



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



**TİROİD OFTALMOPATİDE TANI, İZLEM
VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA SAVKU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. A. KAAAN GÜNDÜZ**

ANKARA 2014



T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİROİD OFTALMOPATİDE TANI, İZLEM VE TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA SAVKU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. A. KAAAN GÜNDÜZ**

ANKARA 2014

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Tiroid Oftalmopati Olgularında Klinik Bulgularımız ve Tedavi Sonuçlarımız “ başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir. Dr.Esra Savku’ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 .02.2014

Prof.Dr.Kaan Gündüz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı – Tez Danışmanı

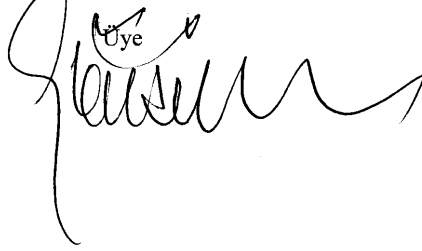


Prof.Dr.Kudret Dürük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye



Prof. Dr. Banu Hoşal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında göstermiş oldukları ilgi ve desteklerinden dolayı başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Başkanı Prof. Dr. Figen Batıoğlu ve tez danışmanım Prof. Dr. A. Kaan Gündüz olmak üzere tüm öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

kabul Ve Onay	i
Önsöz Ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar.....	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini.....	vii
Resimler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Genetik.....	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Klinik Değerlendirme	5
2.4.1. Görünüm	5
2.4.2. Periorbital Yumuşak Doku İnflamasyonu ve Konjesyon	6
2.4.3. Oküler Motilite Bozuklukları ve Şaşılık	7
2.4.4. Distroid Optik Nöropati	8
2.5. Sınıflamalar	9
2.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.7. Tedavi Yöntemleri	13
2.7.1. Genel Önlemler	14
2.7.2. Tıbbi Tedaviler.....	14
2.7.3. Orbital Radyoterapi	16
2.7.4. Cerrahi Tedaviler	17
2.8. Tedavi Stratejileri.....	24
2.8.1. Hafif TO.....	24
2.8.2. Orta-Ciddi TO	25
2.8.3. Çok Ciddi TO.....	26
2.9. Araştırma Aşamasındaki Tedavi Seçenekleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Demografik Özellikler	29
3.2. Hastalık Şiddeti	30
3.3. Hastalık Aktivitesi	30

3.4. Tedavi	30
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR.....	50
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

TO	: Tiroid Oftalmopati
GH	: Graves Hastalığı
RAİ	: Radyoaktif İyot
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü
GAG	: Glikozaminoglikan
TSAb	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru
EOK	: Ekstraoküler Kas
DON	: Distroid Optik Nöropati
EUGOGO	: European Group on Graves Ophthalmopathy
KAS	: Klinik Aktivite Skoru
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
GK	: Glukokortikoid
OR	: Orbital Radyoterapi
ERT	: Eksternal radyoterapi
GİB	: Göz İçi Basıncı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. NOSPECS Sınıflaması	9
Tablo 2.2. EUGOGO Sınıflaması	10
Tablo 2.3. Klinik Aktivite Skorlaması (KAS)	11
Tablo 3.1. Tiroid oftalmopati izlem formu	31
Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri ve tiroid hastalığı ile ilgili veriler	34
Tablo 4.2. Göz tutulumunun karakteristik özellikleri	35
Tablo 4.3. Hastalık şiddetinin ve aktivitesinin değerlendirilmesi	37
Tablo 4.4. Hastalık şiddetini etkileyen faktörler	38
Tablo 4.5. Hastalık aktivitesini etkileyen faktörler	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hastalık şiddetini etkileyen faktörler.....	38
Şekil 4.2. Tedavi oranları.....	40

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Bilateral kapak retraksiyonu izlenen bir olgu	5
Resim 2.2. Unilateral (a) ve bilateral (b) proptosis görülen olgular.....	6
Resim 2.3. Periorbital yumuşak doku inflamasyonu görülen bir olgu	7
Resim 2.4. Sol iç rektus fibrozisi nedeniyle sol ezotrophia görülen bir olgu ...	8
Resim 4.1. Orbital radyoterapi uygulanan olgunun tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası 3. aydaki görünümü (b).....	41
Resim 4.2. Dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun preoperatif (a,b) ve postoperatif (c,d) orbita BT görüntüleri. Cerrahi sonrasında her iki gözde proptozisin gerilediği görülmektedir...	42
Resim 4.3. Sol dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun postoperatif orbita BT görüntüleri.	42
Resim 4.4. Dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun preoperatif (a) ve postoperatif (b) görünümü. Cerrahi sonrasında ezotrophia dikkati çekmektedir	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid oftalmopati (TO), Graves Hastalığı'nın (GH) en önemli tiroid dışı bulgusu olup Graves oftalmopati, infiltratif oftalmopati veya tiroid göz hastalığı olarak da adlandırılır. Göz tutulumu sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğuna eşlik eder, ancak klinik oftalmopati ötroid graves varlığında da ortaya çıkabilir.

Tiroid oftalmopati, otoimmün bir hastalık olup tiroide ve retroorbital dokuya ait ortak bir antijene karşı antikor cevabı oluşmaktadır. Retroorbital dokudaki fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşmakta, ancak olguların çoğunda hafif veya orta şiddette klinik oftalmopati görülmektedir. Az sayıda olguda ise optik nöropati veya kornea perforasyonu neticesinde görme kaybına kadar giden ağır oftalmopati izlenmektedir. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konulur; tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları ve orbita görüntüleme yöntemleri ise tanıda yardımcıdır.

Günümüzde oftalmopati gelişimini engelleyecek bir tedavi yönteminin bulunmaması hastalığın tedavisinde özellikle hafif olgularda semptomatik yaklaşımı gündemde tutmaktadır. Ancak, orta veya ağır TO olgularında birden fazla tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastaların yakından takip edilmesi ve tedavilerinin doğru sırayla uygulanması çok önemlidir.

Klinik oftalmopati, tiroid fonksiyon bozukluğu için uygulanabilecek tedavi seçenekleri ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte, bu nedenle endokrinolog ve oftalmolog işbirliğiyle hastanın takip edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, TO tanısı alan ve üçüncü basamak referans merkezi olarak kliniğimize endokrinoloji ve diğer göz kliniklerinden refere edilen olguların demografik özellikleri, sigara alışkanlıkları, tiroid hastalığı tipi, mevcut diğer hastalıkları ile olgularda gerek GH gerekse TO'ya yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid oftalmopati, sıklıkla hipertiroidizmin eşlik ettiği, otoimmün bir tablodur. Erişkinlerdeki proptozisin en sık nedeni olan TO, bilateral ekzoftalmus olgularının %85'inde, unilateral ekzoftalmus olgularının ise %50'sinde saptanmaktadır. Benzer şekilde erişkinlerde en sık izlenen orbita inflamasyonu şekli olup, GH'nin en sık tiroid dışı tutulumudur.

2.1. Epidemiyoloji

Graves hastalığı kadınlarda %0,5-%2 sıklığında görülmekte olup erkeklerden 10 kat daha yaygındır. Kadınlarda yıllık insidans %0,4 iken, erkeklerde %0,1 civarındadır.¹ Tiroid oftalmopati genellikle GH'ya eşlik etmekle birlikte, Graves hastalarının sadece %30-50'sinde klinik oftalmopati izlenmektedir. Göz bulguları genellikle hipertiroidi bulguları ile eş zamanlı ortaya çıkmakta olup, bir yıl öncesinde ya da 5 yıl sonrasında da görülebilir. Hastaların yaklaşık %10-15'inde hipertiroidi hiç görülmeyebilir, hatta bazı TO olgularında hipotiroidi vardır. Ayrıca, TO tanısı alan hastaların %5-10'unda başka otoimmün tiroid hastalıkları görülmektedir. Bu nedenle TO insidansını ve prevalansını belirlemek daha zordur. TO, erkeklerde 5 yıl daha geç görülmekte olup, her iki cinsiyette bimodal bir dağılım göstermektedir (kadınlarda, 40-44 yaş ve 60-64 yaş; erkeklerde, 45-49 yaş ve 65-69 yaş).²

Hastalığın ekspresyonuna çok sayıda yatkınlık alelinin dahil olduğu kompleks genetik ve çevresel faktörler katkıda bulunur. TO insidansını etkileyebilecek risk faktörleri arasında sigara ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi bulunur. Klinik oftalmopati gelişme riskinin günlük içilen sigara adedi ile orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir.³ Sigara kullanımı ciddi TO ve optik nöropati için de risk faktörü olarak gösterilmektedir.⁴ Sigara ayrıca radyoaktif iyot tedavisinin göz üzerindeki olumsuz etkilerini artırmakta⁴, orbital radyoterapi ve sistemik glukokortikoidlerin TO tedavisindeki etkinliğini ise azaltmaktadır.⁵

2.2. Genetik

Graves hastalığı için duyarlılığa neden olan çeşitli gen lokusları TO gelişimi açısından da risk oluşturmaktadır. Bunlardan bazıları insan lökosit antijeni (HLA), sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA-4), tiroid stimulan hormon reseptör (TSHR) geni ve daha az yaygın olarak, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve interferon- λ (IFN- λ) dır.

Uzun yıllar boyunca, HLA genotipi birçok hastalığa yatkınlıkta en önemli genetik belirteç olarak kabul edilmiştir. Kafkas toplumlarda, HLA-DRB1*03, DRB1*04 ve DRB1*07 genotiplerinin GH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, öyle ki bu genotipler TO için yatkınlık ya da koruyucu etki gösterebilirler.⁶ Son zamanlarda, Asya toplumunda 499 Tayvanlı Graves hastasında yapılan 6 klasik HLA lokusu ile ilgili bir çalışma Çin Hans ve diğer Asya çalışmalarda belirlenen alellerin Kafkasyalılar'ın alellerinden tamamen farklı olduğunu göstermiştir. Asyalılar'ın kendi toplumlarında en önemli gen HLA-DPB1*05:01 olup bundan başka GH için yatkınlığa neden olan ya da koruyucu 6 tane alel (B*46:01, DPB*05:01, DRB*12:02, DRB1*16:02, DQB1*03:02 ve DRB1*15:01) daha bulunmuştur.⁷

T-hücre aktivasyonu üzerinde CTLA-4 geninin baskılayıcı etkilerinin öğrenilmesi CTLA-4 mutasyonunun abartılı T-hücre aktivasyonuna neden olarak otoimmünite gelişmesine yol açma olasılığını artırmıştır. TO'da inflamasyon patogenezinde T hücreleri tarafından retrobulber dokuların infiltrasyonu önemli bir rol oynadığından, TO gelişimi ile CTLA-4 geninin mutasyonu ilişkilendirilmiştir.⁸

Birkaç küçük çalışmada da TO yatkınlığına neden olan TNF- α gen ve TSHR gen polimorfizmleri incelenmiştir. TNF- α orbitada otoimmün sürecin başlamasında ve yayılmasında önemli rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokindir.⁹ TSHR'in ise GH'da otoantijen olduğuna ve TO patogenezinde rol aldığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.¹⁰

Ayrıca, orbita bağ ve adipoz dokusunda bulunan fibroblastlar yüzey reseptörleri, gangliosidler ve CD40 bulundurması yanında PGE2 ve

glikozaminoglikan (GAG) sentezi ve düzenlenmesiyle ilgili diğer anatomik bölgelerden farklılıklar göstermektedir. Orbitadaki fibroblastların sahip olduğu bu farklı fenotipin TO için yatkınlığa neden olduğu düşünülmektedir.¹¹

2.3. Patofizyoloji

Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, TO'nun otoimmün bir süreç olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem tiroide ve orbital dokuya ait ortak bir antijeni tanımaktadır. Orbitada bulunan fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir. Orbital fibroblastlarda TSH-R mRNA ekspresyonu olması ve ağır oftalmopatisi olan hastalarda TSH-R antikor (TSAb) titrelerinin yüksek olarak tespit edilmesi bu görüşü desteklemektedir. Graves hastalığında tiroid folikül hücrelerini tanıyan T hücreleri orbita dokusunda aynı antijene karşı aktive olur ve orbitayı infiltre eder. Aktif T hücrelerinden salınan sitokinler (IFN, IL-1, TNF α) ortamdaki diğer hücreleri etkiler, sonuçta makrofajlardan sitokinler salınır, orbitadaki fibroblast ve adipositlerden GAG sentezlenir. Bu mukopolisakkarid hidrofilik yapıda olup orbitanın yağ ve bağ dokularında ödem ve hacim artışına neden olur. Histopatolojik olarak orbitada bağ dokusu ve ekstraoküler kas (EOK) kitlesindeki artışa bağlı olarak orbitanın kapsamı artar.

Artmış orbita hacmi, orbitanın rijit yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer nedeniyle, intraorbital basınç artışına, ekzoftalmusa, çift görme ve şaşılığa neden olan ekstraoküler kas disfonksiyonlarına ve periorbital ödem, konjonktival enjeksiyon ve kemozis gibi yumuşak doku bulgularına yol açmaktadır. Proptozis, görmeyi tehdit eden boyutlara ulaşabilen açıkta kalma keratopatisi ve kornea ülserlerine neden olabilmektedir. Artmış kas hacmi nedeniyle, özellikle orbita septumunun sıkı ve proptozisin sınırlı olduğu olgularda optik sinir kompresyonu görülebilmektedir. Orbita inflamasyonu ve anatomik değişikliklerin neden olduğu venöz konjesyona bağlı olarak hastalarda periorbital ödem ve kemozis izlenebilmektedir. Kaslar genişlemiş, sert ve lastik kıvamındadır. Mikroskopik olarak lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücrelerinin yoğun infiltrasyonu ve interstisyel ödem mevcuttur. Son

evrede ise ekstraoküler kaslarda fibrosiz ve infiltrasyon görülür. Ekstraoküler kaslardaki tutulum genellikle asimetriktir; medial ve inferior kaslar daha sık etkilenir.

2.4. Klinik Değerlendirme

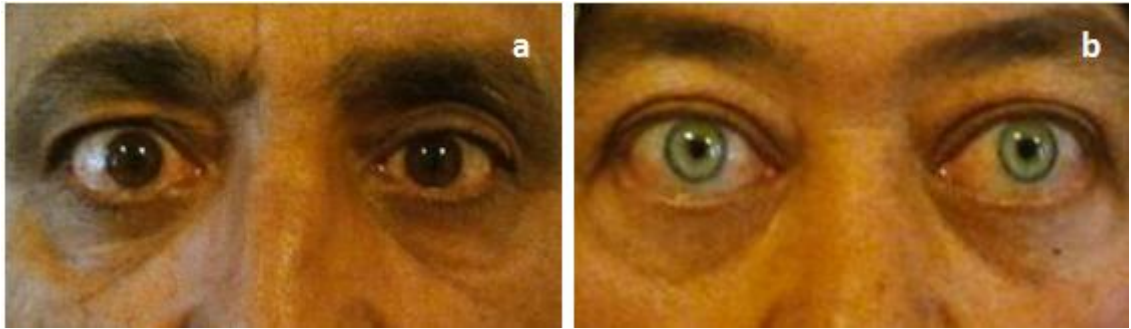
2.4.1. Görünüm

Hastaların %90'ından çoğu ilk kez aile, arkadaş ya da bir hekim tarafından tanınan sinsi başlangıçlı, üst göz kapağı retraksiyonu geliştirirler.¹² Canlı bakışta (staring) karakteristik lateral çekilme olur ve sabit bakış ile kapakta oluşan dalgalanma (Dalrymple belirtisi) hastaya öfkeli bir görünüm verir. Bu, aşağı bakışta lid lag (Von Graefe belirtisi), yukarı bakışta belirgin kapak hiperfonksiyonu (Kocher işareti) ve uykuda yetersiz kapak kapanması (лагоftalmus) ile ilişkilidir. Palpebral fissür, pupil ışık refleksinden kapak kenarına kadar (marjin-refleks mesafesi) milimetre cinsinden ölçülür; eğer kapak kenarı sklera açığa çıkacak şekilde limbusun hemen üzerinde veya daha yukarıda ise, üst kapak retraksiyonu mevcuttur (Resim 2.1). Dolaşımda artmış katekolamin seviyeleri, levator palpebra süperior ve süperior rektus kaslarının inferior rektus restriksiyonunu telafi etmek için aşırı fonksiyon göstermesi, ya da levator kompleksinin inflamasyon ve skarlaşması buna neden olabilir.



Resim 2.1. Bilateral kapak retraksiyonu izlenen bir olgu

Proptozis (globun öne doğru çıkması), TO'nun en sık görülen ikinci bulgusudur. Orbitadaki yağ ve kas dokunun genişlemesinden kaynaklanır ve göz kapağının nispeten sıkı tarsoligamentous diyaframı tarafından sınırlanır. Proptozis asimetric olabilir ve ekzoftalmometre ile ölçülür, fotoğraflar ve bazen orbital görüntüleme yöntemleri ile belgelenebilir (Resim 2.2). Alt kapak genellikle limbus hizasındadır. Sklera altta görünür olduğunda alt kapak retraksiyonu mevcuttur ve genellikle artan proptozis ile ilişkilidir.



Resim 2.2. Unilateral (a) ve bilateral (b) proptosis görülen olgular

Kapak retraksiyonu ve proptozis kombinasyonu korneanın açıkta kalma olasılığını artırır ve yanma batma, fotofobi, ikincil epifora ve bulanık görmeye yol açabilir. Açıkta kalma keratopatisinin bulguları en iyi yarık-lamba mikroskop ile değerlendirilir ve korneda punktat epitelyal erozyonlar, abrazyonlar ve daha ciddi vakalarda ülserasyonlar ve perforasyonlar görülebilir.¹³ Ciddi komplikasyonlar lagoftalmusun yanında sıkı bir inferior rektus kası olan bir hastada normal koruyucu Bell fenomeninin (gözün kapanması ile gözün yukarı hareketi) olmaması ile daha olası görünmektedir. Bell fenomeni hastanın gözleri kapalı iken hafifçe her iki üst kapağı kaldırarak değerlendirilir. Lakrimal bezin inflamasyonu gözyaşı üretimini azaltarak durumu daha da ağırlaştırabilir.

