



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**TİROİD ORBİTOPATİ TANISINDA MRG İLE DİFÜZYON
AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLÜME ve STIR BULGULARININ
YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sima Evliyaoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

TİROİD ORBİTOPATİ TANISINDA MRG İLE DİFÜZYON
AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLÜME ve STIR BULGULARININ
YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sima Evliyaoğlu

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Aslıhan Semiz Oysu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Radyoloji Kliniği bünyesinde geçirdiğim asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Yaşar BÜKTE'ye, asistanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım her konuda bilimsel ve manevi desteğini, katkısını gördüğüm ve danışmanım olarak bu tez çalışmasının oluşturulmasında katkıları bulunan değerli hocam Doç. Dr. Aslıhan SEMİZ OYSU'ya, tezimi yazarken bana destek olan eşim Uzm. Dr. Ferhat Evliyaoğlu'na ve Endokrin ve Metabolizma Kliniği'nden destek aldığım Doç. Dr. Mazhar Müslüm Tuna'ya, beraber çalıştığım ve kendilerinden çok şeyler öğrendiğim kliniğimizin tüm değerli uzman doktorlarına, radyoloji kliniğinde beraber çalıştığımız başta Cengiz Han CAVLI olmak üzere tüm teknisyen, tekniker arkadaşlarıma ve başta Hatun Özdemir TOPAL olmak üzere tüm sekreter arkadaşlarıma, tüm asistanlık eğitimim boyunca kardeşçe, dostça çalıştığım, iş ortamımı ve sosyal yaşantımı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her alanında desteğini esirgemeyen kıymetli eşime, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, bana her türlü desteği veren başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ ve YÖNTEMLER	18
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

US	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (diffusion weighted imaging)
BT	: Bilgisayarlı tomograf
RF	: Radyofrekans
D	: Dokunun difüzyon katsayısı
ADC	: Görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient)
ROI	: Region of interest
Sİ	: Sinyal İntensitesi
SİO	: Sinyal İntensite Oranı
EAA	: Eğri altında kalan alan
CI	: Confidence Interval (Güven aralığı)
Ort.	: Ortalama
TO	: Tiroid orbitopati
EOK	: Ekstraoküler kas
SRKG	: Süperior rektus kas grubu
İR	: İnférieur rektus
LR	: Lateral rektus
MR	: Medial rektus
KS	: Kraniyel sinir
İZÇ	: İnterzigomatik çizgi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: NOSPECS Sınıflandırması.....	9
Tablo 2: Klinik aktivite skoru.....	10
Tablo 3: "European Group On Graves Orbitopathy" çalışma grubunun hastalık ciddiyeti sınıflandırması.....	11
Tablo 4: Hastalara uygulanan MRG protokolünde alınan sekansların parametreleri.....	19
Tablo 5: Gruplarda ekstraoküler kas kalınlık ölçüm parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri.....	27
Tablo 6: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile ekstaroküler kas kalınlık ölçüm parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	28
Tablo 7: Gruplarda Hertel indeksi, glob posterior uzunluk ve orbital yağ doku kalınlık ölçüm parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri....	29
Tablo 8: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	29
Tablo 9: Gruplarda II. KS tortiözite parametrelerinin dağılımı.....	30
Tablo 10: Hasta grubunda II. KS tortiözite varlığına göre KAS skoru ve NOSPECS parametrelerinin değerlendirilmesi.....	30

Tablo 11: Gruplarda STIR SIO min-max ve ortalama, standart sapma değerleri....31

Tablo 12: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile STIR SIO parametrelerini

arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....32

Tablo 13: Gruplarda ADC min-max ve ortalama, standart sapma değerleri.....33

Tablo 14: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile ADC (mm²/sn) parametreleri

arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....33

Tablo 15: Hasta grubunda kas skoru ve nospecs skoru ile çalışma parametreleri

arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....35

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Aktif TO lu bir hastanın Koronel STIR MR görüntüsü.....	14
Resim 2: Graves orbitapiteli bir hastanın T1 ağırlıklı MR görüntülemesi.....	15
Resim 3: TO hastasında sagittal T2A kesitinde SRKG, İR kas kalınlık ölçümleri....	20
Resim 4: TO hastasında aksiyal T1A kesitinde MR ve LR kas kalınlık ölçümleri....	20
Resim 5: TO hastasında aksiyal T2A kesitinde hertel indeksi ve glob posterior kesim uzunluk ölçümü.....	21
Resim 6: TO hastasında aksiyal T1A kesitinde orbital yağ doku kalınlık ölçümü....	22
Resim 7: TO hastasında koronal STIR sekansında retrobulber yağ dok Sİ ölçümü...23	
Resim 8: TO'da koronal STIR sekansında EOK ve temporal kas Sİ ölçümü.....	23
Resim 9: TO hastasında ADC haritasında LR kasında ADC ölçümü.....	24
Resim 10: TO hastasında ADC haritasında retrobulber yağ dokuya yerleştirilen yuvarlak ROI ile ADC ölçümü.....	24
Resim 11: TO hastasında ADC haritasında MR kasına yerleştirilen yuvarlak ROI ile ADC ölçümü.....	25
Resim 12: TO'da sagittal T2A kesitinde II. KS tortiözite Değerlendirmesi.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Rundle eğrisi hastalığın progresyonunun zamanla değişimini 8

Şekil 2: Hastalık tanısında MR ADC ölçümleri için ROC eğrisi.....34

Şekil 3: Hastalık tanısında LR ADC ölçümleri için ROC eğrisi.....35



ÖZET

Amaç: Manyetik rezonans görüntüleme detaylı morfolojik bulgular sağlayarak TO tanısına yardımcı olabilir ancak klinik aktivite ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Bu çalışmada erken evre TO'lu hastalarda orbitopati tanısının konvansiyonel MRG ile saptanabilirliğini, STIR sekansı ve ADC ölçümleri ile klinik tablo arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza göz hastalıkları kliniği ve endokrinoloji kliniği tarafından takipli tiroid orbitopati tanısı almış, 29-65 yaş aralığında olan 26 hastanın 52 gözü dahil edilmiştir. Tüm hastaların ekstraoküler kasları, orbital yağ dokuları ve lakrimal bezi, konvansiyonel MRG, ADC ve STIR ile değerlendirildi. Hastalar bir oftalmolog tarafından klinik olarak değerlendirilmiş olup KAS (klinik aktivite skoru) ve NOSPECS skoru belirlenmiştir.

Bulgular: Konvansiyonel MRG sekanslarında ekstraoküler kas kalınlık ölçümleri yapılmış olup hasta grubunun inferior rektus medial rektus, superior rektus kas grubu ve lateral rektus kas kalınlık ölçüm değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). KAS ile medial rektus, hariç diğer EOK'lar arasında kas kalınlık ölçüm parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). NOSPECS ile ise tüm kas grupları arasında kas kalınlık ölçüm parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Hasta grubunun Hertel indeksi, globposterior AP uzunluk ve orbital yağ ölçüm değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubu ve kontrol grubu arasında IR, MR, SRKG, LR, lakrimal bez ve retroorbital yağ STIR SIO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubunun MR ve LR kas ADC değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında retroorbital yağ ve lakrimal bez ADC değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). KAS ve NOSPECS ile, MR, LR, retroorbital yağ, lakrimal bez ADC değerleri ve IR, MR, SRKG, LR, retroorbital yağ STIR SIO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Konvansiyonel MRG erken evre TO tanısında faydalı bilgiler sağlamannn yanısıra hastalığın klinik aktivitesi ile ilgili bilgiler vermektedir. STIR sekansı ve ADC ölçümleri ise erken evre TO tanısında yardımcı veriler sağlamakta olup hastalığın klinik aktivitesi ile ilgili bilgi sağlamakta yetersiz bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: DAG, MRG, STIR, Tiroid orbitapati



ABSTRACT

Aim: Magnetic resonance imaging provides detailed morphological finding which can help in the diagnosis of thyroid orbitopathy but its relation with clinical activity has not been determined clearly. In this study, it was aimed to evaluate the diagnosis of orbitopathy in patients with early stage thyroid orbitopathy by conventional MRI, the relationship between STIR sequence and ADC measurements with clinical

Material and Methods: The study included 52 eyes of 26 patients aged 29-65 years who were diagnosed with thyroid orbitopathy followed by the ophthalmology clinic and endocrinology clinic. Extraocular muscles, orbital fat tissues and lacrimal glands of all patients, were evaluated with conventional MRI, ADC, and STIR. Patients were evaluated by an ophthalmologist and Clinical Activity and NOSPECS scores were determined.

Results: Extraocular muscle thickness measurements were done in conventional MRI sequence and inferior rectus, medial rectus, superior rectus muscle group and lateral rectus muscle thickness parameters were significantly higher in patients group than control group ($p<0.05$). There were statistically significant relation with CAS and muscle thickness parameters with all extraocular muscles except medial rectus ($p<0.05$). There was a statistically significant relation with NOSPECS and muscle thickness parameters with all extraocular muscles ($p<0.05$). Hertel index, AP distance, and orbital fat measurement values were significantly higher in patients group in comparison to control group ($p<0.05$). There was a statistically significant difference in IR, MR, SRMG, LR, lacrimal gland and retroorbital fat tissue STIR SIO parameters in patients group in comparison to control group ($p<0.05$). MR and LR muscle ADC parameters of patients group were statistically higher in comparison to the control group ($p<0.05$). There was no statically significant difference in ADC values of retroorbital fat and lacrimal gland between patients and control groups ($p>0.05$). There was no statistical difference between CAS and NOSPECS parameters and ADC values of MR, LR, retroorbital fat tissue, lacrimal gland ($p>0.05$). There was also no statistical difference between CAS and NOSPECS parameters and STIR SIO values of IR, MR, SRMG, LR and retroorbital fat tissue ($p>0.05$).

Conclusion: Conventional MRI provides useful information in the diagnosis of TO at early stage and provides information on the clinical activity of the disease. STIR sequence and ADC measurements provide sufficient data in the diagnosis of early stages of TO and it was found to be insufficient to provide information about the clinical activity of the disease.

Keywords: DWI, MRI, STIR and Thyroid orbitopathy



GİRİŞ

Tiroid orbitopati (TO), sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğuyla birlikte bulunan bir göz hastalığı tablosudur ve Graves hastalığının en sık görülen ekstratiroidal tutulumudur. Graves hastalığı, hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

Tiroid orbitopati, en sık görülen orbita patolojilerinden olup, bilateral proptozisin %85'inden, tek taraflı proptozisin ise %15-30'undan sorumludur (1). Graves hastalığının insidansı kadınlarda 16/100 000, erkeklerde 3/100 000'tür. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4/1 olup, sıklıkla 40-50 yaşlarında görülmektedir. Erkeklerde yaş ile birlikte hastalığın seyri ağırlaşabilmekte ve kadınlara göre daha ağır seyredebilmektedir (2). Genetik yatkınlık, yaş ve cinsiyet önlenemeyen risk faktörleriyken, tiroid disfonksiyonu ve sigara önlenebilir risk faktörleridir.

TO tanı ve tedavi takibinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi önemli yere sahiptir. Ultrasonun düşük maliyetli olması, kısa sürede yapılabilmesi ve radyasyon riski taşıması avantajlarından, ancak arka orbitanın görüntülenmesindeki düşük güvenilirlik, BT ve MRG'ye göre komşu yapıların ayırımındaki yetersizlik ultrasonografinin kullanımını sınırlayan faktörlerdir. BT ve MRG ile ekstraoküler kaslardaki kalınlaşma, proptozis derecesi ve orbita apeksinin değerlendirilmesi mümkündür. BT, MRG ile kıyaslandığında daha hızlı, daha kolay, daha ucuz bir tekniktir, fakat hastalığın aktivitesinin değerlendirememesi dolayısıyla tedavi planlamasında kullanılamaması ve optik sinir değerlendirmesinin zayıf olması gibi dezavantajları vardır. MRG yüksek uzaysal doku çözünürlüğü ile elde edilen mükemmel yumuşak doku kontrastı sayesinde TO görüntülenmesinde oldukça faydalıdır. İyonizan radyasyon içermemesi önemli bir avantaj olup takipte tekrarlanabilir bir yöntemdir. Konvansiyonel MRG orbita yapılarını değerlendirmek ve kasların kalınlığını ölçmek için iyi bir kontrast çözünürlüğü sağlar. STIR sekansında dokudaki patolojik değişikliklerin neden olduğu T2 relaksasyon zamanındaki artışa bağlı artan sinyal yoğunluğu hastalığın enflamatuar aktivitesi ile ilgili bilgiler vererek hastalık seyri hakkında yardımcı veriler sunar. DAG suyun hücresel düzeyde mikroskobik hareketi ile ilgili nitel ve nicel bilgiler sağlayarak mikroyapısal değişiklikleri noninvaziv olarak ortaya koymaya yardımcı olur.

Bu çalışmada erken evre tiroid orbitapati tanılı hastalarda konvansiyonel MRG, ADC ölçümleri ve STIR sekansı ile ekstraokuler kasların ve orbital yumuşak dokunun görüntüleme bulgularının tanıdaki yerini, elde edilen bulgular ile hastalığın klinik aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tiroid orbitopati (TO), tiroid bezinin irregüler aktivitesi ile karakterize, sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Tiroid bezinin otoimmün hiperaktivitesi literatürde Graves Hastalığı olarakta bilinmektedir.GH; hipertiroidi, diffüz guatr, infiltratif oftalmopati ve dermopati ile seyreden etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (3). Graves hastalığının en yaygın tiroid dışı tutulumu Graves orbitopatidir. (4). Bu durum tiroid ile ilişkili orbitapati veya Graves orbitapati olarak adlandırılmaktadır.

Graves hastalığı otoimmün bir durum olup, oto-antibadiler tiroid bezini uyarıcı hormon reseptörlerine karşı (TSH-R) oluşmaktadır (5). Oto-antibadilerin oluşması sonrası hipertiroidizme ek olarak, orbita bulgusunda görülebilmektedir ve bu durum tiroid ile ilişkili orbitapati (TO) veya Graves orbitapati (GO) olarak adlandırılmaktadır (6). Orbitopati Gravesli hastaların yaklaşık olarak %10-50'sinde klinik olarak görülmektedir ancak bu oran, görüntüleme teknikleri kullanıldığında yaklaşık %100'e yaklaşmaktadır. Klinik olarak orbitopati bulgusu olmayan hastaların ise yaklaşık olarak %40'ında ileride TO gelişir (7). Hastalarda her zaman yüksek tiroid hormon seviyeleri görülmemektedir. TO'su olan hastaların %20'si ötiroiddir ve bu durum 'Oftalmik Graves' olarak isimlendirilir. Biyokimyasal ve klinik olarak ötiroid hastalarda graves orbitopatisinin bulunmasına denir(8).TO'nun en önemli patolojik bulguları glikoaminoglikan (GAG) birikimi, ekstraokuler kaslarda fibrozis ve orbitada adiopojesisidir (9).

TO'da orbita inflamasyonu nedeniyle yumuşak dokuda biriken GAG'lar orbita hacminde artışa neden olmaktadır. Ekstraoküler kaslarda (EOK) ödem ve inflamasyon meydana gelmektedir. EOK tutulumlarında myozitlerden farklı olarak tendon dışında kaslarda genişleme söz konusudur. Tutulumda sıklık sırası İR, MR, SR ve nadiren LR kaslarıdır. Bazı kasların diğerlerine oranla daha fazla tutulumu yada oblik kasların neden tutulum göstermediği aydınlanmamıştır (10). Orbita içine hapsediği sert

kemik yapısı nedeniyle, proptozis, kapak ödemi, kapak retraksiyonu, konjonktiva enjeksiyonu, kemozis, ekspoür keratopati, kornea ülserasyonu, göz dışı kas fonksiyon bozuklukları ve kompresif optik nöropati gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (11).

