

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. GÖZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Op. Dr. GÜLCAN KURAL

**TİROİD ORBİTOPATİDE TEDAVİ SEÇİMİNİ BELİRLEYEN
ORBİTOPATİ CİDDİYETİ VE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLİ
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ATILIM DEMİRTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. SEDEF KUTLUK

ANKARA - 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Terminoloji	2
Tarihçe	3
Epidemiyoloji	4
Tiroid Orbitopatide Patogenez	5
Tiroid Orbitopatide Klinik Bulgular	8
Tanı Yöntemleri	15
Ayırıcı Tanı	18
Tedavi	20
Tiroid Orbitopatinin Tedavisinde Genel Prensipler	20

Tiroid Orbitopatide Kimler Tedavi Edilir ? Tiroid Orbitopati Nasıl Tedavi Edilir ?

Hipertiroidizmin Tedavisi ve Tiroid Orbitopatinin Seyri	22
Antitiroid İlaç Tedavisi	
Radyoiyoidin Tedavisi	
Tiroidektomi	
Total Tiroid Ablasyonu	
Orbitopatili Olgularda Hipertiroidizmin Tedavisi	24
Ciddi Olmayan Tiroid Orbitopati	
Ciddi Tiroid Orbitopati	
Ciddi Olmayan Tiroid Orbitopatinin Tedavisi	25
Ciddi Tiroid Orbitopatinin Tedavisi	26
Geçerliliği Kanıtlanmış Tedavi Metodları	
Geçerliliği Kanıtlanmamış Tedavi Metodları	
Araştırma Aşamasındaki Tedaviler	
Rehabilitasyon Cerrahisi	
Tedavinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi	36
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	43
TARTIŞMA	53
SONUÇ	76
ÖZET	78
KAYNAKLAR	80

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroide bağlı göz hastalığı, tanımlandığı 12. yüzyıldan bu yana, patogenezi, fizyopatolojisi ve tedavisi üzerinde hala tartışmaların sürdüğü bir hastalıktır (1-3). Yakın zamanda ortaya konulan yeni klinik ve laboratuvar çalışmalar, bu konuda yeterince açıklık kazanmayan bazı konuların daha anlaşılır hale gelmesini sağlamışsa da, günümüzde hastalığa ilişkin hala pek çok bilinmeyen mevcuttur (2-4).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarla hastalığın fizyopatolojisine ilişkin pek çok hipotez öne sürülmüştür, ancak günümüzde tiroid hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan otoimmün bir oftalmik hastalık olduğu kabul edilmektedir (1).

Tiroide bağlı göz hastalığının seyri ile ilgili literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde, oldukça çelişkili sonuçlarla karşılaşmaktadır. Güvenilir sonuçlar alınamama nedenlerinin başında, göz bulgularının spontan remisyona girebilmesi gelmektedir.

Tiroide bağlı göz hastalığının seyri ve etyolojisi ile ilgili olarak henüz tam bir fikir birliği olmadığı için karşılaşılan en temel sorun; hangi olguların, nasıl tedavi edilmesi gerektiğidir.

Çalışmamızda, tiroid orbitopatinin klinik seyri ve tedavi seçimi üzerine, orbitopati ciddiyeti-aktivitesinin etkisini, ve tedavi kararı-etkinliğini belirlemede en önemli kriterler olan bu parametreler üzerine etkili faktörlerin belirlenmesini amaçladık

GENEL BİLGİLER

TERMİNOLOJİ

Tiroide bağlı göz hastalığı için, göz bulgularından yola çıkarak çok çeşitli terimler kullanılmışsa da, gerçekte evrensel kabul görmüş, tek ve en iyi terim henüz yoktur. Tiroide bağlı göz hastalığı için kullanılmakta olan bazı terimler (4-6):

Graves oftalmopati
İnfiltratif oftalmopati
Distiroid orbitopati
Endokrin ekzoftalmus
Malign ekzoftalmus
Tirotoksik ekzoftalmus
Progresif ekzoftalmus
Tirotropik ekzoftalmus
Tiroid göz hastalığı
Tiroidle ilişkili oftalmopati

Tiroide bağlı göz bulguları, sıklıkla ‘Graves’ hastalığında ortaya çıktığı için uzun yıllar boyunca ‘Graves oftalmopati’ olarak tanımlanmıştır. Ancak bugün bilinmektedir ki; daha az sıklıkla da olsa ötiroid ve hipotiroid haldeki (‘Hashimoto’ tiroiditi, tiroid karsinomu, primer hipertiroidizm ve boyuna uygulanan radyoterapi sonrası) olgularda, hatta çok nadir de olsa ömür boyu hiç hipertiroidi ve hipotiroidi gelişmeyen olgularda da göz bulguları ortaya çıkmaktadır (7).

Tiroid hastalarında göz bulguları sadece hipertiroidiye değil, hipotiroidi ve ötiroidiye bağlı olarak da gelişebileceği ve primer etkilenen organ orbita ve ekleri olduğu için bu hastalığı ‘Tiroid Orbitopati’ (TO) olarak tanımlamak daha doğru olacaktır (7).

TARİHÇE

‘Graves’ hastalığı, tiroid orbitopati ile en sıklıkla birliktelik gösteren tiroid hastalığıdır. Hastalık Anglo-Sakson literatüründe ‘Graves’, Alman literatüründe ise ‘Basedow’ olarak adlandırılmaktadır (8).

Guatr ile ilişkili ekzoftalmus ilk defa 12. yüzyılda Seyyid İsmail Al-Jurjani tarafından tanımlanmıştır. Ekzoftalmus ve guatr arasındaki modern ilişki ise; 1786 yılında Hiller Parry, 1835 yılında R. James Graves ve 1840 yılında Carl Von Basedow tarafından gösterilmiştir (9,10).

Rehn 1884 yılında ve Möbius 1887 yılında ekzoftalmusun asıl nedeninin hipertiroidiye bağlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir (10).

Zimmerman 1929 yılında hipertiroid olgular yanında, hipotiroid veya ötiroid olgularda da göz bulgularının ilerlediğini belirtmiştir (11). Aynı olgularda Robenbaum ve Roedeman, 1937 yılında malign ekzoftalmusu tanımlamışlardır (10).

Rundle ve Wilson 1945 yılında, ‘Graves’ hastalığının oftalmik şeklinin tanımını belirlemişlerdir (12). Hobbs, Burke, Hall, Manson, Bowden gibi araştırmacılar, 1960’lı yıllarda ‘oftalmik Graves hastalığı’ ile ‘tiroid fonksiyon testleri’ arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (12).

Werner 1969 yılında, tiroide bağlı göz hastalığı için klinik tablonun şiddetine göre ‘NOSPECS’ sınıflamasını geliştirmiş(13), bu sınıflama 1977 yılında ‘Amerikan Tiroid Birliği’ tarafından modifiye edilmiştir (14). Donaldson, ‘NOSPECS’ sınıflamasını skorlayarak ‘Oftalmik İndeksi’ tanımlamıştır (15).

Mc Kenzie (12) 1968 yılında, ‘Graves’ hastalığında hümorale faktörleri, Doniach (16) ve Kriss (17) 1975 yılında ekzoftalmusta otoimmün mekanizmaların rolünü araştırmışlardır.

EPİDEMİYOLOJİ

Tirotoksikoz, dolaşımda tiroid hormonlarının artması sonucu ortaya çıkan fizyolojik ve biyokimyasal bir bozukluktur. Hipertiroidizm ve tirotoksikoz birbiri yerine kullanılırsa da, hipertiroidizm sadece tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu

salgılanmasıyla oluşan klinik tabloya denir. Tiroid hormonları bazen, ektopik olarak ‘struma ovarii’ ve ‘metastatik foliküler kanser’ gibi dokulardan da salgılanır. Bu nedenle hepsine tirotoksikoz adı verilir. Tirotoksikoz hipertiroidizmden daha geniş bir tanımlama olup, hipertiroidizmi de kapsar. En sık tirotoksikoz nedenleri; ‘Graves’ hastalığı (%70-85), toksik multinodüler guatr (%5-15) ve tiroiditlerdir (%5-10) (18).

‘Graves’ hastalığı, TO ile en sık birliktelik gösteren tiroid hastalığıdır. Hastalığın epidemiyolojik özelliklerine ilişkin farklı çalışmalarda farklı özelliklere rastlanabilmektedir, toplumda %1 oranında görülür (18). TO sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda ortaya çıkan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (19). Sistemik tiroid hastalığında genel kadın/erkek oranı 4/1 iken, TO’da bu oran 2.5/1 olarak verilmektedir (1). Hastalık, yaşlılarda ve erkeklerde daha şiddetli olarak gözlenmektedir (1).

Hastalığın ortaya çıkışında genetik yatkınlık da sözkonusudur; konkordans düzeyi tek yumurta ikizlerinde %50, çift yumurta ikizlerinde %30’dur. Ayrıca, ‘Graves’ hastalığı olanlarda HLA-B8 ve HLA-DR3, ‘Hashimoto’ tiroiditi olanlarda HLA-DR5 prevalansında artış söz konusudur. Ancak, ‘Graves’ hastalığında, HLA ilişkisi orbitopati gelişimi açısından öngörülebilme değeri taşımaz. Zeminde yatan olası otoimmünite dikkate alınırsa TO’su olan olgularda, diğer organa özgün veya yaygın otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasını beklemek doğaldır (7). Ayrıca, boyun bölgesinin lenfoma veya larinks kanseri nedeniyle irradyasyonu, ‘Myastenia Gravis’ ve süperiyor limbik keratokonjonktivit de ‘Graves’ hipertiroidizminin gelişimi için risk faktörleridir (20,21).

Tiroid hastalığının ortaya çıkmasından itibaren, besinlerdeki iyot miktarı, sigara gibi çevresel etkenler de hastalığın klinik ağırlığını etkilemektedir (22).

TİROİD ORBİTOPATİDE PATOGENEZ

Günümüzde TO’nun; hücrel ve humoral immünogenetik zeminde, çevresel faktörlerin etkisi ile aktive ola, otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmekle beraber, patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır (2-4).

Hastalığın patogenezinine yönelik birçok hipotez ileri sürülmüştür. Yaygın olarak kabul gören hipoteze göre; tiroisit (tiroid bezi foliküler hücresi) hasarı sonucu dolaşıma salınan otreaktif T lenfositleri tiroid ve orbita arasında ortak olarak paylaşmakta olan bir antijeni tanıyarak –ilk olarak ekstraoküler kasların perimisyonu olmak üzere- orbita dokusunu infiltre etmektedirler (4). Tiroisit hasarı; kronik lenfositik tiroidit, sigara içimi, radyasyon, lityum kullanımı, radyoaktif iyot kullanımı gibi çeşitli faktörler ile olabilir. T hücrelerinin, immün seçiciliği nasıl aştığı ve hem tiroid bezi hem de tiroid dışı lokalizasyonlardaki otoantijenlere nasıl yönlendirildiği bilinmemektedir (23).

Orbitanın T hücreleri tarafından infiltrasyonundan sonra, paylaşılan antijen CD4+ T lenfositleri üzerindeki ‘T hücre reseptörleri’ tarafından tanınmaktadır (24). Antijen tanınmasından sonra CD4+ T lenfositleri sitokin salgılar ve böylece immün reaksiyon, CD8+ T lenfositleri veya otoantikör üreten B hücrelerinin aktivasyonu ile artar (24). Günümüzde, tanımlanmış mikrozomal hücre yüzey antijenlerine (daha sonra tiroid peroksidaz olduğu saptanmıştır) karşı yönlendirilmiş antimikrozomal antikörleri, yine tiroglobulin ve TSH reseptörlerine karşı yönlendirilmiş antikörleri da içeren pek çok antikör vardır (24).

Tiroid orbitopatili olguların orbital dokularından alınan T hücre klonlarının fenotipik analizinde; Th1 profilindeki hücrelerin çoğunlukta olduğu (interlökin-2, interferon-gama, tümör nekroz faktörü-alfa) (25,26) , ayrıca Th2 profilinde (interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10) de sitokin üretiminin olduğu tespit edilmiştir(26-28). Bu farklılıkların temelinde, göz hastalığının aktivasyon düzeyinin farklı evrelerde olması etkilidir (29). Ayrıca, farklı çalışmalarda kullanılan deneysel metodlardaki farklılıklar da bu çeşitliliğe neden olur.

Sitokinler; MHC sınıf II (30), HSP-72 (30), ICAM-1 (31) gibi immünomodülatör proteinlerin salınımını stimüle ederek, orbital dokulardaki otoimmün cevabın süreklilik kazanmasını sağlarlar. Ayrıca sitokinler, fibroblastlarda glikozaminoglikan (GAG) üretimini, sekresyonunu (32) ve fibroblastların proliferasyonunu da (33) uyarırlar. Bu moleküllerin su tutucu özelliğinden dolayı orbital dokularda ödem ve

volüm artışı olur. Volüm artışı orbitopatinin ortaya çıkmasında temel unsurdur. Histolojik çalışmalarda, orbital adipoz ve konnektif dokuda GAG artışı gösterilmiştir. TO'su olan olgularda, idrarla GAG atılımı da yüksek bulunmuştur (34).

Deri fibroblastları dermatan sülfat ve heparan sülfat üretirken, orbital fibroblastlar başlıca kondroitin sülfat üretirler (35) Orbital fibroblastlar, infiltre olan T hücrelerini apoptozisten koruyarak orbita içerisindeki immün reaksiyonun devamlılığına katkıda bulunurlar (36). Ayrıca, orbital fibroblastlar uygun hormonal stimülasyon ile adipositlere dönüşen ve retro-orbital adipoz dokuda volüm artışında önemli role sahip olan pre-adiposit isimli alt popülasyona sahiptirler (37).

Pre-adipositlerden adiposit oluşumunda, PPAR-gama'nın önemli rolü vardır. Diyabet tedavisinde kullanılan PPAR-gama agonist ilaçlardan rosiglitazon ve pioglitazon gibi ilaçlar adipogenezisi artırarak orbitopatiyi şiddetlendirdiğinden, bu tür ilaçların TO'su olan diyabetli olgularda kullanılmaması gerekmektedir (18).

Yapılan bazı çalışmalarda; TO'su olan olguların kanlarında ve orbital dokularında IgE bulunurken, gözyaşı ve ekstraoküler kas dokularında da IgA bulunmuştur (38-41). Bunların TO'daki rolleri tam olarak bilinmemektedir; primer rol oynuyor olabilecekleri gibi, belli otoimmün durumlarda kronik antijen stimülasyonu ile birlikte ortaya çıkan antikor izotop sapması sonucu da ortaya çıkıyor olabilirler (40).

TO'nun patogeneğinde, yukarıda anlatılan patogenetik mekanizmalar doğru ise iki temel soru akla gelmektedir (42):

1- Tiroid ve orbita tarafından paylaşılan ortak antijen nedir?

2- T hücreleri tarafından hedeflenen orbital hücre tipi hangisidir?

'Graves' hipertiroidizmi ile ilgili olan TSH-reseptörü (TSH-R), muhtemelen paylaşılmış bir otoantijendir (43,44). Bu görüş, yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir. TSH-R kopyaları PCR ile orbital dokularda tanımlanmıştır (45-49).

Yapılan bazı çalışmalarda ise; orbital dokulara ait antijenler olan 64-kd (ekstraoküler kas hücre proteini) ve 23-kd (orbital fibroblast proteini) antijenlerinin tiroid ve orbita tarafından paylaşılan ortak antijenler olduğu bildirilmiş (50,51), 64-kd antijeni, hem ekstraoküler kasta hem de tiroide gösterilmiştir (50). Ancak yapılan daha ayrıntılı çalışmalarda, bu antijenin orbita ve tiroide sınırlı olmayıp çizgili kas, karaciğer, beyin, uterus hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır (52,53). Ayrıca 64-kd'luk antijene yönelik antikorlar, orbitopati olguların yanı sıra normal insanların serumunda da tespit edilmiştir (50). Göz kasında tespit edilen 64-kd'luk antijen ile tiroidekinin aynı olup olmadığı ve orbitopati gelişiminde bu antijenin otoantijen rolü oynayıp oynamadığı henüz kesinlik kazanmamıştır (54). Bugün için, kas ve fibroblastlara yönelmiş bu tür antikorların primer olmaktan çok, orbitadaki inflamasyona sekonder geliştikleri görüşü hakimdir (53).

Yapılan bir çalışmada ise; ekstraoküler kaslarda 'Fas ligand bağlı apoptozis' tanımlanmakla beraber, bu bulgunun geç dönemde fibrotik değişimlerle birlikte olduğu vurgulanmıştır (55).

Özetle; TO'daki çoğu bulgu patogenetik mekanizmayı başlatan antijenin TSH-R olduğunu desteklemektedir. Otoimmün cevabın orbital hücre hedefi ise şu şekilde tanımlanmıştır: bu süreçte fibroblastlar ve adipositler primer etkili iken miyozitler sekonder bir etkiye sahiptir, çünkü göz kası antijenlerinin çoğunluğu intrasölüler yerleşimlidir ve sadece göz kası hasarı sonrası ortaya çıkarlar. Antikorlar, antijenlere tepki oluşturarak orbita içerisindeki otoimmün reaksiyonun tetiklenmesini ve devamlılığını sağlarlar. Patogenetik mekanizmanın sonucunda ise; aşırı lenfosit infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, GAG salınımı perimisyal ödeme neden olarak orbita hacmini çeşitli derecelerde arttırmaktadır. Orbital hacim artışı; propitozise, optik nöropatiye, açıkta kalma keratopatisine ve ekstraoküler kas disfonksiyonuna sebep olurken, gelişen venöz bası orbita konjesyonunu daha da arttırmaktadır (42).

KLİNİK BULGULAR

Tirotoksikoz; dokuların aşırı tiroid hormonuna maruz kalmasıyla ortaya çıkan ve kendisini metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile

gösteren bir hastalıktır.

‘Graves’ hastalığının sık görülen üç özelliği; diffüz guatr, tirotoksikoz ve orbitopati. Daha az görülen diğer iki özelliği ise, bunlarla birlikte dermopati ve akropaki olmasıdır (18).

Hastalık kompleksi klinik olarak, endokrin bulgular ve göz bulguları şeklinde ayrılarak incelenebilir.

Hastalığın genel semptomları; iştah artma, kilo kaybı, aşırı terleme, çarpıntı, ellerde titreme, halsizlik, sinirliliktir. İştah artışı olmasına rağmen, kilo kaybı en sık karşılaşılan sistemik semptomdur (18).

TO’da karşılaşılan oküler semptomlar ise; retrobulber bası hissi, gözlerde büyüme, bulanık veya az görme, sulanma, kızarıklık, yanma, batma, yabancı cisim hissi, çift görme ve fotofobidir. Olgular en sık, vertikal diplopi yakınması ile başvururlar (56,57).

Gerek tanıya yardımcı olmaları, gerekse estetik ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaları nedeniyle, göz bulguları ‘Graves’ hastalığının en önemli componentini oluşturmaktadır. Günümüze kadar yapılan değişik çalışmalarda tespit edilen göz bulguları, bu bulguları saptayan yazarların adıyla anılmaktadır. Bu bulguların bir kısmı olgularda yüksek oranda görülmekte iken, diğer bir kısmına ise oldukça nadir olarak rastlanmaktadır. Literatürde tanımlanmış olan göz bulguları alfabetik sırayla aşağıda verilmiştir (7,8,58,59);

1. Ballet → İnternal oftalmopleji olmaksızın, tüm göz dışı kasların kısmen veya tamamen fonksiyon bozukluğu
2. Boston → Globun aşağı hareketinde üst göz kapağının irregüler hareketleri
3. Cowen → Işık karşısında silinti şeklinde konsansüel ışık reaksiyonu
4. Dalrymple → Üst göz kapak retraksiyonu (objeye fiksasyon yokluğunda)
5. Enroth → Özellikle alt göz kapağında, orbita kenarı seviyesinde görülen ödeme bağlı kapak dolgunluğu
6. Gifford → Üst göz kapağını çevirmede güçlük
7. Goldzieher → Özellikle temporal konjonktivada derin injeksiyon
8. Griffith → Yukarı bakışta alt göz kapağının geri kalması
9. Grove → Üst göz kapağını aşağı çekmede karşılaşılan direnç
10. Jellinek → Üst göz kapağında anormal pigmentasyon
11. Joffroy → Yukarı bakışta alın kırışıklığı olmaması
12. Knies → Her iki pupillanın karanlıkta eşit olmayan dilatasyonu
13. Kocher → Üst göz kapak retraksiyonunun, yakındaki bir objeye fiksasyon sırasında artması
14. Loewi → Pupillada %0.1’lik epinefrin ile dilatasyon olması
15. Means → Yukarı bakışta göz küresinin üst göz kapağını takip edemeyişi
16. Möbius → Konverjans yetmezliği
17. Payne-Trousseau → Globun dislokasyonu
18. Pochin → Göz kırpma amplitüdünün azalması
19. Riesman → Göz kapakları üzerinde üfürüm
20. Rosenbach → Serbestçe kapanmış göz kapaklarında fibrilasyon olması
21. Sainton → Levator kasının hareketi durduğunda frontal kasın kasılması
22. Snellen-Dender → Göz küresi üzerinde üfürüm
23. Stellwag → Göz kırpma refleksinde azalma ve yetersizlik
24. Suer → Aşırı yan bakışlarda fiksasyon gücüğü
25. Topolanski → Rektuslar üzerindeki konjonktivada hiperemi
26. Vigouroux → Göz kapaklarında yumuşak ödem
27. von Graefe → Gözün aşağı hareketi sırasında üst göz kapağının yerinde kalması veya globu takip edememesi

Göz bulguları tirotoksikoz gelişmeden önce, gelişimi ile aynı zamanda veya tiroid fonksiyon bozukluğunu takiben ortaya çıkabilir. TO'lu olguların yaklaşık %80'i klinik olarak hipertiroid iken %20'si ötiroiddir (60).

Tiroid fonksiyon bozukluklarında göz bulguları; 'ani veya sinsi' şekilde ortaya çıkabilir, 'tek taraflı, iki taraflı ve asimetrik' olabilir. Ancak göz bulguları, genellikle iki taraflı olmaktadır, tek taraflı olduğu düşünülen olguların çoğunda görüntüleme yöntemleri ile diğer gözlerinde de tutulum tespit edilebilir (61).

Ekstraoküler Kas (EOK) Tutulumu İle İlgili Bulgular

Göz hareket bozuklukları ile ilgili en sık karşılaşılan bulgu, alt rektus kasının fibrozisine bağlı olarak ortaya çıkan yukarı bakış kısıtlılığıdır. Etkilenen diğer EOK'lar, sırasıyla; iç rektus, üst rektus/levator kompleksi ve dış rektustur (7,59).

EOK'ların infiltrasyonu sonucu olgularda diplopi gelişir; TO'lu olgularda diplopi, sıklıkla vertikal diplopi şeklindedir ve kastaki fibrozis sonucu karşıt kasın kasılmasına cevaben, yeterli kas gevşemesinin ortaya çıkamamasına bağlıdır (23).

Daha önce bahsedilen 'Ballet', 'Möbius', 'Suker' ve 'Wilder' bulguları da TO'lu olgularda EOK tutulumu ile ilgili bulgulardır.

Göz Kapakları İle İlgili Bulgular

Kapak bulguları, TO'lu olgularda klinik tanıya yardımcı olan en önemli ipuçlarıdır. En özgün kapak bulgusu retraksiyon olup, bu bulgu sıklıkla kapak takipsizliğiyle birlikte (23). TO'da görülen üst kapak retraksiyonu; 'Müller' kasının adrenerjik aşırı işlevi veya levator kasının fibrozisi ve fonksiyonel kasılmasına bağlı olabilir. Kapak retraksiyonu minimal olduğunda, yanlışlıkla karşı gözde ptozis tanısı konabilir (59). 'Graves' hastalığında görülen kapak retraksiyonu, karakteristik olarak temporal tarafta daha belirgindir. Kapsülopalpebral fasyada ortaya çıkan benzer değişiklikler sonucu, alt kapak retraksiyonu da görülebilir (7,23). Üst ve alt kapak retraksiyonu varlığında, TO dışı klinik tablolar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

TO göz bulguları içinde bahsedilen; 'Boston', 'Dalrymple', 'Enroth', 'Gifford', 'Griffith', 'Grove', 'Jellinek', 'Kocher', 'Means', 'Pochin', 'Rosenbach', 'Stellwag', 'Vigorous' ve 'von Graefe' bulguları, TO'lu olgularda göz kapakları tutulumu ile ilgili bulgulardır.

