8.
20. Rundle, F.F. and C.W. Wilson, *Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy*. Clin Sci, 1945. **5**(3-4): p. 177-94.
21. Bartley, G.B., *Rundle and his curve*. Archives of Ophthalmology, 2011. **129**(3): p. 356-358.
22. Menconi, F., et al., *SPONTANEOUS IMPROVEMENT OF UNTREATED MILD GRAVES' OPHTHALMOPATHY: THE RUNDLE CURVE REVISITED*. Thyroid, 2013.
23. Bartalena, L., *The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(3): p. 592-9.
24. Bartalena, L., et al., *Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy*. J Endocrinol Invest, 2004. **27**(3): p. 288-94.
25. Sundaresh, V., et al., *Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2013.
26. Traisk, F., et al., *Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3700-7.
27. Bartalena, L., et al., *Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism*. N Engl J Med, 1989. **321**(20): p. 1349-52.
28. Tallstedt, L., et al., *Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group*. N Engl J Med, 1992. **326**(26): p. 1733-8.
29. Vannucchi, G., et al., *Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3381-6.
30. Yang, M. and P. Perros, *Management plan and delivery of care in Graves' ophthalmopathy patients*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 303-11.
31. Marcocci, C. and M. Marino, *Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 325-37.
32. Stiebel-Kalish, H., et al., *Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(8): p. 2708-16.
33. Krassas, G.E., A. Gogakos, and K. Boboridis, *Corticosteroids in the medical treatment of thyroid ophthalmopathy: when and how? Somatostatin analogues: where we stand today*. Pediatr Endocrinol Rev, 2010. **7 Suppl 2**: p. 204-9.
34. Bloise, W., et al., *Treatment of mild to moderate Graves' ophthalmopathy with sodium diclofenac: a pilot study*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011. **55**(9): p. 692-5.
35. Perros, P., et al., *Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy*. Acta Endocrinol (Copenh), 1990. **122**(1): p. 8-12.

36. Kazatchkine, M.D. and S.V. Kaveri, *Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin*. N Engl J Med, 2001. **345**(10): p. 747-55.
37. Paridaens, D., et al., *The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study*. Eye (Lond), 2005. **19**(12): p. 1286-9.
38. Dickinson, J. and P. Perros, *Thyroid-associated orbitopathy: who and how to treat*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009. **38**(2): p. 373-88, ix.
39. Kirsch, E., B. Hammer, and G. von Arx, *Graves' orbitopathy: current imaging procedures*. Swiss Med Wkly, 2009. **139**(43-44): p. 618-23.
40. Muller-Forell, W. and G.J. Kahaly, *Neuroimaging of Graves' orbitopathy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 259-71.
41. Sillaire, I., et al., *[Graves' ophthalmopathy: usefulness of T2 weighted muscle signal intensity]*. J Radiol, 2003. **84**(2 Pt 1): p. 139-42.
42. Just, M., et al., *Graves ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy*. Radiology, 1991. **179**(1): p. 187-90.
43. Ohnishi, T., et al., *Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements*. Radiology, 1994. **190**(3): p. 857-62.
44. Polito, E. and A. Leccisotti, *MRI in Graves orbitopathy: recognition of enlarged muscles and prediction of steroid response*. Ophthalmologica, 1995. **209**(4): p. 182-6.
45. Fledelius, H.C., T. Zimmermann-Belsing, and U. Feldt-Rasmussen, *Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series*. Acta Ophthalmol Scand, 2003. **81**(2): p. 143-50.
46. Nakase, Y., et al., *Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy*. Jpn J Ophthalmol, 1994. **38**(1): p. 80-6.
47. Alp, M.N., et al., *Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(9): p. 1027-30.
48. Monteiro, M.L., et al., *Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in different clinical forms of Graves' orbitopathy*. Jpn J Ophthalmol, 2008. **52**(6): p. 483-8.
49. Konuk, O., et al., *Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009. **247**(11): p. 1555-9.
50. Konuk, O., et al., *Orbital gallium-67 scintigraphy in Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2002. **12**(7): p. 603-8.
51. Konuk, O., et al., *Orbital gallium-67 scintigraphy in Graves' ophthalmopathy: a disease activity parameter that predicts the therapeutic response to immunosuppressive treatment*. Thyroid, 2005. **15**(4): p. 358-63.
52. Pasquali, D., et al., *Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy*. J Mol Endocrinol, 2000. **25**(1): p. 63-71.
53. Postema, P.T., et al., *[¹¹¹In-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity?* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(6): p. 1845-51.
54. Diaz, M., et al., *[Somatostatin receptor scintigraphy in endocrine orbitopathy]*. Rofo, 1994. **161**(6): p. 484-8.