Populasyon bazlı çalışmalarda TO'nun yıllık insidansı yaklaşık olarak kadınlarda 16/100000 iken erkeklerde 2.9/100000 olarak hesaplanmıştır (12). Bimodal dağılım patterni gösteren hastalığın pik noktası kadınlarda 40-44 ve 60-64 yaş iken, erkeklerde 45-49 ve 65-90 yaşlarıdır (13). Yapılan çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ancak erkeklerde daha agresif seyrettiği saptanmıştır. Hastalığın agresif tablosunun sıklıkla aktif dönemde ortaya çıktığı ancak zaman zaman akut hastalığı takiben ileri bir dönemde de görülebileceği bildirmiştir (14). Graves hastalığının şiddetini etkileyebilecek başlıca faktörler; sigara kullanımı, genetik, hipertirodizm için uygulanan tedaviler, TSH reseptör antibadi seviyesi, ileri yaş ve stresdir (15). TO gelişmesinde, sigara tek başına, modifiye edilebilir en büyük risk faktörüdür (16).

1. TİROİD ORBİTOPATİ PATOFİZYOLOJİSİ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda TO'da yağ ve kas doku hipertrofisine neden olan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (17). Bu gelişmeler ışığında, orbital yağ ve kas doku arasındaki tutulum farklılıklarını ortaya koymak için bir dizi hücrel ve moleküler mekanizma ortaya konmuştur (18). Bu mekanizmalara kısaca değinmek gerekirse Orbital yağ doku ve ekstraoküler kaslardaki fibroblastlarda fenotipik farklılar, hastalığın evresine göre T hücre alt gruplarındaki değişiklikler yer almaktadır. TO'nun erken evrelerinde baskın T hücreleri hücrel immünite ile ilişkili Th1 iken, sonraki aşamalarda humoral immünite ile ilişkili Th2 dominantlığı göstermektedir (19). Ayrıca orbital yağ ve EOK'lar arasındaki sitokin profillerindeki farklılıklar, PPAR8 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ve son olarak da orbital yağ fibroblastların 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz-1 aktivitesinin proinflamatuvar sitokinlerle (özellikle TNFa, IL-6) indüksiyona uğraması bu mekanizmalar arasında sayılabilir (20).

Mevcut veriler, TO'nun erken evrelerinde musküler hipertrofinin daha belirgin olduğu orbital yağ doku hacim artışının ise daha sonra ortaya çıktığını destekler. Bununla birlikte, kas ve yağ dokusunun yeniden şekillenmesi aynı anda başlayabilir ancak farklı bir hızda ilerleyebilir (18). Ayrıca 1980'lerde yapılan

çalışmalarda, kas doku hacim artışı olmaksızın sadece yağ dokuda hacim artışı ile seyreden TO hastası vakaları bildirilmiştir (21,22). Diğer bir çalışmada yağ dokudaki hacim artışının proptoziste artışla ve daha uzun hastalık suresi ile ilişkili olabileceğini kas doku hacim artışının ise ileri yaş, daha şiddetli hastalık ve sigara ykws ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır (23).

1.1 Otoimmünite

EOK ve orbital yag dokusundaki artış, fibroblastlar, sitokinler, immün hücreler, otoantibadiler, çevresel ve genetic faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır (24). TO'da hangi antijenin veya antijenlerin etkilendiği hala tam olarak bilinmemekle birlikte genel kabul gören hipoteze göre TO'nun ortaya çıkmasında tiroid ve orbita dokusundaki ortak bir antijenin buna neden olduğudur. Bu antijenler thyroglobulin, TSH reseptörü, insln benzeri büyüme faktörü (IGF-1) reseptörü veya EOK antijenleri olabilir (25).

Tiroid ve orbita dokularında ortak olarak bulunduğu varsayılan bu otoantijenler T CD +4 lenfosit yüzeyinde bulunan hücre reseptörü tarafından tanınmakta, T CD+4 lenfositler yoğun şekilde sitokin salgılayarak immün cevabı tetiklemekte ve sonuç olarak orbita bağ dokusu T lenfositler, B lenfositler, plazma ve mast hücreleri tarafından infiltre edilmektedir (26). İnflamatuar süreçte ortaya çıkan sitokinler ve diğer inflammatuar mediatörler fibroblast aktivasyonu yoluya orbita dokusunda yeniden yapılanmaya neden olmaktadır (27). Orbita dokusunda gerçekleşen lenfosit infiltrasyonunun orbita fibroblastlarını aktive etmesi hidrofilik GAG olan hiyalüronik asidin sentezinde artışa neden olur, buna ek olarak aktif fibroblastların bir kısmı miyofibroblast ve adipozitelere dönüşür (28).

Lehman ve arkadaşları fibroblast aktivasyonuna giden süreçte öncelikle otoantibadilerin orbital fibroblastlara bağlanmasıyla sürecin başladığını ileri sürmüşlerdir. Aktive olan fibroblastların kemokin salınımına neden olduğu bunun neticesinde T lenfosilerinin orbitaya yöneldiğini ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak bu lenfositlerin fibroblastlarla iletişimi sonrası birbirlerini aktif ettiği ve T hücresini aktif edici faktörleri salgılatığını iddia etmişlerdir. Neticede bu durum ekstraselüler matriks moleküllerinin birikimine, fibroblast çoğalmasında ve adipojenesise neden olmaktadır (29).

1.2 Sigara kullanımı

Sigara TO'nun insidansın ve derecesini artırmaktadır. Sigara içen Graves hastalarında TO görülme ihtimali, içmeyenlere göre 5 kat daha fazladır (23). Cawood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, orbital fibroblastlarının sigara ekstrakı ile etikelişimi sonrası ürettikleri GAG miktarında ve adipojenesiste anlamlı miktarda artış olduğunu bildirmişlerdir (30). Ayrıca, literatürde sigara kullanımının bırakılması sonrasında orbitapatinin kötüleşme ihtimalinin azaldığı ve tedaviye cevap ihtimalinin arttığı bildirilmiştir (31).

1.3 Genetik yatkınlık

Genetik faktörler TO patogenezi de önemli bir rol oynamaktadır. Etkilenen hastaların %26 sında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Populasyon bazlı bir çalışmada, Danimarkalı monozygotik ikizlerde eş zamanlı görülme sıklığı %35 olarak bildirilmiştir (32). Graves hastalarında ayrıca belli başlı human lökosit antijenleri genel olarak görülmektedir. Bunlar HLA-B8, DR3, ve DQA1*0501 haplotipler hastalığa yatkınlığı artırırken, HLA-DR β 1*07 haplotipi olası bir protektif etki sağlayabilir (33). Akaishi ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada TO'lu hastalarda HLA-DRB1*16 allelinin daha sık bulunduğu, EOK tutulumun az olduğu hastalarda ise HLA-DRB1*03 allelinin daha sık bulunduğunu bildirmişlerdir (34).

2.KLİNİK BULGULAR

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

Klinik tabloda birçok hastada eş zamanlı olarak thyrotoksikozis görülmektedir. Klasik görünümde thyrotoksikozise ek olarak diffüz guatr ve egzoftalmus eşlik etmektedir. %10-20 hastada thyrotoksikoz gelişmeden yaklaşık bir ay içerisinde göz ile alakalı problemler ortaya çıkarken, %10-15 hastada eş zamanlı olarak hipothyroidizm görülebilmektedir. Nadiren de olsa thyroid göz hastalığı, tiroid disfonksiyonundan yıllar önce ortaya çıkabilmektedir. Göz tutulumunda öncelikle genellikle perioküler görünümde değişiklik, oküler yüzey ile alakalı değişiklikler (yanma, batma, fotofobi, epifora), diplopi, gaze ve retroorbital ağrı ortaya çıkmaktadır. Görme bulanıklığında

klirik tabloya eşlik edebilmektedir ve bu durum genellikle göz yaşı film tabakası ve göz hareketlerindeki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Görme bulanıklığının göz kırpmaya hareketleriyle, refraksiyon muayenesiyle düzelmemesi optik sinir basısına bağılı olarak ortaya çıkan görme kusuru ile alakalı olabilir. Egzoftalmus her zaman klinik tabloya eşlik etmeyebilir ve hastalığın derecesi ile ilişkili olmayabilir. Bununla birlikte minimal egzoftalmusu olan hastalar, optik sinir basısı açısından daha yüksek riske sahip olabilirler çünkü bu hasta grubunda glob, periorbital tutulumu bağılı olarak öne çıkmamıştır ve self dekomresyon meydana gelmemiştir, bu nedenle optik sinirin etrafındaki dokular tarafından sıkıştırılması riskli hale gelebilmektedir. Klinik tabloda bazen periorbital tutulumu bağılı olarak ortaya çıkan konjoktival kızarıklık allerjik konjoktivit olarak algınabilir (35). Bu tür durumlarda eşlik eden göz kapaklarındaki retraksiyon ve göz hareketlerindeki kısıtlılık tanıda önemli yer tutar. Ayrıca hasta anamnezi de kesin tanı koymakta klinisyene yardımcı olmaktadır.

TO hastalarında oküler hipertansiyon %3,9 ile %24'e varan oranlarda saptanmış olup bu oran normal popülasyonun üzerindedir (36). Göz içi basınç artışının nedenleri konusunda farklı teoriler öne sürülmüş olup bunların başlıcaları fibrotik ve genişlemiş rektus kaslarının globda neden olduğu restriksiyon ve kompresyon, normal venöz basıncın üzerine çıkan retrobulber basıncın neden olduğu artmış episkleral venöz basınç ve trabeküler ağda mukopolisakkarit birikimi ile trabeküler dışı akıma karşı artmış dirençtir (37). Bununla birlikte TO'da superior oftalmik ven akım hızı ile göz içi basıncı arasında negatif bir korelasyon olduğu da gösterilmiş ve orbita dekompresyon cerrahisi ile superior oftalmik ven akım hızının artarak göz içi basıncının düştüğü saptanmıştır (38).

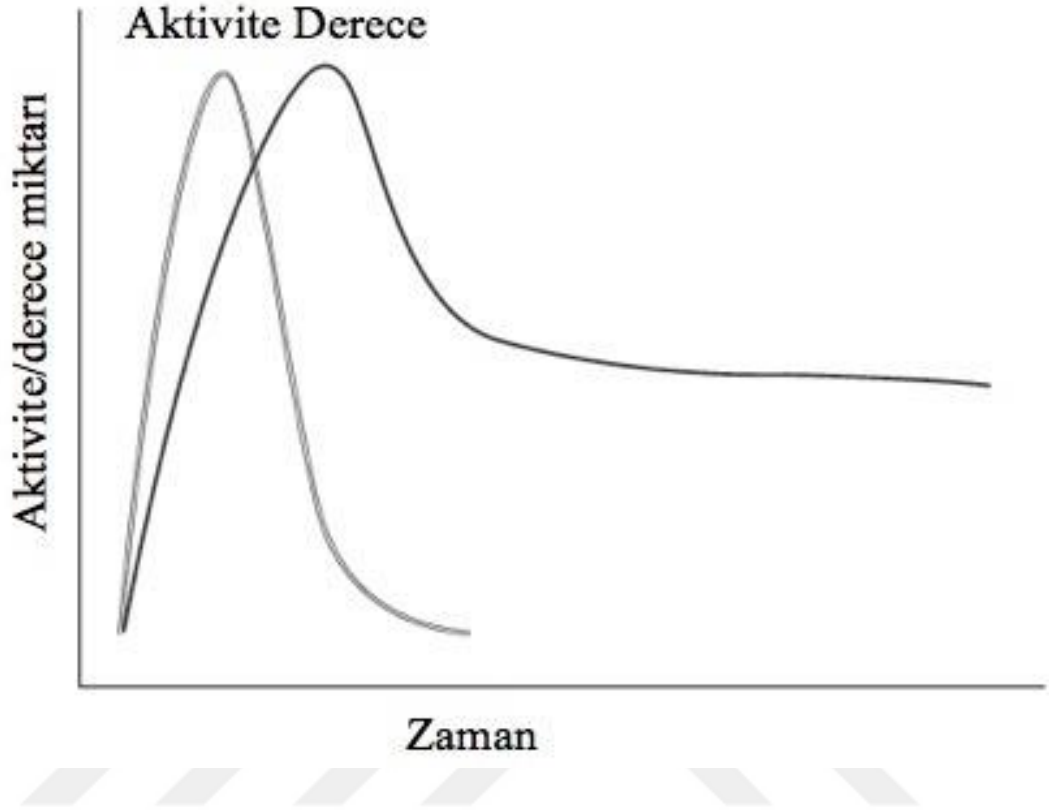
TO'da klinik olarak hastaların %25'inde EOK'lar tutulmaktadır. Göz hareketi ile olan ağrı ve kas insersiyolarına denk gelen bölgelerde konjoktival hiperemi görülmesi kas tutulumunu göstermektedir. TO hastalığının aktif faz döneminde ekstraoküler kaslar tutulup kas hareketlerinde kısıtlanma görülmektedir. Tam olarak sebebi açıklanamasa da inaktif dönemde de kas tutulumu görülmekte olup hyalüronik asit ve kollajen depolanmasına bağılı olduğu düşünülmektedir (39). TO'su olan hastaların %15'inde strabismus görülür. TO'da en çok etkilenen kaslar inferior ve medial rektus kaslarıdır. Tiroid disfonksiyonu başlamasından ortalama 5 yıl sonra başladığı belirtilse de tipik olmamakla birlikte diplopi ve şaşılık ilk semptomlar

olabilir (40).

TO'da orbita yağ ve kas dokusunda olan genişleme, orbitanın sınırlı yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer sonucu aksiyel propitozis olarak kendini göstermektedir. Propitozis hipertirodinin tedavisinden etkilenmez ve olguların %70'inde kalıcı niteliktedir. Kapak retraksiyonuna propitozun eşlik etmesi korneal açıkta kalma riskini daha fazla arttırmaktadır. Biyomikroskopik muayenede punktat epitelyal keratit, abrazyon, şiddetli vakalarda ülser oluşumu ve perforasyon görülebilmektedir (41).

Hastalığın doğal seyri Rundle eğrisi (Resim 1) ile tanımlanmıştır. İlk evre birkaç ay sürebilmekte ve göz tutulumu zamanla progresif olarak ilerleyebilmektedir. İlerleyen zaman içerisinde göz tutulumu pik noktaya ulaşır ve sonrasında spontan olarak gerileme başlamaktadır. Bu süre 1-2 yıl sürebilmektedir ve çoğunlukla sonrasında kronik evre başlamaktadır. Rundle eğrisi tiroid göz hastalığını anlamada ve tedavi seçeneğini belirlemede, faydalı bir konsepttir (42). Son yıllarda TO daha net biçimde tanımlansa da, tanımlamalar hala net bir şekilde yapılmamaktadır. 'Aktif hastalık' akut inflamatuvar özelliklerin ortaya çıktığı anlamına gelmektedir ve Rundle eğrisinin erken fazını ifade etmektedir. Bu evre potansiyel olarak medikal tedaviye yüksek oranda cevap alınabilen evredir. İnaktif evre ise sadece cerrahi tedavinin uygulanabildiği evre olarak tanımlanmaktadır (35).

Tiroid orbitopati seyri



Şekil 1: Rundle eğrisi hastalığın progresyonunun zamanla değişimini göstermektedir (Siyah çizgi). Hastalık aktivitesi gri çizgi ile gösterilmektedir.