Konjonktiva-Kornea Tutulumu İle İlgili Bulgular

Orbitopatinin başlangıç semptom ve bulguları, genellikle eksternal göz hastalığına bağlıdır. Konjonktiva injeksiyonu, tipik olarak horizontal rektus kasları üzerinde lokalizedir. Episkleral damarlarda da genişleme görülebilir. Konjonktiva sıklıkla kemotiktir. Bu nedenle karünkülde ödem gelişebilir. Kapak retraksiyonu ya da belirgin ekzoftalmus sonucu, kapakların korneayı yeterince örtememesinden (lagofthalmus) dolayı açıkta kalma keratopatisi oluşmaktadır; alt punktat epitelyopati en sık rastlanan bulgu olmakla beraber, ülserasyon ve perforasyonlar da izlenebilir (62).

'Goldzieher' ve 'Topolanski' bulguları, TO'lu olgularda tespit edilebilen konjonktiva tutulumu ile ilgili göz bulgularıdır.

Pupiller Bulgular

TO'lu olgularda pupiller bulgular, diğer bulgulara oranla daha az önem taşımaktadırlar. Pupiller tutulum ile ilgili göz bulguları arasında; 'Cowen', 'Knies' ve

‘Loewi’ bulguları sayılabilir.

Fundus Bulguları

• Koroidal Katlanmalar

TO’da koroiddeki konjesyona sekonder olarak, koroidal katlanmalar görülebilmektedir; çoğu olguda bu katlanmalar asemptomatik olup görme kaybına sebep olmasalar da, bazen hipermetropiye yol açabilirler (59).

• Optik Sinir Değişiklikleri

TO olgularında, görme kaybına yol açan optik nöropati görülme sıklığı %5’ten daha azdır. Ortaya çıkışı sıklıkla çok yavaş, belli belirsiz biçimdedir ve diğer semptomlar ile maskelenebilir. Bu olgular genellikle daha yaşlı (50-70 yaş) olgulardır (63). Fakat yine de, TO’lu olgularda ortaya çıkan görme azlığının en sık sebebi optik nöropatidir. Olgular sıklıkla erkektir, TO daha geç ortaya çıkmıştır ve daha sıklıkla da eşlik eden diyabet mevcuttur (64). Optik nöropati sıklıkla iki taraflıdır, ancak olguların üçte biri kadarında tek taraflı olabilir (63). Optik nöropati sıklıkla, orbita apeksinde genişlemiş EOK’ların basısı sonucu ortaya çıkar (64). Optik nöropatisi olan olgularda EOK’ların tutulumu, diğer TO olgularıyla karşılaştırıldığında, daha simetriktrir (63). Çok nadiren, optik nöropati belirgin bir kas genişlemesi olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu olgularda, kısa bir optik sinir olduğu ve orbita hacim artışına bağlı olarak optik sinirin gerildiği veya çevre yağ dokusu tarafından basıya uğradığı düşünülmektedir (65). Afferent pupilla defekti %35 oranında bulunur. Anormal disk görünümü (ödemli veya soluk) %52 sıklıkta izlenir. Görme alanı defektleri %66 oranında görülür (64). VEP ve ‘Farnsworth-Munsell 100-hue’ testleri optik sinir fonksiyon bozukluğu için duyarlı bir gösterge olabilirken, psödoizokromatik kartlar (örneğin, Ishiara) nöropati çok ağır olmadığı sürece edinsel renk görme defektlerini ortaya koyamazlar (64). Patern VEP, erken optik nöropatinin saptanmasında son derece duyarlıdır ve tedavi sonrası olguların takibinde kullanılabilir (66).

• Görme Alanı Değişiklikleri

Optik nöropati olduğundan kuşkuyla tüm olgularda, tedavi başlanmasını takiben görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Kompresif optik nöropati varlığında, karakteristik olarak santral skotom veya altitudinal defekt vardır. Diğer görme alanı defektleri; kör noktada genişleme, parasantral skotom, lokalize sinir lifi defekti veya generalize daralmadır (7).

Göz İçi Basıncı (GİB) Değişiklikleri

Tiroid hastalarında GİB ölçümünün önemi, 1900’lü yıllardan beri bilinmektedir (67). Genişleyen ve gerginleşen ekstraoküler kasların göz küresine bası yapması ile kasın aksi yöndeki bakışta GİB’in arttığı saptanmıştır. En sıklıkla etkilenen kas, alt rektus olduğu için yukarı bakışta primer pozisyona göre GİB’de artış saptanır.

Hipertiroidili olgularda glokom etyopatogenezini açıklayabilmek mümkün olmamakla birlikte, tiroid hormonlarının teorik olarak dokuları adrenerjik stimülasyona daha duyarlı hale getirdiğinden yola çıkılarak, hipertiroidizmin GİB’i düşürücü etkisinden bahsedilebilir. Bu etki, aköz hümör yapımını azaltma ve dışa akım kolaylığını artırma yoluyla kendini gösterebilir. Ancak pratikte, hipertiroidizmde dolaşımdaki kan volümü/dakika oranı artmakta, bunun vital fonksiyonlar üzerindeki stimüle edici etkisi ve homeostatik refleksi ile aköz hümör formasyonu artmaktadır. Bu da GİB’i artırma yönünde etki oluşturmaktadır (68).

Hipotiroidizmde primer açık açılı glokom insidansında artışın etyopatogenezinde ise, trabekülumda biriken mukopolisakkaritlerin ve hyaluronik asitin dışa akım direncini artırması sorumlu tutulmuştur (69).

Propitozis

Orbitada yer alan bir lezyonun en önemli belirtisi, ekzoftalmus veya propitozis olarak adlandırılan göz küresinin anormal dışa çıkık görünümü (protrüzyonu) dır (59,70). Bu iki terim eş anlamlı olarak kullanılsa da, ekzoftalmus TO'ya bağlı protrüzyonları ve propitozis ise TO dışı nedenlerle oluşan protrüzyonları tanımlamada kullanılmaktadır (70).

TO, aksiyel propitozise neden olur; globun aksiyel olmayan, diğer herhangi bir yöne doğru saparak gösterdiği propitozis, TO dışında bir tanıyı akla getirmelidir.

Göz arkasındaki kas ve bağ dokusu hacmindeki artışın bir sonucu olarak 'doğal dekompresyon' mekanizması ile göz küresinde öne doğru bir yer değiştirme oluşur ve orbita içindeki basınç artar. Propitozis gelişimi ile, optik sinir basısı ve GİB artışı engellenmektedir (71).

Protrüzyonun derecesini belirlemek için çeşitli aletler geliştirilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan, Hertel ekzoftalmometresidir; ölçümlerde orbitanın lateral kenarı fiksasyon noktası olarak alınarak, bu nokta ile kornea arasındaki mesafe 'mm' cinsinden ölçülür. Ekzoftalmus, orbita Bilgisayarlı Tomografi ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme aksiyel kesitlerinde de değerlendirilebilir (72).

Propitozis, normal üst limitin 2 mm üzerinde ölçülen ekzoftalmus değeri ve/veya iki göz arasında 2 mm'den fazla fark olması olarak tanımlanmıştır (62).

TO tanısı alan olguların %40-70'inde propitozis mevcut olup, %90 olguda da iki taraflı olduğu izlenmektedir (62). Tek taraflı ve iki taraflı propitozisin en sık nedeni, Graves hastalığıdır.

TO'lu olgularda, globun dislokasyonu ile ilgili göz bulgusu olarak 'Payne-Trousseau' bulgusu tanımlanmıştır.

TANI YÖNTEMLERİ

Zorlu Duksiyon Testi

Bu test TO'da görülen restriktif miyopatileri, diğer göz kası fonksiyon bozuklukları yapan nedenlerden ayırmakta yararlıdır. Zorlu duksiyon testi pozitifliği, TO dışında; idiyopatik olabilir, orbita miyozitinde, orbita taban kırıklarına bağlı kas sıkışmalarında ve kasın tümörle infiltrasyonunda da gözlenir (73).

Laboratuvar Araştırmaları

'Graves' hastalarının tanısında, hipertiroidizmi saptamak açısından laboratuvar tetkikleri yapılabilir. TSH ölçümü, tiroid hastalarında tiroid fonksiyonunu belirlemek için ilk uygulanması gereken testtir. Son derece duyarlı ve güvenilir bir test olup, TRH testine gerek kalmaksızın hipertiroidizmin kesin tanısını koyar. TSH normalse, olgunun ötiroid olduğu söylenebilir. Eğer TSH değeri artmış veya tespit edilemez düzeyde düşük ise, bu durumda aşık hipotiroidizm, hipertiroidizm ve subklinik hastalık ayrımı, serbest T4 düzeyi saptanarak ortaya konabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler, hemen başlangıçta TSH ve serbest T4 düzeylerini isteyip tek aşamada, zaman kaybı olmaksızın tanıyı koymayı tercih etmektedir (7). Ancak Türkiye gibi, iyot yetmezliğinin endemik olduğu ülkelerde %12 olguda T3 tirotoksikoz olabilir ve bu durumda serbest T4 normal bulunur. Bu nedenle ülkemizde; TSH, serbest T3 ve serbest T4 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (18).

TO kuşkusu olan olgular için, antikor testleri yapılması endikedir. Günümüzde standart teknik olarak üç antikor araştırılabilir; anti-tiroglobulin (anti-TG) antikor, TSH reseptör (TSH-R) antikor ve antimikrozomal (anti-TPO) antikor. 'Graves' hastalığında, anti-TG antikor olguların yaklaşık %30'unda, anti-TPO antikor ise olguların %60'ında bulunur. TSH-R antikor, tedavi edilmemiş 'Graves' hipertiroidizminde %85-95 oranında, ötiroid 'Graves'lilerin ise %50'sinde saptanır. Bu testler pozitif ise, otoimmün tiroid hastalığını destekler niteliktedir. Ayrıca TSH-

R antikor düzeylerinin, gebelerde annenin tiroid durumundan bağımsız olarak artmış olması neonatal ‘Graves’ hastalığı olasılığını düşündürdüğünden önemlidir (7).

Görme Alanı

TO’su olup, optik nöropati varlığından kuşku edilen tüm olgularda tedavi başlanmasını takiben, görme alanı muayenesi yapılmalıdır (7).

Ultrasonografi (USG)

Laboratuvar sonuçları sınırdan değerler veren olgularda, USG ile erken tiroid hastalığını saptamak olasıdır. Çoğu ‘Graves’ hastasında, aşık göz bulguları olmamasına rağmen, ultrasonografik olarak EOK tutulumunu göstermek mümkündür (7,61).

EOK genişlemesini saptamada; USG’nin Bilgisayarlı Tomografi (BT)’den daha kesin sonuç verdiğine inanılmaktadır. Ayrıca, tendonların göz küresine yapışma yerlerinde, TO’ya sekonder miyozite bağlı kas genişlemesinin bulunmaması da USG ile daha kesin olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte; orbita apeksindeki kas kalınlıklarının değerlendirilmesinde, USG BT’den daha az işlevseldir. USG ile, aktif ve inaktif hastalığın ayrımının yapılması da olasıdır. Aktif hastalıkta EOK’lar ultrasonografik olarak daha düşük internal refleksivite gösterirken, inaktif hastalıkta internal refleksivite daha yüksektir. TO’daki kas kalınlaşmasında çok tipik bir görünüm vardır; çoğu olguda tendon insersiyonları korunmuştur, kas gövdelerinin orta ve arka kısımları tutulmuştur (7,61).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT ile tespit edilen kas tutulum paterni, klinik olarak gözlenen tutulum paterni ile aynıdır. En sıklıkla, alt rektus kası etkilenir, bunu sırasıyla iç, üst ve dış rektus kasları takip eder. Kas kalınlaşması, genellikle iki taraflı ve simetrik; sınırları keskin olup, tendinöz insersiyonları sağlam bırakarak fuziform bir şekil gösterir. Ancak, kas kenarlarının keskinliğini kaybettiği, tendon tutulumuyla birlikte olan atipik olgular da bildirilmiştir (7,61).

Klinik ve laboratuvar bulguların, ‘Graves’ hastalığının varlığını desteklediği çoğu olguda BT gerekmez. Ancak, optik nöropatiden kuşku ediliyorsa, orbita dekompresyonu yapmadan önce veya laboratuvar bulguları sınırdan değerler veren olgularda erken tiroid hastalığını saptamak için, USG yapmak yerine, BT değerlendirmesi yapılabilir. USG gibi BT de rektus kaslarındaki minimal genişlemeyi ortaya koyabilir. Klinik olarak tek taraflı EOK tutulumu olan olgularda, BT ile diğer gözde de %50 oranında EOK tutulumunu göstermek olasıdır (61). BT’de en karakteristik bulgu, normal tendinöz insersiyonlarla birlikte EOK’ların genişlemesidir. Diğer bulgular; orbita yağ dokusunun ve kasların genişlemesine bağlı olarak ortaya çıkan propitozis ve orbita septumunun öne prolapsusudur (61).

Optik nöropati gelişimi açısından riskli olgular; ciddi apikal kalınlaşması olan, dilate superiyor oftalmik vene sahip ve lakrimal bezin öne yer değiştirmiş olduğu olgulardır. Bunlar arasında; apikal kalınlaşma, optik nöropati açısından en duyarlı belirtidir. Orbita apeksindeki kas kalınlaşmalarının saptanması için; BT’nin koronal planda yapılması gerekir, aksiyel kesitler yanlış sonuçlar verebilmektedir (61).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bazı otoriteler, şüpheli kompresif optik nöropati tanısı için, MRG’nin -BT’den daha pahalı olmasına rağmen- en iyi görüntüleme yöntemi olduğuna inanmaktadır. Bir buçuk tesla ünitesinde MRG ile orbita yüzey taraması, orbita için optimal uzaysal derinliği sağlar. MRG aktif ve inaktif hastalığın ayrımında da faydalıdır; T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerdeki değişen yoğunluktaki görüntüler ‘aktif ödemli’ formun ‘inaktif fibrotik’ formdan ayrımını sağlar. Akut dönemde olan kaslar, yüksek su konsantrasyonlarından ötürü daha uzun T2 zamanına sahiptirler. Aktif dönemde kaslar, radyasyon tedavisine daha iyi yanıt verdiğinden, MRG’de elde edilen bilgi ile teorik olarak radyasyon tedavisi için uygun olgular seçilebilir (61).

AYIRICI TANI

TO'su olan olguların çoğu, tipik iki taraflı kapak retraksiyonu veya propitozis şeklinde, hemen hemen patognomonik kabul edilen bulgu ve semptomlarla kendini gösterir.

Bu olgularda, tanı kolaydır ve laboratuvar testleriyle de kanıtlanır. Fakat buna rağmen, TO'su olan bir olgu yanlış bir tanı alabilir. TO olasılığının atlanabileceği klinik tablolar; oküler irritasyon, lakrimasyon ve erken evre TO'da görülen minimal kapak retraksiyonudur. TO; üst oblik felcini taklit edebilir veya 'Myastenia Gravis' teki kapak bulgularıyla karışabilir, akut inflamasyon döneminde, idyopatik orbital miyozit, orbital sellütit veya sklerit ile karışabilir (7). TO klinik tablosu ile miyozit klinik tablosunun birbirinden ayırımına özen gösterilmelidir; miyozitin daha çok tek taraflı olması ve tek kası etkilemesi beklenir, USG veya BT'de tendon tutulumu da gösterilebilir. Miyozit ile tiroid orbitopatiye bağlı kas genişlemesinin, BT ile ayırımı, herşeye rağmen yine de güç olabilir; çünkü miyozitlerde tendon genişlemesi sabit bir bulgu değildir ve multipl kas tutulumu söz konusu olabilir (74).

Tendon tutulumunu saptamada USG, BT'den daha yararlı olabilir. TO'dan farklı olarak miyozit; en sık olarak üst rektus, ikinci sıklıkta da iç rektus kasını tutar (70).

TO, propitozis ile birlikte ortaya çıkabilir ve BT'de bir ya da daha fazla kasta genişleme izlenebilir. BT'de kas genişlemesi izlenen olgularda en sıklıkla etyolojik neden, TO'dur. Diğer etyolojik nedenler arasında; primer veya lokal tümör invazyonu (lenfoma, rabdomiyosarkom, menenjiyom) (%26), miyozit (%25), metastatik tümör (%20), karotis-kavernöz sinus fistülü gibi vasküler anomaliler (%13), enfeksiyon (%12) ve akromegali (%3) yer alır (75).

Pratikte, propitozis ayırıcı tanısı ile TO ayırıcı tanısının aynı olduğu söylenebilir. Tek taraflı ve iki taraflı propitozis ayırıcı tanısında aşağıdaki klinik tablolar düşünülmelidir.

Tek taraflı propitozis ayırıcı tanısı;

- Primer orbital tümörler
- Orbitaya metastaz yapan tümörler
- Orbita psödotümörü
- Karotis-kavernöz sinus fistülü
- Mukosel
- Fibröz displazi

İki taraflı propitozis ayırıcı tanısı;

- 'Cushing' sendromu
- Orbitanın konjenital anomalileri
- Siroz
- Üremi
- Süperiyor vena kava sendromu
- 'İnkontinentia Pigmenti'

TEDAVİ

TİROİD ORBİTOPATİNİN TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER

Tiroid orbitopatili olguların çoğunluğunda, hafif derecede ve ilerleyici olmayan oküler tutulum gözlenir ve bu durum, herhangi bir spesifik veya agresif tedavi gerektirmez, ve ciddi olmayan TO sıklıkla spontan iyileşme gösterir (42).

Tiroid orbiopatisi olan bir olgu değerlendirilirken, iki temel soru akla gelmektedir:

1. Tiroid orbitopatide, kimler tedavi edilmelidir?
2. Tedavi gerekli ise, hangi tip tedavi uygulanmalıdır?

Tiroid Orbitada Kimler Tedavi Edilir?

Orbitopatinin tedavi kararı iki farklı özelliğe bağlıdır; hastalığın ciddiyeti ve aktivitesi. 'Graves' hastalarının çoğunluğunda klinik olarak oküler tutulum saptanmasa bile, radyolojik tetkiklerle (BT, MRG veya USG) olguların %90'ında oküler tutulum gösterilebilir (3).

TO'da kimlerin tedavi edileceği kararının verilmesinde ilk aşama, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesidir. TO'nun ciddiyete göre sınıflandırılması (42), Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tiroid orbitopati ciddiyeti

Tutulum Propitozis (mm)	Diplopi	Optik nöropati
Hafif	19-20	İntermitan Subklinik
Orta	21-23	Devamlı değil GK: 8/10-5/10
Ağır	>23	Devamlı GK< 5/10

GK: Görme keskinliği

Yukarıda belirtilen kriterlere göre, ciddi orbitopati: bir ağır veya iki orta veya bir orta iki hafif tutulumun görülmesi olarak değerlendirilmiştir (42).

TO'da kimlerin tedavi edileceğine karar vermede ikinci aşama, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesidir.

Orbitopatinin aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde literatürde; klinik aktivite skoru (KAS) (76-78), USG'de internal göz kası internal refleksivitesi (79), idrar veya plazma GAG değerleri (80-82), MRG'deki T2 relaksasyon zamanı (83) ve orbital okteotid sintigrafisi (84) gibi belirleyiciler tanımlanmıştır. Ancak, bahsedilen belirleyicilerin hiçbirinin TO aktivitesi ile ilişkisi, halen kesinlik kazanmamıştır, bu konuda arayışlar devam etmektedir.

Orbitopati aktivite düzeyinin belirlenmesinde, yukarıda bahsedilen belirleyiciler arasında en sık kullanılan metod, KAS değerlendirme sistemidir (76). Orjinal KAS formülü 10 farklı maddeden oluşmaktadır, ve her bir belirti için bir puan verilerek toplam skor tayin edilmiştir (0-10) (Tablo 2); KAS, 3'ten fazla ise orbitopati aktif olarak değerlendirilmiş, aktivite skoru 4 ve üzerinde ise tedavi sonuçlarının daha yüz güldürücü olduğu bildirilmiştir (77). KAS değerlendirme sistemi, 'Amerikan Tiroid Birliği' tarafından modifiye edilmiştir (78) (Tablo 2).

Tablo 2. Orjinal ve modifiye klinik aktivite skoru (KAS)

Orjinal KAS	Modifiye KAS
Göz üzerinde ya da gerisinde ağırlı basınç hissi	Spontan retrobulber ağrı
Yukarı yanlara ya da aşağı bakışta ağrı	Göz hareketleri ile ağrı
Kapaklarda kızarıklık	Kapaklarda ödem
Konjonktivada diffüz kızarıklık	Kapaklarda hiperemi
Kemozis	Konjonktivada injeksiyon
Karünkülde ödem	Karünkül şişliği
Kapaklarda ödem	Kemozis
1 ile 3 ay içinde proptoziste 2 mm ya da daha fazla artış	
1 ile 3 ay içinde görme keskinliğinde 1 ya da daha fazla snellen sırası azalma	
1 ile 3 ay içinde göz hareketlerinde herhangi bir yöne 5 derece ya da daha fazla kısıtlanma	

Tiroid orbitopatinin doğal seyri tamıyla anlaşılmış değildir, fakat tahmin edildiği kadarıyla başlangıçtaki akut inflamasyonun görüldüğü fazı (aktif dönem), fibrotik değişikliklerin ortaya çıktığı kronik faz (inaktif dönem) takip eder. Eğer bu görüş doğru ise, hastalığın aktivitesi ile ciddiyetinin aynı tablo olduğu söylenemez. Başka bir ifade ile, oküler tutulum inaktif dönemde bile ciddi olabilir (42).

Tiroid Orbitopati Nasıl Tedavi Edilir?

Özellikle ciddi orbitopati olgularında; hastalığın aktif formlarının tanımlanması, hastanın nasıl bir tedavi yöntemine ihtiyacı olduğunun tahmininde faydalı olabilmektedir. Göz hastalığının süresi, terapötik kararlar açısından önemli değildir; fakat iki yıldan uzun süren hastalıkta, aktivite özelliklerinin sınırlandığı bilinmektedir. Orbitopati ciddi değil ise -hastalık bazı aktivite işaretleri gösterse bile- agresif bir tıbbi veya cerrahi tedavi gerekmemektedir. Eğer olguda ciddi oküler tutulum var ise, aktivite derecesinin ölçülmesi önemlidir. Ciddi oküler tutulum ile birlikte aktif göz hastalığı olan olgular medikal tedaviye -özellikle glukokortikoidler ve/veya orbital radyoterapi- cevap vermektedirler. Ciddi oküler tutulumu olan inaktif TO olgularında ise tıbbi tedaviden fayda sağlanamaz ve bu bireylerde cerrahiye -orbital dekompresyon veya rehabilitatif cerrahi- başvurulmalıdır (42).

HİPERTİROİDİZMİN TEDAVİSİ VE TİROİD ORBİTOPATİNİN SEYRİ

TO'lu olguda tedavinin ilk amacı, olgunun tiroid fonksiyon durumunun düzeltilmesi olmalıdır. Orbitopati, genellikle hipertiroidizmin başlangıcından sonra gözlenir (5). Dolayısıyla, göz hastalığının başlangıcından sonra çoğu olguda tedavinin ilk aşaması, hipertiroidizmin kontrolü ve tedavisi olmaktadır. Orbitopatinin doğal seyrinin tam olarak bilinmemesinden dolayı, hipertiroidizm tedavisinin tipi ile orbitopatinin seyri arasındaki ilişki de tam olarak bilinmemektedir.

