

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Tiroid Orbitopatisinde Klinik Aktivite Skoru ile
İnflamatuvar Biyobelirteçlerin İlişkisi

Dr. Aydın ACARBAY

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL, 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Tiroid Orbitopatisinde Klinik Aktivite Skoru ile
İnflamatuvar Biyobelirteçlerin İlişkisi

Dr. Aydın ACARBAY

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL

2020

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafındandesteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-35645

ÖNSÖZ

Tıp fakültesinden sonra başladığım iç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca kendimi Çapa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ailesinin bir üyesi olarak gördüm ve bütün çalışma arkadaşlarımın ve hocalarımla da bu şekilde hissettiğine tanık oldum.

Dört yılı aşkın asistan doktorluk sürecimde, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren hocalarım ve arkadaşlarıma, özellikle de tez danışmanım, değerli ve sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzüm'e, laboratuvar aşamasında bize büyük destek sunan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sema Genç'e, göz yaşı alımı ve hastalarla ilgili her türlü desteği sağlayan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Can Öztürker'e, biyoistatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Uzm. Dr. Buğra Taygun Gülle'ye, bu süreçte her konuda bana destek olan sevgili anneme, babama, bir süredir yurt dışında olan canım ablama ve canım eşim İzel'e teşekkür ederim.

Dr. Aydın Acarbay

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Graves Hastalığı	5
2.1.1. Graves hastalığının epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Graves hastalığının patogenezi	5
2.1.3. Graves hastalığının tanısı.....	13
2.1.4. Klinik Bulgular	14
2.1.5. Graves hastalığının tedavisi	14
2.2. Tiroid Orbitopatisi	20
2.2.1. Tiroid orbitopatisinin epidemiyolojisi	21
2.2.2. Tiroid orbitopatisi risk faktörleri	21
2.2.3. Tiroid orbitopatisi ve TSH reseptör antikor.....	22
2.2.4. Tiroid orbitopatisi patogenezi	23
2.2.5. Tiroid orbitopatisinin klinik bulguları	33
2.2.6. Tiroid orbitopatisinde tanı.....	34
2.2.7. Tiroid orbitopatisinde hayat kalitesi (GO-QOL)	37
2.2.8. Tiroid orbitopatisinin tedavisi.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45

3.1. Hastalar	45
3.1.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri	45
3.1.2. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri	46
3.2. Metod.....	46
3.3. Materyal.....	47
3.3. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	67
7.KAYNAKLAR.....	68
8.EKLER	81
9.ÖZGEÇMİŞ	84

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. TSH reseptör antikor ölçümünün önerildiği durumlar.....	9
Tablo 2.Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları ...	19
Tablo 3.Graves hastalığında cerrahi endikasyonlar	19
Tablo 4. Klinik Aktivite Skoru.....	35
Tablo 5.EUGOGO-Tiroid orbitopatisi şiddetinin sınıflandırması	35
Tablo 6. VISA -İnflamasyon İndeksi (I)	37
Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanacak Graves hastalarında steroid profilaksisi	38
Tablo 8.Gruplara göre demografik verilerin dağılımı	50
Tablo 9.Grupların antitiroid kullanımına göre dağılımı.....	52
Tablo 10.Grupların uygulanan ablatif tedaviye göre dağılımı	53
Tablo 11. Grupların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 12. Glukokortikoid tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	55
Tablo 13.Aktif tiroid orbitopatili hastaların klinik ve radyolojik verileri	56
Tablo 14. Klinik, laboratuvar ve demografik verilerin gruplar arasındaki korelasyonları	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cinsiyete göre grupların dağılımı	51
Şekil 2. Grupların sigara içme durumuna göre dağılımı	51
Şekil 3. Grupların antitiroid kullanımına göre dağılımı	52
Şekil 4. Grupların uygulanan ablatif tedaviye göre dağılımı	52



KISALTMALAR

8-OHdG: 8-hidroksi-2' - deoksiguanozin (8-hydroxy-2' -deoxyguanosine)

ATA: Amerikan Tiroid Birliđi (American Thyroid Association)

ATİ: Anti-tiroid ilaç

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBZ: Karbimazol

DM: Diyabetes Mellitus

DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy

FSH: Folikül stimulan hormon

GAG: Glikozaminoglikan

GO: Graves oftalmopatisi

IGF-I: Somatomedin-C (Insulin like growth factor-I)

IL-1 beta: İnterlökin-1 beta

IL-8: İnterlökin-8

IVMP: İntravenöz metilprednizolon

KAS: Klinik aktivite skoru

KS: Kortikosteroid

LCN-2: Lipokalin 2

LH: Lüteinizan hormon

MMI: Metimazol

MR: Manyetik rezonans

PDGF-AA: Platelet derived growth factor-AA

PDGF-BB: Platelet derived growth factor-BB

PTU: Propiltiourasil

RAİ: Radyoaktif iyot

RAİU: Radyoaktif iyot uptake (Radioactive iodine uptake)

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TBİİ: Tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobülin (Tirotropin binding inhibitory immunoglobulin)

TFT: Tiroid fonksiyon testi

Tg: Tiroglobulin

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

TO: Tiroid orbitopatisi

TPO: Tiroid peroksidaz

TRAK: TSH reseptör antikoru

TSH: Tiroid stimulan hormon; Tirotropin

TSHR: Tirotropin reseptörü

TSİ: Tiroid stimulan immünoglobulin

USG: Ultrasonografi

VISA: Vizyon-İnflamasyon-Strabismus-Görünüş

ÖZET

Tiroid Orbitopatisinde Klinik Aktivite Skoru ile İnflamatuar Biyobelirteçlerin İlişkisi

Amaçlar:

Tiroid orbitopatisi, patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış ve hedefe yönelik tedavileri rutin pratikte bulunmayan orbitanın inflamatuvar hastalığıdır. Lipokalin-2 (LCN2) seviyesi daha önce tiroid orbitopatisinde incelenmemiştir. Çalışmamızda farklı yolaklarını kapsayan inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin hastalığın varlığı ve şiddetiyle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler:

Çalışma grubumuz aktif TO (n=12, yaş ortalaması 50,42±11,7), inaktif TO (n=18, yaş ortalaması 51,17±13,9), Graves hastaları (n=22, yaş ortalaması 43,64±10,8) ve sağlıklı kontrollerden (n=20, yaş ortalaması 42,5±8,8) oluşmaktaydı. Aktif TO hastalarından beşinden, 3 aylık intravenöz pulse steroid tedavisi sonrası yeniden örnekleri alındı. Katılımcılardan alınan serum örneklerinden interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-8 (IL-8), trombosit kökenli büyüme faktörü-AA (PDGF-AA), trombosit kökenli büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve LCN2, göz yaşı örneklerinden ise 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) ve LCN2 çalışıldı. Ölçülen parametreler ile tiroid orbitopatisi klinik aktivite skoru, hastalık şiddeti, TSH reseptör antikoru ve MR ölçümlerinin ilişkisi incelendi.

Bulgular: Aktif TO'li hastaların IL-1 β seviyeleri, inaktif TO'li hastalardan (p=0,029) ve Graves hastalarından (p=0,012) daha yüksek bulundu. İnaktif TO'li hastaların IL-1 β seviyeleri Graves hastalarından daha yüksek bulundu (p=0,031). Aktif TO'li hastaların PDGF-BB seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu (p=0,029). Aktif TO'li hastaların göz yaşı LCN2 seviyeleri Graves hastalarına göre yüksek bulundu (p=0,025).

Sonuçlar: Serum IL-1 β ve göz yaşı LCN2'nin daha yüksek seviyeleri TO hastalığının aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olabilir.

ABSTRACT

The Correlation of the Inflammatory Biomarkers and the Clinical Activity Score in Thyroid Associated Orbitopathy

Objectives: Thyroid associated orbitopathy (TAO) is an inflammatory process of the orbit that its patogenesis has not been illuminated. Lipocalin-2 has not been investigated in TAO. In this study, we aimed to investigate inflammatory and oxidate pathways of this disease by measuring the laboratory parameters and associate them with the clinical activity and severity.

Patients and methods: Our study group consisted of active TAO (n=12, mean age 50,42±11,7), inactive TAO patients (n=18, mean age 51,17±13,9), Graves' disease patients (n=22, mean age 43,64±10,8) and healthy controls (n=20, mean age 42,5±8,8). Active TAO patients were reevaluated after 3 months steroid treatment. Blood samples were taken for IL-1 β , IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α ve lipocalin-2 and tears samples were taken for 8-OHdG ve lipocalin-2 (LCN2). TAO clinical acitivity score, EUGOGO and VISA disease severity scores, TSH receptor antibody and magnetic resonance imaging (MRI) results were collected.

Results:IL-1 β levels were higher in active TAO patients compared with inactive TAO patients (p=0,029) and Graves' disease patients (p=0,012). IL-1 β levels were higher in inactive TAO patients compared with Graves' disease patients (p=0,031). PDGF-BB levels were higher in active TAO patients compared with healthy controls (p=0,029).Tear LCN2 levels were higher in active TAO patients compared with Graves' disease patients (p=0,025).

Conclusion:We found that higher serum IL-1 β and tear LCN2 levels may reflect disease activity and severity in TAO.

1. GİRİŞ

Tiroid orbitopatisi, otoimmün tiroid hastalıklarının seyrinde farklı klinik tablolarla; en sık olarak da hipertiroidi ile birlikte görülen ekstraoküler kasların ve orbita bağ dokusunun immunité aracılı bir hastalıdır. Hastalığın tanısı hipertiroidinin tedavisi sırasında erken dönemde, genellikle ilk altı ayda ortaya çıkar. Ancak tiroid hastalığının tanısından yıllar sonra veya hasta ötiroid olduğu sırada da ortaya çıkabilir.

Tiroid orbitopatisi, Graves hastalarının %20-25 kadarında görülmekle birlikte, vakaların çoğunda hafif hastalık vardır, %5 vakada ise orta-ciddi hastalık görülmektedir. Kadın cinsiyette daha sık görülmesine rağmen erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Sigara içmek tiroid orbitopatisi gelişimi için en önemli çevresel risk faktörüdür. Bu etkinin otoimmunitéyi etkileyerek immunolojik yolla olduğu düşünülmekte, bununla birlikte glikozaminoglikan (GAG) sentez artışına ve adipogenez artışına da yol açtığı düşünülmektedir. Sigara içimi aynı zamanda tedaviye cevabı da etkilemektedir. Radyoaktif iyot tedavisi almış olmanın da tiroid orbitopatisi gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Hastalığın en sık semptomları; gözde batma hissi, gözyaşında artış, gözde ağrı, bulanık görme, çift görme, renk algısında bozulma ve nadiren görme kaybıdır. Fizik muayenede göz kapağı retraksiyonu, proptosis, periorbital ödem, göz hareketlerinde kısıtlılık gibi bulgular mevcuttur. Vakalarınbüyük bir kısmı hipertiroid (serum TSH düşük, serbest T4 yüksek, serbest T3 yüksek) olmakla birlikte, bir kısmındavaka hipertiroidinin teşhisinden önce, ya da ötiroidi sağlandıktan hastalık ortaya çıkabilmektedir. Hastaların TSH reseptör antikoru (TRAK) yüksekliği tanıda ve hastalığın izleminde yol göstericidir.

Tiroid orbitopatisinin prognozunu gösteren serum biyobelirteçleri oldukça sınırlıdır. Yüksek TRAK düzeylerinin daha kötü prognoz, tedaviden daha az yarar görme olasılığını predikte ettirme özelliğı olmasına rağmen yeni biyobelirteçlerin bulunmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tiroid orbitopatisinin prognozunun ve uygulanan tedavilere vereceğı yanıtın tayin edilmesinde yeni biyobelirteçlerin bulunması amacıyla klinik aktivite skorları, hastalık şiddeti, tiroid fonksiyon testleri ve radyolojik bulgular ile serum ve gözyaşı lipokalin-2 (LCN2) konsantrasyonları ve oksidatif stresbelirteçlerinden de gözyaşında8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve serum PDGF-AA, PDGF-BB, interlökin-1β (IL-1β), tümör

nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-8'in hastalığın takibindeki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Graves Hastalığı

Tiroid bezinin en sık görülen otoimmün hastalığıdır. Hastalığın bileşenleri hipertiroidi, guatr, orbital inflamatuvar değişiklikler ve daha az sıklıkla görülen dermopati ve akropaçidir.

2.1.1.Graves hastalığının epidemiyolojisi

Hipertiroidinin Amerika'daki sıklığı %1,2 olup, en sık sebepleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomdur(1). İsveç'te çok merkezli yapılan bir çalışmada, hipertiroidinin yıllık insidansı 100.000'de 27,5, Graves hastalığının yıllık insidansı da 100.000'de 21 olarak bulunmuştur. Hipertiroidinin en sık sebebi %75 oranı ile Graves hastalığı bulunmuş ve kadın/erkek oranı 3,9/1 olarak bulunmuştur(2). Graves hastalığının yıllık insidansı İngiltere'de yapılan bir çalışmada 100.000'de 24,8 olarak bulunmuştur(3).

2.1.2. Graves hastalığının patogenezi

Tiroid bezi genellikle büyümüştür. Graves hastalığına bağlı hipertiroidi varlığında tiroid bezinde histolojik olarak foliküler hiperplazi, intraselüler kolloid damlacıkları, foliküler kolloidde azalma, multifokal, yamalı lenfositik infiltrasyon saptanır. Nadiren de lenfoid germinal merkezler görülür. Histolojik yapı antitiroid ilaçların kullanılması ile de değişir. İntratiroidal lenfositlerin büyük çoğunluğu T lenfositlerdir ama çok sayıda B hücreleri de vardır. Bu durum Hashimoto tiroiditinde olan histolojiden oldukça farklıdır.

Tirotropin(TSH), TSH reseptörü (TSHR) aracılığı ile etki eder ve tiroidin büyümesini, tiroid hormon yapımını ve hormon salınımını regüle eder. Posttranslasyonel olayların her biri reseptörün antijenik özelliğini artırır. Bununla birlikte, insanlarda TSHR'ünün bağışıklık sistemi için bir hedef olmasında etkili olan faktörler iyi anlaşılmamakla beraber immün toleransın bozulması ile birlikte artmış genetik duyarlılık sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın bulgularından TSH reseptör antikorunun sorumlu olduğu, TRAK'ın TSH reseptörüne bağlanarak, tiroisitler üzerinde stimulan etki gösterdiği ve tiroid dışı bulgulardan da sorumlu olduğu bilinmektedir.

Bazı alanlarda tiroid epitel hücre boyutlarının lenfositik infiltratın yoğunluğu ile korelasyon göstermesi nedeni ile stimulan TRAK sekrete eden lokal B hücrelerinin tiroid

hücrelerini stimule ettiği düşünülmektedir (4). Ayrıca küçük alanlarda tiroid hücre apoptozu da görülebilir (5).

2.1.2.1. TSH reseptörü

Graves hastalığında TSH reseptörü ana otoantijendir ve başta tiroid dokusunda olmak üzere adipositler, fibroblastlar, lenfositler, kemik, hipofiz, timus, testisler ve beyinde eksprese edilmektedir (6). TSH reseptörü glikoprotein yapıdadır, FSH ve LH reseptörleri ile aynı ailede yer alır (7). TSH reseptörü, G proteinine bağlı yedi transmembran bölgeden (8, 9), A ve B olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır (10). A alt ünite tekrar 9 adet lösinden zengin aminoasit dizilerinden oluşmaktadır. B alt ünite ise 7 adet transmembran bölgeden oluşmaktadır (11). TSH reseptörü dış bölgesinin sinyal iletimini sağlama özelliği vardır (12).

Tirotropin, TSHR' ne bağlanarak etkisini gösterir ve tiroidin büyümesini ve tiroid hormon yapımını ve sekresyonunu düzenler. TSH reseptörü, dimerizasyon ve intramoleküler bölünmeye uğrar. İnamoleküler bölünme ile reseptör yapısal olarak iki subüniteli forma dönüşür. Değişen dış bölgenin reseptörün en antijenik bölgesi olduğu düşünülmektedir.

TSH reseptörünün immunitiyi uyarması için antijen sunan hücreler tarafından tanınması gerekmektedir. Mannoze reseptör, makrofaj ve immatür dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunmakta (13), sisteinden zengin ve karbonhidrat tanıyan bölgeden oluşmakta ve glikozile proteinlere bağlanmaktadır. TSH reseptörü de yüksek oranda glikozile edildiğinde mannoze reseptörü tarafından bağlanmaktadır. Bu da antijen sunan hücrelerce TSHR'nün sunulması hipotezinin öne sürülmesine sebep olmuştur (14).

TSH reseptörünün antijen olarak sunulmasında genetik özellikler ve epigenetik modifikasyonlar sonucu timusta TSHR'ünün antijenik ekspresyonunun azalması, TSHR'ne reaktif T hücrelerinin oluşması ve otoimmunitenin tetiklendiği düşünülmektedir (15, 16). TSH reseptörünün antijen olarak sunulmasında, reseptörün ekstrasellüler bölgesinin instabilitesi nedeniyle dökülmesinin de rol oynadığı düşünülmektedir (17).

T lenfositlere antijen sunumu, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen; HLA) aracılığıyla olmaktadır. Uygun antijen (TSHR) ortamda olduğunda T hücre reseptörü ve HLA antijeni etkileşir. Graves hastalığıyla HLA-DR3 ve HLA-DR-β-Arg74'ün ilişkisi bilinmektedir (18).

Bu antijenik etkileşim sonrası T hücrelerinin çoğalması ve sitokin üretimi için ikinci bir uyarıya ihtiyaç vardır. Bu etkileşime kostimülasyon denir. Burada CD40-CD40L, CD28-B7 gibi moleküller yer alır (19). Eğer kostimülasyon olmazsa, T hücreleri anejik olur veya apoptoza gider. Graves hastalığındaki antijen sunumunda görevli molekül HLA-DR' nin CD40 ile birlikte artmış ekspresyonu ve lenfoid topluluklarla ilişkisi sunulmuştur. Bu da tiroid epitel hücrelerinin CD40 ligandı içeren T lenfositlere antijen sunabildiğine işaret etmektedir(20).

Antijen sunan hücreler dışında, tiroid epitel hücreleri de MCH sınıf II aracılığıyla T hücrelerine antijen sunabilmektedir (21, 22). Aynı şekilde fibroblastların da hem TSHR hem de MCH sınıf II antijenlerini taşıması profesyonel antijen sunan hücrelere ihtiyaç olmayabileceğini göstermektedir (23).

2.1.2.2. Tiroid otoantikorları

Tiroglobulin (Tg), tiroid foliküllerinde sekrete edilip depolanır. Tiroglobulinin tirozin rezidüleri de tiroid peroksidaz (TPO) tarafından iyodinize edilir. Hem Tg, hem de TPO genindeki polimorfizmler kronik otoimmün tiroidite zemin hazırlar. Otoimmün tiroid hastalıkları %2-5 sıklıkla görülür. Geniş kapsamlı bir çalışmada Anti-TPO sıklığı %9,6 bulunmuştur(24).

Graves'li tiroid dokusundan lenfositlerin spontan olarak TRAK sekrete ettiği iyi bilinmektedir. Antitiroid ilaç tedavisi ve tiroidektomi sonrasında, radyoaktif iyot tedavisinin geç dönemlerinde tiroid otoantikorlarının azalması da bunun birer kanıtıdır. Stimulan TRAK'unun pek çok özelliği vardır. Bu antikorlar ayrıca insanlar için özeldir, hayvanlarda gösterilememiştir. Otoimmün tiroid hastalığı için, özellikle Graves hastalığı için spesifiktir. Hashimoto tiroiditli vakaların %10'unda da pozitif bulunabilir.

Tiroglobulin ve TPO'ya karşı gelişen antikorlar ise normal popülasyonda da bulunabilir ve poliklonal yapıdadırlar, TRAK ise oligoklonaldır.

2.1.2.2.1. TSH reseptör antikoru (TRAK)

TSH reseptör antikoru Graves hastalarında daha eskiden LATS (long acting stimulator) olarak isimlendirilmiş (25), TSH' in tiroid membranlarına bağlanmasını inhibe

ettiği ve immunoglobulin yapısında olduğu anlaşıldığında ise TSH reseptör antikoru (TRAK) olarak kabul edilmiştir (26). TSH reseptör antikorlarının, ‘LATS’ içeren plazma infüzyonu ile tiroid bezinin uyarılması ve Graves hastalığı olan annelerin bebeklerinde neonatal tirotoksikoz ve neonatal hipotiroidi saptanması ile patogeneze yeri olabileceği düşünülmüştür (27, 28).

Graves hastalığının patogenezi ve klinik tablosundan sorumlu, TSHR’ nü stimüle eden bir antikor olup, aslında fonksiyonel olarak stimulan, nötralizan veya blokan olmak üzere üç farklı tiptedir. Stimulan etki, hipotalamo-hipofiz aksının etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir (29). TSHR’ ye karşı aktive edici antikorların (TSİ) IgG1 türünde olduğu belirlenmiş, bu da cAMP üretimi ile ortaya konmuştur (30). Yüksek düzeylerde ise Gq ve protein kinaz C’yi aktive etmektedir (31, 32).

TSH reseptör antikoru, farklı subtiplerde G proteinlerini stimule eder, özellikle protein kinaz A ve tiroid adenilat siklaz aktivitesini artırır. Bunlar tiroid hormon sentezini, sekresyonunu ve hücre yaşamını artırır. TSH reseptör antikorunun yüksek düzeyleri Gq ve daha sonra da protein kinaz C yolağını stimule eder ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol alır. Farklı TSH reseptör antikor tiplerinin, fonksiyonel olarak ayrışmaları (stimulan, blokan ve nötralizan), TSHR’ nün farklı bölgelerine ve epitoplarına bağlanmasından ve bu nedenle de farklı yolları aktive etmesinden ileri gelmektedir (17, 33-36).

TSH reseptörü stimüle edici antikorların tiroid bezinin iyot alımını artırdığı, bunu da TSH’ ya benzer şekilde sodyum/iyot taşıyıcısının (NIS) sentezini ve aktivitesini artırarak yaptığı gösterilmiştir (37). Bu, TSH suprese olsa dahi Graves hastalığında iyot “uptake” inin nasıl arttığını izah etmektedir.

TSH reseptör antikorunun ölçümü üç farklı teknikle mümkündür. Birinci teknik, TSH inhibitör immunoglobulinleri ölçer ve antikorların TSH reseptörünü bağlama yeteneğine dayanır. Stimulan, blokan ve nötral immunoglobulinlerin ayrımını yapamaz. İkinci teknik, cAMP yapımını ve TSH-reseptör stimulan, blokan ve nötral antikorları ölçer. Üçüncü jenerasyon “immunoassay” ise oldukça güvenli, sensitivite ve spesifitesi % 97-99 olan bir yöntemdir (38). Biotin ile kaplı monoklonal insan TSHR stimüle edici antikoru (M22), streptavidin peroksidaz eklenerek ölçülmektedir. Biotin-M22, TSH-biotin bazlı ELISA yöntemine göre daha yüksek oranda bağlanma inhibisyonu yapmakta, bu sayede daha duyarlı ve özgül olarak TRAK sonucunu saptayabilmektedir (39). Klinik uygulamada TSH reseptör antikor ölçülmesinin önerildiği durumlar tablo 1’ de verilmiştir (40).

