



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KAPAK RETRAKSİYONU OLAN TİROİD
ORBİTOPATİLİ HASTALARDA BOTULİNUM
TOKSİN UYGULANMASI VE SONUÇLARI,
SONUÇLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gaye DALKIRAN VURAL

Antalya-2024



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KAPAK RETRAKSİYONU OLAN TİROİD
ORBİTOPATİLİ HASTALARDA BOTULİNUM
TOKSİN UYGULANMASI VE SONUÇLARI,
SONUÇLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gaye DALKIRAN VURAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Öğr. Hatice Deniz İLHAN

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya-2024

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, tezin oluşturulma sürecinde katkılarını ve sabrını esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, mesleki açıdan her birinden çok şey öğrendiğim çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN'a, Sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN'e, Sayın Prof. Dr. Elif Betül TÜRKÖĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Aslı Çetinkaya YAPRAK'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYAZ'a,

Asistanlık sürecim boyunca her zaman keyifle çalıştığım, acısıyla tatlısıyla birçok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, tekniker, personel ve sekreterlerimize,

Bana her zaman yol gösteren ve örnek olan abim Rehagür DALKIRAN'a ve ablam Melis DALKIRAN'a, bir gülüşüyle bin neşe katan yeğenim Doruk DALKIRAN'a, hayatım boyunca her koşulda bana destek olan, arkamda duran, beni sevgiyle büyüten canım annem Muazzez DALKIRAN ve babam Ferudun DALKIRAN'a, benim tüm sorunlarıma çözüm bulup beni sakinleştiren, her zaman sevgisiyle yanımda hissettiğim biricik eşim Sezgin VURAL'a sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Üst Göz Kapağı Anatomisi.....	5
2.1.1. Cilt ve Cilt Altı Bağ Dokusu.....	5
2.1.2. Orbikülaris Oküli Kası.....	7
2.1.3. Kas Altı Areolar Doku.....	9
2.1.4. Tars ve Orbital Septum.....	9
2.1.5. Yağ Pakeleri.....	12
2.1.6. Retraktör Kaslar.....	13
2.1.7. Konjonktiva	15
2.1.8. Üst Göz Kapağı Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri.....	16
2.2. Oküler Yüzey Anatomi ve Fizyolojisi.....	18
2.2.1. Göz Kapağı	18
2.2.2. Konjonktiva	20
2.2.3. Kornea.....	22
2.2.4. Gözyaşı Bezi	24
2.2.5. Yardımcı Gözyaşı Bezleri.....	25
2.2.6. Gözyaşı Film Tabakası	25
2.3. Üst Göz Kapağı Retraksiyonu ve Oküler Yüzey İlişkisi.....	28

2.4. Tiroid İlişkili Orbitopatide Oküler Yüzey Değişiklikleri.....	28
2.5. Tiroid İlişkili Orbitopati	29
2.5.1. Tanımı ve Tarihçesi	29
2.5.2. Epidemiyoloji.....	30
2.5.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	31
2.5.4. Patogenez	35
2.5.5. Klinik Belirti ve Bulgular	39
2.5.6. Tanı ve Klinik Sınıflandırma	46
2.5.7. Klinik Seyir, Tedavi ve Yönetim.....	51
2.5.8. Üst Göz Kapağı Retraksiyonu Tedavisi.....	54
2.6. Botulinum Toksin A.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	58
3.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	58
3.2. Demografik ve Tedaviye İlişkin Verilerin Toplanması.....	58
3.3. İlaçların Hazırlanması, Enjeksiyon Metodu ve İlaç Dozları	59
3.4. Oftalmolojik Muayene ve Ölçümler.....	59
3.5.İstatistiksel Yöntem	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. Demografik Veriler ile Hastalık ve Tedaviye İlişkin Verilerin Analizi	62
4.2. Klinik Ölçüm Sonuçlarının Analizi ve Tedavi Yanıtı.....	65
4.3. Yan Etkiler	82
5.TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	92
KAYNAKLAR	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

BoTA	Botulinum toksin A
BT	Bilgisayarlı tomografi
CALT	Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku
CTLA-4	Sitotoksik T lenfosit antijen-4
EUGOGO	European Group On Graves Orbitopathy
EÖ	Enjeksiyon öncesi
ES	Enjeksiyon sonrası
GAG	Glikozaminoglikan
GİB	Göz içi basıncı
HLA	İnsan lökosit antijeni
IFN	İnterferon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-1R	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü
IgG	İmmünglobülin G
IL	İnterlökin
IU	International unit
KA	Kapak aralığı
KAS	Klinik aktivite skoru
LKL	Lateral kantalligaman
LPS	Levator palpebra süperior
MGD	Meibomian gland disfonksiyonu
MKL	Medial kantalligaman
MR	Manyetik rezonans
MRD1	Margin to reflex distance 1 (marjin refle mesafesi 1)
MRD2	Margin to reflex distance 2 (marjin refle mesafesi 2)
Na-K ATPaz	Sodyum-Potasyum adenosin trifosfataz
NKA	Nazal kapak aralığı
OCT	Optik koherens tomografi
OCTA	Optik koherens tomografi anjiyografi
RAİ	Radyoaktif iyot

ROOF	Retroorbikularis oküli yağı
SKA	Santral kapak aralığı
SOOF	Suborbikularis oküli yağı
TBII	TSHR bağlayıcı inhibitör immünoglobülin
TFT	Tiroid fonksiyon testi
Th	T helper
TKA	Temporal kapak aralığı
TNF-a	Tümör nekrozis faktör-alfa
TO	Tiroid orbitopati
TPO	Tiroid peroksidaz antikoru
TrA	Triamsinolon asetonid
TRAb	Tiroid stimülan hormon reseptör antikoru
TSH	Tiroid stimülan hormon
TSHR	Tiroid stimülan hormon reseptörü
TSI	Tiroid stimülan immünoglobülini
USG	Ultrasonografi
ÜGKR	Üst göz kapağı retraksiyonu
VEP	Görsel uyarılmış potansiyel

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1: Tiroid orbitopati mekanizması, şematik gösterim	2
Şekil 2.1: Göz kapağı anatomisi,şematik gösterim.....	7
Şekil 2.2: Medial kantal tendon yerleşimi, şematik gösterim	10
Şekil 2.3 : Göz kapağı retraktörleri	15
Şekil 2.4 : Gözyaşı film tabakası üretimini etkileyen süreçler.....	27
Şekil 2.5: Tiroid orbitopati patogenezi.....	39
Şekil 4.1: Sol gözde hafif evre (2 mm) ÜGKR olan hastaya BoTA uygulanmadan önceki (üstte) ve BoTA uygulandıktan 1 ay sonraki (altta) görünümü.....	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Tiroid orbitopatide görülen göz kapağı bulguları	40
Tablo 2.2: Modifiye NOSPECS Sınıflaması	48
Tablo 2.3: KAS Kriterleri.....	49
Tablo 2.4: EUGOGO hastalık şiddeti sınıflaması	51
Tablo 4.1: Araştırmaya ilişkin genel bulguların dağılımı.....	62
Tablo 4.2: Evre grupları ile tanımlayıcı özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi.....	64
Tablo 4.3: Tedavi süresine göre MRD1, MRD2, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması	65
Tablo 4.4: Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre KAS, MRD1, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.5: Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre KAS, MRD1, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.6: Enjeksiyon öncesi lidlag varlığına göre botoks dozlarının karşılaştırılması	72
Tablo 4.7: Evrelere göre botoks dozlarının karşılaştırılması	73
Tablo 4.8: Enjeksiyon öncesi KAS'a göre botoks dozlarının karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.9: Evre ile tedavi etkinlik süresi arasındaki ilişkilerinin incelenmesi.....	74
Tablo 4.10: Evrelere göre enjeksiyon öncesi lidlag varlığı ile TKA'da BoTA etkinlik süresi ilişkilerinin incelenmesi.....	75
Tablo 4.11: Evrelere göre enjeksiyon öncesi lidlag varlığı ile SKA'da BoTA etkinlik süresi ilişkilerinin incelenmesi.....	75
Tablo 4.12: Sigara kullanma durumu ile tedavi etki süresi ilişkilerinin incelenmesi.....	76
Tablo 4.13: Ötiroid olma durumu ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi .	77
Tablo 4.14: RAİ tedavisi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi	78
Tablo 4.15: Medikal tiroid tedavisi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi	79
Tablo 4.16: Tiroid hastalık süresi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi..	80
Tablo 4.17: Evre ile TFT sonuçlarının ilişkilerinin incelenmesi.....	81

ÖZET

Kapak Retraksiyonu Olan Tiroid Orbitopati Hastalarda Botulinum Toksin Uygulanması ve Sonuçları, Sonuçlara Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Tiroid orbitopatiye (TO) sekonder üst göz kapağı retraksiyonu (ÜGKR) tedavisinde botulinum toksin A (BoTA) enjeksiyonu klinik sonuçlarının karşılaştırılması, BoTA etkinlik düzeyi ve etkinlik düzeyine etki eden faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Mayıs 2022 ve Ekim 2023 tarihleri arasında TO nedenli ÜGKR ile başvuran ve levator kasına BoTA enjeksiyon tedavisi uygulanan 34 hastanın 52 gözünün kayıtları retrospektif incelendi. Retraksiyon düzeyine göre hafif ve orta-şiddetli alt gruplara ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon öncesi (EÖ) ve enjeksiyon sonrası (ES) sırasıyla 2.hafta, 1., 3. ve 6.ay muayenelerindeki kapak aralığı, klinik aktivite skoru (KAS), tiroid fonksiyon testi (TFT) ölçümleri ve tedaviye etki eden faktörler kaydedildi.

Bulgular: 24'ü kadın (% 70,5), 10'u erkek (% 29,4), yaş ortalaması 48,56 olan 34 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi. 19 hasta ötiroid bulundu. 52 gözden 21'inde (% 40,3) hafif, 31'inde (% 59,6) ise orta-şiddetli ÜGKR saptandı. MRD1 değerleri hafif ve orta-şiddetli evre vakalarda; ES 2.hafta ve 1.ayda, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı olarak düşük bulundu. Nazal kapak aralığı (NKA) ve santral kapak aralığı (SKA), hafif ve orta-şiddetli evrelerde, ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay değerleri, EÖ'ne göre; ES 2.hafta ve 1.ay değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Temporal kapak aralığı (TKA) değerleri hafif evrelerde, ES 2.hafta, 1.ay değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre; aynı zamanda ES 3.ay değerleri EÖ'ne göre anlamlı olarak düşük saptandı. TKA orta-şiddetli evreli vakalarda, ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre; ES 1.ay ve 3.ay MRD2 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Hafif ve orta-şiddetli evre olan gruplarda KAS, EÖ'ne göre ES 1.ayda anlamlı olarak düşük bulundu. ES takiplerinde SKA ve TKA değerleri, EÖ'ne göre hiç yüksek çıkmamış olanların ağırlıklı olarak ötiroid olduğu, 6.ayda yüksek çıkmış olanların ise ağırlıklı olarak ötiroid olmadığı belirlendi. EÖ lidlag varlığı, sigara içme durumu, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, tiroidin medikal tedavisi, tiroid hastalık süresi, hafif veya orta-şiddetli evre oluşu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). ÜGKR tedavisinde BoTA enjeksiyonu ile hastalardan % 65'inde (34 gözde) BoTA etkinliğinin devamlı olduğu sonucuna ulaşıldı.

Tartışma ve Sonuç: Ötiroid olgularda BoTA enjeksiyon sonuçları daha stabil seyretmektedir. Distiroid olgularda da antitiroid tedavi cevabı beklenirken BoTA enjeksiyonu; ÜGKR tedavisinde kapak aralığını azaltarak konjonktival hiperemiyi azaltır ve sekonder olarak da kuru göz tedavisinde de ön planda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid orbitopati, botulinum toksin A, üst göz kapağı retraksiyonu.

ABSTRACT

Injection of Botulinum Toxin and Results In Patients With Thyroid Orbitopathy With Upper Eyelid Retraction, Evaluation of Factors Affecting The Results

Purpose: This study aims to compare the clinical outcomes of botulinum toxin A (BoTA) injections for the treatment of upper eyelid retraction (ULR) secondary to thyroid orbitopathy (TO), investigate the efficacy level of BoTA and the factors affecting the efficacy level.

Materials and Methods: The records of 52 eyes of 34 patients who were admitted to Akdeniz University Hospital Ophthalmology Clinic between May 2022 and October 2023 with ULR due to TO and who underwent BoTA injection treatment to the levator muscle were retrospectively analysed. Mild and moderate-severe subgroups were subdivided according to the level of retraction. Demographic characteristics of the patients, palpebral fissure height, clinical activity score (CAS), thyroid function test (TFT) measurements and factors affecting the treatment were recorded at the pre-injection (PrI) and post-injection (PsI) 2nd week, 1st, 3rd and 6th month examinations.

Results: Fifty-two eyes of 34 patients, 24 female (70.5%) and 10 male (29.4%), with a mean age of 48.56 years, were included in the study. Among the patients, 19 patients were euthyroid. 21 (40.3%) of 52 eyes had mild (40.3%) and 31 (59.6%) eyes had moderate-severe ULR. MRD1 values were found to be significantly lower in mild and moderate-severe cases at the 2nd week and 1st month of post-injection (PsI), and compared to the 6th month of PsI and pre-injection (PrI). Nasal palpebral fissure height (NPFH) and central palpebral fissure height (SPFH) values were significantly lower in mild and moderate-severe stages at the 2nd week, 1st month and 3rd month of PsI compared to PrI, and at the 2nd week and 1st month of PsI compared to 6th month of PsI. Temporal palpebral fissure height (TPFH) values were found to be significantly lower in mild stages at the 2nd week and 1st month of PsI values, compared to the 6th month of PsI and PrI values, and 3rd month of PsI values compared to PrI. In cases with moderate-severe stages of TPFH, at the 2nd week, 1st month and 3rd month of PsI values were significantly lower than PrI and 6th month of PsI; 1st month and 3rd month of PsI MRD2 values were significantly lower than PrI. In the mild and moderate-severe stage subgroups, CAS was found to be significantly lower at the 1st month of PsI compared to PrI. In the PsI follow-up, it was determined that those who had never had elevated CPFH and TPFH values compared to PrI were predominantly euthyroid, whereas those who had elevated CPFH and TPFH values at the 6th month of PsI were predominantly non-euthyroid. No statistically significant correlation was found between the presence of PrI lidlag, smoking status, radioactive iodine (RAI) treatment, medical treatment of thyroid, duration of thyroid disease, mild or moderate-severe stage and treatment response ($p>0.05$). It was concluded that the efficacy of BoTA injection in the treatment of ULR was sustained in 65% of the patients (34 eyes).

Discussion and Conclusions: BoTA injection results are more stable in euthyroid patients. While antithyroid treatment response is expected in dysthyroid patients, BoTA injection reduces conjunctival hyperemia by decreasing the palpebral fissure height in the treatment of ULR and should be considered in the secondary treatment of dry eye.

Keywords: Thyroid orbitopathy, botulinum toxin A, upper eyelid retraction.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid ilişkili orbitopati, Graves orbitopati olarak da bilinen tipik olarak distiroid durumlarla ilişkili kendi kendini sınırlayan otoimmün bir süreçtir. Literatürde tiroid göz hastalığı, Graves göz hastalığı, Graves orbitopati, tiroid orbitopati (TO), distiroid oftalmopati/orbitopati gibi pek çok farklı isimle anılır. En sık hipertiroidi (%90) ile ilişkilendirilmekle birlikte tanı anında ötiroid ve hipotiroidi durumunda olan hastalar da mevcuttur. TO'nun genel popülasyondaki tahmini insidansı yılda 100.000 kişide 19'dur. Cinsiyetlere göre bakıldığında kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 5,3 kat fazla görülmektedir. Vakaların %3-5'inden fazlasını oluşturmayan şiddetli formları vardır [1].

TO, ekstraoküler kasların ve orbital yağın boyutundaki artış, orbital fibroblast, sitokinler, immün hücreler, otoantikörler, çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır [2]. Orbital fibroblastların TO patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Orbital fibroblastlar sadece çoğalmakla kalmaz miyofibroblast ve adipositlere farklılaşırlar [3]. Aynı zamanda ödeme sebep olan aşırı glikozaminoglikan (GAG) üretimine yol açarlar. Aktive olmuş fibroblastların mononükleer hücrelerle etkileşimi, farklı kemoatraktan ve sitokinlerin üretimini tetikleyerek orbital inflamasyona yol açar. Orbita hacmindeki artış ve orbita gibi sınırlı bir alanda ödem, ekzoftalmus, perioküler yumuşak doku şişmesi, ekstraoküler kas büyümesi/disfonksiyonu ve optik sinir sıkışması dahil olmak üzere TO'nun belirtilerini mekanik olarak açıklamaktadır. Tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR) ve insülin büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) TO hastalarında orbitada ekprese edilmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar TO'lu hastaların orbital dokularında TSHR'nin aşırı ekspresyonunu göstermiştir [4]. TO patogenezinde potansiyel olarak önemli olan fiziksel ve fonksiyonel bir sinyal kompleksi oluştururlar. TO olan veya olmayan Graves hastalarında IGF-1R'e karşı serum antikoru saptanmıştır ve seviyesinin klinik aktivite skoruyla (KAS) negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür [5].

TO yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Hastanın bir bütün olarak ele alınıp endokrinolog ve radyologlar tarafından da yakın takibi gerekmektedir. Sigara içen tüm hastalara hastalığı alevlendirebileceğini ve sigarayı bırakmasını vurgulamak gerekmektedir. Hafif hastalığı olan ve ÜGKR olan hastalarda topikal lubrikan tedavi düşünülmelidir. Göz içi basıncı (GİB) artan hastalar, antiglokomatöz damla başlanması açısından değerlendirilmelidir.

Daha şiddetli kontrolsüz hipertiroidizm ve hipotiroidizmi olan hastalarda daha şiddetli ve aktif TO görülür [8]. Orta-şiddetli aktif TO'da konvansiyonel olarak sistemik steroidler kullanılır [9]. TO cerrahi tedavisinde orbital dekompresyon, ekstraoküler kas cerrahisi, göz kapağı cerrahisi yaygın olarak uygulanan prosedürlerdir. Orbital dekompresyon görmeyi tehdit eden durumlarda acil müdahale olarak veya inaktif hastalık döneminde rehabilitasyon amacıyla uygulanabilir. İnaktif dönemdeki olgularda önce orbital dekompresyon, ardından ekstraoküler kas cerrahisi, en son kapak cerrahisi uygulanması önerilmektedir [1], [10].

ÜGKR, konjonktiva ve karünkül ödemi, göz kapağı ödemi ve/veya diurnal değişkenlik gösteren eritem, propitozis, glob hareketlerinde bozulma veya şaşılık TO'da yaygın görülen klinik belirtilerdendir [1]. ÜGKR, TO'nun en sık görülen ve en karakteristik klinik bulgusudur. Otoimmün tiroid hastalığının en sık oftalmik belirtisi olduğu, unilateral ya da bilateral olarak olguların %90'ında görüldüğü bildirilmiştir [9, 11]. ÜGKR gelişiminde suçlanan olası faktörler; Graves hastalığında artan sempatik aktivite, üst göz kapağı retraktör kaslarında hiperaktivite ve/veya fibrozis, propitozis sonucu oluşan mekanik etkidir [11].

Hastalar özellikle ÜGKR'nin sebep olduğu canlı bakış görüntüsünden ve göz kuruluşundan rahatsız olarak sıklıkla göz hastalıkları polikliniğine başvurmaktadır. TO hastalarında ÜGKR tedavisinde çeşitli medikal ve cerrahi seçenekler vardır. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında levator zayıflatma, müllerektomi, blefarorafı, tarsorafı, orbitotomi bulunmaktadır. Bu tedavi sürecini yönetmek zordur. Hastanın oftalmolojik muayenesi, tiroid fonksiyon testleri(TFT),

tedaviye uyumunu detaylı değerlendirmek gerekmektedir. Cerrahi tedavilerin invaziv olması, sonuçların ön görülmesinin zorluğu, hastanın ötiroid halde olmadığı durumlarda pek tercih edilmemesi ve tekrarlayan prosedür gerekliliği sebebiyle genelde ilerleyen aşamalarda ve kronik hastalarda tercih edilmektedir. Hipertiroidi tedavisi ve sistemik steroidler medikal tedavi seçeneklerindendir. Ancak sistemik steroidlerin yan etkilerinin yanı sıra, steroid tedavisinin azaltılması ya da kesilmesi sonrası kapak retraksiyonunun tekrarladığını bildiren çalışmalar mevcuttur [12].

Botulinum toksin A (BoTA), ÜGKR medikal tedavisine güncel bir tedavi seçeneği sunar. BoTA enjeksiyonu asetilkolin salınımını ve sinyal iletimini engelleyerek nöromüsküler kavşakta antikolinerjik etki gösterir. Etkisi 3-6 ay sürdüğü için geçici bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir ve bir süre sonra tekrar enjeksiyonu gerekebilir. Subkonjonktival BoTA uygulaması levator palpebra süperior (LPS) kas aktivitesini geçici olarak zayıflatır. Hastalığın aktif fazındaki açıkta kalma keratopatisi ve konjonktivit için geçici bir tedavi olarak kullanılabilir. Geçici diplopi ve ptozis oluşturma riski vardır.

Literatürde daha önce TO tanılı ÜGKR olan hastalarda yapılan BoTA enjeksiyonu ve sonuçlarına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Ancak ÜGKR’de BoTA etkinlik süresine etki eden faktörlerin detaylı incelendiği, lidlag varlığına göre araştırma yapılan bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada, kliniğimize başvuran ve TO nedeniyle takipli, ÜGKR tedavisi için uygulanan subkonjonktival BoTA enjeksiyonunun altı aylık takip sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Kliniğimizde takipli ÜGKR görülen hastalarda kapak aralıkları değerlendirildiğinde santral ve temporal kapak aralığı mesafelerinde belirgin fark olduğu görüldü. LPS kasının anatomik yapısından dolayı bu farkın ortaya çıktığını öngörmekteyiz. Bu hastalar ÜGKR’ye göre sınıflandırıldığında hafif ve orta-şiddetli evre gruplara ayrıldı. Bu hastalarda kapak aralıkları değerlendirilerek LPS’nin santral ve temporal bölgesine farklı dozlarda enjeksiyon yapılması ve sonuçlara etki eden faktörlerin belirlenmesi hedeflendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Göz Kapağı Anatomisi

Göz kapakları gözü koruyan istemli ya da refleks olarak açılıp kapanabilen yüz derisinin özel olarak biçimlenmiş parçalarıdır. Göz yaşı sıvısını düzgün bir film şeklinde dağıtarak, dökülmüş hücreleri ve toz tanelerini temizleyerek saydamlık ve bütünlüğü korurlar. Ayrıca refleks kapanma işlemi ile göze yabancı cisimlerin ulaşmasını engeller ve yaralanmalara karşı korurlar [13].

Kapak aralığı oküler yüzeyin dış ortam ile temas halinde olan, üst ve alt göz kapağı serbest kenarı arasında kalan kısmıdır. Sağlıklı erişkinlerde kapak aralığı yaklaşık olarak 30 mm uzunluğunda ve 10 mm genişliğindedir. Kapak aralığı genellikle kadınlarda erkeklerden biraz daha fazladır. Normalde üst kapak kenarı limbusu 1-2 mm kadar örter, alt kapak kenarı limbus hizasında ya da ilerleyen yaşla birlikte limbustan 1-2 mm daha aşağıda olabilir. Üst göz kapağı alta göre daha hareketlidir; LPS kası aktivitesi ile 15 mm, Müller kası aktivitesi ile 1-2 mm yükselebilir. Bunlara ek olarak frontalis kası aktivitesi sonucu kaşların hareketiyle 2 mm daha yükselebilir [13].

Göz kapakları klinik ve cerrahi uygulamada uygunluk açısından esas olarak ön ve arka lamel olmak üzere iki ana anatomik katman olarak incelenmektedir. Göz kapakları ve çevre adneksal dokular daha kolay anlaşılabilmesi açısından klasik olarak dıştan içeriye doğru sınıflanır.

2.1.1. Cilt ve Cilt Altı Bağ Dokusu

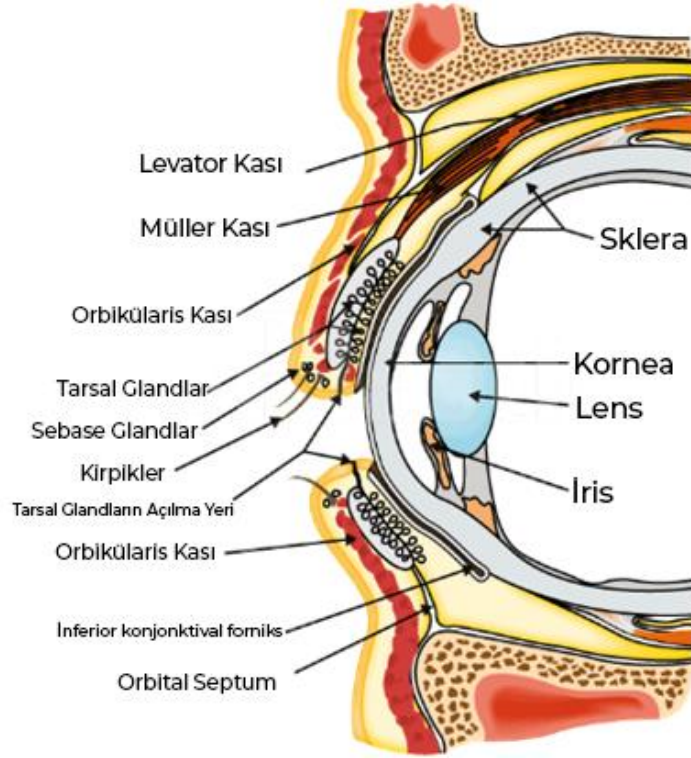
Göz kapaklarının derisi vücudun en ince derisidir (< 1 mm). Göz kapağı derisinin burun kısmında şakak kısmına göre daha ince tüyler ve daha fazla yağ bezi bulunur, bu da cildi daha pürüzsüz ve yağlı hale getirir. İnce göz kapağı derisinden kaşın daha kalın derisine (alt kaş kıllarının yaklaşık 10 mm altında) ve yanak

derisine (nazojugal ve malar kıvrımların altında) geçiş klinik olarak belirgindir. Rekonstrüktif göz kapağı cerrahisinde bu sınırlara dikkat edilmelidir. Deri altı dokusu gevşek bağ dokusundan oluşur.

Preseptal ve preorbital deride yağ çok azdır ve pretarsal deride yağ yoktur. Cildin alttaki fibröz dokuya yapıştığı medial ve lateral palpebral ligamanların üzerinde deri altı doku yoktur. Dermatoşalazis, blefaroşalazis ve epikantal katlantıların tümü öncelikle göz kapaklarının derisini ve deri altı dokusunu etkileyen durumlardır.

Göz kapaklarında en belirgin yüzey çizgisi olan üst göz kapağı kıvrımı levator aponöroz liflerinin deri altına olan yüzeyel yapışıklıkları ile oluşmaktadır. Üst göz kapağı cilt kıvrımı (süperior palpebral sulkus), göz kapağı kenarından yaklaşık 8-11 mm daha yukarıdadır ve levator aponevrotik liflerinin (erkeklerde 8-9 mm, kadınlarda 9-11 mm) yüzeysel olarak yapışmasıyla oluşur. Çocuklarda daha sık görülen alt göz kapağı kıvrımı (inferior palpebral sulkus), alt kapak medial kenarının 3 mm altından, lateral kapak kenarının 5 mm altına kadar uzanır. Nazojugal kıvrım, orbikülaris oküli ve levator labii süperioris'in ayrılma ve uzanımı iç kantal bölgeden aşağı ve temporale uzanarak gözyaşı oluşunu oluşturur. Malar kıvrım, dış kantustan nazojugal kıvrımın alt yönüne doğru aşağı ve medial olarak uzanır.

Göz kapağı serbest kenarında pek çok önemli yapı bulunur. Lakrimal sisteme ait kanaliküllerin punktumları üst ve alt kapak serbest kenarının medialine açılır. Serbest kenar boyunca uzanan gri çizgi, orbikülaris okülinin en yüzeyel kısmı olan Riolan kası ve göz kapağının avasküler düzleminin histolojik bir sonucudur. Gri çizginin önünde kirpikler arkasında ise sırasıyla meibomian bez ağızları ve mukokütanöz bileşke yer alır. Yine kirpik folikülleri ile ilişkili sebace bezler olan Zeis bezleri ve apokrin ter bezleri olan Moll bezleri, göz kapağı serbest kenarında bulunur.



Şekil 2. 1: Göz kapağı anatomisi,şematik gösterim

2.1.2. Orbikülaris Oküli Kası

Orbikülaris oküli kası, göz kapaklarının işlevinde ve ayrıca yüz ifadelerinde önemli bir rol oynar. Kasılıp gevşediğinde kasın üzerindeki deri de hareket eder. Orbikülaris oküli kası, yüzeysel musküloaponörotik sistemi oluşturan doku yoluyla cilde bağlanır.