Antitiroid ilaç Tedavisi

Yapılan çalışmalar sonucunda; antitiroid ilaç tedavisinin, orbitopatinin seyrini etkilemeyeceği ve hastalığın klinik seyrini düzenleyici bir tedavi olarak düşünülmeyeceği bildirilmiştir (85,86). Antitiroid ilaç tedavisindeki temel problem, ilaç kesildikten sonra çok sayıda tekrarlama olgusuna rastlanmış olmasıdır (87).

Radyoiyodin Tedavisi

Radyoiyodin tedavisi, 'Graves' hastalığı ile ilişkili hipertiroidizm tedavisinde iyi sonuçlar verdiği belirtilen ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın olarak kullanılan metoddur (88). Radyoiyodin tedavisi ile TO seyri arasındaki ilişki çelişkilidir. Bu konuda, çok az kontrollü ve standardize çalışma mevcuttur (89).

TO'da radyoiyodin tedavisi uygulanan olguların çoğunda, radyoiyodin sonrası orbitopatide ilerleme gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar, olguda mevcut diğer risk faktörlerinin (sigara, serum serbest T3 düzeyi gibi) bu sonuca etkili olduğunu vurgulamıştır (90-93).

Radyoiyodin tedavisi sonrası TO'da ilerleme gelişimi, radyasyon hasarı sonrası tiroid antijenlerinin salgılanması nedeni ile olabilir (94). Yine radyoiyodin tedavisini takiben TSH-R antikörlerinde konsantrasyon ve aktivite artışı olur. Ayrıca, periferik kan dolaşımında T hücre aktivasyonu da artar (95).

Tiroidektomi

Tiroidektominin, TO'nun seyrini nasıl etkilediği konusunda çok kesin veriler olmamakla birlikte, farklı cerrahi yaklaşımların (subtotal ve total tiroidektomi) etkisi söz konusudur (96).

Total Tiroid Ablasyonu

TO'nun orbital otoimmün reaksiyonlarla direkt ilişkili olduğu hipotezi doğru ise,

total tiroid ablasyonu tiroid-orbita arasındaki otoantijen reaksiyonlarında önemli olabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda, total tiroid ablasyonunun TO için faydalı olduğu kanısına varılmıştır (97). Total tiroid ablasyonunda en iyi yaklaşım, tiroidektomi ve radyoyodinin kombine uygulanmasıdır (97,98). Bununla birlikte, bu konuyu destekleyecek daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ORBİTOPATİLİ OLGULARDA HİPERTİROİDİZMİN TEDAVİSİ

TO olgularında hipertiroidizm için tedavi yaklaşımı seçilmeden önce iki soru açıklığa kavuşturulmalıdır.

1. Orbitopatinin varlığı, hipertiroidizm tedavisindeki seçimi etkiler mi?
2. Oküler tutulum olan bireylerde, ablatif mi yoksa non-ablatif tedavi mi seçilmelidir?

Önceki bölümlerde, TO'nun seyri üzerindeki etkileri açıklanmış olan, antitiroid ilaçlar, radyoyodin tedavisi ve tiroidektomiden; tiyonamidler, orbitopati seyrini etkilemezken, semptomlarda iyileşmeye neden olabilmektedirler (85,86). Radyoyodin tedavisi ise, olguların az bir kısmında orbitopatide ilerlemeye neden olmaktadır (90-93).

Ciddi Olmayan Orbitopati

Hipertiroidizm tedavisinde; eğer antitiroid ilaçlar veya tiroidektomi seçilmiş ise, orbitopati için destekleyici tedaviler yeterlidir. Ancak, eğer hipertiroidizm tedavisi için radyoyodin tedavisi uygulanacak ise, orbitopati için üç ay süre ile düşük doz oral glukokortikoidlerin kullanılması önerilmektedir (42,86).

Ciddi Orbitopati

Bu durumda, hipertiroidizm kontrolü ve orbitopati tedavisi aynı anda yapılırsa da uygulanacak tedaviler birbirlerinden bağımsızdır. Bu tip olgularda hipertiroidizm, radyoyodin veya tiroidektomi ile; ve göz bulguları da, uygun tıbbi tedavi veya cerrahi ile tedavi edilmelidir (42).

Özetle; oküler tutulumunun varlığı, hipertiroidizm tedavi metodunun seçimini etkileyen bir durum değildir (42).

CİDDİ OLMAYAN TİROİD ORBİTOPATİNİN TEDAVİSİ

Ciddi olmayan orbitopatili olgularda, tedavinin en önemli kısmı olguya; hastalığın ilerlemesinin, tekrarlamasının çok düşük bir ihtimal olduğunu ve büyük oranda tamamen iyileşeceğini söylemektir. Orbitopatinin ilerlemesinin önlenmesinde, sigara gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması da çok önemlidir.

'Graves' hastalarının çoğunluğu, hafif belirtiler gösterir ve agresif tedavi gerektirmezler. Bu olgularda; lokal, destekleyici tedaviler önerilebilir. Çoğunlukla, hastalık inaktif oluncaya kadar semptomatik iyileşme sağlanır (1).

Uyurken baş pozisyonunun değiştirilmesi –başın yükseltilmesi- periorbital ödemin azalmasını sağlayabilir. Geçmişte, periorbital ödem tedavisinde diüretiklerin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (1). Fotofobi şikayeti, güneş gözlüğü kullanımı ile önlenabilir. Oküler irritasyon ise, göz yaşı tabakalarındaki defekte bağlıdır ve suni göz yaşı kullanılarak önlenir (99). Eğer lagoftalmus varsa göz pomadları ve rondel ile gece boyunca göz kapaklarının kapalı kalması, korneal kurumanın önlenmesinde tercih edilmesi gereken tedavi yöntemleridir (99).

Kapak retraksiyonu için, Guanethidin veya β -bloker göz damlaları kullanımı önerilmekle birlikte (1), Guanethidin göz damlalarının uzun süreli etkinliği tartışmalıdır. Bu ilaçların, ptozis, miyozis, vazodilatasyon, punktat keratit gibi yan etkileri bildirilmiştir (1), β -bloker damlaların kullanımı ile elde edilen sonuçlar da

farklıdır. Hafif diplopi varlığında; eğer olgu tolere edebilirse prizmalar faydalı olabilmektedir (100), yapıştırılabilir ‘Fresnel’ prizmalarının daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir.

CİDDİ TİROİD ORBİTOPATİNİN TEDAVİSİ

Ciddi TO’nun tedavisi çok zordur ve çoğunlukla başarılı sonuçlar alınamaz. Son yıllarda, geçerliliği kanıtlanmış yeni tedavi metodları geliştirilmiştir.

Geçerliliği Kanıtlanmış Tedavi Metodları

Bunlar, glukokortikoidler, orbital radyoterapi, kombine glukokortikoid ve orbital radyoterapi uygulanması ve orbital dekompresyon tedavileridir. Bu tedavi metodları ile ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıda verilmiştir.

• Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile TO tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ve etkinliği kanıtlanmıştır ve bu bağlamda TO’nun patogenetik mekanizması üzerine etkilidirler (42). Glukokortikoidlerin TO üzerine etkileri; T ve B lenfositlerin, monosit, nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarının inhibisyonu ile sitokin ve diğer bazı mediyatörlerin salgılanmasının azaltılması, orbital fibroblastlar tarafından GAG sentezlenmesinin ve salgılanmasının azaltılması (101,102) şeklindedir.

Glukokortikoidler, TO tedavisinde oral, lokal (retrobulber veya subkonjonktival) veya intravenöz olarak kullanılabilir (1). Oral glukokortikoidler, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılabilir (örneğin, prednizon 60-100 mg/gün birkaç ay süre ile) (99). Çalışmalar; yüksek dozda kullanılan oral glukokortikoidlerin yumuşak doku bulgularında ve optik nöropatide etkili olduğunu bildirmiştir (1,99).

Oral glukokortikoid tedavisi sırasında; gerek doz azaltıldığında, ve gerekse tedavi bitiminde aktif göz hastalığının tekrarlama –özellikle doz azaltıldığında- sık karşılaşılan bir problemdir (99). Tedaviye siklosporin eklenmesinin, tekrarlama oranını azalttığı bildirilmiştir (103).

Glukokortikoidlerin intravenöz kullanımında yüksek dozlarda metilprednizolon asetat (0,5-1 gr) farklı aralıklarla ‘pulse’ veya ‘interpulse’ akut olarak, ardından idame dozu 1 mg/kg/gün olacak şekilde 3-6 ay süre ile uygulanmaktadır. Bu tedavi ile; inflamatuvar bulgulara, optik sinir tutulumunda, EOK tutulumunda ve propitoziste etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir (42).

TO’da sistemik glukokortikoid tedavisinin en önemli dezavantajı, komplikasyonlarıdır: diyabet, depresyon, kronik hastalıkların tekrarlama, osteoporoz, vücut ağırlığının artması, peptik ülser, hirsutizm ve katarakt en sık bildirilen yan etkilerdir (99). Yapılan çalışmalarda, glukokortikoidlerin lokal kullanımının sonuçlarının, sistemik kullanımından pek de farklı olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla, glukokortikoidlerin sistemik kullanımına kontrendikasyonu olan aktif orbitopati olgularda, lokal glukokortikoid tedavisi uygun olabilir (99).

Özetle, glukokortikoidler TO tedavisinin temelini teşkil eder. Özellikle; aktif hastalıkta, yumuşak doku inflamasyonunda ve ekstraoküler kas disfonksiyonunda etkilidirler. Propitozis, glukokortikoid tedavisinden çok az fayda görür.

• Orbital Radyoterapi

Eksternal radyoterapi yaklaşık 60 yıldır TO tedavisinde kullanılmaktadır ve günümüzde halen tedavinin önemli bir basamağını teşkil eder. TO’da orbital radyoterapinin etkinliği, spesifik olmayan antiinflamatuvar reaksiyon veya spesifik immünsüpresif etkileriyle ilgilidir (42).

Genel olarak, düşük dozda radyasyonla lenfositler baskılanır. Yardımcı/süpresör T

lenfositlerin oranı, radyoterapi ile azalır. Ayrıca radyoterapi, orbital fibroblastlar tarafından üretilen GAG'ları azaltır (104). Uzun süreli oküler tutulumu olan TO olgularında sonuçlar daha az başarılı iken, oküler tutulumun hızlı bir ilerleme gösterdiği olgularda sonuçlar başarılı bulunmuştur (15). Diğer çalışmalarda ise, özellikle yumuşak doku değişiklikleri ve optik nöropati üzerinde faydalı etkileri bildirilmiştir. Ancak, propitoziste azalma, oküler motilitede iyileşme üzerine olan etkileri ile ilgili sonuçlar başarılı değildir (105).

En yaygın kullanılan doz, her bir göz için 20 gray (Gy)'dir (106). Bu kümülatif doz, genellikle 10 günlük dozlarla 2 haftadan fazla sürede kullanıldığında, radyasyonun kataraktojenik etkileri azalmaktadır. Yüksek kümülatif dozlarda radyasyon kullanımı (30 Gy veya 20 Gy), tedavinin etkinliğinde herhangi bir artış sağlamaz (107). Dolayısıyla 20 Gy, TO'daki orbital radyoterapi için optimal doz olarak kabul edilebilir.

Orbital radyoterapi, genellikle iyi tolere edilir; katarakt, en muhtemel komplikasyonu iken, radyasyon retinopatisi radyoterapinin çok nadir görülen bir komplikasyonudur. Diyabete bağlı gelişen sistemik mikrovasküler hastalık veya daha önce kemoterapi almış olmak, radyasyon retinopati riskini artırır. Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, bu olgularda orbital radyoterapi TO için bir kontrendikasyon olabilir (106). Orbital radyoterapinin, karsinojenik olma ihtimali de söz konusudur. Literatürde, TO'lu olgularda orbital radyoterapi sonrası gelişen sekonder tümör olgusu yoktur (106). Yine de, genç olgularda (< 30 yaş) radyasyondan kaçınmak gerekmektedir.

Çoğu çalışmaya göre; orbital radyoterapi, özellikle yumuşak dokunun inflamatuvar değişikliklerinde, yeni EOK tutulumlarında, ve aynı zamanda optik nöropatilerde etkilidir (42). Orbital radyoterapinin etkilerinin görülmesi, günleri veya haftaları bulabilir. Orbital radyoterapi tek başına kullanıldığında, optik sinir kompresyonu olan olgularda iyi sonuç vermez. Propitoziste de radyasyona cevap sıklıkla düşüktür. Glukokortikoidlerde olduğu gibi, yeni ilerleme gösteren aktif göz hastalığı olan bireylerde orbital radyoterapi daha etkilidir. Özetle, orbital radyoterapi uygun şekilde kullanıldığında, yan etkisi az olan güvenli bir yöntemdir.

• Glukokortikoidlerle Kombine Orbital Radyoterapi

Orbital radyoterapi ve sistemik glukokortikoidler, TO'lu olgularda tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Orbital radyoterapi, yan etkisi olmaması ve iyi tolere edilmesi nedeni ile glukokortikoid tedavisi ile karşılaştırıldığında daha iyi bir seçenektir (108). Yapılan çalışmalarda; orbital radyoterapinin, yüksek doz oral glukokortikoidlerle kombine kullanımının, bu tedavilerin tek başına kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir (109,110).

Glukokortikoid-radyoterapi kombinasyonu ile radyoterapinin neden olabileceği oküler belirtilerin alevlenmesi önlenir ve glukokortikoidler kesildiğinde ortaya çıkan göz hastalığının tekrarlama riski azalır. Bu nedenle ciddi TO olgularında, kombine tedavi uygulanabilir.

• Orbital Dekompresyon

Orbital dekompresyon; glukokortikoid tedavisi ve orbital radyoterapi ile birlikte TO tedavisinde oldukça önemli bir role sahiptir (42). Amacı; artmış retro-orbital yumuşak dokunun, orbitanın kemik duvarlarının çıkartılması ile oluşturulan komşu boşluklara prolabe olmasını sağlayarak, göz küresi ve optik sinir üzerindeki basıncı kaldırmaktır (4). Orbitopatinin patogenetik mekanizmasında rol almamasına rağmen, venöz konjesyon sonucu oluşan propitozis ve diğer oküler belirtiler üzerine de etkilidir.

Geçmişte, TO tedavisinde cerrahi yaklaşımlar, komplikasyonları nedeni ile kısıtlanmıştı ve orbital dekompresyon ancak çok belirgin propitozis ve optik sinir kompresyonu varsa ve bunlar medikal tedaviye cevap vermemişse yapılmakta idi. Ancak günümüzde orbital dekompresyon daha yaygın olarak uygulanmaktadır.

TO tedavisinde, cerrahi uygulama zamanı oldukça önemlidir. Dekompresyon cerrahisi, hastalık stabilize olduğu dönemde, ekstraoküler kas ve kapak cerrahisinden

önce yapılmalıdır (4).

Orbital dekompresyon cerrahisinde; orbitanın en az bir, en çok dört duvarını çıkarmayı kapsayan teknikler mevcuttur. Tek duvar çıkarılması 2-3 mm'lik repozisyon sağlar (62).

Tek Duvar Çıkarılması

1. Dış duvar çıkarılması

Orbita dış duvar çıkarılması koronal yaklaşımla yapılmaktadır. Bu teknik ile, transantral yaklaşımla karşılaştırıldığında, propitoziste ve postoperatif diplopi görülme sıklığında azalma görülmüştür (111). Ancak ciddi optik sinir basısı olan olgularda, orbital apeksin dekompresyonu daha az olabileceğinden, transantral yaklaşıma göre daha az etkilidir (42).

2. Orbita tavanı çıkarılması

Bu amaçla, transfrontal yaklaşım kullanılır. Komplikasyonlarından dolayı, kullanımı nadirdir. Bu yaklaşımda komplikasyon olarak; intraserebral hemoraji, frontal lob hasarı, menenjit ve glob arkasında pulsasyon hissi oluşması sıktır (112).

İki Duvar (orbita tabanı ve iç duvar) Çıkarılması

Bu iki duvarı çıkarmak için, birkaç farklı yaklaşım mevcuttur. Bu teknik ile 4-6 mm'lik repozisyon sağlanır (62).

1. Transantral yaklaşım

Bu yaklaşım, günümüzde oldukça popülerdir. Esas amaç, orbita tabanı ve iç duvarını çıkarmaksa da, bu tekniğin modifiye edilmiş şeklinde dış duvar da çıkarılmaktadır (112). Bu yöntemde, dışarıdan insizyon izi gözlenmez. Maksiller sinüs içinden, orbita tabanı ve iç duvara ulaşılır. Bu yaklaşımın en büyük avantajı, orbital apeksin kompresyonunu en etkili azaltan yöntem olmasıdır. Bu nedenle, hastada kompresif optik nöropati mevcut ise, bu yaklaşım tercih edilir. Dezavantajı ise, bu yaklaşımla postoperatif diplopi gelişme sıklığının, ya da daha önce mevcut olan diplopinin kötüleşme riskinin yüksek olmasıdır (111,112).

2. Translid veya transkonjonktival yaklaşım

Bu yaklaşımlarla, diplopinin gelişme veya mevcut olan diplopinin kötüleşme ihtimali transantral yaklaşıma göre daha azdır; çünkü bu yöntemde etmoid kemiğin arka kısmını çıkarmak zordur, böylece orbitanın arka kısmının içeriğinin prolapsusu engellenir ve böylece diplopi oluşumu önlenir. Translid yaklaşım, transantral yaklaşımdan daha basittir ve morbiditesi daha düşüktür. Ancak, transantral yaklaşıma göre propitoziste daha az düzelme sağlanabilir (42,111,112).

Üç Duvar Çıkarılması

Orbitanın tabanı, iç ve dış duvarları çıkarılmak isteniyor ise, transantral (veya translid) yaklaşım ile koronal yaklaşım kombine edilmelidir. Transantral teknikle karşılaştırıldığında, bu teknikte propitoziste daha belirgin azalma ve postoperatif diplopi görülme sıklığında da azalma gözlenir (111). Üç duvar çıkarılması ile ortalama 6-10 (ortalama 8) mm'lik repozisyon sağlanır (62). Ağır optik nöropatisi ve preoperatif diplopsi olmayan olgularda, üç duvarlı koronal yaklaşım tercih edilebilir.

Dört Duvar Çıkarılması

Dört duvar tekniği oldukça nadir kullanılır ve sadece oldukça ciddi orbitopatide tercih edilir. Ortalama 10-16 (ortalama 12) mm'lik repozisyon sağlanır (4).

Geçerliliği Kanıtlanmamış Tedavi Metodlar

• Siklosporin

TO otoimmün kaynaklı olduğundan, bu hastalık için immünsüpresif ilaçların kullanımı gerekmektedir. Deneysel olarak, az sayıda olguda, azotiyopürin, siklofosfamid veya immünomodülatör bir ajan olan 'ciamexone' ile tedavi sonuçları bildirilmiştir (99).

TO'da immünsüpresif ilaç olarak, daha çok siklosporin kullanılmaktadır. Bu ilaç, özellikle T süpresör hücrelerin aktivasyonunu etkiler ve sitokin üretimini inhibe eder. Siklosporin, özellikle yeni başlamış otoimmün hastalıklarda etkilidir. Siklosporinin yan etkileri ise sıktır; Klebsiella pnömonisi, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, çeşitli minör etkiler (hirsutizm, parestezi, ödem) sayılabilir (103). Siklosporinin bazı yan etkileri ise ciddi olabilir; bu nedenle kullanımında dikkatli olunmalıdır, önerilen 7.5 mg/kg/gün dozundan daha az dozlarda kullanımı tercih edilmelidir (103,113).

• Plazmaferez

Plazmaferez, immünoglobulinleri veya immün kompleksleri etkileyerek, hastalığın patogenezi üzerine etki eder. Bu metodla olumlu sonuçlar elde edilmiştir (114). Plazmaferez uygulaması hakkında; iyi ve kötü sonuçlar mevcuttur ve bu nedenle kullanımı tartışmalıdır, bu uygulama hakkında herhangi bir kontrollü ve standardize bir çalışma yoktur. Ciddi TO tedavisinde tüm yöntemler denendikten sonra sonuç alınmazsa, plazmaferez son çare olarak uygulanabilir (115).

Araştırma Aşamasındaki Yeni Tedaviler

• Somatostatin Analogları

TO'lu olgularda somatostatin analogları, ilk kez Chang tarafından kullanılmış (116) ve somatostatin analogu olan oktreotidin; yumuşak doku inflamasyonunu azaltmada daha etkili olduğu, buna karşılık glukokortikoidlerin; KAS'ta belirgin azalma ve MRG ölçümlerinde EOK kalınlıkları üzerinde daha fazla etkinlik sağladığı gösterilmiştir.

Oktreotidin bir dezavantajı, yarılanma ömrünün kısa olmasıdır, gün içinde tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirir. Bunu önlemek için, yeni uzun etkili somatostatin analogları geliştirilmiştir (117). Bunlardan biri olan lantreotid (117) ile oktreotid arasında etkinlik açısından farklılık tespit edilmemiştir. Somatostatin analogları ile tedavinin en belirgin yan etkisi, tedavinin ilk haftasında gözlenen hafif gastrointestinal semptomlardır (117,118).

Özetle, bu alandaki çalışmalar umut verici olmakla birlikte, tedavi edilmiş olgu sayısı azdır, bu metodun maliyeti de yüksektir. Dolayısıyla, bu konuda daha çok olguyu kapsayan daha fazla çalışma yapılmalıdır.

• İntravenöz İmmünoglobulinler (İVİG)

Birçok otoimmün hastalıkta, yüksek dozda immünoglobulinler etkili olarak kullanılmıştır. Etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan bir çalışmada (119); TO'da İVİG'in etkisi, oral glukokortikoidlerin kullanımı ile karşılaştırılmış ve her iki ilaçla da benzer oranda başarı elde edilirken, glukokortikoid tedavi grubunda daha çok yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir. Genel olarak, yapılan çalışmalarda; İVİG'lerin, yumuşak dokudaki inflamatuvar değişikliklerde, propitoziste ve EOK tutulumunda olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (119,120).

Sonuçta, İVİG ile tedavi edilen olgu ve kontrollü deney sayısı azdır, bu alanda daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalar gereklidir. Bu metod pahalıdır ve ayrıca plazma kaynaklı ürünlerin kullanımının potansiyel riskler taşıdığı unutulmamalıdır (119-121).

• Antisitokin Tedavisi

Sitokinler, TO'nun patogeneğinde önemli rol oynarlar. Sitokin antagonistleri ile yapılan klinik deneyler, romatoid artritte olumlu sonuçlar verirken, TO tedavisindeki sonuçları olumlu değildir. Sitokin inhibisyonu ile ilgili, bazı yan etkiler ve komplikasyonlar da mevcuttur, bu alanda da daha geniş ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir (122).

• Kolşisin

Kolşisin, makrofaj fagositlerini inhibe eden etkili bir antiinflamatuvar ajandır. Polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini azaltır ve IL-2 reseptör sayısını düşürür. Bir çalışmada; kolşisinin, yumuşak doku değişiklikleri ve subjektif semptomlar üzerinde olumlu etki gösterdiği ve MRG'de T2 relaksasyon zamanında azalma sağladığı bildirilmiştir (123). Bu çalışma kontrollü olmadığı için, orbitopatinin doğal seyri üzerine olan etkisi bilinmemektedir, bu alanda da daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

• Diğer

Bromokriptinin, TO tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (124). Çin'de yapılan bir çalışmada, faydalı olduğu ileri sürülen akupunktur, güncel çalışmalarda pek rağbet görmemiştir (125).

Rehabilitasyon Cerrahisi

TO tedavisinde, rehabilitasyon cerrahisi önemli bir rol oynar. Orbita dekompresyonuna ek olarak, çoğu hastada EOK veya göz kapağı cerrahisi, diplopiyi veya göz kapağı retraksiyonunu düzeltmek için gerekmektedir. Dolayısıyla, rehabilitasyon cerrahisi sadece kozmetik amaçlar için değil, aynı zamanda göz fonksiyonları için de gereklidir.