Tablo 1. TSH reseptör antikör ölçümünün önerildiği durumlar

Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral egzoftalmi)
Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
Tirotoksikoz ayırıcı tanısında (klinik ve USG yeterli olmuyorsa)
Gebelikte annede Graves hastalığı varlığında (neonatal tirotoksikoz riskini öngörmede)
Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede
Antitiroid tedavi sonlandırılacağı zaman

2.1.2.3. T lenfositler

Graves hastalığının patogeneğinde B ve T lenfositler birlikte rol almaktadırlar. T hücrelerinin olgunlaşmasında ve antijen tanınmasında timüs bezi rol oynar. T hücreleri antijen tanırken, antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC (major histocompatibility) reseptörleri ile T hücre reseptörleri arasında etkileşim olmaktadır. Bundan sonraki ikincil antijen sunumu T hücrelerinin farklılaşmasını [Th1, Th2, Th17, Treg(regülatuar T hücre)] veya anerjik oluşunu belirler (29).

Graves hastalarının tiroid dokularındaki T lenfositler ve sağlıklı kontrollerin periferik mononükleer hücrelerinden elde edilen lenfositlerin kültürleri ile oluşturulmuş T-T hücre hibridoma tekniğinin kullanıldığı çalışmada CD3 pozitif hibridomaların bir kısmında T hücre reseptörünün eksprese edildiği görülmüştür. T hücre hibridomalarında CD4 pozitifliği baskın olarak görülmüştür. Bu yöntemin, otoimmün tiroid hastalığının spesifik hücrelerden oluşan ve patogeneze ışık tutabilecek bir yönü olabileceği düşünülmüştür (41).

Graves hastalığının patogeneğinde rol oynayan IgG1 tipinde olan tiroid stimüle edici immunoglobulinlerin (TSİ) fonksiyonel olarak antikör tipinden bağımsız olduğu; antikörün Fc değil Fab parçasının rol oynadığı bilinmektedir. İmmunoglobulin G1 üretiminin Th1 aracılı yolakla olduğu bilinmektedir (30). Bu nedenle Graves hastalığının Th1 baskın bir otoimmün hastalık olduğundan bahsedilmektedir (42). Buna karşın, Graves hastalarının bir kısmında anti-TPO ve anti-Tg antikörleri bulunmakta ve bu antikörler tüm IgG alt tiplerini değişik derecelerde yansıtmaktadırlar (43). Bu nedenle Graves hastalığında Th1 baskın olmak üzere Th2'nin de patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (42).

FOXP3 geni T regülatuar hücre oluşumunu düzenler ve bu gende gelişen mutasyonlar otoimmün hastalıklar ile, polimorfizmleri de otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur(44).

T hücre reseptörü (TcR), α ve β olmak üzere iki zincirden oluşmaktadır. Her iki zincirde de ekstrasellüler bölgede bulunan değişken bölgede, çok değişken (hipervaryabl)bölge bulunur. Antijen-HLAkompleksinin tanınmasını sağlayan bu bölge, V (varyabl),D(diversity),J(junctional) genleri tarafından kodlanır ve antijenik spesifiteyi belirler. Graves hastalarının hem tiroid dokularında, hem de retroorbital ve pretibial bölgelerinde kısıtlı TcR V geninin olduğu görülmüş(45-47), bu da T hücrelerindeki oligoklonaliteye işaret etmiştir.

Otoimmün tiroid hastalarında T lenfositleri sentetik TSHR'ne karşı sağlıklı kontrollere görebelirgin şekilde proliferere olmuştur. T hücre reseptörlerinin tanıdığı otoantijenlere afinitesinin, TcR CDR3 bölgesindeki aminoasitlerin hidrofobisitesi gibi farklı özelliklerden etkilendiği ve T hücrelerinin bu gibi karmaşık bazı özellikler nedeniyle otoimmüniteden sorumlu hale gelebildiklerinden bahsedilmektedir(48).

Graves hastalığında, sağlıklı popülasyonda olmayan tiroid hücrelerinin HLA sınıf II moleküllerini eksprese etmesi ile ilgili birkaç görüş bulunmaktadır. Viral infeksiyonlar MCH sınıf II antijenlerinin ekspresyonunu ortaya çıkarmaktadır (49, 50). T lenfositlerden interferon-gamma salınımı MCH sınıf II antijenlerinin ve tiroid otoantikörlerininortaya çıkmasına yol açmaktadır (51).

Tiroid epitelinin HLA moleküllerini eksprese etmesi dışında bir mekanizma daha patogeneizde yer alır. Koksaki B4 virüsününotoimmün insülitisten sorumlu olduğu bilinmektedir (52). Buradaki mekanizma, aktive T lenfositlerin, dokuya giderek buradaki lenfositleri aktive etmek ve sitokin salgılatmak yoluyla(bystander activation) hastalığın tetiğinin çekilmesidir. Bu şekilde bir otoimmün tiroidit modeli de oluşturulmuştur(53).

Regülatuar T hücrelerinin sayılarında ve fonksiyonlarında olan değişiklikler Graves hastalığına yol açabilmektedir. Multipl sklerozlu hastalarla yapılan bir çalışmada, anti-CD52 tedavisi sonrası periferik T lenfosit sayılarının azaldığı ve hastaların üçte birindeTSH reseptör antikoru ve hipertiroidi geliştirdiği görülmüştür (54). HepatitC tedavinde kullanılan interferon- α da nadiren Graves hastalığına sebep olabilmektedir (55).

2.1.2.4. B lenfositler

Graves hastalığının patogenezinde B lenfositlerin, T lenfositlere antijen sunarak patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir. B hücrelerinin indükleyicileri olan B hücre aktive edici faktör (BAFF) ve bir proliferasyon indükleyici ligand (APRIL) ile oluşturulmuş fare modelinde Graves hastalığı indüklenmiş ve bu faktörlerin monoklonal olarak inhibe edilmesi hipertiroidi bulgularının gerilemesine ve TSİ'lerin azalmasına neden olmuştur. Bu çalışmada splenik CD138 pozitif boyanan plazma hücrelerinde azalma olmamış ve TSİ'lerin azalması ile plazma hücrelerinin sayısındaki değişim arasında korelasyon bulunmamıştır(56). Anti-CD20 monoklonal antikörlerin tiroid orbitopatili hastalardaki olumlu etkisi patogeneze ışık tutmuş, ancak TSHR antikörlerinin tedavi ile değişmediği ve CD20+ hücrelerdeki değişimle ilişkili olmadığı görülmüştür(57).

2.1.2.5. Apoptoz

Graves hastalarının tiroid bezlerinde kaspaz-8 ile apoptotik FasL ekspresyonu arasında korelasyon bulunmuştur(58).

Graves hastalarından toplanmış IgG'lerin tiroid, orbita, ciltte T lenfosit kemoatraktanlarını artırdığı; Graves hastalarının fibroblastlarında IL-16 ve RANTES'in yüksek saptandığı gösterilmiştir. Ortama makrolid ve rapamisin eklenmesi de IL-16 artışını azaltmış ve bunun da mTOR yolağı ilişkili mekanizmalara işaret edebileceği belirtilmiştir(59).

2.1.2.6. Enfeksiyonlar

Otoimmün tiroid hastalığı ve enfeksiyonların ilişkisi gösteren yayınlar olmakla birlikte, Graves hastalığına direkt olarak yol açan bir etken bulunmamıştır(60, 61).

2.1.2.7. Cinsiyet

Kadınlarda Graves hastalığı yaklaşık olarak dört kat sık görülmektedir. Kadınlarda X kromozom inaktivasyonu ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki gösterilmiştir(62).

2.1.2.8. Sigara

Sigara içenlerde serum TSH konsantrasyonunda doza bağımlı bir azalma, tiroid hormonlarında da hafif artış olduğu toplum çalışmalarında görülmüştür. Sigara içiyor olmak TPO ve Tg antikorlarının gelişmesini ve aşık otoimmün hipotiroidi gelişme riskini azaltmaktadır. Bu etkinin doz bağımlı olduğu ve sigaranın bırakılmasını takip eden 3 yıl içinde kaybolduğu bildirilmiştir. Buna karşılık Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi riskini doza bağımlı olarak artırmaktadır(63).

2.1.2.9.Genetik faktörler

Otoimmün tiroid hastalıklarının genetik ile ilişkisi bildirilmiştir. Danimarkalı monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre Graves hastalığı daha fazla görülmüştür(64).

Otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili bulunmuş 10q lokusunda tek nükleotid polimorfizminin (single nucleotide polymorphism; SNP) Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi bildirilmiştir. Daha önceden Graves hastalığı ile ilişkili bulunmuş 14q lokusunda NRXN3 ve TSHR genlerinde SNP'lerin Graves hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir(65).

Ekzon 33'deki β 74 pozisyonunda arjinin içeren HLA-DR varyantı (HLA-DRb1-Arg74) otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili bulunmuştur(66).HLA-DR3 lokusunun Graves hastalığı ve daha az olmak üzere Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi bilinmektedir(67). HLA-DR β lokusundaki 74.pozisyonundaki glutamik asitin ise Graves hastalığı için koruyucu olduğubildirilmiştir(68).

CD40 gen SNP'nin CD40 mRNA translasyonunu artırarak Graves hastalığına eğilim yarattığı bulunmuştur(69).PTPN22 geninde LYP'yi kodlayan gendeki polimorfizmin Graves hastalığı ve başka otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir(70).CD25 gen bölgesindeki SNP'lerin de Graves hastalığına yol açtığı düşünülmektedir(71).

İnsan genomunun haritalandırılması ile ortaya konan genler 6q27 ve 4p14 lokusları tespit edilmiş ve TSHR ve MCH sınıf II varyantları ile TRAK pozitif Graves hastalığı arasında güçlü ilişki bulunmuştur(72).

2.1.2.9.1. Graves hastalığı ve Epigenetik değişiklikler

Graves hastalarında yapılan çalışmada, T lenfosit sinyalizasyonunda rol alan CD247,ZAP70,LCK ve CD3D,CD3G,CD3E genlerinde hipermetilasyon ve H3K4me3 ve H3K27ac modifikasyonlarında azalma görülmüştür. Aynı çalışmada T hücreleri üzerinde TSHR ekspresyonuna rastlanmamıştır(73).

2.1.3. Graves hastalığının tanısı

Graves hastalığının tanısında, ekstratiroidal bulguların olmadığı durumlarda tirotoksikoz ile birlikte destekleyici bulgulara ihtiyaç duyulur.

Total T3'ün total T4'e oranı Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrda 20'nin üzerinde (ng/mcg), postpartum tiroiditte 20'nin altında iken, aynı oran sT3 ve sT4 arasında bulunamamıştır(1).

TSH reseptör antikoru ölçümü aşikar hipertiroide Graves hastalığına yönlendirirken, subklinik hipertiroide tanı için kullanımı konusunda yeterli veri mevcut değildir. TSH reseptör antikoru ölçümü, sintigrafinin kontrendike olduğu gebelik ve laktasyon döneminde önemli bir tanı aracıdır. Postpartum dönemde sessiz tiroidit ve Graves hastalığını ayırmak için kullanılabilir.

TSH reseptör antikoru, eğer üçüncü nesil yöntemlerle ölçülemiyorsa, Graves hastalığı tanısında RAIU (Radyoaktif iyot uptake) ilk seçenek olarak görünmektedir. Bunun dışında tanısal anlamda TRAK'ın ön plana çıktığı ve ancak TRAK negatif olgularda sintigrafinin tercih edilebileceği de belirtilmektedir. Tiroid iyot sintigrafisinin avantajı terapötik amaçlı RAI verilecek hastalarda doz hesaplanmasının sağlanabilecek olmasıdır(1).

Radyoaktif iyot “uptake”; uygulanan radyoaktif iyotun belirli bir süre geçtikten sonra, genellikle bu süre 24 saattir, tiroid bezinde tutulma yüzdesi ile hesaplanır. Teknesyum sintigrafisinde ise genellikle 20 dakika sonra tiroid bezinde depolanan teknesyum oranı ölçülür(1).

Graves hastalığında beklenen sintigrafik bulgu diffüz olaraktutululumun artmasıdır. Yakın zamanda radyokontrast maruziyeti yoksa toksik nodüler guatrda normal veya yüksektir.

Toksik adenomda ise fokal artmış tutulum ve kalan tiroid dokusunun baskılandığı görülür. Sessiz veya subakut tiroiditte ise RAİU düşüktür(1).

Renkli akım Doppler ultrasonografi (USG) tekniği ayırıcı tanıda kullanılabilir. Hipertiroidik Graves hastalığında, ağrısız ve subakut tiroidit vakalarına kıyasla anlamlı olarak artmış Doppler akımı görülmüştür. Graves hastalığında diffüz yapısal hipoekojenite, parenkimal hipervaskülarizasyon, yüksek sistolik velositeler ($PSV > 70-100 \text{ cm/sn}$) tipiktir(1).

2.1.4. Klinik Bulgular

Graves hastalığı terleme, çarpıntı, yorgunluk, iştah artışı, kilo kaybı, huzursuzluk, sinirlilik, hiperaktivite, sıcağa tahammülsüzlük, ishal, adet düzensizliği, kas güçsüzlüğü gibi şikayetlere sebep olur. Fizik muayenede sıcak ve nemli cilt, kas güçsüzlüğü, göz kapağında retraksiyon, sinüsal taşikardi, atriyal ekstrasistoller, ventriküler ekstrasistoller, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon ve kalp yetersizliği, ince tremor, jinekomasti saptanabilir. Duygudurum değişiklikleri, mental bozukluklar eşlik edebilir(74).

Hipertiroidinin neden olduğu klinik bulguların dışında Graves hastalığına özgü tiroid orbitopatisi ve/veya tiroid dermopatisieşlik edebilir. Orbital tutulumla ilgili bulgular; periorbital ödem ve kızarıklık, göz kapağı gecikmesi, konjonktivada hiperemi ve ödem, çift görme, keratopati ve optik nöropatidir.

Genellikle alt ekstremitelerde pretibial bölgede görülen tiroid dermopatisi, hemen daima ciddi orbitopati ile birlikte dir. Ayrıca akropaçi olarak adlandırılan, el ve ayak parmaklarında çomaklaşma görülebilir(75).

2.1.5. Graves hastalığının tedavisi

Hastalıkta temel hedef tiroid hormon sentezinin azaltılmasıdır. Bu amaçla antitiroid ilaçlar ile medikal tedavi ve/veya radyoaktif iyot vetiroidektomi gibi ablatif tedaviler uygulanır(1).Hipertiroidide iyotsuz tuz kullanımı önerilmeli ve sigaranın bırakılması konusunda hasta teşvik edilmelidir.

2.1.5.1. Medikal tedavi

2.1.5.1.1. Antitiroid ilaçlar

Tiyonamidler; propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI) ve karbimazol (CBZ) antitiroid tedavinin temel üç ilacıdır. Karbimazol aktif ilaç olmayıp, karaciğerde dekarboksilasyonla metimazole dönüşür. Tiyonamidler iyodun oksidasyonu ve organifikasyonunu, iototironinlerin bağlanmasını, tiroglobulin sentezini ve foliküler hücre gelişimini önlerler(1).

Antitiroid ilaçlar, özellikle genç Graves hastalarında hem ilk basamak tedavide yer alır, hem de RAİ tedavisi veya tiroidektomi öncesi kısa süreli tedavide tercih edilir. Antitiroid ilaçlar TRAK düzeylerini azaltır, ayrıca hastalığın remisyona girme olasılığını artırır. Propiltiourasil, bahsedilen mekanizmalara ek olarak yüksek konsantrasyonlarda periferde T4-T3 dönüşümünü de inhibe eder(1).

Tedavinin başlangıcında 10-30mg/gün metimazol, propiltiourasil ise günde üç kez 50-150mg olarak hastanın hipertiroidisinin derecesine göre verilir. Tiroid fonksiyonlarının takibine göre iyatrojenik hipotiroidiyi önlemek için doz titrasyonu yapılır. Metimazolün günde tek doz verilmesi majör yan etki olasılığını azalttığı için avantajlı görünürken, propiltiourasil kısa yarılanma ömrü nedeniyle günde 2-3 üç doza bölünür. Eğer hipertiroidinin kısa bir sürede kontrolü gerekiyorsa, metimazolün etki süresi 24 saatten kısa olabildiğinden günde iki kez 15-20mg olarak verilebilir(1).

Antitiroid tedavi ile 3-4 hafta içinde hipertiroidi düzelir. Hastaların TSH düzeyi uzun süre baskılı kalacağından, takip T3 ve T4 düzeyleri ile yapılır. Genellikle 2,5-10mg gün MMI veya 50-100mg PTU ile tedavi idame ettirilir(76). İlaç titrasyonun avantajı ise ilaç yan etkilerinin daha az görülmesi olasılığıdır(1). Genel öneri gebeliğin ilk üç ayında, tiroid fırtınası varlığında PTU kullanılması, bunun dışındaki durumlarda ise MMI ilk seçenek olarak kullanılmasıdır(1).

Optimal antitiroid tedavi süresi, 26 randomize çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda 12-18 ay olarak belirlenmiştir. Bir yandan antitiroid ile bloke edip, diğer yandan levotiroksin ile yerine koyma tedavisi (block and replace), daha fazla yan etkiye neden olması, daha fazla ilaç ilişkili hipertiroidiye yol açması ve ek avantajı kanıtlanamamış olması nedeni ile

önerilmemektedir. Bu uygulama, tez doz metimazol ile kontrol sağlanamayan ancak minimal doz artışıyla da hipotiroidik olan tedaviye uyumlu hastalarda kullanılabilir(1).

İlaç kesiminden sonra, ciddi hipertiroidisi olan, büyük guatr ve yüksek olarak devam eden TRAK düzeyleri olan hastalarda nüks olasılığı yüksek olmasına rağmen, kimin nüksedeceği ve bunun ne zaman olacağı bilinemediğinden ilk yıl hastaların yakın takibi, sonrasında da en azından yıllık takip gerekmektedir(1).

Tedavinin kesilmesinden önceki TRAK düzeyleri yüksek devam eden hastalarda antitiroid ile devam edilebilir veya ablatif tedavi planlanabilir (1).

Antitiroid ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler; ciltte kızarıklık, ürtiker, artralji, poliartrit, ateş ve geçici ılımlı lökopenidir. Minör cilt reaksiyonları antihistaminiklerle ve ilacı kesmeden kontrol edilebilir. Minör yan etkiler ilacın kesilmesinden veya başka bir antitiroid ilaca geçilmesinden sonra gerileyebilir(77). Ancak major yan etki gelişen hastalarda çapraz reaksiyon gelişme riski nedeni ile diğer antitiroid ilaçların kullanılması önerilmez.

Majör yan etkiler; hepatit, agranülositoz, vaskülit, lupus benzeri sendromdur. Agranülositoz (nötrofil sayısı $<500/\text{mL}$), vakaların %0,1-1,0 'inde görülür, tedavinin ilk üç ayında ani olarak gelişir(1).

Daha büyük ölçekli Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada ise, agranülositoz ve nötropeni birlikte ele alındığında, medyan olarak 30 günde (7-875 günde) geliştiği, propiltiyourasilde bu yan etkinin daha sık ortaya çıktığı ve 65 yaş üzerinde anlamlı olarak daha fazla ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir(77).

MMI ve PTU ilişkili hepatotoksisite farklı şekillerde ve sıklıklarda olmakta; PTU ilişkili hepatotoksisite çocuklarda başı çeker, MMI ise daha ziyade kolestatik paternde ılımlı yükseklikler yapar(1).

Çin'den 71.379 antitiroid tedavinin incelendiği kohortta MMI, PTU'ya göre daha fazla hepatite (3,17/1000'e karşılık 1,19/1000 hasta-yılı) ve daha az akut karaciğer yetersizliğine (0,32/1000'e karşılık 0,68/1000 hasta-yılı) yol açmıştır. MMI ilişkili hepatitin doz bağımlı arttığı görülmüştür(1).

Hastalara yazılı ve sözlü olarak ateş, boğaz ağrısı ve ağızda yaraları olduğunda antitiroid ilacını kesip, tam kan sayımı yaptırana kadar başlamaması önerilmelidir. Bu yaklaşım, kan sayımı takibine tercih edilir çünkü agranülositoz oldukça hızlı başlayan bir

tablodur(77).Ayrıca, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma gibi kolestatik sarılıkla ilgili şikayetleri olduğunda da ilacı kesmesi ve karaciğer enzimleri ve fonksiyon testlerini yaptırmak üzere başvurması tembih edilmeli(76) ve reçetede belirtilmelidir.

2.1.5.1.2.Beta-blokerler

Hipertiroidideartmış sempatik sistem nedeni ile ortaya çıkan çarpıntı ve tremoru önlemek amacı ilepropranolol (6 saatte bir 20-40mg) veya daha uzun etkili bir beta bloker önerilir. Özellikle antitiroid ilaçların etkisinin başlamadığı erken dönemde belirgin semptomatik rahatlama sağlar. Yüksek dozlarda propranolol periferel T4-T3 dönüşümünü de önler (76).

Astım ve atrial fibrilasyon gibi komorbid durumlarda kardiyoselektif beta-blokörler verilebilir. Atrial fibrilasyon olması durumunda tüm hastalar antikoagülan tedavi verilmesi açısından değerlendirilmelidir(76).

Antitiroid tedavinin kesilmesinden sonra relaps, meta-analizlerde sık olarak belirtilmektedir(78, 79).Orbitopati,sigara içme, ultrasonografi ile saptanmış tiroid bezi volümü, serbest T3 ve T4 ve TRAK ve TBİİ (TSH bağlayıcı inhibitör immunoglobulin) düzeylerinin relaps ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur(78).

Bir prospektif çalışmada ise antitiroid tedavi ile nüks eden hastaların %37' sinde 2 yıl içinde relaps olduğu görülmüştür.Düşük yaş, yüksek TRAK ve serbest T4 düzeyleri, guatrın fazla olması, PTPN22 C/T polimorfizmi, HLA DQB1*02, HLA DQA1*05, ve HLA DRB1*03 allellerinin olması da hipertiroidinin relapsı için bağımsız birer risk olarak gösterilmiştir(80).

Avrupa 2018 Graves hipertiroidisi kılavuzunda, antitiroid tedavinin ilk kez kesilmesinden sonra hipertiroidigelişen hastalarda RAI veya tiroidektomi önerilmektedir.Hasta tercihi o yönde ise, remisyonunda olmayan hastalarda bunun yerine düşük doz MMI tedavisi ile devam edilebilir (76).

2.1.5.2.Radyoaktif iyot tedavisi

Radyoaktif iyot tedavisi ile oluşan hasar, hem radyasyonun direkt etkisi, hem de moleküler bağların kırılması ve serbest radikaller yardımıyla oluşan genomik hasardan ileri gelir. Tiroid dokusunun boyutu ve fonksiyonları bu mekanizma ile azalmış olur(76). Hastanın tercihi doğrultusunda, antitiroid ilaç yan etkisi olduğunda veya nüks geliştiğinde RAİ tercih edilebilir. Graves hastalığı için RAİ tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları tablo 2’ de verilmiştir(1).