Kas orbital ve palpebral bölümlere ayrılır. Ayrıca preseptal ve pretarsal bölümlere bölünür. Palpebral kısım refleks göz kırpması ve istemli göz kırpmada kullanılırken, orbital kısım zorla kapanmada kullanılır. Orbikülaris oküli kası vücuttaki en küçük çaplı iskelet kası miyofibrillerine sahiptir. Kas liflerinin uzunluğu çeşitlilik göstermekle birlikte genellikle görece kısadır. Göz kırpması, seyrime, spazm gibi karmaşık ve çeşitli göz kapağı hareketleri, miyofibrillerin uzunluğundaki değişkenlikle ilişkili olabilir. Fasiyal sinir innervasyonu, fasiyal

sinirin temporal dallarından ve zigomatik dallarından gelir. Sinirler horizontal olarak seyreder ve kası alt yüzeyden innerve eder.

Orbita kısmı, diğer yüz ifadesi kaslarıyla iç içe geçerek orbita etrafında geniş, dairesel bir şekilde uzanır. Medial orbita kenarında kavisli bir kökene sahiptir. Süperomedial orbita kenarına, frontal kemiğin maksiller bölümüne, medial palpebral ligamana, maksillanın frontal bölümüne ve inferomedial orbita kenarına bağlanır. Bu medial kökenden gelen lifler, at nalı tarzında orbita kenarını çevreler. Kas lifleri üstte frontalis kası ve corrugator supercilii kası ile karışacak şekilde uzanır, lateralde anterior temporal fasyayı kaplar ve altta dudak elevatörlerinin başlangıçlarını kaplar.

Pretarsal kısım tarsın anteriorunda yer alır. Yüzeysel ve derin bir başlangıç noktası, medial palpebral ligaman ile yakından ilişkilidir. Lifler horizontal ve lateral olarak ilerleyerek lateral palpebral rafenin derinliklerine kadar uzanır ve lateral kantal tendonun ortasından lateral orbita tüberkülüne tutunur. Yüzeysel baş iç kantal tendonun yüzeysel bölümünü oluştururken, derin başı posterior lakrimal kreste yapışarak kanaliküllerin etrafını sarar. Düz kas yapısında olan, Horner kası ya da lakrimal parça olarak anılan bu bölümün aktivitesi göz kapağını medial ve posteriora çekerek gözyaşı drenajını kolaylaştırır.

Preseptal orbikülaris kası, orbita septumunun üzerinde yer alır ve medial palpebral ligaman ile ilişkili yüzeysel ve derin bir başlangıçtan medial olarak köken alır. Üst ve alt göz kapağından gelen lifler lateral olarak birleşerek üstteki deriye tutunan lateral palpebral rafeyi oluşturur. Yüzeysel baş iç kantal tendonun yüzeysel kısmına, derin baş ise lakrimal kesenin fasyasına yapışır. Preseptal parça kasıldığında fasya laterale çekilir ve lakrimal kesede oluşan negatif basınç vakum etkisi yaratır. Bu sırada pretarsal kasın punktumlarında oluşturduğu hareketin de katkısı ile gözyaşı lakrimal keseye dolar. Palpebral kısmın pretarsal ve preseptal parçaları üst göz kapağı sulkusunda birleşir. Orbikülaris okülü liflerinden kapak serbest kenarına uzanan özelleşmiş bir demet Riolan kası olarak adlandırılır ve meibomian bezlerin salgısında rol alır.

2.1.3. Kas Altı Areolar Doku

Submusküler areolar doku, orbikülaris oküli kasının altında değişken, gevşek bağ dokusundan oluşur. Kapak kenarının gri çizgisine bölünerek ulaşılan bu potansiyel düzlem aracılığıyla kapak ön ve arka kısımlara bölünebilir. Üst kapakta, bu düzlem levator aponevrozunun lifleri tarafından geçilir; bunların bir kısmı orbikülaris içinden geçerek deriye tutunarak kapak kıvrımını oluşturur. Alt göz kapağında bu düzlem, orbitomalar ligamanının lifleri tarafından geçilir. Bu kas altı düzlemdeki süreklilik, en iyi kaş bölgesinde gelişen retroorbikülaris oküli yağına (ROOF) ulaşır. Ayrıca alt kapakta bu düzlemin devamında suborbikülaris oküli yağı (SOOF) bulunur.

2.1.4. Tars ve Orbital Septum

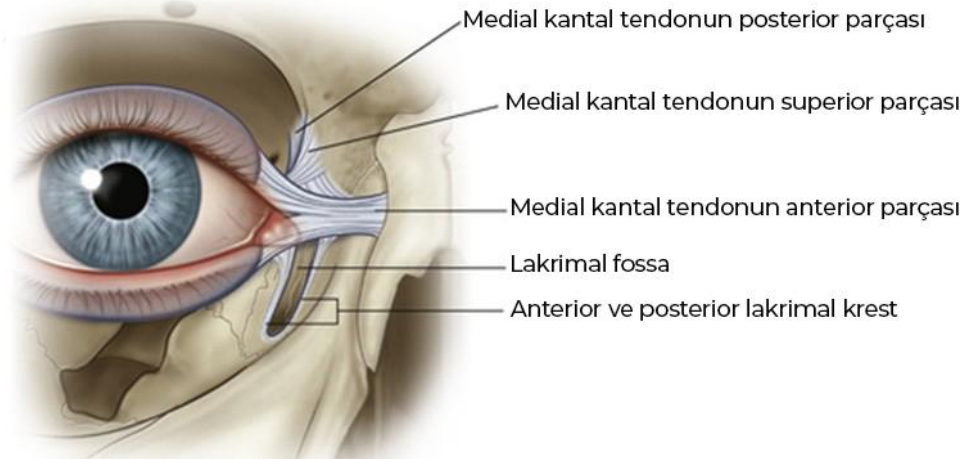
Tarsal plaklar göz kapaklarının hareketine izin veren özelleşmiş yoğun fibröz dokudan oluşur ve kapakların yapısal bütünlüğünden sorumludur. Üst ve alt kapak tarsının genişliği 29 mm, kalınlığı 1 mm olup benzerdir. Ancak üst kapak tarsı 11 mm yüksekliğinde iken alt kapak tarsı 4 mm yüksekliğindedir. Kapak kontürünün korunabilmesi için tars yüksekliğinin en az 4 mm olması gerektiği gösterilmiştir. Bu nedenle üst kapak tarsı gerektiğinde greft ya da flep amaçlı kullanılabilir, ancak alt kapak tarsı kullanılamaz.

Tarsın arka yüzeyleri konjonktivaya yapışır. Her tars, tarsın dikey yüksekliğini kapsayan meibomian bezlerini çevreler. Bu bezler birbirine paralel olarak sıralanmış, modifiye holokrin yapıda sebace salgı yapan bezlerdir. Üst göz kapağında yaklaşık 30-40, alt göz kapağında 20-30 adet olan ağızlar aracılığıyla salgılarını boşaltırlar. Kanalları kapak kenarında gri çizginin arkasında ve mukokutanöz bileşkenin hemen önünde açılır. Bu salgı serbest kenar cildinde depolanarak her bir göz kırpmada oküler yüzeye dağılır. Meibomian bezlerin salgı miktarı ve bileşimi kuru göz patogenezinde önemli rol oynamaktadır [14], [15].

Tarsın medial ve lateral uçları, medial ve lateral palpebral ligamanlarla orbita kenarlarına bağlanır.

Medial kantal ligaman (MKL), medial tarsı stabilize eden fibröz bir banttır ve orbikülaris oküli kası ve lakrimal sistem ile karmaşık bir şekilde ilişkilidir. Pretarsal orbikülaris kasının yüzeysel başı kanaliküllerin önünde yer alır ve MKL'nin ön kolunu oluşturur. Bu baş öncelikle yataydır ancak aynı zamanda ön kemiğe bağlanan destekleyici uzantıya da sahiptir. Pretarsal orbikülaris kasının derin başı (aynı zamanda Horner kasını da oluşturur) posterior lakrimal kreste ve lakrimal kesenin fasyasına yapışır.

Üst ve alt kapak preseptal orbikülaris, MKL'ye giren ve ona tutunan yüzeysel bir başlangıca ve lakrimal kese fasyasına giren derin başa sahiptir. Böylece fasya ile kaplı lakrimal kese, anterior, lateral ve posterior olarak MKL bileşenleriyle ve medial olarak lakrimal kesenin kemik fossasıyla ilişkilidir.



Şekil 2. 2: Medial kantal tendon yerleşimi, şematik gösterim

Lateral kantal ligaman (LKL), tarstan kaynaklanan yoğun fibröz doku tarafından oluşturulur ve lateral orbita kenarının 1,5 mm posteriorunda lateral orbita tüberkülüne yapışmak üzere lateral olarak derinden geçer. Tendon yaklaşık 10,5 mm uzunluğunda ve 6,5 mm genişliğindedir ve LKL'nin orta noktası frontozigomatik sütürün 10 mm altına girer. Septum ile LKL arasında küçük bir yağ

cebi (Eisler cebi) bulunur. LKL ayrıca orbita septumu aracılığıyla lateral orbita kenarına daha yüzeysel olarak bağlanır. Bu yüzeysel fasiyal düzlem, Knize tarafından "yüzeysel lateral kantal tendon" olarak nitelendirilmiştir ve lateral kantusu asmak veya stabilize etmek için bir yapı olarak kullanılabilir [16].

LKL, süperiorda levator aponevrozunun lateral boynuzu ile bitişiktir, alt kenar iyi tanımlanmıştır ve aşağıya doğru insersiyosunun kavisini oluşturur. Abdüksiyon sırasında lateral kantal açının yaklaşık 2 mm'lik lateral hareketi meydana gelir, bu muhtemelen lateral rektus kasının lateral ligamana posterior fibröz yapışmaların neden olduğu bir durumdur.

Orbital septum, orbita kenarının periosteumuna (arcus marjinalis) periferik olarak bağlanan bir bağ dokusu yapısıdır; merkezi olarak kapak kenarlarına yakın kapak retraktör yapılarıyla birleşir, böylece bir diyafram görevi görür. Genellikle orbikülaris oküli kasının hemen arkasında ayrı bir tabaka olarak diyagramatik olarak gösterilse de, orbita septumu ön orbita bağ dokusu çerçevesinin bir parçası olan çok katmanlı bir yapıdır. Septum, göz kapaklarının hareketliliğine uygun bir gevşekliğe sahiptir.

Lateralde septum, LKL'nin lateral orbita tüberkül bağlantısının 1,5 mm önünde, orbita kenarına bağlanır. Eisler yağ cebi, lateral palpebral ligamanı orbita septumundan ayırır. Buradan septum, arkus marjinalindeki üst orbita kenarı boyunca devam eder. Süperomedial olarak septum, supraorbital oluğu köprüler, trokleanın inferomedial önünden geçer ve ardından posterior lakrimal krestini takip eder. Posterior lakrimal krestten aşağı doğru ilerlerken Horner kasının arkasında ve lakrimal kesenin arkasında yer alır.

Bağlanma çizgisi lakrimal kese fasyasını geçerek lakrimal tüberkül seviyesinde ön lakrimal tepeye ulaşır. Buradan aşağı doğru ön lakrimal tepeden aşağıya ve lateral olarak alt orbita kenarı boyunca geçer. Zigomatikomaksiller sütürden birkaç milimetre lateralde olan bağlantı, rimden ayrılır ve zigomatik kemiğin yüz tarafında birkaç milimetre uzakta uzanır, böylece yağla dolu Eisler'in

marjinal öncesi girintisini oluşturur. Bağlanma çizgisi daha sonra tekrar Whitnall ligamanı seviyesinin hemen altındaki lateral orbita kenarına ulaşmaya devam eder.

2.1.5. Yağ Pakeleri

Üst göz kapağının orbital yağ pakeleri, preaponevrotik (santral) yağ pakesi ve medial yağ pakesi olarak ikiye ayrılır. Üst göz kapağındaki preaponevrotik yağ dokusu, orbital septumun hemen arkasında ve levator aponevrozunun önünde bulunur. Üst kapakta santral bir yağ pakesi ve medial bir yağ pakesi tanımlanırken, lakrimal bez lateral bölümü kaplar. Preaponevrotik yağ pakesi daha derin orbital yağ ile devam ederken, medialde süperior oblik kasın tendonu ve levator aponevrozunun medial boynuzu onu medial yağ pakesinden ayırır [17]. Medial yağ pakesi genellikle soluk sarı veya beyazdır ve levator aponevrozunun anteriorunda yer alır ve levatorun medial boynuzunun süperomedialine kadar uzanır. Medial yağ pakesi birçok bölüm içerir: medial üst yağ pakesi ve medial alt yağ pakesi, bunların yarısı hassas fibroareolar doku ile sınırlandırılmıştır [17].

Santral yağ pakesi sarı ve geniştir. Santral yağ pakesi, daha yüksek düzeyde karotenoidlere bağlı olarak sarımsı rengiyle tanınır [18]. Bu yağ pakesinin lateral ucunun bir kısmı lakrimal bezin orta kısmını çevreler. Lakrimal bez yumuşak, sarı intraorbital yağın aksine sert, pembemsi, loblu bir yapıya sahiptir. Lakrimal bezin ön sınırı normalde orbita sınırının hemen arkasındadır, ancak involüsyonel değişiklikler dış kapak muayenesinde belirgin olan anteroinferior yönde prolapsusa yol açabilir.

Üç retroseptal yağ pakesi alt göz kapağıyla ilişkilidir. Medial ve santral yağ pakeleri alt oblik ile ayrılır. Alt oblik kas, orbita kenarının hemen arkasında ve nazolakrimal kanalın lateralinde, anteromedial orbita tabanındaki sığ bir çöküntüden kemik kökenli bir köken alır. Alt oblik kas posterolateral olarak

ilerleyerek alt rektus kasının altından geçer, Tenon kapsülüne girer ve makula yakınındaki globa yapışır. Rotası onu çevredeki yağ yastıkçıklarının cerrahi diseksiyonu sırasında yaralanmaya karşı duyarlı hale getirir. Medial ve lateral yağ pakeleri, kapsülopalpebral fasyadan inferolateral orbita kenarına kadar uzanan bir fasiyal bant olan kavisli genişleme ile ayrılır. Özellikle, inferolateral orbita septumu, orbita kenarının 2 mm dışına girerek Eisner girintisini oluşturarak, lateral yağ pakesinin orbita kenarının üzerinde uzanmasına izin verir.

2.1.6. Retraktör Kaslar

Üst kapak retraktörleri; levator kası, levator aponevrozu ve süperior tarsal kas (Müller kası), alt kapak retraktörleri ise kapsülopalpebral ligaman ve inferior tarsal kastan oluşur.

1)Üst Kapak Retraktörleri

LPS kası, orbita apeksinde Zinn halkasının üst bölümünde sfenoid kemiğin küçük kanadının periorbitasından başlar. Üst rektus kasının üzerinde yer alır ve üst rektus ile arasında ortak septa ve bağlantılar bulunur. Orbikülaris kasının lifleri arasından geçerek öne doğru 40 mm ilerler ve orbital septumun yaklaşık 10 mm gerisinde aponevrozla sonlanarak üst kapak kıvrımını meydana getirirler.

Tars üst kenarının 15-20 mm üzerinde yer alan ve süperior orbital rimin arkasında levatora uzanan fibröz bant, süperior transvers ligaman (Whitnall ligamanı) olarak adlandırılır. İçte süperior oblik kas kılıfları ile dışta ise lakrimal gland kapsülü ile birleşerek sonlanır. Whitnall ligamanı üst göz kapağı ve süperior orbital dokular için asıcı etki sağlar. En önemli görevi ise, levator kasının ön-arka olan kuvvet yönünü yukarı-aşağı olarak değiştirerek kapağın daha etkili bir şekilde kalkmasını sağlamaktır. Cerrahi sırasında bu ligaman kesilirse; levator kompleksi fonksiyonel olarak uzar, zayıflar ve orbitada aşağı doğru sarkar. Whitnall ligamanının alt kapaktaki eşdeğeri Lockwood ligamanıdır.

Whitnall ligamanından itibaren levator kas lifleri yerini aponevrotik dokuya bırakır. Aponevrozun uzunluğu 7-20 mm arasında değişirken, kas liflerinin uzunluğu ise yaklaşık 40 mm'dir. Tarsın 10 mm üzerinde orbital septumla birleşen levator aponevrozu, tarsın üst kenarına 3-4 mm mesafede ön ve arka liflerine ayrılır. Ön lifler pretarsal orbikülaris kası lifleri arasında sonlanırken, bir yelpaze gibi genişleyen arka lifler ise tars ön yüzünün 2/3'lük alt kısmında sonlanır. Levator aponevrozunun medial ve lateral kantal bölgede yaptığı sonlanmalar levator boynuzu (horn) olarak isimlendirilir. Lateral boynuz çok kuvvetli olup, lakrimal glandı orbital ve palpebral olmak üzere iki parçaya ayırır ve lateral tarsal ligamanın yapısına katılarak sonlanır. Medial boynuz ise daha güçsüz olup arka lakrimal krete zayıf bir şekilde bağlanır.

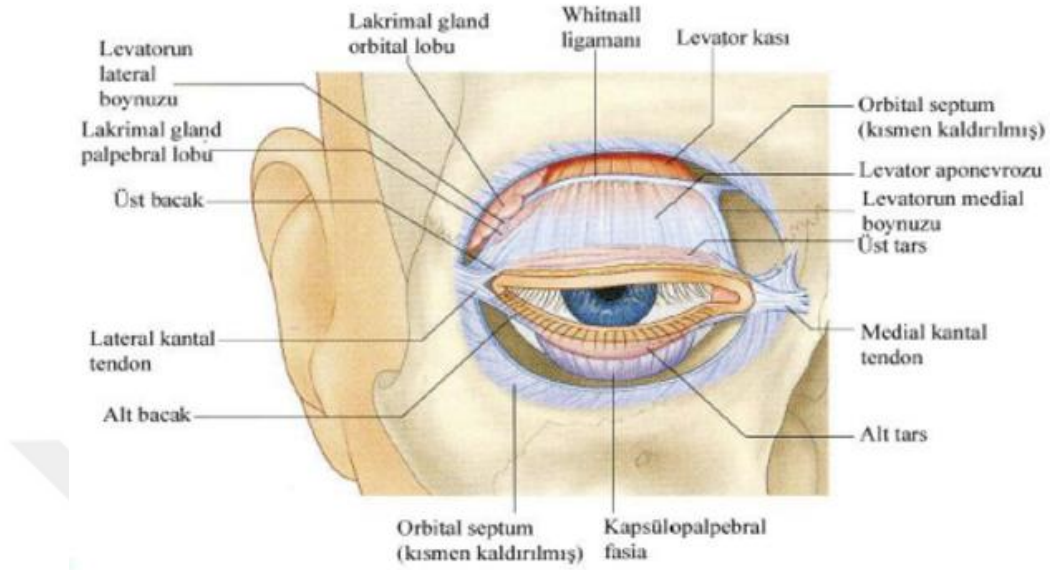
Üst rektus kası ve sağlıklı bir erişkinde göz kapağını 15 mm yükseltebilen LPS, 3. kranial sinirin süperior kısmı tarafından innerve edilir. 3. kranial sinirin süperior kısmında meydana gelen paralizi üst kapakta pitozise ve yukarı bakış kısıtlılığına neden olmaktadır [19], [20].

Müller kası, düz kas yapısında olup üst servikal sempatik gangliondan gelen sempatik sinirlerle innerve olur. Tars üst kenarından 12-15 mm yukarıda, Whitnall ligamanı seviyesinde levator aponevrozunun alt yüzünden başlar ve tars üst kenarına yapışır. Üst göz kapağının periferik damar arkı Müller kası ile levator aponevrozu arasında yer alır. Müller kası, üst göz kapağının yükseltilmesine yaklaşık 2 mm'lik katkı sağlar ve felcinde (Horner Sendromu) hafif pitozis gelişir [19].

2)Alt Kapak Retraktörleri

Kapsülopalpebral ligaman, üst kapakta yer alan levator aponevrozunun eşdeğeridir. Alt rektus kasının kapsülopalpebral fasyasından köken alır, seyri sırasında ikiye ayrılarak inferior oblik kasını çevreler ve kasın önünde tekrar

birleşerek Lockwood ligamanı adını alır. Alt kapakta yer alan inferior tarsal kas ise Müller kasının eşdeğeri olarak kabul edilir [21], [22].



Şekil 2. 3 : Göz kapağı retraktörleri

2.1.7. Konjonktiva

Konjonktiva: göz kapağı iç yüzünü ve glob ön yüzünü örten şeffaf, muköz membran biçimindeki yapıdır. Ön siliyer ve palpebral arterler tarafından beslenen ve yoğun vaskülarizasyon içeren bir dokudur. Anatomik olarak palpebral, fornikseal ve bulber olmak üzere 3 bölümde incelenir. Palpebral konjonktiva göz kapağı serbest kenarında mukokütanöz bileşkeden başlayarak fornikslere kadar uzanır. Tars arka yüzeyine sıkıca yapışır, kapak iç yüzeyini boydan boya örter. Bulber konjonktiva ise önde sklerayı örter ve limbusta kornea epiteliyle devam eder. Limbusta yer alan Vogt palizadları olarak adlandırılan radyal çıkıntılar, kornea için potansiyel kök hücre rezervuarıdır. Bulber konjonktivanın nazalinde görülen katlantı, plika semilunaris olarak adlandırılır [23]. Konjonktival karünkül: medialde bulunan, sebace bezler ve ter bezleri içeren kırmızımsı kabarıklıktır [24].

Histolojik olarak 2 tabakadan oluşur:

1. Epitel: Keratinize olmamış çok katlı skuamöz epiteldir. Bazal hücreler küboidal iken, yüzeydeki hücreler düz polihedraldir. Epitelde müsin salgılayan Goblet hücreleri yer almaktadır. Konjonktivanın alt ve medial bölümünde, özellikle karünkül ve plika semilunaris çevresinde yoğun olarak bulunurken, limbal bölgede bulunmazlar. Henle kriptaları; üst tarsal konjonktivanın üst 1/3 ve alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında yer alır.

2. Stroma (substantia propria): Adenoid ve fibröz olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lenfoid yapılar, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri içerir. Aksesuar gözyaşı bezleri (Wolfring ve Krause) üst kapağın üst tarsal kenarı ile forniks arasında, stromanın derin katmanlarında yer almaktadır [25], [26].

Epitel, lenfatikler ve kan damarları içerisinde yerleşen lenfositlerle birlikte stromada bulunan lenfoid foliküller ve plazma hücrelerinin oluşturduğu konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku (CALT), oküler yüzey immün yanıtlarının başlatılması ve düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Epitele bitişik yerleşen membranların oluşturduğu içe ve dışa çıkıntılarda kümelenen antikör ve immün sistem hücrelerinin bu yerleşimi konjonktivanın enfeksiyon ve travmaya karşı hızlı immün cevap oluşturmalarını sağlar. Öte yandan konjonktivayı alerji gibi immün kökenli patolojilere daha açık hale getirir [23, 27].

2.1.8. Üst Göz Kapağı Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

Göz kapaklarının arteriyel dolaşımı 2 ana sistemden oluşur. İnternal karotid arterin dalı olan oftalmik arter orbital sistemi, eksternal karotid arterin dalı olan angüler ve temporal arterler fasiyal sistemi oluşturur. Üst kapak dolaşımı esas olarak orbital sistem (a.lakrimalis, a.supraorbitalis, a.supratroklearis, a.palpebralis medialis superior) ile sağlanırken, alt kapak dolaşımı hem orbital (a.palpebralis medialis inferior, a.lakrimalis) hem de fasiyal sistem (a.maxillaris, a. temporalis)

superficialis, a. facialis) tarafından sağlanmaktadır. İki sistem arasında yoğun kollateral dolaşım bulunmaktadır.

Üst göz kapağının beslenmesi marjinal, periferal, yüzeyel orbital ve derin orbital olmak üzere 4 arteryel arkad ile sağlanır. Marjinal ve periferal arkadları, lakrimal ve oftalmik arterlerden köken alan medial ve lateral palpebral arterlerin yaptığı anastomozlar oluşturur. Yüzeyel ve derin orbital arkadlar ise, lateralde zigomatikoorbital arterin, transvers fasiyal arter veya yüzeyel temporal arter frontal dalıyla; medialde supratroklear arterin dallarının, oftalmik arter veya medial palpebral arter ile yaptığı anastomozlarla oluşur. Üst kapakta marjinal arkad kapak serbest kenarının 2 mm yukarısında tarsın önünde yer alırken, periferik arkad tarsın yukarısında levator aponevrozu ile Müller kası arasında yer almaktadır. Alt kapakta ise genellikle inferior tarsal sınır boyunca uzanan tek damar arkadı bulunmaktadır [28].

Fasiyal sistemde yer alan bir diğer arteryel yapı da fasiyal arterin devamı olan angüler arterdir. Medial kantusun 6-8 mm medialinde, lakrimal kesenin 5 mm önünde yer alır ve lakrimal kese cerrahisinde önem taşımaktadır.

Göz kapaklarının venöz drenaj sistemi; internal ve eksternal juguler damarlara drene olan yüzeyel (pretarsal) sistem ve kavernöz sinüse akan derin (posttarsal) sistem olarak ikiye ayrılır. Supraorbital ve supratroklear ven angüler veni oluşturur ve pretarsal dokular medialde angüler vene drene olur. Angüler ven, süperior orbital ve fasiyal vene, fasiyal ven ise internal juguler vene drene olur. Pretarsal dokular lateralde ise süperfasiyal temporal ven aracılığı ile eksternal juguler vene drene olur. Posttarsal dokular, orbital ven aracılığı ile kavernöz sinüse ve derin orbital fasiyal venler ile pterigoid pleksusa drene olur. Göz kapağının venöz dolaşımı, yüz dolaşımının kavernöz sinüs ile bağlantısını sağlaması nedeniyle enfeksiyonların yayılması için bir yol oluşmasına neden olur [14, 29].

Göz kapağı medial 1/3'ünün lenfatik drenajı submandibüler lenf nodlarına olurken, kapak 2/3'ünün lateralinde ise önce yüzeysel preauriküler ve parotid lenf nodlarına, sonrasında derin servikal lenf nodlarına olmaktadır.

Yüzün motor innervasyonunun büyük bölümünü üstlenen fasiyal sinir, parotis bezi hizasında temporal, zigomatik, bukkal, mandibüler ve servikal olmak üzere beş dala ayrılır. Bunlardan temporal, zigomatik ve bukkal dallar orbikülaris okülü kasının innervasyonunda görev alır. LPS kasının innervasyonu okülomotor sinirin süperior dalı ile sağlanırken, Müller kası sempatik lifler ile uyarılır. Orbita çevresinin duyuşal uyarıları trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile iletilir [29].

2.2. Oküler Yüzey Anatomi ve Fizyolojisi

İlk olarak Thoft ve Friend kornea, konjonktiva, lakrimal bezler ve göz kapaklarının oküler yüzey adı verilen bir birim olarak çalıştığını öne sürdüler [30]. Anatomik oküler yüzey; göz küresini, palpebral yüzeyleri, limbusu, kornea epitelini ve gözyaşı filmini kaplayan mukozadan oluşur [31]. Gipson bu tanımı genişleterek oküler yüzeye meibomian bezlerin apikal (salgılar) ve bazal bağ doku matriksini, kirpikler ve ilişkili salgı bezlerini (Zeis, Moll), göz kapağının göz kırpmadan sorumlu bileşenlerini ve nazolakrimal kanalı dahil etmiştir [32]. Göz kapakları oküler yüzey için mekanik ve fizyolojik koruma sağlar. Göz kapaklarının sürekli açılıp kapanması, kornea yüzeyindeki gözyaşı tabakasını yeniler ve yüzeysel olarak yabancı cisimleri mekanik olarak uzaklaştırır. Oküler yüzeyi oluşturan yapılar ve fonksiyonları bu kısımda incelenecektir.

2.2.1. Göz Kapağı

Göz kapakları oküler yüzeyi örten mukozal bir yüzey oluşturan, hareket kabiliyeti olan özelleşmiş karmaşık anatomik yapılardır. Dehidratasyon ve travmaya karşı oküler yüzeyin ilk savunma hattını göz kapakları oluşturur. Bu nedenle oküler yüzey patolojilerinde göz kapağında anatomik veya fonksiyonel

anomalilerinin tespit edilmesi halinde, ilk yaklaşım kapağa yönelik tedavi ile normal kapak fizyolojisini sağlamaya çalışmak olmalıdır. Özellikle göz kapağının göz küresi ile apozisyon halindeki kısmı oküler yüzey patolojileri ile yakından ilişkilidir. Bu fonksiyonel bölge tars üst sınırının birkaç mm üzerinde orbital septumun levator aponevrozuna tutunduğu yerde başlar, dolayısıyla orbital yağ dokusunu içermez.

Sağlıklı ve fonksiyonel göz kapağı, kirpikler, konjonktiva oküler yüzeyin korunması ve stabilizasyonunda çok önemlidir. Cilt, cilt altı bağ dokusu, konjonktiva ve kapak yapısını etkileyen tüm dermatolojik ve sistemik patolojiler; skar formasyonu, kapak retraksiyonu, semblefaron ve trikiyazis gibi oküler yüzeyi bozabilecek durumlara sebep olabilir. Bunların sonucunda oküler yüzey mekanik travmaya açık hale gelebilir ve açıkta kalma ortaya çıkabilir.