2.4.2. Periorbital Yumuşak Doku İnflamasyonu ve Konjesyon

Periorbital yumuşak doku inflamasyonunun belirti ve bulguları istirahatte veya göz hareketi ile orbita ağrısı, konjonktival enjeksiyon, konjunktiva ve karünkül ödemi, göz kapağında hiperemi ve ödem olup diüurnal

varyasyon (uyku sonrası şikayetlerde artma) gösterir. Değerlendirme biraz subjektif olmakla beraber güvenilirlik sözlü net tanımlayıcılar kullanarak veya standart fotoğraflardan faydalanarak artırılabilir.¹⁴ (Resim 2.3)



Resim 2.3. Periorbital yumuşak doku inflamasyonu görülen bir olgu

Bu yumuşak doku değişikliklerinin inflamatuvar yanıtları yansıttığı kabul edilir, ancak konjonktiva ve karünkülde olan kızarıklık ve şişlik, açıkta kalmaya ya da şişmiş kasların orbita apeksini sıkıştırarak neden oldukları venöz konjesyona da bağlı olabilir.

Kapak hiperemisini koyu pigmentli bireylerde değerlendirmek zor olabilirken, kapak ödeminin orbital yağ prolapsusu ile ayrımı da zordur. Ayrıca orbital rahatsızlık (istirahatte veya bakışlar ile) açıkta kalmaya bağlı oluşan oküler yüzey bozukluklarından ayırt edilmelidir.

2.4.3. Oküler Motilite Bozuklukları ve Şaşılık

Levator kası TO'da yaygın olarak (hastaların %80'inden fazlasında üst kapak retraksiyonu ile sonuçlanarak) tutulmasına rağmen, ekstraoküler kaslar hastaların %25'inde tutulur ve daha ileri yaşta görülür.¹⁵ Kas tutulumu başlangıçta göz hareketi ile ağrı olması ve etkilenen kasın üzerini örten konjonktivanın hiperemik olması ile anlaşılabilir. Aktif faz aşamasında başta aralıklı olan veya bakışlarla ortaya çıkan ilerleyici hareket kısıtlılığı olur. Ancak ileri dönemde hyaluronik asit ve kollajen depolanmasına bağlı olarak kaslarda restriksiyon gelişir (Resim 2.4).



Resim 2.4. Sol iç rektus fibrozisi nedeniyle sol ezotrophia görülen bir olgu

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

Oküler hareketler Hirschberg prensibi kullanılarak yatay ve dikey bakış yönlerinde 0°den 45°ye kadar derecelendirilebilir. Şaşılık farklı bakış yönlerinde prizma örtme testi ile objektif olarak ölçülebilir.

2.4.4. Distroid Optik Nöropati

Distroid optik nöropati (DON) TO olgularının % 5-7'sinde görülen potansiyel olarak geri dönüşümlü optik sinir disfonksiyonudur. İleri yaş, erkek cinsiyet ve diyabet varlığı DON gelişimi için predispozan faktörlerdir. Olguların çoğunda orbital apeksin dar sınırları içinde şişmiş kaslar tarafından optik sinirin doğrudan kompresyonu sonucunda aksoplazmik akımın bozulmasıyla gelişmektedir. Bazı olgularda ise yağ dokunun genişlemesi sonucunda optik sinirin gerilmesi ile görme kaybı bildirilmiştir.¹⁶

Hastalarda genellikle renkli görmede bozulma ve santral görmede azalma olur. Aferent pupil defekti DON için spesifiktir, ancak bilateral görme kaybı nedeniyle hastaların %50'sinde tespit edilemeyebilir. Aynı şekilde, disk ödemi mevcut olduğunda spesifik bir bulgu olmakla birlikte DON olgularının %40'ında yoktur.¹⁷

Proptozis, DON gelişimi için gerekli bir bulgu değildir, sıkı göz kapaklarına sahip olan ve genişlemiş kaslara rağmen globun öne hareketinin sınırlı olduğu bazı olgularda optik sinir üzerinde daha büyük bir basınç oluşabilir.

2.5. Sınıflamalar

Yıllar boyunca çeşitli sınıflandırma sistemleri TO'nun klinik bulgularının ciddiyetini derecelendirmede kullanıldı. Dr Werner'in NOSPECS Sınıflaması bu bulguların düzenli olarak değerlendirildiği ilk sınıflamadır.¹⁸ (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. NOSPECS Sınıflaması

- 0:** Semptom veya bulgu yok
- I:** Kapak retraksiyonu
- II:** Yumuşak doku tutulumu
a: minimal b: orta c: belirgin
- III:** Proptozis
a: minimal b: orta c: belirgin
- IV:** Ekstraoküler kas bulguları
a: uç bakışlarda kısıtlılık b: belirgin restriksiyon c: glob fiksasyonu
- V:** Korneal tutulum
a: punktat boyanma b: ülserasyon c: bulanıklık, nekroz, perforasyon
- VI:** Görme kaybı(optik sinir basısı)
a: GK: 0.63-0.5 b: GK: 0.4-0.1 c: GK < 0.1-P(-)

“European Group on Graves Ophthalmopathy” (EUGOGO) çalışma grubunun 2003 yılında tanımladığı sınıflandırma yöntemi ise, tiroid oftalmopati hastalarını oftalmopatinin ciddiyet derecesine göre hafif, orta-ciddi ve çok ciddi olmak üzere üç gruba ayırmaktadır.¹⁹ (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. EUGOGO Sınıflaması

Hafif	Orta-Ciddi	Çok Ciddi
-Hafif kapak retraksiyonu (<2mm) -Hafif yumuşak doku şişliği -Proptozis normalden <3mm fazla -Diplopi yok veya intermittan -Kornea ve optik sinir tutulumu yok	-Kapak retraksiyonu (≥ 2mm) -Orta, ciddi yumuşak doku şişliği -Proptozis normalden ≥ 3mm fazla -Sabit olmayan veya sabit diplopi -Korneada punktat boyanma -Optik sinir tutulumu yok	-Distroid optik nörit -Kornea ülseri, incilmesi, perforasyonu

Mourits et al 1989 yılında immünsüpresif tedaviye cevap vermesi muhtemel olan aktif TO hastalarını belirlemek için Klinik Aktivite Skoru (KAS) sistemini tanımlamıştır.²⁰ Orijinal skarlama sisteminde 10 kriter varken daha sonra bu sayı 7'ye indirilmiştir.²¹ (Tablo 2.3)

Skarlama sisteminde her bir kritere 1 puan verilmekte, sonuçta 0-7 arasında değişen bir skor elde edilmektedir. Toplam skor, 3 ve üzeri olduğunda, hastanın aktif dönemde olduğu kabul edilmektedir.

Klinik aktivite skarlama, aslında aktif hastalığı tanımlamak için önerilmiş, ancak zamanla prognoz tayininde kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygun olmayan bir uygulama olabilir. Çünkü, skor değerinin diplopi ya da DON gibi önemli komplikasyonların gelişme riski ile ilişkili olduğu

gösterilmemiştir. İkincisi, her klinik özelliğe eşit puan verilmiştir. Üçüncüsü ise, her klinik özelliğin sadece varlığı ya da yokluğu dökümente edilmiştir, dolayısıyla olumlu ya da olumsuz değişiklikler sadece ortaya çıktıklarında ya da kaybolduklarında belgelenebilmiştir.

Tablo 2.3. Klinik Aktivite Skorlaması (KAS)

1. Glob üzerinde veya arkasında ağrı, baskı hissi
2. Yukarı, aşağı ve yan bakışlarda ağrı
3. Kapak ödemi
4. Kapak hiperemisi
5. Konjonktival enjeksiyon ($\geq 1/4$ kadran)
6. Kemozis
7. Karinkül ödemi

Tiroid oftalmopati inflamasyonun yerine göre iki alt tipe ayrılabilir.²² Tip 1 orbita yağ ve bağ dokusu tutulumu ile karakterize iken, Tip 2'de ekstraoküler kas tutulumu izlenmektedir. Tip 1'in prognozu daha iyidir, görme kaybı daha az görülür. Tip 2'de kapak retraksiyonu, diplopi ve optik nöropati daha sık olup hastalığın seyri daha kötüdür. Bazı olgularda her iki tip birlikte bulunabilmektedir.

2.6. Görüntüleme Yöntemleri

Orbita bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG), TO hastalarında orbitadaki patolojik değişiklikleri göstermek için yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Görüntüleme için endikasyon tanı ya da diğer hastalıklardan ayırıcı tanı olabilir. Kısa görüntüleme süresi, orbital apeksin hassas görüntülenmesi ve orta maliyetli olması BT'nin avantajları arasındadır. Ancak, bu yöntem tekrarlayan ölçümlerde lens için önemli bir radyasyon dozuna neden olur, bu da katarakt gelişimi için bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle, MRG'nin tedaviye cevabı değerlendirmek için yapılan tekrarlayan görüntülemelerde tercih edilmesi önerilmektedir. MRG, yüksek doku ayırt etme hassasiyeti ve iyonize

radyasyon içermemesi nedeniyle göz çalışmalarında ideal yöntemdir, ancak pahalı olması ve TO'daki orbita değişikliklerine özgün olmaması gibi dezavantajları da mevcuttur.

Tiroid oftalmopati için en önemli klasik morfolojik kriter birden fazla ekstraoküler kasın ilgili tendon tutulumu olmaksızın iğ şeklinde (>4mm) genişlemesidir.²³ Bu, her iki görüntüleme yönteminde en iyi aksiyel kesitlerde görülebilir. Ayrıca tercihi kas tutulumunun olması (inferior rektus kası en sık tutulur, onu sırasıyla medial rektus, süperior rektus ve lateral rektus kasları izler) spesifik bir bulgudur ve en iyi koronal kesitlerde izlenir. Uzun süreli hastalık durumunda, normalde paralel olan lamina papyraceae'nin gömülmesiyle beraber spontan kemik dekompresyonu meydana gelebilir, buna "Coca Cola işareti" denir.

Ekzoftalmusun iki tipi MRG ile ayırt edilebilmektedir. Biri, yağ dokusu hacmindeki artışın sonucunda, diğeri ise ekstraoküler kasların büyümesi ile ortaya çıkmaktadır. İlk tip genç kadın hastalarda görülmektedir, ikinci tip ise yaşlı erkek hastalarda daha yaygındır. Proptosis, MRG'da transvers ve parasagittal kesitlerde, (güçlü) T2 ağırlıklı görüntülerde izlenebilir ve etkilenen rektus kaslarındaki ödem yüksek sinyal yoğunluğunda görülür. Rutin olarak kullanılsa da, T2 relaksasyon zamanı ek bir hesaplama ile akut inflamasyon ve kronik fibrotik formu ayırt etmede kullanılabilmektedir.^{24,25} Bu da, hastanın immünsüpresif veya radyasyon tedavisinden fayda görüp görmeyeceği kararını vermede yardımcı olabilir.^{26,27} Uzun süreli hastalıklarda ekstraoküler kasların yağ dejenerasyonu orbita BT'de hipodens alanlar olarak görülür. MRG'da ise, yağ dejenerasyonu T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal, ancak yağ baskılı görüntülerde düşük sinyal alanlarına karşılık gelir. Ayrıca MRG, optik nöropati gelişen hastalarda, rektus kaslarının genişlemesi sonucunda optik sinir basısı ile sonuçlanan apikal daralmayı da gösterir.

Orbita BT, orbita dekompresyon cerrahisini planlamada tercih edilen yöntemdir ve orbita apeksinin özellikle kemik yapılarının hassas görüntülemesini sağlar. Orbita BT, kemik dekompresyon yerini ve kapsamını belirlemek için ameliyat öncesi ve sonrasında önerilmektedir. Orbita BT'nin

morfolojik doğruluğu MRG ile benzer olsa da, ikincisi hem tanı koyma aşamasında, hem de TO izleminde daha etkili bir yöntemdir. Ekstraoküler kaslarda tedavi öncesinde artmış T2 zamanının orbita irradyasyonuna iyi yanıt ile ilişkili olduğu²⁸ ve STIR görüntülemenin TO'da immünsüpresif tedavinin sonuçlarını tahmin etmede faydalı olduğu gösterilmiştir.²⁹ Ayrıca, T2 görüntülerindeki yüksek sinyal yoğunluğu metilprednizolon pulse tedaviye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur. T2 ağırlıklı, yağ baskılı görüntülerin ve STIR-TIRM sekanslarının sinyal yoğunluk oranı ve T2 relaksasyon zamanı ile klinik aktivite skoru arasında korelasyon olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle MRG, hastalık aktivitesini tespit etmek için umut verici bir yöntem gibi görünmektedir.

2.7. Tedavi Yöntemleri

Tiroid oftalmopati tedavisi endokrinoloji, oftalmoloji, radyoloji, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir konudur. TO'lu olguların çoğunda hastalık hafif seyirli olup semptomatik tedavi yeterli olmaktadır. Ancak, orta veya ağır TO'da birden fazla tıbbi ve cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastaların yakından takip edilmesi ve tedavilerinin doğru sırayla uygulanması çok önemlidir. Hastalığın aktif aşamasında tıbbi tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Rehabilite edici cerrahi kronik fazda endikedir ve belli bir sırayı takip etmelidir. Dekompresyon cerrahisinin ardından şaşılık cerrahisi yapılmalı, en son kapak cerrahisi uygulanmalıdır. TO'lu olgularda tedavi genel olarak aşağıdaki adımları içerir:

- Genel önlemler
- Tıbbi tedaviler
- Orbital radyoterapi
- Cerrahi Tedaviler (kurtarma tedavileri, rehabilite edici tedaviler)

2.7.1. Genel Önlemler

Hipertiroidizm, TO'da orbita tutulumunu şiddetlendirmekte, bu nedenle ötroidizmin hızlıca sağlanması ve devam ettirilmesi TO tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Tiroid fonksiyonunun düzenlenmesinde medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi ile orbita inflamasyonunda şiddetlenme olabilmekte³⁰⁻³², bu nedenle bazı tedavi protokollerinde radyoaktif iyot tedavisi süresince kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir.³³ Tiroidektomi uygulanan olgularda antijenik uyarının ortadan kalkacağı ve bu sayede göz tutulumu şiddetinin azalacağı düşünülmektedir.³⁴

Sigaranın birçok çalışmada TO ile yakından ilişkisi olduğu gösterilmiştir.³⁵⁻³⁷ Hastalık şiddeti ile günlük içilen sigara miktarı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır³⁵, sigarayı bırakanlarda TO bulguları hafiflemektedir. Bu nedenle, hastalar sigara kullanımının riskleri konusunda uyarılmalı ve sigara bırakılması yönünde desteklenmelidir.

2.7.2. Tıbbi Tedaviler

2.7.2.1. Lokal Oftalmik Tedaviler

İnflamasyon ve konjesyona sekonder olarak görülen konjonktival enjeksiyon, sulanma, yanma gibi semptomlar topikal anti inflamatuvar ve göz yaşı preparatları ile rahatlatılabilir. Prezervan maddelerin neden olacağı inflamasyonu önlemek için suni gözyaşı reçete edilirken mümkün olduğunca tek dozluk preparatlar tercih edilmelidir. Hastalara fotofobi için güneş gözlüğü kullanmaları önerilebilir. Sırtüstü yatış pozisyonu nedeniyle sabahları artan kapak ödemi azaltmak için çift yastıkla yatılması söylenebilir ya da kardiyoji uzmanı gözetiminde hastalara diüretik tedavi başlanabilir.

Kapak retraksiyonu başlangıçta sempatik aktivasyondaki artışa bağlıdır ve hasta topikal anti-adrenerjik uygulamasından geçici olarak fayda görebilir. Bu amaçla en çok kullanılan ajan guanidine sulfat olup oküler irritasyon nedeniyle hasta tolerasyonu düşüktür ve uzun dönemde

etkisizdir.³⁸ Kapak retraksiyonunun tedavisinde bir diğer yöntem ise botulinum toksin enjeksiyonudur.

2.7.2.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler (GK), antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri nedeniyle aktif TO olgularında yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. GK'ler ayrıca orbita fibroblastlarından GAG sentez ve sekresyonunu azaltmaktadır.³⁹ GK'ler lokal (subkonjonktival ya da peribulber), oral ve intravenöz olarak uygulanabilir. Sistemik uygulama günümüzde orta-ciddi TO olgularında ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir.⁴⁰ GK tedavisinin ciddi yan etkileri mevcuttur, bu nedenle her hastada tedavinin potansiyel faydaları riskler de göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. GK'lerin lokal uygulamaları daha az etkili olup nadiren uygulanır, sistemik GK'lerin kontraendike olduğu olgularda denenebilir.⁴¹

Oral GK ile tedavi nispeten yüksek dozlarla (60-100 mg/gün prednizon veya diğer GK eşdeğeri) başlanır, 2 ila 3 hafta boyunca devam edilir. Daha sonra günlük doz yavaş yavaş azaltılır ve tedavi 4-5 ay sonra kesilir. Oral GK'lerin etkinliği %56 genel yanıt oranı ile birçok randomize çalışmada ortaya konmuştur.³⁹ Oral tedavi, yumuşak doku şişliği, ekstraoküler kas genişlemesi gibi inflamatuvar bulgularda etkili iken, proptozis üzerindeki etkisi sınırlıdır. GK azaltılırken ya da kesildikten sonra TO bulgularında alevlenme olabilir. Yüksek doz oral GK kullanımına bağlı ciddi yan etkiler (örneğin, Cushingoid, kilo alımı, hipertansiyon, diyabet vb) görülebilir. Üç aydan uzun bir tedavi planlandığında, hastaya mutlaka anti-osteoporotik tedavi başlanmalıdır⁴². Hastalar GK dozunun azaltılması ya da kesilmesi esnasında oluşabilecek adrenal yetmezlik riski hakkında da bilgilendirilmelidir. Ayrıca, tedavinin son döneminde olan büyük bir travma, cerrahi ya da enfeksiyon durumunda kullanılan GK dozu artırılmalıdır.