Graves hastaları ile randomize kontrollü, prospektif olarak yapılan çalışmada, hastalar antitiroid ilaç, RAİ veya cerrahi tedavi aldıktan sonra en az 4 yıl izlenmiş; en fazla nüks ATİ ile, en az nüks de cerrahi tedavi ile görülmüştür. Hastaların hepsinde 6 haftada ötiroidi sağlanmıştır. Orbitopati gelişimi için yüksek T3 düzeyi ve özellikle RAİ alınmış olması risk olarak bulunmuştur(76).

Radyoaktif iyot tedavisi gebelerde ve emzirenlerde kesin olarak kontrendikedir. RAİ tedavisinden 48 saat önce gebelik testi yapılmalı ve RAİ tedavisi sonrası 6 ay boyunca kontrasepsiyon sağlanmalıdır (1).

Radyoaktif iyot tedavisini takip eden ilk yıl %25 hastada, daha sonra her yıl %3 hastada hipotiroidi gelişebilir. On yılda hastaların %60’ının hipotiroid hale gelmesi beklenir(81). Hipertiroidi nedeniyle RAİ tedavisi planlanan hastalarda 2-3 gün önce antitiroidin kesilmesi ve gerekli ise tedaviden 3-7 gün sonra tekrar başlanması önerilmektedir(1).

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ilk 1-2 ayda serbest T4, total T3 ve TSH bakılması önerilmektedir(1). Hastanın 4-6 hafta aralıklarla 6 aylık süreçte izlenmesi veya hipotiroidi gelişip tiroid hormon replasmanı ile ötiroid olana kadar izlenmesi önerilmektedir(1). Radyoaktif iyot tedavisinden 3 ay sonra hipertiroidinin devam etmesi durumunda tedavi başarısızlığından söz edilebilir(76). Ancak ikinci RAİ tedavisi ilk tedaviden 6 ay sonra yapılmalıdır. Seçili vakada 3 ay sonra ikinci RAİ verilebilir(1).

Aktif ve ılımlı tiroid orbitopatisi olan hastalarda, orbitopati gelişmesi için bir risk faktörü (özellikle sigara içimi) varsa RAİ’un glukokortikoid profilaksisi ile verilmesi önerilir. Aktif ve ılımlı orbitopatisi olup, risk faktörü olmayan hastalarda kesin bir öneri olmamakla birlikte profilaktik glukokortikoid tedavi verilebilir. Risk faktörü olmayan inaktif ve stabil giden tiroid orbitopatisinde profilaktik steroid tedavisi önerilmemektedir. Klinik aktivite skoru ≥ 1 olan ve sigara içen hastalarda ise steroid kullanımının yararına dair net bir kanıt bulunmamaktadır, ancak seçilmiş hastalarda denenebilir(1).

Tablo 2. Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar
Komorbiditeler nedeniyle artmış cerrahi risk veya düşük yaşam beklentisi
Pulmoner hipertansiyon veya kalp yetersizliğinin varlığı
Karaciğer hastalığı
Daha önceden boyun oprasyonu geçirmiş veya boyuna radyoterapi almış olmak
Periyodik paralizinin olması
İnaktif tiroid orbitopatisinin olması
Mutlak kontrendikasyonlar
Gebelik
Emzirme dönemi
Rölatif kontrendikasyonlar
Aktif tiroid orbitopatisinin olması
Tiroid malignite tanısı veya kuşkusu
Büyük tiroid nodüllerinin olması
Eşlik eden cerrahi gereksinimi olan primer hiperparatiroidinin olması

2.1.5.3.Cerrahi tedavi

Graves hastalığının cerrahisinde total tiroidektomi tercih edilir (Tablo 3). Cerrahi tedavinin fazla sayıda cerrahi yapmış, tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması hastane yatışlarını ve komplikasyonları azaltmıştır(82).

Hastaların güvenli bir şekilde opere edilebilmesi için, pre-operatif ATİ ile ötiroidizm sağlanmalıdır(83). Antitiroid ilaçlar dışında beta-blokörler, glukokortikoidler, satüre potasyum iyodür solüsyonları da operasyona hazırlıkta kullanılan ilaçlardır(76). Seçilmiş vakalarda cerrahiden önce inorganik iyot kullanılması, tiroid bezi volümünü, vaskülaritesini ve intraoperatif kanamayı azaltmaktadır(1). Ancak iyotun 7-10 günden uzun kullanılması durumunda iyot-Basedow' a neden olarak hipertirodiyi alevlendirebilir. Graves hastalığında cerrahi endikasyonlar tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Graves hastalığında cerrahi endikasyonlar

Altı ay içinde gebelik planlayan kadınlar
 Bası bulgusuna neden olan büyük guatr
 Düşük radyoaktif iyot uptake varlığı
 Tiroid malignitesi varlığı veya kuşkusu
 Yüksek TRAK düzeyleri
 Orta-ciddi tiroid orbitopatisinin varlığı
 Büyük tiroid nodülünün varlığı (özellikle > 4cm veya hipofonksiyone nodül varlığı)
 Cerrahi gerektiren eş zamanlı hiperparatiroidinin olması

Cerrahinin kontrendike olduğu durumlar ise ciddi komorbiditenin, terminal dönem kanserin eşlik etmesi, deneyimli tiroid cerrahına erişimin mümkün olmaması ve gebelik dönemidir. Gebelikte hipertiroidininin hızla kontrol altına alınması gerektiğinde veya antitiroidlere bağlı majör yan etki geliştiğinde cerrahi gerekli olabilir, ikinci trimester gebelik döneminde cerrahinin uygulanması için en güvenli dönemdir(1).

Tiroidektomi öncesi kalsiyum ve vitamin D düzeyleri mutlaka ölçülmeli ve eksikliği düzeltilmelidir, bu sayede postoperatif hipokalsemi riski azaltılmış olur. Ayrıca primer hiperparatiroidinin eşlik edip etmediği de ayırt edilmiş olur (1).

2.2. Tiroid Orbitopatisi

Tiroid orbitopatisi; tiroid ilişkili orbitopati, Graves oftalmopatisi gibi isimlerle de anılan, otoimmün tiroid hastalığı, en sık da Graves hastalığı zemininde gelişen, otoimmün süreçlerin yer aldığı orbitanın inflamatuvar hastalığıdır.

Hastalığın patofizyolojisinde yer alan T ve B lenfositler, antijen sunan hücreler, çeşitli sitokinler ve orbital fibroblastlar aracılığıyla oluşan ekstraoküler kaslarda ödem, orbital yağ dokusunun genişlemesi ve optik sinirin bası altında kalması ile hastalık spektrumunu oluşturan klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

Tiroid orbitopatisinin bulguları; göz kapağında şişme, göz kapağında kızarıklık, göz kapak retraksiyonu, göz kapağı gecikmesi, konjonktiva hiperemisi ve ödemi, çift görme, keratopati ve optik nöropatidir.

Tiroid orbitopatisinin seyri her hastada aynı olmamaktadır; göz bulguları stabil kalabilmekte veya zaman içinde düzelme veya progresyon gösterebilmektedir(84). Klasik olarak hastalığın inflamasyonun baskın olduğu “aktif fazı” 1-2 yıl sürmekte, daha

sonra inflamasyon stabilleşmekte (plato fazı), sonra da iyileşme dönemine girmektedir (inaktif faz). Burada tam bir iyileşmeden söz edilememektedir(85). Rundle'ın eğrisi olarak bilinen bu süreç, ilk olarak F. F. Rundle tarafından tanımlanmış ve grafiğe dökülmüştür(86).

Hastalık ekstraoküler kasları daha çok 60 yaşın üzerinde tutarken, 40 yaşın altında orbital yağlı dokuyu tutma eğilimi gösterir(87). Hastalığın ekstraoküler kasları daha az tuttuğu, proptozise daha az yol açtığı, göz hareketlerinin korunduğu ve santral görme netliğinin ve renk ayrımının az etkilendiği bazı vakalarda görme alanının belirgin olarak etkilendiği ve optik sinirin bası altında kaldığı görülebilmektedir(88).

2.2.1. Tiroid orbitopatisinin epidemiyolojisi

Tiroid orbitopatisinin insidansı yılda milyonda 42,2' dir. Danimarka'daki orta-ciddi veya görmeyi tehdit eden orbitopati insidansı yılda milyonda 16,1, kadın erkek oranı 5/1 ve hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 40-60 olarak bulunmuştur(2).

Tiroid orbitopatisinde, EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) referans merkezlerinden elde edilen verilere göre orbitopati semptomlarının başladığı ve tanısının konduğu andan itibaren hastaların daha erken refere edilme eğiliminin olduğu bu yüzden de yıllar içinde ılımlı hastalık görülme oranının arttığı görülmüştür(2).

2.2.2. Tiroid orbitopatisi risk faktörleri

Tiroid hormon konsantrasyonlarının normal düzeylere gelmesinin sağlanamaması, hipertiroidinin tedavisi sonrası gelişen hipotiroidinin geç düzeltilmesi, genetik yatkınlık, sigara içiyor olmak, yüksek olarak devam eden TBİİ düzeyleri, radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış olmak, yaşın ileri olması gibi çeşitli faktörler tiroid orbitopatisi gelişmesinde rol oynar(1).

Graves hastalığı, Hashimoto hastalığının ve diğer otoimmün hastalıkların ailesel öyküsü olan kişilerde sık gözükmesi ve ikizlerde yüksek sıklıkta gözükmesi, bu hastalıklarda genetik altyapının önemine işaret etmektedir(89).

HLA-B8'in varlığı tiroid orbitopatisi olasılığını 9 kat, HLA-DR7 ile B8'in birlikteliği ise 17 kat artırmaktadır. Tek kaşına HLA-DR7'nin varlığı ise orbitopatiye karşı koruyucudur (90).

Sigara içenlerde tiroid orbitopatisi gelişme riskinde 7-8 kat artış söz konusudur. GO'nun ciddiyeti, içilen sigara sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Sigara içimi; daha ciddi orbitopati oluşmasını, RAİ sonrası orbitopati gelişim riskini artırmakta ve immünsüpresif tedaviye cevabı azaltmaktadır. Sigaranın kesilmesi ile ekzoftalmus ve diplopi gelişme riski de azalmaktadır (2).

Radyoaktif iyot tedavi uygulanmış olmak bir diğer önemli faktördür. RAİ tedavisinin özellikle takip eden altı ay içerisinde, yeni GO gelişimi ya da mevcut GO'nun seyri üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden GO'si olanlarda kullanılmamalıdır. Bu konuda yapılmış olan az sayıdaki randomize çalışmada, RAİ tedavisi sonrasında hastaların %15-37'sinde GO progresyonu bildirilmiştir. Bu risk artışı özellikle RAİ tedavisi öncesi GO olan, sigara içen, şiddetli hipertiroidisi olan, TRAK antikoru düzeyleri yüksek hastalar için söz konusudur(40).

Stabil göz hastalığı olan, göz hastalığının üzerinden en az 6 ay geçen, klinik aktivite skoru (KAS) skoru gerilemiş ancak, diğer tedavi yöntemleri ile hipertiroidisi kontrol altına alınamayan hastalarda kalıcı tedavi olarak RAİ tedavisi, steroid profilaksisi altında düşünülebilir. Uygulanan protokol genellikle 30-40 mg/gün prednizolon RAİ' tan 3 gün önce başlanıp, hastanın durumuna göre 1-2 ay içerisinde azaltarak kesmek şeklindedir(40).

Graves hastalığının tedavisi de orbitopati için bir risk faktörü olabilir. Özellikle RAİ tedavisi antitiroid ilaç tedavi veya subtotal tiroidektomiye kıyasla orbitopatinin gelişimi veya kötüleşmesi üzerine daha fazla etkilidir. Tiroidektomi ile dolaşımda bulunan TRAK azalır veya kaybolur iken RAİ ile sıklıkla geçici bir artış meydana gelir(1) ve göz bulguları üzerine olumsuz etkiler yıllar boyunca devam eder.

2.2.3. Tiroid orbitopatisi ve TSH reseptör antikoru

Tiroid orbitopati hastalarda TSİ ve TBİİ pozitifliği kıyaslandığında, TSİ'nin GO hastalık aktivitesi ve kemozis ile daha yüksek korelasyonunun olduğu görülmüştür(91).

Graves hastalığı seyrinde RAİ alan hastalar ile MMI ile L-tiroksin (block and replace) alan hastalar kıyaslanmış, iki tedavi grubu arasında orbitopati oluşumu veya kötüleşmesi açısından fark saptanmamıştır. RAİ sonrası metimazol verilmesi daha düşük TRAK değerlerine sebep olmuşsa da, TRAK'taki dalgalanma orbitopati gelişimini predikte ettirmemiştir. Ayrıca tedavi öncesi daha düşük TRAK değerlerine sahip olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla orbitopati gelişmiştir. Orbitopati gelişimi veya kötüleşmesi açısından yüksek TSH düzeyleri önemli bir etken olmuştur. Metimazol tedavisi orbitopati gelişimini önleyici olmamıştır(92).

2.2.4. Tiroidorbitopatisi patogenezi

Ekstraoküler kaslar ve retrooküler bağ dokusunun hacim artışı, inflamatuvar aktivite ile birlikte fibroblast proliferasyonu, glikozaminoglikanlardan hyaluronik asit birikiminden kaynaklanır(87, 93). Glikozaminoglikanların fibroblastlar tarafından sekresyonunun artışı, stimulan tiroid otoantikorları ve aktive edilmiş T hücrelerinin salgıladığı sitokinlerle gerçekleşir. Biriken hyaluronik asidin hidrofilik yapısı, göz kaslarının şişmesine ve intraoküler basıncın artmasına sebep olmaktadır. Bu duruma retrooküler adipogenezin de eklenmesi ile ekstraoküler kasların disfonksiyonu ve venöz dönüşte bozulma meydana gelir.

2.2.4.1. Tiroid orbitopatisi otoantijeni

Graves hastalığında temel otoantijen TSH reseptörüdür. TSH reseptörü primer olarak tiroid dokusunda eksprese edilir, ancak aynı zamanda adipositler, fibroblastlar gibi hücrelerde de eksprese edilir ve IGF-I (Insulin like growth factor-I) reseptörüne yakın yerleşmiştir(94).

Farelerin TSH reseptörü ile immünize olması sonrası retrooküler adipogenezin uyarıldığı, inflamatuvar infiltratın ve glikozaminoglikan üretiminin arttığı gösterilmiştir(95). Tiroid orbitopatili hastalarda, sağlıklı kontrollere göre tirotropine maruz kalan preadipositlerde, TSH reseptörü mRNA ve cAMP üretimi daha fazla bulunmuştur(96).

2.2.4.2. T hücreleri

Tiroid orbitopatili hastalarda retrooküler doku incelemelerinde T lenfositlerin baskın hücre olduğu gösterilmiştir(97).CD4+ Th1 hücrelerinin salgıladığı tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interferon-gamma gibi sitokinlerin retroorbital fibroblastları etkileyerek glikozaminoglikan salgılattığı gösterilmiştir (98).

Antijen sunumunda rol oynayan HLA sınıf II antijenlerinin bazı kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından eksprese edilmesi,tiroid orbitopatisinde rol oynayan T lenfositlerin oluşumuna katkı sağlamaktadır (97,98).

Tiroid dokusunda olduğu gibi retrooküler dokudan elde edilen T lenfositlerin de sınırlı varyabl(V) gen bölgesi bulunmaktadır(99).

Erken tiroid orbitopatisinde Th1 hücreleri ve IL-2'nin ön planda olduğu, iki yılı aşkın süredir var olan orbitopatide ise Th2' nin rol oynadığı gösterilmiştir(100). Geç dönemde hümmoral immuniteninön plana geçtiği ve antikor üretiminin olduğuileri sürölmektedir.

Tiroid orbitopatili hastaların orbital dokularında, IL-1 β , TNF- α ve IL-10 ekspresyonundaki artış, makrofajların ve antijen sunumunun patogeneizde rol oynadığını göstermiştir(101).

PPAR- γ ekspresyonunun hem Thy-1 (+) hem de Thy-1 (-) fibroblastların yüzeyinde eksprese ediliğı görölmüşür(102).Thy-1; fibroblastlarda bulunan yüzey glikoproteinin, ekstraoküler kas gelişimi veya orbital yağ doku artışı yönünde ayırım sağlayarak anatomik ve morfolojik olarak patogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

PPAR- γ agonistlerinin tip 2 diyabette kullanılması ile birlikte, hem bu ilaçların adipogenezi artırdığı(103), orbital yağlı dokunun protrüde olmasına ve proptozisin artmasına yol açtığı bulunmuştur(103, 104).

Orbitopatinin eşlik etmediğı Graves hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumları, insan fibroblastları üzerinde GAG sekresyon artışına yol açmamıştır. Ancak orbitopatisi olsun ya da olmasın Graves hastalığı ve pretibial miksödem birlikteliğı olan hastaların serumları FRTL-5 (Fischer rat thyroid cell-5) hücrelerinde GAG sentezini artırmış.Non-toksik diffüz guatr ve miksödemi olmayan Graves hastalarında ise FTRL-5 hücrelerinde GAG artışı olmamıştır(105).

2.2.4.3. Apoptoz

Tiroid orbitopatili 25 hastanın dekompresyon cerrahisinde elde edilen orbital fibroadipozdokuları, sağlıklı 12 hastaninkine ile apoptozun derecesi açısından kıyaslanmıştır. Terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP nick uç etiketleme (TUNEL) yöntemi kullanılarak bakılan apoptoz, orbitopatisi olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur. Distiroid optik nöropatisi olan hastalarda da olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla apoptoz görülmüştür(106).

2.2.4.4. TSH reseptörü ve IGF-I reseptörü ilişkisi

Graves hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada orbitopatili olsun veya olmasın, TSHR, tirositlerde orbita dokusuna göre 11 kat yüksek bulunmuştur. IGF-IR β ise orbitopatili olanlarda kontrol grubuna göre 3 kat fazla eksprese edilmektedir. Ek mikroskopik incelemelerde, fibroblast ve tirositlerde TSH reseptörü ve IGF-I β reseptörünün perinükleer ve sitoplazmik bölgelerde beraber bulunduğu gösterilmiştir. Tirositlerin rekombinant TSH ile stimüle edilmesi ERK (Extracellular signal-regulated kinase) fosforilasyonunu uyarmış ve bu uyarı IGF-I reseptör blokan antikorlarla azaltılmıştır. Tüm bu veriler TSH reseptörü ve IGF-I reseptörünün fonksiyonel ve yapısal birlikteliğine işaret etmektedir(107).

Orbital fibroblastlar üzerinde, hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı kanıtlanmış olan IGF-I reseptörü, Graves hastaları ve tiroid orbitopatili hastalarda daha sonra da IGF-I reseptörü bulunan dolaşan T hücrelerinin bulunmasını sağlamıştır(108). Bu iki reseptörün yapısal ve fonksiyonel birlikteliği, IGF-I reseptörü monoklonal antikoru teprotumumabın tiroid orbitopatisi tedavisi için geliştirilmesine ışık tutmuştur(109).

2.2.4.5. Oksidatif stres ve tiroid orbitopatisi

Oksidatif stres; serbest oksijen radikalleri gibi hücre içi oksidasyona yol açan maddelerin, antioksidanlara karşı üstün geldiği durumu ifade eder(110). Oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki denge organizmanın devamı için büyük önem arz eder. Bu dengenin

bozulması karsinogenez yönünde ilerlemeyle sonuçlanabilir (111, 112). Oksidatif strese maruz kalınması, hücrelerin protein, lipid, DNA gibi yapıtaşlarına hasar verir (113).

Tiroid orbitopatili hastalarda, retroorbital doku fibroblastlardaki, hücresel boyuttaki strese karşı eksprese edilen 72kDa ısı şok proteininin (Hsp72) kontrol fibroblastlardakine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ve hastalığın patogenezinde de strese karşı verilen yanıtın rol oynayabileceği hipotize edilmiştir(114).

Hem sağlıklı kontroller hem tiroid orbitopatili hastaların orbital fibroblastlarında IL-1 β uyarısı ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-1 β orbital fibroblastların GAG sentezini de artırmaktadır. Antioksidan olan süperoksit dismutaz ve katalazın kullanımı ile IL-1 β 'nın indüklediği GAG sentezinin azaldığı bildirilmiştir(115).

Orbital fibroblastların, hidrojen peroksit maruz kaldıklarında redükte glutatyon (GSH)/okside glutatyon (GSSG) oranı ve antioksidan enzimlerin düzeyi, tiroid orbitopatili hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha fazla azalmış, bu da oksidatif strese yetersiz cevap olduğunu göstermiştir(116).

Hidrojen peroksit, orbital fibroblastlardan IL-1 β , TNF- α ve interferon- γ salınımını artırmış ve selenyum-metilselenosistein (SeMCys) uygulaması ile TNF- α ve interferon-salınımı gerilemiştir. Her ne kadar hem sağlıklı kontrollerde hem de tiroid orbitopatili hastalarda SeMCys, oksidatif sürece ve sitokin seviyelerine benzer şekilde etki etsede orbital fibroblast artışı ve hyaluronik asit salgılanmasını tiroid orbitopatili hastalarda anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir(117).

Selenyumun orbital fibroblastlar üzerindeki etkisinin iki farklı şekilde olduğu düşünülmektedir. Orbital fibroblastlar düşük düzeyde hidrojen peroksit maruz kaldığında fibroblast proliferasyonu ve hyaluronik asit salgısını azalttığı(118), yüksek düzeyde hidrojen peroksit maruz kaldığında ise apoptoz ve nekrozu önleyerek daha az antijen sunumuna sebep olabileceği ve bu sayede iki şekilde de tiroid orbitopatisinde iyileşmeye sebep olabileceği düşünülmektedir(118).

Başka bir çalışmada ise, orbital fibroblastlar hidrojen peroksit ile karşılaştırıldığında, tiroid orbitopatili hastalarda TGF-1 β , IL-1 β ve süperoksit anyonu düzeyleri artmış, sağlıklı kontrollerde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Tiroid orbitopatili hastalardaki bu artışın N-

asetil sistein ve C vitamini hidrojen peroksitten önce uygulandığında gerilediği görülmüştür(119).

N-asetil sistein, C vitamini ve melatoninin antioksidan olarak kullanıldığı çalışmada, C vitamini ve N-asetil sisteinin orbital fibroblast artışını azalttığı, melatonin ve N-asetil sisteinin de hem kontrol grubunda hem de tiroid orbitopatili hastalarda hyaluronik asit üretimi ve IL-1 β salınımını azalttığı, gösterilmiştir. N-asetil sistein ve melatonin interferon-gamma salınımını sadece tiroid orbitopatili hastalarda azaltmıştır(120).

Sigara içimi ile hem serbest radikal oluşumu artmakta hem de antioksidanlar azalmaktadır(121).