Göz kapağı ana protraktör kası orbikülaris oküli göz kırpma ya da uyku sırasında gözlerin kapanmasında ve normal kapak gerginliğinin sağlanmasında görev alır. Ayrıca lakrimal keseye gözyaşı pompalanmasında rol oynar. Travma, fasiyal paralizi gibi orbikülaris oküli fonksiyonunu bozan hallerde; göz kırpmanın tamamlanamaması, göz kırpma sayısında azalma, lagoftalmus, ektropiyon gibi kronik açıkta kalma ile sonuçlanacak durumlar ortaya çıkabilir.

Üst göz kapağı retraktörleri: Müller kası, LPS ve levator aponevrozunda nörojenik, miyojenik, aponörotik, mekanik veya travmatik sebeplere bağlı gelişen işlev bozuklukları ptozis veya dermatoşalazis ile sonuçlanmaktadır. Bu patolojilerin cerrahi yöntemlerle fazla düzeltilmesi ameliyat sonrası dönemde açıkta kalma keratopatisi ve lagoftalmus sonucu oküler yüzey hasarıyla sonuçlanabilir. Alt kapak retraktörlerinin ayrışması ise entropiyonla sonuçlanabilir. Entropiyon sonucu kirpiklerin sebep olacağı mekanik travma oküler yüzey hasarına sebep olacağı için bu durum cerrahi yöntemlerle düzeltilmez.

Üst ve alt kapakta tarsın oluşturduğu destek ile kapak kenarının inversiyonu önlenir. Tars kıkırdak kıvamındadır. Göz kapağını sıkı bir şekilde yüzeyde tutmak

için gözün eğriliğine uygun olarak düzenlenen yoğun bağ dokusundan oluşur. Tars yapısında, gözyaşı film tabakasının lipid salgısını sağlayan meibomian bezler bulunur. Her kirpik folikülü aynı zamanda Moll bezleri adı verilen yağ bezleri ile de ilişkilidir. Ayrıca Zeis bezleri adı verilen ilişkili apokrin bezleri de vardır. Lipidlerin sürfaktan özelliği, gözyaşının oküler yüzeye yayılımı için oldukça önemlidir. Ayrıca gözyaşı buharlaşmasını azaltırlar. Meibomian bezler, kronik inflamatuvar durumlardan sıklıkla etkilenebilmekte ve sonuç olarak distrikiyazis, oküler yüzey patolojileri ortaya çıkabilmektedir [24, 27].

Göz kapağı kenarındaki özelleşmiş yapı oküler yüzey işleyişinde önemli bir yere sahiptir. İç kapak kenarı gözyaşı menisküsünü sınırlayan bir bariyer görevi görür; böylece oküler yüzeyden gözyaşı kaybını önler ve kapak kenarı boyunca gözyaşı akışını punktuma doğru yönlendirir. Her göz kırpmada kapak kenarının hareketiyle gözyaşı filminin oküler yüzeyde optik açıdan mükemmel hava-doku arayüzünü sağlayabileceği incelikte dağılması sağlanır. Kapak kenarına açılan meibomian bezleri lipid içerikli salgısı ile gözyaşı filmini kaplayarak su içerikli kısmın buharlaşmasını önler [33].

2.2.2. Konjonktiva

Konjonktiva göz kapağı kenarında mukokütanöz bileşkeden limbusa kadar uzanan ektoderm kökenli mukozal epitel yapısıdır. Globu örten kısmına bulber konjonktiva, kapakların iç yüzeyini örten kısmına palpebral konjonktiva ve kendi üzerinde dönerek kapak ile bulbusun geçiş kısmını oluşturan kısmına fornikseal konjonktiva ismi verilir. Konjonktiva yüzey alanının örtmüş olduğu kapak ve glob bölümünde daha geniş olan kısmı katlantılar halini alır. Bu katlantılar en fazla fornikslerde görülmektedir ve göz küresinin serbest hareket etmesi açısından önemlidir. Plika semilunaristen salgılanan lipid ve sıvı içerikli mukoid sekresyon kir ve yabancı partiküllerin yakalanıp toparlanmasını sağlayarak mekanik olarak uzaklaştırılabilmesine olanak sağlar. Bazen yabancı cisimler limbustaki Vogt palizadlarının girintilerinde de birikebilir.

Bulber konjonktiva, altındaki tenona zayıf bağlanırken; palpebral konjonktiva tarsi kuvvetli olarak bağlanır. Histolojik olarak konjonktiva, gevşek bağ dokusundan oluşan vasküler stromayı kaplayan, keratinize olmayan çok katlı yassı epitelten oluşur. Konjonktiva, çok katlı skuamöz epitelde goblet hücreleri bulunur. Bu goblet hücreleri, gözyaşı filmine müsin tabakası sağlayan özel apokrin hücrelerdir. Bu hücreler tarafından salgılanan spesifik müsin türü, MUC5AC olarak tanımlanmıştır [30].

Epitel hücrelerinin apikal yüzündeki mikrovilluslardan salgılanan glikoproteinler negatif yüklü glikokaliks tabakasını oluşturur. Bu tabaka negatif yük sayesinde konjonktival yüzeyin hidrofilik olmasını sağlayarak gözyaşının normal dağılımına yardımcı olurken, bakterilerin adhezyonunu önler. Yoğun olarak fornikte bulunan konjonktival kök hücrelerin ve goblet hücrelerinin çevresel tehlikelere karşı korunaklı yerleşimi, ciddi yaralanmalar sonrası konjonktivanın yüksek rejenerasyon yeteneğini açıklamaktadır.

Kronik inflamatuvar durumlar, oküler yüzeyin yapısını bozarak konjonktivada skuamöz metaplazi sürecini başlatır. Skuamöz metaplazi, oküler yüzeyde mekanik hasara yol açan keratinizasyon; gözyaşı filmi stabilitesini bozan goblet hücresi kaybı ve mukus üretiminde azalma ile karakterizedir. Mekanik hasar ve gözyaşı filmi yapısında bozulma inflamasyonu tetikleyerek, konjonktiva ve goblet hücrelerindeki hasarı daha da arttıran bir kısır döngüye yol açar. Bazen konjonktivadaki bozulmuş anatomiye iyileştirmek için uygulanan tedaviler de bu kısır döngüye katkı sağlayacak birer uyaran haline gelebilir. Oküler yüzeyde kalıcı hasarı önlemek için bu döngüyü kırmak zorunludur. İnflamasyonun ilerlemesi halinde; skar formasyonu, fornikte kısılma, semblefaron, göz kırpmada bozulma, oküler motilite kaybı, lagofthalmus ortaya çıkabilir. Bu geri dönüşsüz değişikliklerin sonucunda konjonktivalizasyon ve korneal skarlaşma ortaya çıkabilir [27].

2.2.3. Kornea

Kornea, ışığın göze ilk ulaştığı ve kırıldığı kalın saydam dokudur. Kornea, globun en ön kısmında bulunan avasküler yapıda olup horizontal çapı ortalama 12.5 mm, vertikal çapı ise 11.5 mm'dir. Korneanın boyutları 2 yaşında erişkin boyutlarına ulaşır. Santralde kalınlığı 500-540 mikrometre olup periferde gittikçe kalınlığı 1.0 mm'ye kadar artmaktadır. Korneanın kurvatür çapı önde 7.8 mm, arkada ise 6.2-6.8 mm'dir [34].

Kornea avasküler yapısı sebebiyle beslenmesini: ön kamara sıvısından, gözyaşından ve az miktarda limbus damarlarından gerçekleştirir. Oksijen ihtiyacı gözyaşı aracılığıyla havadan, glikoz ihtiyacı ise endotel hücreleri aracılığıyla ön kamara sıvısından sağlanır. Görünür ışığın gözün diğer yapılarına geçerek işlenebilmesi için korneanın saydamlık ve kırıcılık özelliğini sürdürmesi; dehidratasyon, enfeksiyon ve travma gibi olumsuz dış etkenlere karşı dayanıklı olması gerekir.

Korneanın önden arkaya olarak tabakaları aşağıda anlatılmıştır. Embriyolojik olarak, kornea epitelı yüzey ektoderminden, kornea stroması, kornea endotel hücreleri ve sklera ise nöral krestten köken alan mezenşimal hücrelerden oluşur.

Kornea epitelı; 50 µm kalınlığında, korneanın en dış yüzünü örten keratinize olmayan çok katlı yassı epitel tabakadır. Santralde yaklaşık olarak 4-6 hücre kalınlığında, limbusta ise yaklaşık 7-10 hücre kalınlığından oluşur. Limbal kök hücrelerden rejenere olur ve 6-7 günde bir yenilenmektedir. Yüzeyde apikal hücreler bulunmaktadır. Desmozomlar ile birbirine sıkı bir şekilde bağlı olan kanat hücreleri koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca desmozomlar gözyaşı tabakasının epitele tutunmasına da yardımcı olmaktadır [34]. Melanosit ve Langerhans hücreleri periferik korneada yer alır.

Kornea epitel hücreleri yaşam döngülerini tamamladıktan sonra involüsyon ve apoptoza uğrar. Epitel yüzey hücreleri, gözyaşı filmine dökülür. Kornea kök hücreleri, limbusta Vogt palizatlarında bulunur. Kornea epitelindeki (lens epiteline benzer şekilde) intrasitoplazmik yüksek kristalin içeriğinin, kornea saydamlığının korunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kornea epitelinde keratinizasyon olmayışı, korneal yüzeyi dehidratasyon ve travmaya karşı daha hassas hale getirir.

Bowman Tabakası: Epitel tabakasının altında yaklaşık 12 mikron kalınlığındaki bu tabaka kollajen ve proteoglikanların yoğunlaşmasıyla oluşmuştur ve hücre içermez. Tip 1 ve Tip 5 kollajen içerir. Özel bileşimi ile pürüzsüz yapıda olan bu tabaka korneanın özgün şeklinin korunmasına yardımcı olur. Rejenerasyon kabiliyeti yoktur. Hasar durumunda bu tabaka yenilenemez ve korneal skar bırakarak iyileşir [34].

Stroma; Tüm kornea kalınlığının % 90'ını oluşturmaktadır. Merkezde 480 µm kalınlığında olup periferde ise 900 µm kalınlığa ulaşır. Ağırlığının % 78'i sudan oluşmaktadır. Yaklaşık olarak 250 kollajen lifi paralel şekilde sıralanıp kollajen lamelleri oluşturmaktadır. Kollajen fibrillerin paralel ve düzgün dizilimi, korneanın saydamlığını sağlayan başlıca etmendir. Skleranın opak olmasının nedeni ise kollajen fibrillerindeki dizilimin uniform ve düzenli olmamasından dolayıdır. Stroma travma sonrası yenilenemez, skar ile iyileşme görülür [35]. Kollajen lameller arasında hyalüronik asit, kondroitin sülfat ve keratin sülfattan zengin GAG'lar, fibroblastlar ve Langerhans hücreleri yer almaktadır.

Dua tabakası; Harminder Dua ve ekibi tarafından 2013 yılında yayınlanmış bu tabaka, daha önce tespit edilmemiş bir kornea tabakasıdır [36]. Yaklaşık olarak 10-20 µm kalınlığında ve kornea stromasının arkasında yer alır. [37]. İnceliğine rağmen bu katman oldukça dayanıklıdır ve hava geçirmez [36]. Bu yapının akut hidrops, desmatosel gibi patolojilerin ortaya çıkışında rol oynayabileceği, dolayısıyla bu tabakaya yönelik araştırmaların hastalıkların patolojilerinin anlaşılmasında önemli olabileceği öne sürülmüştür [36].

Descemet membranı; Endotel hücreleri tarafından üretilen tip 4 kollajenden oluşmaktadır. 3-12 µm kalınlığındaki bazal membran tabakasıdır. Endoteli stromaya bağlamaktadır. Descemet membranının periferik olarak devam eden uzantısı Schwalbe hattını oluşturmaktadır [38].

Kornea endoteli; 4-6 µm kalınlığında sıkı bağlantılar ile bağlı hekzagonal iç içe geçmiş tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Descemet membranı sentezinden, kornea dehidratasyonundan ve saydamlığından sorumludur [21]. Endotel hücreleri apikal yüzlerindeki Na-K ATPaz aracılığıyla stromadan aköz sıvının aktif transportunu sağlar. Sağlıklı genç yetişkinde olması gereken endotel hücre yoğunluğu yaklaşık olarak mm² başına 3000 hücredir. Yaşlanma ile birlikte hücre sayısı yılda ortalama % 0,6 oranında azalır. Endotel hücrelerinin yenilenme yeteneği olmadığından, komşu hücreler alanı doldurmak için genişler; polimegatizm ve pleomorfizmde artış görülür. Endotel hücre yoğunluğu mm² başına 500 hücreye kadar azaldığında kornea ödemi gelişir ve kornea saydamlığı bozulur [23].

2.2.4. Gözyaşı Bezi

Orbitanın üst-lateral kenarında frontal kemiğin lakrimal fossası içinde yer alan bez, gözyaşının aköz komponentinin asıl kısmını üretir [32], [39]. Gözyaşının seröz kısmının salgılanmasından sorumludur. Gözyaşı bezi, levator aponevrozu ile orbital ve palpebral lob olmak üzere ikiye ayrılır [23, 39]. Orbital lob, 12 mm genişliğinde ve 20 mm uzunluğunda olan büyük olan bölümdür ve orbital septumun arkasındadır. Palpebral lob, üst kapağın kaldırılması ile üst lateral fornikte görülmektedir.

Gözyaşı bezi duktal, asiner ve multilobüler hücreler içeren multilobüler bir dokudur. %80'ini asiner hücreler oluşturmaktadır. Asiner hücreler lizozim, laktoferrin, büyüme hormonları gibi proteinleri sentezler, depolar ve gerektiğinde

salınımını sağlar. Duktal hücreler ise asiner hücrelerden salınan gözyaşını modifiye ederler, su ve elektrolit salgırlar. Miyoepitelyal hücreler asiner ve duktal hücreleri çevrelerler. Alfa düz kas içerirler ve gözyaşının oküler yüzeye akışını kontrol ederler. Epitel hücreleri dışında B ve T hücreleri, dendritik hücreler, plazma hücreleri, monosit ve mast hücreleri de vardır [40]. Gözyaşı bezindeki mononükleer hücrelerin çoğunu IgA salgılayan plazma hücreleri oluşturur [41]. Gözyaşı bezi tübüloasiner ekzokrin bir bezdir. Tübüller ve kanallar birleşerek en son 6-12 kanal oluşturup üst lateral fornikte konjonktivaya açılırlar [42].

Gözyaşı bezi oftalmik arterin lakrimal dalından beslenir ve venleri süperior oftalmik vene boşalır. Trigeminal sinirin lakrimal dalı gözyaşı bezinin afferent siniridir. Gözyaşı salgılama uyarımını ise kolinerjik ve sempatik innervasyon gerçekleştirir [42].

2.2.5. Yardımcı Gözyaşı Bezleri

Histolojik olarak gözyaşı bezine benzeyen ve gözyaşının % 10'unu salgılayan Krause ve Wolfring bezleri çoğunluk olarak üst temporal fornikte konjonktiva yüzeyinde dağınık olarak bulunurlar. Eser miktarda plika semilunaris ve karünkül bölgesinde bulunurlar [43].

2.2.6. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı film tabakası, oküler yüzeyin stabilitesini ve fonksiyonunu korumak için önemli bir rol üstlenmiştir. Su, protein, enzim, immünglobülin, lipid, metabolitler, polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini içeren kompleks bir çözeltidir. Başlıca görevleri:

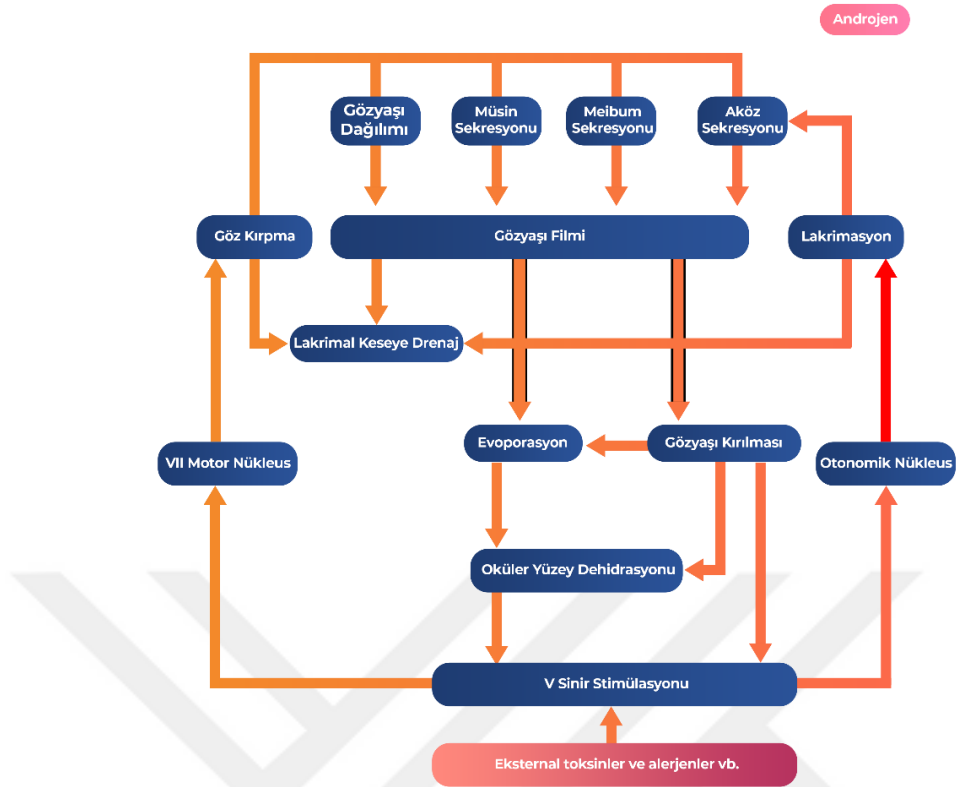
- Optik saydamlık için gereken oküler yüzeyi sağlamak,
- Oküler yüzeyde antibakteriyel etkinlik sağlamak,
- Kornea epiteline oksijen sağlamak,

- Büyüme faktörleri ve diğer bileşenleri sağlamak,
- Oluşan debris ortamdan uzaklaştırmak.

Gözyaşının normal hacmi yaklaşık olarak bir gözde 6,2 μ l'dir. Gözyaşının ana ve yardımcı gözyaşı bezlerinden ortalama salgınım hızı 1,2 μ l/dakikadır, bu nedenle her bir dakikada gözyaşının yaklaşık % 16'sı yenilenmektedir. Gözyaşının buharlaşma hızı yaklaşık 0,14 μ l/dakikadır [44].

Gözyaşı filmi tabakası dıştan içe doğru; lipid, aköz ve müsin olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır. Lipid katman meibomian bezlerin yağdan zengin salgısından oluşur. Yağ sudan daha az yoğun olduğundan, lipid katman gözyaşı filminin yüzeyine yerleşir. Böylece ideal bir refraktif yüzey oluşturur ve gözyaşı buharlaşmasını azaltır. Aköz katman lakrimal bezlerin salgılarından, müsin katman ise konjonktival goblet hücreleriyle beraber kısmen kornea ve konjonktiva epitelinin salgılarından meydana gelir [27], [45].

Gözyaşı filmi patolojileri arasında en sık görüleni yaşa bağlı gözyaşı üretiminin azalması, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklara sekonder ortaya çıkan aköz yetmezliktir. Aköz yetmezlik Schirmer testi ile, müsin tabaka yetmezliği ya da meibomian gland disfonksiyonu ise gözyaşı kırıma zamanı ile poliklinik koşullarında kolaylıkla değerlendirilebilir.



Şekil 2.4 : Gözyaşı film tabakası üretimini etkileyen süreçler. İç veya dış faktörler gözyaşı filmini bozarak kuruluk hissi, bulanık görme gibi semptomlara yol açar [27].

Schirmer Testi; 1903 yılında Schirmer tarafından gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılmıştır [46]. Kuru göz tanısını koymada tek başına yeterli olmamakla birlikte faydalı ve öncelikli bir testtir. Hastaya anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilmeye çalışılır. Boyutları 5x35 mm olan filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilip, 5 dakika sonra ıslaklık miktarı kâğıdın kıvrımdan sonraki bölümü ölçülerek değerlendirilir. *Schirmer 1* bazal ve refleks gözyaşı üretiminin birlikte değerlendirildiği en bilinen alt tipidir. Bunun için filtre kağıdı alt kapak marjinine tercihen laterale yerleştirilir ve 5 dk bu şekilde beklenir. Ardından filtre kağıdı alınarak ıslanma miktarına bakılır; 10 mm ve üzerinde ise normal olarak, 5 mm'nin altında ise kuru göz lehine yorumlanır [47]. *Schirmer 2* topikal anestezi altında aynı yöntemle yapılır ve bazal gözyaşı sekresyonunu ölçer [23]. *Schirmer 3* ise anestezi olmaksızın nazal mukozayı irrite edici uyarı ile lakrimal bezlerin maksimal salgı kapasitesini ölçmeyi hedefler.

Gözyaşı kırılma zamanı: Ölçüm sırasında % 1 sodyum floresein solüsyonu oküler yüzeye uygulanır ve hastadan birkaç defa gözünü kırpması istenir. Hasta sonrasında mümkün olan en uzun süreyle gözünü açık tutmaya çalışır. Bu sırada floresein boyanma paterni takip edilerek gözyaşı filminde ilk kırılma görülene kadar geçen saniye hesaplanır. Gözyaşı kırılma zamanı 10 saniyenin altında ise şüpheli, 5 saniyenin altında ise kuru göz lehine değerlendirilir [48].

2.3. Üst Göz Kapağı Retraksiyonu ve Oküler Yüzey İlişkisi

Sağlıklı bir kişi uyanık kaldığı sürece dakikada ortalama 10 ila 30 kez göz kırpmaktadır ve bu refleks hareketle eş zamanlı olarak göz kapakları yukarı ve aşağı doğru hareket eder. Göz kapağının yukarı sakkadik hareketi LPS'nin aktif kontraksiyonları ile oluşurken, aşağı sakkadik hareket pasiftir ve tars, kantal tendonlar, Whitnall ligamanı gibi göz kapağı elastik bileşenlerinin gevşemesi sonucu oluşur. TO'da göz kapağı aşağı sakkadik hareketlerinin genliğinde ve sayısında azalma görülür [11]. Kapak fizyolojisinde ÜGKR'nin etkileri, halen tam olarak anlaşılmış değildir. TO'ya bağlı üst kapak retraksiyonunda fibrozis ve bağ dokusu elastisitesinin azalması ile levator kasında yağ infiltrasyonu, kas liflerinde atrofi ve endomisiyal hipertrofi görülmektedir. Bu bulguların her birinin kapak retraksiyonunun patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir. ÜGKR'nin kapak aralığı alanını genişleterek gözyaşı buharlaşması ve dolayısıyla gözyaşı osmolaritesinde artmaya neden olduğu söylenebilir.

2.4. Tiroid İlişkili Orbitopatide Oküler Yüzey Değişiklikleri

Oküler yüzey problemleri, TO hastalarında sık karşılaşılan ve günlük yaşamı hafif düzeyden şiddetli düzeylere kadar etkileyebilen bir durumdur. TO'lu hastalarda ortaya çıkan oküler yüzey hasarında; propitozis ve kapak aralığında genişlemeye bağlı gözyaşı filmi buharlaşması ve osmolaritesinde artış, inkomplet göz kırpma sayısında artış, T hücre aracılı inflamasyon ve lakrimal gland patolojileri suçlanan etkenlerdir [49],[50]. Lakrimal gland asiner hücrelerinde, TSHR'lerin olduğu gösterilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığında kuru gözün ana sebebinin reseptör antikor bağlanması olduğu düşünülmektedir. Beraberinde de

inflamatuvar süreçlerle lakrimal gland fonksiyonunun bozulması ve gözyaşı sekresyonunun azalması olduğu düşünülmektedir [51]. Göz kırpma, gözyaşı viskozitesini azaltarak meibomian salgısının dışarıya çıkışını kolaylaştırır. Bu yüzden TO'da görülen propitozis ve kapak retraksiyonuna sekonder tam olmayan göz kırpma, obstrüktif meibomian gland disfonksiyonuna (MGD) yol açabilir [52]. Henüz propitozis gelişmemiş ya da TO belirtileri olmayan olgularda da kuru göz testlerinde, kontrollere göre bozulma olduğu bildirilmiştir [53]. Ayrıca kuru göz hastalarında inflamatuvar oküler yüzey belirtileri altta yatan TO açısından dikkatle değerlendirilmelidir [54].

2.5. Tiroid İlişkili Orbitopati

2.5.1. Tanımı ve Tarihçesi

TO, genel olarak distiroid durumlarla ilerleyen otoimmün bir süreçtir. Guatr ve ekzoftalmus birlikteliği olan bir hastaya ait ilk gözlem Bizanslı hekim Amidalı Aetius tarafından kayda geçirilmiştir. Ancak bu durumu hatalı olarak anevrizma ile ilişkilendirmiştir. Caleb Parry 1786'da ilk kez bir hastasında guatr ile ilişkili ekzoftalmusu tanımlamış ve 1825'te yayımlamıştır. Hastalık -muhtemelen Parry'nin yayımlamada gecikmesinin bir sonucu olarak- 1889'daki yayını sonrasında Robert James Graves'in adıyla anılmaya başlamıştır [55].

Tarihte TO'yu tariflemek için graves orbitopati/oftalmopati, tiroid ilişkili oftalmopati, tiroid göz hastalığı, graves göz hastalığı gibi çeşitli tanımlamalar kullanılmıştır. Graves hastalığı hipertiroidizmi ifade etmektedir ancak bu klinik sendrom yaklaşık % 10 oranında ötiroid ve hipotiroidi durumundaki hastalarda da gözlenmektedir. Bu otoimmün kökenli hastalıkta orbital fibroblastların hedef hücre olması ve hastalığın asıl olarak orbitayı etkilemesi, diğer oftalmik yapıların sekonder olarak etkilenmesi sebebiyle "oftalmopati" yerine "orbitopati" teriminin daha uygun olduğu öne sürülmüştür [56].

Graves bu klinik tabloyu hipertirodi, guatr ve ekzoftalmustan oluşan bir sendrom olarak tanımlamıştır [57]. İlk kez Konishi otopsi materyalleri üzerinde yaptığı ve 1974 yılında yayımladığı çalışmanın sonucu olarak; tiroglobülin ve tiroglobülin-antitiroglobülin immün komplekslerin ekstraoküler kaslara bağlanmasının, TO bulgularının altında yatan immünolojik mekanizmanın tetikleyicisi olabileceğini bildirmiştir [58].

1999 yılında Avrupa’da TO yönetiminde yetkin dokuz kliniğin katılımı ile European Group On Graves Orbitopathy (EUGOGO) çalışma grubu kurulmuştur. EUGOGO üyelerini endokrinolog, oftalmolog, klinik epidemiyolog ve radyologlar oluşturmaktadır. EUGOGO multidisipliner katılımlı ve çok merkezli klinik araştırmalara dayanan, hastalık aktivite ve ağırlığını belirleyen sınıflandırmalar ve tedavi yönetim şemaları yayımlamaktadır [59].

2.5.2. Epidemiyoloji

TO’nun insidansı ve prevalansı ile ilgili güncel bilgiler yetersizdir. EUGOGO’ya göre TO’nun nispeten nadir olduğu gösterilmiştir (tahmini insidans: erkeklerde 0,54-0,9 vaka/100 000/yıl, kadınlarda 2,67-3,3 vaka/100 000/yıl). Daha yaygın olarak hafif ve ilerleyici olmayan vakalar görülür ve orta-şiddetli formlar vakaların yalnızca %5-6’sını oluşturur [7]. TO kadınlarda daha sık görülür ve kadın erkek oranı 4:1’dir [60]. Klinik seyir, erkeklerde ve tanı anında 50 yaşın üzerinde olan olgularda daha kötüdür [1]. Çocuklarda TO klinik bulgularının nadir görüldüğü ve daha hafif seyrettiği belirtilmektedir [60], [61]. Buna karşın klinisyenlerin katıldığı bir anket çalışmasında juvenil Graves hastalığı olgularının üçte birinde değişen derecelerde TO bulguları görüldüğü bildirilmiştir [60], [62].

Graves hastalığı olan birçok hastada tanı anında göz tutulumu yoktur. Graves hastalarının % 30-50’sinde klinik TO bulguları görülür. Bununla birlikte tanı alan hastaların % 5-10’unda Graves dışı, Hashimoto tiroiditi gibi diğer otoimmün tiroid hastalıkları görülür. Klinik bulgular genellikle hipertiroidizm ile

eş zamanlı olarak başlar ancak hastalık başlangıcından önceki bir yıl ya da sonraki beş yıl içinde de ortaya çıkabilir [63]. TO bulguları görülen olguların %70'inde bir yıl içinde tiroid hastalığı geliştiği bildirilmiştir [64].