3.KLİNİK DEĞERLENDİRME VE SINIFLAMA

Literatürde TO sınıflaması için başlıca 3 farklı skorlarma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma çeşitleri, hastalığın kliniğine göre yapıldığı için bir birleriyle benzerlik göstermektedir. Literatürde yaygın kabul gören ilk sınıflandırma sistemi. 1969 yılında Amerikan Werner tarafından oluşturulan ve 1979 yılında modifiye edilen NOSPECS sınıflama sistemidir (43). Herhangi bir fizik bulgu ve semptomun olmaması durumunda skor 0, eğer sadece kapak retraksiyonu veya gecikmesi gibi bir bulgu var ise skor 1 olarak verilir. Konjonktiva kemozisi veya kapak ödemi gibi yumuşak doku şişmesi durumunda skor 2, propitoziste skor 3, oftalmoloji mevcudiyetinde skor 4, kornea tutulumunda skor 5, optik nöropati ve görme kaybında skor 6 olarak değerlendirilir (Tablo 1) Ancak klinik bulgular her zaman bu sınıflandırmadaki sırayla olmayabilir. Örneğin; optik sinir tutulumu proptozis olmadan da ortaya çıkabilir (44).

Tablo 1: NOSPECS Sınıflandırması

Sınıf	Derece	Kriterler
0		Fiziksel bulgu veya semptom yok
I		Sadece fiziksel bulgu mevcut Yumuşak doku tutulumu Yok
II	0	Minimal
	A	Orta
	B	Belirgin
	C	Proptozis Yok (23mm den az)
III	0	Minimal (23-24mm)
	A	Orta (24-27mm)
	B	Belirgin (28mm veya fazla)
	C	
IV		Ekstraoküler kas tutulumu Diplopi yok Minimal (uç bakışlarda) Orta (belirli pozisyon fiksasyonu olmaksızın kısıtlanma) Belirgin (glob fiksasyonu) Kornea tutulumu Yok
V	0	Noktalanma
	A	Ülserasyon
	B	Nekroz, perforasyon
	C	
VI		Görme kaybı (Optik sinir basısına bağlı) Yok
	0	Minimal (GA defekti, Görme: 20/20 - 20/60)
	A	Orta (GA defekti, Görme: 20/70 - 20/200)
	B	Belirgin (Körlük, Görme: 20/200 den az – absolu)

(NO: Semptom veya bulgu yok, S: Yumuşak doku, P: Proptosis, E: Ekstraoküler kaslar, C: Kornea, S: Görme kaybı)

NOSPECS sınıflaması klinik şiddeti değerlendirmek için hazırlanmıştır. TO'da durağan non-inflamatuar ve inflammatuar fazı birbirinden ayırt etmeye yardımcı olmaz. Mourit ve arkadaşları tarafından, 1989 yılında oluşturulan Klinik Aktivite Skoruması (KAS) sistemi ise daha çok medikal tedaviye yanıt verme oranı yüksek olan hasta grubunu ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır (Tablo 2). Orijinal skorlama sisteminde 10 kriter varken (45), daha sonra bu sayı 7'ye düşürülmüştür (46-47). Modifiye KAS hastalığın aktivitesini belirlemek üzere kullanılan 2 semptom ve 5 bulgunun değerlendirildiği bir skorlama sisteminden oluşmaktadır. Her bir pozitif bulgu 1 puana karşılık gelmektedir. Toplam puanı 3 ve üzerinde olan hastalar klinik olarak aktif olarak kabul edilmektedir (45).

Tablo 2: Klinik aktivite skoru, hasta her kriter için 1 puan alır.

Ağrı	1	Spontan retrobulber ağrı
	2	Göz hareketleri ile ağrı
Kızarıklık	3	Göz kapağı kızarıklığı
	4	Konjonktiva kızarıklığı
Ödem	5	Göz kapağı ödemi
	6	Kemozis
	7	Karunkül ödemi
	8	Son 3 ayda 2mm proptozis artışı
Fonksiyon bozukluğu	9	Son 3 ayda göz hareketlerinde 5 derecelik azalma
	10	Son 3 ayda Snellen eşelinde 1 sıra azalma

Literatürde yaygın kabul gören bir diğer sınıflandırma sistemi “European Group on Graves Ophthalmopathy” çalışma grubu (EUGOGO) tarafından 2003 yılında yapılmış olup, klinik tablonun ağırlığına göre acil tedavi gerektiren hastaları sınıflandırmada klinisyene yol göstermektedir. EUGOGO; NOSPECS ve KAS sınıflamasıyla ilişkilidir, şiddetin derecesi ve aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sisteminde hastalar hafif, orta-ciddi, görmeyi tehdit eden TO olmak üzere 3 ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 3) (48).

Tablo 3. "European Group On Graves' Orbitopathy" çalışma grubunun hastalık ciddiyeti sınıflandırması

Görmeyi tehdit eden GO	Tiroide bağlı optik sinir tutulumu ve/veya ciddi kornea tutulumu
Orta-ciddi GO	≥ 2 mm kapak retraksiyonu, orta veya ileri düzeyde yumuşak doku tutulumu, sabit veya sabit olmayan diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerinin 3 mm ve üzerinde olan ekzoftalmus, orta düzeyde kornea tutulumunu içeren bulgulardan bir veya daha fazlasının mevcut olması
Hafif GO	< 2 mm kapak retraksiyonu, hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu, ara ara olan diplopi veya diplopi olmaması, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerine göre 3 mm den az olan ekzoftalmus, lumbrikanlara cevap veren kornea tutulumunu içeren bulgulardan bir veya daha fazlasının mevcut olması

4. TİROİD ORBİTOPATİDE GÖRÜNTÜLEME

TO tanısı temel olarak tiroid disfonksiyonu ve otoimmüniteyi düşündüren laboratuvar test sonuçlarından elde edilen klinik bulgulara dayanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (US) ve renkli doppler görüntüleme ultrasonografi (RDUS) gibi görüntüleme çalışmaları tanıya yardımcı olmakta klinik veya cerrahi takipte önem taşımaktadır. TO'da bulguların güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde görüntülenmesi tanı ve takipte hastalığın yönetimi açısından oldukça önemlidir. Orbita bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TO hastalarında orbitadaki patolojik değişiklikleri göstermek için yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

BT, TO olgularının %85'inde göz dışı kas tutulumu olduğunu ortaya koymaktadır (49). BT, orbital apeks görüntülemesinde daha ayrıntılı bilgi vermektedir. Kısa görüntüleme süresi, orbital apeksin hassas görüntülemesi ve orta maliyetli olması BT'nin avantajları arasındadır. Ancak, bu yöntem önemli bir radyasyon dozuna maruziyete neden olur, bu da tekrarlayan ölçümlerde lensde katarakt gelişimi için bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca iyotlu kontrast maddeler tirotoksik hastalarda I131 ile ablasyon tedavisinin etkilerini geciktireceği için verilmez.

BT orbital yağ dokusu, lakrimal bez, ekstraoküler kaslar, kemik orbita, sinüzoidal boşluklar ve optik sinir gibi yapıları değerlendirmede kullanılabilecek en iyi yöntemlerdendir (50,51). Asemptomatik olgularda bile kas tutulumunu ortaya koyabilecek kadar sensitif bir testtir. MRG ile karşılaştırıldığında kemik yapıların ve orbita apeksinin daha detaylı değerlendirilmesine olanak sağlar.

MRG, TO hastalarında kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku tutulumunu göstermede daha iyi olup optik sinir ve ekstraoküler kasların ayrıntılı görüntülenmesinde kullanılmaktadır (52). Hastaların ve aktivitelerinin değerlendirilmesinde bugün için en doğru tercih MRG'dir.

MRG'nin yumuşak doku görüntülemesinde etkisi daha fazla olduğu için tedavi takibinde daha çok tercih edilmektedir. Yumuşak doku tutulumunda ayrıntılı görüntüleme sağlanması, optik sinir ve EOK'ların ayrıntılı değerlendirmesine olanak sağlanması MRG'nin avantajları olarak sıralanabilir (52). İyonizan radyasyon içermemesi takipte tekrarlanabilir ve güvenli bir tetkik olmasını sağlamaktadır.

4.1 Bilgisayarlı Tomografi

BT dokuların X ray ışınını absorbe edebilme özelliğine göre normal yapıları anormal yapılardan ayırt etmede yardımcı olabilir. Yağ ve su düşük yoğunluğa sahip olduğu için BT görüntülerinde, kas, optik sinir ve kemik dokusuna göre daha siyah bir görünüme sahiptir. Orbital yağ dokusu, orbital yapıların ayırt edilmesinde, doğal bir kontrast ortamına olanak yarattığı için oldukça yararlıdır (53). Bu özellik nedeniyle, çoğu zaman intravenöz kontrast madde gereksinimini ortadan kalkar. Dijital kayıt sonrası elde edilen veriler aritmetik prosedürler sonrası farklı gri skalalara çevrilir. Izodens dokulara göre (beyin vb.), yüksek absorpsiyon değerlerine sahip dokular (kemik vb.) hiperdens olarak görülürken, düşük absorpsiyon değerlerine sahip dokular (yağ veya su gibi) hipodens olarak görülür (54).

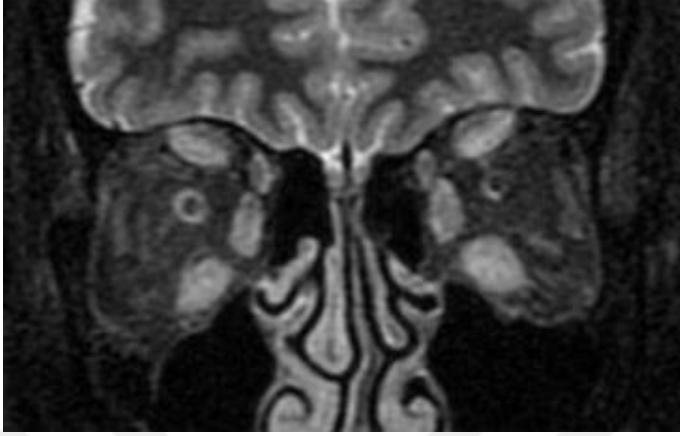
TO'lu hastaların tanısında, hem kemik hem de yumuşak dokuda görüntüleme sağladığı için, BT genel olarak tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT aynı zamanda orbital dekompresyon planı yapılmadan önce orbita duvarı, sinus ve orbita dokuları hakkında detaylı bilgi verdiği için, ilk etapta tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG'ye göre daha ucuz ve daha hızlı bir görüntüleme sağlaması BT'nin avantajlarıdır. Ancak MRG'ye göre yumuşak dokunun ayrıntılı değerlendirmesinde daha az etkilidir. Ayrıca MRG ile hastalık aktivitesi hakkında da ayrıntılı görüntüler elde edilebilir (52).

4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Tek sayılı nükleon içeren (protonlar ve nötronlar) hidrojen çekirdekleri mıknatıs veya dipol halinde davranır. Protonlar her yerde bulunur ve protonların rezonansı MRG tekniklerinin temelidir (55). Yüksek frekanslı bir atım sonrası dağılan protonlar ilk pozisyonlarına dönerken, MRG dokudaki serbest gezen protonlardan sinyalleri alır. Bir organ manyetik alana konulduğunda protonlar belirli bir düzende sıralanırlar. Radyofrekans uyarıları bir takım hidrojen çekirdeklerinin polaritesini değiştirir ve enerji seviyelerini artırır. Uyarı işlemi bittiğinde protonlar orijinal polaritelerine geri döner ve ölçülebilecek seviyede enerji absorbe ederler. Bu prosese T1 relaksasyon (T1) denir ve en iyi radyofrekans uyarı bittiği sırada ölçülür. Radyofrekans uyarısı aynı zamanda protonlarda senkronize bir devinim başlatır. Uyarı sonrası başlayan bu devinim farklı moleküler ortamlarda farklı hızlarda sonlanır. Bu sırada ölçülen enerji absorpsiyon seviyesi T2 relaksasyon zamanı (T2) olarak adlandırılır (54). T1 ve T2 zamanları dokulardaki farklı proton yoğunluğuna göre dokuları bir birinden ayırmada kullanılır. T1 ağırlıklı görüntüler anatomik yapıları değerlendirmede kullanılırken T2 ağırlıklı görüntüler doku kompozisyonu hakkında faydalı bilgiler verir. Ayrıca yağ dokusunu sudan ayırmak için özel pre-pulsar kullanılarak bir takım T1 veya T2 ağırlıklı görüntüler elde edilebilir (52).

MRG ile TO'lu hastaların, hastalık aktivitesi, dokuların su içeriğine dayalı olarak tahmin edilebilir. TO'da T2 ağırlıklı ve yağ baskılanmış görüntülerin elde edilmesinde turbo inversiyon recovery magnitude (TIRM) ve short time inversiyon recovery (STIR) sekansları kullanılarak ekstraokular kas ödemin belirlenebileceği gösterilmiştir (56). T2 relaksasyon zamanı fibroz dokuda daha kısadır. Aktif TO'yu, aktif olmayandan ayırmak için T2 relaksasyon zamanındaki bu farklılık sayesinde

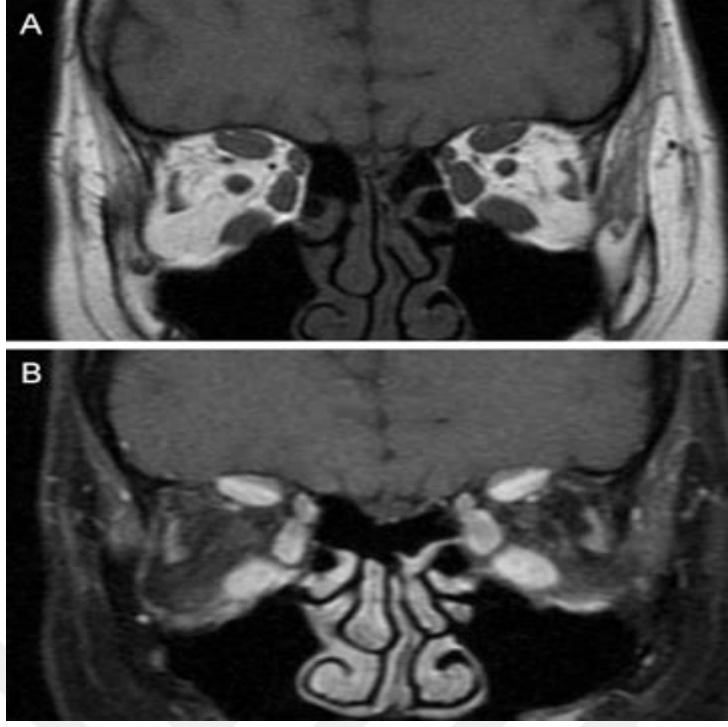
EOK'ların inflamatuvar ödemi, fibroz yağ dokusu dejenerasyonundan ayrımında yardımcı olabilir (Resim 1) (57).



Resim 1: AktifTO'lu bir hastanın Koronal STIR MR görüntüsünde, her iki orbitada, superior ve inferior oblik kaslarda, medial ve superior rektus kaslarında parlak bir sinyal görünüyor.

Ödem aktif inflamasyonda olabileceği gibi bazende fibrotik dokuda azalmış venöz akım kaynaklı olabileceği için, bu bulgu her zaman hastalık aktivitesi ile korele olmayabilir. Gadoliniumun, yağ saturasyon teknikleri ile kombine edildiği bazı çalışmalarda, T1A görüntülerinde aktif ödem ile fibroz doku ödemi bir birinden ayırt etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (Resim2) (58).

Yağ baskısız T1A görüntüler yağlı kas dejenerasyonunu görüntülemeye faydalıdır. Yağlı veya fibrotik kas değişikliklerinin, yağ baskılı T1 A görüntülerde kontrast tutmadığı görülmüştür (52).