İntravenöz (iv) pulse tedavinin, kümülatif metilprednizolon dozunun 4,2 ile 12 g arasında değiştiği birçok randomize klinik çalışmada oral GK'den daha etkili olduğu gösterilmiştir⁴³⁻⁴⁷ ve iv tedaviye genel yanıt oranı % 79 olarak rapor edilmiştir.³⁹ GK yavaş olarak (60-90 dk.da) infüze edilmeli,

tedavi sırasında nabız ve kardiyak ritm monitorize edilmelidir. İv GK tedavisi çeşitli algoritmalarda uygulanmış, ancak kanıta dayalı bir tedavi rejimi henüz gösterilememiştir. Ancak, yaygın olarak kullanılan bir rejim 12 metilprednizolon infüzyonundan (6 hafta boyunca haftada bir defa 0.5 gr, ardından 6 hafta boyunca haftada bir defa 0.25 g) oluşmaktadır.⁴⁵ DON mevcut olmadığı takdirde tedavi seansları üst üste verilmemeli ve kümülatif doz 8 g'ı geçmemelidir. İv GK tedavisi oral GK'den daha iyi tolere edilmektedir, ancak kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlar ve akut karaciğer yetmezliği ile ilgili ölüm dahil çok ciddi tedavi yan etkileri bildirilmiştir.⁴⁸⁻⁵⁰ İv GK ile ilgili bildirilen en sık yan etki genellikle asemptomatik olan karaciğer enzim yüksekliği olup, bu muhtemelen GK'lerin hepatositler üzerinde doğrudan doz bağımlı toksik etkisi ile ilgilidir.⁵¹ Belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu (normalden 4 kat daha fazla karaciğer enzimleri), ciddi kardiyovasküler problemleri ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabeti olan hastalarda iv GK'ler verilmemelidir. Ancak, başka bir tedavi seçeneği olmadığında, düşük doz GK (haftada 250 mg pulse) verilebilir, bu şekilde yan etki sıklığı azaltılmış olur.⁵² Hastalar yan etkiler açısından dikkatle takip ve monitorize edilmelidir. Karaciğer enzimleri tedavi sırasında her iki haftada bir ölçülmelidir. Her pulse tedavi öncesinde hastalara EKG yapılmalıdır.

2.7.3. Orbital Radyoterapi

İyonize radyasyon çift zincirli DNA kırıklarına yol açarak hücre ölümüne neden olur.⁵³ Radyoterapi sonrasında fibroblast gen onarımı ile ilgili güncel bir çalışma tek bir hücre için ortalama letal dozun 5 GY olduğunu göstermiştir.⁵³ Lenfositler ise daha radyosensitiftir. Bu nedenle, radyoterapinin apoptozu indükleyerek veya lenfositler, makrofajlar ve orbita fibroblastlarının işlevlerini bozarak tedavide etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca radyoterapi, inflamatuvar ağrı ve ödem ile ilişkili olan nitrik oksit yoluna da müdahale ederek genel inflamasyonu baskılamaktadır.⁵⁴

Tedavinin asıl faydası bozulmuş göz hareketleri üzerindedir. Randomize klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %44'ünün tedaviye olumlu

yanıt verdiği rapor edilmiřtir³⁹. En sık kullanılan orbital radyoterapi (OR) protokolü, 20 Gy kümülatif dozun 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde verilmesi şeklindedir. Daha düşük dozların (10 Gy) da eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmalarda, OR'nin oral GK kadar etkili olduđu⁵⁵ ve oral GK ile kombine tedavisinin her iki tedavinin tek başına olduğundan daha etkili olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁶ Ancak OR ile iv GK arasında benzer bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir.

Orbital radyoterapi, iyi tolere edilir ve güvenlidir. Katarakt olası bir komplikasyondur, ancak kümülatif dozun fraksiyonu bu riski azaltır. Radyasyon retinopatisi son derece nadirdir. OR, 35 yaş altındaki hastalarda uzun dönemde kanser riski nedeniyle, hipertansiyon veya diyabetik retinopatisi olan hastalarda ise önceden var olan retina hasarının kötüleşmesi olasılığı nedeniyle kullanılmamalıdır.⁵⁷

2.7.4. Cerrahi Tedaviler

2.7.4.1. Cerrahi Kurtarma Tedavileri

Tıbbi tedaviye kısmi yanıt veren ya da yanıtız, görmeyi tehdit eden TO'lu olgularda acil cerrahi tedavi gereklidir. Yüksek doz intravenöz steroidlerle düzelmeyen ya da steroid yan etkilerini tolere edemeyen DON olgularında orbital dekompresyon yapılmalıdır. Başka yollarla kontrol edilemeyen egzoftalmus nedeniyle ciddi açıkta kalma keratopatisi olan olgularda da orbital dekompresyon yapılabilir.

2.7.4.2. Cerrahi Rehabilit Edici Tedaviler

Diğer tüm cerrahi tedaviler hastalığın inaktif aşamasında uygulanır. Cerrahi tedavi sıralaması çok önemlidir. Eğer orbita dekompresyonu endikasyonu varsa, bu diğer cerrahi girişimlerden önceliklidir. Şaşılık cerrahisi orbita dekompresyonunu takip etmeli, en son kapak cerrahisi yapılmalıdır. Gözün kayma yönü ve miktarının orbita cerrahisi sonucu değişebilmesi ve kapak ölçümlerinin şaşılık cerrahisi sonrasında daha güvenilir olması nedeniyle bu sıralamaya uyulması önemlidir.

2.7.4.2.1. Orbita Dekompresyonu

Dollinger'in⁵⁸ orbita dekompresyon cerrahisini tanımladığı 1911 yılından günümüze kadar 1,2,3 duvar dekompresyonu ve orbital yağ çıkarılması dahil pek çok farklı teknik ve yaklaşım denenmiştir.^{59,60} Cerrahi tedavi endikasyonları genişlemiş olup günümüzde DON'a ilaveten açıkta kalma keratopatisi ve görünüş bozukluklarına neden olan proptozisi de içermektedir. Episkleral venöz basınç artışına sekonder gelişen yüksek göz içi basıncı (GİB) ile sürekli basınç hissi de rölatif endikasyonlardır.

Cerrahi öncesinde rutin klinik çalışmalara ilaveten dikkatli bir görüntüleme yapılması gerekir. Orbita BT ile orbita ve paranasal sinüsler değerlendirilir. Son yıllarda minimal invaziv yöntemler geliştirilmiştir, bunlardan biri olan intraoperatif navigasyon cihazı dekompresyon alanlarını optimize etmek için kullanılmaktadır.

Cerrahi stratejileri yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Kemik ve yağ dekompresyonu günümüzde birbirini tamamlayıcı kabul edilmektedir. Cerrahin deneyimi ve tercihi, orbita anatomisindeki varyasyonlar, hastanın beklentileri ve tedaviye bakışı cerrahi yöntemin seçimi üzerinde önemli rol oynamaktadır. Şu anda iç, dış orbita duvarları ile orbita tabanı en sık açılan kısımlar iken, orbita tavanının çıkarılması hem az etkili olması hem de muhtemel intrakraniyal komplikasyonları nedeniyle terk edilmiştir. Artık minimal invaziv yaklaşımlar ve küçük gizli kesiler tercih edilmektedir. Orbital dekompresyon için cerrahi kesiler koronal, üst deri kıvrımı, lateral kantus, alt forniks (kantus ve forniks ile ¼ sarkan göz kapağı yaklaşımı), subsiliyer, doğrudan alt kapak üzerinden, transkarünküler, transnazal ve transoral yapılabilir.⁵⁹⁻⁶²

Optimal cerrahi yaklaşım, DON varlığı ve proptozis derecesine bağlıdır. Posterior etmoidal hücreler kafatasının merkezine doğru uzanır ve orbita apeksine yakındır. DON olgularının çoğunda posterior etmoid sinüslerin içine kadar dekompresyon yapmak gerekir, çünkü optik sinir üzerindeki basınç orbita apeksinden kaynaklanmaktadır. Orta dereceli proptozis olgularında orbitanın medial ve lateral duvarlarının çıkarılması

(dengeli dekompresyon) gerekmektedir. Çok ciddi olgularda ise aynı anda üç duvar çıkarılması (medial, lateral ve inferior duvarlar) gerekebilir.

Görünüş bozukluklarına neden olan proptozis için günümüzde strateji değişmiştir. Postoperatif diplopiyi azaltmak amacıyla ilk aşamada yağ eksizyonu ile lateral duvarın çıkarılması tavsiye edilmektedir. Medial ve inferior duvarlar sadece lateral yaklaşım yeterli olmadığında tercih edilmelidir.⁶³ Lateral orbita duvarı çıkarıldığında ameliyat sonrasında çift görme ya da beyin omurilik sıvısı sızıntısı gibi ciddi komplikasyonlar daha az görülür.

Proptozis azalmasının miktarı çıkarılan duvarların sayısına ve yağ dokusunun çıkarılıp çıkarılmamasına göre değişir. Üç duvar yaklaşımı ile proptoziste 10 mm ve üzerinde azalma olabilir.⁶⁴ DON çoğu olguda geçer, ancak bu süre değişkendir ve bazı olgularda geç düzelmeler olabilir. Ciddi orbita inflamasyonu olguların %90'ından fazlasında dekompresyon sonrasında yatıştır.^{65,66}

Dekompresyon cerrahisinin en sıkıntılı yan etkilerinden biri diplopidir ve en sık (olguların yaklaşık üçte ikisinde⁶⁶) inferior medial yaklaşım sonrasında görülür. Özellikle lateral duvar dekompresyonuna (%2-7) oranla risk çok daha yüksektir.^{67,68} Diplopi özellikle inferior rektus kasının orbita ekseninden dışarıya, orbita tabanına doğru ve medial rektus kasının etmoid sinüslere doğru yer değiştirmesi nedeniyle olur. Yer değiştirme miktarı doğrudan kayma (elevasyon ve abduksiyon) ve diplopinin derecesini etkiler. Çoğu hasta her iki gözünden ameliyat olduğundan, bilateral elevasyon kısıtlılığı vertikal diplopiye neden olmaz. Ancak, horizontal abduksiyon kısıtlılığı eklenir, bu da horizontal diplopi ile sonuçlanır. Dekompresyon sonrasında, preoperatif hareket kısıtlılığı olan hastalarda normal göz hareketlerine sahip olan hastalara göre daha sık diplopi görülür.⁶⁹ Bu nedenle, DON'lu olgular dekompresyon sonrası diplopi riskinin en fazla olduğu hasta grubunu oluşturur. Maksilloetmoidal destek cerrahi sırasında sağlam kalırsa diplopi riski azalır.

Diğer olası komplikasyonlar arasında intraoperatif optik sinir yaralanması veya GİB artışına bağlı görme kaybı, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, okülomotor sinir lezyonları, infraorbital sinir hipoestezisi ve yetersiz dekompresyon sayılabilir. Neyse ki, modern cerrahi teknikler sayesinde ciddi komplikasyonların oranı düşüktür ve cerrahinin güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir.

2.7.4.2.2. Şaşılık Cerrahisi

Tiroid oftalmopatiadaki motilite bozukluğu ekstraoküler kaslardaki fibrotik değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar. Bu değişiklikler kasta elastisite kaybı ve kontraktile ile sonuçlanır. Gözler genellikle asimetric olarak etkilendiği için, hastalarda vertikal ve horizontal şaşılık ve beraberinde diplopi görülür. Motilite bozukluğu semptomatik çift görmeye neden olarak hastanın yaşam kalitesini etkiler. Hasta kompensatuar bir kafa pozisyonu benimseyerek çift görmeyi önlemeye çalışır. Fresnel prizmaları sabit bir kayma açısı gelişene kadar yardımcı olur. En sık tutulan kas alt rektus kası olup onu iç rektus kası takip eder.

Diplopi ve kompensatuar baş eğme şaşılık cerrahisi için en sık endikasyonlardır. Kas fibrozisi genellikle bir kasa sınırlı değildir ve her iki tarafın medial ve inferior rektus kasları farklı derecelerde etkilenir, bu da hangi gözün ve hangi kasın öncelikle tedavi edileceğini belirler. Cerrahi planlanırken, her kasın birincil ve ikincil fonksiyonlarının hatırlanması da önemlidir.

Şaşılık cerrahisindeki temel görüş fibrotik oküler kasların geriletilmesidir. Zorlu düksiyon testi her ameliyat öncesinde yapılmalıdır. İki ayrı cerrahi yöntem mevcuttur: "düksiyon düzeltme" ve "deviasyon düzeltme". Düksiyon düzeltmede geriletme miktarı ya ameliyat esnasında pasif veya aktif motilite muayenesi ile ya da ameliyat öncesinde primer pozisyonda kayma açısı ölçülerek belirlenir. Preoperatif deviasyonun en iyi belirleyicisi karşı taraf zıt rektus kaslarının restriksiyonu arasındaki fark olduğu için⁷⁰, düksiyon düzeltme ile daha başarılı sonuçlar alındığı ileri sürülmüştür.⁷¹ Ancak bazı cerrahlar deviasyon düzeltme yöntemi ile benzer

başarı oranları rapor bildirmişlerdir.^{72,73} Deviasyon düzeltme topikal anestezi altında uygulanmalıdır. Sütüre edilen kasın insersiyon yerinden diseksiyonunun ardından, hastadan yukarı bakması istenir. Sonra, kas gergin olmadığı mesafeden skleraya dikilir. Daha sonra hastadan primer pozisyona dönmesi istenir. Aşırı düzeltme durumunda yeni insersiyon noktası ayarlanmalıdır.⁷⁴ Tüm bu işlemlerin başarısı cerrahın deneyimi ve hastanın işbirliğine bağlıdır.

Geriletmeden sonra antagonist kasın güçlenmesi nedeniyle, ayarlanabilir sütürlerin postoperatif 1-2 ay içinde etkilerinin artacağı hesaba katılmalıdır.^{75,76} Restriktif şaşılığın tüm formlarında olduğu gibi, kas rezeksiyonundan kaçınılmalıdır. Teknik zorluğun dışında, bir kas kısaldığında restriksiyon artma eğiliminde olup, bu da bakış kısıtlılığına ve binoküler tek görme alanının daralmasına neden olur. Ayrıca, hastalığın nüksünün daha fazla restriksiyonla sonuçlanacağı unutulmamalıdır.

Dekompresyon cerrahisi geçiren hastalarda diplopinin düzeltilmesi daha zordur.⁷⁷ Dekompresyon nedeniyle orbita içeriğinin genişlemesi ekstraoküler kas yollarının değişmesine yol açar. Bir MRG çalışmasında, üç duvar dekompresyonu sonrasında medial rektus kaslarının orbita ekseninden dışa doğru yer değiştirdiği saptanmıştır.⁷⁸ Yer değiştirme miktarının postoperatif abduksiyon kısıtlılığı ve horizontal diplopi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Kasların yer değiştirmesi basamak etkilerini değiştirir ve medial rektus geriletmesinin etkisini azaltır.⁷⁹ Aynı geriletme miktarı ile dekompresyon cerrahisi geçiren hastalarda kayma açısı daha az düzelir, bu da postoperatif sonuçların değişken olmasına neden olur.^{79,80}

Aşağı bakışta torsiyonel diplopi (A-patern ve insiklotropya) inferior dekompresyon sonrasında görülen özel bir problemdir. Inferior dekompresyon globun aşağı doğru yer değiştirmesi ve superior oblik kasın gerilmesiyle sonuçlanır, bu da superior oblik kasın etkisinin artmasına neden olur. Rotatuar antagonistinin (inferior rektus kası) geriletilmesi durumu daha da kötüleştirir, dolayısıyla bu hastalarda daha dikkatli olunması gerekir.⁸¹

Genel görüş, önceki tedavinin son durumu çok etkilemediği şeklindedir.⁷⁶ Çoğu zaman binoküler tek görme alanının iyileştirmek mümkün olmaktadır. Başarı oranları (gözün 2-3° kayma ile primer pozisyonda hizalanması) farklı yaklaşımlar için benzer olup horizontal şaşılıklar için %60-80 arasında değişirken, vertikal şaşılıklarda %90'a kadar çıkmaktadır. Kas doğrudan skleraya sabitlenmediğinde aşırı düzeltmeler daha sık ortaya çıkar, ancak ertesi gün ayarlanabilir. Bu, muhtemelen cerrahi sırasında değişen gerginliğe kasların uyumu nedeniyle olur. Daha öncesinde gevşetilen yapılarda (örneğin antagonist kas ve pasif orbita dokusu) ameliyat sonrasında kas tonus artışı olabilir. Onların orijinal gerginliklerine geri dönmesi globun geriletmenin aksi yönünde daha fazla rotasyonuna neden olur. Bu nedenle şaşılık açısını azaltma etkisi postoperatif ilk ayda önemli ölçüde artar. Uç bakışlarda persistan diplopi yaygın olup, genelde yukarı bakışta tolere edilebilir. Çünkü kullanılan görüş alanı aşağı bakışta daha büyüktür.

Inferior geriletmeler globun yukarı doğru rotasyonuna neden olur. Bu da yukarı bakışta koinervasyonu azaltarak üst kapak retraksiyonunu iyileştirir. Diğer yandan bulbusun bu yukarı hareketi alt kapağın rölatif olarak aşağı doğru hareketine neden olur. Ayrıca inferior rektus kası ligamentum kapsulopalpebrale ile alt kapak retraktörlerine bağlıdır. Bu ligament alt kapak retraksiyonunu önlemek için inferior rektus geriletmesinden önce kesilmelidir.

Inferior rektus kayması oluşabilir. Aşırı düzeltmenin diğer nedenleri arasında ipsilateral rektus kasının eşlik eden fibrozisi veya karşı taraf inferior rektus kasının tutulumu sayılabilir. Konsekütif hipertropyalı bir hastada, sadece inferior rektus kasının cerrahisi sınırlı bir değere sahiptir. Düksiyona bağlı olarak kontralateral inferior rektus kasının veya ipsilateral süperior rektus kasının (veya her ikisinin) ameliyatı önerilir.