2.5.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.5.3.1. Yaş, Cinsiyet, Etnik Köken

Olmsted County çalışmasında TO pik yaşı, kadınlarda 40-44 yaş ve 60-64 yaş, erkeklerde 45-49 yaş ve 65-69 yaş olmak üzere bimodal zirve göstermiştir [65]. İtalya'da yapılan bir çalışmada, TO olmayan Graves hastalarında ve hafif TO'lu hastalarda (sırasıyla 46 ve 44 yaş) ortalama yaş farklı bulunmamış, ancak orta-şiddetli TO hastalarında (54 yaş) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [66]. Bu nedenle yaş, TO'nun şiddetini etkileyen önemli bir faktördür ve hastalık yaşlı hastalarda daha şiddetli olma eğilimindedir [67]. Avrupalı endokrinologlar arasında yapılan ankete dayalı bir araştırmada, juvenil Graves hastalığının yaklaşık üçte birinde tüm derecelerde TO varlığı bildirilmiştir. Buna karşın çocuklukta klinik olarak anlamlı TO genel olarak yetişkinlere göre daha nadir ve hafif görülmüştür [62].

Kadın-erkek oranı (K/E), farklı çalışmalara göre değişkenlik gösterse de TO kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Cinsiyet aynı zamanda TO'nun şiddetini de etkiler; TO'nun şiddeti arttıkça K/E oranı giderek azalır [67].

Gebelik, Graves hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Gebeliğin immünsüpresif etkisinin ortadan kalkması ile doğum sonrası ilk yıl içinde Graves hastalığı ortaya çıkma olasılığı 4 ila 8 kat artmaktadır [68], [69].

TO'nun ortaya çıkışında etnik faktörlerin önemi tartışmalıdır. Yeni tanı konmuş Graves hastalığı olan 155 hastayla (116 beyaz ırk ve 39 Asya kökenli) yapılan bir çalışmada, TO prevalansı beyaz ırkta Asyalılara göre anlamlı derecede

daha yüksek bulunmuştur (%42'ye karşı % 7,7, $p = 0,0002$). Kafkasyalılarda TO gelişmesi 6,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu da muhtemelen Kafkasyalılar arasında sigara içme oranının yüksekliğiyle (>%60) bağlantılı olduğu düşünülmüştür [70]. Aksine, diğer çalışmalar etnik kökeni (Kafkasyalılar, Afrikalı Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Asyalılar, Latinler dahil) TO'nun görülme sıklığındaki artışla ilişkilendirmede başarısız olmuştur [71], [72]. Sonuç olarak, etnik faktörlerin rolü şimdilik belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

2.5.3.2. Genetik faktörler

Endojen risk faktörlerindendir. Aile öyküsü sıklıkla eşlik eder. Yapılan geniş çaplı araştırmalarda monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek ilişki saptanmıştır [68],[73]. Tiroid spesifik genlerden tiroglobülin ve TSHR geni; immünite düzenleyici genlerden HLA-DR3, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), PTPN22, CD 25, CD40, FCRL-3'ün otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir [60], [68], [73].

2.5.3.3. Sigara

Sigara içme alışkanlığı, TO için muhtemelen en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigaranın TO'yu kötüleştirme mekanizması kesin olarak belirli değildir. Olası suçlanan mekanizmalar arasında oksijensiz radikal oluşumu, orbitadaki hipoksi, sitokinlerin artan üretimi, adipogenezin uyarılması gösterilmiştir [74]. Sigaranın oluşturduğu metabolitler, hem doğrudan immün sistemi etkileyerek hem de tiroisit hasarına yol açarak dolaylı yoldan immün sistem ile tiroid antijenlerinin etkileşimini artırıp TO'nun ortaya çıkma riskini yükseltir [68], [75].

TO'lu hastalarda sigara kullanımı oranı, orbitopatisi olmayıp Graves ve diğer kronik otoimmün tiroid hastalığı olan bireylere göre daha yüksektir. Graves hastalarında TO görülme olasılığı ve TO'nun daha ağır seyretme riski sigara kullananlarda artmıştır. Sigara, ekzoftalmus ve diplopi gelişimini dozdan bağımsız olarak artırır. Bunun yanı sıra sigarayı bırakanlarda ekzoftalmus ve diplopi riskinin

azaldığı bulunmuştur. Sigara kullanımı; TO tedavisine zayıf yanıt, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi sonrası TO gelişme riskinde artış ve RAİ tedavisi sonrası var olan TO'nun şiddetlenmesi riskinde artışla ilişkilendirilmiştir [60],[76],[77], [78], [79].

2.5.3.4. Tiroid Disfonksiyonu ile İlişkisi

TO'da, tiroid hormon dalgalanmalarının önlenmesi ve hızlıca ötiroid hale dönülmesi hedeflenmelidir. Etkilenen hastaların çoğu hipertiroididir [80]. TSH reseptör antikorları (TRAb), Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmin nihai sorumlusudur [81], fakat aynı zamanda TO'nun klinik aktivitesi ve ciddiyeti ile de güçlü bir korelasyona sahiptir [82], [83], [84].

Graves hipertiroidizminin başlangıcı ile TO'nun başlangıcı arasında yakın bir ilişki vardır. Vakaların yaklaşık %85'inde TO, hipertiroidizmin başlangıcından önceki veya sonraki 18 ay içinde gelişir [85], [86]. Normal TFT varlığı, TO tanısını dışlamaz.

2.5.3.5. Radyoaktif İyot Tedavisi (RAİ)

Graves hipertiroidizminin tedavisinde köklü ve etkili bir tedavi yöntemidir. RAİ , muhtemelen antijen salınımına ve otoimmün reaksiyonların tetiklenmesine sebep olur. RAİ tedavisi, TO'nun ilerlemesine sebep olabilen risk faktörlerindendir. Bu istenmeyen etki sigara kullanıcılarında daha sık görülürken, 5 yıldan uzun süreli Graves hastalığı olan ve TO'su inaktif evrede olan olgularda daha nadir görülür [60], [80]. RAİ tedavisinin bu yan etkisinden korunmak için -özellikle sigara kullanan ve/veya hafif seviyede aktif evre TO'su olan olgularda- eş zamanlı düşük doz steroid (0.1-0.2 mg/kg) uygulanması, sonrasında tedricen azaltılarak 6 hafta içinde kesilmesi önerilmektedir [60], [87], [88].

2.5.3.6. Oksidatif Stres ve Hiperkolesterolemi

TO, artan oksidatif stresle yakından ilişkilidir. Selenyum, antioksidan ve immün düzenleyici etki için hafif TO hastalarında adjuvan tedavi olarak önerilmiştir. Hafif ve aktif TO'su olan 159 hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmada, 6 ay boyunca selenyum uygulanması, plaseboya kıyasla daha iyi bir yaşam kalitesi ve daha az oküler tutulum ile ilişkilendirilmiştir [89]. Orta-şiddetli TO hastalarında selenyum tedavisinin faydalı olabileceğine dair kesin bir kanıt yoktur. Mevcut kılavuzlar, yeni başlayan hafif TO hastalarında 6 aylık selenyum takviyesi önermektedir. Oküler tutulumu iyileştirir ve TO'nun daha ciddi formlarına ilerlemeyi önler [8].

Amerika merkezli geniş örneklemli bir çalışmada, yeni başlangıçlı Graves hastalığında yılda en az 2 ay statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanımının TO gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir [72]. Statin dışı antihiperlipidemik ilaçların kullanımı, TO oluşma riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmamıştır [23]. Statinlerin TO üzerinde iddia edilen koruyucu/önleyici etkisinin, antiinflamatuvar etkileriyle mi yoksa kolesterol düşürücü etkiyle mi ilişkili olduğu henüz belirlenmemiştir.

2.5.3.7. Tiroid stimülan reseptör antikoru (TRAb)

Graves hastalığı ve TO için TRAb varlığı tek spesifik biyobelirteçtir [82]. TRAb'ın, TO için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hastalığın ciddiyetinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [90]. Ardışık 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; graves hastalarında TO geliştirme riski, yüksek TRAb düzeyleri bulunması ve tiroid peroksidaz (TPO) antikörlerinin bulunmaması ile ilişkilendirilmiştir [91]. TO geliştirme riskini önlemek için TRAb sentezini bloke eden bir tedavi şimdilik mevcut değildir. Hipertiroidizm için RAI tedavisi sonrası TRAb düzeylerinde birkaç yıl sürebilen bir artış (muhtemelen RAI'nin sitolitik etkisiyle ilişkili) görülebilmektedir. Buna karşın antitiroid ilaç tedavisi ve

tiroidektomi sonrası genellikle serum TRAb konsantrasyonunun kademeli olarak azalması gösterilmiştir [92].

2.5.4. Patogenez

TO'nun patogenezi halen tam olarak tanımlanamamıştır. TSHR'ye karşı aktive olan otoantikorlar patogeneizde suçlanmıştır. Orbital dokularda immün sistemin tetiklediği inflamasyon-remodelling döngüsünün meydana geldiği ve bunun sonucunda TO geliştiği düşünülmektedir [93]. TSHR'ye karşı aktive edici antikorlar, TO'nun şiddeti ile ilişkili olsa da şu anda otoantikor üretiminin TO'nun nedeni olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. TO'nun altında yatan mekanizma çok daha karmaşıktır. Hem çevresel hem de genetik faktörlerden oluşmaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA), CTLA-4, CD40 ve PTPN22 dahil olmak üzere immünolojik temellere sahip birçok gen muhtemelen sürecin merkezinde yer almaktadır [94], [95].

Bu otoimmün hastalık, antijene spesifik (otoimmün) ve/veya antijenden bağımsız (otoinflamasyon) immün aktivasyondan kaynaklanabilir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi antijen sunan hücreler, antijenleri B ve T lenfositleri tarafından spesifik olarak tanınmaya yol açan şekilde tanır ve sunar. Bu süreçteki yanlış antijen sunumu ve sapmalar spesifik antijenlerin (örn.TSHR) hedef olmasını tetikleyebilir. Hücre aracılı antijene özgü bağışıklık ve humoral bağışıklık yaşam boyu immünolojik yanıtlar sağlar. Antijenden bağımsız inflamatuvar yanıtlar ise bakteriyel proteinler, sitokinler ve/veya kemokinler aracılığıyla oluşur. Monositler, doğal öldürücü hücreler ve granülositler dahil olmak üzere efektör bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve toplanmasına yol açar. TO'nun aktif fazı, özellikle T lenfositleri, mast hücreleri ve B lenfositleri olmak üzere bağışıklık hücrelerinin orbita dokularına infiltrasyonu ile karakterizedir [96]. TO'yu tetikleyen birincil olayların antijene bağımlı mı yoksa bağımsız mı olduğu açık değildir , ancak TSHR'ye karşı otoantikorların üretimi hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklığı içerir.

Fibroblastlar, muhtemelen otoantijen ekspresyonu, sitokin üretimi ve hücre dışı matriksin salgılanmasının bir sonucu olarak, orbita tutulumunun altında yatan temel immün hedef gibi görünmektedir. Fibrositler; kemik iliği kökenli olup miyofibroblastlar ve adipositlere farklılaşabilen hücrelerdir. Hem CD34 (hemotopoetik kök hücre markerı) ve CD45 antijenlerini (lökosit ortak antijeni) hem de tip 1 kollajen, tip 3 kollajen, aktin, vimentin gibi fibroblast proteinlerini içerirler. Bu özellikleriyle inflamasyon ve doku remodelling süreçlerinde görev alırlar. TO hastalarının kanlarında TSHR olan fibrosit miktarı ve her bir fibrositteki TSHR sayısı sağlıklı bireylere göre artmıştır [97], [98].

TO'da, orbital yağ dokunun ve kasların tutulumu değişkenlik gösterir. Orbital fibroblastlar bağ dokuda kas lifleri arasında ve yağ dokuda bulunur. "Thy1" ya da "CD90" olarak adlandırılan yüzey glikoproteininin, orbital fibroblastların işlevini belirlemede rol oynadığı düşünülmektedir. Thy1 içeren orbital fibroblastların ekstraoküler kasların perimisyum tabakasında yer aldığı ve aktive olduklarında miyofibroblastlara farklılaştıkları; Thy1 içermeyen orbital fibroblastların ise tüm orbitada bulunduğu ve aktivasyon sonucu olgun adipositlere dönüştükleri tespit edilmiştir [99].

TSHR ve IGF-1R dahil olmak üzere orbita fibroblastlarının yüzeylerinde ortak otoantijenler tespit edilmiştir. Tiroid stimulan immünoglobülinler (TSI) olarak adlandırılan TSHR'ye karşı aktive olan otoantikörler, tiroid foliküler hücreleri tarafından tiroid hormonlarının aşırı üretimine yol açar [100], IGF-1R'ye bağlanan antikörlerin de sitokin üretimini ve hücre dışı matriksi uyardığı gösterilmiştir [101]. Bu reseptörlerin ortak epitopları, özellikle TSHR ve IGF-1R'nin Graves hastalarından alınan fibroblastlar üzerinde fiziksel ve fonksiyonel etkileşimler oluşturması nedeniyle hastalık sürecinin kritik belirleyicileri olabileceği düşünülmektedir [102].

TSHR otoantikörlerinin iki alt tipi vardır: doğrudan TSHR'yi etkileyen TSI ve TSH'nin TSHR'ye bağlanmasını önleyerek dolaylı yoldan etkinlik gösteren

“TSHR bağlayıcı inhibitör immünoglobülinler (TBII)”. Bu otoantikörler birbirinin tersi yönde etki gösterse bile, her ikisinin de kandaki seviyeleri hastalık şiddeti ve aktivitesiyle doğru orantılıdır. Thy1 içermeyen orbital fibroblastlar (preadipositler), TSH ya da TSHR otoantikörleri ile etkinleştirildiğinde matür adiposit genlerinden adiponektin ve leptin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum olgun adiposite farklılaşma lehine bir belirti olarak değerlendirilmiştir. Yine fibrositlerde de artmış olan TSHR’lerin, TSH ile aktivasyonu sonucu proinflamatuvar sitokinler olan TNF-a ve IL-6 miktarının arttığı saptanmıştır [57], [98].

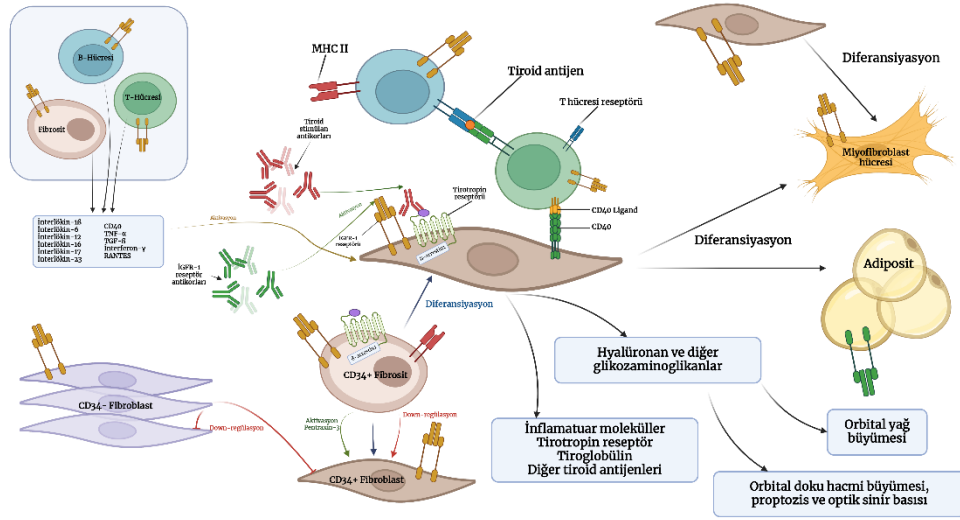
IGF-1R tirozin kinaz yolağı ile etkinlik gösterir, büyüme gelişmede önemli işlevleri vardır ve pek çok immünolojik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Orbital fibroblastlar, IGF-1 ile uyarıldığında TSHR antikörleri ile olduğu gibi aktive olmakta ve GAG sentezinde artış görülmektedir [99]. Güncel çalışmalarda Graves hastalarından alınan IgG’nin, interlökin-16 (IL-16) ve RANTES’in TO’da orbita fibroblastlarında ekspresyonu indüklediği ancak normal bireylerdeki orbita fibroblastlarında hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir [101]. Graves hastalarındaki IgG’nin orbita fibroblastlarında hyalüronan sentezini indüklediği ve bu hücrelerin normal orbita fibroblastlarından daha yüksek düzeyde IGF-1R eksprese ettiği gösterilmiştir [103]. IGF-1’in aynı zamanda güçlü bir adipogenez uyarıcısı olduğu da bilinmektedir. TO’lu hastaların serumlarında IGF-1R’ye karşı gelişen otoantikörlerin: orbita fibroblastlarının bazılarını adipositlere farklılaşmaya, diğerlerini ise hyalüronan üretimini arttırmaya teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu otoantikörlerin IL-6 ve RANTES’i uyarmaları yoluyla uyguladığı kemoatraktan etki, inflamatuvar hücrelerin orbitaya toplanmasını artırır ve otoimmün tepkinin devamlılığını sağlar [57].

TO’nun erken aktif evresinde IL-2, TNF- α , IFN γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu Th-1, geç inaktif evrede ise IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu Th-2 sitokin yolağı aktiftir. Erken dönemde Th-1 tipi yanıt ile orbitada inflamatuvar hücreler artar ve aktif inflamasyon süreci gerçekleşir. Geç dönemde Th-2 tipi yanıt ile B lenfositlerin çoğalması ve

plazma hücrelerine farklılaşması ile antikor üretimi olmaktadır. Ayrıca Th-2 sitokin yolağı fibrozis ile de ilişkilendirilmektedir [98].

TO hastalarında ekstraoküler kas gövdeleri genellikle genişlemiştir ve bu durum hastalık süreciyle yakından ilişkilidir. Çok sayıda çalışmada, TO'lu hastaların serumlarında ekstraoküler kasların çeşitli bileşenlerinin tanındığını ve reaktivite geliştiği gösterilmiştir. Bu reaktivitenin, TO olmaksızın Graves hastalarında veya Hashimoto tiroiditi olan bireylerin %35'inin serumlarında mevcut olduğu gösterilmiştir [104], [105]. Bu çalışmalarda antikor seviyesinin TO varlığıyla korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [105], [106]. En yaygın gelişen otoantikorlar, ekstraoküler kaslardaki membranöz ve sitoplazmik antijenlere yönelik bulunmuştur [107].

Patofizyolojik süreç özetlenecek olursa; ilk olarak TSHR'ye ve IGF-1R'ye toleransın bozulması ve bunun sonucunda bu reseptörlerin antijen sunan hücreler tarafından yardımcı T hücrelerine sunulduğu düşünülmektedir. Ardından aktive olan yardımcı T hücreleri, B hücrelerini indükler ve otoantikorlar sentezlenir. Graves hastalarının serumunda dolaşan otoantikorlar tiroid folikül epitel hücreleri üzerindeki TSHR'leri aktif hale getirerek foliküler hiperplazi ve hipertrofiye yol açar. Diğer yandan reaktif T lenfositler, orbital dokuyu ve ekstraoküler kasların perimisyumunu infiltre ederler. Bunun sonucunda orbitada başlayan otoimmün süreç; otoantijenin CD4+ T lenfositlerin üzerindeki T hücre reseptörü tarafından tanınması, CD4+ T lenfositlerden salınan sitokinlerle, CD8+ T lenfositler ve B lenfositlerin aktive olması ile devam eder. Salınan sitokinler fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastlardan GAG üretimini uyarırlar. Ayrıca orbital fibroblastlardan preadiposit özellikle olanlar hormonal stimülasyon ile adipositlere farklılaşır. Böylece periorbital ödem, ekstraoküler kaslarda ödem, retroorbital yağ dokusu hacminde artış ve propitozis gibi klinik bulgular ortaya çıkar [97], [98], [108].



Şekil 2.5: Tiroid orbitopati patogenezi

2.5.5. Klinik Belirti ve Bulgular

TO'da, tanı muayene bulgularına dayanmaktadır ve kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Hipertiroidili hastalarda çarpıntı, terleme, sinirlilik hali, ısı intoleransı, kilo kaybı semptomları sıklıkla görülmekteyken hipotiroidili hastalarda ise kilo alma, yorgunluk hissi, uyuşukluk ve kuru cilt semptomları sık görülmektedir. TO hastalarında sık görülen semptomlar arasında kuru göz, yanma-batma hissi, göz arkasında ağrı, gözlerde ağırlık hissi, kapak ödemi, diplopi ve fotofobi şikayetleri sayılabilir. Kuru göz semptomlarına ek olarak kemozisin eşlik ettiği vakalarda altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Hastalarda ayrıca sabahları artış gösteren göz kapaklarında ödem, göz arkası rahatsızlık hissi ve göz hareketleri ile artan ağrı şikayetleri görülebilir [109]. TO hastaları arasında yapılan bir kohort çalışmasında %30 oranında görülen ağrının en yaygın şikayet olduğu bulunmuştur. Bunu sıklık sırasına göre gözde sulanma, diplopi, fotofobi ve görme bulanıklığı takip etmiştir [97].

TO'da muayene bulguları arasında göz kapağı retraksiyonu, propitozis (ekzoftalmus), ekstraoküler kas tutulumu, optik nöropati ve yumuşak doku tutulumu görülmektedir.

Göz Kapağı Retraksiyonu: TO hastalarında en sık görülen muayene bulgusudur. % 90-95 oranında görülmektedir. Unilateral veya bilateral olabilir. TO'nun üst göz kapağı pozisyonu üzerine etkileri, hastalığın tanımlanmasından çok daha sonra fark edilmiştir. İlk olarak İngiliz oftalmolog John Dalrymple ÜGKR'yi ekzoftalmustan farklı bir klinik bulgu olarak tanımlamış ve bu durumu LPS spazmı ile ilişkilendirmiştir. Buna ithafen göz kapağı retraksiyonu "Dalrymple bulgusu" olarak anılmaktadır. TO hastalarında görülen üst göz kapağı bulguları, özellikle 19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyıl başlarında klinisyenlerin üzerine çalıştığı bir konu haline gelmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili göz kapağı yapı ve fonksiyon bozukluklarını tanımlayan hekimlerin adıyla anılan 15 farklı klinik bulgu Tablo 2.1'de sıralanmıştır [11].

Tablo 2.1: TO'da görülen göz kapağı bulguları

Dalrymple	Göz kapağı retraksiyonu
Boston	Göz kapağının "jerk" benzeri düzensiz aşağı doğru hareketi
Von Graeffe	Aşağı bakışta üst göz kapağı hareketinin gecikmesi
Rosenbach	Göz kapaklarının yavaşça kapanma sırasında tremoru
Stellwag	Tam ve ritmik olmayan göz kırpma
Kocher	Fiksasyon esnasında göz kapağı retraksiyonu ortaya çıkması
Pochin	Göz kırpma amplitüdünde azalma
Mean	Yukarı bakışta üst 'skleral show'da artış olması
Joffroy	Yukarı bakışta alın kırışıklığının zayıf olması
Sainton	Frontalis kasının levator aktivitesi bittikten sonra kasılması
Gellinek	Üst göz kapağı hiperpigmentasyonu
Riesman	Göz kapalı iken sistol sırasında steteskop ile duyulan çıtırtı sesi
Enroth	Göz kapaklarında ödem görülmesi
Vigouroux	Göz kapaklarının dolgunluğu, şişliği
Gifford	Göz kapağı eversiyonunun güçleşmesi

Retraksiyon göz kapağı serbest kenarının normalde bulunduğu pozisyondan daha geride olması olarak tanımlanabilir. TO hastalarında üst veya alt kapakta retraksiyon görülebilir. Bu bulgunun objektif olarak değerlendirilebilmesi için normal pozisyonun belirlenmesi ve nicel ölçümlerle normalden sapmaların tespit edilmesi gerekmektedir. Önceki çalışmalarda, göz kapağı normal pozisyonu için referans olarak limbus üst sınırı alınmıştır [110]. Bazı cerrahlar kapak operasyonları sırasında ideal üst kapak pozisyonunu belirlemek için limbus alt sınırını referans almıştır [111]. Günümüzde ise göz kapağı ile ilgili ölçümler çoğunlukla pupil merkezi referans alınarak yapılmaktadır. Klinik pratikte kapak pozisyonu, mm ölçekli cetvel yardımı ile pupil merkezinden saat 12 hizasındaki üst kapak kenarına mesafenin ölçümü ile belirlenir. Ölçüm sırasında hasta uzaktaki bir hedefe odaklanmalı ve hekim hastayla göz hizaları aynı olacak şekilde karşılıklı oturmalıdır. Pupil merkezinden üst kapak kenarına olan mesafe MRD1 olarak adlandırılır. Normal popülasyonda yapılan çalışmalarda MRD1'in ortalama değeri $3,5\pm0,9$ mm bulunmuştur ve yaş ile bu değerde anlamlı bir farklılık oluşmadığı gösterilmiştir [112], [113]. MRD1 ölçümünün 6 mm'nin üzerinde olması ÜGKR ile uyumlu bulunmuştur [114]. Sadece MRD1 ölçümü değil aynı zamanda iki göz arasında MRD1 asimetrisi de ÜGKR tanısında oldukça önemli bir bulgudur. Bilateral MRD1'nin normal sınırlarda (3,5-5,5 mm) olduğu durumda iki göz arasında 1 mm'den daha fazla fark olması retraksiyon lehine değerlendirilmektedir [11]. Alt göz kapağı pozisyonu değerlendirilirken vizüel aksın saat 6 hizasına denk düşen alt kapak kenarı ile arasındaki mesafe kullanılır. Bu ölçüm MRD2 olarak adlandırılır ve ölçüm alınırken vizüel aksın karşılığı olarak primer bakış pozisyonunda pupil merkezine denk gelen kornea ışık refleksi referans alınır. Sağlıklı popülasyondan yaşları 10-89 arasında değişen 320 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, MRD2 değerinin $5,1-6,3\pm0,3$ mm arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar sağlıklı bireylerde alt göz kapağının alt limbuse yakın pozisyonda olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ortalama 2 mm'ye kadar olan hafif skleral showun normal bir bulgu olabileceğini göstermiştir [113], [115].

TO'da kapak yapısı ve kontürü bozulmuştur. Bu sebeple muayene esnasında dikkatli olmak gerekir. Ölçümler arasında değişkenlik olabilir ve birkaç ölçüm

yapılmalıdır. Hastaların primer pozisyonundaki muayenesinde limbus gerisindeki skleranın görünmesi “skleral show” olarak adlandırılır ve kapak retraksiyonunun belirtisidir. Şüpheli olguların muayenesinde “lateral flare” olarak adlandırılan göz kapağının lateralinde retraksiyonun artması yardımcı işaretlerdendir. Bu bulgu palpebral aralığın temporal alanında artış ve üst göz kapağı tepe noktasının laterale yer değiştirmesi şeklinde kendini gösterir. Bu fenomenin LPS kasılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü normal kişilerde de istemli ÜGKR’de “lateral flare” izlenmektedir [114], [116]. Bununla birlikte LPS kası lateral liflerinin TO’lu hastalarda daha fazla sayıda ve hipertrofik olduğu; “lateral flare” bulgusunun temel sebebinin bu yapısal değişiklik olduğu öne sürülmektedir [117]. TO hastalarında şiddetli oküler yüzey şikayetleri bulunmaktadır. ÜGKR, kapak aralığı alanını artırarak gözyaşı buharlaşmasına ve sonuçta gözyaşı osmolaritesinin artışına neden olmaktadır [11]. Güncel çalışmalarda TO’da görülen oküler yüzey değişikliklerinin bir bölümünden lakrimal bezin tutulumu ve inflamatuvar sürecin sorumlu olduğu da gösterilmiştir [54].

ÜGKR patogeneziyle ilgili öne çıkan hipotezlerden ilki kas hiperaktivasyonudur. Graves hastalığı erken döneminde hipertiroidinin yol açtığı artmış sempatik aktivite sonucu oluşan Müller kası aşırı aktivitesi, göz kapağı retraksiyonuna neden olabilir. Ancak bu etki genelde geçicidir ve hipertiroidi tedavisi ile kapak retraksiyonu iyileşir. Alt göz kapağı retraksiyonu için aynı mekanizmayla inferior tarsal kasta artmış aktivite suçlanmaktadır. Artmış LPS fonksiyonuna bağlı göz kapağı retraksiyonu ise süperior rektus ile bağlantılıdır. TO’da inferior rektus tutulumu olduğunda, vertikal glob hareketlerini sürdürmek için artan innervasyon; süperior rektus ve dolayısıyla LPS’de aşırı aktivasyon ile sonuçlanacaktır. Alt kapakta bu hipotezin eş değeri olarak süperior rektus kası tutulumu olduğunda inferior rektus ve ardından kapsülopalpebral fasyada ortaya çıkan gerginlik, retraksiyon ile ilişkilendirilmiştir [11], [115]. Ayrıca hayvan çalışmalarında hipertiroidi durumunda orbikülaris oküli kasında hipoplazi olduğu gösterilmiştir, bu durumda orbikülaris oküli hipotonisine LPS hiperfonksiyonunun eşlik etmesi beklenebilir [118].

Kapak retraksiyonu etiyolojisinde ikinci hipotez LPS'deki fibrotik değişikliklerdir. Radyolojik çalışmalarda LPS'de görülen kalınlaşma ve bazı kapak cerrahlarının LPS kası etrafında skatrisyel bantların olduğunu bildirmeleri bu hipotezi desteklemektedir [119],[120]. Ancak bunlar geniş kapsamlı araştırmalarla desteklenmiş bulgular değildir. Yine TO'da inferior rektus kasında genişleme veya kapsülopalpebral fasyada fibrozis sıkça görülür ve alt göz kapağında gerginliğe yol açarak göz kapağında retraksiyona yol açabileceği düşünülmektedir [115].