Resim 2: TO'lu bir hastanın T1 ağırlıklı MR görüntülemesi A) Yağ dejenerasyonu olmaksızın ekstraoküler kasların büyümesi B) Yağ baskılanmış ve gadoliniumlu T1A görüntüde inferior, medial ve superior rektus kaslarında parlak sinyal görünüyor.

4.2.1 Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DAG ilk defa 1965 yılında Stejskal ve Taner adlı araştırmacılar tarafından tariflenmiştir. Standart spin eko (SE) sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde 90-180° iki gradient puls sekansını kullanmışlardır (59).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin hücresel seviyede hareketlerini baz alarak kalitatif ve kantitatif fonksiyonel bilgiler vermektedir. Ayrıca mikroyapısal değişikliklerin non invazif olarak karakterize edilmesine yardımcı olur. DAG baş boyun, karaciğer ve böbrek lezyonlarını değerlendirmede oldukça faydalı görüntüleme sağlamaktadır (60).

4.2.1.1 Difüzyonun temel fizik kuralları

DAG'ın temel fiziksel prensibi; moleküllerin rastgele difüzyonu ile değişen manyetik alanların, salınım fazlarında bozulmaya (defaz) ve sinyal kaybına yol açmasıdır. Bu etki standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için, uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradiyentler kullanılır. Difüzyonun oluşturduğu intravoksel defaz ve neden olduğu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir.

$$S/S_0: \exp(-bD)$$

S/S₀: Difüzyon gradientli ve gradient kullanılmadan elde edilen sinyalin oranıdır.

D: Değer birimi saniyede milimetrekare ya da santimetrekare olan difüzyon kat sayısıdır.

Bu değer moleküllerin fiziksel özelliklerine bağlıdır. Örneğin su molekülleri ve benzeri küçük moleküller hızlı hareketleri nedeni ile büyük D değerine sahipken, protein gibi daha büyük moleküller yavaş hareketleri nedeni ile küçük D değerine sahiptirler. Biyolojik ortamda difüzyon haricinde perfüzyon, kitle hareketi, su transportu gibi diğer faktörlerde sinyal kaybına neden olacağından D değeri yerine ‘apparent diffusion coefficient’ yani görünür difüzyon katsayısı terimi kullanılmaktadır (61).

4.2.1.2Görünen Difüzyon Katsayısı

Görünen Difüzyon Katsayısı (ADC) sıvının iç difüzyon ile yer değişiminin ortalamasının karesinin difüzyon zamanının iki katına oranı hesaplanarak işlem dışı bırakılmasıyla elde edilir. Moleküller içerisinde difüzyona uğradığı yapının kompozisyonu ve mikroyapısına duyarlıdır (62).

$$SI = SI(0) * e^{-b*ADC}$$

S: ölçülen eko magnitudü (sinyal intensitesi) S(0): difüzyon gradiyentleri olmadan ölçülen eko magnitudü (b=0) b: difüzyon ağırlığının derecesinin ölçütü

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta \gamma / 3)$$

γ : giromanyetik oran G: amplitüd

δ : Difüzyon gradiyenti süresi

Δ : Difüzyon gradiyentleri arasındaki süre

Difüzyon faktörü olan b, milimetre kare bölü saniye olarak ölçülür. Formülden de anlaşılabileceği gibi, b değerini etkileyen faktörlerin değiştirilmesi ile farklı b değerleri elde edilebilir (63).

$SI = SI(0) * e^{-b*ADC}$ formülünden de anlaşılabileceği gibi, sabit bir b faktörü kullanılırsa, yüksek ADC’ li dokulardan daha düşük sinyal ortaya çıkacaktır. Eğer

farklı b değerleri ile difüzyon ağırlıklı imajlar alınacak olursa, bunlarda piksellerdeki sinyal yoğunluklarına değerler atanarak, her pikselde gerçekleşen difüzyon ağırlığı hesaplanabilir. Bu yöntemle elde edilen sonuca ADC haritası adı verilir ve bu haritalar herbir voksel için 3 farklı yönde (x, y, z) hesaplanmış ADC değerlerinin ortalaması oluşturularak elde olunur. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kullanılan sekanslarda T2 ağırlığı da olduğundan, etkisini ortadan kaldırmak için, sadece ölçülen difüzyonun görülebilmesi içinde ADC haritaları kullanılır. Eğer formüle $ADC = -\ln(SI/SI_b=0)/b$ açısından bakarsak, artmış ADC' nin difüzyon ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal intensitesine yol açacağı fark edilebilir (47). Bu nedenle ADC haritalarında difüzyon kısıtlamaları, difüzyon ağırlıklı imajların aksine hipointens olarak izlenmektedir. Aynı formülden düşük b değerlerinde T2' nin etkisinin arttığı çıkarılabilir. Kantitatif analiz yapılmak istenirse ilgi alan anlamına gelen (ROI) belirlenerek, bu alan içerisinde kalan vokselde ortalama ADC değerleri ölçülebilmektedir.

4.2.1.2 DAG'ın klinik kullanım alanları;

Klinikte serebral enfarktta, abdominal organlarda, kas iskelet sisteminde ve meme tümörlerinde, karaciğeri tutan fokal hepatik lezyonlardan hepatoselüler karsinom, metastaz ve hepatik anjiomların tanısında, böbrekte fonksiyon değişikliklerinin, enfeksiyonların, hidro-pyonefroz ayrımının, tümörlerin değerlendirilmesinde, kas iskelet sisteminde de tümörlerin değerlendirilmesinde, kemik iliği sellüaritesi ve tutulumunun ayırıcı tanısında, toraksta kitle-atelektazi ayrımında, büyük nodüllerin değerlendirilmesinde gibi pek çok alanda DAG kullanılabilir (64,65).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. MATERİYAL VE POPÜLASYON

Bu çalışma Şubat 2018- Ağustos 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Göz Hastalıkları Kliniği ve Endokrinoloji Kliniğinde yürütüldü. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır.

Çalışmamıza göz hastalıkları kliniği ve endokrinoloji kliniği tarafından takipli TO tanısı almış, 20-80 yaş aralığında kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. TO dışında bir sebeple egzoftalmusu ve/veya oküler yüzey semptom ve bulguları olan hastalar, ekstraoküler cerrahi öyüsü olanlar, aktif oküler enfeksiyonu olanlar klostrofobi olan hastalar, MRG çekimi kontrendikasyonu oluşturan (metalik kalp kapakçığı/kalp pili/MRG uyumsuz protez) durumu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hasta grubunda 26 hastanın 52 gözü incelenmiştir. Çalışmadaki kontrol grubu TO ve tiroid hastalığı olmayan diğer nedenler ile göz MR tetkiki yapılmış 20 - 80 yaş aralığında, göz travması veya ameliyatı geçirmeyen, aktif oküler enfeksiyonu olmayan kadın ve erkek hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubuna 24 hastanın 47 gözü dahil edilmiştir.

Hasta grubuna dahil edilen olgular bir oftalmolog tarafından klinik olarak değerlendirilmiş olup KAS (klinik aktivite skoru) ve NOSPECS skorları belirlenmiştir.

2. TEKNİK

2.1.MRG Protokolü

Tüm çekimler 1,5 Tesla MRG cihazında (Optima MR 450w, GE Healthcare, Milwaukee, USA) gerçekleştirildi. Ayrıca incelemede hasta kaynaklı hareketi azaltmak ve görüntü kalitesini arttırmak amacıyla yardımcı donanım olarak baş koili kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgularda yapılan görüntülemelerde aksiyal T2A ve orbitaya yönelik koranal T1A, Koranal STIR, sagittal T2A, aksiyal T1A, aksiyal T2A

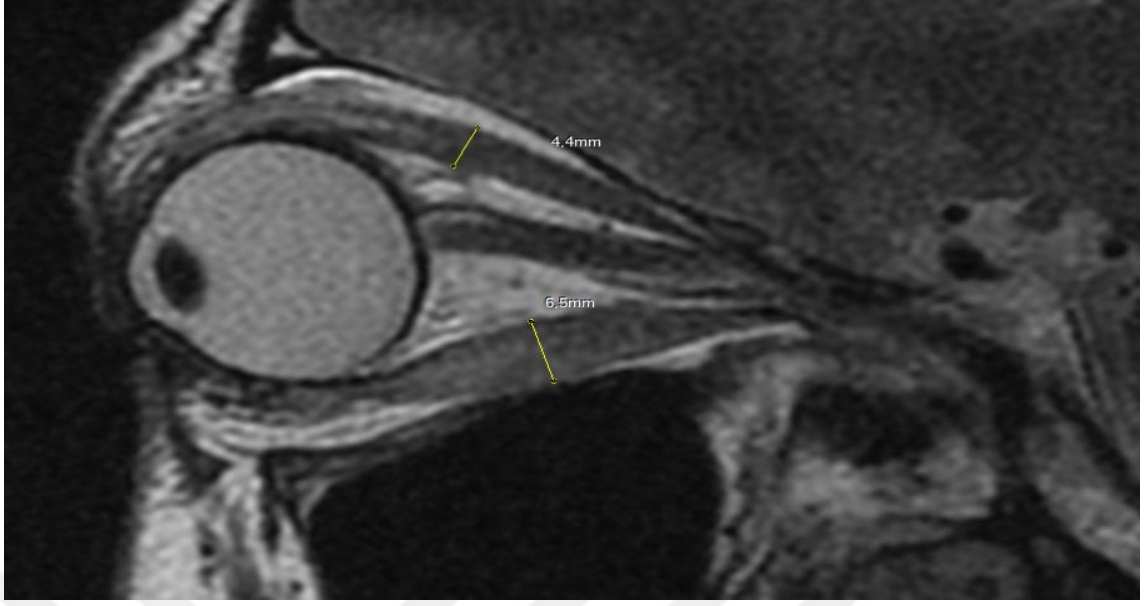
(fat sat), DAG(TETRA) sekanslar alındı. Protokolle ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 4'te paylaşılmıştır.

Tablo 4: Hastalara uygulanan MRG protokolünde alınan sekansların parametreleri

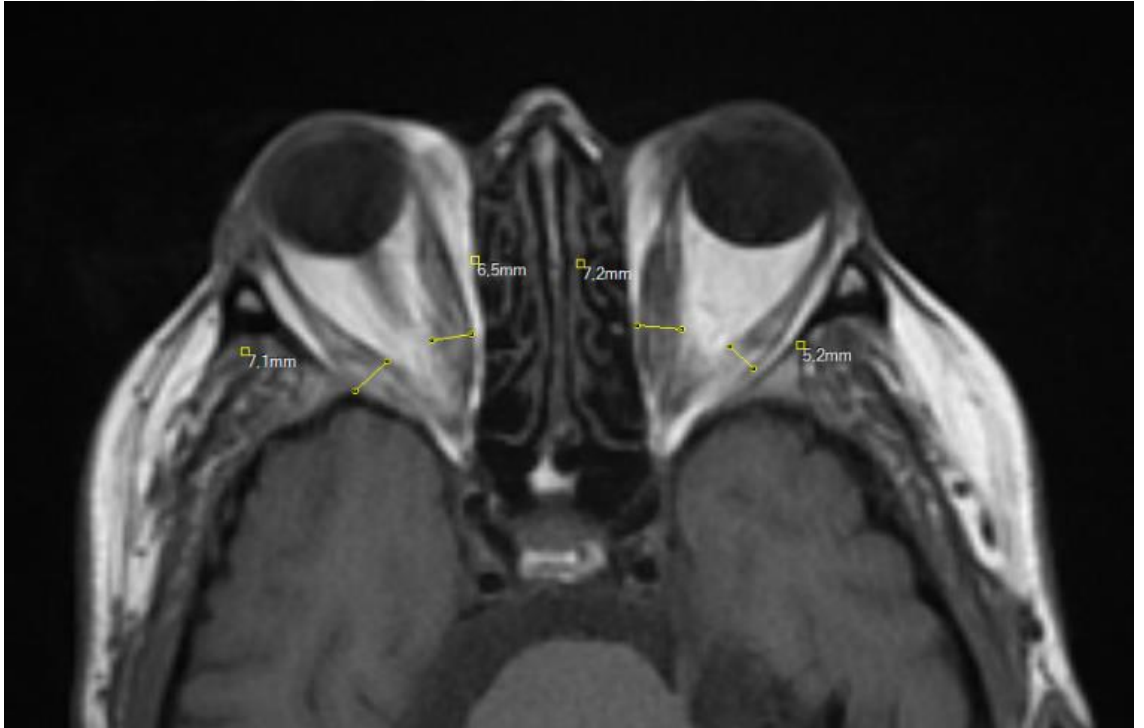
	Aksial T2A TSE	Koronal T1A TSE	Koronal STIR TSE	Sagittal T2A TSE	Aksial T1A TSE	Aksial T2A FATSAT	DAG TETRA B50 /500/1000
Field of View (FOV) (cm)	24	17	17	14	16	16	16
Kesit kalınlığı (mm)	5,5	3	3	3	3	3	3
Kesit arası Boşluk (mm)	1,5	0,5	0,5	0,3	0,5	0,5	0,5
TR (msn)	4000-4500	500-600	4000-5000	3000-3500	500-600	2500-3000	8000-8500
TE (msn)	100-110	10-20	40-50	100-110	10-20	100-110	100-110
Matrix (frequency X phase)	224x320	256x224	256x224	256x224	256x224	288X192	128X128
NEX (Number of Excitations)	1	1	4	2	1	3	4

2.3. Görüntü Değerlendirme

MRG değerlendirmesi iş istasyonunda (Aw 4.6, GE Healthcare, Milwaukee, USA) gerçekleştirilmiş olup, Ready View programı (GE Healthcare, Milwaukee, USA) kullanıldı. Konvansiyonel MRG' de EOK kalınlık ölçümleri yapıldı. Süperior rektus kası, süperior oblik kas tendonu ve levator palpebra kası sınırları net ayırt edilemediğinden süperior rektus kas grubu (SRKG) değerlendirildi. SRKG ve inferior rektus (İR) kas kalınlık ölçümü sagittal T2A sekansta, lateral rektus (LR) ve medial rektus (MR) kas kalınlık ölçümü aksial yağ baskısız T1A sekansta kasın en geniş görüldüğü yerden yapılmış olup ardışık 3 ölçüm ortalaması alındı (Resim 3 ve 4).