• Ekstraoküler Kas Cerrahisi

TO'lu olgularda, EOK cerrahisi tedavisinde en önemli nokta zamanlamadır. Konjestif dönemdeki olgularda, şaşılık ameliyatına karar verilmesinden önce inflamatuvar bulguların ortadan kalkması için en az 6 ay beklenmelidir. Erken cerrahi tedavi, orbita inflamasyonunu artırıp, kas kalınlaşmasına yol açabilir (126). Bu nedenle, olgu cerrahi öncesi sistemik yönden ötiroid hale gelmelidir. Genellikle, şaşılık klinik tablosunun stabil hale gelmesi için, cerrahi zamanlama açısından en az 3-6 ay kadar beklenmesi uygundur (126).

EOK cerrahisi, diplopiyi azaltmak için yapılır; ancak, bu olgularda diplopinin tüm bakış pozisyonlarında başarılı olarak düzeltilmesi çok zordur (4,99).

Kayma miktarı sabitleşinceye kadar, prizmatik gözlükler ile geçici olarak tedavi uygulanabilir, 12 prizm dioptriden az kayması bulunan olgularda yapıştırılabilir 'Fresnel' prizmaları faydalı olabilir. Akut dönemde cerrahi tedavi kontrendike olduğundan, cerrahi tedavi uygulanıncaya kadar diplopinin rahatlatılması için bir

diğer tedavi alternatifi botulinum toksin A ile kemodenervasyondur (100).

TO'da en sıklıkla etkilenen ve cerrahi gereken kas, alt rektus kasıdır. Bunu sırayla; iç, üst ve nadiren dış rektus kasları takip eder (127). Şaşılık cerrahisinde tercih edilen tedavi, etkilenen kasa ayarlanabilir sütür ile birlikte veya onsuz geriletme yapılmasıdır.

• Göz Kapağı Cerrahisi

Üst göz kapağı retraksiyonu; alt rektus kasındaki kontraktüre sekonder olarak gelişen üst rektus veya levator kaslarındaki aşırı reaksiyon ile ilgilidir (128). Alt göz kapağı retraksiyonu ise, alt rektus kasının aşırı reaksiyonu ile ilgilidir (128).

Göz kapağı cerrahisi; acil bir girişim olarak, açıkta kalma keratopatisinde veya korneal ülserasyonda uygulanır (tarsorafi), bazı durumlarda ise rehabilitatif olarak (blefaroplasti, kapak retraksiyon cerrahisi) kullanılır (99). Akut dönemde, botulinum toksin A ile üst kapak retraksiyonunda 3-4 aylık düzelme sağlanabilir (62).

TO'ya bağlı üst kapak retraksiyonu için, çeşitli cerrahi metodlar önerilmiştir. Dış tarsorafi, bunların içinde uygulanması en kolay, ancak kapak retraksiyonlarının giderilmesinde en yetersiz yöntemdir. Bu nedenle levator kası ve 'Müller' kasından oluşan üst kapak retraktörlerinden birine veya ikisine yönelik çeşitli cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Seçilecek yöntem, olgunun kliniğine göre değişmektedir. Hafif derecede üst kapak retraksiyonu bulunan olgularda transkonjonktival, orta ve ciddi üst kapak retraksiyonu bulunan olgularda ise cilt yolu ile üst kapak retraktörlerinin geriletilmesi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Üst kapak retraksiyonunun cerrahi tedavisinde güncel yaklaşım, cilt yolu ile üst kapak retraktörlerinin geriletilmesi ve levator dış boynuzunun kesilmesidir (62).

TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ NASIL DEĞERLENDİRİLİR?

Geçmişte TO ile ilgili çalışmalarda; klinik takip ve tedavi sonuçları, ekzoftalmometre ölçümleri ile değerlendirilmiştir (42). Fakat bu yöntemde, diğer göz bulgularının değerlendirilmesi ihmal edilmiştir.

Werner tarafından 1969'da, 'NOSPECS' sınıflama sistemi geliştirilmiştir (13). Bu metod, 'Graves' hastalığındaki göz bulgularını sınıflamaktadır. 'NOSPECS' sınıflamasının ilk şeklinin orbitopati miktarının tespiti ile ilgili çeşitli sorunlar içermesi nedeniyle, bu sınıflama sistemi 1977 yılında 'Amerikan Tiroid Birliği' tarafından modifiye edilmiş (14) ve Donaldson, 'NOSPECS' sınıflamasını skorlayarak 'Oftalmik İndeksi' (OI) tanımlamıştır (15). Bu sayısal sistemde, gözdeki bulgular tutulumun derecesine göre 0 ile 3 arasında bir değer almaktadır. Skorlar toplandıktan sonra 0 ile 15 arasında OI hesaplanır. Yıllardır, çoğu çalışmada farklı tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde OI kullanılmıştır. OI, oküler değerlendirmede birçok avantaj sağlamasına rağmen, bazı sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle esas olan, her bir olgunun her bir bulgusunun, kendi içinde tedavi öncesi ve sonrasında tek tek karşılaştırılmasıdır.

Tablo 3. Tiroid Orbitopatinin Sınıflama ve Derecelenmesi (NOSPECS Sınıflaması)

Sınıf Derece	Kısaltma	Klinik Önemi
0	N	Herhangi bir bulgu veya semptom yok
1	O	Tek bulgu-göz tutulumu
2	S	Yumuşak doku tutulumu
	O	Æ
	A	Minimal
	B	Orta derece
	C	Ağır
3	P	≥ 3 mm propitozis
	O	Æ
	A	3-4 mm
	B	5-7 mm

C	8 mm
4	E Ekstraoküler kas tutulumu
O	Æ
A	Aşırı uç bakışlarda kısıtlılık
B	Aşıkarak bakış kısıtlılığı
C	Fikse glob (belirgin bakış kısıtlılığı)
5	C Kornea tutulumu
O	Æ
A	Punktat lezyonlar
B	Ülserasyon
C	Nekroz veya perforasyon
6	S Optik sinir tutulumuna bağılı görme kaybı
O	Æ
A	GK: 20/20 – 20/60
B	GK: 20/70 – 20/200
C	GK: < 20/200

GK: Görme keskinliği

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kapsamında, Aralık 1994-Mayıs 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Göz kliniğinde TO tanısı ile takip edilmekte olan 191 olgu değerlendirildi. Olguların takip süreleri ortancası 12 (3-168) ay idi.

Çalışma grubu; hastanemiz Endokrinoloji kliniğinde takip edilmekte olup Göz kliniğine konsülte edilen olgularla, göz şikayetleri nedeniyle ilk olarak Göz kliniğine başvuran olgulardan oluşturuldu.

Olguların tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkili sistemik ve oküler semptomları kaydedildi. Değerlendirmede; olguların ifadesi dikkate alındı, ayrıca olası oküler semptomlar tek tek sorgulanarak belirlendi.

Çalışma kapsamındaki tüm olguların görme keskinlikleri Snellen eşeli ile tashihsiz ve tashihli olarak kaydedildi, ön-arka segment muayeneleri yapıldı. Renk görme Ishihara kartları ile değerlendirildi ve afferent pupiller defekt varlığı kaydedildi. Primer pozisyonda ve primer pozisyondan yukarı baktırılarak GİB'leri ölçüldü, iki ölçüm arasında 4 mmHg'dan fazla fark pozitif olarak kabul edildi (129).

Tüm olguların farklı zamanlarda iki defa, 30-2 Sita-Fast bilgisayarlı görme alanı muayenesi yapıldı (HFA II Version 745, Humphrey Instruments, Inc, San Leandro, CA).

Ortoptik muayenede, olguların göz hareketleri dokuz bakış pozisyonunda değerlendirilerek konverjans muayeneleri yapıldı. 'Möbius' bulgusu varlığının değerlendirilmesinde; gözlerin 8 cm'ye kadar yaklaşan objeyi takip edebilmesi kriter olarak alındı (58,130). Örtme-açma testi ile kayma tespit edilen olguların kayma açılarının ölçümü için prizma örtme testi ve Krimsky testi yapıldı, ölçümler dokuz bakış pozisyonunda yapılarak kaydedildi. Diplopi, uzakta ve yakında kırmızı cam testi ve Worth dört nokta testi ile değerlendirildi. Diplopi olan olguların takibinde, kayma açıları farklı bakış pozisyonlarında ölçülerek kaydedildi.

Üst kapak retraksiyonunun varlığının değerlendirilmesinde; olgu bir objeye fiksasyon yapmaksızın serbest olarak karşıya bakarken, üst kapak kenarı limbus üzerinde bulunan olgularda 'Dalrymple' bulgusu pozitif kabul edildi. Olgu serbest bakıştan sonra yakın bir objeye fiksasyon yaptığında, üst kapakta ortaya çıkan 1 mm'den fazla yükselme 'Kocher' bulgusu olarak kaydedildi (8,58).

Primer bakışta, bir dakika süre içinde 10'dan az göz kırpması 'Stellwag' bulgusu olarak değerlendirildi (8,58).

Ekzoftalmus muayenesi için, Hertel ekzoftalmometresi kullanıldı ve tekrarlayan ölçümlerin aynı aralıkta yapılmasına dikkat edildi. İki göz arası ölçümlerde 2 mm'den fazla fark ve/veya 21 mm üzerindeki ölçümler ekzoftalmus olarak kabul

edildi (131).

Literatürde tespit edilen göz bulguları, bu bulguları saptayan yazarların adıyla anılmaktadır. Bu bulguların her birinin değeri '1' kabul edilerek, her olguda bulunan göz bulgu sayısı (GBS): ≤ 5 , 6-10, $11 \leq$ olarak skorlandı.

Takibe alınan olguların serum serbest T3, serbest T4, TSH ve antikor (TSH-R, anti-TPO, anti-TG) düzeyleri ölçüldü, tiroid fonksiyonları Endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirildi; tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı serum serbest T3, serbest T4, TSH ve antikor düzeyleri değerlendirilerek ve olguların klinik bulgularına göre konuldu ve antitiroid tedavileri planlandı.

Her olguya, orbita BT ile ekstraoküler kas tutulumu açısından radyolojik değerlendirme yapıldı. Orbital BT, standart olarak aksiyel ve koronal planlarda 3 mm'lik kesitlerle incelendi, ekstraoküler kas kalınlıkları kaydedilerek kas tutulum oranları belirlendi..

TO ciddiyetini belirlemek için Bartalena ve ark.'nın geliştirdiği; propitozis, diplopi ve optik nöropati düzeylerinin değerlendirildiği yöntem kullanıldı (42). Bu yöntemle göre olgular, ciddi ve ciddi olmayan TO olmak üzere iki gruba ayrıldı; ciddi orbitopati, bu parametrelerden en az bir ağır, veya iki orta, veya bir orta iki hafif derecede tutulum bulunması olarak kabul edildi.

TO aktivitesini değerlendirmek için ise, KAS ve idrarda GAG düzeyi tayini kullanıldı. Yardımcı bir parametre olarak, iki farklı bakış pozisyonunda GİB ölçümü de değerlendirildi. Olguların KAS'ını belirlemek için, Mourits ve ark.'nın geliştirdiği ve 'Amerikan Tiroid Birliği' tarafından modifiye edilen skorlama yöntemi kullanıldı (76,77). Olgular KAS sınıflamasına göre iki gruba ayrıldı; KAS'ı 4'ün altında olan olgularda orbitopati inaktif, KAS'ı 4 ve üzerinde olan olgularda ise orbitopati aktif olarak kabul edildi.

GAG tayini için olguların 24 saatlik idrarları alındı ve idrar örnekleri -80°C'de saklandı. Olgularda sıvı alımı ve günlük idrar hacminden kaynaklanan etkileri azaltmak için, birçok araştırmacı tarafından tavsiye edilen idrar GAG değerlerinin 24 saatlik idrar kreatinine oranı kullanıldı (132). İdrar GAG düzeyleri, 24 saatlik idrarda mg/L olarak ölçülerek, değerlendirmeye mg/gün kreatinin olarak alındı.

İdrarda GAG ve kreatinin analizi, Abbott Aeroset otoanalizöründe çalışıldı. Bu analizlerde ayrıca, reaktif hazırlarken Bosch S 2000 marka hassas terazi ve pH-metre kullanıldı.

İdrarda kreatinin tayini

Abbott Aeroset otoanalizöründe kreatinin kiti (liste no: 7D64-20) kullanılarak kinetik Jaffe yöntemine göre çalışıldı. Bu yöntem, kreatinin ve pikrik asitin alkali bir solüsyon varlığında renkli bileşik oluşturması esasına dayanır. Oluşan bileşiğin absorbanı primer 500 ve sekonder 572 dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar mg/gün olarak değerlendirildi.

İdrarda GAG tayini

İdrarda GAG analizi, Farndale (1986) ve Kery (1992) tarafından tanımlanmış 'dimethyl methylene blue' (DMB) yöntemine göre yapıldı. GAG düzeyinin sıvılarda ölçümü için geliştirilen DMB yöntemi, negatif yüklü GAG'ların katyonik 1,9-DMB boyası ile bağlanarak, GAG-boya kompleksi oluşturması ve bu kompleksin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (133). Değerlendirmede aşağıda verilen kimyasal maddeler kullanıldı;

- 1,9-Dimetil metilen blue (1,9-dimethyl methylene blue – DMB): Aldrich Chem.

- Co., Katalog no: 34, 108-8.
- Kondroitin 6 sülfat sodyum tuzu (Chondroitin 6 sulphate sodium salt, shark cartilage): Sigma, Katalog no: C4384.
 - Glisin (Glycine): Merck, Katalog no: 500190.
 - Sodyum klorid (Sodium chloride): Merck, Katalog no: 6400.
 - Hidroklorik asit (Hydrochloric acid): Carlo Erbaa, Katalog no: 403872.
 - Natrium dihidrojen fosfat (Natrium dihydrogen phosphate): Merck, Katalog no: 6345.
 - Dinatrium hidrojen fosfat (Dinatrium hydrogen phosphate): Merck, Katalog no: 6573.

Stok boya solüsyonunun hazırlanmasında; 16 mg DMB, 3.04 g glisin, 2.37 g NaCl ve 0.1 mol/L'lik HCL'den 0.5 ml, bir litre distile su içinde çözündü; solüsyonun pH'ı 3 olarak ayarlandı. Reaktifin, oda ısısında kahverengi bir şişe içinde en az üç ay stabil kalabildiği, boya moleküllerinin agregasyonu nedeniyle rengi solacağı için buzdolabında +4°C'de saklanması uygun olmayacağı belirtilmektedir. İdrar örneklerini seyreltmek için, bir litresinde 0.15 mol NaCl ve 0.01 mol fosfat içeren bir tampon solüsyonu (pH 7.4) hazırlandı.

Standart solüsyon için; kondroitin 6 sülfat, distile suda çözülerek 100 ml/dL'lik bir stok solüsyonu hazırlandı. Bu stok solüsyondan 1 mg/L, 5 mg/L, 10 mg/L, 25 mg/L, 50 mg/L ve 100 mg/L'lik standartlar hazırlanarak altı noktalı kalibrasyon yapıldı. Testin uygulanışında; idrar örnekleri çözünerek, test için gereken tüm reaktiflerin ve idrar örneklerinin oda ısısına gelmesi sağlandı. Vorteksle homojenize edilen olgu örnekleri, dansite 1020'nin altında olacak şekilde sulandırıldı. Her örnek için 75 µL stok boya solüsyonu, 150 µL distile su ile sulandırılarak, 20 µL örnekten alındı ve 524 dalga boyunda 'end down' reaksiyon olarak Abbott Aeroset otoanalizöründe ölçüldü. İdrar GAG düzeyleri mg/L ve mg/gün kreatinin olarak değerlendirildi.

İdrar GAG ölçümü için hazırlanan reaktifin, gün-içi ve günler-arası presizyon değerlerini belirlemek amacıyla, aynı örnekler 20'şer kez çalışıldı. Elde edilen varyasyon katsayısı değerleri gün-içi %3.22, günler-arası ise %4.42 olarak bulundu.

TO'su olan 191 olgu göz bulgularının ciddiyetine (propitozis, diplopi, optik nöropati) ve klinik aktivitesine (yumuşak doku tutulumu skorlaması: inaktif <4≤ aktif) göre gruplandırıldı. Grup 1'de ciddi orbitopati bulguları olan ve KAS'ı yüksek olan 11 olgu (%5.8) mevcuttu. Grup 2'de ciddi orbitopatisi olan, ancak KAS'ı düşük olan 9 olgu (%4.7) bulundu. Grup 3'te ciddi orbitopatisi olmayan ve KAS'ı yüksek olan 32 olgu (%16.8), Grup 4'te ise ciddi orbitopatisi olmayan ve KAS'ı düşük olan 139 olgu (%72.7) mevcuttu.

Çalışma kapsamındaki olgularda, TO ciddiyeti ve aktivitesi üzerinde etkili olan faktörler değerlendirildi. Her grup içindeki olgularda orbitopati ciddiyeti ve aktivitesinin; cinsiyet, ilk başvuru doktor, tiroid fonksiyon durumu, tiroid hastalığı ile ilişkisi araştırıldı. Gruplar idrar GAG değerleri (mg/gün kreatinin), GBS ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 13.0' ortamında bilgisayara kaydedildi. Çapraz tablolarda 'ki-kare (chi-square)' ve 'Fisher'in kesin ki-kare (Fisher's exact test)'; ikili grupların yaş ortalamaları parametrik verilerde 'iki ortalama arasındaki farkın önemlilik (Student' t)' testi; üç ve daha çok grubun ortalamaları parametrik verilerde 'ANOVA' ve 'Kruskal Wallis' testi ile değerlendirildi. Değerlendirmelerde, p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan toplam 191 olgunun 44'ü (%23) erkek, 147'si (%77) kadın olup, kadın/erkek oranı 3.34 olarak bulundu. Olguların yaş ortalaması 41 ± 13.287 (10-83) yıl olarak tespit edildi.

Çalışma grubunun 140'ı (%73.3) Endokrinoloji kliniği tarafından Göz kliniğine konsülte edilen olgulardan, 51'i (%26.7) ise göz şikayetleri nedeniyle Göz kliniğine başvuran olgulardan oluşuyordu. Başvuru tarihinde olguların 108'inde (%56.5) hipertiroidizm, 42'sinde (%22) ötiroidizm, 41'inde (%21.5) hipotiroidizm mevcuttu.

Endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirilerek, tedavisi planlanan 191 olgunun; 131'inde (%68.6) 'Graves' Hastalığı, 34'ünde (%17.8) toksik multinodüler guatr, 24'ünde (%12.6) 'Hashimoto' tiroiditi ve 2'sinde de (%1) konjenital hipotiroidi mevcuttu. Bu olguların 135'ine (%70.7) medikal, 14'üne (%7.3) radyoyodin, 42'sine (%22) cerrahi tedavi uygulandı.

Olguların genel özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Olguların genel özellikleri

Özellikler		Olgu (n)	%
Cinsiyet	Kadın	147	77.0
	Erkek	44	23.0
İlk başvuru doktor	Göz doktoru	51	26.7
	Diğer	140	73.3
Tiroid fonksiyon durumu	Ötiroidizm	42	22.0
	Hipotiroidizm	41	21.5
	Hipertiroidizm	108	56.5
Tiroid hastalığı	Graves	131	68.6
	Toksik multinodüler guatr	34	17.8
	Hashimoto tiroiditi	24	12.6
	Konjenital hipotiroidi	2	1.0
Antitiroid tedavi	Medikal	135	70.7
	Radyoyodin	14	7.3
	Cerrahi	42	22.0

Olguların sistemik semptomları sorgulandığında; 119'unda (%62.3) kilo kaybı, 9'unda (%4.7) sinirlilik, 2'sinde (%1) aşırı terleme, 6'sında (%3.1) ellerde titreme, 26'sında (%13.6) çarpıntı mevcut iken, 29'unda (%15.2) doktora ilk başvuru tarihinde herhangi bir sistemik semptom mevcut değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Sistemik semptomlara göre olguların dağılımı

Sistemik semptomlar	Olgu (n)	%
Semptom yok	29	15.2
Kilo kaybı	119	62.3
Halsizlik	26	13.6
Sinirlilik	9	4.7
Ellerde titreme	6	3.1
Aşırı terleme	2	1.0

Olguların şikayet ettiği göz semptomları; retrobulber bası hissi, gözlerde büyüme, bulanık veya az görme, kızarıklık, irritasyon hissi (yabancı cisim hissi, batma, sulanma), çift görme ve fotofobi idi. Bu oküler semptomlardan; retrobulber bası hissi 115 (%60.2), gözlerde büyüme 108 (%56.5), kızarıklık 78 (%40.8), irritasyon hissi 78 (%40.8), fotofobi 65 (%34), çift görme 21 (%10.9) ve az-bulanık görme 11 (%5.7) olguda tespit edildi. Olgularımızda en sık retrobulber bası hissi yakınması bulunmakta idi (Tablo 6).

Tablo 6. Oküler semptomlara göre olguların dağılımı

Oküler semptomlar	Olgu (n)	%
Retrobulber bası hissi	115	60.2
Gözlerde büyüme	108	56.5
Kızarıklık	78	40.8
İrritasyon hissi	78	40.8
Fotofobi	65	34.0
Çift görme	21	10.9
Az veya bulanık görme	11	5.7

Olguların ilk başvuru tarihinde mevcut oküler semptom olarak; gözlerde büyüme 89 (%46.6), retrobulber bası hissi 47 (%24.6), kızarıklık 15 (%7.9), çift görme 13 (%6.8) ve az-bulanık görme 2 (%1) olguda mevcut iken, 25 (%13.1) olguda ilk başvuruda herhangi bir oküler semptom mevcut değildi. En sık başvuru şikayeti,

gözlerde büyüme yakınması idi (Tablo 7).

Tablo 7. İlk başvuru tarihinde mevcut oküler semptomlara göre olguların dağılımı

İlk oküler semptom	Olgu (n)	%
Semptom yok	25	13.1
Gözlerde büyüme	89	46.6
Retrobulber bası hissi	47	24.6
Kızarıklık	15	7.9
Çift görme	13	6.8
Az veya bulanık görme	2	1.0
Toplam (n)	191	100

Yapılan klinik muayenelerle göz bulguları değerlendirildiğinde; kapak bulguları, en sık rastlanan bulgular grubunu oluşturuyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların kapak bulgularına göre dağılımı

Kapak bulguları	Olgu (n)	%
Boston	116	60.7
Dalrymple	118	61.8
Enroth	41	21.5
Gifford	21	11.0
Griffith	56	29.3
Grove	21	11.0
Jellinek	22	11.5
Kocher	102	53.4
Rosenbach	73	38.2
Stelwag	32	16.8
Vigorous	93	48.7
von Graefe	116	60.7

Toplam 191 olgunun 118'inde (%61.8) üst kapak retraksiyonu tespit edildi. Tek ve iki taraflı üst kapak retraksiyonunun olgulara göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Olgularda üst kapak retraksiyonu dağılımı

Üst kapak retraksiyonu	Olgu (n)	%
Tek taraflı	37	31.3
İki taraflı	81	68.7
Toplam (n)	118	100

EOK fonksiyon bozukluğuna ait bulguların olgulara göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. EOK fonksiyon bozukluğu ile ilgili bulguların dağılımı

Bulgular	Olgu (n)	%
Ballet	22	11.5
Möbius	94	49.2
Suker	13	6.8
Wilder	3	1.6

EOK fonksiyon bozukluğuna göre olguların dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Olgularımızda hipotropya, en sık tespit edilen kayma tipi idi.