Üçüncü ve son hipotez ise propitozise bağlı mekanik etkidir. Her ne kadar kapak retraksiyonunun propitozisten bağımsız olarak ortaya çıkabildiği bilinse de, ileri düzeyde propitozisin kapak retraksiyonunu arttırıcı yönde etki yaptığı öne sürülmüştür [121].

Propitozis (Ekzoftalmus) ve Psödopitozis: TO erişkinlerde tek taraflı ve bilateral propitozisin en sık sebebidir. Göz küresinin öne çıkıklığı olarak tanımlanabilen bu durum, TO'lu hastalarda %34-93 oranlarında görülebilmektedir. Patogenezinde ekstraoküler kasların, yağ dokusunun ve orbital bağ dokusunun genişlemesi, GAG artışı ve inflamasyon suçlanmaktadır. Propitozis genellikle yavaş seyreder. Poliklinikte muayenede Hertel ekzoftalmometre, retropulsiyon (kapalı göz kapakları aracılığıyla globun dijital olarak palpasyonu) testi kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde de manyetik rezonans (MR) ve orbita bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır. Normal ekzoftalmometri değerleri etnik farklılıklar gösterebilir; ortalama üst sınır Asyalı erkekler için 18.6 mm, beyaz erkekler için 21,7 mm iken siyahi erkekler için 24,7 mm olarak bildirilmiştir. Ekzoftalmometri değerleri genelde erişkin kadınlarda, erkeklere göre daha düşüktür. Bir hastanın ekzoftalmometre ölçümlerinde iki gözü arasında 2 mm'den fazla fark olması propitozis lehine kabul edilir [1]. TO'yla ilişkili olarak çoğunlukla 3 mm'ye kadar olan hafif propitozis görülür. Propitozisin hipertirodi tedavisine yanıt vermediği ve yaklaşık olarak %70 kalıcı olduğu bildirilmiştir [108].

TO'su olan hastalarda psödopitozis ve gerçek pitozis görülebilir. Kontralateral kapak retraksiyonu varsa psödopitozis görülebilir. LPS zayıflığı mevcutsa, TO'da pitozis meydana gelebilir. TO'su olan hastalarda eş zamanlı myastenia gravis de bulunabilir ve bu da pitoza neden olabilir.

Yumuşak Doku İnflamasyon Bulguları: TO'da ön segment belirtileri arasında periorbital ödem, yüzeysel punktat keratit, süperior limbik keratokonjonktivit, genellikle rektus kası insersiyonları üzerinde konjonktival hiperemi ve kemozis yer alır. Şiddetli propitozis olan hastalarda, açık kornea ülserasyonu ile birlikte korneada ekspozür keratopati meydana gelebilir.

Süperior limbik keratokonjonktivit: kronik, sıklıkla tekrarlayan, tek taraflı veya bilateral olarak görülebilen ve genellikle orta yaşlı kadınları tutan oküler irritasyon durumudur. Üst göz kapağının hareketiyle, süperior bulber ve tarsal konjonktivanın sürtünmesi sonucu oluşan mekanik travma patogeneizde suçlanmaktadır. Üst bulber konjonktivada hiperemik bant, tarsın süperiorunda ve limbusta hipertrofik papillalar karakteristik biyomikroskop bulgularıdır [23]. Süperior limbik keratokonjonktivit, şiddetli TO için iddia edilen bir prognostik belirteçtir. Periorbital ödem; orbital yağ dokusunun göz kapaklarına doğru fıtıklaşması, orbital infiltrasyon ve orbita içi basınç artışı ile venöz dolaşımın bozulması sonucu ortaya çıkar [108]. TO hastalarında özellikle kaş bölgesinde yağ doku artışı ve glabellar kırışıklıklar yaygındır [97].

Ekstraoküler Kas Tutulumu Bulguları: TO'da, ekstraoküler kas lifleri arasında yağ artışı, GAG birikimi ve beraberinde ödem oluşmaktadır. Bu durum sonucunda kas lifleri birbirinden ayrılır. İnflamasyonun tetiklenmesiyle lökosit infiltrasyonu, fibrozis ve skar gelişir. Bu durum TO'nun konjestif ve restriktif evre olarak ikiye ayrılmasına sebep olur. Konjestif evrede ekstraoküler kaslarda ödem, inflamasyon görülmekte iken restriktif evrede ise inflamasyon sonucunda gelişen fibrozis ve skara bağlı göz hareket kısıtlılıkları oluşmaktadır. Etkilenen ekstraoküler kaslar sıklık sırasına göre inferior, medial, süperior, lateral rektus ve oblik kaslardır [10]. Kas tutulumları sonucunda hastalar, genellikle ağrısız ancak bazen hareketle

oluşan ağırlı diplopiden şikayet ederler. Özellikle primer pozisyonda diplopi olduğunda kişide belirgin rahatsızlık hissi oluşturur ve günlük aktiviteleri etkileyebilir [99]. İnferior rektus tutulumunda, yukarı bakışta fibrotik kasın globa baskı yapması sonucu propitozis ve GİB artışı ortaya çıkabilir. Ekstraoküler kas fibrozisi ile ilişkili GİB yüksekliği bazen sürekli hale gelebilir [108]. Glob hareket kısıtlılığı saptandığında forsedüksiyon testi yapılması önerilir. TO'ya bağlı ortaya çıkan bakış kısıtlılığında kranial sinir parezilerinde görülenden farklı olarak, forsedüksiyonla harekette iyileşme görülmez [1]. Ezotropya, TO'da daha sık görülen bir bulgu olmasına rağmen, konverjans yetersizliği tanımlanmıştır. TO ve ekzotropyası olan hastalarda eş zamanlı myastenia gravis olasılığı dikkate alınmalıdır.

Optik Nöropati: TO'da optik nöropati, genişleyen ekstraoküler kasların doğrudan optik sinirde veya optik siniri besleyen damarlarda oluşturduğu baskı sonucu ortaya çıkar. Ancak optik nöropati varlığı, sıklıkla propitozisle korele değildir ve bazı olgularda belirgin orbita bulgusu olmadan da optik sinir tutulumu olabildiği bildirilmiştir [122]. Nispeten yaygın (% 6 oranında) görülen, ciddi görsel bozukluklara yol açabilen ve bu nedenle TO'nun en korkulan komplikasyonlarından biridir. Yakın takip çok önemlidir.

TO'da hastalar optik nöropati açısından klinik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle detaylı değerlendirilmelidir. Klinik muayenede ışık refleksi, renkli görme testi, görme alanı testi mutlaka yapılmalıdır. Santral ve/veya parasantral skotomlar görülebilmektedir. GİB yüksekliği eşlik eden hastalarda glokomla ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Görme keskinliği normal olabilir, görme keskinliğindeki azalma yavaş ilerleme eğilimindedir. Fundus muayenesi genellikle normaldir. Bazı hastalarda papilödem, optik disk çevresinde koroidal katlantılar nadiren de atrofiye bağlı optik disk solukluğu görülebilir [23], [108]. TO ile ilişkili optik nöropatinin ileri yaş ve erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Yine optik nöropatili olgularda diyabet sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir [97].

2.5.6. Tanı ve Klinik Sınıflandırma

TO tanısında kesin bir muayene bulgusu yoktur. Klinik öykü, biyomikroskopik muayene, kapak aralığı ölçümü, Hertel muayenesi, göz hareketleri, renkli görme, pupil muayenesi gibi detaylı muayene sonucunda tanı kararlaştırılabilir. Gerekli durumlarda görme alanı testi, ultrasonografi (USG), BT ve MR gibi ek tetkikler de değerlendirilebilir. Klinik muayene ile tanı konulan hastalarda kontrol amaçlı tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3, serbest T4), tiroid antikör seviyeleri laboratuvar testi olarak istenebilir.

TO hastalarının bazılarında TFT ötiroid olarak sonuçlanabilir. TO bulguları ve beraberinde serbest T4'ün yüksek, TSH'nin düşük olması hipertiroidizm tanısının doğrulanmasında yeterlidir. TFT normal seviyede iken şüpheli TO bulguları olan hastalarda, ek laboratuvar testleri ile tanıya gidilebilir. Ötiroidik hastalarda TO'da; TRAb, TBII, TSI ve TPO gibi otoantikörlerin yüksekliği tanı koydurucudur [1].

Ayırıcı tanıdaki diğer sebepleri dışlamak veya optik nöropatiden şüphelenilen olgularda tanıyı desteklemek için görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. USG, BT ve MR gibi tetkiklerin sonucunda kitle, orbital inflamatuvar hastalık, fistül gibi ayırıcı tanıda yer alabilecek hastalıklar dışlanabilir. USG orbita inceleme konusunda tecrübeli hekimlerce yapılmalıdır. USG'de ekstraoküler kaslarda akustik sinyal artışı hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak bulunmuştur [123]. Kontrastsız orbita BT kemik yapıyı daha iyi görüntüleyebildiği ve nispeten düşük maliyetli olması nedeniyle klinik pratikte rutin kullanılan radyolojik tetkiktir. TO olgularında, iyot içeren kontrast maddelerin kullanımı tirotoksikozu uyurabileceği veya arttırabileceğinden kontrendikedir. Kompresif optik nöropatiden şüphelenilen olgularda orbital apeksin BT veya MR görüntülemeyle değerlendirilmesi mümkündür. Her iki yöntem de bu amaçla kullanılabilir. Ancak lense radyasyon maruziyeti olasılığı açısından MR görüntülemeyi tercih etmek daha uygundur. Görüntüleme çalışmalarında ekstraoküler kas tutulumunda tipik olarak tendonların korunduğu, kas gövdesinin genişlediği izlenmiştir [1], [10]. Ayrıca MR görüntülemeyle tespit edilebilen

ekstraoküler kaslarda T2 relaksasyon zamanında uzama bulgusunun, hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [123]. Optik nöropatisi olanlarda perimetri ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) gibi özellikli testlerin uygulanması gerekebilmektedir [10].

TO değişken klinik seyirlerle karşımıza çıkabilir. Bu klinik çeşitlilik durumlarında standardizasyonu sağlamak ve hastalığın takibini kolaylaştırmak için TO'nun aktivitesini ve şiddetini değerlendiren sınıflamalar çok önemlidir.

Literatürde TO'yu ilk sınıflama girişimi 1969'da Werner tarafından yapılmıştır [124]. Hastalığı klinik belirti ve bulgulara göre kategorize eden, 1977'de yeniden düzenlenen bu sınıflama "NOSPECS" kısaltması ile bilinmektedir. Bu sınıflama sisteminde TO, klinik şiddete göre sırasıyla; hiçbir bulgu veya semptom yok, sadece semptom, yumuşak doku tutulumu, propitozis, ekstraoküler kas tutulumu, kornea tutulumu, görme keskinliği olmak üzere 6 grupta değerlendirilir. Her bir grupta ilgili bulgu şiddetine göre 0, a, b ve c olarak evrenir (Tablo 2). Tarihsel önemi olan bu sınıflama hastalık aktivitesini göstermede, tedavinin gerekliliğini belirlemede veya tedavinin sonuçlarını öngörmeye yeterince rehberlik edemediğinden günümüzde daha az kullanılmaktadır [97].

Tablo 2.2: Modifiye NOSPECS Sınıflaması

Sınıf	Evre	
0		N: Fiziksel bulgu ve semptom yok
1		O: Sadece bulgular
2		S: Yumuşak doku tutulumu
	0	Yok
	A	Minimal
	B	Orta
	C	Belirgin
3		P: Propitozis
	0	Yok
	A	Normalin üst sınırından 3-4 mm artış
	B	5-7 mm arası artış
	C	≥8 mm artış
4		E: Ekstraoküler kas tutulumu
	0	Yok
	A	Uç bakış pozisyonlarında hareket
	B	kısıtlılığı Belirgin hareket kısıtlılığı
	C	Tek veya çift taraflı glob fiksasyonu
5		C: Kornea tutulumu
	0	Yok
	A	Punktat boyanma
	B	Ülserasyon
	C	Bulutlanma, nekroz ve perforasyon
6		S: Görme kaybı
	0	Yok
	A	Diskte solukluk, görme alanı defekti veya görme keskinliği 20/20-20/60
	B	Aynı, görme keskinliği 20/70-20/200
	C	Körlük; görme keskinliği <20/200

1989’da Mouritis ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılan, TO’da aktif ve inaktif ayrımının yapılabilmesini ve aktivitenin derecelendirilebilmesini sağlayan KAS halen kullanılmaktadır. Skoring sistemi ağrı, kızarıklık, ödem, fonksiyon bozukluğu kategorilerinde toplam on farklı inflamatuvar belirti ve bulguyu içerir. Hastada tespit edilen her madde 1 puan alır ve toplamda 0 ila 10 arasında değişen bir puan elde edilir (Tablo 2.3). Son üç ay içerisinde muayene olmamış hastalarda ilk 7 madde, son 3 ay içerisinde muayene olmuş hastalarda 10 madde değerlendirmeye alınır; ilk grupta 3 veya daha fazla maddenin, ikinci grupta 4 veya daha fazla maddenin pozitif olması durumunda “aktif hastalık” olarak kabul edilir. KAS değerlendirmesinin daha objektif ve tutarlı yapılabilmesi için resimli kılavuz atlas yayımlanmıştır [125]. Retrospektif çalışmalarda, KAS ile immünosüpresif tedavi yanıtı arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki olduğu

gösterilmiştir [6]. Daha sonra yapılan prospektif çalışmalar, TO'da immünosüpresif tedavi yanıtında KAS'ın yüksek tahmin gücünü doğrulamıştır ve pozitif prediktif değeri %80 olarak bildirilmiştir [126].

Tablo 2.3: KAS Kriterleri

Ağrı	1	Glob üstünde veya arkasında ağrı, baskı hissi*
	2	Yukarı, yana ya da aşağı bakışta ağrı*
Kızarıklık	3	Göz kapaklarında kızarıklık
	4	Yaygın konjonktival kızarıklık
Ödem	5	Kemozis
	6	Karükül ödemi
	7	Göz kapaklarında ödem
	8	1-3 ay içerisinde propitoziste ≥ 2 mm artış
Fonksiyon Bozukluğu	9	1-3 ay içerisinde görme keskinliğinde Snellen eşelinde ≥ 1 sıra azalma (<i>pinhole</i> kullanılarak)
	10	1-3 ay içerisinde herhangi bir yöne göz hareketlerinde ≥ 5 derece azalma
*son 4 hafta boyunca <i>Aktif hastalık</i> , son 3 ay içinde muayene olmamış hastalarda ilk 7 maddeden ≥ 3 'ünün, son 3 ayda takibi olan hastalarda 10 maddeden ≥ 4 'ünün pozitif olmasıdır.		

Dolman ve Rootman 2006'da "VISA" olarak adlandırdıkları sınıflandırma sistemini yayımlamıştır. Vision (görme), inflammation (inflamasyon), strabismus (şaşıklık) ve appearance/exposure (görünüm/açıktaki kalma) olmak üzere 4 ana başlıkta toparlanmıştır. VISA sınıflandırma sistemi bulguların kaydedilmesi, takibi ve böylece tedaviye rehberlik etmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu sınıflamayla hastalık aktivitesi ve şiddeti değerlendirilebilir. Değerlendirmede dört sistem ayrı ayrı derecelendirilir; görme 1 puan, inflamasyon 10 puan, şaşılık 6 puan, görünüm/açıktaki kalma 3 puan olmak üzere toplamda en fazla 20 puan olabilecek hastalık şiddeti skoru ortaya çıkmıştır [127].

Bir başka sınıflama sistemi olan EUGOGO'nun hafif, orta-şiddetli ve görmeyi tehdit eden TO sınıflandırması (Tablo 2.4), klinik ve araştırma çalışmalarında doğrulanmıştır [8], [59]. Tedavi kararları TO'nun klinik aktivitesine, şiddetine ve süresine dayanmaktadır [8]. Çünkü anti-inflamatuvar/immünsüpresif

tedavi, 18 aylık hastalık süresinden sonra önemli ölçüde daha az etkili bulunmuştur [128].

KAS, geçerliliği en iyi skarlama sistemi olmasına rağmen ikili (evet/hayır) özelliği gibi sınırlamaları vardır ve bu nedenle aktiviteyi değerlendirmek için kullanılmalıdır [6]. KAS yedi maddeden oluşur: $KAS \geq 3/7$ ise TO aktif olarak tanımlanır. 1-3 aylık bir süre boyunca ekzoftalmusta ≥ 2 mm artış, herhangi bir bakış yönündeki göz hareketlerinde $\geq 8^\circ$ azalma ve Snellen eşeline göre görme keskinliğinde ≥ 1 satır azalmayı içeren on maddelik bir KAS, son ilerlemeyi ve dolayısıyla TO aktivitesini değerlendirmek için faydalıdır [6]. VISA skoru gibi diğer inflamasyon skorları faydalı olabilir ancak yeterli bir doğrulama mevcut değildir [127].

EUGOGO, VISA, NOSPECS gibi sınıflamalar TO takibinde kolaylık sağlar. MR ve BT taramaları, orbital doku genişlemesinin (kas kalınlaşması, yağ hacmi artışı) miktarı ve dağılımı hakkında bilgi verir. Genel olarak, tek taraflı veya güçlü asimetrik ekzoftalmus, şüpheli optik nöropati ve normal tiroid serolojisi ile birlikte ötiroidizm olan hastalarda orbita MR endikedir; dekompresyon cerrahisinden önce ise orbita BT çekilmesi önerilmektedir [129], [130]. Spesifik MR sekansları, hastalık aktivitesinin ölçülmesinde ve anti-inflamatuvar tedaviye yanıtın ve TO'nun sonucunun tahmin edilmesinde faydalı olabilir [129], [130]; ancak maliyetler ve ulaşılabilirlik günlük pratikte MR uygulamasını önemli ölçüde sınırlamaktadır.

Tablo 2.4: EUGOGO hastalık şiddeti sınıflaması

Sınıflama	Bulgular
Hafif GO	Belirtilerin gündelik yaşama etkisinin az olduğu bu hasta grubunda, immün baskılayıcı ya da cerrahi tedavi için yeterli bulgu yoktur. <i>Genellikle aşağıdaki bulgulardan 1 ya da daha fazlası vardır:</i> - Hafif göz kapağı retraksiyonu (2 mm'den az) - Hafif yumuşak doku bulguları - İrk ve cinsiyete göre normal değerden <3 mm fazla ekzoftalmus - Diplopi yok veya aralıklı diplopi - Topikal tedaviye yanıt veren korneal açıktaki kalma
Orta-şiddetli GO	Belirtilerin günlük yaşamda etkili olduğu ancak görme tehdidi olmayan bu hasta grubu için aktif hastalıkta immünsüpresyon, inaktif hastalıkta cerrahi tedavi için yeterli bulgu mevcuttur. <i>Genellikle aşağıdaki bulgulardan 2 ya da daha fazlası vardır:</i> 2 mm veya daha fazla göz kapağı retraksiyonu - Orta veya şiddetli yumuşak doku bulguları - İrk ve cinsiyete göre normalin 3 mm veya daha fazlası ekzoftalmus - Sabit veya sabit olmayan diplopi
Görmeyi tehdit eden /Çok şiddetli GO	Distiroid optik nöropati ve/veya ağır kornea tutulumu (incelme, ülserasyon, perforasyon)
*GO: Graves Orbitopati	

2.5.7. Klinik Seyir, Tedavi ve Yönetim

TO hastalarında oküler yüzey şikayetleri ve bulguları çok sık görülür. Kapak retraksiyonu, propitozis, lagoftalmus, lakrimal gland inflamasyonu oküler yüzeyin stabilitesini bozarak hastalarda yanma, batma, kaşıntı, kızarıklık şikayetlerine yol açabilir. Şiddetli TO hastalarında yeterli Bell fenomeni olmadığında suni gözyaşı tedavisi, göz kapaklarının bantlanması, oftalmik jeller/merhemler veya gece yüzme

gözlüğü kullanılması ilk gözleminden itibaren önerilmektedir [131]. LPS'ye BoTA enjeksiyonu artmış kapak aralığını azaltabilir [132].

Bir hastada TO şüphesi olduğunda, TO'nun ortaya çıkması veya ilerlemesini engellemek amacıyla risk faktörlerini ortadan kaldırmak çok önemlidir. Hipertiroidi veya hipotiroidi gibi durumlar, TO'nun ortaya çıkmasını tetiklemekte ve seyrini olumsuz etkilemektedir. Serum TRAb dilüsyon analizi, TO'nun ortaya çıkması açısından belirleyici bulunmuştur [133].

TO varlığına bakılmaksızın Gravesli tüm hastaların sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir. TO ve sigara içme arasındaki ilişki kanıta dayalıdır [60], [75]. Sigara içmek Gravesli hastalarda TO riskini artırır. RAİ tedavisinden sonra TO gelişimi veya ilerlemesi sigara içenlerde daha sık görülür [79], [134]. Sigara içenlerde bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin sonuçlarının geciktiği veya daha kötü olduğu saptanmıştır [134], [135].

RAİ, TO ilerlemesine ve/veya ortaya çıkmasına neden olarak anlamlı bir risk taşımaktadır [79]. Büyük bir randomize kontrollü çalışmada, RAİ verilen 150 hastanın 23'ünde (%15) TO ilerlemesi meydana gelmiş, 8'inde (%5) kalıcı olmuştur. Bu sebeple TO için immünosüpresif tedavi gerekmiştir [136]. TO'nun hem yeni ortaya çıkması hem de ilerlemesi, graves süresi <5 yıl olan hastalarda ve uzun süredir devam eden ve inaktif TO'su olan hastalarda daha az olasıdır [137], [138]. TO'nun RAİ ilişkili ilerlemesi, eş zamanlı kısa süreli oral prednizon tedavisi ile önlenabilir. Düşük doz intravenöz glukokortikoidler kullanılarak profilaksi önerilmiştir. Ancak bu durum 4 hafta boyunca haftada 1 gün hastanede kalmayı gerektirir [138]. Glukokortikoid profilaksisi sadece etkili değil aynı zamanda güvenlidir [88].

Yüksek kolesterol, TO için potansiyel bir risk faktörüdür [139]. Büyük bir retrospektif çalışmada statin kullanımı, TO oluşma riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir [72]. Bu bulgular kolesterolün proinflamatuvar etkisini yansıtabilir. Ayrıca, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak statinlerin

antiinflamatuvar etkisi ile ilişkili olabilir. Ancak bu konu hakkında çalışmalar yetersizdir.

TO'da zaman içinde hastalık şiddeti değişimini gösteren Rundle eğrisi hastalık seyrini teorik olarak iki aşamaya ayırmıştır [140]. Bunlardan ilki konjestif (aktif, inflamatuvar, progresif) faz olarak bilinen ortalama 6-24 ay süren (3 yıla kadar uzayabilen), orbitada değişken düzeyde inflamasyon ile karakterize olan dönemdir. Sigara alışkanlığı olanlarda bu dönemde inflamasyon daha şiddetli olabilir ve süreç uzayabilir. Propitozis, göz kapağı retraksiyonu, şaşılık gibi klinik bulguların görülebildiği bu dönemde belirti ve bulgular değişkendir. Hastalığın ikinci dönemi olan fibrotik (inaktif, kronik, stabil) fazda ise inflamasyon gerilemiştir, belirti ve bulgular nispeten hafiflemiştir ve değişkenlik göstermez. Rehabilit edici cerrahi müdahalelerde daha iyi sonuçlar elde etmek için genelde fibrotik faz beklenmektedir [97].

Hafif TO'da öncelikle sigaranın bırakılması, tiroid hormon regülasyonunun sağlanması ve kuru göz açısından tedavi önerilmektedir. Hastaların çoğunda göz belirtilerinin kendiliğinden düzeldiği görülür. Bu nedenle dikkatli bir strateji ve lokal tedaviler yeterlidir [8]. Eğer sigara kullanımı, aktif hastalık bulguları, TRAb seviyelerinin yüksek olması, ağır hipertiroidi gibi TO açısından yüksek risk faktörleri mevcut ise hasta mutlaka oküloplasti uzmanlarına yönlendirilmelidir [7]. Selenyum eksikliği olan bölgelerde yaşayan hastalar oral selenyum takviyesinden yararlanabilirler. Avrupa'da yapılan bir araştırma, hem hafif hem de orta-şiddetli TO'lu hastalarda selenyum takviyesinin klinisyenlerin çoğunluğu tarafından önerildiğini göstermiştir [141]. Ancak orta-şiddetli TO'lu hastalarda selenyumun yararlı bir adjuvan etkisine dair hiçbir kanıt yoktur. Hafif TO'da yaşam kalitesini ileri düzeyde bozan belirtilerin olması durumunda; hasta klinik olarak aktifse düşük doz immünsüpresif tedavi, klinik olarak inaktif ise rehabilit edici cerrahi uygulamalar, hastayla birlikte karar verilerek uygulanabilir.

Orta-şiddetli TO'da sigara ivedilikle bırakılmalı, yakın endokrinolojik takip ile mümkün olduğunca antitiroid ilaçlar kullanılarak ötiroidi sağlanmalı ve

hipotiroididen kaçınılmalıdır. Bu hastaların takipleri mutlaka deneyimli oftalmolog ve endokrinologlar tarafından kapsamlı bir şekilde yapılmalıdır. Orta-şiddetli ve aktif TO hastalarında ilk amaç hastalığın aktif fazını kısaltmak, subjektif ve objektif göz belirtilerini iyileştirmektir. TO, başlangıcından itibaren 1 yıl içinde erken tedavi edilirse tedavi sonuçları genellikle daha iyi olur. Yüksek doz sistemik glukokortikoidler, orta-şiddetli ve aktif TO'nun tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanan güçlü anti-inflamatuvar ve immünosüpresif etkilere sahiptir [74], [79].

Optik nöropati gelişen hastalarda 3 gün üst üste ya da bir hafta boyunca gün aşırı yüksek doz (500-1000 mg) intravenöz metilprednizolon birinci basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. Tedavi sürecinde görme keskinliği ve görme alanı takip edilmelidir. Yüksek doz immünosüpresif tedaviye yeterli yanıt alınamaması, görme keskinliği veya görme alanında bozulma olması acil orbita dekompresyonu endikasyonudur [7].

2.5.8. Üst Göz Kapağı Retraksiyonu Tedavisi

TO hastalarında kapak retraksiyonuna yaklaşımda medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Medikal tedavi seçenekleri arasında guanetidin, BoTA, triamsinolon asetonid (TrA), hyalüronik asit dolgular sayılabilir. Adrenerjik blokör olan guanetidin topikal kullanımı ÜGKR tedavisinde denenmiş ancak vazodilatasyon ve irritasyona yol açtığı için hastalar tarafından tolere edilememiştir [142]. BoTA, TrA, hyalüronik asit dolgular aslında minimal invaziv girişimlerdir. Cerrahi için uygun olmayan hastalar ve cerrahiyi kabul etmeyen hastalarda uygulanabilecek yöntemlerdir. BoTA, nöromusküler kavşakta etkinlik göstererek LPS fonksiyonunu geçici olarak zayıflatır. TrA da son yıllarda kullanılmaya başlanan antiinflamatuvar ve antifibrotik etki ile ÜGKR'yi azalttığı düşünülen bir ajandır. BoTA ve TrA transkutanöz veya subkonjonktival olarak uygulanabilir [11]. Hyalüronik asit dolgular hafif TO'da görülen ÜGKR'ye bağlı asimetrisinin giderilmesinde kullanılmış ve 6 aylık takiplerde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [143].

TO'lu hastaların yaklaşık % 5'i cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Gerekli görüldüğünde cerrahi: orbital dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, kapak düzeltici cerrahi ve blefaroplasti sırasını izleyerek yapılmalıdır. Orbital dekompresyon cerrahisi, kemik orbitanın genişletilmesi ve orbital yağ dokusunun çıkarılmasını veya ikisinin kombinasyonunu içerir. Steroid tedavisine ve orbital radyoterapiye cevap vermeyen kompresif optik nöropati ya da şiddetli korneal tutulumu neden olacak belirgin propitozis varlığında endikedir [144].

Cerrahi tedaviler aktif hastalık döneminde uygulanmamalıdır. Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada optik nöropati varlığında ilk basamak tedavi olarak cerrahi ve medikal dekompresyon karşılaştırılmış ve acil dekompresyon cerrahisi uygulanmasının steroid tedavisinden daha iyi sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Optik nöropati varlığında ilk seçenek tedavi intravenöz ve takiben oral steroid tedavisi olmalıdır [145]. Günümüzde kemik dekompresyon cerrahisinde müdahale edilen kemik dokular: medial duvar, orbita tabanı ve lateral duvardır. Orbita tavanı çıkarılması ise orbita genişlemesine katkısı minimal olduğu, potansiyel komplikasyon ve yan etki riski taşıdığı için terk edilmiştir [108].

Ekstraoküler kas cerrahisi, diplopiyi azaltmak amacıyla yapılır. Hastalık 6 ay boyunca stabil olmalıdır. En sık düzeltici cerrahi gereksinimi olan kas, inferior rektustur, onu medial rektus takip eder. Cerrahide ayarlanabilir sütürler tercih edilmelidir. Bu şekilde birden fazla cerrahi gereksinimi azaltılmış olur. Oküler iskemik sendromu önlemek için her bir gözde iki kastan fazlası opere edilmemelidir ve rezeksiyon yerine geriletme cerrahisi tercih edilmelidir. Ekstraoküler kasların gergin olması, kolay kanayabilmesi, postoperatif skar olabilmesi ve kapak ödemi nedeniyle ameliyat alanının kısıtlanması cerrahi başarısızlık nedenlerindendir [146]. Şaşılık cerrahisi, primer pozisyonda ve okuma pozisyonunda binoküler tek görmenin sağlanması için şiddetli TO'lu hastaların çoğunda gerekmektedir [108].