2.2.4.5.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

Oksidatif stresle karşılaşan DNA'nın oluşturduğu ana ürünü 8-hidroksi-deoksiguanozin(8-OHdG)' dirve oksidatif stresin ölçülebilir en önemli ölçütü olarak kabul edilmektedir(122-124).

Tiroid orbitopatili hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla kültürü yapılmış orbital fibroblastlarda oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-OHdG ve lipid peroksidasyon belirteci malondialdehid (MDA) düzeyleri anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Ayrıca hastaların orbital fibroblastlarında sağlıklı kontrollerinkine kıyasla daha fazla süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit bulunmuştur(125).

2.2.4.5.2. Trombosit-kökenli büyüme faktörü(PDGF)

Orbital fibroblastların mononükleer hücrelerce salgılanan sitokinler aracılığıyla proliferasyonunun incelendiği çalışmada, IL-1 α , IL-4, TGF- β , IGF-I ve PDGF'nin, tiroid orbitopatili fibroblastların proliferasyonunun anlamlı derecede uyardığı ve bu farkın kontrol grubundaki orbital fibroblastlara göre de anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, glukokortikoid reseptör agonistlerinin, sitokinlerin indüklediği orbital fibroblast proliferasyonunu, orbitopatili hastalarda anlamlı ölçüde daha fazla azalttığı gösterilmiştir(126).

Trombosit-kökenli büyüme faktörü-BB'nin orbital fibroblastları uyarmada diğer PDGF alt tiplerine göre daha potent olduğu ifade edilmektedir. Bunun PDGF alt tiplerinin reseptör uyarısındaki farklılıklarından ileri geldiği düşünülmektedir. PDGFR- β 'nin orbita dokusu ve orbital fibroblastlarda PDGFR- α 'ya göre daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir(127). PDGF-BB'nin tüm reseptör dimerlerini uyarmasına karşın, PDGF-AB α - α ve α - β dimerlerini, PDGF-AA ise yalnızca α - α dimerlerini uyarmaktadır(128, 129).

Fetal fare akciğer fibroblastlarının PDGF- β reseptörü eksprese ettiği ve PDGF-AB ve PDGF-BB aracılığıyla tirozin kinaz aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PDGF-BB'nin selektif olarak fibroblast profilerasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir(130).

PDGF-BB ve TGF- β mRNA ekspresyonu, tiroid orbitopati hastaların orbita dokularında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PDGF-BB'nin tirozin kinaz aktivitesini ve hyaluronik asit sentezini artırışı, imatinib mesilat ve AMN107 tarafından inhibe edilmiştir(131).

İmatinib ve dasatinib, PDGF-BB'yi inhibe ederek orbital fibroblastların proliferasyonu ve hyaluronik asit üretimini inhibe etmiştir. Ayrıca dasatinib daha düşük konsantrasyonlarda ve daha az yan etkiyle olmak üzere iki tirozin kinaz inhibitörü de IL-6, IL-8, kemokin ligandı 2 (CCL2) ve hyaluronik asit sentaz 2 (HAS2) enziminin transkriptlerini belirgin olarak azaltmıştır(132).

2.2.4.6. Tiroid orbitopatisive inflamatuvar belirteçler

2.2.4.6.1. İnterlökin-1 beta (IL-1 β)

İnterlökin-1, ilk tanımlandığında endojen pirojen olarak adlandırılmış(133), daha sonraları lenfosit proliferasyonu, akut faz cevabının indükleyicisi, sinoviyal hücrelerde prostoglandin E2 ve kollajenaz sentezi gibi görevlerde rol aldığı bulunmuştur(134).

Esas olarak IL-1 β monosit ve makrofajlar, daha az olarak da düz kas hücreleri, lenfosit, endotel ve fibroblast hücreleri tarafından üretilir(134). Pro-IL-1 β , sitozolik kaspaz 1 tarafından matür IL-1 β 'ya dönüştürülür(135). Kaspaz 1'in aktifleşmesi için inflamazom denilen bir dizi proteini içeren yapıya ihtiyaç vardır. Bunlar adaptör protein ASC ve Nod-like reseptör ailesinden NLRP1(*Nucleotide-binding oligomerization domain1*), NLRP3

(*Nucleotide-binding oligomerization domain3*) ve NLRC4 (*NLR family CARD domain-containing protein 4*)'tür. İnflamazomun bu bileşenleri, endojen ve ekzojen uyarılar ile kaspaz 1 aktivasyonu arasındaki bağlantıyı sağlar(136).

IL-1 β salınımı için iki yol bulunmaktadır(137). Bunlardan birisi Toll-like reseptörler aracılığıyla olur ve sonucunda pro-IL-1 β sentezi gerçekleşir. Diğer de ekstrasellüler ATP'nin aktivasyonu ile P2X purinoseptör 7 üzerinden kaspaz 1 yolağı ile gerçekleşir(138).

IL-1 β salınımı NF-kB gen ürünleri tarafından; makrofajlarda kaspaz 1 inhibisyonu ile, nötrofillerde de serin proteazların inhibisyonu ile olmaktadır(139). IL-1 β sekresyonun NLRP1 ve NLRP3 üzerinden adaptif immünitinin parçası olan CD40 ligandı eksprese eden CD4 + T lenfositler aracılığıyla da inhibe edildiği gösterilmiştir(140).

IL-1 β , CD4 + T lenfositlerden IL-17 salınımını, böylece de Th17 cevabını ve otoimmunityi adaptif immünite üzerinden indüklemektedir(141).

IL-1 yolağının hereditör ve non-hereditör otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi bilinmekte ve IL-1 antagonistleri yaygın olarak bu hastalıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca 2 diyabet(142), multipl myelom(143) ve ateroskleroz(144) patogeneğinde de IL-1'in rolünün olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.

İnterlökin-1 β , orbital fibroblastlar üzerinde prostoglandin E2 sentezini indükler(145). Tiroid orbitopatisinin aktif ve inaktif dönemleri arasında bağ doku yapımı ve fibrozis aşamalarında önemli rolü olan doku metalloproteinaz-1 inhibitörü (TIMP-1) seviyesi, IL-1 β tedavisi ile orbital fibroblastlarda artmaktadır(146). IL-1 β uygulandığında, tiroid orbitopatisi olan hastaların orbital fibroblastlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak fazla IL-8 sentezi olmaktadır(147). IL-1 β uygulaması sonrası orbital fibroblastlarda IL-8'in yanında monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) seviyesi de artmaktadır (148, 149). Hem dekzametazon hem de siklosporin A, MCP-1'i azaltırken, IL-8 seviyesi siklosporin A tedavisi ile artış göstermektedir(148).

İnterlökin-1'in tiroid orbitopatisi hastalarının orbital fibroblastlarında yol açtığı glikozaminoglikan üretimi, IL-1 reseptör antagonisti ve solubl IL-1 reseptörü tarafından konsantrasyon bağımlı olarak inhibe edilmiştir(150).

2.2.4.6.2. İnterlökin-8

İnterlökin-8 (IL-8)CXCL8 geni tarafından kodlanan, makrofajlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilen bir kemokindir. (151). IL-8, CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanır, G proteinleri sinyal yolları aracılığıyla infeksiyon durumunda granülositler için kemotaksi ve fagositozda rol oynar(152). Yakın zamanda tümör hücrelerinin anjiogenezi ve lokal olarak büyüme gibi işlevlerinde de IL-8'in rol oynadığı gösterilmiştir(153). IL-8, TNF- α tarafından aktive edilmekte ve bunun için de NF-kB'ye ihtiyaç duymaktadır(154).

İnterlökin-8 salgılanması, tiroid orbitopatili hastaların fibroblastlarında IL-1 β tarafından indüklenir(155, 156). Serum IL-8 seviyelerinin Graves hastalarında, sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak tedavi edilmiş tiroid orbitopatili hastalar ile sağlıklı kontroller arasında IL-8 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tiroid orbitopatili hastalar ve Graves hastalarında IL-8 geninde rs2227306 polimorfizmi saptanmıştır(157). Bir başka çalışmada ise, tirotoksikoz ile ilişkili IL-8 yüksekliği görülmüş, ötiroidi sağlandıktan sonra Graves hastaları ile kontroller arasında IL-8 seviyesi açısından fark saptanmamıştır(158).

Tiroid orbitopatili hastaların ekstraoküler kas örneklerinde IL-8 seviyesi ve IL-8 mRNA ekspresyonu görülmüştür(159).

Tiroid orbitopatili hastaların matür fibrositlerinin CD40 ve TSHR aracılığıyla IL-8 ekspresyonuna yol açtığı görülmüştür. Fibrosit prekürsörlerinin ise TSHR veya CD40 ile birlikte intrasellüler IL-8 eksprese ettiği görülmüştür. İnterlökin-8 üretiminin Akt fosforilasyonu aracılığıyla olduğu görülmüştür(160).

2.2.4.6.3. Lipokalin-2 (LCN2)

Lipokalin-2, diğer adı ile nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), Lcn2 geni tarafından kodlanır(161), 25-kDa ağırlığında 178-rezidü proteindir ve sıçanlarda bulunan α 2-makroglobulin ve farelerdeki onkojenik 24p3 proteini ile sekans dizilimleri yönünden büyük benzerlik gösterir(162).

Lipokalin-2, küçük lipofilik maddeleri, örneğin bakteriyel lipopolisakkaridleri bağlar ve kemik iliğinde ve mikroorganizmalar ile karşılaşan dokularda bulunur. Doğal bağışıklıkta

ve inflamatuvar süreçlerde yerinin olduğu düşünülmektedir(163). Ayrıca LCN2'nin promotor bölgesinde nükleer transkripsiyon faktörlerinin bulunduğu gösterilmiştir(163).

Lipokalin-2' nin hücre içine demir alımı, demirin hücreden atılması, hücre siklusunun erken döneminde gelişimi indüklemeye gibi rolleri bulunmaktadır(164). Bakteri sideroforlarının konak hücredeki LCN2 ile bağlanması sonucunda sideroforlar etkisiz hale gelmekte ve bakteri çoğalması sideroforların eksikliğinde hücre içi aşırı demir birikimi ve serbest radikal oluşumu ve mitokondriyal HEM sentezinde bozulma olmaktadır(165).

Lipokalin-2 nötrofil granüllerinin yanı sıra mide, solunum sistemi epiteli, pankreas, böbrek, prostat gibi pek çok organda farklı düzeylerde eksprese edilir(166). Akciğer, kolon adenokarsinomlarında da yüksek düzeyde eksprese edilir(166).

Lipokalin-2, akut böbrek hasarının erken döneminde artan bir belirteç özelliği taşımaktadır(167). Gen-hedefli Lcn2 eksik fare modeli (Lcn2 ^{-/-} fare) ile yapılan bir çalışmada, farelerin E.Coli infeksiyonuna eğilimi artmış olmasına rağmen, akut böbrek hasarı ilişkili iskemi reperfüzyon hasarında bir risk artışı bulunmamıştır(168).

Lipokalin-2' nin obezite ve metabolik sendrom(169) ve kalp yetersizliği (170) ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.

Sıçanlarda intravitreal lipopolisakkarid enjeksiyonu ile oluşan üveit modelinde, LCN2' nin ekspresyonunun arttığı, intravitreal LCN2 enjeksiyonu sonrası TNF- α , IL-6, MCP-1 seviyelerinin azaldığı ve buna oküler inflamasyonun azalmasının eşlik ettiği, bunun da NF-kB p65 inhibisyonu ile gerçekleştiği gösterilmiştir(171).

Farelerde Stargardt hastalığı ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu fare modellerinde, Lcn2 geni ortadan kaldırıldığında proinflamatuvar genlerin ekspresyonunun ve mikrogliyal aktivasyonun arttığı görülmüştür. Lipokalin-2' nin retina pigment epiteli hücrelerinde antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı ve hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir(172).

Lipokalin-2' nin idiyopatik akut anterior üveitli hastaların aköz hümör değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür(173).

2.2.4.6.4. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α); diğer adı ile kaşektin, sistemik inflamasyona yanıt olarak başta makrofajlar(174) olmak üzere CD4+ T lenfositler, nötrofiller, fibroblastlar, adipoz doku ve NK hücreler gibi pek çok hücre tarafından salgılanan bir sitokindir. Endojen pirojen olan TNF- α 'nın, apoptotik hücre ölümü, kaşeksi(175), inflamasyonu indüklemeye, viral replikasyonu ve tümörögenezin inhibisyonu ve sepsise IL-1 ve IL-6 üreten hücreler üzerinden yanıt verme görevleri vardır.

TNF- α , bir transmembran protein olan pro-TNF olarak trimer yapısında üretilir(176). Daha sonra trimerik yapıda olan pro-TNF- α , bir metalloproteinaz olan *TNF-alpha converting enzyme*(TACE) tarafından proteolitik yıkıma uğrar ve solubl TNF- α salınımı gerçekleşir(177). Hemsolubl, hem de membrana bağlı TNF- α 'nın aktivitesi bulunmaktadır.

TNF- α , TNF- α reseptör tip 1(TNFR1) ve TNF- α reseptör tip 2(TNFR2) olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanır(178). Bunlardan TNFR1 çoğu dokuda bulunur ve hem membrana bağlı trimerik hem de solubl TNF- α tarafından bağlanırken, TNFR2 immün sistem hücrelerinde bulunup (179, 180) membrana bağlı TNF- α tarafından bağlanır.

TNF- α 'nın reseptörüne (TNFR1) bağlanması ile reseptörde yapısal değişiklikler görülür ve adaptör protein TRADD'ın ölüm bölgesine bağlanması ile üç farklı yolak aktiflenir(181, 182). Anti-apoptotik etkilerin ve inflamatuvar cevabın görüldüğü NF-kB yolağı, MAP kinaz yolağı üzerinden hücre diferansiyasyonun ve pro-apoptotik etkilerin görüldüğü JNK yolağı(183) ve FADD üzerinden kaspaz yolağı uyarılarak zayıf apoptotik etki gösterir(184). TNF- α ve TNFR2 agonistinin tip 1 diyabet hayvanlarda otoreaktif T lenfositleri öldürdüğü gösterilmiştir(185). TNF- α 'nın TNFR2 üzerinden Treg hücrelerin fonksiyonunu artırdığı ve immünsüpresif etkisinin olduğu gösterilmiştir(180, 186).

TNF- α monoklonal antikorları, inflamatuvar barsak hastalıkları(187), psöriyazis(188), ankilozan spondilit, romatoid artrit hastalıklarında kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda anti-TNF ilaçların kompleks mekanizmalarla etki gösterdikleri, Treg, Th17 ve Th17 ilişkili sitokinler üzerinden tedavi cevabını belirledikleri gösterilmiştir(189-191).

Tiroid orbitopatisinde de farklı çalışmalarda TNF- α 'nın etkisi gösterilmiştir. Japonya'da Graves hastalarında TNF- α geninin 5' bölgesindeki belirli polimorfizmlerin orbitopati gelişimi ve orbitopatinin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(192). Graves hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında ise aynı ilişki görülmemiştir.

Tiroid orbitopatili ve sağlıklı kontrollerin orbital dokuları karşılaştırıldığında; TNF- α ve *TNF-like weak induced of apoptosis* (TWEAK) mRNA düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Orbital fibroblastların TNF- α veya IL-1 β ile uyarıldığında TWEAK, TNFR1, TNFR2 ve TWEAK'in reseptörü olan fibroblast growth factor-inducible (Fn)14 mRNA seviyelerinin tiroid orbitopatili hastalarda daha fazla arttığı gösterilmiştir. Ekzojen rekombinant TWEAK uygulaması ise orbitopatili hastaların fibroblastlarında sağlıklı kontrollere kıyasla IL-6, IL-8 ve MCP-1'i daha fazla artırmıştır. Ayrıca tiroid orbitopatili hastaların fibroblastlarında TWEAK uygulaması sonrası görülen hyaluronik asit artışı konsantrasyon bağımlı olarak artmış ve JNK, p38 MAPK, PI3K, NF- κ B p65, Fn14 inhibisyonları ile anlamlı olarak azalmıştır(193).

Anti-TNF ilaçlar tiroid orbitopatili hastalarda randomize kontrollü olmayan çalışmalarda denenmiştir. Etanersept verilen 10 hastanın 6'sında klinik aktivite skorunda iyileşme olmasına rağmen, 3 hastada ilaç kesildikten sonra hastalık aktif hale gelmiştir. Proptoziste iyileşme de görülmemiştir(194). Adalimumab verilen 10 hastanın 5'inde olumlu etkiler görülmüştür. Bu etki başlangıç inflamatuvar indeksinin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Proptozis ve motilitede ise anlamlı yanıt olmamıştır(195).

2.2.5. Tiroid orbitopatisinin klinik bulguları

Tiroid orbitobatisinin bulguları gözde batma veya yabancı cisim varmış hissi, göz yaşında artış olması ve soğuk, ışık ve rüzgardan etkilenmesi, gözde ağrı veya göz arkasında rahatsızlık hissi, görmede bulanıklık, çift görme, renkli görme keskinliğinde azalma ve ileri vakalarda görme kaybıdır.

Orbita apeksinde genişlemiş kasların bulunduğu ve proptozisin geri planda kaldığı durum kompresif optik nöropati riskini barındırır(87).

Tiroid orbitopatisinin en sık görülen klinik bulgusu göz kapağı retraksiyonudur. Artmış sempatik aktiviteye bağlı Müller kasının kasılması, inferior rektus kasının fibrozisine ikincil gelişen levator palpebra superior kasının artmış aktivitesi gibi mekanizmalar bundan sorumludur.

EUGOGO 2012 referans merkezlerinden alınan 269 hastalık verilerde, diplopi %31,5, göz kapağı şişliği %62, lagofthalmus %17,3, optik sinir tutulumu %3,9, korneal maruziyet

%13,9, oküler tortikollis %46, renkli görmede anormallik %7,1, tek göz tutulumu %12,3, görme netliği<0.8 %12,3, fazla etkilenen gözdeki proptozis $20,7 \pm 3,54$ mm, göz kapak açıklığı $11,43 \pm 2,55$ mm bulunmuştur(196).

2.2.6. Tiroid orbitopatisinde tanı

Hastalığın tanısı için tiroid orbitopatisi göz bulguları yeterlidir. Hipertiroidinin yol açtığı canlı bakış ve göz kapağı gecikmesi, tiroid orbitopatisi ile ilgili değildir ve ötiroidizm sağlandığında normale döner. Tek gözün tutulduğu hastalarda kontrastsız orbita BT veya kontrastlı MR çekilerek ve serum tiroid hormonları ve TRAK düzeyinin ölçümü ile tanıya gidilebilir.

Ayırıcı tanıda orbital sellülit, orbital myozit, ciddi obezite, Cushing sendromu, histiyositoz, myastenia gravis, orbital tümörler, statin ilişkili ekstraoküler kas miyopatisi akla gelmelidir. Tiroid orbitopatisine benzer bulgularının görülebildiği bu hastalıkların, anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yardımı ile ayrımı yapılabilmektedir.

Tiroid orbitopatisinin aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde kabul edilmiş skorlamalar bulunmaktadır. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde günümüzde EUGOGO ve VISA skorlamaları kullanılmaktadır.

Klinik aktivite skoru; spontan retrobulbar ağrı, aşağıya veya yukarıya bakışta ağrı, göz kapağında kızarıklık, konjunktivada kızarıklık, karunkül ve/veya plika inflamasyonu, göz kapağında şişlik, konjunktivada şişlik (kemozis) olmak üzere 7 kriterden oluşur (Tablo 4). Her bir kriter bir puan verilmekte ve 3 veya üzerinde puan alanlar klinik olarak aktif, 3'ün altında puan alanlar inaktif olarak değerlendirilmektedir(2, 40).

Daha önceki vizitler ile kıyaslandığında da, proptoziste 2 mm veya daha fazla artış, göz hareketlerinde 5° veya daha fazla azalma, görme netliğinde Snellen ölçeğinde 1 sıra veya daha fazla azalma olması olmak üzere her bir kriter bir puan alır (1).

EUGOGO sınıflamasında ılımlı Graves oftalmopatisi; günlük hayata minimal etkisi olan ve immünsüpresif veya cerrahi gerektirmeyen hastalığı ifade eder. Minör göz kapağı retraksiyonu (<2mm), hafif yumuşak doku tutulumu, normalden <3mm artmış egzoftalmus

(ırka ve cinsiyete göre), diplopinin geçici olması veya olmaması, lubrikanlara yanıt veren korneal maruziyet bulgularından bir veya birden fazlasını içerir.

Orta-ciddi Graves oftalmopatisi; görmeyi etkilemeyen, hastalığın aktif döneminde immünsüpresif tedaviyi, inaktif döneminde de cerrahi tedaviyi gerektirebilecek ölçüde günlük hayatı etkileyen hastalığı ifade eder. Aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasını içerir: göz kapağı retraksiyonu ≥ 2 mm, orta-ciddi yumuşak doku tutulumu, egzoftalmus ≥ 3 mm (yaş ve cinsiyete göre), aralıklı veya sürekli diplopi(40). EUGOGO hastalık şiddeti sınıflandırması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Klinik Aktivite Skoru

Her vizitte bakılması gerekenler -Son dört haftada spontan retrobulber ağrı -Son dört haftada yukarıya ya da aşağıya bakışla ağrı -Göz kapaklarında kızarıklık -Konjunktivada kızarıklık -Göz kapaklarında şişme - Karunkül ve/veya plika inflamasyonu -Konjunktival ödem (kemozis)
Önceki vizitle karşılaştırması yapılanlar -Proptoziste ≥ 2 mm artış -Göz hareketlerinde herhangi bir yönde $\geq 5^\circ$ azalma -Görme netliğinde Snellen ölçeğinde ≥ 1 sıraazalma

Tablo 5.EUGOGO-Tiroid orbitopatisi şiddetinin sınıflandırması

Hafif tiroid orbitopatisi -Minör göz kapağı retraksiyonu (< 2 mm) -Hafif yumuşak doku tutulumu -Normalden < 3 mm artmış egzoftalmus (ırka ve cinsiyete göre) -Diplopinin geçici olması veya olmaması -Lubrikanlara yanıt veren korneal maruziyet
Orta-ciddi tiroid orbitopatisi -Göz kapağı retraksiyonu ≥ 2 mm -Orta-ciddi yumuşak doku tutulumu -Egzoftalmus ≥ 3 mm (yaş ve cinsiyete göre) -Aralıklı veya sürekli diplopi
Görmeyi tehdit eden tiroid orbitopatisi Distiroid optik nöropati veya korneal ülser

VISA skorlaması Dolman ve Rootman tarafından 2006'da geliştirilmiştir(197). Daha sonra International Thyroid Eye Disease Society (ITEDS) tarafından modifiye edilmiştir(198). Bu skorlamada V(vizyon), I (inflamasyon/konjesyon), S (stabismus/hareket kısıtlılığı) ve A (görünüş/maruziyet) olmak üzere dört ayrı parametre kullanılmaktadır.