2.7.4.2.3. Kapak Cerrahisi

Kapak retraksiyonu, muhtemelen TO'nun en yaygın özelliğidir, görünüş bozukluğunun yanında oküler yüzeyin açıkta kalmasına neden olarak irritasyon, yabancı cisim hissi ve keratopatiye neden olur. Gerçek üst

kapak retraksiyonu levator veya Müller kasının fibrozisine bağlıdır.⁸² Bu, inferior rektus kasının fibrozisi nedeniyle ortaya çıkan psödo-kapak retraksiyonundan ayırt edilmelidir. İkincisi, inferior rektus kasının geriletilmesinden sonra düzelir. Cerrahi, 1 mm üzerinde kapak retraksiyonu veya palpebral açıklık asimetrisi varlığında önerilir. Diğer endikasyon, lateral (temporal) açılmadır. Inferior rektus kasının geriletilmesinden sonra gelişen alt kapak retraksiyonunda, alt kapak uzatılması endikedir. Bilateral alt kapak retraksiyonu ve proptosis birlikteliğinde öncelikle orbital dekompresyon yapılmalıdır. Kapak cerrahisinin bir diğer endikasyonu şişkin göz kapaklarına neden olan artmış preaponevrotik ve cilt altı yağdır.⁸³ Bu, gereksiz kapak cildinin eksize edildiği bir blefaroplasti ile tedavi edilebilir.

Diğer tüm rehabilitasyon cerrahilerinde olduğu gibi, öncelikle aktif inflamatuvar fazın fibrotik aşamadan ayırt edilmesi önemlidir. Destekleyici önlemler (özellikle botulinum toksin enjeksiyonu) ve antiinflamatuvar ilaçlar aktif aşamada uygulanırken, cerrahi için genellikle kronik faz beklenir. Bunun tek istisnası lagoftalmusa eşlik eden ciddi kornea ülseri varlığıdır.

Üst kapak retraksiyonu için yapılan üst kapak uzatılmasında, cerrahi çoğu vakada lokal anestezi altında kademeli bir şekilde yapılır, en iyi sonuçlar için hasta kooperasyonu gereklidir. Cerrahi, anterior yaklaşım (göz kapağı kıvrım yerinden insizyon) ve posterior yaklaşım (konjonktiva insizyonu ve Müller kası aracılığıyla) olmak üzere iki şekilde yapılabilir.

Eğer hasta uyumu kötü ise veya belirgin fibrozis mevcut ise, spacer kullanılabilir. İmplantın vertikal yüksekliği ölçülen göz kapağı retraksiyonunun yaklaşık iki katı ya da ondan 2 mm fazla olmalıdır.⁷³ Üst kapak retraksiyonu düzeltilmesi, üst kornea 2mm örtüldüyse, kapak kenarının kontürü düzgün ise, kapak kıvrım çizgisi 7-10mm arasında ise ve kapaklar simetrik ise başarılı kabul edilir. Cerrahi girişimlerde başarı oranı %70-80 civarındadır. Asimetri, aşırı veya yetersiz düzeltme, kapak kıvrımının geriletilmesi ve greft kullanımına bağlı göz kapağının kalınlaşması nedeniyle olabilir.

Alt kapak retraksiyonunun düzeltilmesinde tercih edilen cerrahi yaklaşım açısından fikir birliği bulunmaktadır. Konjonktiva ve alt kapak

retraktörleri posterior yaklaşımla tarsus kenarından ayrılır, sonra retraktörler ve tarsus arasına bir spacer yerleştirilir. Spacer vertikal genişliği kapak retraksiyonunun 3 katı kadar olmalıdır. Sert damak mukoza hariç kullanılan tüm spacer konjonktiva ile örtülmelidir.⁸⁴ Alt kapak uzatma etkisi lateral tarsal şerit ve / veya tarsorafi ile artırılabilir.^{85,86} Az düzeltme sık görülür.

Tiroid oftalmopati olgularının fonksiyonel ve kozmetik rehabilitasyonunda son cerrahi prosedür üst kapak debulking ve blefaroplastidir. Fazla cilt ve yağ kesilip koterizasyon yapılır. Alt kapak retraksiyonu veya ektropionu önlemek için, alt kapaktan mümkün olduğunca az cilt eksize edilmelidir. Orbikülaris kası yanında preaponevrotik yağ ve hatta bazen subdermal yağ çıkarmak önemlidir. Alt kapaktan prolabe olan yağ, cilt fazlalığı olmayan hastalarda transkonjonktival yolla çıkarılabilir.

2.8. Tedavi Stratejileri

2.8.1. Hafif TO

Tiroid oftalmopatinin hafif formları kendiliğinden düzelebilir ve lokal tedaviler genellikle TO belirtilerini hafifletmek için yeterlidir. Semptomatik diplopi varlığında prizmalar etkili bir şekilde kullanılabilir. Botulinum toksin enjeksiyonu üst kapak retraksiyonunu düzeltmek için düşünülebilir.⁸⁷ Glukokortikoid tedavisi veya orbital radyoterapi risk yarar oranı dikkate alındığında genellikle tavsiye edilmez. Yalnızca radyoaktif iyot tedavisi gören hafif TO'lu olgularda özellikle aktif TO veya TO progresyonuna ait diğer risk faktörleri varlığında steroid profilaksisi yapılmalıdır. Dikkatli bir gözlem ('bekle ve gör' politikası) yaşamı tatmin edici kalitede olan bireylerde benimsenebilir, ancak risk faktörleri ortadan kaldırıldığında hastalığın kendiliğinden iyileşme eğiliminde olduğu iyi anlatılmalıdır.

Yine de, hafif TO'lu olgularda dahi yaşam kalitesinde belirgin bir düşme olur ve bu olguların önemli bir bölümünde (%15-20'ye varan) TO bulguları ilerleyebilir.⁸⁸ Bu nedenle, bu hastalar da tedavi istekleri konusunda haklı olabilirler. Yakın zamanda yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma selenyum (sodyum selenit, 100 mg, günde iki

kez) ile 6 aylık tedavinin yaşam kalitesinin iyileşmesinde ve göz bulgularının düzelmesinde etkili olduğunu, hatta daha düşük oranlarda TO progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁹ Selenyumun yararlı etkisi tedavi kesildikten sonra altı ay daha devam etmiştir. Ancak, çalışma selenyum eksikliğinin olduğu bir bölgede yürütülmüş, bu nedenle selenyumun yeterli olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda yararlı olup olmayacağı kesin değildir.

Kozmetik ve rehabilite edici cerrahi rezidüel belirti ve bulguları olan hafif TO olgularında proptozisi, kapak şişliği ve retraksiyonunu ya da diplopiyi azaltmak amacıyla önerilebilir.

2.8.2. Orta-Ciddi TO

Orta-ciddi TO olgularında tedavi yaklaşımı göz hastalığının aktif ya da inaktif fazda olmasına göre farklılık gösterir. Aktif hastalık ($KAS \geq 3$) olan hastalarda tıbbi tedavi (antiinflamatuvar/immünsüpresif) önerilmelidir. Tersine, rehabilite edici cerrahi inaktif TO hastalarında düşünülmelidir.

Tıbbi tedavinin amacı TO'nun aktivitesini azaltmak, kas fonksiyonunu iyileştirmek, optik sinir kompresyonunu rahatlatmak, ve sonuçta rehabilite edici cerrahiye olan ihtiyacı olabildiğince azaltmaktır. Kuşkusuz, tıbbi tedavi, etkili olduğunda bile, nadiren göz bulguları tamamen normale döner, dolayısıyla birçok hasta rehabilite edici cerrahiye ihtiyaç duyacaktır.

İlk tıbbi tedavi başarısız olabilir ya da hastaların önemli bir bölümünde tedaviye yeterli yanıt alınamayabilir. Ancak hangi hastalara ek tedavi önerileceği konusunda randomize klinik bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, olası yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir.⁹⁰ Eğer hasta başlangıçta oral GK ile tedavi edildiyse, total doz 4,5 gr olacak şekilde iv GK verilebilir. Eğer hasta ilk aşamada iv GK ile tedavi edilmişse, daha düşük dozlarda ikinci bir iv GK tedavisi ya da oral GK, özellikle hareket kısıtlılığı ve diplopi mevcut ise, OR eşliğinde önerilir. Diğer seçenek, siklosporin ile kombine oral GK kullanılmasıdır. Seçilmiş hastalarda (özellikle yüksek TSH reseptör antikoru olanlar), total tiroid ablasyonunu takiben TO için ek tedavi verilebilir. Orbita dekompresyonu, bu alternatiflerin hiçbirinin mümkün olmadığı durumlarda son seçenek olacaktır.

2.8.3. Çok Ciddi TO

Tiroid oftalmopati, görmeyi tehdit ettiği zaman çok ciddi olarak tanımlanır.⁴⁰ Bu kategori distiroid optik nöropati veya ciddi kornea tutulumu olan hastaları içerir. Bu hastaların hemen tanınması önemlidir, çünkü bu hastalara acil müdahale gerekmektedir. Bir veya her iki gözde renkli görmede bozulma, açıklanamayan görme kaybı, belirgin korneal opasite ve papilödem varlığı hastada TO'nun görmeyi tehdit eden bir formu olduğunu gösterebilir.

Distiroid optik nöropati olan hastalarda ilk tedavi yüksek doz GK olmalıdır.⁴⁰ Bu konuda kabul görmüş bir tedavi protokolü mevcut değildir. Yaygın olarak kullanılan bir rejim ardışık 3 gün boyunca 1g/gün metilprednizolon verilmesidir. Tedaviye iyi yanıt alınırsa, GK (intravenöz ya da oral) ile tedaviye devam edilebilir. Yanıt alınamazsa ya da yetersiz olursa veya GK'e bağlı ciddi yan etkileri ortaya çıkarsa, acilen orbita dekompresyonu yapılmalıdır.⁹¹ Küçük bir çalışmada, orbita dekompresyonunun ilk tedavi olarak uygulanmasının iv GK tedavisinden daha faydalı olmadığı gibi, sonrasında GK'e olan ihtiyacı da azaltmadığı rapor edilmiştir.⁹²

Ciddi proptosis veлагоftalmus olan hastalarda, topikal lubrikanların sık kullanılması tavsiye edilir, ancak bu tedavi her zaman korneal ülserasyon, incelme ve perforasyonu önlemek için yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda, blefarorafi veya tarsorafi kornea iyileşmesini sağlamak için kullanılabilir.⁹³ Bu önlemlerin etkisiz kaldığı durumlarda orbita dekompresyonu gerekli olabilir.⁹⁴

2.9. Araştırma Aşamasındaki Tedavi Seçenekleri

Tiroid oftalmopatinin immünopatogenezinin giderek anlaşılması ile B ve T lenfositleri, sitokinleri ve diğer hücre sinyal aracılarını hedef alan ajanların kullanıldığı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.⁹⁵⁻⁹⁹

Spesifik anti-sitokin tedaviler de GO hastalarında denenmiştir. Siklosporin, kalsinörin fonksiyonunu engelleyerek ve IL-2 transkripsiyonunu azaltarak T-hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu ajan tek başına veya kortikosteroidler ile birlikte kullanılabilir, ancak kombinasyon tedavisi ile daha

iyi etkinlik elde edilmiştir.¹⁰⁰ Etanersept, rekombinan humanize TNF α reseptör füzyon proteini olup, 10 TO olgulu bir çalışmada tedavi ile KAS'da iyileşme ve hastalığın şiddetinde azalma rapor edilmiştir, ancak ilacın kesilmesiyle 3 olgunun bulgularında alevlenme görülmüştür.⁹⁵ İnflksimab ise, TNF α 'ya karşı bir monoklonal antikor olup, iki ayrı olgu sunumunda TO'lu olgularda inflamatuvar bulguları gerilettiği gösterilmiştir.^{96,97} Bu raporlar anti-sitokin tedavinin bazı potansiyel yararlarını gösterse de, henüz randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca, immün sistemin depresyonuna bağlı olarak enfeksiyon ve neoplazm gelişme riski de dahil olmak üzere bu ajanların ciddi yan etkileri bulunmaktadır. IL-6 reseptör blokerleri ve IL-1 inhibitörleri dahil olmak üzere diğer anti-sitokin tedaviler romatoid artrit ve diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda incelenmiştir, ancak henüz TO'lu olgularda kullanılmamıştır.^{101,102}

T-hücre depleasyonu, TO tedavisinde potansiyel bir hedeftir. Anti-CD3 antikorlarının, T hücre reseptör kompleksine bağlanıp patojenik CD4+ T hücre aktivitesini baskılayarak tip 1 diyabet hastalarında glisemik kontrolün geliştirilmesinde faydalı oldukları rapor edilmiştir.¹⁰³ Buna ek olarak, anti-CD3 antikorlarının fare deneylerinde düzenleyici T hücresinin fonksiyonunu artırarak otoimmün üveitin ilerlemesini ve nüks etmesini önlediği gösterilmiştir.¹⁰⁴ CTLA-4, T lenfosit aktivasyonunun bir düzenleyicisidir. Anti CTLA-4 antikorlar, T hücre aktivasyonunu antijen sunan hücreler üzerindeki CD80 ve CD86 ile etkileşimini bloke ederek engeller ve bu da T hücre anerjisine neden olur. Bu tedavinin, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde umut verici olduğu gösterilmiştir.^{105,106}

Rituximab, matür B hücrelerini tüketen bir anti-CD 20 kimerik humanize monoklonal antikordur. Plazma hücrelerinde CD20 ekspresyonu olmadığı için doğrudan etkilenmezler. TO tedavisindeki yeri, antijen sunumunu ve sitokin üretimini etkileyen B hücrelerinin depleasyonu ile ilişkilidir. Buna ek olarak, çalışmalarda B hücre eksikliği olan farelerin TSH-R ile imünizasyonu takiben T hücre cevabı oluşturamadığı belirtilerek, ilacın GO patogenezinin başlangıcındaki engelleyici rolü vurgulanmıştır.^{107,108} Plazma hücreleri ve böylece antikor üretimi direkt olarak etkilenmese de, sitokin

retimi ve antijen sunumu bloke edildiği için antikor aracılı yanıtlar zayıflamaktadır.

TSH ve IGF-1 reseptörleri de TO patogenezinde vurgulanmaktadır. IGF-1 reseptörünün uyarılması ile IL-6 retimi artmakta olup, aktivasyonu üzerine düzenlenmiş olan normal T hücresinde ifade edilir ve hyaluronan salınır. Sonuç olarak, IGF-1 reseptör sinyal yolunun engellenmesi proinflatuar sitokinler ve hyaluronan üretimini azaltarak hastalığın iyileştirilmesinde rol oynayabilir.^{109,110}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör Birimi'ne Ekim 1998-Ekim 2013 tarihleri arasında gelen ve en az iki takibi olan 168 TO olgusu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun bir biçimde organize edildi ve yürütüldü.

Yaş, cinsiyet, tiroid hastalığı ve göz tutulumu süreleri, eşlik eden hastalıklar, sigara alışkanlığı, aile öyküsü, tiroide ve göze yönelik uygulanmış önceki tedaviler ve TO'nun klinik özellikleri ile uygulamış olduğumuz tedavi seçenekleri kaydedildi. Hastalara kontrol randevularına geldiklerinde doldurulan takip formları incelendi (Tablo 3.1).

Bütün hastaların tedavi öncesi Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) ölçüldü, istatistik için LogMAR'a çevrildi. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri yapıldı, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü ve detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Hafif TO olguları 6 ay aralıklarla takip edilirken, diğer olgular daha sık takip edildi. Başlangıç ve takip muayenelerinde hastalara bilgisayarlı görme alanı (BSGA) ve orbita BT veya MRG yapıldı.

3.1. Demografik Özellikler

Hastaların tiroid hastalığı ve göz tutulumu süreleri ay olarak kaydedildi. Tiroid hastalığı süresi, hastaya endokrinolog tarafından tiroid hastalığı tanısı konulmasından, kliniğimize gelene kadar geçen süre; göz tutulumu süresi ise, hastanın göz şikayetlerinin ilk olarak ortaya çıkmasından yine kliniğimize gelene kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Hastaların DM, HT gibi eşlik eden diğer hastalıkları, sigara alışkanlıkları (sayı/gün ve sene olarak) ve aile hikayeleri kaydedildi.

Tüm hastalardan belli aralıklarla istenen tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları değerlendirildi. Hastalar serbest T3 ve T4 değerleri yüksek olduğunda hipertiroid, normal olduğunda ötiroid, düşük olduğunda ise hipotiroid olarak kabul edildi.

3.2. Hastalık Şiddeti

Hastalığın şiddeti, EUGOGO sınıflamasının kriterleri dikkate alınarak değerlendirildi. Kapak retraksiyonu, yumuşak doku şişliği, proptozis, diplopi, kornea ve optik sinir tutulumları kaydedildi. Hastalar TO bulgularının varlığı ve şiddetine göre hafif, orta-ciddi ve çok ciddi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hafif kapak retraksiyonu ($<2\text{mm}$), hafif yumuşak doku şişliği, hafif proptozis (normalden $<3\text{mm}$ fazla), diplopi yokluğu veya intermitan diplopi ile kornea ve optik sinir tutulumu olmaması hafif TO olarak kabul edildi. Kapak retraksiyonu ($\geq 2\text{mm}$), orta ciddi yumuşak doku şişliği, proptozis (normalden $\geq 3\text{mm}$ fazla), sabit veya sabit olmayan diplopi varlığıyla birlikte korneada punktat boyanma olması ancak optik sinir tutulumunun olmaması orta-ciddi TO; distroid optik nöropati veya kornea ülseri, incilmesi, perforasyonu gibi ciddi kornea tutulumunun olduğu görmeyi tehdit eden TO ise çok ciddi TO olarak değerlendirildi. Proptozis, Hertel ekzoftalmometri ile ölçüldü ve 21 mm'nin üzerindeki ölçümler patolojik olarak kabul edildi.