Göz kapağı cerrahisi ekspozür keratitli ya da korneal ülserli hastalarda, kapak şekil bozukluklarında, sıklıkla rehabilitasyon amaçlı ve acil bir girişim olarak tarsorafi şeklinde uygulanır. TO'lu hastaların cerrahi kararında 6-12 ay boyunca ötiroid olmaları ve oftalmopatinin stabil ve inaktif olması istenir. ÜGKR tedavisinde sıklıkla müller kası eksizyonu ya da geriletilmesi yeterli olur. Levator aponevrozunun geriletilmesi ve levator miyotomisi uygulanabilir [147]. Alt kapak retraksiyonu, aselüler dermis, tars ya da konjonktival ara madde yerleştirilerek kapak retraktörlerinin geriletilmesiyle düzeltilmeye çalışılmaktadır [148].

2.6. Botulinum Toksin A

Botulinum toksini gram (+), sporlu, anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum'dan elde edilir ve insanlar için en potent nörotoksin olarak bilinir. Farklı serotiplerin ürettiği (A-G) toksinler arasından en potent olanı ve klinik uygulamalarda en sık kullanılanı tip A ekzotoksinidir. Etkisini presinaptik terminalde asetilkolin salınımını inhibe ederek gösterir. Etkisi 24-48 saat sonra başlar ve tam etkinlik göstermesi 7-14 gün sürebilir. Otonom sinirler üzerinde etkisi 6-9 ay, çizgili kaslar üzerindeki etkisi 3-4 ay sürer [149]. Okülofasiyal plastik cerrahide kullanılan botulinum toksinlerinin etkisi kas dokusunda felç/parezi ile sonuçlanır [150].

1970'lerde botulinum toksininin ilk klinik uygulamasına, şaşılığı tedavi etmek için insanlarda göz dışı kaslarına botulinum toksini enjekte eden göz doktoru Dr. Alan Scott öncülük etti [151]. BoTA 1989'da blefarospazm, hemifasiyal spazm ve şaşılık tedavisi için FDA onayı almış, bunu takiben 2002 yılında glabellar bölgede estetik amaçlı kullanımı açısından FDA onayını almıştır. Türkiye'de ise 2001 yılında ruhsat alarak kullanılmaya başlanmıştır [152]. BoTA'nın en yaygın kullanım yerleri arasında blefarospazm, hemifasiyal spazm, şaşılık gibi durumlar bulunmaktadır. Ek olarak, lakrimal bezin aşırı salgı yapması ve fasiyal sinirin sekonder anormal rejenerasyonu da BoTA ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Mekanizma, lakrimal bez asinisini besleyen postganglionik parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınımının inhibisyonunu içerir. Hiperhidroz, tat alma

terlemesi (Frey sendromu) ve siyalore gibi diğ er aşırı salgı türleri olan hastalar da lokal BoTA enjeksiyonlarından fayda görmüş ve klinik iyileşme göstermiştir [153], [154], [155].

Oftalmik bölgede kullanıldığında en sık görülen komplikasyonlar morarma, şişlik, baş ağrısı, yetersiz cevap veya asimetridir. Enjeksiyon bölgelerine ve dozajlara bağılı olarak LPS veya frontalis kaslarının zayıflığına sekonder ptozis meydana gelebilir. Ek olarak hastalarda orbikülaris kaslarında zayıflık gelişebilir, bu da göz kapaklarının zayıf kapanmasına hatta paralitik ektropiyona neden olabilir. Bu yan etkileri olan hastalar, oküler yüzey maruziyetinin önlenmesini sağılamak için yakından izlenmelidir. Hastalarda ayrıca ekstraoküler kasların tutulumuna sekonder olarak çift görme gelişebilir. Bu yan etkilerin ilacın etkisini kaybetmesiyle (genellikle uygulamadan 10-12 hafta sonra) düzelmesi beklenebilir. Sistemik yan etkiler açısından artan risk göz önüne alındığında, nöromüsküler bozukluk ( rneğın miyastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu)  yk s  olan hastalara BoTA uygulanması mutlak bir kontrendikasyondur [156].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif tez çalışması Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak tasarlandı ve yürütüldü. Çalışmanın protokolü 28/03/2024 tarihli 225 no'lu kararla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Göz hastalıkları polikliniğine Mayıs 2022 ve Ekim 2023 tarihleri arasında başvurup TO tanısıyla takip edilen olguların kayıtları gözden geçirildi.

Çalışmamıza TO tanısıyla takip edilen ve ÜGKR olan hastalar arasından; 18 yaş ve üzeri, EUGOGO hastalık şiddeti ölçeğinde hafif veya orta-şiddetli evre olan, düzenli olarak kontrollerine gelen ve ÜGKR için BoTA enjeksiyonu uygulanmış olan hastalar dahil edildi. Çalışmamızdaki tüm ölçümler ve BoTA enjeksiyonu uygulamaları aynı ekip tarafından yapıldı.

Subkonjonktival enjeksiyon uygulaması; EUGOGO hafif evreyle uyumlu (<2 mm) ÜGKR olup cerrahi tedaviye uygun olmayan olgulara, EUGOGO orta-şiddetli evreyle uyumlu (2 mm veya daha fazla) ÜGKR olup cerrahi tedaviyi kabul etmeyen olgulara, ÜGKR sebebiyle oküler yüzey şikayetleri olan ve kozmetik olarak görüntüsünden rahatsız olan olgulara yapılmıştı.

Dışlama kriterleri; göz veya göz çevresinde aktif enfeksiyon ya da inflamasyon, göz ve/veya orbitaya travma öyküsü, göz kapağına cerrahi girişim öyküsü, son 6 ay içinde BoTA uygulanmış olması veya takiplerinde orbita ve/veya kapak cerrahisi yapılan hastalar olarak belirlendi.

3.2. Demografik ve Tedaviye İlişkin Verilerin Toplanması

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, otoimmün tiroid hastalığı için aldığı tedavi, daha önce yapılan tiroidektomi ameliyatı, almış olduğu RAI

tedavisi, otoimmün tiroid hastalığı süresi, tedavi öncesi lidlag varlığı, KAS'ı içeren demografik verileri kaydedildi.

3.3. İlaçların Hazırlanması, Enjeksiyon Metodu ve İlaç Dozları

Enjeksiyonunda 100 IU BoTA (BOTOX®,Allergan) 2 mililitre %0,9 serum fizyolojik ile dilüe edilerek 50 IU/ml konsantrasyonunda çözelti elde edildi. Flakon ortalama 10 dakika süren ilaç seyreltilme aşaması dışında buzdolabının kapağında 2-8 derecede muhafaza edildi ve hazırlanan çözeltinin 1 saat içerisinde kullanılmasına dikkat edildi.

Tüm enjeksiyon uygulamaları gününbirlik cerrahi merkezinde ameliyathane koşullarında, tüm hastalarda aynı yöntemle ve aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Anestezi amaçlı topikal %0,5 proparakain hidroklorid uygulamasının ardından üst göz kapağı evertte edildi ve hastadan aşağı yöne bakması istendi. İnsülin enjektöründe hazırlanan ilaçlar tars üst sınırının hemen üzerinden subkonjonktival olarak, santral 1:3'lük bölüme ve laterale olmak üzere iki noktadan, 30 gauge iğne ile uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara uygulanan ilaç çeşidi, enjeksiyon sayısı ve her bir enjeksiyonun miktarı kaydedildi.

3.4. Oftalmolojik Muayene ve Ölçümler

Tüm hastaların tedavi öncesi, ES 2.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.aydaki rutin muayene notları karşılaştırıldı. Muayene değerlerinde kapak aralığı değerleri, göz hareketleri, diplopi, KAS, ön segment ve fundusun biyomikroskopik muayene sonuçları incelendi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2.hafta, 1, 3, 6. ayda değerlendirilen KAS, santral kapak aralığı (SKA), nazal kapak aralığı (NKA), temporal kapak aralığı (TKA), MRD1, MRD2 ölçümleri kaydedildi. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından,

aynı muayene ünitesinde ve aydınlatma koşullarında, hasta dik oturur pozisyonunda ve uzak eşelinde gösterilen noktaya bakarken alındı. Bu sırada hekim hastanın göz hizasında ve aralarındaki mesafe ortalama 50 cm olacak şekilde karşılıklı oturdu, muayene cetveli ile ölçümleri gerçekleştirdi. Her bir ölçüm üst üste 3 defa tekrarlandı ve üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi.

KA, MRD1, MRD2 ölçümleri hastanın gözü ışık kaynağıyla aydınlatılarak yapıldı. Bu sırada pupil ışık reflexinin üst göz kapağı serbest kenarına uzaklığı ölçülerek MRD1, pupil ışık reflexinin alt göz kapağı serbest kenarına uzaklığı ölçülerek MRD2 olarak kaydedildi. Pupil ışık reflexi referans alınarak belirlenen kapak aralığı, orta hatta, nazal limbus ve temporal limbus tarafında üst ve alt göz kapağı serbest kenarı arasındaki mesafe olarak ölçülerek kaydedildi. Tüm SKA, NKA, TKA, MRD1, MRD2 ölçümleri mm cinsinden kaydedildi.

Retraksiyon miktarı; MRD1 normal değerinin ve üst göz kapağının limbusa göre pozisyonuna göre ölçülerek kaydedildi. Tedaviye yanıt kriteri ise -insan gözünün hata payı dikkate alınarak- MRD1’de 1 mm ve üzeri azalma olarak belirlendi. Tedavi yanıtı, yanıt alınan olgularda ilacın etki süresi, toplam takip süresi ve yan etkiler kaydedildi.

Hastalar retraksiyon miktarı açısından -EUGOGO hastalık şiddeti evrelemesi önerileri doğrultusunda- 2 mm altı olanlar bir grup; 2 mm ve üstü ayrı bir grup olmak üzere sınıflandırıldı.

Tedavi yanıtı ile ÜGKR miktarı, hafif ve orta-şiddetli evre hasta grupları, lidlag varlığı, TFT sonuçları, tiroid için kullandığı medikal tedavi, sigara kullanımı, KAS, RAİ tedavisi öyküsü, tiroidektomi öyküsü, otoimmün tiroid hastalığı süresi arasındaki korelasyon araştırıldı. Başlangıç retraksiyon miktarı ve tedavi etki süresi arasındaki ilişki araştırıldı.

BoTA enjeksiyonu sonrası MRD1, MRD2, SKA, NKA ve TKA ölçümlerinin tedavi sonrası 2.hafta, 1., 3. ve 6.ayda başlangıç seviyesine göre

düzelme miktarı hesaplandı, kaydedildi. Hafif ve orta-şiddetli evreler arasında karşılaştırıldı. Tiroid hastalığı süresi, ÜGKR miktarı, hafif ve orta-şiddetli evre hasta grupları, lidlag varlığı, TFT sonuçları, tiroid için kullandığı medikal tedavi, sigara kullanımı, KAS, RAİ tedavisi öyküsü, tiroidektomi öyküsü arasındaki korelasyon araştırıldı.

3.5.İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Farklılıkların incelenmesine bir örnek:

Üç veya daha fazla grup için anlamlı farklılık çıkan değişkenlerde ikili karşılaştırmalarda “[1-2,3]” gibi ifadeler söz konusudur. “[1-2,3]” bu ifadeden kasıt 1 ile 2 arasında ve 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık olduğudur.

4. BULGULAR

Çalışmaya, TO'lu kapak retraksiyonu olan ve BoTA enjeksiyonu uygulanan 34 hastanın 52 gözü dahil edilmiştir.

4.1. Demografik Veriler ile Hastalık ve Tedaviye İlişkin Verilerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların EÖ ve ES 2.hafta,1., 3., 6.ay ölçümlerinde pupilla ve ışık refleks muayenesi doğal, ön segment ve fundus biyomikroskopik muayeneleri doğal olarak izlendi. Göz hareketlerinde kısıtlılık progresyonu, 2 mm'den fazla Hertel progresyonu ve diplopi gelişimi izlenmedi.

Tablo 4.1: Araştırmaya ilişkin genel bulguların dağılımı

Değişken (N=34)	n	%
Yaş sınıfı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 48,56 \pm 10,20$ (yıl)]		
<40	7	20,6
40-49	9	26,5
≥ 50	18	52,9
Cinsiyet		
Kadın	24	70,6
Erkek	10	29,4
Tedavi öncesi sigara kullanımı		
Var	13	38,2
Yok	21	61,8
Tiroid hastalığı süresi [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 3,91 \pm 3,65$ (yıl)]		
≤ 2 yıl	19	55,9
> 2 yıl	15	44,1
Radyoaktif iyot tedavisi		
Evet	4	11,8
Hayır	30	88,2
Tiroidektomi		
Evet	14	41,2
Hayır	20	58,8
Medikal tiroid tedavisi		
Levotiroksin	7	20,6
Metimazol	22	64,7
Propiltiourasil	5	14,7
Evre		
Hafif	16	47,1
Orta-şiddetli	18	52,9

Tablo 4.1’de grupların demografik özellikleri, tedavi öncesi sigara kullanımı, tiroid hastalığı süresi, RAİ tedavisi, tiroid için aldığı medikal tedavi, hafif ve orta-şiddetli evre gruplara ilişkin veriler görülmektedir.

Araştırmaya konu olan kişilerin yaş ortalamasının $48,56 \pm 10,20$ (yıl) olduğu tespit edildi ve 18 kişinin (%52,9) ≥ 50 yaş grubunda olduğu ve hastalardan 24 kişinin (%70,6) kadın belirlendi. 21’inin (%61,8) tedavi öncesi sigara kullanmadığı ve 19’unun (%55,9) ≤ 2 yıldır tiroid hastası olduğu belirlendi. 30 kişinin (%88,2) RAİ tedavisi almadığı, 20’sinin (%58,8) tiroidektomi olmadığı, 22’sinin (%64,7) metimazol tedavisi aldığı ve 18’inin (%52,9) orta-şiddetli evre olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2: Evre grupları ile tanımlayıcı özelliklerin ilişkilerinin incelenmesi

Evre Değişken	Hafif (n=16)		Orta-Şiddetli (n=18)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Yaş sınıfı					
<40	2	12,5	5	27,8	$\chi^2=1,507$ p=0,471
40-49	4	25,0	5	27,8	
≥50	10	62,5	8	44,4	
Cinsiyet					
Kadın	14	87,5	10	55,6	$\chi^2=2,767$ p=0,096
Erkek	2	12,5	8	44,4	
Tedavi öncesi sigara					
Var	4	25,0	9	50,0	$\chi^2=2,242$ p=0,134
Yok	12	75,0	9	50,0	
Tiroid hastalığı					
≤2 yıl	8	50,0	11	61,1	$\chi^2=0,424$ p=0,515
>2 yıl	8	50,0	7	38,9	
RAİ tedavisi					
Evet	2	12,5	2	11,1	$\chi^2=0,016$ p=0,900
Hayır	14	87,5	16	88,9	
Tiroidektomi					
Evet	6	37,5	8	44,4	$\chi^2=0,169$ p=0,681
Hayır	10	62,5	10	55,6	
Medikal tiroid tedavisi					
Levotiroksin	3	18,8	4	22,2	$\chi^2=0,408$ p=0,815
Metimazol	10	62,4	12	66,7	
Propiltiourasil	3	18,8	2	11,1	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

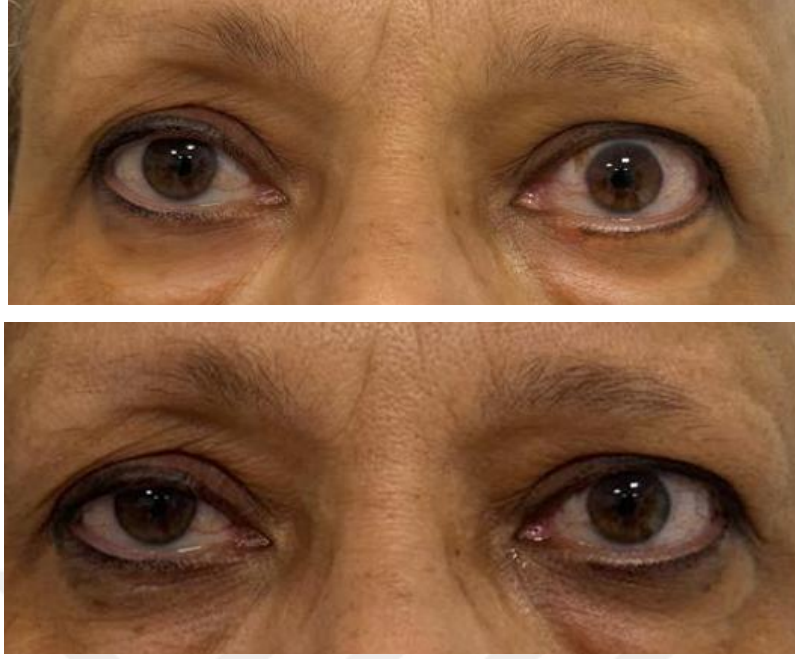
Evre grupları ile yaş, cinsiyet, tedavi öncesi sigara kullanımı, tiroid hastalığı süresi sınıfları, RAİ tedavisi, tiroidektomi ve medikal tiroid tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05). Evreler belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

4.2. Klinik Ölçüm Sonuçlarının Analizi ve Tedavi Yanıtı

Tablo 4.3: Tedavi süresine göre MRD1, MRD2, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	EÖ ⁽¹⁾		ES 2.hafta ⁽²⁾		ES 1.ay ⁽³⁾		ES 3.ay ⁽⁴⁾		ES 6.ay ⁽⁵⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
MRD1	6,46±1,12	6,0 [1,0]	4,02±1,91	4,5 [2,8]	4,38±1,28	4,5 [1,0]	5,44±1,09	5,0 [1,0]	5,94±1,34	5,5 [2,0]	$\chi^2=119,044$ p<0,001 [1-2,3,4,5] [2,3,4-5] [2,3-4]
MRD2	5,94±1,14	6,0 [1,8]	5,46±1,07	5,5 [1,0]	5,38±0,84	5,0 [1,0]	5,29±0,74	5,0 [1,0]	5,53±0,87	5,5 [1,0]	$\chi^2=26,034$ p<0,001 [1-3,4]
SKA	12,40±1,57	12,0 [2,0]	9,48±2,33	10,0 [3,0]	9,77±1,46	10,0 [2,0]	10,73±1,41	11,0 [2,0]	11,48±1,79	11,0 [3,0]	$\chi^2=133,508$ p<0,001 [3-1,4,5] [2-1,4,5] [1-4,5]
NKA	10,25±1,57	10,0 [2,8]	8,23±2,19	9,0 [4,0]	8,42±1,47	9,0 [1,8]	9,32±1,47	9,5 [1,8]	9,88±1,50	10,0 [2,0]	$\chi^2=89,777$ p<0,001 [3-1,4,5] [2-1,4,5] [1-4,5]
TKA	12,87±1,29	12,5 [2,0]	9,51±2,65	10,0 [3,0]	9,79±1,49	9,0 [2,0]	10,82±1,45	11,0 [2,0]	11,77±1,66	12,0 [2,0]	$\chi^2=145,591$ p<0,001 [1-2,3,4] [5-2,3,4] [3-4]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.



Şekil 4.1: Sol gözde hafif evre (2 mm) ÜGKR olan hastaya EÖ (üstte) ve ES 1.ay (altta) görünümü

Tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ($\chi^2=119,044$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRD1 değerleri, EÖ'ne göre; ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay MRD1 değerleri, ES 6.aya göre; ES 3.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay MRD1 değerleri, ES 3.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Tedavi süresine göre MRD2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=26,034$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ve 3.ay MRD2 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Tedavi süresine göre NKA ve SKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=89,777$; $p<0,001$, $\chi^2=133,508$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay SKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta SKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay ve 6.ay SKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=145,591$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, ES 1.ay ile ES 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay TKA değerleri, ES 3.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Tablo 4.4: Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre KAS, MRD1, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	EÖ ⁽¹⁾		ES 2.hafta ⁽²⁾		ES 1.ay ⁽³⁾		ES 3.ay ⁽⁴⁾		ES 6.ay ⁽⁵⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
KAS	3,04±1,39	3,0 [1,5]	2,33±1,52	2,0 [1,0]	1,76±1,75	1,0 [3,0]	2,33±1,68	2,0 [3,0]	2,52±1,56	2,0 [1,5]	$\chi^2=10,168$ p=0,038 [1-3]
MRD1	5,80±0,88	6,0 [1,0]	3,62±1,80	4,0 [2,0]	3,81±1,12	4,0 [2,0]	5,00±1,00	5,0 [1,5]	5,58±1,12	6,0 [1,5]	$\chi^2=45,148$ p<0,001 [3-1,6] [2-1,6]
SKA	11,33±0,73	11,0 [1,0]	9,00±2,09	9,0 [3,0]	9,05±1,24	9,0 [2,0]	10,05±1,16	10,0 [2,0]	10,67±1,46	10,5 [2,0]	$\chi^2=53,527$ p<0,001 [1-2,3,4] [5-2,3]
NKA	9,52±0,74	9,0 [1,0]	7,67±2,03	8,0 [3,0]	7,81±1,40	8,0 [2,5]	8,67±1,46	8,5 [1,5]	9,29±1,49	9,0 [1,0]	$\chi^2=33,745$ p<0,001 [1-2,3] [5-2,3]
TKA	11,81±0,41	12,0 [0,0]	8,95±2,50	9,0 [3,0]	9,28±1,38	10,0 [2,0]	10,23±1,26	10,0 [1,5]	11,09±1,22	11,0 [2,0]	$\chi^2=51,741$ p<0,001 [3-1,5] [2-1,5] [1-4]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 4.5: Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre KAS, MRD1, SKA, NKA ve TKA değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	EÖ ⁽¹⁾		ES 2.hafta ⁽²⁾		ES 1.ay ⁽³⁾		ES 3.ay ⁽⁴⁾		ES 6.ay ⁽⁵⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
KAS	3,23±1,62	3,0 [3,0]	2,61±1,23	2,5 [1,0]	2,19±1,32	2,0 [2,0]	2,90±1,66	3,0 [2,0]	2,45±1,28	3,0 [1,0]	$\chi^2=16,579$ p=0,002 [1-3]
MRD1	6,90±1,08	7,0 [1,0]	4,29±1,96	5,0 [3,0]	4,77±1,26	5,0 [0,0]	5,74±1,06	5,5 [1,0]	6,32±1,37	6,0 [1,0]	$\chi^2=74,313$ p<0,001 [3-1,4,5] [2-1,4,5] [1-4]
SKA	13,12±1,59	13,0 [2,0]	9,81±2,45	10,0 [3,0]	10,25±1,41	10,0 [1,0]	11,19±1,40	11,0 [1,0]	12,03±1,79	12,0 [2,0]	$\chi^2=81,002$ p<0,001 [1-2,3,4] [5-2,3]
NKA	10,74±1,79	11,0 [3,0]	8,61±2,24	9,0 [4,0]	8,84±1,39	9,0 [2,0]	9,77±1,33	10,0 [2,0]	10,29±1,39	10,0 [2,0]	$\chi^2=56,376$ p<0,001 [2-1,4,5] [3-1,4,5]
TKA	13,58±1,20	13,0 [1,0]	9,90±2,72	11,0 [3,0]	10,13±1,48	10,0 [2,0]	11,23±1,45	11,0 [2,0]	12,23±1,78	12,0 [2,0]	$\chi^2=94,226$ p<0,001 [1-2,3,4] [5-2,3,4]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Friedman” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hafif ve orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre KAS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=16,579$; $p=0,002$, $\chi^2=10,168$; $p=0,038$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay KAS, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=45,148$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ES 1.ay ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay MRD1 değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta MRD1 değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=74,313$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay MRD1 değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta MRD1 değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay MRD1 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Hafif ve orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre SKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=81,002$; $p<0,001$, $\chi^2=53,527$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek

için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay SKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay SKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre NKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=33,745$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay NKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay NKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre NKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=56,376$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=51,741$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; ES 1.ay ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay TKA değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı

düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta TKA değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=94,226$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

Tablo 4.6: EÖ lidlag varlığına göre botoks dozlarının karşılaştırılması

EÖ Lidlag Değişken	Var (n=22)		Yok (n=30)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Botoks lateral	4,27±0,70	4,0 [1,0]	4,17±0,83	4,0 [1,3]	Z=-0,391 p=0,696
Botoks santral	3,73±1,03	4,0 [2,0]	3,67±0,71	4,0 [1,0]	Z=-0,393 p=0,694

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

EÖ lidlag durumuna göre botoks lateral ve botoks santral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). EÖ lidlag durumu belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Tablo 4.7: Evrelere göre botoks dozlarının karşılaştırılması

Evre	Hafif (n=21)		Orta-şiddetli (n=31)		İstatistiksel
Değişken	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	analiz* Olasılık
Botoks lateral	3,67±0,48	4,0 [1,0]	4,58±0,72	5,0 [1,0]	Z=-4,306 p<0,001
Botoks santral	3,19±0,68	3,0 [1,0]	4,03±0,79	4,0 [2,0]	Z=-3,385 p<0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Evrelere göre botoks lateral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Z=-4,306; p<0,001). Orta-şiddetli evre olanlarda botoks lateral değerleri, hafif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi.

Evrelere göre botoks santral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Z=-3,385; p<0,001). Orta-şiddetli evre olanlarda botoks santral değerleri, hafif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 4.8: EÖ KAS’a göre botoks dozlarının karşılaştırılması

EÖ KAS	Az şiddetli (n=31)		Çok şiddetli (n=21)		İstatistiksel
Değişken	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	analiz* Olasılık
Botoks lateral	4,16±0,78	4,0 [1,0]	4,29±0,78	4,0 [1,0]	Z=-0,555 p=0,479
Botoks santral	3,51±0,76	3,0 [1,0]	3,95±0,92	4,0 [2,0]	Z=-1,782 p=0,075

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

KAS'a göre 3 ve altındaki hastalar az şiddetli ve 3'ün üzerindeki hastalar çok şiddetli olmak üzere iki gruba ayrıldı. EÖ KAS'a göre botoks lateral ve botoks santral dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). EÖ KAS grupları belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Tablo 4.9: Evre ile tedavi etkinlik süresi arasındaki ilişkilerinin incelenmesi

Evre	Hafif (n=21)		Orta-şiddetli (n=31)		İstatistiksel analiz* Olasılık
Değişken	n	%	n	%	
TKA’da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	12	57,1	22	71,0	$\chi^2=3,853$ $p=0,278$
1.ayda etkisi geçen	1	4,8	-	-	
3.ayda etkisi geçen	3	14,3	1	3,2	
6.ayda etkisi geçen	5	23,8	8	25,8	
SKA’da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	12	57,1	19	61,3	$\chi^2=0,980$ $p=0,613$
3.ayda etkisi geçen	4	19,0	3	9,7	
6.ayda etkisi geçen	5	23,9	9	29,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

Hafif ve orta-şiddetli evre gruplarında EÖ ve ES tedavi süresine göre etkinlik dozu karşılaştırıldı. Tedavi öncesindeki TKA ve SKA değerlerinin, ES zamanlara göre herhangi bir zamanda yüksek çıkması, tedavi etkinliğinin sonlandığını düşündürdü. Buna göre oluşturulan algorithmda BoTA etkinliği hesaplandı. ES ölçülen TKA ve SKA değerlerinin, EÖ ölçülen TKA ve SKA değerlerine göre BoTA etkinlik süresinde, hafif ve orta evre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.10: Evrelere göre EÖ lidlag varlığı ile TKA'da BoTA etkinlik süresi ilişkilerinin incelenmesi

EÖ Lidlag		Var		Yok		İstatistiksel analiz*
Değişken		n	%	n	%	
TKA'da ilaç etkinliği						
Hafif evre	Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	5	50	7	63,6	$\chi^2=1,823$ p=0,610
	1.ayda etkisi geçen	1	10	-	-	
	3.ayda etkisi geçen	1	10	2	18,2	
	6.ayda etkisi geçen	3	30	2	18,2	
TKA'da ilaç etkinliği						
Orta-şiddetli evre	Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	7	58,3	15	78,9	$\chi^2=2,980$ p=0,225
	3.ayda etkisi geçen	-	-	1	5,3	
	6.ayda etkisi geçen	5	41,7	3	15,8	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

Tablo 4.11: Evrelere göre EÖ lidlag varlığı ile SKA'da BoTA etkinlik süresi ilişkilerinin incelenmesi

Değişken	EÖ Lidlag	Var		Yok		İstatistiksel analiz* Olasılık
		n	%	n	%	
Hafif evre	SKA'da ilaç etkinliği					
	Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	5	50	7	63,6	$\chi^2=1,489$ p=0,475
	3.ayda etkisi geçen	3	30	1	9,1	
	6.ayda etkisi geçen	2	20	3	27,3	
Orta-şiddetli evre	SKA'da ilaç etkinliği					
	Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	6	50	13	68,4	$\chi^2=1,520$ p=0,468
	3.ayda etkisi geçen	2	16,7	1	5,3	
	6.ayda etkisi geçen	4	33,3	5	26,3	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

EÖ lidlag varlığı ile ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında hafif evre ve orta-şiddetli evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.12: Sigara kullanma durumu ile tedavi etki süresi ilişkilerinin incelenmesi

Sigara kullanma	Evet (n=19)		Hayır (n=33)		İstatistiksel analiz*
Değişken	n	%	n	%	
TKA'da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	12	63,2	22	66,7	$\chi^2=1,346$ p=0,718
1.ayda etkisi geçen	-	-	1	3,0	
3.ayda etkisi geçen	1	5,3	3	9,1	
6.ayda etkisi geçen	6	31,5	7	21,2	
SKA'da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	9	47,4	22	66,7	$\chi^2=1,968$ p=0,374
3.ayda etkisi geçen	3	15,8	4	12,1	
6.ayda etkisi geçen	7	36,8	7	21,2	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanıldı.

ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında sigara kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Ötiroid olma durumu ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi

Ötiroid olma durumu	Evet (n=28)		Hayır (n=24)		İstatistiksel		
Değişken	n	%	n	%	analiz* Olasılık		
TKA'da ilaç etkinliği			$\chi^2=8,749$ p=0,033				
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	23	82,1				11	45,8
1.ayda etkisi geçen	-	-				1	4,2
3.ayda etkisi geçen	2	7,1				2	8,3
6.ayda etkisi geçen	3	10,8				10	41,7
SKA'da ilaç etkinliği			$\chi^2=6,060$ p=0,048				
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	21	75,0				10	41,7
3.ayda etkisi geçen	2	7,1				5	20,8
6.ayda etkisi geçen	5	17,9				9	37,5

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında ötiroid olma durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($\chi^2=6,060$; $p=0,048$, $\chi^2=8,749$; $p=0,033$). ES 6.aydaki TKA değerlerinde, EÖ TKA değerlerine göre düşük olan hastaların ağırlıklı olarak ötiroid olduğu, 6.ayda BoTA etkisi geçen hastaların ise ağırlıklı olarak ötiroid olmadığı belirlendi. ES 6.aydaki SKA değerlerinde, EÖ SKA değerlerine göre düşük olan hastaların ağırlıklı olarak ötiroid olduğu, 3.ay ve 6.ayda BoTA etkisi geçen hastaların ise ağırlıklı olarak ötiroid olmadığı belirlendi.

Tablo 4.14: RAİ tedavisi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi

RAİ tedavisi	Evet (n=5)		Hayır (n=47)		İstatistiksel analiz* Olasılık
Değişken	n	%	n	%	
TKA'da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	3	60,0	31	66,0	$\chi^2=1,054$ p=0,788
1.ayda etkisi geçen	-	-	1	2,1	
3.ayda etkisi geçen	-	-	4	8,5	
6.ayda etkisi geçen	2	40,0	11	23,4	
SKA'da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	3	60,0	28	59,6	$\chi^2=1,096$ p=0,578
3.ayda etkisi geçen	-	-	7	14,9	
6.ayda etkisi geçen	2	40,0	12	25,5	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında RAİ tedavisi görme ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.15: Medikal tiroid tedavisi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi

Medikal tedavi	Levotiroksin (n=11)		Metimazol (n=33)		Propiltiourasil (n=8)		İstatistiksel analiz*
Değişken	n	%	n	%	n	%	Olasılık
TKA’da ilaç etkinliği							
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	5	45,4	24	72,7	5	62,5	$\chi^2=7,693$ p=0,261
1.ayda etkisi geçen	1	9,1	-	-	-	-	
3.ayda etkisi geçen	2	18,2	2	6,1	-	-	
6.ayda etkisi geçen	3	27,3	7	21,2	3	37,5	
SKA’da ilaç etkinliği							
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	5	45,4	20	60,6	6	75,0	$\chi^2=3,386$ p=0,495
3.ayda etkisi geçen	3	27,3	4	12,1	-	-	
6.ayda etkisi geçen	3	27,3	9	27,3	2	25,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında medikal tiroid tedavisiyle arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.16: Tiroid hastalık süresi ile BoTA etki süresi ilişkilerinin incelenmesi

Tiroid süresi	≤2 yıl (n=32)		>2 yıl (n=20)		İstatistiksel analiz*
Değişken	n	%	n	%	Olasılık
TKA’da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	19	59,3	15	75,0	$\chi^2=2,610$ p=0,456
1.ayda etkisi geçen	1	3,1	-	-	
3.ayda etkisi geçen	2	6,3	2	10,0	
6.ayda etkisi geçen	10	31,3	3	15,0	
SKA’da ilaç etkinliği					
Tedavinin 6 ay boyunca etkin olduğu hastalar	17	53,1	14	70,0	$\chi^2=2,361$ p=0,307
3.ayda etkisi geçen	6	18,8	1	5,0	
6.ayda etkisi geçen	9	28,1	5	25,0	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

ES SKA’da ve TKA’da BoTA etkinlik süresinin, EÖ’ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında tiroid hastalık süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 4.17: Evre ile TFT sonuçlarının ilişkilerinin incelenmesi

Evre Değişken	Hafif (n=21)		Orta-şiddetli (n=31)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
EÖ TFT					
Hipertiroidi	5	23,8	8	25,8	$\chi^2=0,151$ p=0,927
Ötiroid	11	52,4	17	54,8	
Hipotiroidi	5	23,8	6	19,4	
2.hafta TFT					
Hipertiroidi	2	9,5	8	25,8	$\chi^2=2,157$ p=0,340
Ötiroid	12	57,1	15	48,4	
Hipotiroidi	7	33,4	8	25,8	
1.ay TFT					
Hipertiroidi	3	14,3	8	25,8	$\chi^2=1,000$ p=0,607
Ötiroid	15	71,4	19	61,3	
Hipotiroidi	3	14,3	4	12,9	
3.ay TFT					
Hipertiroidi	-	-	10	32,3	$\chi^2=10,509$ p=0,005
Ötiroid	20	95,2	17	54,8	
Hipotiroidi	1	4,8	4	12,9	
6.ay TFT					
Hipertiroidi	3	14,3	9	29,0	$\chi^2=3,017$ p=0,221
Ötiroid	17	81,0	18	58,1	
Hipotiroidi	1	4,7	4	12,9	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

Evre ile EÖ, ES 2.hafta, 1.ay ve 6.ay TFT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Evre ile ES 3.ay TFT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($\chi^2=10,509$; $p=0,005$). Hafif gruptaki 20 kişinin (%95,2) 3.ay ötiroidi olduğu, orta-şiddetli gruptaki 10 kişinin (%32,3) 3.ay hipertiroidi olduğu belirlendi. 3.ayda hipertiroidi olanların tamamının evresinin orta-şiddetli olduğu, 3.ayda ötiroid olanların ise ağırlıklı olarak evresinin hafif olduğu belirlendi.

4.3. Yan Etkiler

Çalışmaya dahil edilen 52 gözdeki ES yapılan takiplerinde 2.hafta sonuçlarında 5 hastada pitoz izlendi. 1.ayda yapılan kontrollerinde 3 hastada pitozun devam ettiği görüldü. Aksı kapatan pitoz izlenmediği için hastalara takip önerildi. 3.ayda yapılan kontrollerinde pitozun tamamen gerilediği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sadece 1'inde üst kapakta cilt altı hemoraji izlendi. 1.ayda yapılan kontrolünde tamamen gerilemiş olduğu izlendi.



5.TARTIŞMA

TO'ya sekonder gelişen kapak retraksiyonu hastalar için önemli patolojik ve kozmetik sorunlardan biri olmaktadır. Göz bulguları tiroid hastalığından bağımsız seyir gösterebilmekte, hasta ötiroid olsa bile göz bulguları şiddetli olabilmekte ve kapak cerrahilerinin sonuçları her zaman net olarak öngörülememektedir. Son zamanlarda artan estetik kaygı, hastalardaki tedavi arayışı, kapak retraksiyonuna sekonder açıkta kalma sonucunda oluşan göz kuruluğu gibi durumlar literatürde araştırmaların giderek artmasını sağlayan bir alan haline gelmiştir.

Strabismus ve blefarospazm başta olmak üzere oftalmolojide pek çok farklı kullanım alanı olan BoTA, ilk defa yaklaşık 50 yıl önce TO'dan kaynaklanan ÜGKR tedavisinde denenmiştir [157], [158]. Daha sonra 1994 yılında Biglan'ın iki hastada, 1997 yılında Özkan ve arkadaşlarının dört hastada, Graves ilişkili ÜGKR tedavisinde BoTA uygulayarak aldıkları tatmin edici sonuçları paylaştıkları yayınlarında olduğu gibi klinisyenlere cesaret veren sonuçlar bildirilmiştir [159], [160]. Bu çalışmalarda enjeksiyonlar cilt altına, daha önce Adams ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde; iğneyle üst orbita kenarının hemen altından girilip, iğne orbita tavanına paralel olarak ilerletilerek direk LPS üzerine -miyografi kontrolü olmaksızın- yapılmıştır [161]. İlk olarak 2002 yılında Uddin ve arkadaşları subkonjonktival enjeksiyonu tariflemiştir; bu metotta toksin tars üst sınırında palpebral konjonktivaya uygulanmıştır [132]. Cilt yoluyla tahmini uygulamaya göre subkonjonktival yaklaşımın görece daha doğru ve tekrarlanabilir olduğu ve Müller kasına ulaşabilen ilaç miktarının daha fazla olmasına bağlı olarak etkinliğin daha yüksek olacağı öne sürülmüştür. Ayrıca cilt yoluyla uygulamada LPS ile ortak kılıfı paylaşan süperior rektusta ve anatomik yakınlık sebebiyle orbital septum geçilmesi durumunda orbikülaris oküli kasında BoTA maruziyeti olabilir. Bunun sonucunda ortaya çıkabilen kalıcı oküler motilite problemleri, hipotropeya ve lagoftalmus gibi transkutanöz yolla enjeksiyonda sık bildirilen yan etkilerin subkonjonktival uygulamada görülmediği, prosedürün hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiştir [132], [162], [163]. Bizim kliniğimizde de daha etkin ve

güvenli olduğu düşünüldüğü için subkonjonktival enjeksiyon yöntemi tercih edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara uygulama bu metodla yapıldı. Hastalarda santral ve lateral olmak üzere iki bölgeye enjeksiyon uygulandı. Santral enjeksiyon bölgesi, pupil ışık reflesinin üst kapakta 12 hizasındaki hizası olarak belirlendi. Lateralde ise üst kapağın 1:3'lük temporal kısmı enjeksiyon bölgesi olarak belirlendi. Üst göz kapağında LPS'nin anatomik yerleşimi sebebiyle özellikle laterale ayrı bir enjeksiyon yapılması hedeflendi.

TO hastalarında, ÜGKR'nda uygulanacak BoTA dozu ile ilgili kesin bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Farklı çalışmalarda farklı yöntemler belirlenmiştir. Özkan ve arkadaşları, perkütan yolla hafif retraksiyonda 2,5 IU BoTA, orta-şiddetli retraksiyonda 5 IU ve şiddetli retraksiyonda 7,5 IU BoTA enjeksiyonu uygulamış ve BoTA ile kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar aldıklarını ifade etmişlerdir [160]. Ebner ve arkadaşları da subkutan 2.5 IU, 5 IU ve 10 IU BoTA enjeksiyonu sonrası 6 olgunun 5 gözünde amaçlanan ptozisin elde edildiğini bildirmişlerdir [164]. Morgenstern ve arkadaşları, 18 hastanın 27 gözünde enflamatuvar fazda 2,5-10 IU dozda BoTA'yı subkonjonktival yolla uygulamışlar ve MRD1'de 2,35 mm azalma ile genel olarak hedeflenen düzelmeyi sağlamışlardır [163]. Uddin ve arkadaşları, BoTA'nın başlangıç dozu 10 IU uygulanan bir hasta hariç, enjeksiyon başına 5 veya 7,5 IU BoTA kullanmışlar, önceki BoTA enjeksiyonlarına yeterli yanıt alınamayan hastalarda veya göz kapağı retraksiyonunun önceki dozlara bağlı olarak tekrarladığı durumlarda (1 ay sonra) BoTA'nın ileri tedavilerini uygulamışlardır [132]. Castañeda ve arkadaşlarının inflamatuvar fazda TO olanları dahil ettikleri çalışmalarında, üst göz kapağına baskın olmayan göze 5 IU (grup 1) ve 10 IU (grup 2) BoTA tek subkonjonktival dozda uygulamışlar. Her iki grupta da tedavi öncesi ve 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüş, ancak dozlar arasında fark izlenmemiştir [165]. Costa ve arkadaşları, TO'lu ÜGKR olan hastaları konjestif evre ve fibrotik evre olarak eşit iki gruba ayırmıştır. Toplamda 24 hastaya yalnızca bir göze 5 IU (0,1 ml) BoTA transkutanöz enjeksiyonu uygulanmıştır. İki grupta da tedavi sonucunda belirgin iyileşme görülmüş ancak tedavi yanıtının, fibrotik evredeki hastalarda konjestif evredeki hastalara göre önemli ölçüde daha uzun sürdüğü raporlanmıştır [166]. Shih ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroid ve stabil olan 15 hastanın 21 gözüne 5-6 IU BoTA, santral süperior tarsal sınırdan transkutanöz olarak levator aponevrozu ve Müller kasını hedef alan tek enjeksiyon şeklinde uygulanmış. Hastalardan biri hariç tüm hastalarda kapak aralığında büyük oranda azalma görülmüştür [167]. Traisk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda 0-2 mm retraksiyonda 2.5 IU, 2,5-3 mm retraksiyonda 5 IU ve 3,5 mm ve üzeri retraksiyonda 7,5 IU BoTA kullanımını önermiştir [168]. Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise BoTA enjeksiyonu yapılan inaktif evredeki 60 hastanın 71 gözü incelenmiş. BoTA, üst göz kapağının üst tarsal sınırının hemen üstüne, retraksiyon miktarına bağlı olarak bir algoritmaya göre 2-15 IU arasındaki dozlarda subkonjonktival olarak enjekte edilmiş. Karabulut ve arkadaşlarının geliştirdikleri algoritmaya göre; retraksiyon miktarı 3 mm'nin altında ise uygulanması gereken BoTA dozu retraksiyon miktarının 2 katı olmalıdır. Eğer retraksiyon miktarı 3 mm ve üzerinde ise uygulanması gereken doz retraksiyon miktarının 2 katına 1 IU daha eklenerek bulunmaktadır. Uygulamadan 10 gün sonraki kontrolde kalan retraksiyon miktarına göre yine sözü geçen algoritma ile doz belirlenerek ilave enjeksiyonlar yapılmıştır [169]. Araştırmacılar bu çalışma sonucuna göre inaktif hastalarda başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir [169]. Bizim çalışmamıza dahil edilen olgulara BoTA, LPS'nin santral ve lateral bölgeleri hedeflenerek en az 5 IU ve en çok 11 IU olacak şekilde uygulanmıştır. Orta-şiddetli evredeki hastalara kapak retraksiyonunun daha fazla olmasından dolayı daha yüksek dozda BoTA uygulandı. Hafif evredeki hastalarda santrale ortalama 3,19 IU ve laterale ortalama 3,67 IU BoTA uygulandı. Orta-şiddetli evredeki hastalarda santrale ortalama 4,03 IU ve laterale ortalama 4,58 IU BoTA uygulandı.

Kapak retraksiyonu ölçümü ve objektif değerlendirilmesi yapılan ve yapılacak olan çalışmalarda önemli bir kriterdir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde araştırmalardan elde edilecek olan sonuçların güvenilirliği açısından dikkatli değerlendirilmesi gereken bir parametredir. ÜGKR basitçe üst kapak kenarının limbus veya daha yukarısında bulunması olarak tanımlanmaktadır. Fakat üst kapak pozisyonunun etnik kökene göre ve bireyler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir, dolayısıyla bu tanımlama tüm popülasyonu

kapsamayabilir. ÜGKR miktarını belirlemede kullanılabilecek bir diğer ölçüt MRD1 olabilir. Ancak normal MRD1 değeri 3,5-5,5 mm aralığındadır ve yine bireyler arasında farklılık gösterir. Retraksiyon miktarını MRD1'e göre objektif olarak hesaplamak, hastanın her bir gözünün daha önceki normal MRD1 değerini bilmemiz halinde mümkün olabilir. Tek taraflı tutulum olan olgularda iki göz arasındaki MRD1 farkının 1 mm'den fazla olması ÜGKR lehine değerlendirilir [11]. Biz de çalışmamızda kapak retraksiyonu olan TO'lu hastalarda BoTA enjeksiyonuna yanıt ve etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Dahil edilen hastaların muayeneleri sonucunda oturur pozisyonda tam karşıya bakarken elde ettiğimiz NKA, MRD1, MRD2 ve TKA değerlerinin ölçümlerini değerlendirdik. BoTA etkinliği ve tedavi yanıtını değerlendirirken bu değeri referans aldık. Hastaların normal MRD1 değerlerini ve normal kapak pozisyonunu bilemediğimiz için EÖ değerlere göre karşılaştırmaları yaptık. Üst göz kapağının limbusun 1 mm altında olması bizim çalışma grubumuzda hedef olarak belirlendi. MRD1 değeri ise yaklaşık olarak 4 mm olarak hedeflendi. ÜGKR için yapılan BoTA enjeksiyonu sonuçlarında hafif ve orta-şiddetli evrelerdeki hastalarda en etkin cevap 2.hafta ve 1.ayda izlendi. EÖ'ne göre, 2.haftada ortalama 2.42 mm ve 1.ayda ortalama 2.08 mm azalma izlendi. Bunu takip eden 3.ay ve 6.ay sonuçlarında da ilaç etkinliğinin zamanla azalmasına rağmen EÖ'ne göre kapak aralığı değerleri anlamlı olarak düşük seyretti. ES 3. ay ve 6.aydaki kapak aralığı değerlerinin, ES 1.ay değerlerine göre anlamlı olarak arttığı izlendi. Bunun da BoTA etkinliğinin zamanla azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Literatürde MRD2 ile ilgili detaylı bir çalışma ve sonuçları bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda BoTA enjeksiyonu sonrası 1.ayda, EÖ'ne göre ortalama 0,56 mm azalma izlendi. LPS'daki retraktör etkinin ortadan kalkması sonucu hastalarda orbikülaris okülinin fonksiyonunun baskın hale geldiği ve buna sekonder olarak MRD2 ölçümlerinde anlamlı düşüklük ortaya çıktığı düşünüldü.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla NKA, SKA ve TKA ölçümlerinin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda NKA ve SKA

sonuçlarında hafif ve orta-şiddetli evrelerdeki hastalarda, en etkin ve anlamlı cevap 2.hafta ve 1.ayda görüldü. Hafif evre olan hastalarda EÖ'ne göre NKA değerleri, 2. haftada ortalama 1,85 mm ve 1.ayda ortalama 1,71 mm azalma gösterdi. Hafif evre grupta EÖ'ne göre SKA değerlerinde 2.hafta ortalama 2,33 mm ve 1.ayda ortalama 2,28 mm azalma gösterdi. Orta-şiddetli evre olan hastalarda EÖ'ne göre NKA değerleri, 2. haftada ortalama 2,13 mm ve 1.ayda ortalama 1,90 mm azalma gösterdi. Orta-şiddetli evre grupta EÖ'ne göre SKA değerlerinde 2.hafta ortalama 3,31 mm ve 1.ayda ortalama 2,87 mm azalma gösterdi. Bunu takip eden 3.ay ve 6.ay sonuçlarında da ilaç etkinliğinin zamanla azalmasına rağmen EÖ'ne göre kapak aralığı değerleri anlamlı olarak düşük seyretti. ES 3. ay ve 6.aydaki kapak aralığı değerlerinin, ES 1.ay değerlerine göre anlamlı olarak arttığı izlendi. Bunun da BoTA etkinliğinin zamanla azalmasına bağlı olduğu düşünüldü. Tüm evrelerdeki hastalarda TKA ölçümlerine bakıldığında yine en etkin ve anlamlı cevabın 2.hafta ve 1.ayda elde edildiği görüldü. ES 1.ay ve 3.ay ölçümleri arasında ise anlamlı fark görüldü. ES 3.ay TKA ölçümlerinde, ES 1.aya göre 1,03 mm artış izlendi. NKA ve SKA ölçümlerinde ES 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı fark görülmedi. Bu farkın temporalde LPS'nin yerleşimi sebebiyle retraksiyonun daha belirgin ortaya çıktığını düşündürmektedir.

ÜGKR'de uygulanan BoTA dozu ve etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Uddin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi edilen 16 kapaktan (11 hasta), yalnızca 4 kapakta (3 hasta), 12 ay veya daha uzun süre tek enjeksiyon BoTA (7,5 IU*2) ile limbusta veya daha aşağısında bir pozisyon elde edilmiştir. 5 kapağa (dört hasta) iki enjeksiyon uygulanmış ve 3 hastada limbusun altında kapak pozisyonu elde edilmiştir. 1 hasta sağ kapakta iki enjeksiyona ve sol kapakta üç enjeksiyona ihtiyaç duymuştur. Enjeksiyon sonucunda, kapak retraksiyonu sırasıyla 1,5 mm ve 3 mm oranında azalmıştır. 6 kapak (dört hasta) gerekli tatmin edici bir göz kapağı pozisyonu elde etmek ve bunu sürdürmek için dört enjeksiyona ihtiyaç duymuştur. Ayrıca 2 yıldan kısa süreli tiroid hastalığı öyküsü olanların tedaviye daha dirençli olduğunu ve sonucun ön görülmesinin daha zor olduğunu speküle etmişlerdir [132]. Boulos ve arkadaşlarının aktif dönem TO'lu 12 hastaya subkonjonktival BoTA enjeksiyonu

yaptıkları çalışmada ise tedavi yanıt oranı %77 bulunmuş; etkiyi devam ettirmek amacıyla hastaların %53'ünün 3 ayda bir enjeksiyona devam ettiği, %18'inin ise daha fazla enjeksiyona ihtiyaç duymadığı belirtilmiştir [170]. Bizim çalışmamızda ise 6 aylık takip verileri incelendiğinde hastalardan % 65'inde (34 gözde) BoTA etkinliğinin yeni bir müdahale gerektirmeyecek şekilde uygun kapak pozisyonunda devam ettiği tespit edildi. Bu hastaların % 67'si ötiroid grupta olanlardan oluşmaktaydı. 6.ay ölçümlerinde 13 gözde (% 25) etkinin tamamen geçmiş olduğu ve ek tedavi gerekliliği görüldü. 3.ay ölçümlerinde 4 gözde (% 7) tedavi öncesi ölçümlere ulaştığı ve tedavinin etkisini yitirdiği gözlemlendi. BoTA etkisinin 3. ve 6.ayda geçtiği hastalara bakıldığında anlamlı olarak distiroid grupta olduğu görüldü. Bu tedavi başarısının, BoTA enjeksiyonunun ötiroid olan hastalarda daha uzun süre etkinlik göstermesine bağlı olduğu düşünüldü.

Castaneda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inflamatuvar fazda TO'su olan hastaları iki gruba ayırarak farklı dozlarda subkonjonktival BoTA uygulamıştır. 4. haftada 15 hastada (%100) MRD1'de azalma görülmüştür. Grup 1 (5 IU BoTA uygulanan hastalar) için ortalama sonuç -1,75 mm (aralık -1 ila -2,5 mm) ve grup 2 (10 IU BoTA uygulanan hastalar) için -2 mm (aralık -1 ila -4 mm) idi. Her iki grupta da tedavi öncesi ve 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görüldü, ancak dozlar arasında fark izlenmemiştir [165]. Morgenstern ve arkadaşları subkonjonktival BoTA uygulaması sonrası aktif dönem hastaların %94'ünde MRD1'de azalma saptamıştır [163]. Karabulut ve arkadaşlarının ötiroidik ve inaktif dönem olgular üzerindeki araştırmasında ilk enjeksiyonda olguların %81,7'sinde hedef MRD1 değerine ulaşıldığını, yeterli yanıt oluşmayan 8 olguya (%11,2) yapılan enjeksiyonlar sonrası hastaların %92,9'unun elde edilen sonuçtan memnun olduğunu bildirmişlerdir [169].

Costa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tiroid hastalığının konjestif ve fibrotik fazındaki hastaları iki gruba ayırmışlar. Bu hastalara unilateral transkutanöz BoTA enjeksiyonu uygulayarak her iki gözün göz kapağı pozisyonu başlangıçta ve tedaviden sonraki 2 hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda bir mikrobilgisayara bağlı taşınabilir bir dijital video kamera kullanılarak videoya kaydedilmiştir. Hem tedavi edilen

gözde hem de karşı gözde üç göz kapağı parametresi (milimetre cinsinden): kapak aralığı yüksekliği (üst ve alt göz kapağı marjı arasındaki en geniş dikey nokta), üst göz kapağı marjı refleks mesafesi (MRD1), alt göz kapağı marjı refleks mesafesi (MRD2) ölçülmüştür. Kapak pozisyonu: KA, MRD1 ve kapak alanı ölçümü ile; kapak kontürü ise nazal ve temporal kapak alanı farkı ile değerlendirilmiştir. Hastalarda tatmin edici sonuçlar gözlenmiş olup fibrotik fazdaki hastalardaki BoTA etki süresi, konjestif fazdaki hastalara göre daha uzun seyir göstermiştir. Bununla beraber üst temporal ve nazal kapak alanı arasındaki farkın değişiminin iki grupta da benzer süreyle devam ettiği belirlenmiştir. Sonuçta BoTA etki süresinin konjestif grupta <3 ay, fibrotik grupta ise en az 3 ay olduğu; kapak kontürü üzerine olumlu etkinin ise her iki grupta benzer şekilde en az 3 ay olduğu bildirilmiştir. Bu duruma gerekçe olarak konjestif fazda artan dolaşımın ilaç absorpsiyonunu arttırmış olabileceği düşüncesini öne sürmüşlerdir [166]. Çalışmamızda daha önceki araştırmalarla benzer şekilde hastaların % 65'inde (34 gözde) ek tedaviye ihtiyaç kalmayacak şekilde olumlu sonuçlar elde edildi. Hafif evre vakaların % 57'sinde (12 gözde) ve orta-şiddetli evre vakaların % 70'inde (22 gözde) ES 6.ayda ek tedaviye ihtiyaç duymayacak şekilde başarılı sonuca ulaştığı görüldü. Orta-şiddetli evredeki hastaların kapak retraksiyonu miktarı hafif evredeki hastalara göre daha fazla olduğu için bu gruba daha fazla BoTA enjeksiyonu uygulandı. Tedavi etkinliğindeki farklılığa gerekçe olarak orta-şiddetli evre hastalarındaki uygulanan BoTA dozunun daha fazla olması düşünülebilir.

Hafif ve orta-şiddetli evre gruplarına bakıldığında EÖ ve ES 3.ay TFT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Hafif evredekilerin % 95,2'sinin (20 göz) 3.ay ötiroidi olduğu, orta-şiddetli evredekilerin % 32,3'ünün (10 göz) 3.ay hipertiroidi olduğu belirlendi. 3.ayda hipertiroidi olanların tamamının evresinin orta-şiddetli olduğu, 3.ayda ötiroid olanların ise ağırlıklı olarak evresinin hafif olduğu belirlendi. Hafif evre grubunda EÖ'ne göre % 42'sinin (9 göz) distiroid halden ötiroidiye geçtiği görüldü. Bu hastalarda BoTA tedavi etkinliğine bakıldığında 6.aydaki kapak aralığı değerlerinde % 66,6'sının (6 göz) ek tedaviye ihtiyaç duymayacak şekilde uygun kapak pozisyonuna sahip olduğu görüldü. Distiroid olan hastalarda ötiroidi haline geçene kadar uygun kapak

pozisyonunun sağlanması ve hastaların kozmetik açıdan da günlük hayatına daha kolay devam edebilmesi için ÜGKR tedavisinde BoTA uygulanması öncelikli olarak akılda bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda başlangıç muayenesinde lidlag varlığının, KAS'ın, sigara içme durumunun, hafif evre ve orta-şiddetli evre durumunun, RAI tedavisi varlığının, medikal tiroid tedavisinin, tiroidektomi olup olmamasının tedavi etki süresi ile anlamlı korelasyon göstermediği bulunmuştur. Ayrıca ES düzelme miktarıyla tiroid hastalığı süresi arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. TO'nun dinamik bir süreç olduğu düşünülürse tedavi başlangıcında veya süreç içerisinde devreye giren pek çok faktör uygulamanın başarısını ve etki süresini değiştirebilir. Altta yatan otoimmün tiroid hastalığına bağlantılı diğer sistemik faktörler de (otoantikör yükü, oksidatif stres gibi) tedavi başarısını ve etki süresini etkileyebilir.

Literatürde bildirilen tedavi başarı oranları ve etki sürelerinin birbirinden belirgin farklılıklar göstermesi de bu parametrelerin pek çok farklı belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir [99].