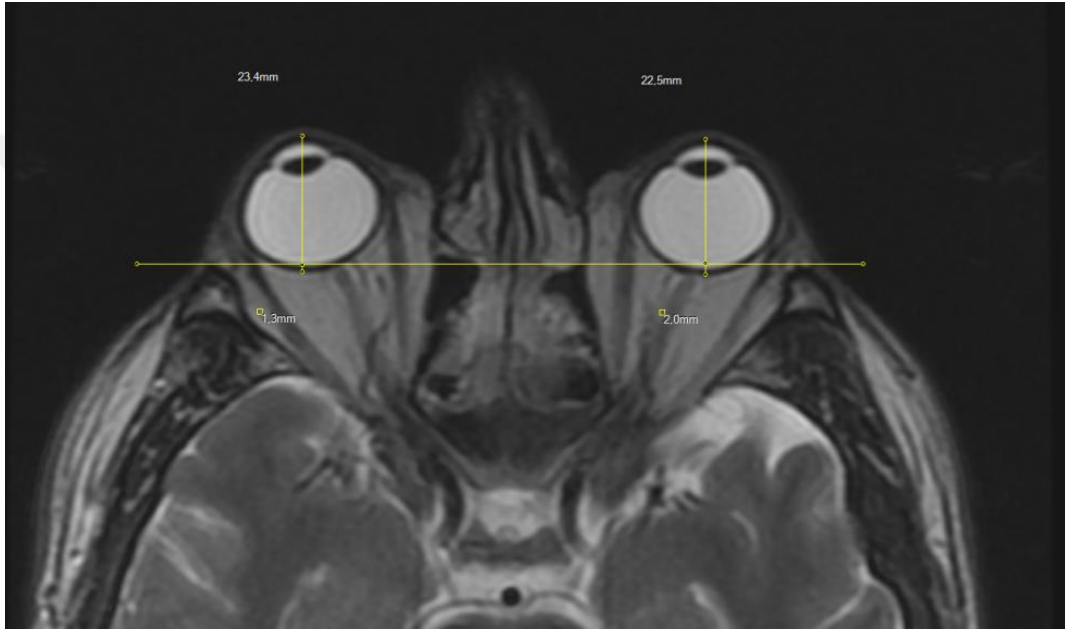
Resim 3: TO hastasında sagittal T2A kesitinde SRKG ve İR kas kalınlık ölçümleri



Resim 4: TO hastasında aksiyal T1A kesitinde MR ve LR kas kalınlık ölçümleri

Hertel indeksi, glob posterior kesim ölçümü ve orbital yağ doku ölçümleri bilateral göz için aksial T2A sekansta MR, LR kasları lens ve optik siniri içeren kesitte yapılmıştır. Orbital yağ doku değerlendirilirken MR tendonu ile orbital fossa medial

duvarını oluşturan lamina paprisea anterioruna çizilen en kısa mesafe ölçümü yapılmış olup orbital yağ doku kalınlık ölçümü olarak adlandırılmıştır. 2 ölçüm yapıp ortalaması alınmıştır. Hertel indeksi ölçümünde interzigomatik hat çizilmiş olup anterior oküler konturda korneanın tepe noktasından interzigomatik hatta çizilen dik çizginin ölçümü yapılmıştır. Dik çizgi posterior oküler konturun tepe noktasına devam ettirilerek interzigomatik hat posterirunda kalan bulbus oküli kesimi için glob posterior kesim uzunluk ölçümü yapılmıştır (Resim 5 ve 6).



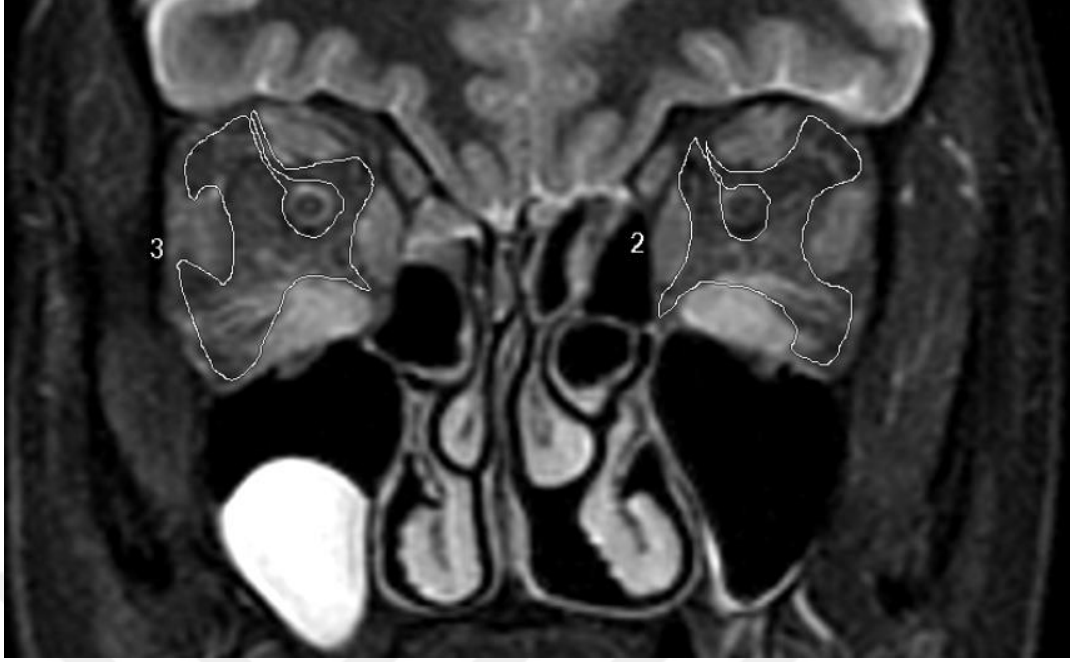
Resim 5: TO hastasında aksiyal T2A kesitinde hertel indeksi ve glob posterior kesim uzunluk ölçümü



Resim 6: TO hastasında aksiyal T1A kesitinde orbital yağ doku kalınlık ölçümü

Koranel STIR sekansında İR, MR, SRKG, LR kasları lakrimal bez ve retrobulber yağ doku sinyal intensite oranlarını (SİO) hesaplanmıştır. Sinyal intensiteleri (Sİ) kasların en geniş görüldükleri ardışık 2 kesitten manuel ROİ ile yapılan 2 ölçümün ortalaması alınarak elde edilmiştir. Lakrimal bezin STIR Sİ'si bezin çapı en geniş görülen kesitten tümünü kapsayacak şekilde manuel ROİ ile yapılan 3 ölçüm ortalaması ile hesaplanmıştır. Retrobulber yağ doku STIR Sİ bulbus oküli posteriorundaki ardışık 2 kesitten ekstraoküler kaslar dışarıda bırakılarak manuel çizilen ROI ile yapılmış olup 2 ölçümün ortalaması alınmıştır. Aynı kesitlerde temporal kasın STIR Sİ'si yuvarlak ROİ ile alınan 3 ölçümün ortalaması ile hesaplanmıştır. Her göz için İR, MR, SRKG, LR kasları, lakrimal bez ve retrobulber yağ doku Sİ ile aynı taraftan temporal kas Sİ'leri oranlanarak SİO elde edilmiştir (Resim 7 ve 8).

DAG ölçümleri ADC haritasında MR, LR kasların ve lakrimal bezin en net görüldükleri kesitte santral kesimlerine yerleştirilen yuvarlak ROI 'ler ile 3 ölçümünün ortalaması alınarak elde edilmiştir. Retrobulber yağ doku ADC ölçümü optik sinir ile LR kası arasında ADC haritasının en homojen olduğu lokalizasyona muskuler yapılarla temas etmeyecek şekilde yerleştirilen yuvarlak ROI ile alınan 3 ölçümün ortalaması ile elde edilmiştir (Resim 9,10 ve 11).



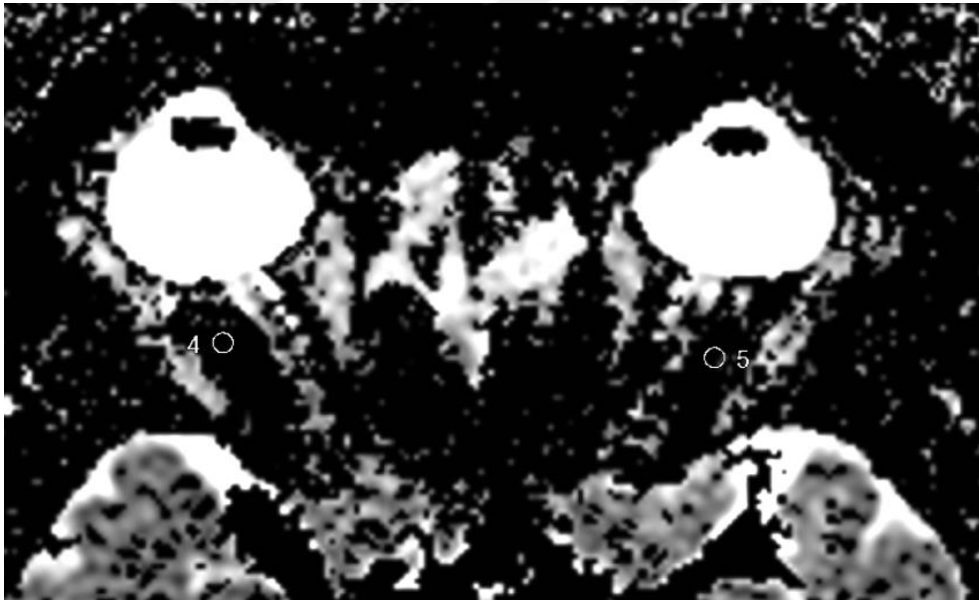
Resim 7: TO hastasında koronal STIR sekansında retrobulber yağ doku Sİ ölçümü



Resim 8: TO hastasında koronal STIR sekansında EOK ve temporal kas Sİ ölçümleri



Resim 9: TO hastasında ADC haritasında LR kasına yerleştirilen yuvarlak ROI ile ADC ölçümü



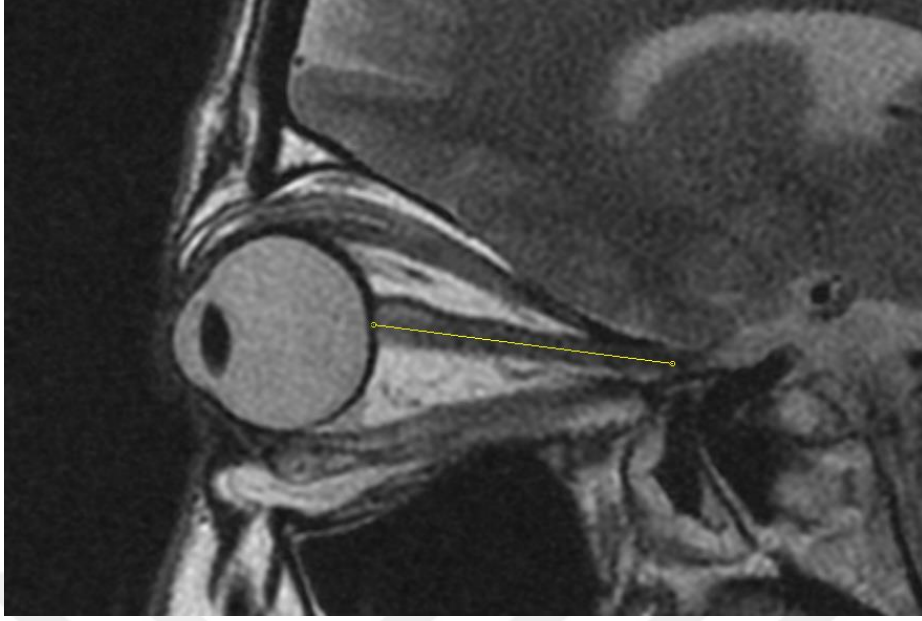
Resim 10: TO hastasında ADC haritasında retrobulber yağ dokuya yerleştirilen yuvarlak ROI ile ADC ölçümü



Resim 11: TO hastasında ADC haritasında MR kasına yerleştirilen yuvarlak ROI ile ADC ölçümü

II. kraniyel sinir (KS) tortiözite değerlendirmesi aksial ve sagital kesitlerden görsel olarak yapılmıştır. II. KS ‘nın bulbus oküli bireşme lokalizasyonu santralinden orbita apeksine çizilen düz çizgi referans alınmıştır. II. KS ve BOS kılıfı bu çizgi üzerinde belirgin sapma göstermiyor ise tortiözite O, hafif sapma gösteriyor ise 1, II. KS ve çevreleyen bos kılıfının bir kenarı çizginin diğer tarafına geçiyor ise 2 olarak gruplandırılmıştır (Resim 12).

EOK’ların T1A heterojen sinyal intensitesi koranal T1A sekansında görsel olarak değerlendirilmiş olup yüksek sinyalli alanlar içeren heterojen sinyal intensitesine sahip EOK sayısına göre 0 ‘dan 4’e kadar derecelendirilmiştir.



Resim 12: TO hastasında sagittal T2A kesitinde II. KS tortiözitesinin değerlendirilmesi

2.4. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışma Şubat 2018- Ağustos 2018 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Katılımcıların yaşları 19 ile 67 arasında değişmekte olup yaşları ortalaması 40.16 ± 12.64 'dür. Çalışmaya 34'ü (%68) kadın ve 16'sı (%32) erkek olmak üzere toplam 50 olgu dahil edilmiştir. Hasta grubunu 26 olgunun 52 (%52.5) gözü, kontrol grubunu 24 olgunun 47 (%47.5) gözü oluşturmaktadır.

2. KATILIMCILARIN RADYOLOJİK BULGULARININ VE KLİNİK SKORLARININ VERİLERİ

Hasta grubu KAS ve NOSPECS' e göre klinik olarak skorlanmıştır. KAS' a göre 26 hasta 1-3 arasında skorlanmış olup skorlar; dört hastada 1, on üç hastada 2, dokuz hastada 3 olarak değerlendirilmiştir. NOSPECS'e göre 26 hasta 1- 3C arasında skorlanmış olup skorlar; dört hastada 1, bir hastada 2, sekiz hastada 2A, üç hastada 2B, iki hastada 2C, üç hastada 3, iki hastada 3A ve üç hastada 3C olarak dalgalım göstermektedir.

2.1 Katılımcıların EOK kalınlık ölçümlerinin ve klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Konvansiyonel MRG sekanslarında EOK kalınlık ölçümleri yapılmış olup hasta grubunun IR, MR, SRKG ve LR kas kalınlık ölçüm değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 5) ($p < 0.05$)

Tablo 5: Gruplarda EOK kalınlık ölçüm parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri

EOK	Hasta grubu (n=52)		Kontrol grubu (n=47)		p
	Min-Max(mm)	Ort $\pm$ SS(mm)	Min-Max(mm)	Ort $\pm$ SS(mm)	
IR	3,6-7,3	5,16 $\pm$ 0,85	2,8-5,4	4,24 $\pm$ 0,62	¹ 0,000*
MR	3-7,1	4,21 $\pm$ 0,81	2,4-4,5	3,48 $\pm$ 0,47	¹ 0,000*
SRKG	2,8-6,1	4,21 $\pm$ 0,86	2,2-4,8	3,46 $\pm$ 0,56	¹ 0,000*
LR	2,4-7	3,78 $\pm$ 0,95	2,3-4,1	3,21 $\pm$ 0,47	¹ 0,000*

¹Student t test

* $p < 0.05$

EOK: Ekstraokuler kas, IR: Inferior rektus, MR: Medial rektus, SRKG: Süperior rektus kas grubu, LR: Lateral rektus, Ort Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minumum, Max: Maximum, mm: milimetre

KAS ve NOSPECS skorları ile EOK kalınlık ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KAS ile İR, SRKG, LR arasında kas kalınlık ölçüm parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($p<0.05$). NOSPECS ile ise tüm kas grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($p<0.05$). Veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile ekstaroküler kas kalınlık ölçüm parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

EOK		KAS	NOSPECS
IR	r	0,486	0,571
	p	0,000*	0,000*
MR	r	0,260	0,442
	p	0,062	0,001*
SRKG	r	0,395	0,495
	p	0,004*	0,000*
LR	r	0,402	0,568
	p	0,003*	0,000*

Pearson korelasyon analizi

*Spearman Rho korelasyon analizi * $p<0.05$

EOK: Ekstraoküler kas, IR: Inferior rektus, MR: Medial rektus, SRKG: Süperior rektus kas grubu, LR: Lateral rektus, KAS: Klinik aktivite skoru, NOSPECS: No sign, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Cornea, Sight loss

2.2 Katılımcıların hertel indeksi, glob posterior kesim uzunluk, orbital yağ doku kalınlık ölçümlerinin ve klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda Hertel indeksi, glob posterior kesim uzunluk ölçümü ve orbital yağ doku kalınlığı için yapılan ölçümlerin min-max, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7'de görüldüğü gibidir. Glob AP çapları hasta grubunda ortalama $24,12\pm1,6$ mm, kontrol grubunda ortalama $24,38\pm1,4$ mm bulunmuştur.