Vizyon (V) 1 puan, inflamasyon/konjesyon 10 puan, strabismus 6 puan (diplopi 3 ve hareket kısıtlılığı 3 puan), görünüş/maruziyet 3 puan olmak üzere maksimum skor 20 puandır(198). Vizyon değerlendirmesinde görme keskinliği, pupiller refleksler, renkli görme, görme alanları, optik sinir muayenesi ve görsel uyarılmış potansiyeller kullanılır. Distroid optik nöropati varlığı açısından bilgi edinilmiş olur (198).

Yumuşak doku inflamasyonu ve konjesyonu (I); puanlama bulguların en kötü olduğu göz veya göz kapağına göre yapılır. Semptomlar dinlenme veya oküler hareketle gözde ağrı, diurnal varyasyondur. Bulgular ise karunkula ödemi, kemozis, konjunktival kızarıklık, göz kapağı kızarıklığı, göz kapağında ödemidir(198).

Kemozis, eğer konjunktiva göz kapağının gri çizgisinin arkasında yer alıyorsa 1 puan, göz kapağının gri çizgisinin önünde yer alıyorsa 2 puan olarak değerlendirilir(198).

Göz kapağı ödemi, eğer dokuların aşırı sarkmasına neden olmuyorsa 1, göz kapağında aşırı bir sarkmaya neden oluyorsa 2 puan olarak değerlendirilir(198). Bulgular tablo 6'da gösterilmiştir.

İnflamasyon indeksi 10 üzerinden 4 veya daha az olanlar konservatif olarak izlenirken, 5 veya üzerinde olanlar veya skoru artma eğilimi gösteren vakalar daha agresif tedaviye ihtiyaç duyarlar(198).

Stabismus (S); diplopi, oküler hareketler ve oküler kısıtlılık olmak üzere üç bölümde incelenir.

Diplopi, hiç diplopi yok (0 puan), horizontal veya vertikal bakışta diplopi (1 puan), karşıya bakışta aralıklı diplopi (2 puan), karşıya bakışta sürekli diplopi (3 puan) olarak puanlanır. Aktif orbitopatide sabahları artan diplopi sık olarak görülür(198).

Oküler hareketler, Hirschberg metodu ile dört yönlü olarak 0°-45° arasında derecelendirilir. Hastanın sağa, sola, aşağıya ve yukarıya zorlu bakışı ile göz yüzeyindeki ışık refleksi değerlendirilir. Işık refleksi pupil köşesine vuruyorsa 15°, pupil köşesi ile limbus

arasında ise 30°, limbusta ise 45° olarak değerlendirilir(197).Herhangi bir yöndeki $\geq 12^\circ$ lik değişim progresyon lehine değerlendirilir(199).

Oküler kısıtlılık,0 ile 3 arasında puanlanır.Göz hareketi 45°'nin üzerinde ise 0 puan, 30-45° arasında ise 1 puan, 15-30°arasında ise 2 puan ve 15°'nin altındaysa 3 puan alır(198).

Görünüş/maruziyet (A), dışarıdan gözüken sorunlar olarak nitelendirilir. Maruziyet ile ilgili şikayetler ise gözde batma, ışığa hassasiyet, kuruluk ve kuruluğa ikincil sulanmadır. Maruziyet bulguları da göz kapağı retraksiyonunun ölçümü (pupiller ışık refleksi ile göz kapağı kenarı arasındaki mesafe), skleral açıklık (limbus ile göz kapağı kenarı arasındaki mesafe), levator palpebra superior fonksiyonu, lagofthalmus, Hertelmetre ile proptozisin ölçümünü kapsar(198).

Tablo 6. VISA -İnflamasyon İndeksi (I)

Şikayet veya Semptom	Skor
Karunkül ödemi	0:yok; 1:var
Kemozis	0:yok; 1:konjonktiva göz kapağı gri çizgisinin arkasına uzanıyor; 2:konjonktiva göz kağıdı gri çizgisinin önüne uzanıyor
Konjonktival kızarıklık	0:yok; 1:var
Göz kapağı ödemi	0:yok; 1:var fakat geniş bir dokuyu tutmamış; 2:var ve palpebral cildin aşırı derecede sarkmasına neden oluyor
Retrobulbar ağrı	
Dinlenmede	0:yok; 1:var
Bakışla	0:yok; 1:var
Diurnal varyasyon	0:yok; 1:var

2.2.7. Tiroid orbitopatisinde hayat kalitesi (GO-QOL)

Tiroid orbitopatisinin varlığı, hastanın nasıl tedavi edildiğinden bağımsız olarak hayat kalitesini etkilemektedir.Hasta üzerindeki psikolojik etkinin düzelmesi, hastalığın düzelmesinin iki katı süre almıştır(200).Hastalığa spesifik hayat kalite değerlendirme ölçekleri (GO-QOL)üzerinde çalışılmıştır.Görme netliği, çift görme, dış görünüşün getirdiği psikososyal sorunların esas alındığı bir çalışma yapılmıştır(201).Ancak etkin ve kabul gören anketlerin oluşturulması için geniş çaplı prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.2.8. Tiroid orbitopatisinin tedavisi

2.2.8.1. Sigaranın bırakılması

Sigara içiminin tiroid orbitopatisi olsun veya olmasın Tüm Graves hastalarında sonlandırılması, gerekirse de uzman yardımı alınması önerilmektedir.

2.2.8.2. Ötiroidizmin sağlanması

İlımlı veya orta-ciddi tiroid orbitopatili Graves hastalarında hipertiroidinin kontrolü açısından bir tedavi şeklinin diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Görmeyi tehdit eden orbitopatide ise acil tedavi gerekliliği bulunduğundan antitiroid ilaçlar ile hipertiroidinin tedavisi uygun olarak kabul edilmektedir (202).

Orta-ciddi orbitopatili aktif hastalarda hipertiroidinin tedavi şekli tartışmalıdır. Tiroid orbitopatisi tedavisini önceleyen ve antitiroid tedavi ile hastaların izlenmesini öneren yaklaşımın dezavantajı uzun dönemde hipertiroidi nüksünün görülebilme olasılığıdır.

Hipertiroidinin kalıcı tedavisinden sonra erken dönemde tiroid fonksiyon testlerinin kontrolü önemlidir. Tiroid orbitopatisi olan hastalarda ablatif tedavilerden sonra hipotiroidinin gelişmesi önlenmelidir. Bu konu ile ilgili ATA-2016 önerileri tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanacak Graves hastalarında steroid profilaksisi

	Steroid verilmeksizin RAİ tedavisi	Oral steroid profilaksisi ile RAİ tedavisi
GO yok, sigara (-)	Önerilir	Önerilmez
GO yok, sigara (+)	Yeterli kanıt yok	Yeterli kanıt yok
Aktif ve ılımlı GO (risk faktörü yok)	Uygun olabilir	Uygun olabilir
Aktif ve ılımlı GO (risk faktörü var)	Önerilmez	Önerilir
Aktif ve orta-ciddi veya görmeyi tehdit eden GO	Önerilmez	Önerilmez
İnaktif GO	Önerilir	Önerilmez

GO: Graves orbitopatisi

2.2.8.3. Topikal tedaviler

Göz kuruluğu Graves hastalarında sık görülen bir bulgudur. Tiroid orbitopatisi olan her hastanın oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından muayene edilmesi ve gereğinde koruyucu içermeyen suni göz yaşı ve osmoprotektif ajanların kullanılmasını önermektedir. Eğer korneal maruziyet var ise gece yatmadan kullanılan merhem veya jellerin ayrıca kullanılması önerilmektedir (2). Hastaların yüksek yastık ile yatması, göz bandı kullanması, güneş gözlüğü kullanması önerilir.

2.2.8.4. Selenyum

Otoimmün tiroiditli olgularda inflamatuvar aktiviteyi azaltabilir. Hafif GO'da çok-merkezli, randomize, plasebo kontrollü, hafif selenyum eksikliği olan bölgelerde yapılan bir çalışmada, altı ay süreyle günde iki kez verilen 100 µg selenyum tedavisinin göz bulgularında iyileşmeye neden olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Selenyum eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan GO hastalarındaki etkisi ise bilinmemektedir(40).

2.2.8.5. Glukokortikoid tedavi

Orta-ciddi, aktif tiroid orbitopatisi hastalarda ilk tedavi intravenöz glukokortikoidlerdir. Tedavinin olası ciddi yan etkileri nedeniyle tecrübeli merkezlerde yürütülmesi önerilmektedir(2).

Tiroid orbitopatisinde IV yolla yapılan metilprednizolon tedavisi, oral metilprednizolona göre klinik aktivite skorunu düşürme yönünden daha etkili bulunmuş ve istenmeyen etkiler daha az sıklıkla oluşmuştur. Orbital radyoterapinin tek başına tedavi seçeneği olarak görülmesi sınırlı olmakla birlikte, radyoterapi ve steroid tedavisinin kombine edilmesi, sadece radyoterapi veya sadece oral steroid tedavisine üstün bulunmuştur(2).

Glukokortikoid tedavinin IV (6 hafta 500mg/hafta, ardından 6 hafta, 250mg/hafta) veya oral (100mg/gün, haftada 10mg azaltarak) verildiği 70 hastalık çalışmada, Üçüncü ayda yapılan değerlendirmede, hastalık ciddiyeti, aktivitesi ve hayat kalitesinde iyileşme, TSH reseptör antikoru düzeyinde azalma IV tedavi kolunda anlamlı olarak daha fazla

bulunmuştur. Sigara içmek immünsüpresif tedaviyi olumsuz etkilemiş, IV steroid uygulanan grupta cerrahi girişim daha az gerekmiştir. İstenmeyen etkiler de IV tedavi grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur(2).

Tiroid orbitopatisinde steroid tedavisi ile ilgili sekiz adet randomize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analizde intravenöz metilprednizolon (IVMP) ve orbital radyoterapinin, oral metilprednizolon (OMP) ve orbital radyoterapiye oranla klinik aktivite skorunu anlamlı olarak düşürdüğü, IVMP tedavisinin OMP tedavisine kıyasla daha etkin olduğu ve daha az yan etki ile karşılaşıldığı bildirilmiştir(203). İntravenöz metilprednizolon tedavisi sırasında aylık olarak karaciğer testleri, açlık kan şekeri ve kan basıncının kontrol edilmesi önerilmektedir(2).

Glukokortikoid tedavi, en ağır vakalar hariç, metilprednizolonun orta doz tedavisi; 6 hafta süre ile 500 mg haftada bir ve takip eden 6 hafta süre ile haftada bir gün 250 mg olmak üzere toplamda 4,5 gr uygulanmasıdır. En ağır vakalarda ise yüksek doz metilprednizolon tedavisinin; 6 hafta 0,75 gr haftada bir ve takip eden 6 hafta 0,5 gr haftada bir (toplamda 7,5 gr) olarak uygulanması önerilmektedir(2).

Orta-ciddi tiroid orbitopatisinde 12 haftalık IV steroid tedavisinin başarısı yaklaşık %80 olarak değerlendirilmektedir. Steroid tedavisi ilişkili morbidite %6,5 ve mortalite %0,6 olarak bildirilmektedir.

Steroidlerin istenmeyen etkileri ve kontrendikasyonları göz önüne alınmalıdır. Yüksek doz pulse steroid verilen hastalarda hepatotoksisite daha fazla görülmüştür. Nadiren fatal akut karaciğer yetersizliği görülebilmektedir. Önlem olarak pulse steroid kümülatif dozunun 8gr'ı geçmemesi, tedavi öncesi viral hepatit serolojisinin bakılması ve belli aralıklarla transaminazların ölçülmesidir. Glukokortikoid tedavinin kontrendikasyonları; yakın zamanda geçirilmiş viral hepatit, belirgin karaciğer yetersizliği, ciddi kardiyovasküler morbidite, kontrolsüz hipertansiyon, psikiyatrik hastalıklar, kontrolsüz diabetir. Tedavi sırasında proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ve osteoporoz açısından korunması; D vitamini replasmanı, günlük yeterli kalsiyum alımının sağlanması ve DXA ile kemik mineral yoğunluğunun ölçülerek gereğinde osteoporoz tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir(2).

EUGOGO kılavuzunda pulse IVMP tedavisi başarısız olursa, toplamda 8gr'ı aşmamak kaydıyla yeniden glukokortikoid tedavinin denenebileceği veya ikincil tedavilere geçilebileceği önerilmiştir (2).

2.2.8.6. Orbital radyoterapi

Orbital radyoterapinin etkilerinin ve istenmeyen etkilerinin değerlendirildiği, 5'i gözlemsel ve 9'u randomize kontrollü olmak üzere 14 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, gözlemsel çalışmalarda tedaviden sonraki 10 yıl içindeki radyasyon retinopatisi riski %1-2 bulunmuştur. Radyoterapi malignite veya erken ölüme sebep olmamıştır. Randomize kontrollü çalışmaların 3'ü kontrol grubu ile yapılmış ve orbital radyoterapi proptozis, göz kapağı fissürü, yumuşak doku veya göz kapağı şişliğinde iyileşme sağlamamıştır. Kontrol grubunun olduğu 3 çalışmanın ikisinde vertikal göz hareketlerinde, radyoterapi alanlarda kontrol grubuna göre iyileşme görülmüştür(204).

Orta-ciddi tiroid orbitopatisinde, orbital radyoterapinin (20 Gy), 3 aylık oral steroid tedavisine eş değer bulunduğu ve yumuşak doku tutulumu ve göz hareketlerinde iyileşme ile göz bulgularında düzelme sağladığı çalışma mevcuttur. Orbital radyoterapinin etkisi, oral steroidlerle kombine edildiğinde artmaktadır. Ancak intravenöz steroidlerin çalışması olmadığından aynı etkiyi gösterebileceği söylenememektedir(2).

Orbital radyoterapi, 35 yaş altında uzun dönemde malignite gelişimini tetikleyebileceğinden, ayrıca diyabetik retinopati ve ciddi hipertansiyonda ek retina hasarı yapabileceğinden önerilmemektedir(205).

2.2.8.7. Ritüksimab

B lenfositlerin antijen sunumu aracılığıyla tiroid orbitopatisi patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ritüksimab tedavisinin etkinliği ile ilgili farklı bulguları olan çalışmalar vardır.

Farklı dozlarda ritüksimab tedavisi verilen 43 aktif tiroid orbitopatili hastanın %91'inde hastalık inaktif hale gelmiştir. Çoğu hastada proptozis ve göz hareketlerinde iyileşme saptanmıştır. Hastaların üçte birinde infüzyon ilişkili reaksiyonlar gözlenmiştir. TSH reseptör antikoru düzeylerinin tedavi sonrasında değişmemesi nedeni ile B hücre depleksiyonunun antijen sunumu üzerinden hastalığı iyileştirdiği hipoteze edilmiştir(206).

Aktif orta-ciddi tiroid orbitopatili 32 hastanın ritüksimab veya intravenöz pulse metilprednizolon alan iki gruba ayrıldığı çalışmada, ritüksimab alan grupta düşük doz

alanlarda bile daha iyi göz motilitesi, görme fonksiyonu ilişkili hayat kalitesi değerlendirmesi ve daha az orbital cerrahi gereksinimi olmuştur. Orta-ciddi aktif tiroid orbitopatili 25 hastanın randomize kontrollü çift-kör olarak ritüksimab ve placebo koluna ayrıldığı çalışmada klinik aktivite skoru, proptoziste iyileşme, diplopi skoru ve diğer ikincil sonlanım noktaları dahil hiçbir parametrede iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(2).

2.2.8.8.Siklosporin

Orta- ciddi aktif tiroid orbitopatili hastaların, bir grubuna oral steroid verilir 10 haftada kesilmiş, bir gruba da oral steroid ve siklosporin (5mg/kg) beraber başlanıp, steroid 10 haftada kesilmiş ve siklosporin tedavisi bir yıla uzatılmıştır. Yalnızca oral steroid alan 20 hastanın sekizi nüks etmiş iken, diğer grupta 20 hastadan biri nüks etmiştir. Siklosporin ve steroidin kombinasyonu, monoterapiye göre üstün bulunmuştur. Monoterapide ise oral steroid tedavisi siklosporine üstün bulunmuştur. Siklosporin alımı ile ilişkili görülen istenmeyen etkiler hepatotoksisite, renal toksisite, gingival hiperplazi, hipertansiyon ve pnömoni idi(2).

Distiroid optik nöropati, görmeyi tehdit eden bir tablodur. Bu tabloda genel öneri, üç gün üst üste 500-1000 mg pulse IVMP'un uygulanmasıdır. Bu tedavi gerektiğinde bir hafta sonra tekrarlanabilir ve yapılan çalışmalarda %40 hastada olumlu sonuçlar görülmüştür. Ancak tek seferde verilen doz ile total dozun artışı, yan etkilerin de iki katına çıkmasına yol açmıştır.

İki hafta içinde tedaviye cevabın olmaması veya görmefonksiyonlarında bozulma olması durumunda acil dekompresyon cerrahisi önerilmektedir. Yeni gelişen koroid katlantıları ve göz küresi subluksasyonunda orbital dekompresyon cerrahisi gerektirir. Pulse steroidlere yanıt olması durumunda da standart IVMP pulse şemasına dönülür(2).

İmmüsupresif tedavilere rağmen aktif hastalığı olanlarda orbital vasküler konjesyon akla gelmelidir(2).

2.2.8.9.Tosilizumab

Kortikosteroid rezistan 32 tiroid orbitopatili hasta, tosilizumab veya placebo koluna dahil edilmiş ve hastalara 0.,4.,8. ve 12.haftalarda 8mg/kg tosilizumab veya placebo

verilmiştir. Klinik aktivite skorunda 2 puanlık azalma 16.haftada tosilizumab alan grupta %93,3, placebo alan grupta ise %58,8 olmuştur ($p=0.04$). Ayrıca EUGOGO kompozit oftalmik skorunda da 16.haftadatosilizumab grupta %73,3, placebo alan grupta %29,4, yine 16.haftadaki egzoftalmusta bazaldeki değerlerle kıyasla tosilizumab alan grupta, placebo alan gruba kıyasla anlamlı olarak azalma görülmüştür(207).Tosilizumab, tiroid orbitopatisi tedavisinde umut vaat etmektedir ancak ilacın etkinliğini değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.8.10. Teprotumumab

Anti-IGF-Ireseptörü monoklonal antikoru teprotumumab'ın fibrositlerdeki IGF-I ve TSH reseptör sayısını azalttığı ve TSH'ın indüklediği IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu azalttığı görülmüştür(208).

Teprotumumab tedavisinin aktif tiroid orbitopatisi hastalarda, randomize kontrollü, çift kör faz 3 çalışması tamamlanmıştır. Toplam 83 hasta teprotumumab veya placebo grubuna ayrılmıştır. Teprotumumab (10mg/kg ilk uygulamada, sonraki uygulamalarda 20mg/kg olarak) veya placebo üç haftada bir verilmiş ve primer sonlanım olan proptoziste ≥ 2 mm olan azalma teprotumumab grubunda daha fazla bulunmuştur($p<0.001$)(209).

İkincil sonlanım noktası bileşenlerinden diplopi, klinik aktivite skoru, tiroid orbitopatisi hayat kalitesi ölçeği anlamlı olarak teprotumumab grubunda daha iyi bulunmuştur(209).

Ocak 2020'de FDA, Teprotumumab-trbw etken maddeli ilacı tiroid orbitopatisi tedavisinde onaylamış ve böylece bu hastalıkta FDA tarafından onaylanan ilk ilaç olmuştur.

2.2.8.11.Rehabilitasyon cerrahileri

Orta-ciddi inaktif tiroid orbitopatisinde fonksiyonel ve kozmetik sorunların derecesine göre farklı rehabilitatif cerrahi gereksinimleri ortaya çıkar(2).

Dekompresyon cerrahisi, strabismus cerrahisi, göz kapağı cerrahileri ve diğer kozmetik cerrahiler genellikle belirli bir sıra ile ve klinik gerekliliği her aşamada yeniden değerlendirilerek yapılır(2).

2.2.8.12. Dekompresyon cerrahisi

Dekompresyon cerrahisi ile intraoküler basıncın azaltılması amaçlanır, bu sayede egzoftalmus, orbital yumuşak dokuların şişliğinde azalma, yağlı doku prolapsusunda azalma ve göz kapağı retraksiyonunda azalma beklenir. Bu da orbital kemik dokunun genişletilmesi veya yağlı dokunun eksizyonu ile mümkün olmaktadır. Yapılan cerrahinin genişliğine göre alınan klinik cevap da değişmektedir(2).

Hastaların tamamına üç duvar orbital dekompresyon cerrahisi yapılmış bir çalışmada, 4 yıldan kısa veya uzun süreli tiroid orbitopatisi olan hastalar incelenmiştir. Hastalık süresinin sonuçlara etki etmediği, ancak post-operatif diplopinin erken hastalıkta daha fazla olduğu görülmüştür(210).

Bu cerrahi girişimden sonra, daha sonra yapılacak rehabilitatif cerrahilerin gereksinimi azalabilmektedir(2).Diğer cerrahi yöntemler ise şaşılık cerrahisi ve göz kapağı düzeltme cerrahisidir.

EUGOGO 2016 kılavuzunda, en az 6 aydır inaktif tiroid orbitopatisi olan hastalarda eğer görme fonksiyonlarında önemli bir bozulma veya hayat kalitesinde bir bozulma varsa rehabilitatif cerrahiler önerilmektedir. Eğer birden fazla cerrahi işlem yapılacaksa, önce dekompresyon cerrahisi, daha sonra şaşılık ve en son da göz kapağı cerrahisi yapılmalıdır. Hastaların bu konuda deneyimli cerrahların olduğu merkezlere yönlendirilmesi de önerilmektedir(2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda tiroid orbitopatisinin prognozunun ve uygulanan tedavilere vereceği yanıtın tayin edilmesinde yeni biyobelirteçlerin bulunması amacıyla klinik aktivite skorları, hastalık şiddeti, tiroid fonksiyon testleri ve radyolojik bulgular ile serum ve gözyaşı lipokalin-2 (LCN2) konsantrasyonları ve oksidatif stresbelirteçlerinden de gözyaşında 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve serum PDGF-AA, PDGF-BB, interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-8'in hastalığın takibindeki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3.1. Hastalar

Bu amaçla İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde Graves hastalığı nedeni ile izlenmekte olan veya ilk kez tiroid orbitopatisi tanısı konan ve daha önce orbitopatiye yönelik herhangi bir tedavi almamış olan hastalar 3 gruba ayrıldı:

Grup 1: Tiroid orbitopatili ve klinik aktivite skoru ≥ 3 olan 12 hasta,

Grup 2: Tiroid orbitopatili ve klinik aktivite skoru < 3 olan hastalar 18 hasta,

Grup 3: Hipertiroidisi olup orbitopatisi olmayan 22 hasta,

Grup 4 (kontrol): Herhangi bir tiroid hastalığı olmayan, tiroid otoantikorları negatif olan yaşa ve cinse göre eşleştirilmiş 20 sağlıklı gönüllüden oluştu.

Çalışma grubunun yaş ortalaması $46,3 \pm 11,8$ (23-72) olup, %72,2'si kadın ve %27,8'i erkekten oluştu.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

-18 yaş olmak

-İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda ve/veya Göz Hastalıkları Anabilim Dalından Graves hastalığı ve/veya tiroid orbitopatisi tanıları ile takipli olmak,

-Normal böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine sahip olmakolarak belirlendi.