Tablo 11. EOK fonksiyon bozukluğuna göre olguların dağılımı

EOK fonksiyon bozukluğu	Olgu (n)	%
Hipotropya	11	5.8
Hipertropya	1	0.5
Ezotropya	4	2.1
Ekzotropya	7	3.7

Olgularımızda en sıklıkla tespit edilen kayma tipi olan hipotropya ile uyumlu olarak,

en sık tutulan EOK da alt rektus kası idi. Kas tutulum paterninin orbital BT ile belirlendiği, EOK tutulumu olan olgularda etkilenen EOK'ların dağılımı Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. EOK tutulumu olan olgularda etkilenen EOK'ların dağılımı

EOK tutulumu	Tek taraflı	%	İki taraflı	%	Toplam (n)	%
İç rektus	26	3.6	1 35	18.3	61	31.9
Dış rektus	18	.4	9 12	6.3	30	15.7
Üst rektus	18	.4	9 31	16.2	49	25.6
Alt rektus	26	3.6	1 54	28.3	80	41.8

Kapak bulgularından sonra en sık görülen, konjonktiva bulguları idi. Konjonktiva bulgularının olgulara göre dağılımı Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Konjonktiva bulgularının dağılımı

Konjonktiva bulguları	Olgular (n)	%
Goldzieher	18	8.4
Topolanski	23	11.5

Toplam 191 olgunun 23'ünde (%12) tespit edildi. Tek ve iki taraflı ekzoftalmusun, olgulara göre dağılımı Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo 14. Olgularda ekzoftalmus dağılımı

Ekzoftalmus Olgular (n)	%
Tek taraflı	9 39.1
İki taraflı	14 60.9
Toplam (n)	23 100

Biyomikroskopik muayenede; 32 (%16.8) olguda kuru göz, dokuz olguda (%4.7) süperiyor limbik keratokonjonktivit tespit edildi. Göz dibi muayenesinde; bir olguda papil ödem, bir olguda ise optik atrofi bulundu.

Olguların primer pozisyon ve yukarı bakış olmak üzere iki farklı pozisyonunda yapılan GİB ölçümlerinde, 7 (%3.7) olguda iki pozisyon arasında 4 mmHg'dan fazla artış tespit edildi. Ardışık yapılan iki görme alanında, öğrenme etkisi ortadan kaldırılarak 21 (%10.9) olguda aynı lokalizasyonda spesifik olmayan lokalize görme alanı defektleri saptandı.

TO ciddiyeti ile; cinsiyet (Tablo 15), tiroid fonksiyon durumu (Tablo 16), tiroid hastalığı (Tablo 17), ilk başvuru doktor (Tablo 18) ve GBS (Tablo 19) ilişkisi araştırıldı.

TO ciddiyeti ile cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde; ciddi orbitopatinin, erkeklerde daha sık gözleendiği tespit edildi ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0.00$, ki kare testi) (Tablo 15).

Tablo 15. TO ciddiyeti ile cinsiyet ilişkisi

TO ciddiyeti	Cinsiyet		Toplam (n)		%
	Kadın (n)	%	Erkek (n)	%	
Ciddi +	8	40.0	12	60.0	20 100
Ciddi -	139	81.3	32	18.7	171 100
Toplam (n)	147	77.0	44	23.0	191 100

$p=0.00$ (ki kare)

Ciddi orbitopati, hipertiroidili olgularda daha sık gözlenmekle beraber, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.94$, ki kare testi) (Tablo 16).

Tablo 16. TO ciddiyeti ile ilk başvuru tarihinde tiroid fonksiyon durumu ilişkisi

TO ciddiyeti	Tiroid Fonksiyon Durumu						Toplam (n)	%
	Ötiroid (n)	%	Hipotiroid (n)	%	Hipertiroid (n)	%		
Ciddi +	5	25.0	1	5.0	14	70.0	20	100
Ciddi -	37	21.6	40	23.4	94	55.0	71	100
Toplam (n)	42	22.0	41	21.5	108	56.5	91	100

p=0.94 (ki kare)

Ciddi orbitopatisi olan toplam 20 olguda en sık görülen tiroid hastalığı ‘Graves’ hastalığı (17 olgu, %85) iken, ‘Graves’ hastalığı mevcut olan 131 olgunun sadece 17’sinde (%13) ciddi orbitopati mevcut idi. TMG, ‘Hashimoto’ ve KH’nın dağılımı ciddi orbitopatisi olan ve olmayan gruplarda eşit iken, ‘Graves’ hastalığı ciddi orbitopatisi olmayan grupta daha sık idi (Tablo 17).

Tablo 17. TO ciddiyeti ile tiroid hastalığı ile ilişkisi

TO ciddiyeti	Tiroid Hastalığı								Toplam (n)	%
	Graves (n)	%	TMG (n)	%	HT (n)	%	KH (n)	%		
Ciddi +	7	85.0	3	15.0	0	0	0	0	20	100
Ciddi -	14	66.7	31	18.1	24	14.0	2	1.2	71	100
Toplam (n)	31	68.6	34	17.8	24	12.6	2	1.0	91	100

TMG: Toksik multinodüler guatr, HT: Hashimoto tiroiditi, KH: Konjenital hipotiroidi

TO ciddiyeti ile, TO’lu olgularda tespit edilen GBS ilişkisi değerlendirildiğinde; ciddi orbitopatili olgularda GBS anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.00, ki kare testi) (Tablo 18).

Tablo 18. TO ciddiyeti ile GBS arasındaki ilişki

TO ciddiyeti	Göz Bulgu Sayısı						Toplam (n)	%
	0-5 (n)	%	6-10 (n)	%	11 ve üzeri (n)	%		
Ciddi +	1	5.0	8	40.0	11	55.0	20	100
Ciddi -	147	86.0	16	9.4	8	4.7	171	100
Toplam (n)	148	77.5	24	12.6	19	9.9	191	100

p=0.00 (ki kare)

TO aktivitesi ile; cinsiyet (Tablo 19), tiroid fonksiyon durumu (Tablo 20), tiroid hastalığı (Tablo 21) ve GBS (Tablo 22) ilişkisi araştırıldı.

TO aktivitesi ile; cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aktif orbitopati kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmadı (p=0.532, ki kare testi) (Tablo 19).

Tablo 19. TO aktivitesi ile cinsiyet ilişkisi

TO aktivitesi	Cinsiyet				Toplam (n)	%
	Kadın (n)	%	Erkek (n)	%		
Aktif	31	72.1	12	27.9	43	100
İnaktif	116	78.4	32	21.6	148	100
Toplam (n)	147	77.0	44	23.0	191	100

p=0.532 (ki kare)

TO aktivitesi ile, ilk başvuru tarihinde olguların tiroid fonksiyon durumu arasındaki

ilişki araştırıldığında; aktif orbitopati, hipertiroidisi olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı ($p=0.00$, ki kare testi) (Tablo 20).

Tablo 20. TO aktivitesi ile ilk başvuru tarihinde tiroid fonksiyon durumu ilişkisi

TO aktivitesi	Tiroid Fonksiyon Durumu						Toplam (n)	%
	Ötiroid (n)	%	Hipotiroid (n)	%	Hipertiroid (n)	%		
Aktif	4	9.3	3	7.0	36	83.7	43	100
İnaktif	3	25.7	38	25.7	72	48.6	148	100
Toplam (n)	4	22.0	41	21.5	108	56.5	191	100

$p=0.00$ (ki kare)

Aktif orbitopatili olgularda, ‘Graves’ hastalığının anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu görüldü ($p=0.005$, ki kare testi) (Tablo 21).

Tablo 21. TO aktivitesi ile tiroid hastalığı ilişkisi

TO aktivitesi	Tiroid hastalığı								Toplam (n)	%
	Graves (n)	%	TMG (n)	%	HT (n)	%	KH (n)	%		
Aktif	38	88.4	4	9.3	1	2.3	0	0	43	100
İnaktif	93	62.8	30	20.3	23	15.5	2	1.4	148	100
Toplam (n)	131	68.6	34	17.8	24	12.6	2	1.0	191	100

$p=0.005$ (ki kare)

TMG: Toksik multinodüler guatr, HT: Hashimoto tiroiditi, KH: Konjenital hipotiroidi

TO aktivitesi ile, TO’lu olgularda tespit edilen GBS ilişkisinde; aktif orbitopatili olgularda GBS anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.00$, ki kare testi) (Tablo 22).

Tablo 22. TO aktivitesi ile göz bulgu sayısı (GBS) arasındaki ilişki

TO aktivitesi	Göz Bulgu Sayısı						Toplam (n)	%
	0-5 (n)	%	6-10 (n)	%	11 ve üzeri (n)	%		
Aktif	15	34.9	12	27.9	16	37.2	43	100
İnaktif	133	89.9	12	8.1	3	2.0	148	100
Toplam (n)	148	77.5	24	12.6	19	9.9	191	100

$p=0.00$ (ki kare)

TO’su olan 191 olgu göz bulgularının ciddiyetine ve klinik aktivitesine göre gruplandırıldı. Grup 1’de 11 olgu (%5.8; 6 kadın, 5 erkek), Grup 2’de 9 olgu (%4.7; 2 kadın, 7 erkek), Grup 3’de 32 olgu (%16.8; 25 kadın, 7 erkek), Grup 4’de ise 139 olgu (%72.7; 114 kadın, 25 erkek) mevcuttu. Olgularımızın takip süresi ortancası 12 ay (3-168) olup, gruplar arasında fark yoktu ($p=0.066$, Kruskal-Wallis testi). Olgularımızın yaş ortalaması 40.96 ± 13.287 yıl olup, gruplar arası fark yoktu

(p=0.151, ANOVA testi) (Tablo 23).

Tablo 23. Olguların gruplara göre dağılımı

Grup	Olgu (n)	%	Takip süresi (ay)		Yaş (yıl)	
			Ortanca	En az-En çok	Ortalama	Std. sapma
1	11	5.8	24.0	3-36	46.5	15.234
2	9	4.7	18.0	8-84	45.3	18.111
3	32	16.8	11.5	3-168	37.3	11.807
4	139	72.7	12.0	3-168	41.0	13.005
Toplam(n)	191	100	12.0	3-168	41.0	13.287

Takip süresi: p=0.066 (Kruskal-Wallis)

Yaş: p=0.151 (ANOVA)

Tablo 24’de grupların idrar GAG değerlerine göre dağılımı görülmektedir. Çalışma örneklerinin uygunsuzluğu nedeniyle Grup 4’deki 22 olgunun idrarı değerlendirme dışı bırakılarak 169 olgunun idrarı çalışıldı. İdrar GAG değerleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmaz iken (p=0.177, Kruskal-Wallis testi), ciddi-aktif orbitopatisi olan Grup 1’de ortalama değerin diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 24. İdrar glikozaminoglikan (GAG) değerlerinin gruplara göre dağılımı

Grup	Olgu (n)	İdrar Glikozaminoglikan (mg/gün kreatinin)		
		Ortanca	En az	En fazla
1	11	19.19	9.50	42.41
2	9	16.76	8.20	32.61
3	32	12.19	5.90	38.62
4	117	13.63	2.08	29.55
Toplam (n)	169	13.63	2.08	42.41

p=0.177 (Kruskal Wallis)

Olgularımızın 72’sinde (%37.7) sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Gruplara göre sigara kullanma oranlarına bakıldığında, gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.001, ki kare testi) (Tablo 25).

Tablo 25. Sigara kullanan TO’lu olguların gruplara göre dağılımı

Grup	Sigara -		Sigara +		Toplam (n)	
		%		%		%
1	3	27.3	8	72.7	11	100
2	3	33.3	6	66.7	9	100
3	15	46.9	17	53.1	32	100
4	98	70.5	41	29.5	139	100
Toplam (n)	119	62.3	72	37.7	191	100

p=0.001 (ki kare)

Takibe alınan 191 olgunun; 171’i (%89.5) sadece destekleyici tedavi ile takip edilirken, 11’ine (%5.8) glukokortikoid tedavisi uygulandı ve 9’una (%4.7) cerrahi tedavi gerekti. Farklı TO gruplarında gereken tedaviler Tablo 26’da özetlenmiştir.

Tablo 26. Farklı tiroid orbitopati (TO) gruplarında tedavi dağılımı

Grup	Tedavi	Toplam (n)	%
------	--------	------------	---

	Destekleyici (n)	%	GLK (n)	%	Cerrahi (n)	%	
1	0				0		11 100
		0	11	100		0	
2	0				9		9 100
		0	0	0		100	
3	32				0		32 100
		100	0	0		0	
4	139				0		13 100
		100	0	0		0	9
Toplam (n)	171				9		19 100
		89.5	11	5.8		4.7	1

GLK: Glukokortikoid

TARTIŞMA

Tiroid orbitopati (TO), nedeni tümüyle açıklığa kavuşmamış, değişik klinik bulgular gösteren, etkilediği bireylerde hayat kalitesini düşüren, kronik, otoimmün bir hastalıktır (134,135). Eşlik eden bulgular, tek taraflı basit bir kapak takipsizliğinden, görmeyi tehdit edecek klinik tablolara kadar değişebilir. Hipertiroidizm gelişiminden önce, onunla birlikte veya hipertiroidizm geliştikten sonra gelişebilir. Tiroid hastalığının tanısı konmadan da gelişebilir. Hastalığın etyolojisi hakkında henüz tam bir fikir birliği olmadığı için, uygulanan tıbbi ve cerrahi tedaviler de varyasyonlar göstermektedir.

Tiroid orbitopatisi olan olgularda kadın/erkek oranı, genellikle 2.5-3 olacak şekilde kadınlar lehine verilmektedir (136). TO'lu olguların yaş ortalaması da 46 ± 13 (20-70) yıl olarak bildirilmektedir (136,137). Çalışma grubumuzda, olguların dağılımı kadınlar çoğunlukta olacak şekilde idi ve olguların yaş ortalaması 41 ± 13.3 (10-83) yıl idi. Gerek kadın/erkek oranının 3.34 olarak bulunması ve gerekse olguların yaş ortalaması literatür verileri ile uyumluluk gösteriyordu.

Hipertiroidi ile orbitopati farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Orbitopati çoğunlukla, hipertiroidi ile eş zamanlı olarak ortaya çıksa da ondan önce veya sonra da gelişebilir. Gorman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; %24.5 olguda eş zamanlı ortaya çıkarken, %34.6 olguda orbitopatinin hipertiroididen önce ve %40.9 olguda ise hipertiroididen sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (138). Ancak orbitopati, %80 olguda hipertiroidi gelişiminden önceki ve sonraki 18 aylık zaman diliminde kendini göstermektedir (5). Çalışmamızda bu zamansal ilişkiyi belirleyebilmek için, olguların ilk kez hangi doktora başvurduğunu sorguladık, ve olgularımızın %24.6'sında göz bulgularının hipertiroidi gelişiminden önce ortaya çıktığını gözlemledik.

Çalışmamızda ilk başvuru tarihinde olgularımızın %56.5'inde hipertiroidizm, %22'sinde ötiroidizm ve %21.5'inde hipotiroidizm saptanmıştır. Leone ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise orbitopatisi olan olguların; %75'i ötiroidisi olan, %14.5'i hipertiroidisi olan, %1.5'i hipotiroidisi olan olgulardan ve %9'u da tanı konulmamış olgulardan oluşmaktadır (139). Leone'nin çalışmasında ötiroidisi olan olgu grubunun fazlalığına karşın bizde hipertiroidisi olan olgu sayısı fazladır. Bu durum muhtemelen, sistemik yakınmalarında düzelme olan olguların daha geri plandaki göz yakınmaları nedeni ile doktora başvurmamalarına bağlı olabilir. Bizim serimizde hipotiroidili olguların fazla olmasının nedeni, 'Hashimoto' tiroiditi olan olgu sayımızın fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında primer hastalığa yönelik tedavinin, göz bulgularını düzeltebileceği gibi daha fazla arttırılabileceği de bilinmektedir. Orbitopati patogenezindeki çelişkili görüşler, antitiroid tedavinin orbitopati seyrine etki mekanizması konusunda farklı açıklamaların yapılmasına neden olmuştur.

Tiroid ile orbita arasındaki anatomik bağlantı fikri (lenfatik yol) ortaya atıldıktan sonra, tiroidden antijen salınımına neden olan radyoyodin veya cerrahi gibi tiroid hastalığı için uygulanan ablatif tedavilerin orbitopatiyi ağırlaştırdığı görüşü doğmuştur (17). Bu tür tedavilerin; yeni orbitopati oluşumundan çok, mevcut orbitopatiyi ağırlaştırdığı gösterilmiştir (91). Diğer taraftan, antijen kaynağı olarak kabul edilen tiroid dokusunun çıkartılması, cerrahi tedaviyi savunanların hareket noktası olmuştur. Total tiroidektomi veya yüksek doz radyoyodin ile tiroidin tamamen ablasyonunun, orbitopati oluşum ve progresyonunu azalttığı iddia

edilmiştir (4,97,98).

Primer hastalık için, antitiroid ilaçlarla yapılan medikal tedavinin orbitopati seyrine etkisi konusunda literatürde ortak bir görüş yoktur (86,86). Orbitopatiyi etkilemediğini veya ağırlaştırdığını savunanların yanında, aksini iddia eden yayınlar da vardır. Günümüzde, bu ilaçların immün sistemi etkilediği ve hatta immünomodülatör oldukları görüşü çok yaygındır (140). Bizim serimizde, olgularımızın %70.7'sine medikal tedavi uygulandı, ve medikal antitiroid tedavi uygulanan bu olguların oküler tutulumlarında ilerleme yada gerileme tespit edilmedi.

Tiroid fonksiyon bozukluğu için kullanılan radyoiyodin tedavisi ile TO seyrindeki ilişki çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda radyoiyodin tedavisi sonrası mevcut orbitopatinin ilerlemesinin, bir takım risk faktörlerine bağlı olduğu vurgulanmıştır. Risk faktörleri; sigara kullanımı (90), önceden orbitopatinin mevcut olması (86,141), tedavi öncesi serum serbest T3 (91), TSH (92,93) ve TSH-R antikör (92) düzeylerinin yüksek olması olarak belirtilmektedir. Bu risk faktörlerine sahip olgularda, oral glukokortikoidler üç ay boyunca düşük dozda (30 mg/gün) kullanılmalıdır. Böylece radyoiyodin tedavisinin neden olabileceği orbitopati ilerlemesi önlenabilir, veya önceden mevcut olan orbitopati tedavi edilmiş olur (86,141). Radyoiyodin tedavisinin tek kürlük uygulamasına göre, tekrarlayan kürlerin orbitopati üzerinde olumsuz etki gösterdiği bildirilmiştir (85,87,142).

Bu risk faktörlerine sahip olan olgularda, özellikle sigara kullananlarda, radyoiyodin tedavisi sonucunda önceden var olan orbitopatinin ilerleme olasılığı söz konusudur. Bu ilerleme, olguların çoğunluğunda gözlenmez ve glukokortikoid tedavisi ile önlenabilir (96). Hipertiroidizm tedavisinde radyoiyodin seçilmeden önce, glukokortikoidlerin yan etkileri ve olgunun genel durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Çalışmamızda olgularımızın %7.3'üne radyoiyodin tedavisi uygulandı. Radyoiyodin tedavisi planlanan bu olgulardan, aktif orbitopatili ve sigara kullanmakta olan 2 (%14.3) olguya kliniğimizce 30 mg/gün oral glukokortikoid tedavisi önerildi. Primer hastalığa yönelik radyoiyodin tedavisi uygulanan olgularımızın göz bulgularında ilerleme gözlemlenmedi.

Orbitopatinin ilerlemesinde, subtotal ve total tiroidektominin tedavi sonuçları açısından belirgin farklılığı yoktur; tiroid cerrahisi öncesinde veya sonrasında glukokortikoid tedavisi gerekli değildir (86,96,141). Bizim çalışmamızda %22 olgu cerrahi tedavi aldı, ve olguların hepsine total tiroidektomi yapıldı. Cerrahi tedavi uygulanan olguların, orbitopati bulgularında ilerleme tespit edilmedi.

Primer hastalık için uygulanan antitiroid tedavide, olgunun durumuna göre kombine veya tekrarlayan tedaviler uygulanmaktadır. Örneğin, cerrahi tedaviden önce olgu ötiroid hale gelinceye kadar medikal tedavi verilebileceği gibi, medikal tedavi sonrası nükslerden sonra, cerrahi veya radyoiyodin tedavisi de uygulanabilir. Diğer taraftan, medikal veya radyoiyodin tedavilerinin birinci küründen sonra hastalık nüksederse, tedavi tekrarlanabilir (18).

Sonuç olarak, orbitopatinin varlığı antitiroid tedavi seçimini etkilememektedir. Bizim serimizde, Endokrinoloji kliniği tarafından olguların %70.7'sine medikal, %7.3'üne radyoiyodin ve %22'sine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Radyoiyodin tedavisi planlanan aktif orbitopatili ve sigara kullanmakta olan iki olguya kliniğimizce 30 mg/gün oral glukokortikoid tedavisi önerilmiştir.

Olgularımızda sistemik semptomlar sorgulandığında, literatürle uyumlu olarak (18) en sık kilo kaybı yakınması ile başvurdıkları saptanmıştır.

TO olgularında başlangıçta, kapaklarda dolgunluk hissi, yanma, batma, sulanma gibi özgün olmayan yakınmalar vardır ve TO'dan kuşulanılmaz. Ancak bu tip durumlarda TO'yu düşünmek ve araştırmak gerekir. Oftalmolog, bu tür yakınmalarla gelen olgularda altta yatan TO tanısını koyan ilk hekim olabilir. Göz tutulumu; sadece ileri değerlendirme tetkikleri ile tespit edilebilen belirsiz olgulardan, görmeyi tehdit eden düzeylere kadar değişmektedir (62). Çalışmamızda oküler semptomlar sorgulandığında; olguların en sık retrobulber bası hissi yakınması ile, ilk semptom olarak da en çok gözlerde büyüme yakınması ile başvurdıkları gözlemlenmiştir. TO'lu olgularda oküler semptomların görülme sıklığı ile ilgili bir çalışmada (56); en sık oküler semptom çift görme (%33) iken, bunu irritasyon hissi (%30), sulanma

(%21), fotofobi (%16) ve bulanık görme (%7) yakınmalarının izlediği bildirilmiştir.

Olgular, oküler semptomlar açısından sorgulandığında onları en çok rahatsız eden ve günlük aktivitelerini kısıtlayıcı özellikte olan çift görme yakınmasını ilk sıralarda söylerken, olası semptomların varlığı tek tek sorgulandığında aslında onları doktora başvuracak kadar rahatsız etmeyen ve günlük yaşantılarını etkilemeyen semptomların varlığı tespit edildi ki, retrobulber bası hissi en olasılıkla mevcut olan ilk semptom idi.

‘Graves’ hastalığı göz bulgularının büyük bir kısmını kapak bulguları oluşturmaktadır (58,59). Bunlardan ‘Dalrymple’ bulgusu en sık görülen göz bulgusu olarak önem kazanmaktadır (56). Literatürde bu bulgu için %49 ile %92 arasında değişen oranlar rapor edilmiştir (143). Genellikle iki taraflı olmakla birlikte, tek taraflı da olabilir (58). Normalde, primer pozisyonda üst kapak kenarı pupilla üst kenarında veya limbusun iki milimetre altındadır. Limbusun üstüne çıktığında, kapak retraksiyonunun varlığı söz konusudur (58). Bazen klinikte, ekzoftalmometrik ölçüm yardımcı olur (58). Bizim çalışmamızda da, olgularımızda en fazla kapak bulguları gözlemlenmiştir. Tek taraflı %31.3 ve iki taraflı %68.7 oranında olmak üzere, ‘Dalrymple’ bulgusu (%61.8) en sık görülen kapak bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sık görülen diğer bir kapak bulgusu da ‘Kocher’ bulgusudur (7,8,58,59). On altı olgu dışında, kapak retraksiyonu olan tüm olgularımızda gözlemlenmesi bu bulgunun ‘Dalrymple’ bulgusu ile aynı etyolojik faktöre bağlı olduğunu düşündürmektedir. Aynı şekilde ‘von Graefe’ ve ‘Boston’ bulgularına da olgularımızda sık rastlanmış ve genellikle birlikte görülmüşlerdir.