Tablo 7: Gruplarda Hertel indeksi, glob posterior kesim uzunluk ve orbital yağ doku kalınlık ölçüm parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri

	Hasta grubu (n=52)		Kontrol grubu (n=47)		
	Min-Max(mm)	Ort±SS(mm)	MinMax(mm)	Ort±SS(mm)	p
Hertel indeksi	13,8-28,7	19,46±3,29	12-19,7	15,69±2,09	¹ 0,000*
Glob P. U	-3,9-9,9	4,68±3,38	4,4-14,2	8,68±2,39	¹ 0,000*
Orbital yağ	2,6-8,5	4,9±1,25	2,3-6,1	3,95±0,86	¹ 0,000*

¹Student t test *p<0.05

Glob P.U.: posterior uzunluk, Ort Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minumum, Max: Maximum, mm: milimetre

Hasta grubunun hertel indeksi ve orbital yağ doku kalınlık değerlerinin, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, glob posterior ölçüm değerinin de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Hasta ve kontrol grubunda, orbital yağ doku kalınlığı ile Hertel indeksi arasında pozitif yönlü, %76 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p<0.05). Kontrol grubunda, Hertel indeksi ile orbital yağ doku kalınlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05).

NOSPECS ve KAS ile Hertel indeksi, glob posterior uzunluk ve orbital yağ doku kalınlık parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p<0.05). Verilerin detayları Tablo 8' de sunulmuştur.

Tablo 8: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		KAS	NOSPECS
Hertel indeksi	r	0,512	0,587
	p	0,000*	0,000*
Glob P. uzunluk	r	-0,397	-0,551
	p	0,004*	0,000*
Orbital yağ doku	r	0,347	0,442
	p	0,012*	0,001*

Pearson korelasyon analizi *Spearman Rho korelasyon analizi *p<0.05

Glob P. uzunluk: Glob posterior uzunluk KAS: Klinik aktivite skoru, NOSPECS: No sign, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Cornea, Sight loss

2.3 Katılımcılarda II. Kraniyel sinir tortiözite varlığı ve tortiözitenin klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hasta grubunda incelenen 52 gözün 42' sinde (% 80,8) tortiözite olmadığı gözlemlenirken, 10 gözde ise (% 19) tortiözite saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda II. Kraniyel sinir (KS) tortiözite verileri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Gruplarda II. KS tortiözite parametresinin dağılımı

2.KS tortiözite	Hasta grubu (n=52)		Kontrol grubu (n=47)	
	n	n %	n	n %
Yok	42	80,8	18	38,3
Hafif	7	13,5	13	27,7
Var	3	5,8	16	34

II. KS; II. Kraniyel sinir

Hasta grubunda II. KS tortiözite görülme oranı (%5,8), kontrol grubundan (%34) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ($p<0.05$). Hasta grubunda tortiözite oranı düşük olduğu için, var olanlar ve hafif olanlar birleştirilerek analiz yapılmıştır. Hasta grubunda II. KS'de tortiözite görülenler ve görülmeyenler arasında KAS ve NOSPECS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 10) ($p>0.05$).

Tablo 10: Hasta grubunda II. KS tortiözite varlığına göre KAS skoru ve NOSPECS parametrelerinin değerlendirilmesi

II.KS tortiözite	KAS	NOSPECS
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Yok	2,21±0,72 (2)	4,5±2,62 (4)
Var (Hafif +Var)	2,1±0,57 (2)	3,5±1,72 (3)
p	0,558	0,287

Mann whitney U test, II. KS; II. Kraniyel sinir, KAS: Klinik aktivite skoru, NOSPECS: No sign, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Cornea, Sight loss, Ort Ortalama, SS: Standart sapma

2. 4. Katılımcıların EOK T1A heterojen sinyal varlığı ve klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

T1A heterojen Sİ varlığı hasta grubunda 0-4 arasında ($1,56\pm1,23$) kontrol grubunda 0 ile 2 arasında ($0,45\pm0,58$) dağılım göstermektedir. Hasta grubunun T1 heterojen Sİ dereceleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). NOSPECS ile T1 heterojen Sİ parametresi arasında pozitif yönlü, %44.6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). Kas skoru ile T1 heterojen Sİ parametresi arasında pozitif yönlü, %47.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$).

2. 5. Katılımcıların STIR SİO ölçümlerinin ve klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubundaki STIR SİO'ları Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Gruplarda STIR SIO min-max ve ortalama, standart sapma değerler

STR SIO	Hasta grubu (n=52)		Kontrol grubu (n=47)		P
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
IR	1,23-2,95	1,73±0,33	1,15-1,95	1,58±0,18	¹ 0,007*
MR	1,25-2,19	1,65±0,2	1,11-2,02	1,5±0,2	¹ 0,000*
SRKG	1,29-2,26	1,64±0,24	1,04-2,01	1,46±0,19	¹ 0,000*
LR	1,39-2,19	1,74±0,21	1,22-2,07	1,56±0,18	¹ 0,000*
Lakrimal B.	1,01-2,6	1,82±0,29	0-2,22	1,54±0,47	¹ 0,000*
Rbulber yağ	0,71-1,51	1,02±0,16	0,67-1,17	0,92±0,13	¹ 0,002*

¹Student t test

* $p<0.05$

STIR: Short tau inversion recovery, SIO: sinyal intensite oranları, IR: Inferior rektus, MR: Medial rektus, SRKG: Superior rektus kas grubu, LR: Lateral rektus, lakrimal B.: lakrimal bez Ort Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minumum, Max: Maximum

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında IR, MR, SRKG, LR, lakrimal bez ve retrobulber yağ STIR SİO parametreleri arasındna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Veriler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile STIR SİO parametrelerini arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

STIR SİO		KAS	NOSPECS
IR	r	-0,029	-0,038
	p	0,837	0,790
MR	r	0,034	0,032
	p	0,811	0,822
SRKG	r	0,022	0,054
	p	0,875	0,701
LR	r	-0,061	-0,034
	p	0,665	0,812
Lakrimal bez	r	0,281	0,248
	p	0,043*	0,076
Retrobülber yağ	r	-0,156	-0,117
	p	0,268	0,410

¹Student t test

²Mann whitney U test

*p<0.05

STIR: Short tau inversion recovery, SİO: sinyal intensite oranları, IR: Inferior rektus, MR: Medial rektus, SRKG: Süperior rektus kas grubu, LR: Lateral rektus

Hasta grubunda NOSPECS ve KAS ile STIR SİO parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KAS ile lakrimal bez STIR SİO parametresi arasında pozitif yönlü, %28.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir(p<0.05). KAS ile IR, MR, SRKG, LR ve retrobulber yağ STIR SİO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05). NOSPECS skoru ile IR, MR, SRKG, LR, lakrimal bez ve retrobulber yağ STIR SİO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir(p>0.05).

7.2.4 Katılımcıların ADC ölçümlerinin ve klinik skor ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hasta grubunda ve kontrol grubunda MR, LR kasları, retrobulber yağ doku ve lakrimal bez ADC (Apparent diffusion coefficient) ölçümleri yapılmıştır. Bulguların dağılımı Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13: Gruplarda ADC min-max, ortalama ve standart sapma değerleri

ADC	Hasta grubu (n=52)		Kontrol grubu (n=47)		p
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
	(10–3mm2/s)	(10–3mm2/s)	(10–3mm2/s)	(10–3 mm2/s)	
MR	1,35-1,82	1,55±0,11	1,02-1,7	1,39±0,16	¹ 0,000*
LR	1,3-1,86	1,53±0,14	1,05-1,65	1,38±0,13	¹ 0,000*
Retrobulb. y.	0,3-1,01	0,78±0,16	0,36-1,19	0,78±0,18	¹ 0,948
Lakrimal bez	1,02-1,83	1,39±0,17	1,02-1,83*	1,39±0,16*	¹ 0,905

¹Student t test

*p<0.05

* (n=44), ADC: Apparent diffusion coefficient, MR: Medial rektus, LR: Lateral rektus, Ort Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maximum Retrobulb.y retrobulber yağ

Hasta grubunun MR ve LR ADC değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir(p<0.05). Gruplar arasında retrobulber yağ ve lakrimal bez ADC değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(p>0.05). Verilerin detayları Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14 Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile ADC (mm²/sn) parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

ADC		KAS	NOSPECS
MR	r	-0,139	-0,057
	p	0,326	0,687
LR	r	-0,183	-0,063
	p	0,194	0,659
Retrobulber yağ	r	0,007	0,114
	p	0,997	0,420
Lakrimal gl.	r	0,104	0,099
	p	0,463	0,484

¹Student t test

*p<0.05

* (n=44)

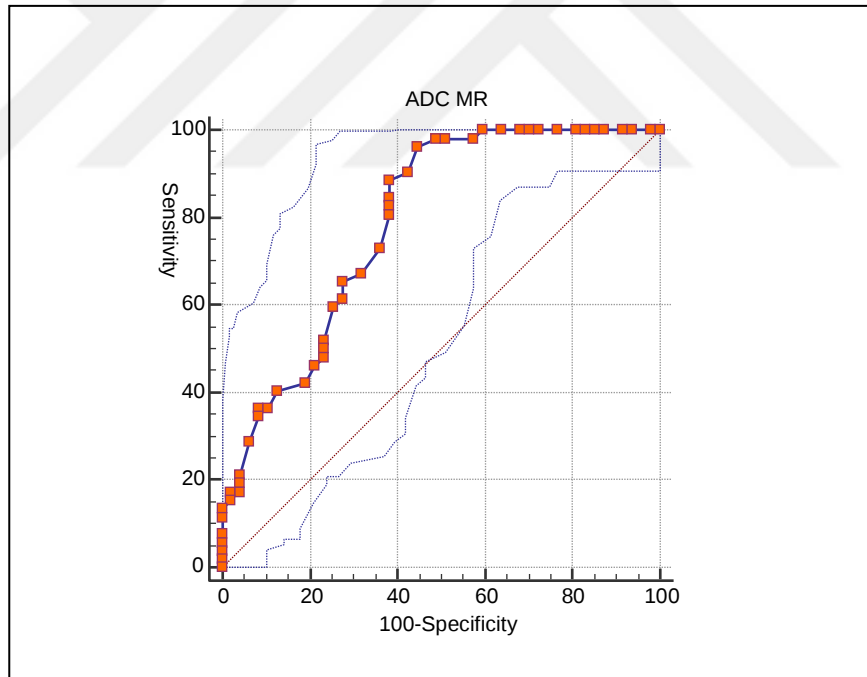
ADC: Apparent diffusion coefficient, MR: Medial rektus, LR: Lateral rektus, KAS: Klinik aktivite skoru, NOSPECS: No sign, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Cornea, Sight loss

KAS ve NOSPECS ile, MR, LR, retrobulber yağ ve lakrimal bez ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0.05). Veriler Tablo 15'te sunulmuştur.

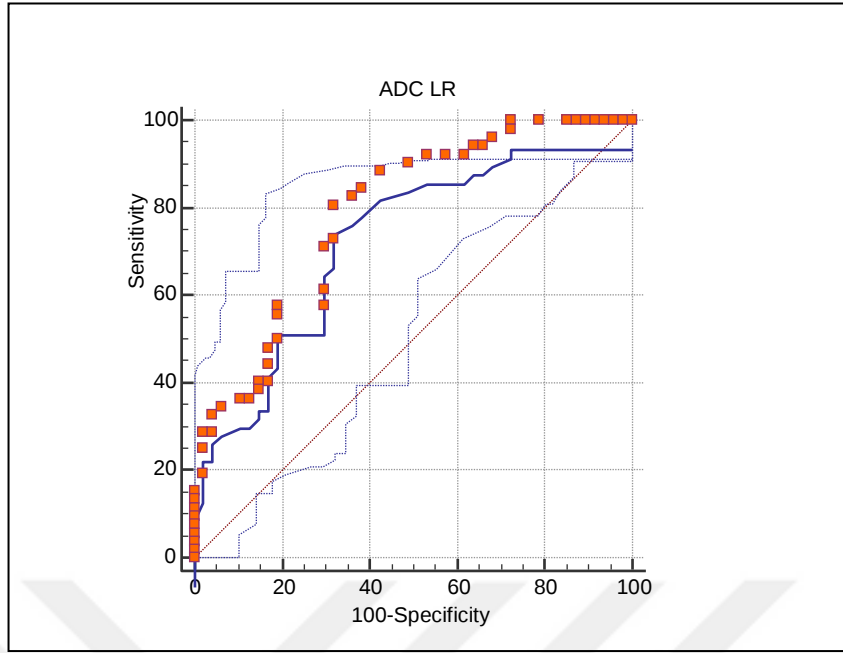
Hastalık tanısında MR ve LR kası ADC ölçümleri için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.788, standart hatası 0.05'tir. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastalık tanısında MR için tespit edilen cut-off noktası $>1.39 \times 10^{-3}$ mm²/s'dir. Bu değerin duyarlılığı %96.15, özgüllüğü %55.32 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı %88.46, özgüllüğü %61.7 olarak alındığında cut-off noktası $>1.42 \times 10^{-3}$ mm²/s, duyarlılığı %90.38, özgüllüğü %57.45 olarak alındığında cut-off noktası $>1.41 \times 10^{-3}$ mm²/s'dir.

LR kası için tespit edilen cut-off noktası $>1.41 \times 10^{-3}$ mm²/s'dir. Bu değerin duyarlılığı %80.77, özgüllüğü %68.09 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı %82.69, özgüllüğü %63.83 olarak alındığında cut-off noktası $>1.4 \times 10^{-3}$ mm²/s, duyarlılığı %73.08, özgüllüğü %68.09 olarak alındığında cut-off noktası $>1.41 \times 10^{-3}$ mm²/s'dir.



Şekil 2: Hastalık tanısında MR ADC ölçümleri için ROC eğrisi



Şekil 3: Hastalık tanısında LR ADC ölçümleri için ROC eğrisi

Tablo 15: Hasta grubunda KAS ve NOSPECS ile çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

ADC (mm ² /sn)		KAS	NOSPECS
MR	r	-0,139	-0,057
	p	0,326	0,687
LR	r	-0,183	-0,063
	p	0,194	0,659
Retrobulber Yağ	r	0,163	0,114
	p	0,997	0,420
Lakrimal bez	r	0,104	0,099
	p	0,463	0,484

Pearson korelasyon analizi

⁺Spearman Rho korelasyon analizi *p<0.05

ADC: Apparent diffusion coefficient, MR: Medial rektus, LR: Lateral rektus, KAS: Klinik aktivite skoru,

NOSPECS: No sign, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Cornea, Sight loss

TARTIŞMA

Görüntüleme yöntemleri TO tanısını koymada ve tedavi izlenminde yardımcı olabilecek objektif morfolojik bulgular sağlar (52,54,56-58). Özellikle MRG başta olmak üzere görüntüleme yöntemlerine, EOK tutulumunu değerlendirmede, orbital yağ doku değişikliklerinin derecesini belirlemede, orbital patolojileri saptamada ve dışlamada, klinik tabloyu aydınlatmada ayrıca cerrahi tedavileri planlamada yardımcı yöntemler olarak başvurulabilir. Literatürde TO tanısında MR görüntülemenin yeri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur, ancak MRG bulguları ile klinik skor arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar özellikle MRG’de STIR sekansında elde edilen veriler ile klinik skorlar arasındaki ilişkiyi incelememiştir (56,57,58, 84-87).