3.3. Hastalık Aktivitesi

Hastalığın aktivitesi değerlendirilirken KAS parametreleri kullanıldı. Bunlar, spontan retrobulber ağrı, göz hareketleriyle ağrı, kapak hiperemisi, kapak ödemi, konjonktival enjeksiyon, kemozis ve karüncül ödemi olmak üzere 7 parametreden oluşmaktaydı. Her parametreye 1 puan verilerek yapılan hesaplamada toplam KAS ≥ 3 olan TO olgularının aktif fazda olduğu düşünüldü.

3.4. Tedavi

Hastalara tiroid regülasyonu amacıyla yapılan tedaviler (anti-tiroid ilaçlar, tiroidektomi, RAI) ve önceki TO tedavileri ile kliniğimizde yapılan medikal ve cerrahi tedaviler kaydedildi.

Orta-ciddi aktif TO olgularına 3'er ay süre ile oral veya iv GK (metilprednizolon) verildi. Oral GK 80mg/g olarak başlandı ve tedavi dozu her hafta 8mg/g azaltıldı, 11. haftada 4mg/g'e inildi ve son hafta 4mg günde bir olarak verildi. İntravenöz formu ise, ilk 6 hafta boyunca haftada 500mg ve sonraki 6 hafta haftada 250mg olarak uygulandı. Çok ciddi TO olgularında ise üç günlük pulse steroid tedavisini takiben acil cerrahi dekompresyon yapıldı.

Belirgin EOK disfonksiyon bulguları ve diplopisi olan hastalara ise OR önerildi ve hastalar radyasyon onkolojisi kliniğine refere edildi.

Tablo 3.1. Tiroid oftalmopati izlem formu

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE GÖZ HASTALIKLARI			
ANABİLİM DALI TİROİD OFTALMOPATİ İZLEM FORMU			
I.ENDOKRİNOLOJİ:			
SOYADI-ADI:		PROTOKOL NO:	
YAŞ:			
ADRES:		TELEFON:	
TİROİD HASTALIĞI:			
1. TANISI:			
2. SÜRESİ:			
3. ÖNCEKİ TEDAVİLER:			
GÖZ HASTALIĞININ SÜRESİ:			
EK SİSTEMİK HASTALIK (DM, HT...):			
SİGARA: SENE SAYI/GÜN			
KULLANILAN İLAÇLAR:			
AİLEDE :			
1. TİROİD HASTALIĞI:			
2. DİĞER OTOİMMÜN HASTALIK:			
3. KANSER:			
4. KÖRLÜK:			
TARİH			
ST3			
ST4			
TSH			
TSH-R antikoru			
Anti-TPO			
Anti-TG			
TEDAVİ(LER)			
TEDAVİ SÜRESİ			

II. GÖZ HASTALIKLARI

TARİH						
KLİNİK AKTİVİTE SKORU (KAS)	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1. SPONTAN RETROBULBER AĞRI						
2. GÖZ HAREKETLERİ İLE AĞRI						
3. GÖZ KAPAĞINDA ERİTEM						
4. GÖZ KAPAĞINDA ÖDEM						
5. KONJUNKTİVAL ENJEKSİYON						
6. KEMOZİS						
7. KARÜNKÜL ŞİŞMESİ						
TOPLAM KAS SKORU						
GÖRME KESKİNLİĞİ						
TANSİYON OKÜLER						
RENKLİ GÖRME						
GÖRME ALANI						
FİSSÜR ARALIĞI (mm)						
İŞIK REFLEKSİ (DİREK/İNDİREK)						
AFERENT PUPİL DEFEKTİ						
KAPAK TAKİPSİZLİĞİ						
KAPAK RETRAKSİYONU						
LAGOFTALMUS						
STARİNG						
KERATİT						
DİĞER						
GÖZ HAREKETLERİ						
KAYMA DERECEŚİ						
DİPLOPİ						
HERTEL DERECEŚİ						
HERTEL ARALIĞI						
FUNDUS MUAYENESİ						
OPTİK DİSK						
ORBİTA MRG/BT						
(KAS GENİŞLEMESİ/OPTİK NÖROPATİ BULGUSU)						
TANI						
TO ŞİDDETİ (EUGOGO)						
(HAFİF:1, ORTA-CİDDİ:2, ÇOK CİDDİ: 3)						
TEDAVİ(LER)						
TEDAVİ SÜRESİ						

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Tek varyasyonlu analiz yapıldıktan sonra gerekli durumlarda multipl lojistik regresyon analizi yapıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör servisine tiroid oftalmopati tanısıyla ileri tetkik ve tedavi için sevk edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve EUGOGO kriterlerine göre bilimsel detayların tamamlanabildiği 168 olgunun 306 gözü çalışmaya dahil edildi. Genel demografik özellikler ve tiroid hastalığı ile ilgili veriler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri ve tiroid hastalığı ile ilgili veriler

Olgular (n=168)		Ortalama/ Sayı	Dağılım/ Yüzde
Cinsiyet	K	105	%62,5
	E	63	%37,5
Yaş	K	42,1±12,8	
	E	42,5±11,9	
	Total	42,3±12,4	
Sigara hikayesi		91	%54,2
Ailede guatr varlığı	1.derece akraba	50	%29,7
	2.derece akraba	16	%9,5
Eşlik eden sistemik hastalık	HT	25	%14,9
	DM	17	%10,2
Eşlik eden otoimmün hastalık		4	%2,3
Tiroid fonksiyonları	Ötroidi	104	%64,9
	Hipertroidi	46	%27,4
	Hipotroidi	12	%7,7
Tiroid hastalığı tipi	Graves hastalığı	134	%80,4
	Hashimoto tiroiditi	14	%8,3
	Multinodüler guatr	14	%8,3
	Tiroid kanseri	5	%3
Tiroid hastalığı tedavisi	Anti-tiroid ilaç	115	%68,5
	Tiroidektomi	24	%14,3
	RAİ	18	%10,7
	Tiroidektomi+RAİ	11	%6,5
Tiroid hastalığı süresi (ay)		18	(1-300)

Olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 12,4$ yıl idi. Olguların 105'i (%62,5) kadın, 63'ü (%37,5) erkek idi. Erkek ve kadın olgular arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,837$). Olguların %54,2'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Tüketilen sigara miktarı ortalama 10 adet/gün (2-80) iken, sigara kullanım süresi ortalama 20 sene (3-40) olarak hesaplandı. Olguların %25,1'inin birinci veya ikinci derece akrabasında tiroid hastalığı bulunmaktaydı.

Tiroid oftalmopati ile birliktelik gösteren durumlar irdelendiğinde, olguların %14,9'unda hipertansiyon, %10,2'sinde ise diabetes mellitus izlendi. Olguların %2,3'ünde ise eşlik eden otoimmün hastalık (2 olguda Myasteni Gravis, 1 olguda Multipl Sklerozis ve 1 olguda vitiligo) mevcuttu.

Başvuru anında örtiroidizm (%64,9) en çok izlenen tiroid tablosu olup bunu hipertiroidizm (%27,4) ve hipotiroidizm (%7,7) takip etmekteydi. Tiroid hastalıkları incelendiğinde, 135 olguda (%80,4) graves hastalığı saptanmış olup, kalan 33 olguda diğer tiroid hastalıkları (hashimoto tiroiditi %8,3, multinodüler guatr %8,3 ve tiroid kanseri %3) bulunmaktaydı.

Olguların hikaye ve epikrizlerinden, hipertiroidizm tedavisi amacıyla çeşitli merkezlerde en sık olarak anti-tiroid ilaç tedavisi (%68,5) uygulandığı öğrenildi. Diğer tedavi seçenekleri ise %14,3 oranıyla tiroidektomi ve %10,7 oranıyla radyoaktif iyot tedavisi idi.

Göz tutulumundaki karakteristik özellikler ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Göz tutulumunun karakteristik özellikleri

Gözler (n=306)	Ortalama/Sayı	Dağılım/Yüzde
Süre (ay)	12	1-300
Unilateral tutulum	30	%17,9
Kapak aralığı (mm)	$12,39 \pm 1,8$	
Kapak retraksiyonu	208	%68
Proptosis miktarı (mm)	$20,3 \pm 3,2$	
Proptosis	144	%47
Glokom	21	%6,3
Kompresif optik nöropati	6	%2
Ciddi korneal tutulum	0	

Göz tutulumunun ortalama süresi 12 ay (1-300) idi. Göz tutulum ve tiroid hastalığı süreleri birlikte değerlendirildiğinde, 91 olguda (%54,2) klinik oftalmopati ile tiroid hastalığı tanılarının eş zamanlı olduğu görüldü. Altmış beş olguda (%38,7) ilk olarak tiroid hastalığı tanısı konulduğu ve ilerleyen süreçte göz şikayetlerinin ortaya çıktığı saptandı. Kalan 12 olguda ise (%7,1) önce göz şikayetlerinin ortaya çıktığı ve sonrasında tiroid hastalığı tanısı konulduğu saptandı. Toplam 103 olguda (%61,3) tiroid hastalığı tanısı esnasında göz şikayetleri mevcuttu.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda bilateral tutulum izlenirken, 30 olguda (%17,9) tek taraflı tutulum mevcuttu. Bu gruptaki olguların tümüne, tanıyı kesinleştirmek ve tek taraflı proptozisin diğer nedenlerini ekarte etmek amacıyla orbita BT veya MRG çekildi.

Olguların ortalama görme keskinliği 0,0 logMAR (0,0-1,8) idi. Ortalama göz içi basıncı $16,5 \pm 2,9$ mmHg olup 21 gözde (%6,3) glokom tespit edildi. Gözlerin %68'inde kapak retraksiyonu, %54,8'inde aşağı bakışta kapak gecikmesi, %6,9'unda lagoftalmus ve %2'sinde ptozis saptandı. Ortalama proptozis ölçümü $20,3 \pm 3,2$ mm olup, proptozis gözlerin %47'sinde mevcuttu. Kompresif optik nöropati %2 oranında görülürken, ciddi korneal tutulum hiçbir olguda saptanmadı.

Olgular diplopi yönünden sorgulandığında, en sık izlenen diplopi formu sabit olmayan diplopi (%8,3) iken, olguların %6,5'inde intermitan ve %2,4'ünde sabit diplopi olduğu görüldü. Muayenede gözlerin %32,4'ünde hareket kısıtlılığı mevcutken sadece 12 olguda (%7,1) manifest kayma (4 hT, 3 ET+hT, 2 ET, 3 XT) tespit edildi.

Orbita MRG veya BT ile 119 olgunun 214 gözü (%69,9) değerlendirilmiş olup, bu gözlerin %63,6'sında EOK tutulumu ve proptozis birlikte rapor edilmişken, %20,8'inde sadece proptozis ve %2,7'sinde sadece EOK tutulumu vardı. Kas tutulumları detaylandırıldığında, en sık etkilenen kasın inferior rektus kası (%89,6) olduğu görüldü. Onu sırasıyla medial rektus (%69,6), lateral rektus (%17,9) ve superior rektus (%15,1) kasları izlemekteydi.

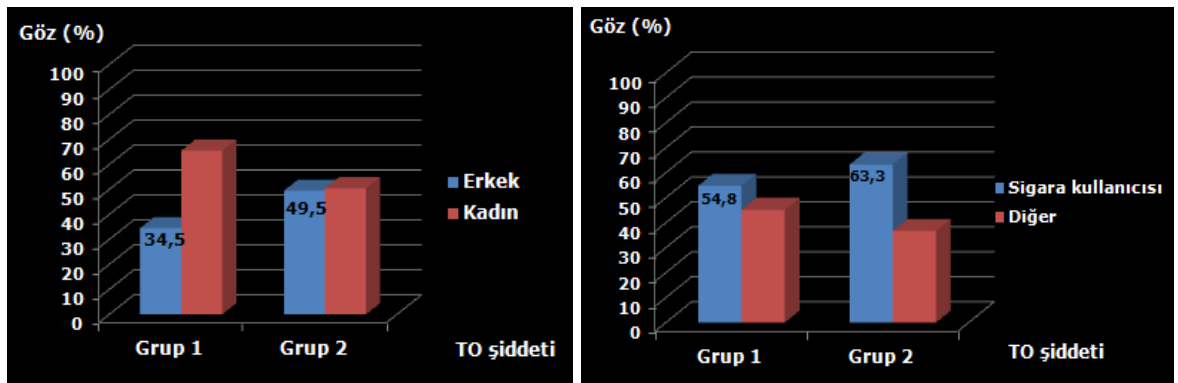
Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, 197 gözde (%64,4) hafif, 103 gözde (%33,6) orta-ciddi ve 6 gözde (%2) ise çok ciddi tutulum izlendi (Tablo 4.3). Hastalık şiddetini etkileyen faktörler değerlendirilirken, çok ciddi tutulum olan göz sayısı istatistiksel karşılaştırma için yetersiz olduğundan orta-ciddi tutulum olan gözlerle birleştirilerek analiz edildi (Tablo 4.4). Ortalama yaş, ciddi tutulum gösteren olgularda ($43,32 \pm 14,64$) hafif tutulum gösteren olgulara göre ($41,72 \pm 11,22$) daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,317$). Erkek oranı ciddi tutulum gösteren olgularda (%49,5) hafif tutulum gösteren olgulardan (%34,5) anlamlı olarak daha fazlaydı ($P=0,010$). Gruplar, sigara alışkanlığı açısından karşılaştırıldığında, sigara kullanımının ciddi olgularda (%63,3) hafif olgulara göre (%54,8) daha fazla olduğu görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,150$). Gruplar tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında ötroidi oranı ciddi olgularda (%76,1) hafif olgulara göre (%59,9) daha fazla idi ($P=0,015$). Tiroide yönelik tedaviler kıyaslandığında ise, her iki grupta en çok uygulanan tedavinin anti-tiroid ilaçlar olduğu görüldü, ancak hafif olgularda bunu RAİ tedavisi izlerken, ciddi olgularda ikinci sırada tiroidektomi yer alıyordu ($P=0,007$). Ailede guatr varlığı, TSA b düzeyi, tiroid hastalığı ve göz tutulum süreleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki kurulamadı. Multipl lojistik regresyon analizi ile cinsiyet, sigara ve tiroid fonksiyonlarının TO şiddeti üzerindeki etkisi incelendi. Tiroid fonksiyonlarının TO şiddeti üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Erkek cinsiyetin 2,11 OR ile hastalık şiddeti için bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi ($P=0,040$, %61 doğru sınıflama). Sigara ise hastalık şiddetini 1,95 kat artırmakla birlikte bağımsız bir risk faktörü değildi ($P=0,085$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Hastalık şiddetinin ve aktivitesinin değerlendirilmesi

TO şiddeti	Aktif TO (KAS $\geq$ 3)		İnaktif TO (KAS<3)		Toplam	
(EUGOGO)	Göz (n)	%	Göz (n)	%	Göz (n)	%
Hafif TO	35	11.4	162	53.0	197	64.4
Orta-ciddi TO	62	20.2	41	13.4	103	33.6
Cok ciddi TO	3	1.0	3	1.0	6	2
Toplam	100	32.6	206	67.4	306	100

Tablo 4.4. Hastalık şiddetini etkileyen faktörler

Faktörler		Hafif TO	Ciddi TO	P değeri
Yaş (yıl)		41,72 ± 11,22	43,32 ± 14,64	0,317
Cinsiyet	Erkek	%34,5	%49,5	0,010
	Kadın	%65,5	%50,5	
Sigara		%54,8	%63,3	0,150
Ailede guatr		%41,1	%35,8	0,360
Tiroid fonksiyonları	Ötroidi	%59,9	%76,1	0,015
	Hipertroidi	%31,0	%19,3	
	Hipotroidi	%9,1	%4,6	
TSAb (U/L)		15 (1,420)	19 (1,6-400)	0,085
Tiroid tedavileri	Anti-tiroid ilaç	%69	%65,1	0,007
	Tiroidektomi	%11,2	%21,1	
	RAİ	%14,2	%4,6	
	Tiroidektomi+RAİ	%5,6	%9,2	
GH süre (ay)		18 (1-300)	20 (1-300)	0,888
GO süre (ay)		12 (1-300)	12 (1-300)	0,557



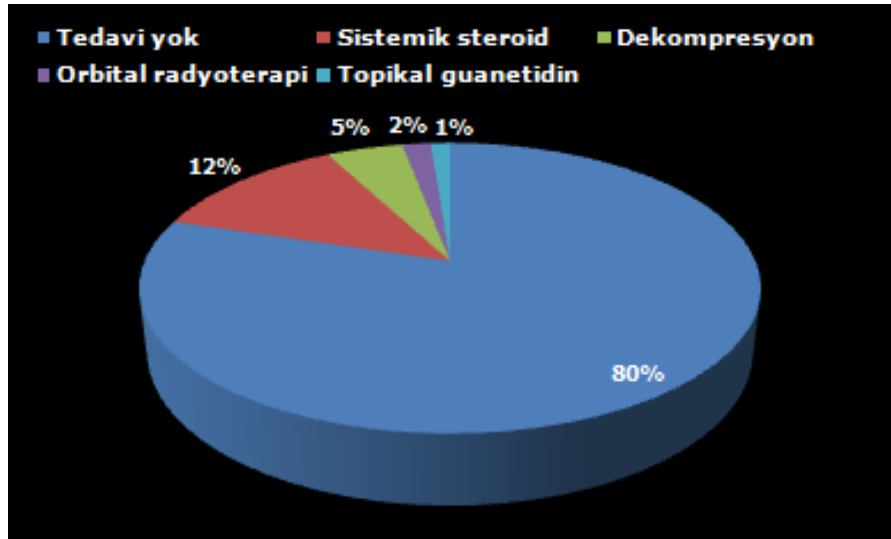
Şekil 4.1. Hastalık şiddetini etkileyen faktörler

Yüz gözde (%32,6) aktif TO bulguları izlenirken, 206 gözde (%67,4) TO inaktif fazda idi (Tablo 4.3). Ortalama KAS $2,21 \pm 1,36$ olarak hesaplandı. Kapak ödemi (%80,7) ve konjonktival hiperemi (%52,6) olgularda en çok saptanan parametrelerdi. Ortalama yaş, aktif olgularda ($44,60 \pm 14,05$) inaktif olgulara göre ($41,17 \pm 11,62$) anlamlı olarak daha yüksekti ($P=0,031$). TSAb düzeyi ise, aktif olgularda 35 U/L (3-400) olarak ölçülürken, inaktif olgularda 15 U/L (1-420) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). Cinsiyet, sigara alışkanlığı, ailede guatr varlığı, tiroid fonksiyonları, tiroide yönelik tedaviler, tiroid hastalığı ve göz tutulum süreleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki kurulamadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalık aktivitesini etkileyen faktörler