Globun aşağı hareketinde, üst kapağın yerinde kalması veya globu takip edememesi ‘von Graefe’ bulgusu (7,8,58,59) olarak bilinir; ve olgularda %30-50 oranında görülür (58). Çalışmamızda bu bulgu olgularımızın %60.7’sinde gözlemlenmiştir. ‘Boston’ bulgusu ise, (7,8,58) globun aşağı hareketinde üst kapağın irregüler hareketleridir. Graves hastalarının 1/3-1/2’sinde görülen önemli bir bulgudur (58). Çalışmamızda, bu bulgu da olgularımızın %60.7’sinde gözlemlenmiştir.

‘Stellwag’ bulgusu (8,58); nadir görülmesine karşın, kapak kırpma refleksinde azalma ve yetersizlik sonucu gelişen kornea komplikasyonları nedeni ile önem kazanan bir bulgudur. Dakikada 10’un altında kapak kırpma, ‘Stellwag’ bulgusu olarak kabul edilmiş ve %16.8 olgumuzda rastlanmıştır. Bu olguların hepsinde kuru göz görülmesi, ‘Stellwag’ bulgusunun nadir olmasına rağmen önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca; ‘Vigorous’ (%48.7), ‘Griffith’ (%29.3) ve ‘Rosenbach’ (%38.2) bulguları da olgularımızda sık rastlanan diğer bulgular olarak tespit edilmiştir.

TO’lu olgularda, retro-orbital dokuda 4-10 misline varan artış nedeniyle ortaya çıkan basınç artışı venöz drenajı bozduğu için periorbital dokuda ve konjonktivada ödem geliştiği bilinmektedir (71). TO’lu olgulara eşlik ettiği bilinen superiyor limbik keratokonjonktivit; tipik olarak orta yaş grubunda ve kadınlarda görülür, olguların %20-50’sinde tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle de hipotiroidizm tabloya eşlik eder (21). Tiroid fonksiyon bozuklukları olan olgularda, gözyaşı bezi infiltrasyonuna ve kapak aralığının artmasına bağlı olarak kuru göz semptom ve bulguları da sıkır, palpebral aralıktaki artış gözyaşının buharlaşmasına ve ozmolaritesinin artmasına sebep olmaktadır (62). Bizim çalışmamızda da, olgularımızın %16.8’inde kuru göz ve %4.7’sinde de süperiyor limbik keratokonjonktivit tespit edildi. Olgularımızın yaklaşık 1/4’ünde de horizontal rektus kaslarının üzerinde lokalize konjonktival injeksiyon olarak bilinen ‘Topolanski’ bulgusu (8,58) saptandı.

Literatürde tanımlanmış olan diğer kapak, konjonktiva ve pupiller bulgular, görülme sıklığı ve fonksiyon bozukluğu açısından önem kazanmamıştır.

Gerçekte, erişkinde ortaya çıkan her türlü şaşılık tablosunda TO akla getirilmelidir (144). Tiroid orbitopati olgularda göz hareket bozuklukları ile ilgili en sık karşılaşılan klinik tablo, alt rektus kasının fibrozisine bağlı olarak ortaya çıkan yukarı bakış kısıtlılığıdır. Etkilenen diğer ekstraoküler kaslar, sırasıyla; iç rektus, üst rektus/levator kompleksi ve dış rektustur (7,8,58). Fells ise çalışmasında; oran

belirtmemekle birlikte, en az üst rektusun etkilendiğini bildirmektedir (145) Biz de, orbital BT ile kas tutulum paternlerine bakarak ve klinik-ortoptik muayene ile, en sık etkilenen EOK'nın alt rektus olduğunu, bunu sırasıyla iç rektus, üst rektus/levator kompleksi ve dış rektus kaslarının izlediğini tespit ettik.

TO'da en sık tutulan kasın alt rektus olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Alt rektus kasının tutulumunun, üst rektus kasının tutulumundan daha sık görülmesi, alt rektus kasının lenfatik dolaşıma yakın olmasına bağlı olabilir (2), ancak bu çok basit bir açıklama gibi görünmektedir. Ayrıca, hastalığın seyri sırasında oblik kasların tutulumunun nadir olmasının nedeni de açık değildir.

Hodes ve ark., vertikal kasların diğerlerinden önce tutulmalarını, bu kasların birbirini çaprazlayan çiftler oluşturmalarına bağlamıştır; üst rektus ve üst oblik kas çifti ile alt rektus ve alt oblik kas çiftinin çaprazlaşma yerlerinde nemlendirici bir sinoviyum olmadığı, sadece fibröz bağ dokusu bulunduğu belirtilmiştir. Karşılaştırıldığında, alt rektus ve alt oblik kasları arasındaki temas alanı, üst rektus ve oblik kaslarından daha büyük bulunmuştur. Ayrıca üstteki çaprazlaşma kas ve tendon arasında olurken, alttaki çaprazlaşmanın iki kas arasında olmasının, inflamasyon sonucunda alt rektus ve oblik kaslarında daha kolay yapışıklık oluşmasını izah ettiği ileri sürülmüştür (146).

TO'lu olgular nadiren, üst oblik felcini taklit eden bir tablo ile gelebilirler. Olgularda alt rektus kısıtlılığını saptamak için standart Parks-Bielschowsky üç basamak testine ek olarak dördüncü bir basamak daha eklenmesi önerilmektedir. Dördüncü basamakta, yukarı ve aşağı bakışta hiperdeviasyon ölçümü yapılır; TO'lu olgularda yukarı bakışta daha fazla hiperdeviasyon ortaya çıkar (144). Bizim olgularımız için, üst oblik felcini taklit eden klinik tablo ile gelen olgu mevcut değildi.

EOK fonksiyon bozuklukları ile ilgili bulgular içinde en iyi bilinen ve en sık görülen bir bulgu olan 'Möbius' bulgusu (7,8,58,59), olgularımızın yaklaşık yarısında görülme sıklığı ile özellikle TO tanısındaki önemini pekiştirmiştir. En sıklıkla etkilenen EOK'nın alt rektus olması sonucu olarak; en sık görülen EOK fonksiyon bozukluğu, literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da hipotropya olarak tespit edilmiştir.

Normal orbita protrüzyonunun değerlendirilmesinde etnik faktörler önemlidir; Kafkas ırkı için normal üst limit 20 mm olarak verilirken, Afrika kökenli Amerikalılar için 22 mm, Japonlar için ise 18 mm olarak verilmektedir (62). Ülkemizde normal üst limit yaklaşık 19 (kadınlarda 18.3, erkeklerde 18.8) mm'dir (131). Propitozis, ekzoftalmus değerinin normal üst limitin 2 mm üzerinde ölçülmesi ve/veya iki göz arasında 2 mm'den fazla fark olması olarak tanımlanmıştır (62). Literatürde 'Graves' hastalığında ekzoftalmus görülme sıklığı için, %40-70 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (147). İki göz arasında 2 mm'den fazla fark ve 21 mm üzerindeki ekzoftalmus ölçümleri olgularımızın %12'sinde tespit edildi. Serimizde ekzoftalmus görülme sıklığının diğer çalışmalara göre düşük olması, olgularımızın 1/3'ünde 'Graves' dışı tiroid hastalığının bulunmasına bağlı olabilir. Tek taraflı ekzoftalmusun görülme sıklığı ise yayınlarda %10-20 olarak verilmiştir (58). Biz çalışmamızda olgularımızın yaklaşık %40'ında tek taraflı ekzoftalmus tespit ettik.

Literatürde 'tiroid fonksiyon bozukluğu ve glokom' ilişkisi üzerine yapılmış birçok çalışma ve bildirilmiş farklı sonuçlar mevcuttur (67). Hipertiroidisi olan olgularda GİB; düşük, yüksek veya normal olabilir (67). Mekanik etyolojiye göre, orbita içeriğinin artması ile birlikte alt rektus ve oblik kaslarındaki fibrozis, gözün yukarı bakışı sırasında GİB'de belirgin artışa neden olmaktadır (148).

Köz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; tiroid fonksiyon bozukluklarında GİB'den bağımsız olarak, optik disk ve retina gangliyon hücrelerinde, farklı mekanizmalarla glokomla uyumlu hasar meydana gelebileceği (normotansif glokom), bu hasarın antitiroid tedavi ile durdurulabileceği ya da geri döndürülebileceğine dikkat çekilmiş ve bu çalışmada normal tiroid fonksiyonunun, retina gangliyon hücreleri ile optik sinirin bütünlüğü ve sağlıklı çalışması üzerinde muhtemel vasküler ya da nöroprotektif etkileri ile oldukça önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır (67). Bu nedenle biz de çalışmamızda tüm olgularımıza GİB ölçümleri ile birlikte ardışık görme alanı tetkikleri yapılarak, TO'ya eşlik etmesi muhtemel glokom varlığı araştırıldı. Yaklaşık %11 olguda spesifik olmayan lokalize görme alanı defektleri saptanarak, defektler takibe alındı ve olguların tedavileri planlandı. Ancak görme

alanı tetkikleri değerlendirildiğinde farklı bakış pozisyonlarında GİB artışı olan olgularda değil; bu bulgunun saptanmadığı diğer olgularda da spesifik olmayan lokalize görme alanı defektleri saptandı.

Olguların takipte olduğu Endokrinoloji kliniği tarafından antitiroid tedavisi planlandıktan sonra, TO'da iki temel problem oküler bulguları olan olgulardan kimlerin, nasıl tedavi edileceğidir. Kimlerin tedavi edileceği kararının verilmesinde öncelikle hastalığın ciddiyeti belirlenmelidir (42). Bartalena ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tiroid orbitopati ciddiyetini belirleyen parametrelerin; optik nöropati, propitozis ve diplopi olduğu bildirilmiştir (42).

Optik nöropati; görme keskinliğinde azalma ile saptanır; ancak görme keskinliğindeki azalma görsel uyarılmış potansiyellerdeki (VEP) değişiklikler ile farkedilebilecek şekilde subklinik de olabilir (149). Belirgin propitozis ise, sekonder olarak keratite neden olabilir ve korneal ülserasyon veya perforasyona yol açabilir. Böylece, görme keskinliğinde azalma ile sonuçlanan optik nöropati ve belirgin derecede propitozis orbitopatinin ciddi olduğunu göstermektedir (42). EOK fonksiyon bozukluğu, görme açısından bir tehlike oluşturmaz, fakat diplopiye neden olursa, günlük aktiviteleri belirgin oranda etkiler ve bireylerde tüm göz hareketlerinde rahatsızlık ortaya çıkar. Bundan dolayı; EOK fonksiyon bozukluğu, diplopiye neden olması nedeni ile hastalığın ciddiyetinin tayini açısından belirleyici bir faktör olabilir (42).

Yumuşak dokunun inflamatuvar veya konjestif tutulumu, TO'nun ciddiyeti açısından tehlikeli değildir, fakat olgularda huzursuzluk ve rahatsızlığa yol açar. Bu nedenle, nadir görülen olgular (ilerlemiş şiddetli periorbital ödem, konjonktival hiperemi ve kemozis) hariç; yumuşak doku tutulumu, hastalığın ciddiyetini belirlemede yeterli değildir. Ayrıca, yumuşak doku tutulumu, ciddi göz tutulumu olmayan olgularda, nadiren tek başına bulunur. Genellikle, hastalığı ciddi kılan diğer belirtiler ile beraber gözlenir (42). Biz de TO'lu olgularımızda ciddiyeti belirlemede bu üç parametreyi (optik nöropati, propitozis ve diplopi) kullandık ve olgularımızın yaklaşık %10'unda ciddi orbitopati olduğunu tespit ettik. Olgularımızın yaklaşık %90'ında ciddi olmayan orbitopati mevcuttu.

TO'da kimlerin tedavi edileceğine karar vermede ikinci aşama ise, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesidir. Orbitopatinin aktivitesini değerlendirmek için kullanılan parametre ve evreleme sistemleri bugüne kadar bir çok çalışmanın tartışma konusu olmuştur, ve en iyi değerlendirme sisteminin hangisi olduğuna dair arayışlar hala sürmektedir.

Giriş bölümünde de vurgulandığı gibi, TO aktivitesinin değerlendirilmesi için önerilmiş olan 'NOSPECS' sınıflaması (13) ve 'oftalmik indeks' (15) orbitopatinin ağırlığını tam olarak yansıtmamaktadır. 'NOSPECS' sınıflamasında 1'den 6'ya doğru olan evreleme klinik ile uyumlu değildir. Oftalmik indekste ise, her göz bulgusu aynı değerde görülmüştür. NOSPECS sınıflaması, TO'nun değişik klinik görünümünün kolayca akılda tutulmasını sağlayan hatırlatıcı kısaltmalar (mnemonics: nimoni) içermesinden ötürü yardımcı bir sınıflama olarak kabul edilse de, klinik pratikte kullanılması güçtür. Bu sınıflamada, olgular çoğunlukla tek bir sınıfa girebilecek durumda değildir, olgularda aynı anda hem yumuşak doku tutulumu, hem ekstraoküler kas tutulumu, hem de bunların bir sonucu olarak propitozis bulunmakta ve bu durumda da sınıflama, hemen her olgunun aynı anda birkaç sınıfa dahil edilmesinden ötürü durumu daha basit hale getirmek yerine daha karmaşıktırmaktadır. Ayrıca, hastalık tablosu ilerleme gösterirken, bir sınıftan sonraki sınıfa geçiş yapmak gibi bir sıra izlememektedir. Tek başına bu sınıflamaya göre tedavi kararı vermek olası değildir ve söz konusu sınıflamanın herhangi bir prognostik değeri de yoktur. Tüm bunların sonucunda, klinik çalışmaların standardizasyonu veya uygulanan tedavi sonrası final orbitopatinin başlangıç klinik tablo ile ve diğer bir olgu ile karşılaştırılması ya da yorumlanması da bu sınıflama ile olası değildir. Gerçekte, belirtilen bu handikapları ortadan kaldıran bir sınıflama halen yoktur (7). Bu nedenle esas olan, her bir hastanın her bir bulgusunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrasında tek tek karşılaştırılmasıdır. Yukarıda belirtilen olumsuzlukları nedeniyle, olgularımızın TO aktivitesi açısından değerlendirilmesinde bu evreleme sistemleri kullanılmadı.

Orbitopatinin yaşı da, hastalığın seyrinde ve aktivitesini belirlemede önemli bir belirleyicidir. Akut ve inflamatuvar dönemde oluşan bazı bulgular geriye dönebilirken, özellikle orbitopati yaşı 2 yıldan fazla olan kronikleşmiş olgularda, ekzoftalmus ve fibrotik kaslardaki fonksiyon bozukluğu nispeten dönüşümsüzdür (42). Değerlendirmelerde bu durum göz önünde tutulmalıdır, bizim olgularımızda da bu parametre göz önünde bulunduruldu.

Yukarı bakışta GİB artışının orbitopati aktivitesini belirleyebileceği olasılığı, bir çok çalışmanın konusu olmuştur. En sıklıkla etkilenen kas alt rektus olduğu için yukarı bakışta primer pozisyona göre GİB’de 4-6 mmHg ve üzerinde bir artış saptanır (129). Normalde de rastlanan, ancak TO’da abartılı hale geçen GİB artışı, sadece akut değil, kronik dönemde de ortaya çıktığı için TO’nun aktivitesini gösteren bir kriter olarak kabul görmemiştir. (129). Biz olgularımızın yaklaşık %4’ünde iki farklı bakış pozisyonunu arasında GİB ölçümlerinde artış gözlemledik ve çalışmamızda, iki farklı bakış pozisyonunda GİB ölçümünü, aktivite değerlendirmesinde yardımcı bir parametre olarak kullandık.

Tedavi kararı açısından önemli bir parametre olan orbitopatinin aktivite düzeyini ölçmek için, Mourits ve ark. ‘klinik aktivite skoru’ (KAS) değerlendirme sistemini geliştirmişlerdir (76). TO aktivitesi ile tedaviye verilen cevap arasında doğru orantılı bir ilişki olduğundan, aktivite skoru 4 ve üzerinde olan olgularda tedavi sonuçlarının daha yüz güldürücü olduğu bildirilmiştir (77). Bu skorlama ayrıca, ciddi TO hastalarında radyoterapi veya oral glukokortikoid kullanımı sonuçlarını tahmin etmek için de kullanışlıdır (77). KAS değerlendirme sisteminin, tedavi sonuçlarını doğru olarak tahmin edebildiği gözlemlenmiştir. Yumuşak doku tutulumunu skorlayan bu sistem daha sonra, ‘Amerikan Tiroid Birliği’ tarafından modifiye edilmiştir (78). Gorman ise, orbitopati aktivitesinin tanımlanmasının zor olduğunu bildirmiş ve KAS hesaplanmasında kullanılan bazı parametrelerin (periorbital ödem, karüncülde ödem, kemozis) konjesyonu, inflamasyondan daha iyi yansıttığını belirtmiştir (150). Biz çalışmamızda TO aktivitesini belirlemede KAS sınıflamasını kullandık, ancak bizim gözlemlerimiz de, KAS’ın subjektif parametreler içermesi nedeniyle orbitopati aktivitesini değerlendirmede tek başına kullanılmasının yeterli olmayacağıdır.

Birçok çalışmada orbitopati aktivitesini değerlendirmek için, EOK’ların tomografik olarak volümlerinin ölçülmesi esas olarak alınmıştır; EOK’ların volümü ile klinik arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (61,151,152). TO’da EOK volümünün artışının klinik önemi, bu artışın optik nöropati gelişiminde rol oynamasıdır. Görüntüleme yöntemlerinden BT ve MRG karşılaştırıldığında, orbital apeks ve optik sinir başının incelenmesinde MRG daha spesifik değerler vermektedir. Ancak, kas volümlerinin ölçümlerinde bu görüntüleme yöntemleri arasında fark yoktur. Bu nedenle; olguların tedavi öncesi ve sonrası birçok kez BT ile değerlendirilmesi gerekebileceği ve bunun sonucunda maruz kalacağı radyasyon dozu göz önünde bulundurulursa, TO’lu olguların MRG ile değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Prummel, tedavi edilmemiş 16 ciddi TO olgusu üzerinde A-tipi USG kullanarak göz kaslarındaki internal reflektiviteyi değerlendirmiş; TO’lu olgularda kontrol grubuna göre %40’dan daha az reflektivite tespit ederek, bunun hastalığın aktivitesini gösterebileceğini ileri sürmüştür (79).

Başka bir çalışmada, aktif göz hastalığı olan TO olgularında, MRG’de T2 relaksasyon zamanının uzadığı ve bu değerın immünsüpresif tedavi sonucunda azaldığı tespit edilmiştir (83).

Postema’nın TO’lu olgularda oktreotidin orbital tutulumunu keşfinden sonra, bu reseptör odaklı sintigrafı, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (84). Çoğu çalışmada, oktreotid sintigrafisinde tutulumun olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilirken (84,153); bazı çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır (154-156). Aktif orbitopatili olgularda, inaktif göz hastalığı olanlara göre orbital oktreotid birikmesi daha yüksek bulunmuştur (153,154). Ayrıca, pozitif tutulumu olan TO’lu olguların medikal tedavi sonuçları çoğunlukla başarılıdır (157,158). Aynı zamanda orbitopatinin başarılı tedavisi, orbital oktreotid

tutulumundaki azalma ile de bağlantılıdır (153,156). Wierjinga ise bu yöntemin pahalı olması, spesifik olmaması gibi nedenlerle TO aktivitesi için kesin bir indikatör olmayacağını bildirmiştir (159). Konuk ve ark. yaptığı çalışmada; orbital Gallium-67 sintigrafisinin, TO'lu olgularda orbitopatinin aktivitesini ve olguların immünsüpresif tedaviye vereceği cevabı değerlendirmede kullanabilecek bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (160).

TO aktivitesini belirlemede bir diğer parametre olarak, idrar ve plazma GAG değerlerinde artışın değerlendirilmesi de önerilmiştir. Kahaly ve ark., bir dizi çalışma sonunda, aktif TO'da idrar ve plazma GAG değerlerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir (80-82).

TO'lu olguların tedavi seçiminde önemli bir parametre olan aktivitenin değerlendirmesinde; yukarıda bahsedilen birçok parametre veya sınıflama önerilmiş olmakla birlikte, her klinikte yapılabilecek klinik muayene ve yöntemlerden seçilmiş değerlendirme parametrelerinin oluşturulması önemlidir.

TO aktivitesinin saptanmasında kullanılacak yöntem, tedavi seçimi ve başarısı açısından önem taşır. Aktivitenin belirlenmesinde kullanılabilecek yukarıda bahsedilen yöntemlerin, TO aktivitesi ile ilişkisi (orbitopatinin yaşı, yukarı bakışta GİB, KAS, USG'de internal göz kası reflektivitesi, idrar veya plazmada GAG, MRG'deki T2 relaksasyon zamanı, orbital oktreotid sintigrafisi) halen kesinlik kazanmamıştır. TO'lu olgularda ayrıca, göz kapağı fissür genişliği; ekstraoküler kas fonksiyon bozukluğu, diplopi alanları, ekstraoküler kas hacmi gibi bazı ölçülebilir parametrelerin de orbitopati aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (150). Biz olgularımızda TO aktivitesinin değerlendirilmesinde KAS sınıflama sistemini kullandık. Ayrıca iki farklı bakış pozisyonunda GİB'lerini ve idrarda GAG ölçümelerini de değerlendirmeye kattık. KAS'a göre olgularımızın yaklaşık 1/4'ünde aktif orbitopati mevcut iken, 3/4'ünde orbitopati aktif değildi

Bize göre, TO'lu olguların değerlendirilmesinde kullanılan KAS parametrelerinin bir kısmının (retrobulber bası hissi, göz hareketleri ile ağrı) subjektif olması nedeniyle, tedavi kararı seçiminde daha objektif aktivite kriterlerinin bu parametrelerle kombine edilmesi tedavi seçimi ve etkinliği üzerinde daha yararlı olacaktır.

Özetle; TO'da tedavi seçiminde önemli olan, TO aktivitesi ile ciddiyeti birbiriyle eş anlamlı değildir, ancak ikisi de orbitopatili olgularda tedavi gereksinimi ve tedavi tipinin belirlenmesinde birlikte etkilidir (42). Bu nedenle biz çalışmamızda, TO olgularının tedavi seçiminde ve takibinde önemli olan bu iki parametre üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırdık.

Öncelikle, literatürde de bahsedilen cinsiyet ile TO aktivite ve ciddiyetin ilişkisini değerlendirdik. TO; kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde daha ciddi tutulum söz konusudur (1). Bizim çalışmamızda ciddi orbitopatinin, erkeklerde anlamlı olacak şekilde daha sık gözleendiği, aktif orbitopatinin ise kadınlarda daha sık gözleendiği tespit edildi.

Bir çok çalışmada, tiroid fonksiyon durumu ile TO ciddiyetinin ve aktivitesinin paralellik göstermediği vurgulanmıştır. Prummel ve ark. orbitopatisi olan 90 olguyu, distiroid ve ötiroid olarak iki gruba ayırarak incelemişlerdir (161). Distiroid olguların çoğu hipertiroid olmasına rağmen, subklinik hipertiroid ve hipotiroid olgular da bu gruba dahil edilmişlerdir. Olgular orbitopatinin aktivitesine ve ciddiyetine göre değerlendirildiğinde; ciddi ve aktif orbitopatili olgularda distiroidi oranı yüksek bulunmuştur. Bizim olgularımızda da, TO aktivitesi ile, ilk başvuru tarihinde olguların tiroid fonksiyon durumu arasındaki ilişki araştırıldığında; aktif orbitopati, hipertiroidili olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanırken; ciddi orbitopati, anlamlı olmamakla birlikte hipertiroidili olgularda daha sık gözleendi. Bu konuda yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonucunda, hem hipertiroidizmin hem de hipotiroidizmin TO'nun seyri için önemli olduğu söylenebilir (85,92,142).