Biz çalışmamızda klinik skorları düşük, erken evrede tanı almış TO hastalarında konvansiyonel MRG ile EOK kalınlık ölçümleri, hertel indeksi, glob posterior uzunluk ölçümü, orbital yağ kalınlık ölçümü ve 2. KS tortiözitesi parametrelerini ölçmenin yanısıra bu parametrelerin klinik skorlar ile ilişkisini değerlendirdik. Literatürde TO’da EOK hacmi ile klinik skorlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma mevcuttur, ancak araştırmalarımız dahilinde konvansiyonel MRG ile değerlendirdiğimiz parametrelerin klinik skor ile arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut değildir. Ayrıca TO’da 2. KS tortiözitesini MRG ile değerlendiren ve klinik skor ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma da mevcut değildir. Çalışmamızda TO’da MRG ile STIR sekanslarında EOK’larda, lakrimal bez ve retrobulber yağ dokuda SİO ölçülmüştür. Literatürde EOK STIR SİO’ları ve TO’nun klinik aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur, ancak lakrimal bez ve retrobulber yağ STIR SİO’sunun klinik skor ile ilişkisini inceleyen oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ayrıca DAG’de MR, LR, retrobulber yağ ve lakrimal bez ADC ölçümleri yaptık ve klinik skor ile ilişkisini değerlendirdik. Literatürde TO’ da EOK’ ların ADC ölçümleri yapılarak klinik skorla ilişkilerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur, ancak bizim araştırma sınırlarımız içerisinde lakrimal bez ve retrobulber yağ doku ADC ölçümlerinin değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaşmadık. Bu çalışmada erken evre TO’lu hastalarda MRG’ de bir çok parametreyi değerlendirerek bu parametreler ile klinik skorlar arasındaki ilişkiyi inceledik.

TO'da genellikle bilateral tutulum görülür, ancak hastaların % 15'inde asimetrik veya tek taraflı tutulum olabilir (66). TO'nun patofizyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ancak mekanizma ne olursa olsun, sonuç olarak bağ dokuların, ekstraoküler kasların ve orbital adipoz dokuların genişlemesiyle ve remodelingi ile sonuçlanır (67, 68). Literatürde TO'da ekstraoküler kaslardan genellikle tek bir kas tutulumu söz konusudur (69). Ekstraoküler kaslarının herhangi biri tutulabileceği gibi, çoğu hastada ilk olarak inferior rektus kası tutulmaktadır, daha sonrada çoğunlukla medial ve superior rektus kaslarında tutulum görülmektedir (69-70). Çalışmamızda ekstraoküler kas kalınlığı için 5 mm sınır değeri olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubunda 5 hastanın 8 gözünde İR kas kalınlığı 5 mm'nin üzerinde ölçülmüş olup diğer tüm EOK kalınlıkları normal sınırlarda ölçülmüştür. Hasta grubunda en belirgin kalınlık artışı İR kasında izlenmiş olup (ort:5,16±0,85 mm) bunu sırası ile MR ve SRKG izlemektedir. Çalışmamızda EOK kalınlık ölçümleri değerlendirildiğinde literatürdeki veriler ile uyumlu olarak en çok İR kasında daha sonra sırası ile MR, SRKG kalınlık artışı izlenmiştir (69-71). MR ve SRKG da ise oldukça yakın değerler elde edilmiştir (Tablo 5). Lingling Xu ve arkadaşları TO tanılı hastalarda, her bir EOK kalınlığının TO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (72). Bizim çalışmamızda da IR, MR, SRKG ve LR kas kalınlık ölçüm değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olup erken evre TO hastalarında tanıda faydalı bilgiler sağlamaktadır (Tablo 5) ($p<0.05$).

TO'ya bağlı gelişen proptozis genellikle sinsi başlangıçlıdır ve klinik olarak yavaş progresyon göstermektedir. Proptozis genellikle iki taraflı olup, %10 olguda tek taraflıdır (73). Proptozis değerlendirilmesi MRG ile Hertel indeksi ölçülerek objektif olarak yapılabilir. Irksal faktörlerden dolayı Hertel indeks değerleri değişiklik gösterebilir (74). Türk popülasyonunda normalin üst sınırı 20 mm, Afrika kökenli Amerikalı'larda 22 mm, Asya toplumunda ise 18 mm' dir (73). Kirsch ve arkadaşları İsviçre'de yaptıkları çalışmada, Hertel indeksi için 22 mm'ye eşit veya daha büyük değerleri patolojik kabul etmişler ve proptozis açısından belirleyici kabul etmişlerdir (75). Biz de çalışmamızda 22 mm ve üzerindeki değerleri patolojik olarak kabul ettik (75,76). Hasta grubumuzda Hertel indeksi ölçümleri 13,8-28,7 mm aralığında dağılım göstermekte olup 8 olguda bilateral egzoftalmi saptanmıştır. Kontrol grubumuzda Hertel indeksi ölçümleri 12-19,7 mm aralığında dağılım göstermekte olup olguların

hiçbirinde egzoftalmi saptanmamıştır (Tablo 7). Çalışmamızda hasta grubunun Hertel indeksi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiş olup erken evre hastalarda da TO tanısında anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 8). Fizyolojik olarak globun 2/3 lük kesimi interzigomatik çizginin (İZÇ) anteriorunda, 1/3 kesimi ise İZÇ'nin posteriorunda yerleşimli olmalıdır. Özgen ve arkadaşları, bulbus okülünün normal pozisyonunu belirlemek için MRG kullanarak yaptıkları çalışmada globun posterior kesiminin İZÇ' nin (5-12.7 mm aralığında) 8.9 mm arkasında olduğunu bildirmişlerdir (77). Özgen ve arkadaşları BT görüntüleme yardımıyla yaptıkları başka bir çalışmada ise glob posterior kesimi ile İZÇ arasındaki mesafeyi ortalama 9.4 mm (5.9-12.8 mm) olarak bildirmişlerdir (78). Lee ve arkadaşlarının, Koreliler arasında yaptığı bir çalışmada ise normal pozisyonda glob posterior konturunu İZÇ'nin ortalama 11.2 mm arkasında olduğunu bildirmişlerdir (79). Kanada'dan Nugent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vakaların neredeyse tamamında (% 95'inde) glob posterior konturu İZÇ'nin 6.5 mm yada daha fazla arkasında olduğunu bildirmişlerdir (80). Literatürdeki çeşitli çalışmalar göz küresinin çapının ve yerleşiminin ırksal farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda glob posterior kesim ile İZÇ arasındaki mesafe 4,4-14,2 mm arasında ölçülmüş olup ortalama, 8,68 mm olarak bulunmuştur (Tablo 7). Bu değerlerin Türk toplumunda daha önce Özgen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaların verilerine oldukça yakın olduğunu görmekteyiz, bu nedenle bizim de çalışmamızın ırksal farklılıkları destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz (78,79). Hasta grubumuzda ise glob posterior kesim ile İZÇ arasındaki mesafenin -3,9-9,9 mm arasında dağılım göstermekte olduğunu, ortalama olarak ise 4,68 mm ölçüldüğünü saptadık (Tablo 7). Nugent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glob posterior kesimi için 5 mm değeri sınır değer olarak kabul etmişlerdir (80). Bu değer bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Kontrol grubunda 27 gözde glob posterior kesimlerinin glob AP çapına oranının 1/3 ün üzerinde olduğunu tespit ettik. Hasta grubunda 43 gözde glob posterior kesiminin glob AP çapına oranı 1/3' ün altında olduğunu tespit ettik. Bu parametrenin de proptozis tanısı için önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta grubunun glob posterior uzunluk ölçüm değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiş olup TO hastalarında erken evrede tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz ($p<0.05$) (Tablo 8).

Çalışmamızda orbital yağ dokuyu değerlendirirken, orbita medialinden yaptığımız yağ doku kalınlık ölçümünü kullandık. Orbital yağ doku değerlendirmesinde benzer yöntemi kullanan çalışmalar mevcuttur, ancak literatürde orbital yağ doku artışını değerlendiren çoğu çalışmada yağ dokusu hacim ölçümü kullanılmıştır (72, 81, 82). Bizim çalışmamızda orbital yağ kalınlığının hasta grubunda 2,6-8,5 mm, kontrol grubunda ise 2,3-6,1 mm arasında dağılım gösterdiği görülmektedir (Tablo 7). Hasta grubunda orbital yağ kalınlık ölçümü, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tesbit edilmiştir. Lingling Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yağ dokusunun kalınlığı, TO'lu gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (72). Bu sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı orbital yağ doku kalınlığı ile Hertel indeksi arasındaki ilişkiye baktığımızda; hasta grubunda Hertel indeksi ile orbital yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönlü, %76 düzeyinde anlamlı ilişki mevcuttu, ancak kontrol grubunda Hertel indeksi ile orbital yağ doku kalınlığı arasındaki ilişki klinik olarak anlamlı değildi. Bu veriler neticesinde TO'ya bağlı patolojik doku artışının erken evre hastalarda yağ doku kalınlık artışı şeklinde yansıyabileceğini, yağ doku kalınlık ölçümünün erken evre TO tanısına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun daha geniş hasta serileri ile desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda orbital yumuşak dokulardaki doku artışının bir yansıması olarak II. KS tortiözitesinde azalma olabileceğini, sinir trasesinin düzleşme eğilimi göstericeğini düşündük ve bunu ortaya koymak amacıyla II. KS tortiözitesini görsel olarak değerlendirdik. Hasta grubunda II. KS tortiözite görülme oranını, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (Tablo 9). II. KS. Tortiözitesindeki azalmanın erken evre TO' da orbital yağ dokudaki patolojik değişikliklerin yansıması olarak değerlendirilebilecek yardımcı bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

T1A görüntülerde intramüsküler hiperintens odaklar kronik yağ dejenerasyonunun yansıması olarak kabul edilir (58, 83). Çalışmamızda T1 hiperintensitesi barındıran EOK'ları heterojen sinyal içeren kas sayısına göre derecelendirdik. Hasta grubunun T1 heterojen Sİ dereceleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiş olup erken evre TO tansında destekleyici bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

MRG'nin, özellikle T2 ağırlıklı ve yağ baskılanmış sekanslarda, doku ödeminin ve enflamasyonun tespitinde yararlı olduğu literatürdeki çalışmalarda

gösterilmiştir (81). Young ve arkadaşları TO hastalarında kısa inversiyon süreleri (80-150 ms) ile TIRM (turbo inversiyon magnetizasyon) sekansının enflamasyonu ortaya koymak için kullanılabileceğini buldular (82). Yine IR (inversion recovery) sekanslarından STIR sekansındaki T2 relaksasyon artışının bir yansıması olarak, sinyal artışı TO'daki enflamatuar aktivite ile ilişkilendirilmiştir (84). STIR sekansı yağ baskılı imajlar sayesinde perimuskuler enflamasyonu da saptayabilir (84). Kirsch ve ark. yaptıkları bir çalışmada T2-STIR ve T1-STIR'deki farklılıkların, EOK'lardaki enflamatuar ödem ile venöz konjesyona bağlı intraorbital ödemi birbirinden ayırt etmeye yardımcı veriler sunduğunu bildirmiştir (57). Biz çalışmamızda TO'da enflamatuar ve ödematöz sinyal değişikliklerini ortaya koymak için koronel T2- STIR sekansını kullandık. TO hastalarında ekstraoküler kaslar STIR görüntülerinde, T1A görüntülerine göre daha büyük hacim alanına sahipti. Bunun perimüsküler enflamasyonun yansıması olduğunu düşündük, literatürde de bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (84,85). Bu çalışmada, EOK'ların STIR Sİ'lerini STIR ve T1A görüntüleri eşleştirilerek elde edilen görüntü üzerinden, manuel ROI ile gerçek kas sınırlarını belirleyerek ölçtük, böylece kas ölçümlerimizde perimüsküler enflamasyonun etkisini azaltmayı ve intramüsküler değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde EOK'ların STIR SİO'sunu değerlendiren bazı çalışmalarda perimüsküler enflamasyonu temsil eden alan dahil edilerek, ölçümler yapılmıştır (85,86). Mayer ve ark. TO hastalarında yaptıkları bir çalışmada, en fazla enflamasyon saptanan EOK'dan aldıkları ortalama ölçümü ve kas göbeğinde bulunun maksimum kas enflamasyonun yansıması olduğunu düşündükleri en parlak 'hotpoint' noktasından aldıkları ölçümleri kullanmışlardır (85). Çalışmamızda EOK SİO'larını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk (Tablo 11). Literatürdeki veriler de çalışmamızı destekler nitelikteydi (84, 85, 86). Literatürde TO' da lakrimal bez ve retrobulber yağ SİO ölçümlerini değerlendiren oldukça az sayıda çalışmayla karşılaştık. Hu ve arkadaşlarının TO hastalarında, lakrimal bez SİO'sunu değerlendirdikleri çalışmalarında, Mayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak "hot point" ROI yaklaşımını kullanarak lakrimal gland SİO hesaplamışlardır (85,87). Biz ise çalışmamızda koronal kesitlerde lakrimal bezi en geniş gördüğümüz kesitte, bezi kapsayan manuel ROI ile aldığımız Sİ ölçümlerini kullandık. Higashiyama ve ark. yaptığı çalışmada ise, retrobulber yağ doku SİO değerlendirmişlerdi (86). Biz çalışmamızda, lakrimal bezin ve retrobulber yağ

dokunun SİO'larını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk (Tablo 11). Hu ve ark., Higashiyama ve ark. sonuçları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (86,87). Böylece EOK SİO'larının yanısıra lakrimal bez ve retrobulber yağ doku STIR SIO'larının da erken evre TO tanısında faydalı bilgiler sunduğunu düşünmekteyiz.