3.1.2. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- <18 yaş olmak
- Gebelik
- Kronik böbrek yetersizliğinin (eGFR<45 mL/dk) olması
- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin olması
- Kronik karaciğer hastalığına sahip olmak
- Son bir ay içinde ciddi akut hastalık, malignite veya alkol kötüye kullanım öyküsü
- İmmünesupresif tedavi alıyor olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.2. Metod

Grup 1 ve 2' deki hastaların orbital MR görüntüleri incelenerekproptozis, kas tutulumları, lakrimal gland boyutları ölçülerek kaydedildi.

Grup 1 ve 2' deki tüm hastalar ilk başvuru sırasında bir oftalmolog tarafından da değerlendirildiler. Değerlendirme sırasında göz yaşı örneği vermeyi kabul eden hastalardan biyomikroskop altında 0,2 mm çaplı mikrohematokrit tüpleri kullanılarak örnekler alındı. İşlem sırasında topikal anestezi damla kullanılmadı ve hastanın sabit bir şekilde yukarı bakması istendi. Biyomikroskopta 6x büyütme ile bakılarak, göz yaşı menisküsünün alt kapak kenarı üzerinde en yüksek ve dolgun olduğu bölge tespit edildi. Bu bölgeye tüpün ucu temas ettirilerek, kapiller aktivite ile tüpün içerisine göz yaşının dolması sağlandı. İşlem esnasında göze temas ederek refleks sulanmanın uyarılmamasına dikkat edildi.

Grup 1'de yer alan aktif tiroid orbitopati hastalaraaltı hafta süre ile, haftada bir kez 500mg/gün, daha sonra da altı hafta süre ile haftada birkez 250mg/gün olmak üzere 12 hafta

boyunca intravenöz metilprednizolon tedavisi uygulandı. Bir hastamıza DON nedeni ile ardışık üç gün 1 gr pulse metilprednizolon, daha sonra standart tiroid orbitopati protokolü uygulanarak toplam 7,5 gr metilprednizolon verildi. Diğer hastalarımıza uygulanan kümülatif doz ise 4,5 gr metilprednizolon idi.

Aktif orbitopatili hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında klinik aktivite skorları, oftalmopati şiddetleri (EUGOGO ve VISA skorlarmalarına göre), Hertel egzoftalmometri ölçümleri not edildi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında açlık serum ve göz yaşı örnekleri toplandı.

Grup 2'deki hastaların tümü bir kez değerlendirilerek Hertel egzoftalmometri ölçümleri yapıldı, klinik aktivite skorları EUGOGO ve VISA skorlarmalarına göre oftalmopati şiddetleri belirlendi. Grup 2 ve grup 3' de yer alan hastalardan bir kere olmak üzere serum ve göz yaşı örnekleri toplandı.

Grup 1, 2 ve 3' de bulunan hastaların yaş, cinsiyet, tanı yılı, takip süresi, hipertiroidi tedavisi alıp almadığı, tanı sigara anamnezleri, ek hastalıkları, selenyum kullanma durumu, boy, kilo bilgileri, uygulandıysa tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavilerinin tarihleri, orbital dekompresyon cerrahisi ve radyoterapi işlemleri, Graves hastalığı ve tiroid orbitopatisi süresi, antitiroid ilaç kullanım öyküleri kaydedildi. Serum sT3, sT4, TSH, Anti-TPO, Anti-Tg, TRAK ölçümleri yapıldı.

Grup 4; daha önce tiroid fonksiyon testleri normal, tiroid otoantikörleri negatif olan gönüllülerden oluşmaktaydı ve bu kişilerin sigara anamnezleri, hastalıkları, boy ve kilo bilgileri kaydedildi. Kontrol grubundan sadece serum örnekleri alındı.

3.3. Materyal

Hastalardan sabah aç karnına serum separatörlü tüplere (SST, Becton Dickinson, Plymouth, UK) alınan kan örnekleri 2000 g'de 4 dakika santrifüj edilerek üst fazı ayrıldı ve ayrılan serum örnekleri lipocalin-2 (NGAL), IL-1 β , IL-8, TNF- α , PDGF-AA, PDGF-BB testlerinin çalışma gününe kadar -80° C de saklandı. Alınan göz yaşı örnekleri 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek testlerin çalışma gününe kadar -80° C de saklandı. Ayrılan üst fazda NGAL ve 8-OHdG düzeyleri ölçüldü. Tüm vizitler tamamlandıktan sonra dondurulmuş kan ve göz yaşı örnekleri çözündürülerek ELİSA yöntemi ile İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Serum IL-8 (Cat No: E-EL-H6008 Elabscience), NGAL (Cat No: E-EL-H0096 Elabscience), PDGF-AA (Cat No: E-EL-H1575 Elabscience), PDGF-BB (Cat No: E-EL-H1577 Elabscience), TNF- α (Cat No: E-EL-H0109 Elabscience) ve gözyaşı NGAL (Cat No: E-EL-H0096 Elabscience) düzeyleri sandviç “enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA); 8 OHdG (Cat No: E-EL-H0028 Elabscience) düzeyleri kompetitif “enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemiyle ölçüldü (Elabscience Texas, ABD).

Yüksek duyarlıklı IL-1 β düzeyleri de sandviç “enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi kullanılarak (Cat No: BMS224HS Invitrogen California, ABD) çalışıldı. Ölçüm aralığı 0,16-10 pg/ml arasında idi.

Ölçülen parametrelerin çalışma-içi ve çalışmalar-arası dağılım katsayıları (%CV) sırasıyla $\leq 6,5$ ve $\leq 7,5$ idi.

Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.06.2019 tarih -12 sayılı karar).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birim tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-35645

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı.

Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda, nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Non-parametrik bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı. İki den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda non parametrik verilerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post-hoc analiz için Bonferroni düzeltmesiyle Mann Whitney U testi

kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi saptarken Spearman korelasyon analizinden yararlanıldı. Korelasyon gücü açısından $r < 0.2$ ise çok zayıf, 0.2-0.4 arasında ise zayıf, 0.4-0.6 arasında ise orta şiddette, 0.6-0.8 arasında ise yüksek, ≥ 0.8 ise çok yüksek korelasyon olarak yorumlandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.



4. BULGULAR

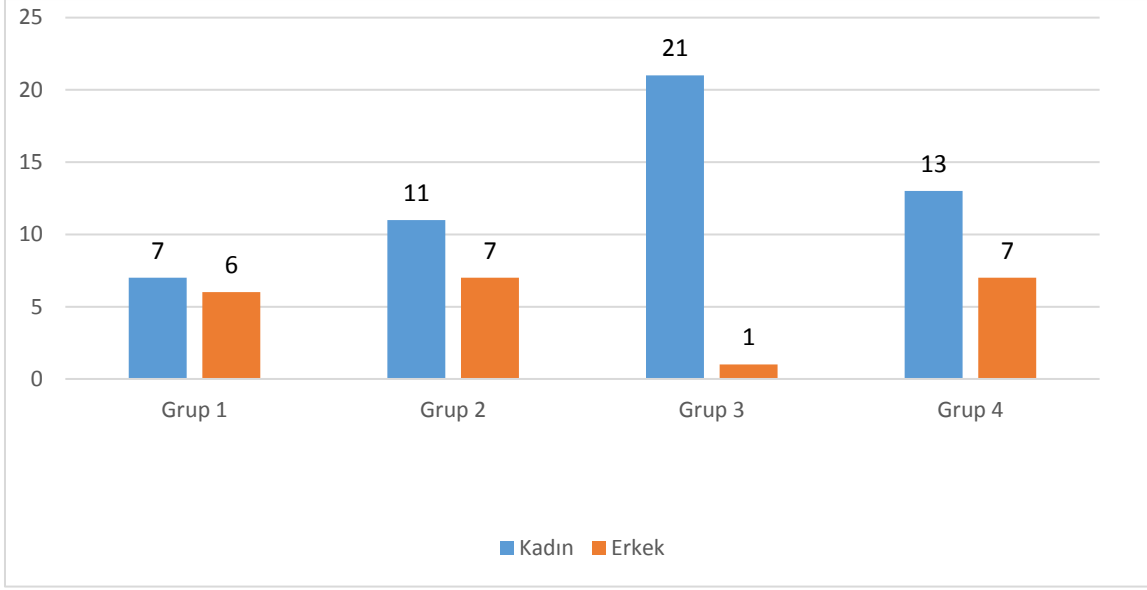
Çalışmaya Temmuz 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından Graves hastalığı tanısı ile izlenen 52 hasta dahil edildi. Bu hastaların 12'sinde (%23) aktif, 18'sinde (%34,6) ise inaktif tiroid orbitopatisi bulunmaktaydı. Yirmi iki Graves hastasında (%42,3) ise orbitopati bulgusu yoktu. Benzer yaş ve vücut kitle indeksine göre seçilen 20 kişilik sağlıklı gönüllülerden kontrol grubu oluşturuldu.

Aktif tiroid orbitopatisi olan 12 hastaya 6 hafta, haftada bir gün 500 mg, takip eden 6 hafta ise haftada bir gün 250 mg IV metilprednizolon verildi ve hastalardan tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında olmak üzere iki kez kan ve göz yaşı örnekleri alındı. İnaktif tiroid orbitopatisi hastalar, Graves hastalarından birer kez kan ve göz yaşı örneği alındı. Sağlıklı kontrollerden ise birer kez kan örneği alındı. Aktif tiroid orbitopatisi hastaların düzenli olarak takibe gelememeleri, şehir dışında yaşamaları ve pandemi şartları gibi sebeplerle 12 hastadan sadece 5 hastanın kontrol örnekleri alınabildi. İnaktif tiroid orbitopatisi ve Graves hastalarında kuru göz olması nedeni ile bazı hastalardan göz yaşı alınamadı.

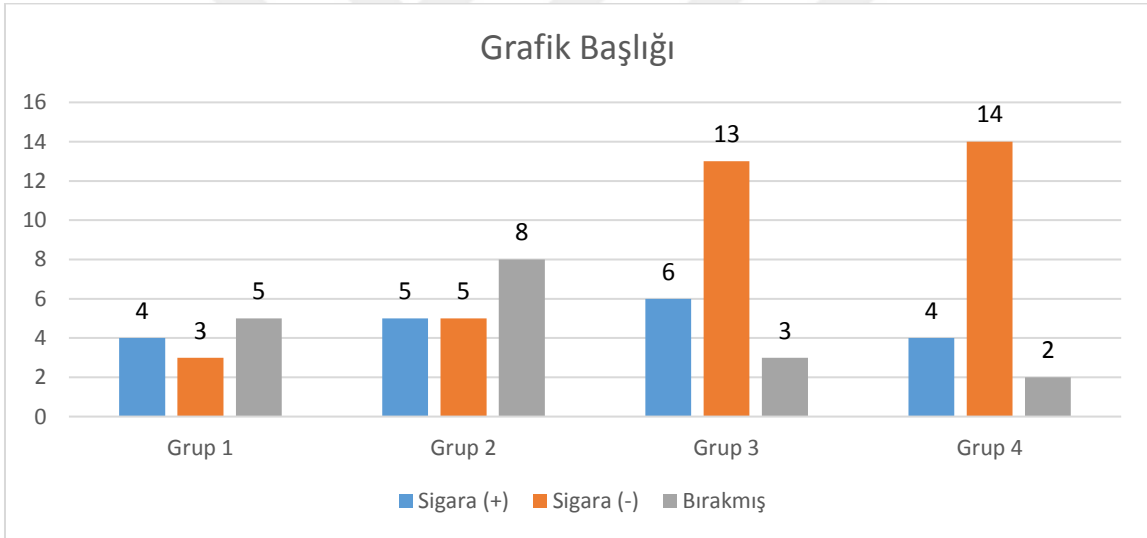
Çalışma grubunun 52'si (%72,2) kadın, 20'si (%27,8) erkek idi. Hasta gruplarının ve sağlıklı kontrollerin kadın-erkek dağılımı tablo 8 ve şekil 1'de gösterilmiştir. Grup 1'in yaş ortalaması $50,4 \pm 11,7$, grup 2'nin $51,2 \pm 13,9$, grup 3'ün $43,6 \pm 10,8$ ve grup 4'ün $42,5 \pm 8,8$ olup gruplar arasında fark yoktu. Grup 1'de dört (%33,3), grup 2'de beş (%27,7), grup 3'te altı (%27,2), grup 4'te dört (%20) kişi aktif olarak sigara içmekteydi (Tablo 8 ve Şekil 2).

Tablo 8.Gruplara göre demografik verilerin dağılımı

	Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:18)	Grup 3 (n:22)	Grup 4 Kontrol(n:20)
Yaş (yıl)	50,42±11,7	51,17±13,9	43,64±10,8	42,5±8,8
Cinsiyet (n;%)	K: 7 (%58,3) E: 5 (%41,6)	K:11(%61,1) E: 7 (%38,8)	K:21(%95,4) E: 1 (%4,5)	K:13(%65) E: 7(%35)
Kilo(kg)	78,4 (50-116)	74,6 (53-95)	68,7 (50-100)	75,9 (51-94)
Sigara (n)				
İçiyor	4	5	6	4
İçmemiş	3	5	13	14
Bırakmış	5	8	3	2
Tiroid fonksiyon durumu				
Subklinik				
hipertiroid	4	1	1	-
Ötiroid	4	11	14	-
Hipertiroid	3	1	3	-
Hipotiroid	-	3	1	-



Şekil 1. Cinsiyete göre grupların dağılımı

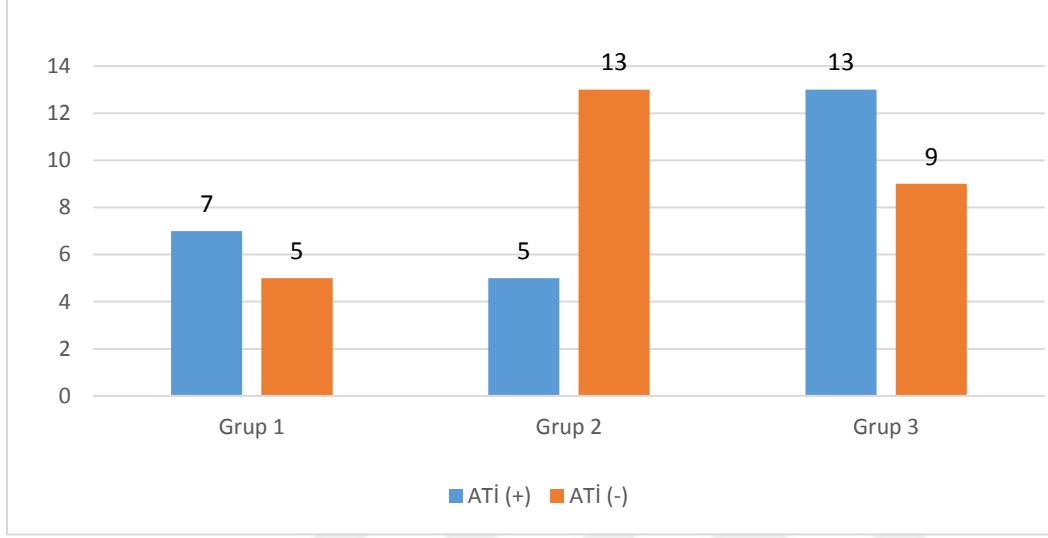


Şekil 2. Grupların sigara içme durumuna göre dağılımı

Grup 1'deki hastaların dördü (%36,3) subklinik hipertiroid, dördü (%36,3) örtiroid, üçü hipertiroid (%27,2) hipertiroid idi. Grup 2'deki hastaların biri (%6,2) subklinik hipertiroid, 11'i (%68,7) örtiroid, biri hipertiroid (%6,2), üçü (18,7) hipotiroid idi. Grup 3'teki hastaların biri (%5,2) subklinik hipertiroid, 14'ü örtiroid (%73,6), üçü hipertiroid (%15,7) ve biri (%5,2) hipotiroid idi (Tablo 8).

Hasta grubunda, antitiroid ilaç alan hasta sayıları; grup 1'de dört (%33,3), grup 2'de beş (%27,7), grup 3'te 13 (%59) idi (Tablo 9, Şekil 3). Grup 1'de beş (%41,7), grup 2'de 15

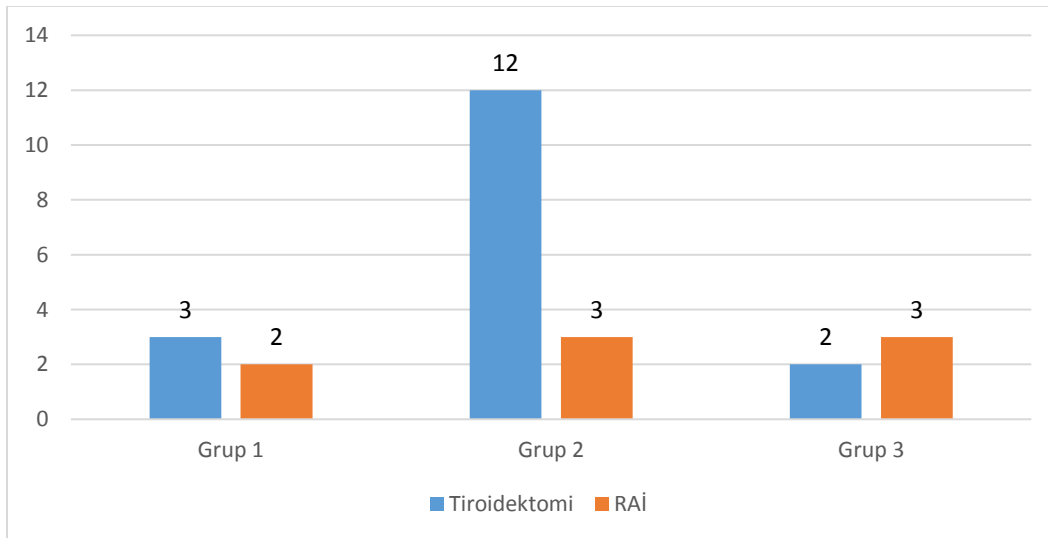
(%83,3), grup 3'te beş (%22,7) hastaya takip süresince ablatif bir tedavi uygulanmıştı (Tablo 10, Şekil 4). Tiroidektomi olanların sayısı grup 1'de üç (%25), grup 2'de 12 (%66,7), grup 3'te iki (%9) kişiydi. RAI tedavisi alanların sayısı, grup 1'de iki (%16,7), grup 2'de üç (%16,7), grup 3'te üç (%13,6) kişiydi.



Şekil 3. Grupların antitiroid kullanımına göre dağılımı

Tablo 9. Grupların antitiroid kullanımına göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
ATİ (+)	7	5	13
ATİ (-)	5	13	9



Şekil 4. Grupların uygulanan ablatif tedaviye göre dağılımı

Tablo 10.Grupların uygulanan ablatif tedaviye göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Tiroidektomi	3	12	2
RAİ	2	3	3

Aktif orbitopatili hastaların KAS ve VISA skorları inaktif orbitopatili hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. KAS skorları sırası ile $3,8 \pm 1,5$ (2-7) ve $1,3 \pm 0,7$ (0-2); $p=0.001$, VISA skorları ise sırasıyla $5,2 \pm 1,9$ (2-8) ve $1,6 \pm 1,1$ (0-3) idi ($p=0.006$).

Grup 1'deki hastaların 3 aylık IV metilprednizolon tedavisi öncesinde hesaplanan KAS ve VISA skorları tedavi sonrasında azalmıştı. Ancak bu azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark değildi (sırasıyla $p=0.144$ ve $p=0.056$).

Grup 1 ve grup 2 arasında sağ ve sol göz Hertel ölçümleri arasında fark saptanmadı ($p=0.673$ ve $p=0.712$). Grup 1'deki hastaların da tedavi öncesi ve sonrasında yapılan sağ ve sol göz Hertel ölçümleri arasında fark saptanmadı ($p=0.357$ ve $p=1.000$).

Yaş ortalaması açısından yapılan grup kıyaslamasında grup 2 ($51,2 \pm 14,0$) ile grup 4 ($43,8 \pm 8,8$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.029$). Yaş ortalaması açısından diğer grup kıyaslamalarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sigara tüketim miktarı ve TRAK düzeyleri açısından grup kıyaslamalarında anlamlı fark yoktu. Sigara içme durumu ile ölçülen laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aktif tiroid orbitopatili hastalarla ($0,0316 \pm 0,0252$ pg/ml) inaktif tiroid orbitopatili hastaların ($0,0124 \pm 0,0041$ pg/ml) serum IL-1 β seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). IL-1 β ölçümleri aktif TO ($0,0316 \pm 0,0252$ pg/ml) ve Graves hastaları ($0,0147 \pm 0,0212$ pg/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.012$). İnaktif TO ($0,0124 \pm 0,0041$ pg/ml) ve Graves hastaları ($0,0147 \pm 0,0212$ pg/ml) arasında da IL-1 β ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.031$). (Tablo 11 ve 12).

Pulse steroid verilen hastaların başlangıç ($0,0456 \pm 0,03112$ pg/ml) ve 3 ay sonraki ($0,0110 \pm 0,0013$ pg/ml) IL-1 β konsantrasyonları arasında fark olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,080$) (Tablo 13)

Pulse steroid verilen hastaların başlangıç ve 3 ay sonraki serum IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α , lipokalin-2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Pulse steroid verilen hastaların başlangıç ve 3 ay sonraki göz yaşı 8-OHdG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p=1.000$).

Aktif tiroid orbitopati hastalarının başlangıç ($5510,33\pm7037,06$ ng/ml) ve 3 aylık sonraki göz yaşı ($2975,20\pm4595,46$ ng/ml) lipokalin-2 ölçümleri arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p=0.180$).

Aktif TO ile inaktif TO hastalarının serum IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α , lipokalin 2 seviyeleri ve göz yaşı lipokalin-2 ve 8-OHdG seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Aktif TO hastalarının tedavi öncesi serum IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α , lipokalin 2 konsantrasyonları Graves hastalarınınki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aktif TO hastalarının başlangıç göz yaşı LCN2 konsantrasyonu ($5510,33\pm7037,06$ ng/ml) ile Graves hastalarının göz yaşı LCN2 konsantrasyonu ($1171,17\pm530,77$ ng/ml) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.025$). Ancak göz yaşı 8-OHdG konsantrasyonları bu gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.398$).

Aktif TO hastalarının başlangıç ve sağlıklı kontrol grubu hastalarının serum IL-1 β , IL-8, PDGF-AA, TNF- α , LCN2 ölçümleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Aktif TO hastalarının başlangıç ($586,45\pm232,01$ pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubu hastalarının ($407,20\pm174,99$ pg/ml) serum PDGF-BB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.029$).