TO en sıklıkla, 'Graves' hastalığı ile birliktelik göstermektedir, ancak daha az sıklıkla da olsa ötiroid ve hipotiroid haldeki ('Hashimoto' tiroiditi, tiroid karsinomu, primer hipertiroidizm ve boyuna uygulanan radyoterapi sonrası) olgularda da TO ortaya çıkmaktadır (7). Çalışmamızda, ciddi orbitopatisi olan olgu grubunda en sık görülen tiroid hastalığı 'Graves' hastalığı iken, 'Graves' hastalığı mevcut olan

olguların sadece 1/10'unda ciddi orbitopati mevcut idi. Aktif orbitopatili olan olgularda ise, 'Graves' hastalığının anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu görüldü. Ciddi ve aktif orbitopatili olgularda 'Graves' hastalığının daha sık görüldüğünü söyleyebilmek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Literatürde bununla ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte, TO'lu olgularda, daha önce tanımlanmış olan göz bulgularının bir olguda bulunma sıklığının TO aktivitesi ve ciddiyeti üzerine etkisini belirlemek amacıyla, aktif ve ciddi orbitopatili olgularda göz bulgu sayısı (GBS) görülme sıklığını değerlendirdik. Gerek ciddi ve gerekse de aktif orbitopatili olgularda GBS'nin anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğunu tespit ettik. TO'lu olgularda bulunan GBS'nin, TO'nun ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili bir parametre olduğunu ve bu parametrenin, olguların TO ciddiyeti ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerle birlikte yorumlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda TO'su olan 191 olguyu, tedavilerini planlamak üzere, orbitopati ciddiyetine (42) (propitozis, diplopi, optik nöropati) ve KAS sınıflamasına (76,77) göre dört grupta değerlendirdik. Grup 1 ciddi-aktif, Grup 2 ciddi-inaktif, Grup 3 ciddi olmayan-aktif, Grup 4 ciddi olmayan-inaktif olgulardan oluşturuldu ve tedavileri planlandı.

Daha önce yapılan çalışmaların ışığında, TO ile idrar GAG'larının artması arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir (80-82). Ancak, GAG'ların kanda ve idrarda ölçülebilir serbest miktarı, çeşitli hastalıklardan (romatoid artrit, mukopolisakkaridozlar, interstisyel nefrit vb.) ve ilaçlardan (fenitoin vb.) etkilenebilir (80). Bunlar ekarte edildiğinde, idrar GAG tayini, orbitopati aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek hem ucuz hem de objektif bir yöntem olabilir düşüncesi ile, olgularımızda 24 saatlik idrarda GAG düzeyleri mg/L olarak ölçülerek mg/gün kreatinin olarak değerlendirmeye alındı. İdrar GAG düzeyleri gün içi değişim gösterebildiğinden, buna karşılık kreatininin günlük üretim hızının sabit olması, dolaşıma sabit bir hızla verilmesi, sıvı alımı ile serum konsantrasyonunun değişmemesi ve hemen tamamının glomerüler filtrasyon yoluyla atılması gibi nedenlerle, ve olgularda sıvı alımı ve günlük idrar hacminden kaynaklanabilecek etkileri azaltabilmek ve olguların 24 saatlik idrar toplamadaki ihmallerinden doğabilecek hataları en aza indirebilmek amacıyla, birçok araştırmacı tarafından idrar GAG/kreatinin oranının kullanılması tavsiye edilmektedir (132). Biz de aktivite ve ciddiyete göre ayırdığımız grupları idrar GAG değerlerine göre karşılaştırdık. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, ciddi ve aktif orbitopatili olgulardan oluşan Grup 1'de ortalama GAG değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğunu saptadık. Buna göre idrar GAG değerleri, tek başına TO aktivitesi üzerine etkili bir parametre olmaktan çok, TO ciddiyet ve aktivitesine etkili diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gereken yardımcı bir parametre gibi görünmektedir. Ancak, daha kesin sonuçlar için daha büyük serilere ihtiyaç vardır.

Sistemik tiroid hastalığının ortaya çıkmasından itibaren, besinlerdeki iyot miktarı, sigara gibi çevresel etkenlerin de hastalığın klinik ağırlığını etkilediği bilinen bir gerçektir; örneğin, sigara kullananlarda tiroid hastalığı prevalansı -rölatif risk iki kat daha fazla olmak üzere- içmeyenlerden daha yüksektir (22).

Sigaranın hangi mekanizmayla TO'yu artırdığı bilinmemektedir; ancak sigara içenlerde immünpresyondaki azalmanın, otoimmün sürecin belirginleşmesine yol açması olası bir etkidir (22). Yapılan çalışmalar sonucunda sigaranın, orbitopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen önlenabilir risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır. 'Graves' hastalarında genel olarak sigara içme sıklığı yüksektir. Sigaranın, orbital radyoterapi ve glukokortikoidlere karşı oluşan cevabı bozduğu gözlenmiştir (162-165). Çalışmamızda, olgularımızın %37.7'sinde sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Gruplara göre sigara içme oranlarına bakıldığında, ciddi ve aktif orbitopatili olguların oluşturduğu gruplarda sigara kullanma oranı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu ve sigaranın orbitopatinin seyrinde önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.

TO'nun klinik prezentasyonu çok değişkendir. TO'lu olguların çoğunluğunda hafif derecede oküler tutulum gözlenir ve bu durum herhangi bir spesifik tedavi gerektirmez, ve ciddi olmayan TO sıklıkla kendiliğinden iyileşme gösterir. Genel olarak orta derecede orbitopati, olguların %25-30'unda görülürken, ciddi orbitopati için bu oran %5 civarındadır ve sadece bu son gruba spesifik tedavi uygulanması

gerekir (42). Bizim çalışmamızda ise, ciddi orbitopati oranı (%10.5) diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak tespit edildi; ve bu yükseklik orbitopati olgularının klinik olarak heterojen olmasına ve olgularımızın çoğunun kliniğimizin referans hastanesinde olması nedeniyle refere edilen ciddi olgulardan oluşmasına bağlandı.

TO'nun doğal seyri tam olarak anlaşılmış değildir; fakat tahmin edildiği kadarıyla başlangıçtaki akut inflamasyonun görüldüğü fazı (aktif dönem), fibrotik değişikliklerin ortaya çıktığı kronik faz (inaktif dönem) takip eder. Aktif dönem TO'da, glukokortikoidlerin (hangi metotla uygulandığından bağımsız olarak) etkili olduğu pek çok yazar tarafından bildirilmiştir (99).

TO tedavisinde glukokortikoidlerin kullanımı farklı metotlarla olabilir: oral, lokal (retrobulber veya subkonjonktival) ve daha güncel olan intravenöz uygulama (99). Oral glukokortikoidler yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılabilir (örneğin prednizon 60-100 mg/gün birkaç ay boyunca)(99) ve yüksek dozda kullanılan oral glukokortikoidlerin yumuşak doku bulgularında ve optik nöropatide etkili olduğu bildirilmiştir, ancak propitozis ve motilite bozukluğu üzerine etkinliği açısından aynı durum söz konusu değildir (4,99). Biz olgularımızda sadece oral ve intravenöz glukokortikoid tedavi metotlarını uyguladık, hiç bir olgumuzda lokal tedavi uygulamadık.

Oral glukokortikoid tedavisinde gerek doz azaltıldığında, ve gerekse tedavi bitiminde, aktif göz hastalığının tekrarlaması –özellikle doz azaltıldığında- sık karşılaşılan bir problemdir (99). Bu durumda tedaviye siklosporin eklenmesinin tekrarlama oranını azalttığı bildirilmiştir (103). Prummel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ciddi orbitopatili olguların bir kısmına oral glukokortikoid tedavisi, bir kısmına ise orbital radyoterapi uygulanmış ve iki grup arasında başarı açısından belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (sırasıyla %50, %46). Yüksek doz oral glukokortikoidlerin etkilerinin, olguların %60'ından fazlasında yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (166).

Son 10 yıldır glukokortikoidler intravenöz olarak da kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda metilprednizolon asetat (0,5-1 gr) farklı aralıklarla –‘pulse’ veya ‘interpulse’- akut olarak, ardından idame dozu 1 mg/kg/gün olacak şekilde 3-6 ay süre ile uygulanmaktadır. Farklı çalışmalarda glukokortikoidlerin 1-21 gr arasında kümülatif dozları kullanılmıştır (42). Bu tedavi ile; inflamatuvar bulgulara, optik sinir tutulumunda, ekstraoküler kas tutulumunda ve propitoziste etkili sonuçlar alınmıştır. Mori; ciddi ve ciddi olmayan TO'su olan iki gruba intravenöz ‘pulse’ glukokortikoid tedavisi uygulamış, sonuçların ciddi orbitopatisi olan grupta daha etkili olduğunu bildirmiştir (167). Biz çalışmamızda sadece ciddi-aktif orbitopatisi olan olgularda intravenöz ‘pulse’- idame oral glukokortikoid tedavisi uyguladık ve bu grupta etkili olduğunu gözlemledik.

Etkinlik, yan etkiler ve komplikasyonlar açısından glukokortikoidlerin intravenöz kullanımı, oral kullanıma göre daha avantajlı olarak görünmesine rağmen, bu konuda daha ciddi ve kontrollü çalışmalar yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda intravenöz glukokortikoid kullananlarda, oral glukokortikoid kullananlara göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak, sonuçların değerlendirilmesinde bazı sınırlamalar vardır; çoğu yayında intravenöz glukokortikoid kullanımını takiben oral glukokortikoid kullanılmıştır, ilaveten bazı çalışmalarda orbital radyoterapi veya azotiyopürin tedavisi intravenöz glukokortikoid tedavisi ile birlikte uygulanmıştır. Ayrıca, glukokortikoid kullanımının bu iki veriliş yolunu direkt olarak karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak; olgu seçimi, hastalığın aktivitesi ve süresi ile ilgili özellikler, bildirilen sonuçları etkilemiş olabilir (42). Biz de, olguların TO ciddiyet ve aktivitesine göre, glukokortikoid tedavisini ya tek başına oral glukokortikoid veya ‘pulse’ intravenöz glukokortikoid sonrası idame olarak oral glukokortikoid tedavisi şeklinde uyguladık, bu nedenle sadece oral ve sadece intravenöz glukokortikoid tedavi metotlarının etkinliğini karşılaştırma şansımız olmadı.

Glukokortikoidler –özellikle glukokortikoidlerin sistemik kullanımının kontrendike olduğu olgularda- lokal olarak da uygulanabilmektedir. Kırk dört hastada yapılan kombine orbital radyoterapi ve retrobulber glukokortikoid tedavisi sonucunda (20-30 günlük aralıklarla 40 mg'lık metilprednizolon asetat enjeksiyonu şeklinde); olguların %60'ında yüz güldürücü sonuçlar alındığı bildirilmiştir (168). Yapılan çalışmalarda

glukokortikoidlerin lokal kullanımının sonuçlarının, sistemik kullanımından pek de farklı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte; geçici oküler irritasyon veya ağrı, nadir olgularda konjonktival hemorajılar gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Dolayısıyla glukokortikoidlerin sistemik kullanımına kontrendikasyonu olan aktif orbitopatili olgularda, lokal glukokortikoid tedavisi uygun olabilir (99). Bizim çalışmamızda, lokal glukokortikoid tedavisi gereken olgumuz olmadı.

Sistemik glukokortikoid tedavisinin en önemli dezavantajı, komplikasyonlarıdır. TO'nun glukokortikoidlerle uzun süreli tedavisi sırasında bildirilen yan etkileri: diyabet, depresyon, kronik hastalıkların tekrarlaması, osteoporoz, vücut ağırlığının artması, peptik ülser, hirsutizm ve katarakttır (99,166). Bizim çalışmamızda sistemik glukokortikoid tedavisi uyguladığımız olgularımızda; depresyon en sık gözlemlenen yan etki olmakla birlikte, objektif olarak en sıklıkla tespit edilen yan etki vücut ağırlığında artış idi.

Çeşitli yayınlarda TO'da siklosporin kullanımının da etkili olduğu bildirilmiştir. Kahaly yaptığı çalışmada; TO'lu olgulardan oluşan iki gruptan birine oral glukokortikoid diğerine ise oral glukokortikoid ile kombine siklosporin vermiş ve 10 hafta sonra oral glukokortikoid kullanımını her iki grupta da durdurmuştur. Sonuçta, iki grupta da inflamasyon azalırken, kombine grupta propitozis daha fazla azalmış, yine kombine grupta diplopi iyileşmesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (103).

Öte yandan radyoterapinin, hastalığın aktif fazında EOK'ları infiltre eden lenfositleri etkileyerek tedavi ettiği düşünülmektedir (106). Prummel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; orbital radyoterapi ve oral glukokortikoidlerin, tek terapötik ajan olarak kullanıldığında orbitopati üzerine etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir (166). Eldeki verilere göre, TO olgularında orbital radyoterapinin olumlu etkileri %60 oranındadır. Yapılan bir çalışmada, kırk iki olgunun sadece bir gözüne orbital radyoterapi uygulanmış; sonuçta, tedavi edilen göz ile edilmeyen göz arasında belirgin farklılık gözlemlenmemiştir (169). Bu başarısız sonuçlar hasta seçimi ile de ilişkili olabilir; çünkü bu çalışmada sadece hafif-orta ciddi tutulumu olan TO olgularına tedavi uygulanmıştır (169). Biz, klinik şartların uygun olmaması nedeniyle, olgularımıza radyoterapi tedavisi uygulayamadık ve glukokortikoid tedavisi ile karşılaştırma olanağımız olmadı.

Yapılan çalışmalar; kombine radyoterapi-glukokortikoid uygulamasının, tek başına radyoterapi veya tek başına glukokortikoid uygulamasından daha başarılı bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır (170). Tek başına glukokortikoid uygulanan olgularda, glukokortikoidlerin kesilmesinden sonra bazı olgularda 'rebound fenomeni' oluşabildiği de bilinmektedir (1,108,109,110). Bu nedenle, gerek patogeneizde rol oynayan uyarılmış T lenfositlerinin baskılanmasına yardımcı olarak, gerekse de 'rebound fenomeni'nin engellenmesine yönelik, glukokortikoidlere eş zamanlı radyoterapi bir çok yazarın önerdiği tedavi protokolüdür (170).

TO'nun fibrotik döneminde, yukarıda bahsedilen medikal tedavilerin etkili olmadığı, cerrahi tedavinin endike olduğu bilinmektedir. TO'lu olgularda, cerrahi uygulama zamanı oldukça önemlidir. Cerrahi tedavi, hastalığın stabilize olduğu dönemde yapılmalıdır. Olguya orbita dekompresyon cerrahisi gerekiyorsa, şaşılık cerrahisi daha sonra planlanmalıdır; çünkü orbita dekompresyon cerrahisi orbita içinde kas dengelerini değiştirerek önceden mevcut olan diplopiyi arttırabilmektedir. Ayrıca, orbita dekompresyon cerrahisi gereken bir olguya önce şaşılık cerrahisi uygulanırsa, mevcut olan propitozis artacaktır (127). Olguya kapak retraksiyonu için de cerrahi uygulanacak ise, şaşılık cerrahisinin kapak cerrahisinden önce uygulanması gerekir çünkü özellikle vertikal kas cerrahisi sonucu kapak seviyesi etkilenecektir (100). Bizim çalışmamızda, ciddi-inaktif orbitopatili olgulardan oluşan grupta dokuz olgumuza cerrahi gerekti, cerrahi yapılan olgularda, yukarıda bahsedilen cerrahi sıralamasına dikkat edildi. Dokuz olgudan beşine dekompresyon cerrahisi gerekti, üç olguya EOK cerrahisi yapıldı, bir olguya da kapak cerrahisi uygulandı.

TO'lu olgularda orbital dekompresyon, glukokortikoid tedavisi ve orbital radyoterapi ile birlikte TO tedavisinde bir kilometre taşıdır (42). Dekompresyon cerrahisinde uygulanan tek veya asimetrik duvar çıkarılması sonucunda, orbita yumuşak dokuları bu boşluklara düzensiz olarak yer değiştirmekte ve bu sonuç postoperatif dönemde ekstraoküler kas dengesizliği ve diplopiye sebep olmaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda yapılan orbita dekompresyonu cerrahisinde 'dengeli orbita dekompresyonu' uygulaması gündeme gelmiştir (62). İlk kez Leone ve ark., iç ve dış

duvarları çıkararak dengeli dekompresyon uygulamış (171), bu gelişmelerin ardından bazı yazarlar yağ dokusu eksizyonunun etkinliğini araştırmışlar (172,173) ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Ciddi ekzoftalmusu bulunan olgularda, orbita alt duvarını üçüncü bir duvar olarak çıkarmak yerine, orbita yağ dokusunun eksizyonu dengeli orbita dekompresyonu ile elde edilen retropulsiyonu arttırmaktadır. Bu girişim (dengeli orbita dekompresyonu ile birlikte orbita yağ eksizyonu), günümüzde ekzoftalmusun tedavisinde uygulanan en güncel ve en uygun cerrahi yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (62). Çalışmamızda, ciddi-inaktif orbitopatili olgu grubunda beş olguya orbita cerrahisi gerekmiştir.

TO'lu olgularda kas cerrahisinin amacı; primer pozisyon ve yakın okuma gibi fonksiyonel görme pozisyonlarında diplopinin düzeltilmesi ve bu pozisyonlarda binoküler tek görmenin sağlanmasıdır (4). Olguda ötiroidi sağlandıktan, ve kayma açısının 6 ay süre ile sabit kaldığı gözlemlendikten sonra cerrahi tedavi planlanmalıdır. Çünkü erken cerrahi tedavi, orbita inflamasyonunu artırıp, kas kalınlaşmasına yol açabilir (126). Bu amaçla, etkilenen kas/kaslara gerileme yapılması önerilmektedir; kas gerilemesi, restriksiyonları azaltacak ve göz hareketlerini arttıracaktır. Buna karşılık TO'lu olgularda, orbitadaki gerginliği arttırması ve göz hareketlerini kısıtlaması nedeniyle, kas rezeksiyonları ya da transpozisyonlarından kaçınılmalıdır. Kas gerilemesi, klasik tarzda yapılabileceği gibi, ayarlanabilir sütür tarzında da uygulanabilir (100,174,175). Bazen birden fazla cerrahi işlem gerekmektedir. Bir çalışmada, iki yüz doksan TO olgusunun 171'ine (%59) bir operasyon, 87'sine (%30) iki operasyon, 35'ine (%12) üç veya daha fazla operasyon gerektiği bildirilmiştir (175). Bizim olgularımızda, ciddi-inaktif orbitopatili olgu grubunda üç olguya EOK cerrahisi gerekti, kronik fibrotik evreye geçmiş ve ortoptik muayene bulguları en az 6 aydır stabil olan bu olgulara ayarlanabilir sütür kullanılmaksızın kas gerileme cerrahisi yapıldı ve tek EOK cerrahisi ile sonuçlar başarılı idi.

Tiroid orbitopatisi olan olguların çoğu ciddi ve aktif olmayan olgulardır ve bunlarda sadece destekleyici tedavi ile mevcut şikayet ve bulgular rahatlatılabilir. TO'su olan 101 olgunun 5 yıldan fazla süre takip edildiği bir çalışmada, elli dokuz olguya herhangi bir spesifik tedavi gerekmediği rapor edilmiştir. Zaman içerisinde olguların 2/3'ünde orbitopati kendiliğinden gerilerken, sadece %15'inde orbitopatide ilerleme izlendiği bildirilmiştir (176). Diğer bir çalışmada ise Bartley, yüz yirmi olgunun %74'üne tedavi gerekmediğini bildirmiştir (177). Bizim çalışmamızda da; olgularımızın %90'ında ciddi olmayan orbitopati bulguları mevcuttu ve bu olgulara spesifik tedavi uygulanması gerekmedi, bu olgular, semptomlarına yönelik destekleyici tedavi ile takip edildiler.

Sonuç olarak; günümüzde, etyolojisi tümüyle aydınlatılamamış, kronik otoimmün bir hastalık olan tiroid orbitopatinin tedavisi konusunda da tam bir fikir birliği yoktur, takip ve tedavi seçim parametreleri ve tedavi metodu konusunda en iyiyi arayışları halen devam etmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda; tiroid orbitopatinin klinik seyri ve tedavi seçimi üzerine orbitopati ciddiyeti-aktivitesinin etkisini, ve tedavi kararı-etkinliğini belirlemede en önemli kriterler olan bu parametreler üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla; tiroid orbitopati (TO) tanısı ile takip edilmekte olan 191 olgu, göz bulgularının ciddiyetine (propitozis, diplopi, optik nöropati) ve klinik aktivitesine (yumuşak doku tutulumu skorlaması: inaktif <4≤ aktif) göre gruplandırılarak değerlendirildi.

TO ile cinsiyet ilişkisi ile ilgili literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da; ciddi orbitopatinin erkeklerde, aktif orbitopatinin ise kadınlarda daha sık gözlemlendiği saptandı.

TO aktivitesi ile ilk başvuru tarihinde olguların tiroid fonksiyon durumu arasındaki ilişki araştırıldığında; aktif orbitopati, hipertiroidili olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanırken; ciddi orbitopati, anlamlı olmamakla birlikte hipertiroidili olgularda daha sık gözlemlendi. Bu konuda yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonucunda, tiroid fonksiyon bozukluklarının -özellikle hipertiroidizmin- TO'nun seyri için önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda, ciddi orbitopatisi olan olgu grubunda en sık görülen tiroid hastalığı Graves hastalığı iken, Graves hastalığı mevcut olan olguların sadece %10'unda ciddi orbitopati mevcut idi. Aktif orbitopatisi olan olgularda ise, 'Graves' hastalığının anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu görüldü. Ciddi ve aktif orbitopatisi olgularda Graves hastalığının daha sık görüldüğünü söyleyebilmek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Ciddi ve aktif orbitopatisi olgularda GBS'nin anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu tespit edildi. TO'lu olgularda bulunan GBS, orbitopati ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili bir parametredir ve bu parametre, olguların TO ciddiyeti ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Aktivite ve ciddiyete göre ayırdığımız grupları idrar GAG değerlerine göre karşılaştırdığımızda; gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, ciddi ve aktif orbitopatisi olgulardan oluşan Grup 1'de ortalama GAG değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu ve idrar GAG tayininin aktivite değerlendirilmesinde diğer aktivite sınıflamalarına yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Gruplara göre sigara kullanma oranlarına bakıldığında, ciddi ve aktif orbitopatisi olguların oluşturduğu gruplarda sigara kullanma oranı diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. TO etyopatogenezindeki rolü kesinlik kazanmış tek önlenabilir risk faktörü olarak sigara kullanımının, orbitopatinin klinik seyri üzerine etkili bir faktör olduğu sonucuna varıldı.

TO ciddiyeti ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılacak yöntem, tedavi seçimi ve başarısı açısından çok önemlidir. Bu konuda literatürde tanımlanmış birçok yöntem olmakla birlikte, hiçbirinin TO ile ilişkisi kesinlik kazanmamıştır, bu konuda daha ayrıntılı ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroide bağlı göz hastalığı, etyopatogenez ve tedavisi üzerinde hala tartışmaların sürdüğü bir hastalıktır. TO'lu olgulardan hangilerinin, nasıl tedavi edileceği kararında önemli bir parametre olan, ciddiyet ve aktivitenin değerlendirmesinde; birçok parametre veya sınıflama önerilmiş olmakla birlikte, her klinikte yapılabilecek klinik muayene ve yöntemlerden seçilmiş objektif değerlendirme parametrelerinin oluşturulması önemlidir.

ÖZET

Tiroid orbitopatinin takibi ve tedavi seçiminde önemli kriterler olan orbitopati ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla, Aralık 1994-Mayıs 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Göz kliniğinde TO tanısı ile takip edilmekte olan 191 olgu değerlendirildi.