EOK'ların ADC değerlerini değerlendirdiğimizde, MR ve LR kasları ADC değerlerini, hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk (Tablo 13). Politi ve arkadaşları, TO hastalarında EOK ADC değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (88). Abdel Razek ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak, TO hastalarının MR ve LR kasları ADC değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır, ayrıca ROC eğrisi analizi ile cut off noktası $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda hastalık tanısında MR kası için tespit edilen cut-off noktası $>1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (şekil 2), LR kası için tespit edilen cut-off noktası $>1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir (şekil 3). Retrobulber yağ ve lakrimal bez ADC değerlerinde ise hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (Tablo 14). Bizim araştırma sınırlarımız içerisinde literatürde TO tanısında retrobulber yağ doku ve lakrimal bez ADC ölçümleri ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu sonuçlar neticesinde MR, LR, ADC ölçümlerinin hastalığın erken evrelerinde TO'ya bağlı EOK tutulumunun gösterilebileceğini, lakrimal bez ve retrobulber yağ doku ADC ölçümlerinin ise erken evre hastalık tanısında yeterli veriler sunmadığını düşünmekteyiz. Bu bulguların teyidi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta grubumuz erken evrede tanı alan hastalardan oluşmakta olup klinik skor dağılımları değerlendirildiğinde; KAS sınıflamasına göre aktivite skoru 1-3 arasında, NONSPECS sınıflamasına göre ise 1-3c arasında değişmekte ve dar bir dağılım aralığı göstermekteydi. Böylece erken evre TO hastalarında konvansiyonel MRG, STIR sekansı ve ADC ölçümleri ile elde ettiğimiz verilerin klinik skorlarla ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda KAS ile IR, SRKG, LR kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş iken, KAS ile MR kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$). NOSPECS ile ise MR de dahil olmak üzere tüm EOK'ların kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit

edilmiştir (Tablo 6) ($p<0.05$). Hasta grubunda NOSPECS ve KAS skoruları ile Hertel indeksi, glob posterior kesim uzunluk ve orbital yağ doku kalınlık parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 8). II. KS tortiözitesi ile hastaların klinik skorları arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edemedik (Tablo 10). Bizim araştırmalarımız sınırları içerisinde literatürde KAS ve NOSPECS skorları ile EOK kalınlıkları, Hertel indeksi, glob posterior kesim uzunluk, orbital yağ doku kalınlık ölçümleri ve II. KS tortiözite parametresi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcut değildir. Sonuçlarımıza göre Konvansiyonel MRG ile elde ettiğimiz veriler TO ‘nun erken evrelerinde klinik skor hakkında faydalı bilgiler sağlamaktadır, ancak II. KS tortiözitesi klinik skor hakkında yetersiz kalmaktadır. bu parametrenin daha geniş hasta serilerinde çalışılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

SITIR sekansında yaptığımız ölçümlerde EOK SİO’ları ile KAS ve NOSPECS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 12). Higashiyama ve ark. çalışmasında, hastaların KAS skoru 1-7 arsında dağılım göstermekteydi ve TO hastalarında tüm EOK SİR’leri ile KAS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (86). Mayer ve ark. KAS’ı 1-9 arasında dağılım gösteren TO hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise en enflame kasın ve hotpoint noktasından aldıkları ölçümün her ikisi ile KAS arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu ilişkinin hotpoint noktalarında çok daha güçlü olduğunu vurgulamışlardır (84). Mayer ve ark. KAS dağılımı 0-9 arasında değişen hastalar arasında yaptıkları başka bir çalışmada ise enflamatuar tutulumun en şiddetli olduğu EOK’dan aldıkları SİO’lar ile KAS’lar arasında anlamlı ilişki olduğunu, ayrıca aynı hastanın hastalığının farklı evresindeki KAS skoru değişiklikleri ile SİO’ların değişikliklerinin korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (85). Çalışmamızda literatürdeki çalışmaların aksine EOK’ların STIR SİO’ları ile klinik skor arasındaki ilişkinin anlamsız çıkmasının ve literatürdeki çalışmalara göre daha düşük EOK SİO’ları elde etmemizin nedeninin; hastalarımızın erken evre TO’lu hastalar arsından seçilmesi, SİO hesaplanırken EOK STIR sinyalinin en yüksek olduğu hotpoint noktalarından ziyade, kasın hacminin en geniş olduğu müsküler alanın tümünün STIR sinyalinin kullanılmış olması ve perimüsküler enflamasyonu temsil eden daha parlak sinyalli alanların STIR Sİ ölçümlerine dahil edilmemiş olması gibi teknik faktörlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Retrobulber yağ STIR SİO'sunun klinik skor ile ilişkisini değerlendirdiğimizde KAS ve NOSPECS skorları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik (Tablo 12). Higashiyama ve ark. bizim çalışmamızdan farklı olarak retrobulber yağ SİO'larının, KAS ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (86). Higashiyama ve ark. çalışmasında klinik aktif hasta sayılarının fazla olması ve skor dağılımlarının geniş olmasının sonuçlardaki bu farklılığa neden olabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz veriler neticesinde TO'da hastalığın erken evrelerinde EOK ve retrobulber yağ STIR SİO ölçümlerinin klinik skor hakkında bilgi vermekte yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KAS skoru ile lakrimal bez STIR SİO'ları arasında zayıf düzeyli, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit ettik (tablo 12). Hu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, aktif ve inaktif TO arasında ayrımı yapmak için ROC analizi ile SİO'nun en uygun eşik değerinin 2,57 olabileceğini bildirmişlerdir (87). Bizim aktif hasta sayımız yeterli olmadığından aktif ve inaktif TO olguları arasında lakrimal bez SİO'larını değerlendiremedik. Ancak Daha geniş katılımlı hasta gruplarında yapılacak çalışmalarda, faydalı eşik değer sonuçları elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, TO hastalarının klinik skorlar ile MR ve LR ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik (Tablo 13). Kılıçarslan ve ark. yaptıkları bir çalışmada da benzer bir şekilde tanı anında ADC değerleri ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (90). Politi ve arkadaşları, "aktif" ve "aktif olmayan" TO hastalarının EOK ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (88). Literatürdeki bir diğer çalışmada da TO hastalarında, ADC değerler ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (91). Çalışmamızdaki ve literatürdeki verileri değerlendirdiğimizde, EOK ADC ölçümlerinin TO'nun klinik skoru hakkında bilgi sağlamakta yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlar arasında, örneklem büyüklüğümüzün yeterince geniş olmaması, hastalarımızın dar klinik skor dağılımı göstermeleri, kontrastlı MRG sekanslarının elde edilmemiş olması yer almaktadır. Bu konuda hasta spektrumunun daha geniş olduğu serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Konvansiyonel MRG ile EOK kalınlıkları, Hertel indeksi ölçümü, glob posterior kesim ölçümü ve orbital yağ doku kalınlık ölçümleri objektif olarak yapılabilmektedir ve erken evre TO' nun tanısında tanıya yardımcı parametrelerdir. Çalışmamızda bu parametreler ile TO'nun klinik skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik. Bu ilişki sayesinde söz konusu parametrelerin hastalığın tanısının yanında, takibine de yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda, STIR sekanslarında EOK, lakrimal bez ve retrobulber yağ doku SİO'larının, ayrıca ADC haritalarında MR ve LR ADC ölçümlerinin erken evre TO tutulumunu ortaya koyma konusunda faydalı bilgiler sunarak erken tanıya katkı sağladığı gösterilmiştir, ancak bu parametreler TO'nun klinik skoru hakkında bilgi sağlamada yetersiz kalmaktadır. Lakrimal bez ve retrobulber yağ doku ADC ölçümleri, çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha geniş katılımlı çalışmalar ile teyit edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi 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):1443-9
2. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):273-9.
3. Ciric J, Zarkovi M, Pepenezic Z, Randjevic G, Gligorovic M. Treatment of Graves Ophthalmopathy with high doses of corticosteroids. *Endocrinol Metab Cli North Am* Jun 200; 29(2): 321-337
4. Prummel MF. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves orbitopathy: The first European Group on Graves Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. May 2003; 148(5):491-5.
5. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2003; 24:802–35.
6. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993; 14:747–93
7. Arıkan S, Bahçeci M. Graves' Ophthalmopathy Türkiye Klinikleri *J Endocrin* 2008;3(2):68-76
8. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120:473-8
9. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT, Truong TV, Osborn DR. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 1997; 13:153–60.
10. Char D.H. and Norman D., The use of computed tomography and ultrasonography in the evaluation of orbital masses. *Surv Ophthalmol*, 1982. 27(1): p. 49-63.
11. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 73-82
12. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726 -738.

13. Bartley G., Fatourehchi V., Kadrmas E., Jacobsen S.J., Ilstrup D.M., Garrity J.A., Gorman C.A. Am J Ophthalmol. February 1996, 121:200-6
14. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. Br J Ophthalmology 2007; 91: 455–458
15. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach. Basel: Karger; 2007.
16. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? Br Med J. 1987; 295:634–5.
17. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. Surv Ophthalmol. 2010;55:215–226
18. Wiersinga W. M, Regensburg N.I, Mourits M. P. Differential Involvement of Orbital Fat and Extraocular Muscles in Graves' Ophthalmopathy. Eur Thyroid J. 2013 Mar; 2(1): 14–21.
19. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:776–780.
20. Tomlinson JW, Durrani OM, Bujalska IJ, Gathercole LL, Tomlins PJ, Reuser TT ve ark. Tiroidle ilişkili oftalmopatiye adipogenesiside 11p hidroksisteroid dehidrojenaz-1'in rolü. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 398-406.
21. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. Ophthalmology. 1981;88:553–564.
22. Forbes G, Gorman CA, Gehring D, Baker HL., Jr Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves' ophthalmopathy. Am J Neuroradiol. 1983;4:737–740
23. Regensburg N. I., Wiersinga W. M., Berendschot T. T., Saeed P., Mourits M. P. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2011;21(2):177–181
24. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: Implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol. 2006; 142:147–53
25. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. Indian J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;60(2):87-93.

26. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 168–199
27. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 501–503
28. Koumas L, Smith TJ, Feldon S, Blumberg N, Phipps RP. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol.* 2003; 163:1291–1300.
29. Lehmann GM, Garcia-Bates TM, Smith TJ, Feldon SE, Phipps RP. Regulation of lymphocyte function by PPARgamma: Relevance to thyroid eye disease-related inflammation. *PPAR Res.* 2008; 2008:895901
30. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:59–64.
31. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: The plot thickens. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154:777–80.
32. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:930–4.
33. Lee HB, Rodgers IR, Woog JJ. Evaluation and management of Graves' orbitopathy. (6). *Otolaryngol Clin North Am.* 2006; 39:923–42
34. Akaishi PM, Cruz AA, Silva FL, Rodrigues Mde L, Maciel LM, Donadi EA. The role of major histocompatibility complex alleles in the susceptibility of Brazilian patients to develop the myogenic type of Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2008; 18:443–7.
35. Kendler D.L., Lippa J., and Rootman J., The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*, 1993. 111(2): p. 197-201
36. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 1997; 104:914-917.
37. Higginbotham EJ. Glaucoma associated with increased episcleral venous pressure. In: Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas E, Power SM, Robinson NL, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*, 2d ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:2781-2792

38. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Nov;247(11):1555-9
39. Dickinson AJ, Perros P. 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: p.283–303
40. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ*. 2009 Mar 6;338: b560.
41. Frueh B.R., Musch D.C., and Garber F.W., Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmic Surg*, 1986. 17(4): p. 216-20
42. Kendall-Taylor P. Natural history. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach. Basel: Karger, 2008:78-87.
43. Werner, S.C., Classification of the eye changes of Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1969. 29(7): p. 982-984
44. Tarabishy AB, Lewis CD, Perry JD. Thyroid associated orbitopathy. *Ophthalmology* 2010; 117(9):1864; author reply 1864-5
45. 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.
46. Feldon S., Classification of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 1993. 3(2): p. 171.
47. 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
48. Bartalena L. et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2008. 18(3): p. 333-46.
49. Enzmann D.R., Donaldson S.S., and Kriss J.P., Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 1979. 3(6): p. 815-9.
50. Char D.H. and Norman D., The use of computed tomography and ultrasonography in the evaluation of orbital masses. *Surv Ophthalmol*, 1982. 27(1): p. 49-63.
51. Regensburg N.I., et al., Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2011. 27(4): p. 236-40.

52. Goncalves A.C., Gebrim E.M., and Monteiro M.L., Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012. 67(11): p. 1327-34.
53. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: Current imaging procedures. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(43-44):618-23
54. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(2):107-18.
55. Hosten N, Sander B, Cordes M, Schubert CJ, Schorner W, Felix R. Graves ophthalmopathy: MR imaging of the orbits. *Radiology*. 1989;172(3):759-62
56. Rodriguez-Gonzalez N, Perez-Rico C, Lopez-Para Gimenez R, Arevalo-Serrano J, Del Amo Garcia B, Calzada Domingo L, et al. [Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy] *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(11):351-7.
57. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy—a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology*. 2010;52(2):91-7
58. Cakirer S, Cakirer D, Basak M, Durmaz S, Altuntas Y, Yigit U. Evaluation of extraocular muscles in the edematous phase of Graves ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):80-6
59. Keyik B, Edgüder T, Çakmakçı E, Bakdık, S, Hekimoğlu, B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 2002;8:323-9
60. Kilicarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E. Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol*. 2015 Mar;88(1047):20140677.
61. Edelman R, Zlatkin, M.B. Hesseluk, J.R. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2 nd ed. Philadelphia: Saunders 1996 s.119
62. Scott W. A. Editor, *Magnetic Resonance Imaging of Brain and Spine* 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Business. 2009; 501-508.
63. Moritani T, Ekholm S, Westesson P. Editors. *DW imaging of Brain*, Springer BerlinHeidelberg NewYork Business. 2005; 11-34.

64. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Ajr*. 1992 Sep;159(3):591-9.
65. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med*. 2006 Apr;111(3):392-419.
66. Orgiazzi J, Ludgate M. Pathogenesis. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach, questions and answers*. 2nd edn. Basel, Switzerland: Karger; 2010. pp. 40–56
67. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10: 366–91.
68. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of Graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology* 2011; 118: 191–6.
69. Kennerdell J. , Baron E. , Tyutyunikov A. , Wall. J. , Genovese C. : Dysthroid Orbitopathy. *Immune-Mediated Ocular Diseases*. 627–639
70. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Bir insidans kohortunda Graves oftalmopatisinin klinik özellikleri. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121: 284-290.
71. Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Whiting AS. Computed tomographic features of nonthyroid extraocular muscle enlargement. *Ophthalmology* 1989; 96: 1038–47.
72. Lingling Xu, Linna Li, Cuihua Xie, Meiping Guan, and Yaoming Xue. Thickness of Extraocular Muscle and Orbital Fat in MRI Predicts Response to Glucocorticoid Therapy in Graves' Ophthalmopathy *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 3196059.
73. Celik T, Kosker M. Tiroid Oftalmopatide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2014;23(2):111-20.
74. Seiff SR. Thyroid orbitopathy. *Ophthalmology* 2013;120(2):439
75. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: Current imaging procedures. *Swiss Med Wkly* 2009;139:618-23
76. Nath K, Gogi R, Rao GS, et al. Normal exophthalmometry. *Indian J Ophthalmol* 1977;25:47–52.
77. Ozgen A, Aydingöz U. Normative measurements of orbital structures using MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:493-6

78. Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1093-6
79. Lee JS, Lim DW, Lee SH, Oum BS, Kim HJ, Lee HJ. Normative measurements of Korean orbital structures revealed by computerized tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:197-200
80. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: Correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990;177:675-82.
81. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(2): 107-18.
82. Young IR, Bydder GM, Hajnal JV Contrast properties of the inversion recovery sequence. In: Bradley WG Jr, Bydder GM (eds) *Advanced MR Imaging Techniques*. London: Martin Dunitz Ltd; 1997. p143–162.
83. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:223-7.
84. Mayer E, Herdman G, Burnett C, Kabala J, Goddard P, Potts MJ. Serial STIR magnetic resonance imaging correlates with clinical score of activity in thyroid eye disease. *Eye* 2001;15:313–8.
85. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, Hsuan J, Kabala J, Goddard P, Potts MJ, Lee RW. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol*. 2005 Oct;56(1):20-4.
86. Higashiyama T, Iwasa M, Ohji M. Quantitative Analysis of Inflammation in Orbital Fat of Thyroid-associated Ophthalmopathy Using MRI Signal Intensity. *Sci Rep*. 2017 Dec 4;7(1):16874.
87. Hu H, Xu XQ, Wu FY, Chen HH, Su GY, Shen J, Hong XN, Shi HB. Diagnosis and stage of Graves' ophthalmopathy: Efficacy of quantitative measurements of the lacrimal gland based on 3-T magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med*. 2016 Aug;12(2):725-729. Epub 2016 May 25.
88. Politi LS, , Godi C, , Cammarata G, , Ambrosi A, , Iadanza A, , Lanzi R, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol* 2014; 24: 1118–26
89. Abdel Razek AA, El-Hadidy M, Moawad ME, El-Metwaly N, El-Said AA. Performance of apparent diffusion coefficient of medial and lateral rectus muscles in Graves' orbitopathy. *Neuroradiol J*. 2017 Jun;30(3):230-234

90. Kilicarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E. Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol*. 2015 Mar;88(1047):20140677.

91. Akio, H., Togao, O., Yamashita, K., kikuchi, K., Momosaka, D., & Honda, H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of extraocular muscles in patients with Grave's ophthalmopathy using turbo field echo with diffusion-sensitized driven-equilibrium preparation. *Diagnostic and interventional imaging*, 99(7-8), 457-46