Faktörler		Aktif TO	İnaktif TO	P değeri
Yaş (yıl)		$44,60 \pm 14,05$	$41,17 \pm 11,62$	0,031
Cinsiyet	Erkek	%35	%42,2	0,225
	Kadın	%65	%57,8	
Sigara		%54	%59,7	0,343
Ailede guatr		%41,3	%35	0,293
Tiroid fonksiyonları	Ötroidi	%66	%65,5	0,735
	Hipertroidi	%25	%27,7	
	Hipotroidi	%9	%6,8	
Tiroid tedavileri	Anti-troid ilaç	%63	%69,9	0,147
	Tiroidektomi	%20	%12,1	
	RAİ	%8	%12,1	
	Tiroidektomi+RAİ	%9	%5,9	
TSAb (U/L)		35 (3-400)	15 (1-420)	0,000
GH süre (ay)		18 (1-300)	18 (1-300)	0,333
GO süre (ay)		9,5 (1-300)	12 (1-300)	0,622

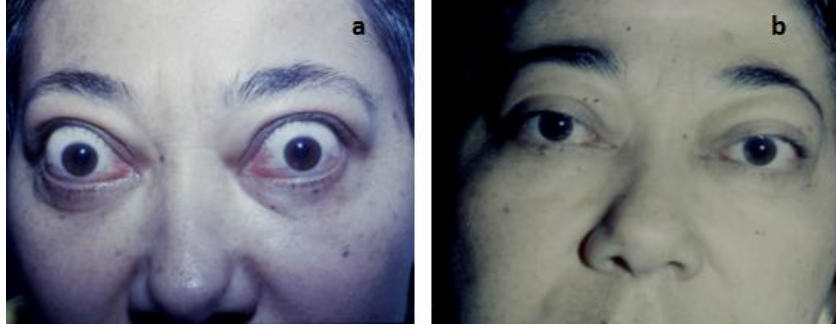
Göze yönelik tedaviler hastalığın şiddeti ve aktivitesi yanında, hastaların beklentileri, ek sistemik hastalıkları ve endokrinoloji bölümünün önerileri göz önünde bulundurularak planlandı. Öncelikle, tüm hastalar tiroid fonksiyonlarının kontrolü ve düzenlenmesi açısından endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. Sigara alışkanlığı değiştirilebilir en önemli risk faktörü olduğu için hastalar sigarayı bırakmaları konusunda uyarıldı. Hastaların %20'sine (34 olgu) tedavi uygulandı. En çok uygulanan tedavi sistemik steroidler (%12) olup bunu orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin (%1) izledi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tedavi oranları

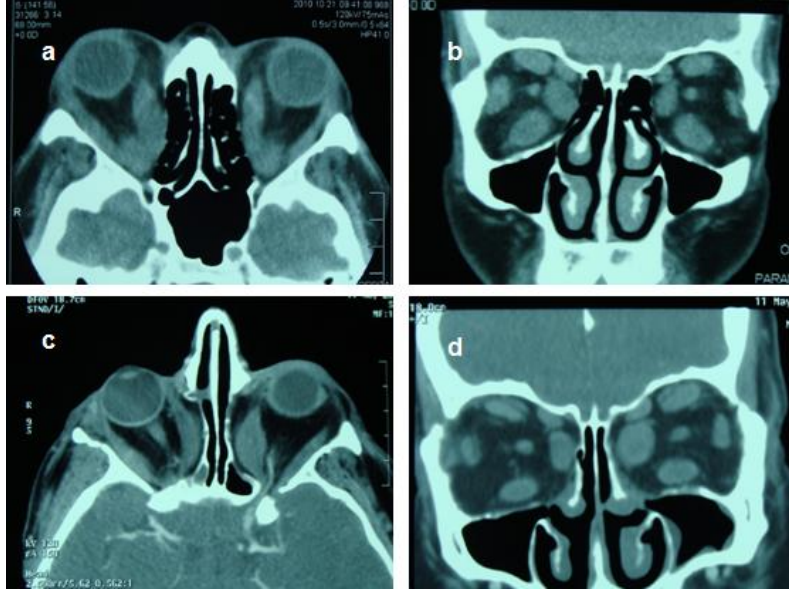
Sistemik steroid uygulamasında metilprednizolonun oral veya iv formu uygulandı. On dört olguya yalnızca oral steroid verilirken, 4 olguda kombine tedavi (3 olguda siklosporin, 1 olguda azathiopurin) tercih edildi. Üç olguda ise iv steroid tedavisi uygulandı. Tedavi uygulanan 21 olgudan 13'ü tedavisini tamamlayıp 3. ayda kontrole geldi. Klinik aktivite skoru 11 olguda (%84,6) azalırken, 2 olguda (%15,4) değişmedi. Ortalama KAS, tedavi öncesinde $4,19 \pm 1,16$ iken tedavi sonrasında $2,15 \pm 1,12$ 'ye geriledi. Hastalık şiddeti ise, 6 olguda (%46) azalırken, 7 olguda (%54) değişmedi. Ortalama proptosis, tedavi öncesinde 21,0 mm (15-28) iken, tedavi sonrasında 20,0 mm'ye (13-26) geriledi.

Çift görme şikayeti olan ve EOK disfonksiyonu bulunan 3 olgunun 4 gözüne 20 Gy eksternal radyoterapi (ERT) uygulandı. Tedavi dozu 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde uygulandı. Tedavi sonrası 3. ayda olgularda diplopi şikayetinde ve hareket kısıtlılığında azalma gözlemlendi (Resim 4.1). Hiçbir olguda radyasyon retinopatisi ya da katarakt gelişmedi.

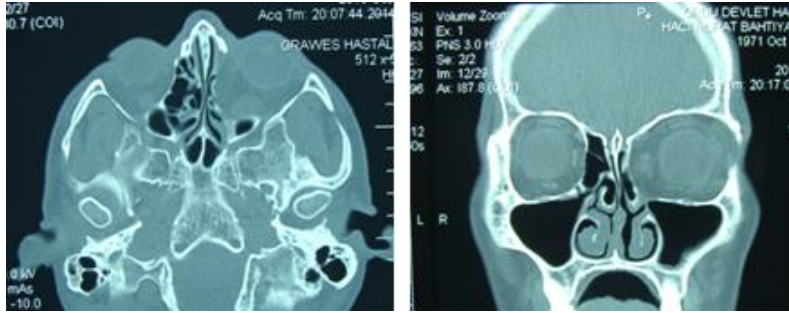


Resim 4.1. Orbital radyoterapi uygulanan olgunun tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası 3. aydaki görünümü (b).

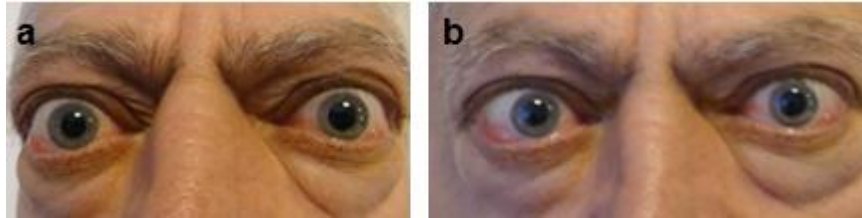
Sekiz olgunun 9 gözüne orbita dekompresyon cerrahisi uygulandı. Tüm olgulara medial-lateral duvar (dengeli) dekompresyon uygulandı. Cerrahi öncesinde proptosis 25mm (23-30) iken, cerrahi sonrasında 20mm'ye (19-25) geriledi (Resim 4.2, 4.3). Preoperatif ezotropyası olan olgularda cerrahi sonrasında kayma açısı ortalama 20PD arttı ve diplopi kötüleşti (Resim 4.4).



Resim 4.2. Dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun preoperatif (a,b) ve postoperatif (c,d) orbita BT görüntüleri. Cerrahi sonrasında her iki gözde proptozisin gerilediği görülmektedir.



Resim 4.3. Sol dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun postoperatif orbita BT görüntüleri.



Resim 4.4. Dekompresyon cerrahisi uygulanan olgunun preoperatif (a) ve postoperatif (b) görünümü. Cerrahi sonrasında ezotropya dikkati çekmektedir.

5. TARTIŞMA

Hipertiroidi ve oftalmopati birlikteliğinin ilk kez 1835 yılında tiroid oftalmopati olarak tarif edilmesinden günümüze kadar geçen sürede TO'nun organa spesifik otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmüş olup, bu otoimmün cevabın hücresel düzeyde moleküler patofizyolojisi halen araştırılmaktadır.

Hastalığın ekspresyonuna çok sayıda yatkınlık alelinin dahil olduğu kompleks genetik ve çevresel faktörler katkıda bulunur. Bizim çalışmamızda olguların %39,2'sinin birinci veya ikinci derece akrabasında tiroid hastalığı hikayesi mevcuttu. İlk çok merkezli EUGOGO çalışmasında bu oran %33 olarak rapor edilmiş olup, ülkemizdeki oranın daha yüksek olması hastalığın endemik özelliği nedeniyle olabilir.¹⁹

Tiroid oftalmopati, erişkinlerde en sık izlenen orbita inflamasyonu şekli olup, GH'nin en sık tiroid dışı tutulumudur. Graves hastalığı olan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşılmakta, hafif kapak retraksiyonu ve yumuşak doku tutulumundan, distroid optik nöropati ve kornea perforasyonuna kadar değişen spektrumda göz bulguları görülebilmektedir.¹⁹

Muayene bulguları değerlendirildiğinde, çalışmamızda gözlerin %68'inde kapak retraksiyonu, %47'sinde proptosis ve %32,4'ünde ise ekstraoküler kas tutulumu saptandı. Kompresif optik nöropati %2 oranında görülürken, hiçbir olguda ciddi korneal tutulum yoktu. Bizim çalışmamızda en sık klinik bulgu kapak retraksiyonu olup, proptosis ikinci sırada yer almaktaydı. Benzer şekilde, Sasim ve arkadaşlarının çalışmasında da tiroid oftalmopati olgularında kapak retraksiyonu (%76) proptosisden (%58) daha fazla görülmekteydi.¹¹¹ Lim ve arkadaşlarının çalışmasında ise, proptosis (%65,5) en sık klinik bulgu olup, bunu sırasıyla kapak retraksiyonu (%53,4) ve ekstraoküler kas tutulumu (%8,6) izlemekteydi.¹¹²

Gözler hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında, çalışmamızda gözlerin büyük bir kısmında (%64,4) hafif tutulum mevcutken, çok ciddi tutulum nadiren (%2) görülmekteydi. Benzer şekilde, Tanda ve arkadaşlarının çalışmasında da hafif tutulum yüksek oranda (%73,6) görülürken, çok ciddi

tutulum nadirdi (%5,3).¹¹³ Sasim ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim bulgularımıza paralel olacak şekilde, hastalık sıklıkla (%64) hafif bulgularla ortaya çıkmakla birlikte, çok ciddi tutulum oranı daha yüksekti (%9).¹¹¹ Prummel ve arkadaşları ise, yürüttükleri çok merkezli EUGOGO çalışmasında %40 oranında hafif, %32 oranında orta-ciddi ve %28 oranında çok ciddi tutulum rapor etmişlerdi.¹⁹ Bu çalışmada ciddi tutulum oranının artmış olması EUGOGO merkezlerinin Avrupa'daki referans merkezleri olmasına ve bu nedenle daha komplike olgularla karşılaşılmasına bağlı olabilir.

Hastalık şiddetini etkileyen faktörler değerlendirilirken, çok ciddi tutulum olan göz sayısı gruplar arası karşılaştırma için yetersiz olduğundan, bu gözler orta-ciddi tutulum olan gözlerle birleştirilerek analize katıldı. Yapılan tek varyasyonlu ilk analizde cinsiyet ($P=0,010$), tiroid fonksiyonları ($P=0,015$) ve tiroid tedavilerinin ($P=0,007$) hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olsa da daha sonra yapılan multipl lojistik regresyon analizinde sadece erkek cinsiyet bağımsız faktör olarak değerlendirildi ($P=0,040$). Hafif olgularda erkek cinsiyet oranı %34,5 iken ciddi olgularda bu oran %49,5'e yükseldi. Böylece kadın erkek oranı hafif olgularda 1,9 iken, ciddi olgularda 1,0'e geriledi. Kendler ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık şiddeti ile erkek cinsiyet arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmişti.¹⁵ Bazı çalışmalarda ise erkek oranı ciddi olgularda hafif olgulara göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.^{4,113}

Bazı kimyasal maddelerin bazı türlerde bağışıklık sistemini etkilediği literatürde gösterilmiştir.^{114,115} İnsanlarda, sigaranın da dahil olduğu bazı çevresel ksenobiyotiklere maruz kalmak genetik yatkınlığı olan bireylerde kendi proteinlerine olan toleransın kaybına neden olmaktadır.¹¹⁶ Bu da sigaranın hem Graves hastalığı hem de oftalmopati gelişiminde önemli bir risk faktörü olmasını açıklamaktadır. Çeşitli çalışmalarda sigaranın klinik oftalmopati gelişimini 2-10 kat arasında artırdığı gösterilmiştir.^{3,4,111,117,118} Ayrıca, sigara kullanımının EOK hacmi¹¹⁹, optik nöropati gelişimi¹²⁰ ve TO şiddetini^{4,120} artırdığını gösteren çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda

olguların %54,2'sinde sigara alışkanlığı mevcuttu. Tüketilen sigara miktarı ortalama 10 adet/gün (2-80) iken, sigara kullanım süresi ortalama 20 sene (3-40) olarak hesaplandı. Tek varyasyonlu analizde sigara alışkanlığı, tüketilen sigara miktarı ya da sigara kullanım süresi ile hastalık şiddeti arasında ilişki kurulamadı. Ancak, multipl lojistik regresyon analizi sonucuna göre, sigara bağımsız risk faktörü olmamakla birlikte göz bulgularının şiddetini 1,95 kat artırmaktaydı (P=0,085).

Tiroid oftalmopatiye sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğu eşlik etmektedir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm, TO'da orbita tutulumunu şiddetlendirmekte, bu nedenle ötiroidizmin hızlıca sağlanması ve devam ettirilmesi TO tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Tiroid fonksiyonunun düzenlenmesinde medikal tedavi, RAİ tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Avrupa ve Asya ülkelerinde graves hastalarının çoğu anti-tiroid ilaçlarla tedavi edilmektedir.¹²¹ Ancak, Amerika'da birçok enstitüde RAİ ilk tedavi tercihidir.¹²¹ Bunun en önemli nedeni, GH'de anti-tiroid ilaçlarla %50 civarında rekürrens izlenirken, RAİ ile hipertroidizmin çoğu olguda düzelmesi¹²² ve tiroid bezi boyutlarının normale dönmesidir.¹²³ Ayrıca, cerrahinin riskleri ve hastaların ömür boyu tiroid ilaçları kullanması gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda, RAİ tedavisi tiroidektomiye iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Ancak çeşitli çalışmalarda RAİ tedavisinin orbita inflamasyonunu şiddetlendirdiği rapor edilmiş olup^{124,125}, özellikle sigara kullanan hastalarda bu durum daha da belirgindir.¹²⁶ Bunun, radyasyon hasarı sonucunda salınan tiroid antijenlerinin otoimmün süreci başlatması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.¹² Ancak RAİ tedavisinin göz bulguları üzerindeki etkisi kısa süreli ve hafif olup, beraberinde profilaktik steroid tedavisi başlanması oftalmopati riskini azalttığı gösterilmiştir.^{33,125} Yine de Burch ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan bir araştırmasına göre, GH tedavisinde RAİ tercih edilme oranı indeks vakada %45 iken, oftalmopati varlığında %18,5'e (%1,9 RAİ tek başına ve %16,9 RAİ+profilaktik steroid) gerilemektedir.¹²⁷ Bizim çalışmamızda, tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde anti-tiroid ilaçlar en çok tercih edilen (%68,5) tedavi seçeneği olup bunu sırasıyla tiroidektomi (%14,5) ve RAİ (%10,7) tedavileri

izlemekteydi. Hafif ve ciddi olgular kıyaslandığında, her iki grupta en çok uygulanan tedavi yine anti-tiroid ilaçlar olup, hafif olgularda bunu RAİ tedavisi izlerken, ciddi olgularda ikinci sırada tiroidektomi yer alıyordu ($P=0,007$). Bu fark, tiroidektominin hastalığın şiddeti üzerinde negatif etkisi olmasından ziyade, ciddi olgularda RAİ tedavisinin cerrahiye oranla daha az tercih edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Olguların çoğunda (%64,4) hafif göz tutulumu görülmesine rağmen, hafif TO'lu olgularda dahi yaşam kalitesinde belirgin bir bozulma olur, bu nedenle bu hastalar da tedavi istekleri konusunda haklıdır. Tedavi yönteminin seçilmesinde, hastalığın şiddeti kadar hastalık aktivitesi de önemli bir belirleyicidir. Aktif göz tutulumu varlığında daha çok immünsüpresif tedaviler tercih edilirken, rehabilite edici cerrahi tedaviler daha çok inaktif fazda uygulanır. Bizim çalışmamızda olguların sadece %32,6'sında aktif TO bulguları izlenmekteydi. Yapılan tek varyasyonlu analizde, yaş ($P=0,031$) ve TSAb düzeyinin ($P<0,001$) hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterildi.