TO'da ÜGKR varlığında yapılan BoTA enjeksiyonu sonrasında etki mekanizması ve uygulama yapılan bölgeyle ilişkili çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Genelde bu komplikasyonlar geçicidir ve iyi tolere edilir. Bu komplikasyonlar arasında pitozis, hemoraji, ekimoz, ödem, diplopi gibi durumlar bulunabilir [132]. Göz çevresi BoTA uygulamaları sonrası, ajanın LPS kasına difüzyonu ile geçici pitozis gelişebileceği bilinmektedir (195). Tiroid ilişkili ÜGKR'de BoTA uygulamaları sonrası geçici pitozis, yüksek oranlarda olmasa da sıklıkla bildirilen yan etkilerdendir [166]. Bizim çalışmamızda da 5 olguda pitozis izlendi. 4 gözde lidlag bulunmamaktaydı. Lidlag olmayan gözlerde, pitozis yan etkisinin daha fazla görülmesi, bu gözlerde BoTA dozuna dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. 1 aylık takip sonuçlarında pitoziste gerileme izlendiği ve aksı kapatan pitoz görülmediği için takip önerildi. 1 olguda da ES döneminde cilt altı hemoraji izlendi. Takip önerilen hastada 1.ay kontrolünde hemorajinin tamamen gerilediği görüldü.

Göz kapağına transkutanöz yolla yapılan her türlü enjeksiyon ilacın tars ve levator aponevrozu arasına girerek, aponevrozun ayrışması sonucu aponevrotik pitoza yol açabileceği belirtilmiştir [12]. Ayrıca BoTA enjeksiyonu sonrası orbikülaris kası etkilenimine bağlı kapak retraksiyonunda artış ve lagofthalmus görülebilir [162]. Bunun dışında transkutanöz yolla yapılan BoTA enjeksiyonlarında ajanın LPS ile üst rektus ortak kılıfına geçişiyle inatçı hipotropya gelişme riski söz konusudur [171].

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasına retrospektif olmasından dolayı BoTA yapılmayan gözün EÖ ve sonrasındaki değerleri çalışmaya dahil edilememiştir. Hasta sayısının düşüklüğü de kısıtlılıklarından birisidir. Çalışmamızdaki tüm ölçümlerin ve BoTA enjeksiyonu uygulamalarının aynı ekip tarafından yapılması ise güçlü yönleridir.

Yaptığımız çalışma sonucunda optimal BoTA dozunu bulmayı ve BoTA enjeksiyonunda etkinlik süresine etki eden faktörleri saptamayı hedefledik. Daha fazla hasta üzerinde yapılacak prospektif randomize çalışmalarla optimal tedavi dozu, tedavi yanıtı ve tedavi süresine etki eden faktörlerin belirlenmesiyle, ÜGKR’de subkonjonktival BoTA tedavisinin klinik pratikte daha geniş kullanım alanı bulacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

- 1) Tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay MRD1 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay MRD1 değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. ES 3.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay MRD1 değerleri, ES 3.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 2) Tedavi süresine göre MRD2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ve 3.ay MRD2 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 3) Tedavi süresine göre SKA kapak aralığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay SKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta SKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay ve 6.ay SKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 4) Tedavi süresine göre NKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay ve 6.ay NKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

- 5) Tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, ES 1.ay ile ES 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay TKA değerleri, ES 3.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 6) Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre KAS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay KAS, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 7) Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre KAS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 1.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay KAS, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 8) Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay MRD1 değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta MRD1 değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 9) Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre MRD1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 1.ay MRD1 değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta MRD1 değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 3.ay MRD1 değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 10) Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre SKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında

anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay SKA değerleri, EÖ'ne göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay SKA değerleri, ES 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

11) Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre SKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay SKA değerleri, EÖ'ne göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay SKA değerleri, ES 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

12) Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre NKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay NKA değerleri, EÖ'ne göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta ve 1.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ve 1.ay NKA değerleri, ES 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

13) Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre NKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 1.ay ile EÖ, ES 3.ay ve 6.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 1.ay NKA değerleri, EÖ, ES 3.ay ve 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

14) Hafif evre olanlarda tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık tespit edildi. ES 1.ay ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 1.ay TKA değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 2.hafta ile EÖ ve ES 6.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 2.hafta TKA değerleri, EÖ ve ES 6.aya göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, EÖ ile ES 3.ay arasında anlamli farklılık tespit edildi. ES 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamli düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.

- 15) Orta-şiddetli evre olanlarda tedavi süresine göre TKA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. EÖ ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, EÖ'ne göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Aynı şekilde, ES 6.ay ile ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ES 2.hafta, 1.ay ve 3.ay TKA değerleri, ES 6.aya göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
- 16) Hafif evre ve orta-şiddetli evre ile TKA ve SKA yüksek çıkması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.
- 17) EÖ lidlag durumuna göre botoks lateral ve botoks santral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. EÖ lidlag durumu belirtilen özellikler açısından benzerdir.
- 18) Evrelere göre botoks lateral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Orta-şiddetli evre olanlarda botoks lateral değerleri, hafif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi.
- 19) Evrelere göre botoks santral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Orta-şiddetli evre olanlarda botoks santral değerleri, hafif olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi.
- 20) EÖ KAS'a göre botoks lateral ve botoks santral değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. EÖ KAS grupları belirtilen özellikler açısından benzerdir.
- 21) ES ölçülen TKA ve SKA değerlerinin, EÖ ölçülen TKA ve SKA değerlerine göre BoTA etkinlik süresinde, hafif ve orta evre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.
- 22) EÖ lidlag varlığı ile ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında hafif evre ve orta-şiddetli evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.
- 23) ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında sigara kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.
- 24) ES TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında ötiroid olma durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki

tespit edildi. ES 6.aydaki TKA değerlerinde, EÖ TKA değerlerine göre düşük olan hastaların ağırlıklı olarak ötiroid olduğu, 6.ayda BoTA etkisi geçen hastaların ise ağırlıklı olarak ötiroid olmadığı belirlendi.

25) ES SKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında ötiroid olma durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. ES 6.aydaki SKA değerlerinde, EÖ SKA değerlerine göre düşük olan hastaların ağırlıklı olarak ötiroid olduğu, 3.ay ve 6.ayda BoTA etkisi geçen hastaların ise ağırlıklı olarak ötiroid olmadığı belirlendi.

26) ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında RAİ tedavisi görme ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

27) ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında medikal tiroid tedavisiyle arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

28) ES SKA'da ve TKA'da BoTA etkinlik süresinin, EÖ'ndeki değerlere göre karşılaştırıldığında tiroid hastalık süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

29) Evre ile EÖ, ES 2.hafta, 1.ay ve 6.ay TFT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

30) Evre ile ES 3.ay TFT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Hafif gruptaki 20 kişinin (%95,2) 3.ay ötiroidi olduğu, orta-şiddetli gruptaki 10 kişinin (%32,3) 3.ay hipertitoidi olduğu belirlendi. 3.ayda hipertitoidi olanların tamamının evresinin orta-şiddetli olduğu, 3.ayda ötiroid olanların ise ağırlıklı olarak evresinin hafif olduğu belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Weiler, D.L., *Thyroid eye disease: a review*. Clin Exp Optom, 2017. **100**(1): p. 20-25.
2. Garrity, J.A. and R.S. Bahn, *Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(1): p. 147-153.
3. Khong, J.J., et al., *Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms*. Br J Ophthalmol, 2016. **100**(1): p. 142-50.
4. Hai, Y.P., et al., *Immunohistochemical analysis of human orbital tissue in Graves' orbitopathy*. J Endocrinol Invest, 2020. **43**(2): p. 123-137.
5. Marino, M., et al., *Serum antibodies against the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in Graves' disease and Graves' orbitopathy*. J Endocrinol Invest, 2019. **42**(4): p. 471-480.
6. Mourits, M.P., et al., *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*. Br J Ophthalmol, 1989. **73**(8): p. 639-44.
7. Bartalena, L., et al., *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy*. Eur J Endocrinol, 2021. **185**(4): p. G43-G67.
8. Bartalena, L., et al., *The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy*. Eur Thyroid J, 2016. **5**(1): p. 9-26.
9. Men, C.J., A.L. Kossler, and S.T. Wester, *Updates on the understanding and management of thyroid eye disease*. Ther Adv Ophthalmol, 2021. **13**: p. 25158414211027760.
10. El-Kaissi, S., A.G. Frauman, and J.R. Wall, *Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management*. Intern Med J, 2004. **34**(8): p. 482-91.
11. Cruz, A.A., et al., *Graves upper eyelid retraction*. Surv Ophthalmol, 2013. **58**(1): p. 63-76.
12. Chee, E. and S.P. Chee, *Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series*. Eye (Lond), 2008. **22**(2): p. 311-5.
13. Maden, A., *Oküloplastik Cerrahi*. 2021, İzmir Özden Ofset Matbaacılık.
14. Brar, V.S., *2021-2022 Basic and Clinical Science Course, Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2021: American Academy of Ophthalmology.
15. Gelişken O., O.H., *TOD Okuloplasti Aktif Uyeleri, Okuloplasti*. 1st Edition ed. 2003: Turk Oftalmoloji Dernegi.
16. Knize, D.M., *The superficial lateral canthal tendon: anatomic study and clinical application to lateral canthopexy*. Plast Reconstr Surg, 2002. **109**(3): p. 1149-57; discussion 1158-63.
17. Kakizaki, H., R. Malhotra, and D. Selva, *Upper eyelid anatomy: an update*. Ann Plast Surg, 2009. **63**(3): p. 336-43.
18. Sires, B.S., et al., *The color difference in orbital fat*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(6): p. 868-71.
19. Collin, J.R.O. and R.A.N. Welham, *A Manual of Systematic Eyelid Surgery*. 1989: Churchill Livingstone.

20. Collin, J.R., C. Beard, and I. Wood, *Experimental and clinical data on the insertion of the levator palpebrae superioris muscle*. Am J Ophthalmol, 1978. **85**(6): p. 792-801.
21. Tyers, A.G. and J.R.O. Collin, *Colour Atlas of Ophthalmic Plastic Surgery E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
22. Yanoff, M., J.S. Duker, and J.J. Augsburger, *Ophthalmology*. 2004: Mosby.
23. Salmon, J.F., *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 2020: Elsevier.
24. Herranz, R.M. and R.M.C. Herran, *Ocular Surface: Anatomy and Physiology, Disorders and Therapeutic Care*. 2012: CRC Press.
25. Kaufman, P.L., A. Alm, and F.H. Adler, *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*. 2003: Mosby.
26. Kanski, J.J., *Clinical ophthalmology : a systematic approach*. 3rd ed. 1994, Oxford: Butterworth-Heinemann.
27. Tsubota, K., et al., *Anatomy and Physiology of the Ocular Surface*. 2002. p. 3-15.
28. Kawai, K., et al., *Arterial anatomical features of the upper palpebra*. Plast Reconstr Surg, 2004. **113**(2): p. 479-84.
29. Levin, L.A., et al., *Adler's Physiology of the Eye: Expert Consult - Online and Print*. 2011: Elsevier Health Sciences.
30. Cher, I., *Ocular surface concepts: development and citation*. Ocul Surf, 2014. **12**(1): p. 10-3.
31. Gipson, I.K., *Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings*. Prog Retin Eye Res, 2016. **54**: p. 49-63.
32. Gipson, I.K., *The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(10): p. 4390; 4391-8.
33. Knop, E., et al., *The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease*. Dev Ophthalmol, 2010. **45**: p. 108-122.
34. Trattler, W.B., P.K. Kaiser, and N.J. Friedman, *Review of Ophthalmology E-Book: Expert Consult - Online and Print*. 2012: Elsevier Health Sciences.
35. Fini, M.E. and B.M. Stramer, *How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes*. Cornea, 2005. **24**(8 Suppl): p. S2-S11.
36. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1778-85.
37. Dua, H.S. and D.G. Said, *Clinical evidence of the pre-Descemet's layer (Dua's layer) in corneal pathology*. Eye (Lond), 2016. **30**(8): p. 1144-5.
38. Fitch, J.M., et al., *The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea*. J Cell Biol, 1990. **110**(4): p. 1457-68.
39. Thoft, R.A., *Role of the ocular surface in destructive corneal disease*. Trans Ophthalmol Soc U K (1962), 1978. **98**(3): p. 339-42.
40. Dua, H.S., et al., *Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland*. Curr Eye Res, 1994. **13**(1): p. 87-93.
41. Zierhut, M., et al., *Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film*. Trends Immunol, 2002. **23**(7): p. 333-5.
42. AYDIN O'DWYER P, A.A.Y., *Temel Göz Hastalıkları*. 3rd ed. 2001: Güneş Tıp Kitabevleri.
43. Ophthalmology, A.A.o., *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. 2007: American Academy of Ophthalmology.
44. Dilly, P.N., *Structure and function of the tear film*. Adv Exp Med Biol, 1994. **350**: p. 239-47.

45. Sridhar, M.S., *Anatomy of cornea and ocular surface*. Indian J Ophthalmol, 2018. **66**(2): p. 190-194.
46. Toda, I., H. Fujishima, and K. Tsubota, *Ocular fatigue is the major symptom of dry eye*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1993. **71**(3): p. 347-52.
47. Holland, E.J., M.J. Mannis, and W.B. Lee, *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film E-Book: Expert Consult - Online and Print*. 2013: Elsevier Health Sciences.
48. Tsubota, K., *Short Tear Film Breakup Time-Type Dry Eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(14): p. DES64-DES70.
49. Gilbard, J.P. and R.L. Farris, *Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1983. **61**(1): p. 108-16.
50. Park, J. and S. Baek, *Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients: The role of increased incomplete blinking and Meibomian gland loss*. Acta Ophthalmol, 2019. **97**(5): p. e800-e806.
51. Eckstein, A.K., et al., *Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies*. Acta Ophthalmol Scand, 2004. **82**(3 Pt 1): p. 291-7.
52. Kim, Y.S., et al., *Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy*. Can J Ophthalmol, 2015. **50**(4): p. 278-82.
53. Bruscolini, A., et al., *Dry Eye Syndrome in Non-Exophthalmic Graves' Disease*. Semin Ophthalmol, 2015. **30**(5-6): p. 372-6.
54. Gupta, A., P.B. Sadeghi, and E.K. Akpek, *Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(5): p. 919-23.
55. Perros, P. and P. Kendall-Taylor, *Natural history of thyroid eye disease*. Thyroid, 1998. **8**(5): p. 423-5.
56. Ing, E.B., et al., *Nomenclature: thyroid-associated orbitopathy, Graves ophthalmopathy, or thyroid eye disease?* Can J Ophthalmol, 2021. **56**(1): p. e22-e24.
57. Khoo, T.K. and R.S. Bahn, *Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies*. Thyroid, 2007. **17**(10): p. 1013-8.
58. Konishi, J., M.M. Herman, and J.P. Kriss, *Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane*. Endocrinology, 1974. **95**(2): p. 434-46.
59. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(3): p. 273-85.
60. Bartalena, L., et al., *Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 615993.
61. Wiersinga, W.M. and G.J. Kahaly, *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*. 2017: Karger.
62. Krassas, G.E., M. Segni, and W.M. Wiersinga, *Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(4): p. 515-21.
63. Lazarus, J.H., *Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 273-9.
64. Wiersinga, W.M., et al., *Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease*. J Endocrinol Invest, 1988. **11**(8): p. 615-9.

65. Bartley, G.B., *The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1994. **92**: p. 477-588.
66. Tanda, M.L., et al., *Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. 1443-9.
67. Perros, P., et al., *Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic*. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **38**(4): p. 367-72.
68. Marino, M., et al., *Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease*. J Endocrinol Invest, 2015. **38**(3): p. 283-94.
69. Weetman, A.P., *Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms*. Nat Rev Endocrinol, 2010. **6**(6): p. 311-8.
70. Tellez, M., J. Cooper, and C. Edmonds, *Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin*. Clin Endocrinol (Oxf), 1992. **36**(3): p. 291-4.
71. Takakura, A., et al., *Predicting the Development of Orbitopathy in Graves Thyroidopathy Patients: The Potential Role of TSI Testing*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2015. **31**(5): p. 369-72.
72. Stein, J.D., et al., *Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(3): p. 290-6.
73. Tomer, Y., *Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics*. Annu Rev Pathol, 2014. **9**: p. 147-56.
74. Bartalena, L., *Prevention of Graves' ophthalmopathy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 371-9.
75. Wiersinga, W.M., *Smoking and thyroid*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(2): p. 145-51.
76. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, *Smoking and risk of Graves' disease*. JAMA, 1993. **269**(4): p. 479-82.
77. Bartalena, L., et al., *More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy*. J Endocrinol Invest, 1989. **12**(10): p. 733-7.
78. Pfeilschifter, J. and R. Ziegler, *Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(4): p. 477-81.
79. Traisk, F., et al., *Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3700-7.
80. Bartalena, L. and M.L. Tanda, *Clinical practice. Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 2009. **360**(10): p. 994-1001.
81. Smith, T.J. and L. Hegedus, *Graves' Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(16): p. 1552-1565.
82. Diana, T., K.A. Ponto, and G.J. Kahaly, *Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy*. J Endocrinol Invest, 2021. **44**(4): p. 703-712.
83. Nicoli, F., et al., *Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy*. J Endocrinol Invest, 2021. **44**(3): p. 581-585.
84. Gerding, M.N., et al., *Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(3): p. 267-71.

85. Marcocci, C., et al., *Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh), 1989. **120**(4): p. 473-8.
86. Wiersinga, W.M. and L. Bartalena, *Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2002. **12**(10): p. 855-60.
87. Lai, A., et al., *Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1333-7.
88. Rosetti, S., et al., *Oral steroid prophylaxis for Graves' orbitopathy after radioactive iodine treatment for Graves' disease is not only effective, but also safe*. J Endocrinol Invest, 2020. **43**(3): p. 381-383.
89. Marcocci, C., et al., *Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy*. N Engl J Med, 2011. **364**(20): p. 1920-31.
90. Eckstein, A.K., et al., *Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3464-70.
91. Khoo, D.H., et al., *The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy*. Thyroid, 1999. **9**(12): p. 1175-80.
92. Laurberg, P., et al., *TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(1): p. 69-75.
93. Lanzolla, G., et al., *Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study*. J Endocrinol Invest, 2018. **41**(12): p. 1417-1423.
94. Han, S., et al., *CTLA4 polymorphisms and ophthalmopathy in Graves' disease patients: association study and meta-analysis*. Hum Immunol, 2006. **67**(8): p. 618-26.
95. Tomer, Y., *Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future*. Thyroid, 2010. **20**(7): p. 715-25.
96. Prabhakar, B.S., R.S. Bahn, and T.J. Smith, *Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy*. Endocr Rev, 2003. **24**(6): p. 802-35.
97. Wang, Y., et al., *Thyroid Orbitopathy*. Int Ophthalmol Clin, 2018. **58**(2): p. 137-179.
98. Shan, S.J. and R.S. Douglas, *The pathophysiology of thyroid eye disease*. J Neuroophthalmol, 2014. **34**(2): p. 177-85.
99. ÖZYÜREK, E.B.A., *Tiroid orbitopatiye bağlı üst göz kapağı retraksiyonunda triamsinolon asetonid ve botulinum toksin enjeksiyonu klinik sonuçlarının optik disk ve koroid mikrovaskülerizasyonu ve oküler yüzey üzerine etkilerinin karşılaştırılması*, in *Göz Hastalıkları*. 2022, Sağlık Bilimleri Üniversitesi: Ulusal Tez Merkezi. p. 145.
100. McKenzie, J.M., M. Zakarija, and A. Sato, *Humoral immunity in Graves' disease*. Clin Endocrinol Metab, 1978. **7**(1): p. 31-45.
101. Pritchard, J., et al., *Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway*. J Immunol, 2003. **170**(12): p. 6348-54.

102. Tsui, S., et al., *Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease*. J Immunol, 2008. **181**(6): p. 4397-405.
103. Smith, T.J. and N. Hoa, *Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 5076-80.
104. Kodama, K., et al., *Demonstration of a circulating autoantibody against a soluble eye-muscle antigen in Graves' ophthalmopathy*. Lancet, 1982. **2**(8312): p. 1353-6.
105. Hiromatsu, Y., et al., *Significance of anti-eye muscle antibody in patients with thyroid-associated ophthalmopathy by quantitative western blot*. Autoimmunity, 1992. **14**(1): p. 9-16.
106. Hiromatsu, Y., et al., *Significance of cytotoxic eye muscle antibodies in patients with thyroid-associated ophthalmopathy*. Autoimmunity, 1990. **5**(3): p. 205-13.
107. Kiljanski, J.I., et al., *Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder?* J Endocrinol Invest, 1997. **20**(10): p. 585-91.
108. Sahli, E. and K. Gunduz, *Thyroid-associated Ophthalmopathy*. Turk J Ophthalmol, 2017. **47**(2): p. 94-105.
109. Fung, S., R. Malhotra, and D. Selva, *Thyroid orbitopathy*. Aust Fam Physician, 2003. **32**(8): p. 615-20.
110. Day, R.M., *Ocular Manifestations of Thyroid Disease: Current Concepts*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1959. **57**: p. 572-601.
111. Sarver, B.L. and A.M. Putterman, *Margin limbal distance to determine amount of levator resection*. Arch Ophthalmol, 1985. **103**(3): p. 354-6.
112. Frueh, B.R., *Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1984. **82**: p. 492-598.
113. van den Bosch, W.A., I. Leenders, and P. Mulder, *Topographic anatomy of the eyelids, and the effects of sex and age*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 347-52.
114. Gaddipati, R.V. and D.R. Meyer, *Eyelid retraction, lid lag, lagophthalmos, and von Graefe's sign quantifying the eyelid features of Graves' ophthalmopathy*. Ophthalmology, 2008. **115**(6): p. 1083-8.
115. Ribeiro, S.F., et al., *Graves Lower Eyelid Retraction*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2016. **32**(3): p. 161-9.
116. Waller, R.R., *Eyelid malpositions in Graves' ophthalmopathy*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1982. **80**: p. 855-930.
117. Cruz, A.A., P.M. Akaishi, and R.P. Coelho, *Quantitative comparison between upper eyelid retraction induced voluntarily and by Graves orbitopathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2003. **19**(3): p. 212-5.
118. Harrison, A.R. and L.K. McLoon, *Effect of hyperthyroidism on the orbicularis oculi muscle in rabbits*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2002. **18**(4): p. 289-94.
119. Inoue, Y., et al., *Sagittal magnetic resonance imaging of dysthyroid ophthalmopathy*. Eur J Ophthalmol, 1993. **3**(1): p. 31-6.
120. Grove, A.S., Jr., *Upper eyelid retraction and Graves' disease*. Ophthalmology, 1981. **88**(6): p. 499-506.
121. Lemke, B.N., *Anatomic considerations in upper eyelid retraction*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 1991. **7**(3): p. 158-66.

122. Sabermoghaddam, A., et al., *Optic nerve head optical coherence tomography angiography findings in patients with thyroid eye disease: a case-control study*. Thyroid Res, 2022. **15**(1): p. 17.
123. Bartalena, L., A. Pinchera, and C. Marcocci, *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocr Rev, 2000. **21**(2): p. 168-99.
124. Werner, S.C., *Classification of the eye changes of Grave's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1969. **29**(7): p. 982-4.
125. Dickinson, A.J. and P. Perros, *Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(3): p. 283-303.
126. Mourits, M.P., et al., *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **47**(1): p. 9-14.
127. Dolman, P.J. and J. Rootman, *VISA Classification for Graves orbitopathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2006. **22**(5): p. 319-24.
128. Terwee, C.B., et al., *Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(2): p. 145-55.
129. Kahaly, G.J., *Imaging in thyroid-associated orbitopathy*. Eur J Endocrinol, 2001. **145**(2): p. 107-18.
130. Muller-Forell, W. and G.J. Kahaly, *Neuroimaging of Graves' orbitopathy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 259-71.
131. Vogel, R., et al., *Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena)*. Am J Ophthalmol, 2010. **149**(4): p. 594-601.
132. Uddin, J.M. and P.D. Davies, *Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection*. Ophthalmology, 2002. **109**(6): p. 1183-7.
133. Kahaly, G.J., et al., *High Titers of Thyrotropin Receptor Antibodies Are Associated With Orbitopathy in Patients With Graves Disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(7): p. 2561-2568.
134. Bartalena, L., et al., *Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy*. Ann Intern Med, 1998. **129**(8): p. 632-5.
135. Matheis, N., et al., *Proteomics of Orbital Tissue in Thyroid-Associated Orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(12): p. E1523-30.
136. Bartalena, L., et al., *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 1998. **338**(2): p. 73-8.
137. Perros, P., et al., *A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(9): p. 5321-3.
138. Vannucchi, G., et al., *Prevention of Orbitopathy by Oral or Intravenous Steroid Prophylaxis in Short Duration Graves' Disease Patients Undergoing Radioiodine Ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study*. Thyroid, 2019. **29**(12): p. 1828-1833.
139. Lanzolla, G., et al., *Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 933.
140. Bartley, G.B., *Rundle and his curve*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(3): p. 356-8.

141. Negro, R., et al., *A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy*. Eur Thyroid J, 2019. **8**(1): p. 7-15.
142. Gay, A.J. and M.A. Wolkstein, *Topical guanethidine therapy for endocrine lid retraction*. Arch Ophthalmol, 1966. **76**(3): p. 364-7.
143. Mancini, R., N.M. Khadavi, and R.A. Goldberg, *Nonsurgical management of upper eyelid margin asymmetry using hyaluronic acid gel filler*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2011. **27**(1): p. 1-3.
144. Ginsberg, J., *Diagnosis and management of Graves' disease*. CMAJ, 2003. **168**(5): p. 575-85.
145. Wakelkamp, I.M., et al., *Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(3): p. 323-8.
146. Mourits, M.P., et al., *Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome?* Br J Ophthalmol, 1990. **74**(8): p. 481-3.
147. Putterman, A.M., *Thyroid ophthalmopathy: surgical management*. Curr Ther Endocrinol Metab, 1997. **6**: p. 85-90.
148. Burch, H.B. and L. Wartofsky, *Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management*. Endocr Rev, 1993. **14**(6): p. 747-93.
149. Carruthers, A., K. Kiene, and J. Carruthers, *Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(5 Pt 1): p. 788-97.
150. Callaway, J.E., J.C. Arezzo, and A.J. Grethlein, *Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology*. Dis Mon, 2002. **48**(5): p. 367-83.
151. Scott, A.B., *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery*. Ophthalmology, 1980. **87**(10): p. 1044-9.
152. de Maio, M., *Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autonomic disorders*. Expert Opin Biol Ther, 2008. **8**(6): p. 791-8.
153. Huang, L., et al., *Safety of onabotulinum toxin a injection to the central upper eyelid and eyebrow regions*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2014. **30**(5): p. 377-80.
154. Czyz, C.N., et al., *Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(1): p. 173-177 e2.
155. Ababneh, O.H., A. Cetinkaya, and D.R. Kulwin, *Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm*. Clin Exp Ophthalmol, 2014. **42**(3): p. 254-61.
156. M.D, M.T. *Botulinum Toxin Use In Oculoplastics*. 2023 [cited 2023; Available from: https://eyewiki.aao.org/Botulinum_Toxin_Use_In_Oculoplastics].
157. Scott, A.B., A. Rosenbaum, and C.C. Collins, *Pharmacologic weakening of extraocular muscles*. Invest Ophthalmol, 1973. **12**(12): p. 924-7.
158. Scott, A.B., *Injection treatment of endocrine orbital myopathy*. Doc Ophthalmol, 1984. **58**(1): p. 141-5.
159. Biglan, A.W., *Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin*. Ophthalmic Surg, 1994. **25**(3): p. 186-8.
160. Ozkan, S.B., et al., *Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction*. Ophthalmologica, 1997. **211**(6): p. 387-90.
161. Adams, G.G., C.M. Kirkness, and J.P. Lee, *Botulinum toxin A induced protective ptosis*. Eye (Lond), 1987. **1** (Pt 5): p. 603-8.

162. Karabulut ÖZtÜRK, G., et al., *Tiroid oftalmopatiye bağlı üst kapak retraksiyonunun subkonjunktival botulinum toksin a enjeksiyonu ile tedavisi*. MN Oftalmoloji, 2013. **20**(4): p. 272-278.
163. Morgenstern, K.E., et al., *Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2004. **20**(3): p. 181-5.
164. Ebner, R., *Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy*. J Clin Neuroophthalmol, 1993. **13**(4): p. 258-61.
165. Nava Castaneda, A., et al., *[Management of upper eyelid retraction associated with dysthyroid orbitopathy during the acute inflammatory phase with botulinum toxin type A]*. J Fr Ophtalmol, 2017. **40**(4): p. 279-284.
166. Costa, P.G., et al., *Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage*. Eye (Lond), 2009. **23**(4): p. 767-73.
167. Shih, M.J., S.L. Liao, and H.Y. Lu, *A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction*. Eye (Lond), 2004. **18**(5): p. 466-9.
168. Traisk, F. and L. Tallstedt, *Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction--a pilot study*. Acta Ophthalmol Scand, 2001. **79**(6): p. 585-8.
169. Ozturk Karabulut, G., et al., *An algorithm for Botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: Long-term results*. Orbit, 2021. **40**(3): p. 268.
170. Boulos, P.R., et al., *Botulinum toxin type A treatment of upper eyelid retraction in active inflammatory Graves' ophthalmopathy*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2004. **45**(13): p. 263-263.
171. Heyworth, P.L. and J.P. Lee, *Persisting hypotropias following protective ptosis induced by botulinum neurotoxin*. Eye (Lond), 1994. **8 (Pt 5)**: p. 511-5.