55. Kahaly, G., et al., *Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy*. J Nucl Med, 1995. **36**(4): p. 550-4.
56. Colao, A., et al., *Orbital scintigraphy with [111In-diethylenetriamine pentaacetic acid-D-phe1]-octreotide predicts the clinical response to corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3790-4.
57. Burggasser, G., et al., *Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer 99mTc-P829 in patients with Graves' disease*. J Nucl Med, 2003. **44**(10): p. 1547-55.
58. Galuska, L., et al., *Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: comparison of (99m)Tc-DTPA and (99m)Tc-depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores*. Nucl Med Commun, 2005. **26**(5): p. 407-14.
59. Kainz, H., et al., *Image fusion analysis of 99m Tc-HYNIC-octreotide scintigraphy and CT/MRI in patients with thyroid-associated orbitopathy: the importance of the lacrimal gland*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(8): p. 1155-9.
60. Pichler, R., et al., *Ga-68-DOTA-NOC PET/CT reveals active Graves' orbitopathy in a single extraorbital muscle*. Clin Nucl Med, 2011. **36**(10): p. 910-1.
61. Durak, I., et al., *Somatostatin receptors in the orbits*. Clin Nucl Med, 1995. **20**(3): p. 237-42.
62. Pitz, S., *Orbital Imaging*, in *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*, W.M. Wiersinga and G.J. Kahaly, Editors. 2010, Karger Verlag. p. 57-65.
63. Kuo, P.H., T. Monchamp, and P. Deol, *Imaging of inflammation in Graves' ophthalmopathy by positron emission tomography/computed tomography*. Thyroid, 2006. **16**(4): p. 419-20.
64. Ziessman, H.A., J.P. O'Malley, and J.H. Thrall, *Oncology:Positron Emission Tomography*, in *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology*, H.A. Ziessman, J.P. O'Malley, and J.H. Thrall, Editors. 2006, Elsevier Mosby: Philadelphia. p. 304.
65. Zhuang, H.M., et al., *Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders?* Nucl Med Commun, 2001. **22**(10): p. 1123-8.
66. Basu, S., et al., *Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques*. Semin Nucl Med, 2009. **39**(2): p. 124-45.
67. Basu, S., et al., *Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities*. Semin Nucl Med, 2009. **39**(1): p. 36-51.
68. Gotthardt, M., et al., *Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques*. J Nucl Med, 2010. **51**(12): p. 1937-49.
69. Petruzzi, N., N. Shanthly, and M. Thakur, *Recent trends in soft-tissue infection imaging*. Semin Nucl Med, 2009. **39**(2): p. 115-23.
70. Chen, Y.K., et al., *Elevated 18F-FDG uptake in skeletal muscles and thymus: a clue for the diagnosis of Graves' disease*. Nucl Med Commun, 2004. **25**(2): p. 115-21.

71. Boerner, A.R., et al., *Glucose metabolism of the thyroid in Graves' disease measured by F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography*. *Thyroid*, 1998. **8**(9): p. 765-72.
72. Borner, A.R., et al., *[F-qi-FDG PET of the thyroid gland in Graves' disease]*. *Nuklearmedizin*, 1998. **37**(7): p. 227-33.
73. Garcia-Rojas, L., et al., *18-Fluorodeoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography in Extraocular Muscles of Patients with and without Graves' Ophthalmology*. *J Ophthalmol*, 2013. **2013**: p. 529187.
74. Dahl, A.D. *Corneal Abrasion*. September 27, 2013; Available from: http://www.emedicinehealth.com/corneal_abrasion/page14_em.htm.
75. Kalmann, R. and M.P. Mourits, *Late recurrence of unilateral graves orbitopathy on the contralateral side*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **133**(5): p. 727-9.
76. Perros, P. and G.E. Krassas, *Graves orbitopathy: a perspective*. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. **5**(6): p. 312-8.
77. Daubner, D., et al., *[Diagnosis and differential diagnosis of Graves' orbitopathy in MRI]*. *Radiologe*, 2012. **52**(6): p. 550-9.
78. Mourits, M.P., *Diagnosis and Differential Diagnosis of Graves' Orbitopathy*, in *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers* W.M. Wiersinga and G.J. Kahaly, Editors. 2010, Karger Verlag. p. 66-76.
79. Nakamura, S., et al., *[18F]Fluorodeoxyglucose-PET/CT differentiation between physiological and pathological accumulations in head and neck*. *Nucl Med Commun*, 2009. **30**(7): p. 498-503.