Olgularımız göz bulgularının ciddiyetine (propitozis, diplopi, optik nöropati) ve klinik aktivitesine (yumuşak doku tutulumu skorlaması: inaktif $<4 \leq$ aktif) göre gruplandırılarak, orbitopati ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili olan faktörler değerlendirildi. Her grup içindeki olgularda orbitopati ciddiyeti ve aktivitesinin; cinsiyet, tiroid fonksiyon durumu, tiroid hastalığı ile ilişkisi araştırıldı. Gruplar idrar glikozaminoglikan (GAG) değerleri (mg/gün kreatinin), göz bulgu sayısı (GBS) ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı.

Kronik, otoimmün bir hastalık olan TO'nun kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde daha ciddi seyrettiği tespit edildi. Cinsiyetin, tiroid fonksiyon durumunun, primer tiroid hastalığının, göz bulgu sayısının ve sigaranın orbitopati ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili parametreler olduğu saptandı. Bunlar arasında özellikle sigara, önlenabilir tek risk faktörü olması açısından önemlidir. TO'lu olgularda bulunan GBS'nin, TO'nun ciddiyeti ve aktivitesi üzerine etkili bir parametre olduğu ve bu parametrenin, olguların TO ciddiyeti ve aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerle birlikte yorumlanmasının uygun olacağı düşünüldü. İdrar GAG değerlerinin, tek başına TO aktivitesi üzerine etkili bir parametre olmaktan çok, TO ciddiyet ve aktivitesine etkili diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gereken yardımcı bir parametre olduğu sonucuna varıldı.

Etkilediği bireylerde hayat kalitesini düşüren, kronik, otoimmün bir hastalık olan tiroid orbitopatide, takip ve tedavi seçim parametreleri ve tedavi metodu değerlendirilmesinde etkili olan TO ciddiyeti ve aktivitesinin saptanmasında kullanılacak yöntemler, tedavi seçimi ve başarısı açısından önem taşıdığından bu konudaki bilgi eksikliğinin giderilmesi için, uluslararası komiteler tarafından geniş kapsamlı araştırmalar yapılması ve tedavi kılavuzları oluşturulması cerrahi ve medikal tedavi sonuçlarını iyileştirmek açısından uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Char DH. Thyroid eye disease. Br J Ophthalmol 1986; 80: 922-6.
2. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy. N Engl J Med 1993; 329: 1468-75.
3. Gorman CA. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy. Thyroid 1994; 4: 379-83.
4. Burch HB, Wartofsky L. Graves ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 1993; 14: 747-93.

5. Marcocci C, Bartalena L. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989; 120(4): 473-8.
6. von Noorden GK, Campos EC. *Binocular Vision and Ocular Motility*. St. Louis: Mosby, 2002: 476-80.
7. Susan MT, Nancy AT, John VL. *Thyroid Eye Disease*. Duane's Ophthalmology. 2004. CD-ROM Edition.
8. Netland PA, Dallow RL. Volume 4. Thyroid Ophthalmopathy. In: Albert DM, Jacobiec FA, editors. *Principles and Practise of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 2937-55.
9. Jacobson DH, Gorman CA. Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev* 1984 5(2): 200-20.
10. Kendall-Taylor P. The pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14(2): 331-49.
11. Zimmerman LM. Exophthalmos following operation for the relief of hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 1929; 178: 92-9.
12. Hall R, Kirkham K, Doniach D. Ophthalmic Graves' disease. Diagnosis and pathogenesis. *Lancet* 1970; 1(7643): 375-8.
13. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1969; 68(4): 646-8.
14. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44(1): 203 -4.
15. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(2): 276-85.
16. Fells P, Doniach D, Lawton NF. Diagnosis and management of dysthyroid exophthalmos. *Mod Probl Ophthalmol* 1975; 14: 409-13.
17. Kriss JP, Konishi J, Herman M. Studies on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (with some related observations regarding therapy). *Recent Prog Horm Res* 1975; 31: 533-66.
18. Özata M. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. İstanbul: Epsilon, 2005: 197-205.
19. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koomneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 1989; 21(2): 73-82.
20. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325(9): 599-605.
21. Şengör T. Konjonktiva Hastalıkları. In: Aydın P, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 140.
22. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6599): 634-5.
23. Kersten RC, Codere F, Dailey RA, et al. Basic and Clinical Science Course: Orbit, Eyelids and lacrimal System. In: Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB, editors. *American Academy of Ophthalmology*. San Francisco: LEO, 2003-2004: 48-56.
24. Pappa A, Calder V, Fells P, Lightman S. Adhesion molecules expression in vivo on extraocular muscles (EOM) in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). *Clin Exp Immunol* 1997; 108(2): 309-13.
25. Heufelder AE. T-cell restriction in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8(5):419-22.
26. De Carli M, D'Elis MM, Mariotti S, et al. Cytolytic T cells with Th1-like cytokine profile predominate in retro-orbital lymphocytic infiltrates of Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(5): 1120-4.
27. Grubeck-Loebenstien B, Trieb K, Sztankay A, Holter V, Anderl H, Wick G. Retro-orbital T cells from patients with Graves ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize autologous fibroblasts. *J Clin Invest* 1994; 93(6): 2738-43.
28. McLachlan SM, Prummel MF, Rapoport B. Cell-mediated or humoral immunity in Graves ophthalmopathy? Profiles of T-cell cytokines amplified by polymerase chain reaction from orbital tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5): 1070-4.

29. Forster G, Otto E, Hansen C, Ochs K, Kahaly G. Analysis of orbital T cells in thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112(3): 427-34.
30. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2): 446-8.
31. Heufelder AE, Smith TJ, Gorman CA, Bahn RS. Increased induction of HLA-DR by interferon-gamma in cultured retro-ocular fibroblasts derived from patients with Graves ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(2): 307-13.
32. Heufelder AE, Bahn RS. Detection and localization of cytokine immunoreactivity in retro-ocular connective tissue in Graves ophthalmopathy. *European J Clin Invest* 1993; 23: 10-7.
33. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA, Cheavens M. Stimulation of glycosaminoglycan accumulation by interferon-gamma in cultured retro-ocular fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(5): 1169-71.
34. [Kahaly G, Schuler M, Sewell AC, Bernhard G, Beyer J, Krause U](#). Urinary glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(1): 35-44.
35. [Imai Y, Odajima R, Inoue Y, Shishiba Y](#). Effect of growth factors on hyaluronan and proteoglycan synthesis by retroocular tissue fibroblasts of Graves' ophthalmopathy in culture. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(6): 541-52.
36. Heufelder AE, Bahn RS. Modulation of Graves orbital fibroblast proliferation by cytokines and glucocorticoid receptor agonists. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(1): 120-7.
37. Mohacs A, Trieb K, Anderl H, Grubeck-Loebenstien B. Retrobulbar fibroblasts from patients with Graves ophthalmopathy induce downregulation of APO-1 in T lymphocytes and protect T cells from apoptosis during coculture. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109(4): 327-33.
38. [Raikow RB, Dalbow MH, Kennerdell JS, et al](#). Immunohistochemical evidence for IgE involvement in Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1990; 97(5): 629-35.
39. [Raikow RB, Tyutyunikov A, Kennerdell JS, Kazim M, Dalbow MH, Scalise D](#). Correlation of serum immunoglobulin E elevations with clinical stages of dysthyroid orbitopathy. *Ophthalmology* 1992; 99(3): 361-5.
40. [Rosen CE, Raikow RB, Burde RM, Kennerdell JS, Mosseri M, Scalise D](#). Immunohistochemical evidence for IgA1 involvement in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1992; 99(1): 146-52.
41. [Khalil HA, de Keizer RJ, Kijlstra A](#). Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol* 1988; 106(2): 186-90.
42. [Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C](#). Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 168-99.
43. Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3428-31.
44. Heufelder AE. Retro-orbital autoimmunity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(3): 499-520.
45. [Felicciello A, Porcellini A, Ciullo I, Bonavolonta G, Avvedimento EV, Fenzi G](#). Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet* 1993; 342(8867): 337-8.
46. [Endo T, Ohno M, Kotani S, Gunji K, Onaya T](#). Thyrotropin receptor in non-thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190(3): 774-9.
47. [Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, Donovan KA, Bahn RS](#). Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *Thyroid* 1993; 3(4): 297-300.
48. [Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, et al](#). TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J Endocrinol Invest* 1994; 17(6): 437-41.
49. [Endo T, Ohta K, Haraguchi K, Onaya T](#). Cloning and functional expression of a thyrotropin receptor cDNA from rat fat cells. *J Biol Chem* 1995; 270(18): 10833-7.

50. [Salvi M, Miller A, Wall JR](#). Human orbital tissue and thyroid membranes express a 64 kDa protein which is recognized by autoantibodies in the serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *FEBS Lett* 1988; 232(1): 135-9.
51. [Bahn RS, Gorman CA, Johnson CM, Smith TJ](#). Presence of antibodies in the sera of patients with Graves' disease recognizing a 23 kilodalton fibroblast protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(3): 622-8.
52. [Dong Q, Ludgate M, Vassart G](#). Cloning and sequencing of a novel 64-kDa autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6): 1375-81.
53. [Kendler DL, Rootman J, Huber GK, Davies TF](#). A 64 kDa membrane antigen is a recurrent epitope for natural autoantibodies in patients with Graves' thyroid and ophthalmic diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(6): 539-47.
54. [Ross PV, Koenig RJ, Arscott P, et al](#). Tissue specificity and serologic reactivity of an autoantigen associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 433-8.
55. [Koga M, Hiromatsu Y, Jimi A, Inoue Y, Nonaka K](#). Possible involvement of Fas-mediated apoptosis in eye muscle tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8(4): 311-8.
56. [Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al](#). Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(3): 284-90.
57. Appen RE, Wendelborn D, Noltan WE. Diplopia in thyroid disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 898-901.
58. Duke-Elder S, MacFaul PE. Volume XIII. Part II. Endocrine Disorders. In: Duke-Elder S, editors. *System of Ophthalmology*. London: Henry Kimpton, 1974: 935-68.
59. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. London: Butterworth Heinemann, 2003: 563-7.
60. Spector RH, Carlisle JA. Minimal thyroid ophthalmopathy. *Neurology* 1987; 37: 1803-8.
61. Kahaly GJ. Recent developments in Graves ophthalmopathy imaging. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 254-8.
62. Ünal M, Konuk O. Tiroid Orbitopati. In: Gelişken Ö, Özçetin H, editors. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları: Oküloplastisi*. Bursa: Fikret Özsan Matbaası, 2003: 301-20.
63. [Trobe JD](#). Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology* 1981; 88(6): 488-92.
64. [Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, et al](#). Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* 1988; 95(11): 1515-21.
65. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, Garland PE, Thiese SM. Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic surg* 1989; 20(8): 568-74.
66. [Tsaloumas MD, Good PA, Burdon MA, Misson GP](#). Flash and pattern visual evoked potentials in the diagnosis and monitoring of dysthyroid optic neuropathy. *Eye* 1994; 8(Pt 6): 638-45.
67. Köz ÖG, Demir S, Yarangümeli A, Cesur M, Müftüoğlu O, Kural G. Tiroid disfonksiyonu ve glokom ilişkisi. *T Oft Gaz* 2004; 34: 36-42.
68. Ponjanpelto P. The thyroid gland and intraocular pressure. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1968; 97 (Suppl): 51-70.
69. Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1580-4.
70. Oğuz V. Orbita Hastalıkları. In: Aydın P, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 509-12.
71. [Frueh BR](#). Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984; 82: 492-598.
72. Acaroğlu G, Ortaç S, Kargı Ş, Koç F, Hanioglu ŞS. Graves oftalmopati de Hertel ekzoftalmometre ve görüntüleme yöntemleri ile propitozis ölçümünün karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 2001; 8(1): 88-90.
73. Oğuz V. Tiroid Oftalmopati: Ekstraoküler Kas Tutulumu. In: Duman S, Zilelioğlu O, Kasım R, et al, editors. *TOD 16. Oftalmoloji Kursu: Şaşılık*. Ankara: Şahin

Matbaasi, 1996: 116-121.

74. [Rothfus WE, Curtin HD](#). Extraocular muscle enlargement: a CT review. *Radiology* 1984; 151(3): 677-81.
75. [Trokkel SL, Jakobiec FA](#). Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1981; 88(6): 553-64.
76. [Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R](#). Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(8): 639-44.
77. [Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L](#). Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1): 9-14.
78. Pinchera A, Wiersinga W, Glinioer D, et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2(3): 235-6.
79. [Prummel MF, Suttorp-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L](#). A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993; 100(4): 556-61.
80. [Kahaly G, Schuler M, Sewell AC, Bernhard G, Beyer J, Krause U](#). Urinary glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(1): 35-44.
81. [Kahaly G, Hansen CE, Stover C, Beyer J, Otto E](#). Glycosaminoglycan antibodies in endocrine ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 1993; 25(12): 637-9.
82. [Kahaly G, Forster G, Hansen C](#). Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8(5): 429-32.
83. [Utech CI, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG](#). MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5(3): 185-93.
84. [Postema PT, Krenning EP, Wijngaarde R, 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): 1845-51.
85. [Gwinup G, Elias AN, Ascher MS](#). Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. *JAMA* 1982; 247(15): 2135-8.
86. [Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al](#). Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 73-8.
87. [Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al](#). Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7(3): 369-75.
88. [Solomon B, Glinioer D, Lagasse R, Wartofsky L](#). Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(6): 1518-24.
89. [Gorman CA](#). Therapeutic controversies. Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 340-2.
90. [Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al](#). Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129(8): 632-5.
91. [Tallstedt L, Lundell G, Torring O, et al](#). Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(26): 1733-8.
92. [Karlsson F, Westermarck K, Dahlberg PA, Jansson R, Enoksson P](#). Ophthalmopathy and thyroid stimulation. *Lancet* 1989; 2(8664): 691.
93. [Kung AW, Yau CC, Cheng A](#). The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 542-6.
94. [Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, Martino E](#). Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature. *Thyroid* 1996; 6(4): 345-8.
95. [Teng WP, Stark R, Munro AJ, Young SM, Borysiewicz LK, Weetman AP](#). Peripheral blood T cell activation after radioiodine treatment for Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122(2): 233-40.
96. [Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, et al](#). The course of Graves'

- ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(4): 503-8.
97. [Pujol P, Osman A, Grabar S, et al.](#) TSH suppression combined with carbimazole for Graves' disease: effect on remission and relapse rates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(5): 635-40.
 98. [DeGroot LJ.](#) Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997; 7(2): 259-64.
 99. [Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A.](#) Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(3): 521-36.
 100. Ünal M. Tiroid Oftalmopati: Restriktif Şaşılık. In: Fırat E, Atilla H, Akova Y, et al, editors. *TOD 25. Ulusal Oftalmoloji Kursu: Nörooftalmoloji*. Ankara: Onur Matbaacılık, 2005: 297-302.
 101. [Smith TJ.](#) Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human skin fibroblasts. Similar effects of glucocorticoid and thyroid hormones. *J Clin Invest* 1984; 74(6): 2157-63.
 102. [Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA.](#) Hormonal regulation of hyaluronate synthesis in cultured human fibroblasts: evidence for differences between retroocular and dermal fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(5): 1019-23.
 103. [Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al.](#) Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16(5): 415-22.
 104. [Kahaly G, Beyer J.](#) Immunosuppressant therapy of thyroid eye disease. *Klin Wochenschr* 1988; 66(21): 1049-59.
 105. [Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A.](#) Role of orbital radiotherapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97(2-3): 332-7.
 106. [Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, et al.](#) Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8(5): 439-41.
 107. [Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS.](#) Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(2): 259-64.
 108. [DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, et al.](#) Retro-orbital radiation and radioactive iodide ablation of the thyroid may be good for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 339-40.
 109. [Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A.](#) Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(10): 853-60.
 110. [Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al.](#) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(6): 1139-44.
 111. [Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP, Koornneef L.](#) Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(1): 41-5.
 112. [Tallstedt L.](#) Surgical treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8(5): 447-52.
 113. [Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al.](#) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321(20): 1353-9.
 114. [Glinioer D, Etienne-Decerf J, Schrooyen M, et al.](#) Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111(1): 30-8.
 115. [Campion EW.](#) Desperate diseases and plasmapheresis. *N Engl J Med* 1992; 326(21): 1425-7.
 116. [Chang TC, Kao SC, Huang KM.](#) Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *BMJ* 1992; 304(6820): 158.
 117. [Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G.](#) Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(4): 416-22.
 118. [Krassas GE, Dumas A, Kaltsas T, Halkias A, Pontikides N.](#) Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in

patients with thyroid eye disease. *Thyroid* 1999; 9(1): 47-52.

119. [Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G](#). Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106(2): 197-202.
120. [Seppel T, Schlaghecke R, Becker A, Engelbrecht V, Feldkamp J, Kornely E](#). High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(Suppl): 109-14.
121. [Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, et al](#). Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997; 7(4): 579-85.
122. [Koopman WJ, Moreland LW](#). Rheumatoid arthritis: anticytokine therapies on the horizon. *Ann Intern Med* 1998; 128(3): 231-3.
123. Stamato FJC, Manso PG, Maciel JR, Wolosker AMB, Maciel RMB, Furlanetto RP. Colchicine as a new option for the clinical treatment of graves ophthalmopathy. Proceedings of the 6th international symposium on Graves ophthalmopathy, Amsterdam, 1998, syf 22, (abstract).
124. [Lopatynsky MO, Krohel GB](#). Bromocriptine therapy for thyroid ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(6): 680-1.
125. [Rogvi-Hansen B, Perrild H, Christensen T, Detmar SE, Siersbaek-Nielsen K, Hansen JE](#). Acupuncture in the treatment of Graves' ophthalmopathy. A blinded randomized study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124(2): 143-5.
126. [Coats DK, Paysse EA, Plager DA, Wallace DK](#). Early strabismus surgery for thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1999; 106(2): 324-9.
127. Dyer JA. Ocular muscle surgery. In: Gorman CA, Walker RR, Dyer JA, editors. *The Eye and Orbit in Thyroid Disease*. New York: Raven Press, 1984: 253-62.
128. Putterman AM. Thyroid Ophthalmopathy: Surgical Management. In: Bardin CW, editors. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St. Louis: Mosby, 1989: 85-90.
129. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased pressure on upgaze in the assessment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1491-4.
130. Can D, Özkan SB, Söylev MF, Kasım R, Duman S. Tiroid oftalmopatiye konverjans yetmezliği. *T Klin Oftalmoloji* 1998; 7(4): 237-40.
131. Acaroğlu G, Kargı Ş, Koç F, Ortaç S. Bölgeimiz normal populasyonunda Hertel ekzoftalmometri değerleri dağılımı. *MN Oftalmoloji* 2001; 8(3): 276-8.
132. Mekik H, Mete N, Özden M, Işık B, Bahçeci M. Tip II Diabetes Mellitus'ta erken nefropati tanısında idrar glikozaminoglikan düzeylerinin önemi. *T Biyokimya Dergisi* 1999; 24(4): 23-8.
133. De Jong JGN, Wevers RA, Laarckken C, Poorthuis BJHM. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1989; 35(7): 1472-7.
134. [Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM](#). Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7(6): 885-9.
135. [Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al](#). Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996; 103(6): 958-62.
136. [Sterk CC, Bierlaagh JJ, de Keizer RJ](#). Motility disorders in endocrine ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol* 1985; 59(1): 71-5.
137. [Kendler DL, Lippa J, Rootman J](#). The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(2): 197-201.
138. [Gorman CA](#). Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(8): 515-9.
139. [Leone CR Jr](#). The management of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91(7): 770-9.
140. [Prummel MF, Wiersinga WM](#). Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8(6): 545-8.
141. [Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A](#). Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after

- radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321(20): 1349-52.
142. [DeGroot LJ, Manglabruks A, McCormick M](#). Comparison of RA 131-I treatment protocols for Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(2): 111-8.
 143. [Mann I](#). A further report on exophthalmic ophthalmoplegia and its relation to thyrotoxicosis. *Am J Ophthalmol* 1951; 34(7): 960-76.
 144. Moster ML, Bosley TM, Slavin ML, Rubin SE. Thyroid ophthalmopathy presenting as superior oblique paresis. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1992; 12(2): 94-7.
 145. Fells P, Kousoulides L, Pappa A, Munro P, Lawson J. Extraocular muscle problems in thyroid eye disease. *Eye* 1994; 8(5): 497-505.
 146. [Hodes BL, Frazee L, Szmyd S](#). Thyroid orbitopathy: an update. *Ophthalmic Surg* 1979; 10(11): 25-33.
 147. [Yamamoto K, Saito K, Takai T, Yoshida S](#). Diagnosis of exophthalmos using orbital ultrasonography and treatment of malignant exophthalmos with steroid therapy, orbital radiation therapy, and plasmapheresis. *Prog Clin Biol Res* 1983; 116: 189-205.
 148. Alper M, Acaroğlu G, Özdamar Y, Elgin U, Zilelioğlu O, Tırış H. Distiroid orbitopatide klinik aktivite ve göz içi basıncı değerlerinin ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2004; 11(3): 1-4.
 149. [Salvi M, Spaggiari E, Neri F, et al](#). The study of visual evoked potentials in patients with thyroid-associated ophthalmopathy identifies asymptomatic optic nerve involvement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4): 1027-30.
 150. [Gorman CA](#). The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8(6): 539-43.
 151. Özgen A, Alp MN, Arıyürek M, Tütüncü NB, Can İ, Günalp İ. Quantitative CT of the orbit in Graves disease. *T Br J Radiol* 1999; 72: 757-62.
 152. Rothfus WE, Curtin HD. Extraocular muscle enlargement: A CT review. *Radiology* 1984; 151: 677-81.
 153. [Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A](#). Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1995; 36(4): 550-4.
 154. [Durak I, Durak H, Ergin M, Yurekli Y, Kaynak S](#). Somatostatin receptors in the orbits. *Clin Nucl Med* 1995; 20(3): 237-42.
 155. [Bohuslavizki KH, Oberwohrmann S, Brenner W, et al](#). 111 In-octreotide imaging in patients with long-standing Graves' ophthalmopathy. *Nucl Med Commun* 1995; 16(11): 912-6.
 156. [Moncayo R, Baldissera I, Decristoforo C, Kendler D, Donnemiller E](#). Evaluation of immunological mechanisms mediating thyroid-associated ophthalmopathy by radionuclide imaging using the somatostatin analog 111 In-octreotide. *Thyroid* 1997; 7(1): 21-9.
 157. [Kahaly G, Gorges R, Diaz M, Hommel G, Bockisch A](#). Indium-111-pentetreotide in Graves' disease. *J Nucl Med* 1998; 39(3): 533-6.
 158. [Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA, et al](#). Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(3): 373-9.
 159. [Wiersinga WM, Gerding MN, Prummel MF, Krenning EP](#). Octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease. *Thyroid* 1998; 8(5): 433-6.
 160. [Konuk O, Atasever T, Unal M, 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): 358-63.
 161. [Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R](#). Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150(5): 1098-101.
 162. [Bertelsen JB, Hegedus L](#). Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994; 4(3): 327-31.
 163. [Prummel MF, Wiersinga WM](#). Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269(4): 479-82.
 164. [Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al](#). More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12(10): 733-7.

165. [Ericsson UB, Lindgarde F](#). Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229(1): 67-71.
166. [Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM](#). Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342(8877): 949-54.
167. [Mori S, Yoshikawa N, Horimoto M, et al](#). Thyroid stimulating antibody in sera of Graves' ophthalmopathy patients as a possible marker for predicting the efficacy of methylprednisolone pulse therapy. *Endocr J* 1995; 42(3): 441-8.
168. [Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al](#). Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27(1): 33-42.
169. [Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, et al](#). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108(9): 1523-34.
170. [Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al](#). Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(6): 1139-44.
171. Leone CR, Piest KL, Newman R. Medial and lateral wall decompression for thyroid ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 160-6.
172. Kazım M, Trokel SL, Acaroğlu G, Elliott A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 600-5.
173. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy(Graves disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 627-41.
174. Lueder GT, Scott WE, Kutsche PJ, Keech RV. Long-term results of adjustable suture surgery for strabismus secondary to thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1992; 99: 993-7.
175. Kraus DJ, Bullock JD. Treatment of thyroid ocular myopathy with adjustable and nonadjustable suture strabismus surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993; 91: 67-79.
176. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 45-50.
177. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. The treatment of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 200-6.