Patogenez tam olarak anlaşılamamakla birlikte, TO'nun otoimmün bir süreç olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem tiroide ve orbital dokuya ait ortak bir antijeni tanımaktadır. Orbitada bulunan fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir. Literatürde orbital fibroblastlarda TSH-R mRNA ekspresyonu olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.^{128,129} Eğer gerçekten orbital TSH-R oftalmopatinen sorumlu ise, TSAb titrelerinin de bu tiroid ilişkili oftalmopatinin klinik bulguları ile bir dereceye kadar ilişkili olması beklenebilir. Vos ve arkadaşlarının çalışmasında, klinik oftalmopati TSAb seronegatif olguların hiçbirinde bulunmazken, seropozitif olguların %20'sinde görülmüştür; ayrıca TO prevalansı ile otoantikor seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon gösterilmiştir.¹³⁰ Değişik çalışmalarda TSAb düzeylerinin TO şiddeti¹³¹, TO aktivitesi¹³² veya her ikisi¹³³ ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi birçok nedene bağlı olabilir. Birincisi, anti-tiroid ilaçlarla serum TSAb düzeyleri azalmaktadır. Kan alınma zamanı ya da kullanılan yöntemin duyarlılığı sonucu etkilemiş olabilir. İkincisi, TSAb negatif olan olgularda GH dışında başka bir ailesel otoimmün tiroid hastalığı ya da GH'ın farklı klinik özellikler gösterebilen bir alt grubu

olabilir. Üçüncüsü, oftalmopatinin şiddetinin değerlendirilmesinde çalışmalarda farklı sınıflamalar kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda, TSAb düzeyi aktif olgularda inaktif olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0,001$). Ancak TSAb düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki gösterilemedi. Otoimmün atağın sona ermesine rağmen ciddi olgularda göz bulgularının tamamen normale dönmemesi bu durumu açıklayabilir.

Göze yönelik tedaviler hastalığın şiddeti ve aktivitesi yanında, hastaların beklentileri, ek sistemik hastalıkları ve endokrinoloji bölümünün önerileri göz önünde bulundurularak planlandı. Öncelikle, tüm hastalar tiroid fonksiyonlarının kontrolü ve düzenlenmesi açısından endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. Sigara alışkanlığı değiştirilebilir en önemli risk faktörü olduğu için hastalar sigarayı bırakmaları konusunda uyarıldı. Hafif TO'lu olgular topikal anti-inflamatuar ve lubrikan damlalar ile izlenirken, daha ciddi olgularda (%20) tedavi uygulandı. En çok uygulanan tedavi yöntemi sistemik steroidler (%12) olup bunu orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin uygulaması (%1) izledi.

Sistemik steroidler, aktif olgularda ilk basamak tedavidir. Sitokin salımını doğrudan inhibe ederler, böylece orbital fibroblastlardan GAG sentezini azaltırlar. Kauppinen-Mäkelin ve arkadaşlarının çalışmasında iv veya oral GK alan 33 olguda 3. ve 12. aylarda tedavi öncesine göre TO aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.¹³⁴ Kahaly ve arkadaşlarının çalışmasında ise, oral GK alan 35 olgunun 18'inde (%51) ve iv GK alan 35 olgunun 27'sinde (%77) 3. ayda TO şiddetinde ve aktivitesinde azalma olduğu rapor edilmiştir.⁴⁵ Yine Aktaran ve arkadaşlarının çalışmasında oral GK alan 27 olgunun 13'ünde (%48,1) ve iv GK alan 25 olgunun 18'inde (%72) 3. ayda TO şiddetinde ve aktivitesinde azalma bildirilmiştir.⁴⁶ Bizim çalışmamızda da sistemik steroid tedavisi uygulanan 21 olgudan tedavi sonrasında kontrollerine gelen 13 olgu değerlendirildiğinde, hastalık şiddetinin olguların %46'sında, hastalık aktivitesinin ise olguların %84,6'sında azaldığı görüldü. Olgularımızın çoğunda oral GK'ler tercih edilmiş olduğu için, çalışmamızdaki oftalmopati şiddetindeki azalma oranı önceki çalışmalardaki oral steroid tedavisi sonuçlarıyla uyumlu idi.

Tiroid oftalmopatide uygulanan bir diğer tedavi yöntemi ise orbital radyoterapidir. Orbital radyoterapinin tedavide tercih edilmesinin nedeni genel anti inflamatuvar etkileri yanında orbitayı infiltre eden lenfositlerin yüksek radyosensitiviteye sahip olmalarıdır.¹³⁵ Ayrıca OR, orbita fibroblastlarından GAG üretimini de baskılamaktadır.¹³⁶ Tedavinin asıl faydası bozulmuş göz hareketleri üzerindedir. Mourits ve arkadaşlarının çalışmasında 20 Gy ERT yapılan 30 olgunun 18'inde (%60) 6. ayda EOK hareket kısıtlılığında ve diplopide azalma olduğu rapor edilmiştir.¹³⁷ Aynı şekilde, Prummel ve arkadaşlarının çalışmasında da 20 Gy ERT yapılan 44 olgunun 23'ünde (%57,5) 12. ayda EOK hareket kısıtlılığında ve diplopide azalma olduğu bildirilmiştir.¹³⁸ Her iki çalışmada da tedavi grubu ile kontrol grubu arasında tedavi cevabı açısından anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Gorman ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 21 olgunun birer gözüne 20 Gy ERT uygulanmış, göz bulgularında kısmi düzelme olmakla birlikte 6. ayda tedavi cevabı açısından tedavi uygulanmayan gözlerle anlamlı fark saptanamamıştır.¹³⁹ Bizim çalışmamızda ise, 3 olguya 20 Gy ERT uygulanmış ve 6. ay kontrolünde hareket kısıtlılığında ve diplopide belirgin azalma görülmüştür.

Orbital radyoterapi, iyi tolere edilir ve güvenlidir. Katarakt olası bir komplikasyonudur, ancak kümülatif dozun fraksiyonu bu riski azaltır. Radyasyon retinopatisi ise son derece nadirdir. Çalışmamızda, 20 Gy ERT 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde verilmiş olup hiçbir olguda katarakt ya da radyasyon retinopatisi görülmemiştir.

Tıbbi tedaviye kısmi yanıt veren ya da yanıtız, görmeyi tehdit eden TO'lu olgularda acil cerrahi tedavi gereklidir. Diğer tüm cerrahi tedaviler ise inflamasyon bulgularının yerini fibrozisin aldığı ve sistemik steroidlerin ya da orbital radyoterapinin artık etkili olmadığı kronik fazda uygulanır. Eğer orbita dekompresyonu endikasyonu varsa, bu diğer cerrahi girişimlerden önceliklidir. En sık uygulanan orbita dekompresyon cerrahisi iç-dış duvar (dengeli) dekompresyondur. Shepard ve arkadaşlarının iç-dış duvar dekompresyonu yaptığı 11 olgunun 18 gözünde proptozis ortalama 4,6mm gerilemiştir.¹⁴⁰ Yine, Graham ve arkadaşlarının iç-dış duvar dekompresyonu

yaptığı 40 olgunun 63 gözünde proptozis ortalama 4,1 mm gerilemiştir.¹⁴¹ Benzer şekilde, Sellari-Franceschini ve arkadaşlarının iç-dış duvar dekompresyonu yaptığı 140 olguda proptozis 5,3 mm azalmıştır.¹⁴² Bizim çalışmamızda da, sekiz olgunun 9 gözüne dengeli dekompresyon uygulandı. Cerrahi sonrasında proptoziste ortalama 5 mm azalma olduğu görüldü.

Dekompresyon cerrahisinin en sıkıntılı yan etkilerinden biri diplopidir. Dekompresyon sonrasında, preoperatif hareket kısıtlılığı olan hastalarda normal göz hareketlerine sahip olan hastalara göre daha sık diplopi görülür.⁶⁹ Shepard ve arkadaşlarının çalışmasında 11 olgunun 2'sinde, Graham ve arkadaşlarının çalışmasında ise 40 olgunun 4'ünde postoperatif diplopi geliştiği rapor edilmiştir.^{140,141} Yine, Sellari-Franceschini ve arkadaşlarının çalışmasında da olguların %20'sinde postoperatif dönemde diplopi geliştiği ya da varolan diplopinin kötüleştiği bildirilmiştir.¹⁴² Bizim çalışmamızda da cerrahi öncesinde ezotropyası ve diplopisi olan iki olguda postoperatif dönemde kayma açısı arttı ve diplopi kötüleşti.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda, tiroid oftalmopati tanısı alan ve üçüncü basamak referans merkezi olarak kliniğimize refere edilen olguların demografik özellikleri, sigara alışkanlıkları, tiroid hastalıklarının özellikleri, tiroide ve göze uygulanan tedaviler ile bunların göz bulgularının şiddeti ve aktivitesi üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

Olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 12,4$ yıl idi. Olguların 105'i (%62,5) kadın, 63'ü (%37,5) erkek idi. Olguların %54,2'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Olguların %25,1'inin birinci veya ikinci derece akrabasında tiroid hastalığı bulunmaktaydı.

Başvuru anında örtiroidizm (%64,9) en çok izlenen tiroid tablosu olup bunu hipertiroidizm (%27,4) ve hipotiroidizm (%7,7) takip etmekteydi. Tiroid hastalıkları incelendiğinde, 135 olguda (%80,4) graves hastalığı saptanmış olup, kalan 33 olguda diğer tiroid hastalıkları (hashimoto tiroiditi %8,3, multinodüler guatr %8,3 ve tiroid kanseri %3) bulunmaktaydı.

Olguların hikaye ve epikrizlerinden, hipertiroidizm tedavisi amacıyla çeşitli merkezlerde en sık olarak anti-tiroid ilaç tedavisi (%68,5) uygulandığı öğrenildi. Diğer tedavi seçenekleri ise %14,3 oranıyla tiroidektomi ve %10,7 oranıyla radyoaktif iyot tedavisi idi.

Göz tutulumunun ortalama süresi 12 ay (1-300) idi. Göz tutulum ve tiroid hastalığı süreleri birlikte değerlendirildiğinde, 91 olguda (%54,2) klinik oftalmopati ile tiroid hastalığı tanılarının eş zamanlı olduğu görüldü.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda bilateral tutulum izlenirken, 30 olguda (%17,9) tek taraflı tutulum mevcuttu. Bu gruptaki olguların tümüne, tanıyı kesinleştirmek ve tek taraflı proptozisin diğer nedenlerini ekarte etmek amacıyla orbita BT veya MRG çekildi.

Olguların ortanca görme keskinliği 0,0 logMAR (0,0-1,8) idi. Ortalama göz içi basıncı $16,5 \pm 2,9$ mmHg olup 21 gözde (%6,3) glokom tespit edildi. Gözlerin %68'inde kapak retraksiyonu, %54,8'inde aşağı bakışta kapak gecikmesi, %6,9'unda lagoftalmus ve %2'sinde ptozis saptandı. Ortalama

proptozis ölçümü $20,3 \pm 3,2$ mm olup, proptozis gözlerin %47'sinde mevcuttu. Kompresif optik nöropati %2 oranında görülürken, ciddi korneal tutulum hiçbir olguda saptanmadı.

Olgular diplopi yönünden sorgulandığında, en sık izlenen diplopi formu sabit olmayan diplopi (%8,3) iken, olguların %6,5'inde intermitan ve %2,4'ünde sabit diplopi olduğu görüldü. Muayenede gözlerin %32,4'ünde hareket kısıtlılığı mevcutken sadece 12 olguda (%7,1) manifest kayma (4 hT, 3 ET+hT, 2 ET, 3 XT) tespit edildi.

Orbita MRG veya BT ile 119 olgunun 214 gözü (%69,9) değerlendirilmiş olup, bu gözlerin %63,6'sında EOK tutulumu ve proptozis birlikte rapor edilmişken, %20,8'inde sadece proptozis ve %2,7'sinde sadece EOK tutulumu vardı.

Tiroid oftalmopatinin şiddeti değerlendirildiğinde, 197 gözde (%64,4) hafif, 103 gözde (%33,6) orta-ciddi ve 6 gözde (%2) ise çok ciddi tutulum izlendi. Tek varyasyonlu analizde cinsiyet, tiroid fonksiyonları ve tiroide yönelik tedavilerin TO şiddetini etkilediği görüldü. Sonrasında, multipl lojistik regresyon analizi ile cinsiyet, sigara ve tiroid fonksiyonlarının TO şiddeti üzerindeki etkisi incelendi. Tiroid fonksiyonlarının TO şiddeti üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Erkek cinsiyetin 2,11 OR ile hastalık şiddeti için bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi ($P=0,040$, %61 doğru sınıflama). Sigara ise hastalık şiddetini 1,95 kat artırmakla birlikte bağımsız bir risk faktörü değildi ($P=0,085$).

Tiroid oftalmopatinin aktivitesi değerlendirildiğinde ise, 100 gözde (%32,6) aktif, 206 gözde (%67,4) inaktif göz bulguları mevcuttu. Ortalama KAS $2,21 \pm 1,36$ olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde, yaş ($P=0,031$) ve TSAAb düzeyi ($P<0,001$) ile TO aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Hastaların %20'sine (34 olgu) göze yönelik tedavi uygulandı. En çok uygulanan tedavi sistemik steroidler (%12) olup bunu orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin uygulaması (%1) izledi.

Sonuç olarak, tiroid oftalmopatinin takibi ve tedavisi zor bir konu olup, bu noktada endokrinoloji, radyoloji, genel cerrahi, nükleer tıp ve oftalmoloji uzmanlarının içinde bulunduğu bir multidisipliner yaklaşımın önemi son dönemlerde iyice anlaşılmıştır. Göze yönelik tedaviler hastalığın şiddet ve aktivitesi yanında, hastaların ek sistemik hastalıkları, tedavi uyumu ve endokrinoloji bölümünün önerileri de göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastalarda spontan regresyon olabileceği unutulmamalı ve tedavi aşamasında fazla proaktif davranılmamalıdır.

ÖZET

Tiroid Oftalmopatide Tanı, İzlem ve Tedavi Sonuçlarımız

Tiroid oftalmopati, Graves Hastalığı'nın en önemli tiroid dışı bulgusu olup göz tutulumu sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğuna eşlik eder, ancak klinik oftalmopati ötroid graves varlığında da ortaya çıkabilir.

Tiroid oftalmopati, otoimmün bir hastalık olup tiroide ve retroorbital dokuya ait ortak bir antijene karşı antikor cevabı oluşmaktadır. Retroorbital dokudaki fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşılmakta, ancak olguların çoğunda hafif veya orta şiddette klinik oftalmopati görülmektedir. Az sayıda olguda ise optik nöropati veya kornea perforasyonu neticesinde ciddi görme kaybına neden olabilen ciddi oftalmopati izlenmektedir. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konulur; tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları ve orbita görüntüleme yöntemleri ise tanıda yardımcıdır.

Günümüzde oftalmopati gelişimini engelleyecek bir tedavi yönteminin bulunmaması hastalığın tedavisinde özellikle hafif olgularda semptomatik yaklaşımı gündemde tutmaktadır. Ancak, orta veya ağır TO olgularında birden fazla tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastaların yakından takip edilmesi ve tedavilerinin doğru sırayla uygulanması çok önemlidir.

Bu çalışmada, tiroid oftalmopati tanısı alan ve üçüncü basamak referans merkezi olarak endokrinoloji ve diğer göz kliniklerinden kliniğimize refere edilen olguların takip ve tedavi sonuçlarının tartışılması amaçlandı.

Hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve EUGOGO kriterlerine göre bilimsel detayların tamamlanabildiği 168 olgunun 306 gözü çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 12,4$ yıl idi. Olguların 105'i kadın, 63'ü erkek idi. Olguların %54,2'sinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Olguların %39,2'sinin birinci veya ikinci derece akrabasında tiroid hastalığı bulunmaktaydı. Tiroid hastalıkları incelendiğinde, 135 olguda (%80,4) graves hastalığı saptanmış olup, kalan 33 olguda diğer tiroid

hastalıkları (hashimoto tiroiditi %8,3, multinodüler guatr %8,3 ve tiroid kanseri %3) bulunmaktaydı. Göz tutulum ve tiroid hastalığı süreleri birlikte değerlendirildiğinde, 91 olguda (%54,2) klinik oftalmopati ile tiroid hastalığı tanılarının eş zamanlı olduğu görüldü. Gözlerin %68'inde kapak retraksiyonu, %54,8'inde aşağı bakışta kapak gecikmesi, %6,9'unda lagoftalmus ve %2'sinde ptozis saptandı. Ortalama proptosis ölçümü $20,3 \pm 3,2$ mm olup, proptosis gözlerin %47'sinde mevcuttu. Gözlerin %32,4'ünde hareket kısıtlılığı görülürken, olguların sadece %7,1'inde manifest kayma (4 hT, 3 ET+hT, 2 ET, 3 XT) tespit edildi. Kompresif optik nöropati %2 oranında saptanırken, ciddi korneal tutulum hiçbir olguda mevcut değildi. Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, 197 gözde (%64,4) hafif, 103 gözde (%33,6) orta-ciddi ve 6 gözde (%2) ise çok ciddi tutulum izlendi. Yüz gözde (%32,6) aktif TO bulguları izlenirken, 206 gözde (%67,4) TO inaktif fazda idi. Hastaların %20'sine (34 olgu) tedavi uygulandı. En çok uygulanan tedavi sistemik steroidler (%12) olup bunu orbita dekompresyonu (%5), orbital radyoterapi (%2) ve topikal guanetidin uygulaması (%1) izledi.

Sonuçta, göze yönelik tedaviler hastalığın şiddet ve aktivitesi yanında, hastaların ek sistemik hastalıkları, tedavi uyumu ve endokrinoloji bölümünün önerileri de göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastalarda spontan regresyon olabileceği unutulmamalı ve tedavi aşamasında fazla proaktif davranılmamalıdır.

Anahtar kelimeler: klinik aktivite skorlaması, orbital dekompresyon, orbital radyoterapi, sigara, tiroid oftalmopati.

SUMMARY

Our Diagnosis, Follow-Up and Treatment Results In Thyroid Ophtalmopatya

Thyroid ophtalmopathy, is the most important extra thyroidal finding of Graves disease. Ocular involvement often accompanies with thyroid dysfunction but ophtalmopathy can also occur in the presence of euthyroid Graves.

Thyroid ophtalmopathy, is an autoimmune disorder that an antibody response was seen against a common antigen of thyroid gland and retroorbital tissue. Orbital fibroblasts seem to be the primary site of this antigen.