İnaktif TO ve Graves hastalarının serum IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α , lipokalin-2 konsantrasyonları ve göz yaşı 8-OHdG ve LCN2 konsantrasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İnaktif TO ve sağlıklı kontrol grubu hastalarının serum IL-1 β , IL-8, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF- α , lipokalin 2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Grupların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:18)	Grup 3 (n:22)	Grup 4 (n:20)
KAS	3,8±1,5(2-7)	1,3±0,7 (0-2)	-	-
VISA	5,2± 1,9 (2-8)	1,6± 1,1 (0-3)	-	-
sT3 (pmol/L)	6,0±1,9	5,8±5,3	6,7±3,5	-
sT4 (pmol/L)	17±6,4	15,8±4,4	17,3±6,8	-
TSH (mIU/L)	1,1±1,5	5,0±8,0	1,9±2,5	-
IL-1 β(pg/ml)	0,0316±0,0252 ^{a,b}	0,0124±0,0041 ^d	0,0147±0,0212	0,0146±0,0065
IL-8(pg/ml)	4,4±8,3	2,4±2,8	3,0±2,6	2,2±2,8
TNF-α(pg/ml)	2,90±7,57	0,45±0,39	5,26±11,47	1,40±2,13
Serum Lipokalin-2 (ng/ml)	185,2±69,9	145,6±45,0	142,2±37,0	179,2±98,3
PDGF-AA(pg/ml)	2297,6±453,2	2228,2±681,0	2441,5±404,7	2383,3±429,3
PDGF-BB(pg/ml)	586,5±232,0 ^c	674,9±529,8	515,8±371,9	407,0±175,0
Göz yaşı Lipokalin-2 (ng/ml)	5510,3±7037,1 ^b	2975,2±4595,5	1171,2±530,8	-
8-OHdG(ng/ml)	52,0±39,2	67,7±39,3	69,8±38,3	-

^a Grup 1 ve 2 karşılaştırılması, $p<0,05$, ^b Grup 1 ve 3 karşılaştırılması, $p<0,05$, ^c Grup 1 ve sağlıklı kontrolün karşılaştırılması, $p<0,05$, ^d Grup 2 ve 3 karşılaştırılması, $p<0,05$.

Tablo 12. Glukokortikoid tedavi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
VISA	5,2±2,2 (2-8)	2,6±1,3 (1-4)	p=0.056
KAS	4,2±2,2 (2-7)	2±0,8 (1-3)	p>0,05
Hertel sol	21,6±5,4	20,8±5,4	p>0,05
Hertel sağ	22,6±3,1	23,8±4,6	p>0,05
TRAK kat	140,7±133,0	78,8±91,8	p>0,05
IL-1 β(pg/ml)	0,0456±0,03112	0,0110±0,0013	p>0,05
IL-8(pg/ml)	7,1±1,3	8,2±14,3	p>0,05
TNF-α(pg/ml)	4,98±10,84	5,07±10,55	p>0,05
Serum Lipokalin-2 (ng/ml)	173,9±81,3	138,6±44,1	p>0,05
PDGF-AA(pg/ml)	1470,1±134,7	1640,2±1166,6	p>0,05
PDGF-BB(pg/ml)	593,0±164,0	599,7±149,8	p>0,05
Göz yaşı Lipokalin-2 (ng/ml)	10805±12299,4	5390,7±3202,1	p>0,05
8-OHdG(ng/ml)	50,1±64,3	49,0±30,9	p>0,05

Bu tabloda sadece pulse steroid sonrası kontrol örneği alınan hastalar hesaba katılmıştır.

Aktif TO tanılı hastaların MR ölçümleri ve Hertel ölçümleri tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13.Aktif tiroid orbitopatili hastaların klinik ve radyolojik verileri

		Sağ	Sol
Rektus lateralis	Boy	32,1±3,9	30,7±2,7
	En	5,5±1,0	4,4±1,4
Rektus medialis	Boy	31,9±3,3	30,1±3,8
	En	6,2±2,5	5,5±2,2
Rektus superior	Boy	23,8±2,0	20,9 ±3,5
	En	11,2±4,6	11,1±2,9
Lakrimal gland	Boy	13,9±2,6	14,4±3,4
	En	5,7±1,2	6,0±1,4
	Alan	79,9±23,6	88,9±32,0
Hertel		21,4±5,3	22,4±3,5
Proptoz		22,1±3,0	20,7±3,5

MR ölçümleri aksiyal kesitte yapılmıştır, uzunluk ölçümleri mm, alan ölçümleri mm² cinsinden verilmiştir.

Çalışmada ölçülen laboratuvar ve klinik parametrelerin birbirleriyle ve demografik verilerle korelasyonları incelendi (Tablo 14).

Tüm gruplar birlikte analiz edildiğinde, yaş ile sigara tüketim miktarı (paket/yıl) ($r=0,422$; $p=0,008$) arasında zayıf düzeyde, IL-8 ($r=0,308$; $p=0,009$) ve göz yaşı LCN2 ($r=0,377$; $p=0,048$) seviyesi arasında zayıf düzeyde, PDGF-BB ($r=0,608$; $p<0,001$) ve TNF- α ($r=0,667$; $p=0,035$) arasında güçlü düzeyde, tedavi sonrası bakılan serum LCN2 seviyesi ($r=0,900$; $p<0,001$) arasında çok güçlü düzeyde pozitif korelasyon görüldü.

Aktif tiroid orbitopatili hastaların (grup 1), yaş ile göz yaşı 8-OHdG ($r=-0,757$; $p=0,049$) düzeyleri arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon saptanır iken serum LCN2 düzeyleri ($r=0,900$; $p=0,037$) arasında çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. Grup 2'de yaş ile PDGF-BB ($r=0,726$; $p=0,001$), IL-8 ($r=0,486$; $p=0,041$) pozitif olarak korole idi. Yaş ile PDGF-BB ($r=0,511$; $p=0,015$) arasındaki pozitif korelasyon grup 3'te de vardı.

Tüm grup analizinde, tedavi öncesinde ölçülen klinik aktivite skoru ile IL-1 β ($r=0,443$; $p=0,05$) arasında orta düzeyde, KAS ile serum LCN2 ($r=0,504$; $p=0,024$) arasında orta düzeyde, KAS ile VISA ($r=0,849$; $p=0,001$) arasında çok güçlü düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Grup 1'in tedavi öncesi ölçülen KAS ile TNF- α düzeyi ($r=-0,674$; $p=0,047$) arasında negatif yönde güçlü bir ilişki görüldü. Klinik aktivite skoru ile IL-1 β ($r=0,673$; $p=0,033$) düzeyleri arasında ise güçlü düzeyde pozitif korelasyon görüldü. Grup 2'nin KAS ile sol göz Hertel ölçümleri ($r=0,894$; $p=0,041$) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon görüldü.

Grup 1'in tedavi sonrası bakılan KAS ile VISA skorları ($r=0,723$; $p=0,028$) arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki görülürken, tedavi sonrası bakılan KAS ile tedavi öncesi bakılan serum LCN2 düzeyleri ($r=-0,949$; $p=0,014$) arasında negatif yönde çok güçlü bir korelasyon görüldü.

Sigara tüketim miktarı (paket/yıl) ile tüm grup analizinde serum LCN2 ($r=0,346$; $p=0,043$) ve PDGF-BB düzeyleri ($r=0,400$; $p=0,017$) pozitif korelasyon göstermekteydi. Grup 2 verileri tek başına incelendiğinde ise sigara tüketim miktarı (paket/yıl) ile IL-8 ($r=0,601$; $p=0,030$) ve PDGF-BB ($r=0,701$; $p=0,008$) arasında pozitif korelasyon, göz yaşı 8-OHdG ($r=-0,900$; $p=0,037$) arasında ise negatif yönde korelasyon saptandı.

Tüm grup analizinde serum IL-8 konsantrasyonu ile PDGF-AA ($r=0,280$; $p=0,818$) ve PDGF-BB ($r=0,477$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Aynı yönde, güçlü korelasyon inaktif orbitopatili hasta grubunda da saptandı. Grup 4'te de IL-8 ile PDGF-BB ($r=0,472$; $p=0,036$) düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon vardı.

Sadece grup 1 verileri incelendiğinde serum TNF- α ile IL-8 ($r=0,717$; $p=0,020$) ve serum IL-8 ile göz yaşı 8-OHdG ($r=0,786$; $p=0,036$) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptandı.

Grup 1 analizinde, serum LCN2 ile PDGF-AA ($r=0,900$; $p=0,037$) arasında pozitif yönde çok güçlü bir ilişki saptandı.

Tüm grup analizinde, göz yaşı LCN2 ile serum PDGF-BB düzeyleri ($r=0,420$; $p=0,026$) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı. Grup 1 analizinde ise göz yaşı LCN2 ile göz yaşı 8-OHdG ($r=-0,829$; $p=0,042$) konsantrasyonu arasında negatif, MR aksiyal kesitinde sağ lakrimal gland alanı arasında ise pozitif bir korelasyon ($r=0,943$; $p=0,005$) saptandı. Grup 2'de ise göz yaşı LCN2 ile serum TNF- α ($r=0,812$; $p=0,005$) konsantrasyonu arasında çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı.

İnaktif orbitopatili hastalardan oluşan grup 2'de göz yaşı 8-OHdG ile serum PDGF-AA ($r=-0,736$; $p=0,037$) düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulundu. Serum PDGF-BB

ile PDGF-AA düzeyleri ($r=0,496$; $p=0,036$) pozitif olarak körele idi. PDGF-BB ile TRAK düzeyleri ($r=0,786$; $p=0,036$) arasında güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı.



Tüm grup			Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
r	p		r	p	r	p	r	p	r	p
Serum LCN2**										
		PDGF-BB	0,900	0,037						
		Yaş	0,900	0,037						
Göz yaşı LCN2 (GY.LCN2)										
Yaş	0,377	0,048	8-OHdG	-0,829	0,042					
PDGF-BB	0,420	0,026	RALG alan	0,943	0,005					
8-OHdG										
VISA-2	0,975	0,005	IL-8	-0,786	0,036	Paket/yıl	-0,900	0,037		
			GY.LCN2	-0,829	0,042	PDGF-AA	-0,736	0,037		
			LKLG alan	-0,821	0,042					
PDGF-AA										
IL-8	0,280	0,818	Serum LCN2	0,900	0,037	IL-8	0,606	0,008		
						8-OHdG	0,738	0,037		
						PDGF-BB	0,496	0,036		
PDGF-BB										
Serum LCN2**	0,900	0,037				TRAK kat	0,786	0,036		
GY.LCN2	0,420	0,026				IL-8	0,796	<0,001	IL-8	0,472 0,036
TNF-α										
		KAS-1	-0,674	0,047	GY.LCN2	0,812	0,005			
		IL-8	0,717	0,020						
		IL-8**	0,900	0,037						

Tabloda ** olan sonuçlar, pulse steroid tedavisi sonrası alınan örnekleri göstermektedir. (Tedavi öncesi KAS= KAS-1),(Tedavi sonrası KAS=KAS-2),(Tedavi öncesi VISA=VISA-1), (Tedavi sonrası VISA=VISA-2), (Sol göz koronal MR kesitindeki lakrimal gland=LKLG), (Sağ aksiyal MR kesitindeki lakrimal gland=RALG).

5. TARTIŞMA

Tiroid orbitopatisinin prognozunun ve uygulanan tedavilere vereceği yanıtın tayin edilmesinde yeni biyobelirteçlerin bulunması amacıyla planladığımız çalışmamızın temel bulguları şu şekilde idi.

- a) Serum IL-1 β konsantrasyonu aktif tiroid orbitopatili hastalarda inaktif orbitopatili hastalardan ve oftalmopatisi olmayan, remisyonadaki Graves hastalarından anlamlı olarak daha yüksekti. İnaktif orbitopatili hastaların serum IL-1 β konsantrasyonu da Graves hastalarından yüksekti. Glukokortikoid uygulanan aktif tiroid orbitopatili hastalarda tedavi sonrası IL-1 β konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Aktif tiroid orbitopatili hastalarda tedavi öncesi serum IL-1 β konsantrasyonu ile KAS pozitif korelasyon göstermekteydi.
- b) Göz yaşı LCN2 konsantrasyonu aktif tiroid orbitopatili hastalarda remisyonadaki Graves hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ve steroid tedavisi sonrasında başlangıca göre %50 oranında azalma göstermekteydi. Aktif orbitopatili hastalarda göz yaşı LCN2 konsantrasyonu ile göz yaşı 8-OHdG konsantrasyonları ile güçlü negatif, aksiyal MR kesitindeki sağ göz lakrimal gland alanı ile güçlü pozitif korelasyon saptandı.
- c) Serum LCN2 konsantrasyonu ise gruplar arasında farklı bulunmaz iken, aktif tiroid orbitopatili hasta grubunda başlangıçtaki serum LCN2 konsantrasyonu ile glukokortikoid tedavisi sonrası değerlendirilen klinik aktivite skoru ile arasında güçlü negatif korelasyon saptandı.
- d) Göz yaşı 8-OHdG konsantrasyonları aktif ve inaktif tiroid orbitopatisi olanlar ve orbitopatisi olmayan Graves hastalarında farklı değildi.
- e) Serum IL-8, TNF- α , PDGF-AA ve PDGF-BB konsantrasyonları gruplar arasında anlamlı fark göstermedi.

İnterlökin-1 β , orbital fibroblastlar üzerinde prostoglandin E2 sentezini indükler (145). Tiroid orbitopatisinin aktif ve inaktif dönemleri arasında bağ doku yapımı ve fibrozis aşamalarında önemli rolü olan doku metalloproteinaz-1 inhibitörü (TIMP-1) seviyesi, IL-1 β tedavisi ile orbital fibroblastlarda artmaktadır (146). IL-1 β uygulandığında, tiroid orbitopatisi olan hastaların orbital fibroblastlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak fazla IL-8 sentezi olmaktadır (147). IL-1 β uygulaması sonrası orbital fibroblastlarda IL-8'in yanında

monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) seviyesi de artmaktadır (148, 149). Hem dekzametazon hem de siklosporin A, MCP-1'i azaltırken, IL-8 seviyesi siklosporin A tedavisi ile artış göstermektedir (148). İnterlökin-1' in tiroid orbitopatisi hastalarının orbital fibroblastlarında yol açtığı glikozaminoglikan üretimi, IL-1 reseptör antagonisti ve solubl IL-1 reseptörü tarafından konsantrasyon bağımlı olarak inhibe edilmiştir (150).

Daha önce yapılan çalışmalarda aktif TO hastalarının, inaktif hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla hem serum, hem de göz yaşı örneklerinde IL-1 β seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada orbitopatili hastaların göz yaşı IL-1 β ve IL-17 seviyeleri ile aksiyal MR lakrimal gland alanları arasında pozitif korelasyon görülmüştür(211). Sitokinlerin hastalığın aktivitesi için önemli belirteçler olduğu ve yüksek IL-1 β , IL-6 ve IL-17 konsantrasyonlarının aktif hastalığa işaret ettiği bildirilmiştir(212).Bizim çalışmamızda da IL-1 β ile ilgili sonuçlar aktif tiroid orbitopatili hastalarda en yüksek konsantrasyonda bulunmuş ve klinik aktivite skoru ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Glukokortikoid tedavisi sonrasında da istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azalma göstermiştir. Glukokortikoid tedavisi sonrası ölçülen IL-1 β konsantrasyonu ile IL-8 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Serum IL-8 seviyelerinin Graves hastalarında, sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak tedavi edilmiş tiroid orbitopatili hastalar ile sağlıklı kontroller arasında IL-8 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tiroid orbitopatili hastalar ve Graves hastalarında IL-8 geninde rs2227306 polimorfizmi saptanmıştır (157). Bir başka çalışmada ise, tirotoksikoz ile ilişkili IL-8 yüksekliği görülmüş, ötiroidi sağlandıktan sonra Graves hastaları ile kontroller arasında IL-8 seviyesi açısından fark saptanmamıştır (158).

Çok yeni yayınlanan bir çalışmada aktif tiroid orbitopatili 15 hastanın başlangıç ve 12 haftalık IVMP tedavisi sonrası alınan göz yaşı örneklerinde ölçülen IL-1 β , IL-8 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Aktif TO'li hastaların başlangıç örnekleri ile sağlıklı kontroller arasında da IL-1 β , IL-8 ve TNF- α düzeyi yönünden anlamlı fark saptanmıştır(213). Bizim çalışmamızda IL-8 konsantrasyonları açısından gruplar arasında ve steroid tedavisi sonrasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Göz yaşı LCN2 konsantrasyonu aktif tiroid orbitopatili hastalarda ve remisyonadaki Graves hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ve steroid tedavisi sonrasında başlangıca göre %50 oranında azalma göstermekteydi. Serum LCN2 konsantrasyonu ise gruplar arasında farklı değildi.

Lipokalin-2 akut ve kronik inflamasyonda artan bir adipokindir. Bugüne kadar göz sağlığında LCN2' nin rolünü araştıran çalışmaların çoğunda intraoküler inflamasyon, çok az çalışmada ise optik sinir bozukluklarındaki rolü çalışılmıştır. Hayvan modellerinde optik sinir basısında ganglion hücrelerinde LCN2 ekspresyonunun 80 kattan fazla arttığı, ayrıca optik nörit progresyonunda inflamasyonu düzenlediği gösterilmiştir(214).

Lipokalin-2 normal şartlarda vücut sıvılarında oldukça düşük miktardadır, ancak inflamasyon varlığında protein yapıda olan bu moleköl uyarılır ve ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşır. Retinal dejeneratif hastalıklarda aktif immün hücrelerden LCN2 yapımının arttığı ve damar duvarına göç ederek LCN2' nin kanda da artmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Bu bulguya dayanarak LCN2' nin retinal dejeneratif hastalık patogeneğinde rol aldığını, aynı zamanda da hastalığın erken evrede tanınması ve progresyonu hakkında da bilgi sunabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca LCN2' nin sitokin ve kemokin yapımını düzenleyerek, hücre canlılığını koruyarak, antioksidan enzimler aracılığı ile apoptozu zayıflatarak, retinayı inflamasyonun tetiklediği dejenerasyona karşı koruyabileceği öne sürülmüştür(172).

Bilgilerimize göre tiroid orbitopatisinde göz yaşında LCN2 konsantrasyonunu ölçen başka bir çalışma bildirilmemiştir. Çalışmamızın bu yönü ile önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Aktif orbitopatili hastalarda, göz yaşı LCN2 konsantrasyonu ile göz yaşı 8-OHdG konsantrasyonları arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Ayrıca başlangıçtaki serum LCN2 konsantrasyonu ile glukokortikoid tedavi sonrası değerlendirilen klinik aktivite skoru ile arasında da güçlü negatif korelasyon saptandı. Bu bulgular LCN2' nin oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği ve koruyucu etkisi ile ilişkili olabilir.

Üriner 8-OHdG' in aktif tiroid orbitopatili hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve sistemik glukokortikoid tedavisi sonrası klinik aktivite skoru ve oftalmopati indeksinde iyileşme ile birlikte 8-OHdG konsantrasyonlarında anlamlı olarak düşüş sağlandığı bildirilmiştir. İki hastada tedavi sonrası 8-OHdG konsantrasyonlarının halen yüksek kaldığı ve bu hastalarda aktif tiroid orbitopatisinin tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir (215). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu dışında diğer tüm gruplarda göz yaşında 8-OHdG konsantrasyonları ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca pulse glukokortikoid tedavisinden sonra da anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda oksidatif DNA hasarının ölçülebilir en önemli ölçütü olarak kabul edilen 8-OHdG' nin göz yaşında ölçümü

ile klinik ile uyumlu bir sonuç alınamamıştır. Bu durum, aktif orbitopati grubunda daha fazla antioksidan (selenyum) kullanılması ile ilişkili olabilir(117, 118).

İlk kez Haworth KM ve ark. DNA oksidasyonunu değerlendirmek üzere göz yaşında 8OHdG ekspresyonunu ELISA yöntemi ile ölçmüşlerdir. Lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için de heksanoil lizin (HEL) ekspresyonunu ölçmüşlerdir. Elli gönüllüde yürüttükleri çalışmada HEL ve 8-OHdG ekspresyon ölçümlerinin tekrarlanabilir ve uygulanabilir olduğunu göstermişlerdir. Ortalama $\pm$ SS değerlerinin sırası ile 17368,02 $\pm$ 9878,42 nmol/L ve 66,13 $\pm$ 19,99 ng/mL olarak bulmuşlardır. Univaryate lineer regresyon analizinde göz yaşı 8-OHdG ekspresyonu ve bahar aylarına örnek toplanmış olması göz yaşında HEL ekspresyonunun artması ile ilişkili bulunmuştur. Artmış HEL ekspresyonu da 8OHdG ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yazar, elde ettikleri bulgulara dayanarak mevsimsel olarak sıcaklığın değişmesi ve diğer faktörlerin göz yaşında lipid peroksidasyonunu etkilediğini ve insanda okuler alanda lipid hasarının DNA hasarı ile birlikte meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir(216). Bu çalışma için yazılan bir editöre mektupta göz yaşı örneğinin alınması sırasında konjonktival hücrelerin mümkün olduğunda sıvıya karışmamasının önemli olduğunu, çünkü bu hasarlı hücrelerin DNA oksidasyonunu etkileyebileceğini, ayrıca kuru göz varlığında nukleaz aktivitesinin azalması ile ekstraselüler DNA' nın artabileceği, ve bunun sonuçları etkileyebileceği şeklinde bir yorum yazmışlardır(217).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz göz yaşı 8-OHdG konsantrasyonları, Haworth KM ve ark. elde ettikleri ile benzer düzeylerde idi ancak aktif ve inaktif tiroid orbitopatisi olanlar ve orbitopatisi olmayan Graves hastaları arasında bir fark bulunmadı.

Choi W ve ark. 35 aktif, 27 GO' li hasta ve 25 sağlıklı kontrolden elde ettikleri göz yaşı örneklerinden oksidatif streç belirteçlerinden 8-OHdG and MDA ölçmüşler ve klinik aktivite skoru ile ilişkilerini incelemişlerdir. En yüksek değerler aktif GO' li hasta grubunda bulunmakla birlikte aktif ve inaktif GO' li hastalarda sağlıklı kontrole göre anlamlı yükseklik saptamışlardır. Klinik aktivite skoru ile de göz yaşı 8-OHdG değerleri korelasyon göstermiştir(218).

Göz yaşı non-invaziv bir yöntem olması, tekrarlanabilirliği nedeni ile önemli bir vücut sıvısıdır. Ancak göz yaşının elde edilme tekniği, güneş maruziyeti, kuru gözün eşlik edip etmemesi, kullanılan topikal ilaçlar, suni göz yaşı kullanıp kullanmama, tiroid orbitopatisi sırasında göz açıklığına bağlı epitelyal hasarın olup olmaması gibi pek çok faktör

DNA hasarını etkileyebilir ve sonuçlarımızın hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmasını açıklayabilir.