Eye problems are common in cases with autoimmune thyroid diseases, but mild or moderate clinical ophtalmopathy is seen mostly. In a few cases there is severe ophtalmopathy that corneal perforation or optic neuropathy leads to severe vision loss. Diagnosis is based on the clinical findings, however thyroid function tests, thyroid autoantibodies and orbital imaging methods are useful.

Symptomatic approach is preferred especially in mild cases since there is no treatment modality that can prevent ophtalmopathy development. However, many medical and/or surgical treatments may be necessary in cases with moderate or severe TO. These patients should be followed up frequently and treated in the correct order.

The aim of this study was to discuss the follow up and treatment results of cases who were referred to our clinic as the tertiary reference center from endocrinology and other eye clinics.

Medical records of the patients were evaluated retrospectively and 306 eyes of 168 patients that scientific details can be completed according to the EUGOGO criteria were included in the study. The mean age of the patients was 42.3 ± 12.4 years. Sixty three men and 105 women participated to the study. Smoking habits were noted in 54.2% of the cases. There was a thyroid disease in the first or second degree relatives in 39,2% of the cases. Graves disease was found in 135 cases (80.4%), the remaining 33 cases had other

thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis 8.3%, multinodular goiter 8.3% and thyroid cancer 3%). When the durations of eye and thyroid diseases were evaluated together, it was observed that the times of diagnosis for both eye and thyroid diseases were simultaneous in 54,2% of the cases. There was lid retraction in 68%, lid lag in 54.8%, lagophthalmus in 6.9% and ptosis in 2% of the eyes. The mean proptosis was 20.3 ± 3.2 mm and proptosis was present in 47% of the eyes. Movement was limited in 32.4% of the eyes, but manifest deviation (4 ht, 3 hT+ET, 2 ET, 3 XT) was detected only in 7.1% of the cases. While compressive optic neuropathy was seen in 2% of the cases, severe corneal involvement was not available in any case. Considering the severity of the disease, TO is mild in 197 eyes (64.4%), moderate to severe in 103 eyes (33.6%) and very severe in 6 eyes (2%). While TO is active in 100 eyes (32.6%), it was inactive in 206 eyes (67.4%). Treatment was applied to 20% of the cases. Systemic steroid was the most common treatment modality and followed by orbital decompression (5%), orbital radiotherapy (2%) and topical guanethidine (1%) respectively.

As a result, treatment should be planned taking account of patients' compliances and other systemic diseases besides the severity and activity of TO. Patients should be followed up in a collaboration with endocrinology clinic. Patients should not be treated very proactively remembering the possibility of spontaneous regression.

Key words: clinical activity scoring, orbital decompression, orbital radiotherapy, smoking, thyroid opthalmopathy.

KAYNAKLAR

1. Vanderpump MPJ. Epidemiology of thyroid disease and swelling. In Wass JAH & Stewart PM, eds. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. 2nd ed. Oxford, New York. Oxford University Press, 2011: 358-70.
2. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Transactions of the American Ophthalmological Society 1994; 92: 477-588.
3. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. Journal of American Medical Association 1993; 269: 479-82.
4. Lee JH, Lee SY, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid associated orbitopathy in Korean patients. Korean Journal of Ophthalmology 2010; 24: 267-73.
5. Hegediüs L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. Journal of Endocrinological Investigation 2004; 27: 265-71.
6. Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R, Wall JR. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack? Clinical Endocrinology (Oxford) 2007; 67: 3-19.
7. Chen PL, Fann CS, Chu CC, Chang CC, Chang SW, Hsieh HY, Lin M, Yang WS, Chang TC. Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves' disease samples reveals major and novel HLA association alleles. PLoS One 2011; 6: e16635.
8. Takahashi M, Kimura A. HLA and CTLA4 polymorphisms may confer a synergistic risk in the susceptibility to Graves' disease. Journal of Human Genetics 2010; 55: 323-6.
9. Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88: 1939-46.
10. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. Journal of Endocrinology Investment 2010; 33: 414-21.

11. Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, Bell A, Sempowski GD, Phipps RP, Sorisky A. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87: 385-92.
12. Burch HB, Wartofsky L. Graves' Ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 747-93.
13. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmic Surgery* 1986; 17: 216-20.
14. Anderton LC, Neoh C, Walshaw D, Dickinson AJ. Reproducibility of clinical assessment in thyroid eye disease. In: Abstract of the European society of ophthalmic, plastic and reconstructive surgery, Paris 2000: 107.
15. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Archives in Ophthalmology* 1993; 111: 197-201.
16. Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliot A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *British Journal of Ophthalmology* 2000; 84: 600-5.
17. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo AI, Kahaly G, Krassas G, Marcocci C, Marinò M, Mourits MP, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Perros P, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy survey. *British Journal of Ophthalmology* 2007; 91: 455-8.
18. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *American Journal of Ophthalmology* 1969; 68: 646-8.

19. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 491-5.
20. Mourits M, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *British Journal of Ophthalmology* 1989; 73: 639-44.
21. Pinchera A, Wiersinga WM, Glinioer D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-6.
22. Nunery WR. Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis. *Ophthalmology Clinics of North America* 1991; 4: 73-88.
23. Peyster RG, Hoover ED. Graves' orbitopathy. In Peyster RG & Hoover ED, eds. *Computerized tomography in orbital diseases and neuroophthalmology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1984: 97-114.
24. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 223-7.
25. Müller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *European Journal of Radiology* 2004; 49: 105-42.
26. Utech CI, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5: 185-93.

27. Pauleit D, Schüller H, Textor J, Leutner C, Keller E, Sommer T, Träber F, Block W, Boldt I, Schild H. MR relaxation time measurements with and without fat suppression (SPIR) in endocrine orbitopathy. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1997; 167: 557-64.
28. Just M, Kahaly G, Higer HP, Rösler HP, Kutzner J, Beyer J, Thelen M. Graves' ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy. *Radiology* 1991; 179: 187-90.
29. Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, Tanaka K, Sato M, Nonaka K, Nishimura H, Nishida H. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. *Thyroid* 1992; 2: 299-305.
30. Wall JR, How J. Graves' ophthalmopathy. Boston (MA): Blackwell Scientific; 1990: 145-57.
31. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1987; 16: 391-407.
32. Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: diagnosis and management. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27: 373-6.
33. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioactive iodine therapy for hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1349-52.
34. Boyle IT, Greig WR, Thomson JA, Winning J, McGirr EM. Effect of thyroid ablation on dysthyroid exophthalmos. *Proceedings of Royal Society of Medicine* 1969; 62: 19-23.
35. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1996; 45: 477-81.

36. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 632-5.
37. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87: 773-6.
38. Cartledge NE, Crombie AL, Anderson J, Hall R. Critical study of 5 percent guanethidine in ocular manifestations of Graves' disease. *British Medical Journal* 1969; 4: 645-7.
39. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach. Questions and Answers*. 2nd revised version, Karger; Basel, 2010: 120-58.
40. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 273-85.
41. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1987; 27: 33-42.

42. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkmann E, Saag KG. American college of rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2010; 62: 1515-26.
43. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 3562-7.
44. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001; 24: 152-8.
45. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 5234-40.
46. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61: 45-51.
47. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94: 2708-16.
48. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000; 10: 521.

49. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19: 1431-2.
50. Owecki M, Sowinski J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharmacy World and Science* 2006; 28: 73-5.
51. Marinò M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, Pollina LE, Campani D, Vitti P, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005; 28: 280-4.
52. Erstad BL. Severe cardiovascular adverse effects in association with acute, high-dose corticosteroid administration. *DICP* 1989; 23: 1019-23.
53. Grudzenski S, Rath S, Conrad S, Rube CE, Löbrich M. Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 14205-10.
54. Montero Luis A, Hernanz de Lucas R, Hervás Morón A, Fernández Lizarbe E, Sancho García S, Vallejo Ocaña C, Polo Rubio A, Ramos Aguerri A. Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clinical and Translational Oncology* 2008; 10: 334-46.
55. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-54.
56. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1983; 56: 1139-44.

57. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557-62.
58. Dollinger J. Druckentlastung der Augenhöhle durch Entfernung der äusseren Orbitawand bei hochgradigem Exophthalmus (Morbus basedowii) und konsekutiver Hauterkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 1911; 37: 1888-90.
59. Baldeschi L. Orbital decompression. In: Wiersinga WM & Kahaly GJ, eds. *Graves' Orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel Karger, 2007: 163-75.
60. Rosen N & Ben Simon GJ. Orbital decompression in thyroid related orbitopathy. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2010; 7: 217-21.
61. Baldeschi L. Correction of lid retraction and exophthalmos. *Developments in Ophthalmology* 2008; 41: 103-26.
62. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Mourits MP, Bijl H, Altea MA, Baldeschi L, Boboridis K, Currò N, Dickinson AJ, Eckstein A, Freidel M, Guastella C, Kahaly GJ, Kalmann R, Krassas GE, Lane CM, Lareida J, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Mohr Ch, Neoh C, Pinchera A, Orgiazzi J, Pitz S, Saeed P, Salvi M, Sellari-Franceschini S, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *British Journal of Ophthalmology* 2009; 93: 1518-23.
63. Goldberg RA. The evolving paradigm of orbital decompression surgery. *Archives of Ophthalmology* 1998; 116: 95-6.
64. Baldeschi L. Small versus coronal incision orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Orbit* 2009; 28: 231-6.
65. Lipski A, Eckstein A, Esser J, Loesch C, Mann K, Mohr C, Jurklics B. Course of pattern-reversed visual evoked cortical potentials in 30 eyes after bony orbital decompression in dysthyroid optic neuropathy. *British Journal of Ophthalmology* 2011; 95: 222-6.

66. Garrity JA, Fatourehchi V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, Gorman CA. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1993; 116: 533-47.
67. Ben Simon GJ, Wang L, McCann JD, Goldberg RA. Primary-gaze diplopia in patients with thyroid-related orbitopathy undergoing deep lateral orbital decompression with intraconal fat debulking: a retrospective analysis of treatment outcome. *Thyroid* 2004; 14: 379-83.
68. Goldberg RA, Perry JD, Hortaleza V, Tong JT. Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2000; 16: 271-7.
69. 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. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 1997; 13: 153-60.
70. Prendiville P, Chopra M, Gauderman WJ, Feldon SE. The role of restricted motility in determining outcomes for vertical strabismus surgery in Graves' ophthalmology. *Ophthalmology* 2000; 107: 545-9.
71. Nguyen VT, Park DJ, Levin L, Feldon SE. Correction of restricted extraocular muscle motility in surgical management of strabismus in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 384-8.
72. Thomas SM, Cruz OA. Comparison of two different surgical techniques for the treatment of strabismus in dysthyroid ophthalmopathy. *Journal of AAPOS* 2007; 11: 258-61.
73. Esser J, Eckstein A. Ocular muscle and eyelid surgery in thyroid-associated orbitopathy. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1999; 107: 214-21.
74. Boergen KP. Surgical repair of motility impairment in Graves' orbitopathy. *Developments in Ophthalmology* 1989; 20: 159-68.
75. Esser J. Endocrine orbitopathy. Interventions on the external eye muscles. *Ophthalmologie* 1994; 91: 3-19.

76. Mourits MP, Koorneef L, van Mourik-Noordenbos AM, van der Meulen-Schot HM, Prummel MF, Wiersinga WM, Berghout A. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *British Journal of Ophthalmology* 1990; 74: 481-3.
77. Ruttum MS. Effect of prior orbital decompression on outcome of strabismus surgery in patients with thyroid ophthalmopathy. *Journal of AAPOS* 2000; 4: 102-5.
78. Abramoff MD, Kalmann R, de Graaf ME, Stilma JS, Mourits MP. Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for Graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2002; 43: 300-7.
79. Eckstein A, Weiermüller C, Holdt M. Schielformen und Augenmuskel operationen nach Orbita dekompensation. *Z Prakt Augenheilk* 2011; 32: 335-44.
80. Dal Canto AJ, Crowe S, Perry JD, Traboulsi EI. Intraoperative relaxed muscle positioning technique for strabismus repair in thyroid eye disease. *Ophthalmology* 2006; 113: 2324-30.
81. Garrity JA, Saggau DD, Gorman CA, Bartley GB, Fatourehchi V, Hardwig PW, Dyer JA. Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 113: 363-73.
82. Shih MJ, Liao SL, Kuo KT, Smith TJ, Chuang LM. Molecular pathology of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 1159-67.
83. Neoh C, Eckstein A. Eyelid surgery. In: Wiersinga WM & Kahaly GJ, eds. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel Karger, 2007: 188-98.
84. Cohen MS, Shorr N. Eyelid reconstruction with hard palate mucosa grafts. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 1992; 8: 183-95.

85. Feldman KA, Putterman AM, Farber MD. Surgical treatment of thyroid-related lower eyelid retraction: a modified approach. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 1992; 8: 278-86.
86. Eckstein A, Esser J. A temporal tarsorrhaphy increases the effect of lower lid lengthening in patients with Graves' orbitopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 887-91.
87. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002; 109: 1183-7.
88. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27: 259-64.
89. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1920-31.
90. Marcocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012; 13: 795-806.
91. Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 328-36.
92. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2005; 63: 323-8.
93. Akamizu T, Kaneko H, Noguchi N, Kashii S, Nakao K. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2000; 10: 1123-4.

94. Baldeschi L. Orbital decompression. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach -- Questions and Answers. 2nd revised version. Karger Basel, 2010: 171-88.
95. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (London)* 2005; 19: 1286-9.
96. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005; 24: 117-9.
97. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, Lawnicka H, Kłysik A, Goś R, Majos A, Stefańczyk L, Stepień H. Monoclonal anti-TNFalpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy. *Klin Oczna* 2007; 109: 457-60.
98. Silkiss RZ, Reier A, Coleman M, Lauer SA. Rituximab for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2010; 26: 310-4.
99. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Beck-Peccoz P. Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction? *Orbit* 2009; 28: 251-5.
100. Leövey A, Bakó G, Szabó J, Kálmán K, Fórizs E. Combined cyclosporin-A and methylprednisolone treatment of Graves' ophthalmopathy. *Acta Med Hung* 1992; 49: 179-85.
101. Murakami M, Nishimoto N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 273-7.
102. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1182: 111-23.
103. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:1692-8.

104. Ke Y, Jiang G, Sun D, Kaplan HJ, Shao H. Anti-CD3 antibody ameliorates experimental autoimmune uveitis by inducing both IL-10 and TGF- β dependent regulatory T cells. *Clinical Immunology* 2011; 138: 311-20.
105. Viglietta V, Bourcier K, Buckle GJ, Healy B, Weiner HL, Hafler DA, Egorova S, Guttman CR, Rusche JR, Khoury SJ. CTLA4Ig treatment in patients with multiple sclerosis: an open-label, phase 1 clinical trial. *Neurology* 2008; 71: 917-24.
106. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechiński J, Li T, Teng J, Becker JC, Westhovens R. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis & Rheumatology* 2008; 58: 953-63.
107. Naik V, Khadavi N, Naik MN, Hwang C, Goldberg RA, Tsirbas A, Smith TJ, Douglas RS. Biologic therapeutics in thyroid-associated ophthalmopathy: translating disease mechanism into therapy. *Thyroid* 2008; 18: 967-71.
108. Tuscano JM, Harris GS, Tedder TF. B lymphocytes contribute to autoimmune disease pathogenesis: current trends and clinical implications. *Autoimmunity Reviews* 2003; 2: 101-8.
109. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 5076-80.
110. Smith TJ. The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. *Autoimmunity* 2003; 36: 409-15.
111. Sasim IV, Berendschot TT, van Isterdael C, Mourits MP. Planning health care for patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology* 2008; 246: 1315-21.

112. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008; 18: 1297-301.
113. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98: 1443-9.
114. Gilbertson MK, Haffner GD, Drouillard KG, Albert A, Dixon B. Immunosuppression in the northern leopard frog (*Rana pipiens*) induced by pesticide exposure. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2003; 22: 101-10.
115. Nichenametla S, South E, Exon J. Interaction of conjugated linoleic acid, sphingomyelin, and butyrate on formation of colonic aberrant crypt foci and immune functions in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2004; 67: 469-81.
116. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a metaanalysis. *European Journal of Endocrinology*, 2002; 146: 153-61.
117. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *British Medical Journal* 1987; 295: 634-5.
118. Keltner JL. Is Graves' ophthalmopathy a preventable disease? *Archives of Ophthalmology* 1998; 116: 1106-7.
119. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21: 177-81.
120. Wang YJ, He WM. Clinical analysis of 403 cases of thyroid associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2013; 49: 685-90.
121. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-35.

122. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 542-50.
123. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Sørensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *Journal of Internal Medicine* 1995; 238: 491-7.
124. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1733-8.
125. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 73-8.
126. Träsk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Ponjavic V, Taube A, Tørring O, Wallin G, Asman P, Lundell G; Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 3700-7.
127. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: 4549-58.
128. Spitzweg C, Joba W, Hunt N, Heufelder AE. Analysis of human thyrotropin receptor gene expression and immunoreactivity in human orbital tissue. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136: 599-607.
129. Crisp MS, Lane C, Halliwell M, Wynford-Thomas D, Ludgate M. Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82: 2003-5.

130. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2008; 69: 311-7.
131. Eckstein A, Esser J, Mann K, Schott M. Clinical value of TSH receptor antibodies measurement in patients with Graves' orbitopathy. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2010; 7: 198-203.
132. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2000; 52: 267-71.
133. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 2123-31.
134. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2002; 80: 316-21.
135. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Rocchi R, Cartei F, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8: 439-41.
136. Kahaly G, Beyer J. Immunosuppressant therapy of thyroid eye disease. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1049-59.
137. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-9.

138. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89: 15-20.
139. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001; 108: 1523-34.
140. Shepard KG, Levin PS, Terris DJ. Balanced orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Laryngoscope* 1998; 108: 1648-53.
141. Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope* 2003; 113: 1206-9.
142. Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, Nardi M, Mazzeo S, Bartalena L, Mazzi B, Tanda ML, Marcocci C, Pinchera A. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2005; 133: 185-9.