Tiroid orbitopatisinde PDGF-BB' nin patogenetik rolü, fibroblastlar üzerindeki etkisi ve reseptör düzeyinde inhibisyon ile bu etkilerin geri dönmesi nedeniyle bilinmektedir (131). Ayrıca PDGF-BB'nin orbital fibroblastlar üzerinde TSHR düzeyini artırması da bir diğer mekanizma olarak kabul edilmektedir (219). PDGF-BB ayrıca orbital fibroblastlar üzerinde hem TO'lu hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde IL-8 artışını indüklemiş, ancak IL-1 β veya TNF- α üretimi üzerine etkisi olmamıştır (220). PDGF-BB'nin orbital fibroblastları uyarmada daha potent olduğu birkaç mekanizmayla ortaya konmuştur (127-129). Çalışmamızda aktif tiroid orbitopatisi hastaları ile sağlıklı kontroller arasında PDGF-BB düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

Ayrıca tüm grupların analizinde serum PDGF-BB ile göz yaşı LCN2 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Göz yaşı LCN2 düzeyi aktif hastalıkta daha yüksek olduğundan, serum PDGF-BB de oküler inflamasyonun indirekt bir göstergesi olabilir.

İnaktif orbitopatili hastalarda serum PDGF-BB ile TRAK düzeyi arasında anlamlı güçlü bir korelasyon bulundu, ancak aktif orbitopatide veya Graves hastalarında aynı korelasyon görülmedi. Bu durum daha uzun süreli orbitopati ve daha uzun süreli orbital TSHR ekspresyonu ile ilişkili olabilir(219).

Yaşlı hücrelerde, hasarlı dokuda yara iyileşmesinin myofibroblastlar aracılığıyla PDGF-AA salgılanarak olduğu gösterilmiştir (221).

Çalışmamızda gruplar arası PDGF-AA düzeyi açısından fark bulunmadı. İnaktif orbitopatili hastaların göz yaşı 8-OHdG seviyeleri ile serum PDGF-AA düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulundu. Ancak aktif tiroid orbitopatili hastalarda böyle bir ilişki bulunmadı. Selenyum kullanım durumunun gruplar arasında farklı olması buna sebep olmuş olabilir.

Tiroid orbitopatisi hastalarının ekstraoküler kaslarında Th1 sitokinlerinin baskın olduğu ve ekstraoküler kas genişlemesinin TNF- α ile korele olduğu görülmüştür. Orbital yağlı dokuda ise hastalar arasında heterojen bir sitokin profili göstermiştir (222). Başka bir çalışmada ise aktif ve inaktif tiroid orbitopatili hastaların orbital dokuları incelendiğinde; TNF- α mRNA seviyeleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir(223). Çalışmamızda TNF- α düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Glukokortikoid tedavisi öncesinde ve sonrasında belirlenen klinik aktivite skoru ile VISA skorları kuvvetli pozitif korelasyon göstermekte idi. Kriter ve skarlama şekillerinde farklılıklar olmasına rağmen, bu iki sonucun korele olması beklenmekteydi.



6. SONUÇ

Tiroid orbitopatisinde biyobelirteçlerin klinik pratiğe girmesi henüz yeni bir konudur ve erken tanı, takip ve tedavinin monitorizasyonunda rutin pratikte kullanılabilecek biyobelirteçlerin bulunması önemli bir ilerleme sağlayacaktır. Ayrıca patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve bireyselleştirilmiş tedavilere ışık tutabilir. Göz yaşı lakrimal glandlardan salgınır, elektrolitler, nukleotidler, lipidler, metabolitler ve proteinler içerir. Ancak bu komponentler hasarlı çevre dokudan da salgınabilir veya pasif transport ile kandan da geçiş yapabilirler. Bu sebeple çevresel etmenlerden, uyaranlardan, infeksiyon veya sistemik hastalıklardan etkilenebilir.

Tiroid orbitopatisinde göz yaşı bugüne dek çok sınırlı sayıda çalışmada kullanılmıştır, ancak non-invaziv, kolay bir yol ile elde edilebilmesi, örneğin hızlı toplanabilmesi, yeni tanısal yaklaşımlara, okuler ve sistemik hastalıkların anlaşılabilmesi ve tanısında yeni modellerin geliştirilmesine imkan tanıyabilmesi nedeni ile ilerleyen yıllarda göz yaşından bakılabilecek biyobelirteçler çok daha önem kazanabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Ross, D.S., H.B. Burch, D.S. Cooper, M.C. Greenlee, P. Laurberg, A.L. Maia, et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.
2. Bartalena, L., L. Baldeschi, K. Boboridis, A. Eckstein, G.J. Kahaly, C. Marcocci, et al., *The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy*. Eur Thyroid J, 2016. **5**(1): p. 9-26.
3. Hussain, Y.S., J.C. Hookham, A. Allahabadia, and S.P. Balasubramanian, *Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data*. Endocrine, 2017. **56**(3): p. 568-578.
4. Paschke, R., N. Brückner, T. Eck, L. Schaaf, W. Back, and K.H. Usadel, *Regional stimulation of thyroid epithelial cells in Graves' disease by lymphocytic aggregates and plasma cells*. Acta Endocrinol (Copenh), 1991. **125**(5): p. 459-65.
5. Feig, C. and M.E. Peter, *How apoptosis got the immune system in shape*. Eur J Immunol, 2007. **37** Suppl 1: p. S61-70.
6. Davies, T., R. Mariani, and R. Latif, *The TSH receptor reveals itself*. J Clin Invest, 2002. **110**(2): p. 161-4.
7. Kleinau, G. and G. Krause, *Thyrotropin and homologous glycoprotein hormone receptors: structural and functional aspects of extracellular signaling mechanisms*. Endocr Rev, 2009. **30**(2): p. 133-51.
8. Rapoport, B., H.A. Aliesky, C.R. Chen, and S.M. McLachlan, *Evidence that TSH Receptor A-Subunit Multimers, Not Monomers, Drive Antibody Affinity Maturation in Graves' Disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(6): p. E871-5.
9. Cornelis, S., S. Uttenweiler-Joseph, V. Panneels, G. Vassart, and S. Costagliola, *Purification and characterization of a soluble bioactive amino-terminal extracellular domain of the human thyrotropin receptor*. Biochemistry, 2001. **40**(33): p. 9860-9.
10. Chazenbalk, G.D., K. Tanaka, Y. Nagayama, A. Kakinuma, J.C. Jaume, S.M. McLachlan, et al., *Evidence that the thyrotropin receptor ectodomain contains not one, but two, cleavage sites*. Endocrinology, 1997. **138**(7): p. 2893-9.
11. Rapoport, B., G.D. Chazenbalk, J.C. Jaume, and S.M. McLachlan, *The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies*. Endocr Rev, 1998. **19**(6): p. 673-716.
12. Nagayama, Y. and B. Rapoport, *Role of the carboxyl-terminal half of the extracellular domain of the human thyrotropin receptor in signal transduction*. Endocrinology, 1992. **131**(2): p. 548-52.
13. Sheikh, H., H. Yarwood, A. Ashworth, and C.M. Isacke, *Endo180, an endocytic recycling glycoprotein related to the macrophage mannose receptor is expressed on fibroblasts, endothelial cells and macrophages and functions as a lectin receptor*. J Cell Sci, 2000. **113** (Pt 6): p. 1021-32.
14. Chazenbalk, G.D., P.N. Pichurin, J. Guo, B. Rapoport, and S.M. McLachlan, *Interactions between the mannose receptor and thyroid autoantigens*. Clin Exp Immunol, 2005. **139**(2): p. 216-24.
15. Colobran, R., P. Armengol Mdel, R. Faner, M. Gartner, L.O. Tykocinski, A. Lucas, et al., *Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(17): p. 3415-23.
16. Stefan, M., C. Wei, A. Lombardi, C.W. Li, E.S. Concepcion, W.B. Inabnet, 3rd, et al., *Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014. **111**(34): p. 12562-12567.

17. Davies, T.F., T. Ando, R.Y. Lin, Y. Tomer, and R. Latif, *Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease*. J Clin Invest, 2005. **115**(8): p. 1972-83.
18. Ban, Y., T.F. Davies, D.A. Greenberg, E.S. Concepcion, R. Osman, T. Oashi, et al., *Arginine at position 74 of the HLA-DR beta1 chain is associated with Graves' disease*. Genes Immun, 2004. **5**(3): p. 203-8.
19. Lohr, J., B. Knoechel, and A.K. Abbas, *Regulatory T cells in the periphery*. Immunol Rev, 2006. **212**: p. 149-62.
20. Faure, G.C., D. Bensoussan-Lejzerowicz, M.C. Bene, V. Aubert, and J. Leclerc, *Coexpression of CD40 and class II antigen HLA-DR in Graves' disease thyroid epithelial cells*. Clin Immunol Immunopathol, 1997. **84**(2): p. 212-5.
21. Londei, M., J.R. Lamb, G.F. Bottazzo, and M. Feldmann, *Epithelial cells expressing aberrant MHC class II determinants can present antigen to cloned human T cells*. Nature, 1984. **312**(5995): p. 639-41.
22. Kimura, H. and T.F. Davies, *Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat. II. T cell clones interact with cloned wistar rat thyroid cells and provide direct evidence for autoantigen presentation by thyroid epithelial cells*. Clin Immunol Immunopathol, 1991. **58**(2): p. 195-206.
23. Shimojo, N., Y. Kohno, K. Yamaguchi, S. Kikuoka, A. Hoshioka, H. Niimi, et al., *Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(20): p. 11074-9.
24. Medici, M., E. Porcu, G. Pistis, A. Teumer, S.J. Brown, R.A. Jensen, et al., *Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease*. PLoS Genet, 2014. **10**(2): p. e1004123.
25. Burke, G., *The long-acting thyroid stimulator of Graves' disease*. Am J Med, 1968. **45**(3): p. 435-50.
26. Smith, B.R. and R. Hall, *Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease*. Lancet, 1974. **2**(7878): p. 427-31.
27. McKenzie, J.M. and M. Zakarija, *Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies*. Thyroid, 1992. **2**(2): p. 155-9.
28. Adams, D.D., F.N. Fastier, J.B. Howie, T.H. Kennedy, J.A. Kilpatrick, and R.D. Stewart, *Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector*. J Clin Endocrinol Metab, 1974. **39**(5): p. 826-32.
29. Smith, T.J. and L. Hegedus, *Graves' Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(16): p. 1552-1565.
30. Weetman, A.P., M.E. Yateman, P.A. Ealey, C.M. Black, C.B. Reimer, R.C. Williams, Jr., et al., *Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses*. J Clin Invest, 1990. **86**(3): p. 723-7.
31. Vassart, G. and J.E. Dumont, *The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth*. Endocr Rev, 1992. **13**(3): p. 596-611.
32. Kleinau, G., H. Jaeschke, C.L. Worth, S. Mueller, J. Gonzalez, R. Paschke, et al., *Principles and determinants of G-protein coupling by the rhodopsin-like thyrotropin receptor*. PLoS One, 2010. **5**(3): p. e9745.
33. Nagayama, Y., *Continuous versus discontinuous B-cell epitopes on thyroid-specific autoantigens--thyrotropin receptor and thyroid peroxidase*. Eur J Endocrinol, 1995. **132**(1): p. 9-11.
34. Vlase, H., P.N. Graves, R.P. Magnusson, and T.F. Davies, *Human autoantibodies to the thyrotropin receptor: recognition of linear, folded, and glycosylated recombinant extracellular domain*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(1): p. 46-53.
35. Nagayama, Y. and B. Rapoport, *Thyroid stimulatory autoantibodies in different patients with autoimmune thyroid disease do not all recognize the same components of the human thyrotropin receptor: selective role of receptor amino acids Ser25-Glu30*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(6): p. 1425-30.

36. Ando, T., R. Latif, S. Daniel, K. Eguchi, and T.F. Davies, *Dissecting linear and conformational epitopes on the native thyrotropin receptor*. *Endocrinology*, 2004. **145**(11): p. 5185-93.
37. Saito, T., T. Endo, A. Kawaguchi, M. Ikeda, M. Nakazato, T. Kogai, et al., *Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(10): p. 3331-6.
38. Barbesino, G. and Y. Tomer, *Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(6): p. 2247-55.
39. Smith, B.R., J. Bolton, S. Young, A. Collyer, A. Weeden, J. Bradbury, et al., *A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies*. *Thyroid*, 2004. **14**(10): p. 830-5.
40. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 2019.
41. Martin, A., A.E. Schwartz, E.W. Friedman, and T.F. Davies, *Successful production of intrathyroidal human T cell hybridomas: evidence for intact helper T cell function in Graves' disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. **69**(6): p. 1104-8.
42. Rapoport, B. and S.M. McLachlan, *Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(11): p. 4060-1.
43. Ruf, J., M. Ferrand, J.M. Durand-Gorde, and P. Carayon, *Immunopurification and characterization of thyroid autoantibodies with dual specificity for thyroglobulin and thyroperoxidase*. *Autoimmunity*, 1992. **11**(3): p. 179-88.
44. Ban, Y., T. Tozaki, T. Tobe, Y. Ban, E.M. Jacobson, E.S. Concepcion, et al., *The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts*. *J Autoimmun*, 2007. **28**(4): p. 201-7.
45. Davies, T.F., A. Martin, E.S. Concepcion, P. Graves, L. Cohen, and A. Ben-Nun, *Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T cells in autoimmune thyroid disease*. *N Engl J Med*, 1991. **325**(4): p. 238-44.
46. Davies, T.F., E.S. Concepcion, A. Ben-Nun, P.N. Graves, and G. Tarjan, *T-cell receptor V gene use in autoimmune thyroid disease: direct assessment by thyroid aspiration*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. **76**(3): p. 660-6.
47. Heufelder, A.E., B.E. Wenzel, and P.C. Scriba, *Antigen receptor variable region repertoires expressed by T cells infiltrating thyroid, retroorbital, and pretibial tissue in Graves' disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(10): p. 3733-9.
48. Martin, A., G. Barbesino, and T.F. Davies, *T-cell receptors and autoimmune thyroid disease--signposts for T-cell-antigen driven diseases*. *Int Rev Immunol*, 1999. **18**(1-2): p. 111-40.
49. Neufeld, D.S., M. Platzer, and T.F. Davies, *Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells*. *Endocrinology*, 1989. **124**(1): p. 543-5.
50. Khoury, E.L., L. Pereira, and F.S. Greenspan, *Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro. Evidence for a dual mechanism of induction*. *Am J Pathol*, 1991. **138**(5): p. 1209-23.
51. Kawakami, Y., N. Kuzuya, T. Watanabe, Y. Uchiyama, and K. Yamashita, *Induction of experimental thyroiditis in mice by recombinant interferon gamma administration*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990. **122**(1): p. 41-8.
52. Horwitz, M.S., L.M. Bradley, J. Harbertson, T. Krah, J. Lee, and N. Sarvetnick, *Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry*. *Nat Med*, 1998. **4**(7): p. 781-5.
53. Arata, N., T. Ando, P. Unger, and T.F. Davies, *By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse*. *Clin Immunol*, 2006. **121**(1): p. 108-17.
54. Coles, A.J., M. Wing, S. Smith, F. Coraddu, S. Greer, C. Taylor, et al., *Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis*. *Lancet*, 1999. **354**(9191): p. 1691-5.

55. Ward, D.L. and R.G. Bing-You, *Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations*. Endocr Pract, 2001. **7**(1): p. 52-8.
56. Gilbert, J.A., S.L. Kalled, J. Moorhead, D.M. Hess, P. Rennert, Z. Li, et al., *Treatment of autoimmune hyperthyroidism in a murine model of Graves' disease with tumor necrosis factor-family ligand inhibitors suggests a key role for B cell activating factor in disease pathology*. Endocrinology, 2006. **147**(10): p. 4561-8.
57. Salvi, M., G. Vannucchi, I. Campi, and P. Beck-Peccoz, *Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction?* Orbit, 2009. **28**(4): p. 251-5.
58. Bossowski, A., B. Czarnocka, K. Bardadin, A. Stasiak-Barmuta, M. Urban, J. Dadan, et al., *Identification of apoptotic proteins in thyroid gland from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis*. Autoimmunity, 2008. **41**(2): p. 163-73.
59. Pritchard, J., N. Horst, W. Cruikshank, and T.J. Smith, *Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts*. J Immunol, 2002. **168**(2): p. 942-50.
60. Tomer, Y. and T.F. Davies, *Infection, thyroid disease, and autoimmunity*. Endocr Rev, 1993. **14**(1): p. 107-20.
61. Humphrey, M., J. Mosca, J.R. Baker, Jr., J.J. Drabick, F.E. Carr, D.S. Burke, et al., *Absence of retroviral sequences in Graves' disease*. Lancet, 1991. **337**(8732): p. 17-8.
62. Yin, X., R. Latif, Y. Tomer, and T.F. Davies, *Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1110**: p. 193-200.
63. Wiersinga, W.M., *Smoking and thyroid*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(2): p. 145-51.
64. Brix, T.H., K. Christensen, N.V. Holm, B. Harvald, and L. Hegedus, *A population-based study of Graves' disease in Danish twins*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48**(4): p. 397-400.
65. Tomer, Y., A. Hasham, T.F. Davies, M. Stefan, E. Concepcion, M. Keddache, et al., *Fine mapping of loci linked to autoimmune thyroid disease identifies novel susceptibility genes*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. E144-52.
66. Hodge, S.E., Y. Ban, L.J. Strug, D.A. Greenberg, T.F. Davies, E.S. Concepcion, et al., *Possible interaction between HLA-DRbeta1 and thyroglobulin variants in Graves' disease*. Thyroid, 2006. **16**(4): p. 351-5.
67. Jacobson, E.M., A. Huber, and Y. Tomer, *The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology*. J Autoimmun, 2008. **30**(1-2): p. 58-62.
68. Menconi, F., M.C. Monti, D.A. Greenberg, T. Oashi, R. Osman, T.F. Davies, et al., *Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(37): p. 14034-9.
69. Jacobson, E.M., E. Concepcion, T. Oashi, and Y. Tomer, *A Graves' disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology*. Endocrinology, 2005. **146**(6): p. 2684-91.
70. Velaga, M.R., V. Wilson, C.E. Jennings, C.J. Owen, S. Herington, P.T. Donaldson, et al., *The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5862-5.
71. Brand, O.J., C.E. Lowe, J.M. Heward, J.A. Franklyn, J.D. Cooper, J.A. Todd, et al., *Association of the interleukin-2 receptor alpha (IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(4): p. 508-12.
72. Chu, X., C.M. Pan, S.X. Zhao, J. Liang, G.Q. Gao, X.M. Zhang, et al., *A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease*. Nat Genet, 2011. **43**(9): p. 897-901.
73. Limbach, M., M. Saare, L. Tserel, K. Kisand, T. Eglit, S. Sauer, et al., *Epigenetic profiling in CD4+ and CD8+ T cells from Graves' disease patients reveals changes in genes associated with T cell receptor signaling*. J Autoimmun, 2016. **67**: p. 46-56.
74. Jameson JL, M.S., Weetman AP, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, F.A. Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Editor. 2015, McGraw-Hill: Boston. p. 2294.

75. Fatourechi, V., *Thyroid dermopathy and acropachy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(4): p. 553-65.
76. Kahaly, G.J., L. Bartalena, L. Hegedus, L. Leenhardt, K. Poppe, and S.H. Pearce, *2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism*. Eur Thyroid J, 2018. **7**(4): p. 167-186.
77. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 905-17.
78. Struja, T., H. Fehlberg, A. Kutz, L. Guebelin, C. Degen, B. Mueller, et al., *Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(1): p. 87-97.
79. Sundaresh, V., J.P. Brito, Z. Wang, L.J. Prokop, M.N. Stan, M.H. Murad, et al., *Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(9): p. 3671-7.
80. Vos, X.G., E. Endert, A.H. Zwinderman, J.G. Tijssen, and W.M. Wiersinga, *Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(4): p. 1381-9.
81. Nygaard, B., L. Hegedus, M. Gervil, H. Hjalgrim, B.M. Hansen, P. Soe-Jensen, et al., *Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease*. J Intern Med, 1995. **238**(6): p. 491-7.
82. Sosa, J.A., H.M. Bowman, J.M. Tielsch, N.R. Powe, T.A. Gordon, and R. Udelsman, *The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 320-30.
83. Bartalena, L., L. Chiovato, and P. Vitti, *Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any)*. J Endocrinol Invest, 2016. **39**(10): p. 1105-14.
84. Perros, P., A.L. Crombie, and P. Kendall-Taylor, *Natural history of thyroid associated ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **42**(1): p. 45-50.
85. Bartalena, L., A. Pinchera, and C. Marcocci, *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocr Rev, 2000. **21**(2): p. 168-99.
86. Bartley, G.B., *Rundle and his curve*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(3): p. 356-8.
87. Bahn, R.S., *Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 2010. **362**(8): p. 726-38.
88. Anderson, R.L., J.P. Tweeten, J.R. Patrinely, P.E. Garland, and S.M. Thiese, *Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement*. Ophthalmic Surg, 1989. **20**(8): p. 568-74.
89. TF., D., in *In: Werner & Ingbar's The Thyroid*, U.R. Braverman LE, Editor. 2000, Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 518.
90. Frecker, M., V. Stenszky, C. Balazs, L. Kozma, E. Kraszits, and N.R. Farid, *Genetic factors in Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1986. **25**(5): p. 479-85.
91. Ponto, K.A., M. Kanitz, P.D. Olivo, S. Pitz, N. Pfeiffer, and G.J. Kahaly, *Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy*. Ophthalmology, 2011. **118**(11): p. 2279-85.
92. Kung, A.W., C.C. Yau, and A. Cheng, *The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(2): p. 542-6.
93. Sisson, J.C., *Stimulation of glucose utilization and glycosaminoglycans production by fibroblasts derived from retrobulbar tissue*. Exp Eye Res, 1971. **12**(3): p. 285-92.
94. Eckstein, A.K., M. Plicht, H. Lax, M. Neuhauser, K. Mann, S. Lederbogen, et al., *Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3464-70.
95. Banga, J.P., S. Moshkelgosha, U. Berchner-Pfannschmidt, and A. Eckstein, *Modeling Graves' Orbitopathy in Experimental Graves' Disease*. Horm Metab Res, 2015. **47**(10): p. 797-803.

96. Valyasevi, R.W., D.Z. Erickson, D.A. Harteneck, C.M. Dutton, A.E. Heufelder, S.C. Jyonouchi, et al., *Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(7): p. 2557-62.
97. Weetman, A.P., S. Cohen, K.C. Gatter, P. Fells, and B. Shine, *Immunohistochemical analysis of the retrobulbar tissues in Graves' ophthalmopathy*. Clin Exp Immunol, 1989. **75**(2): p. 222-7.
98. Grubeck-Loebenstein, B., K. Trieb, A. Sztankay, W. Holter, H. Anderl, and G. Wick, *Retrobulbar T cells from patients with Graves' ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize autologous fibroblasts*. J Clin Invest, 1994. **93**(6): p. 2738-43.
99. Heufelder, A.E., S. Herterich, G. Ernst, R.S. Bahn, and P.C. Scriba, *Analysis of retroorbital T cell antigen receptor variable region gene usage in patients with Graves' ophthalmopathy*. Eur J Endocrinol, 1995. **132**(3): p. 266-77.
100. Aniszewski, J.P., R.W. Valyasevi, and R.S. Bahn, *Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 776-80.
101. Kumar, S. and R.S. Bahn, *Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4246-50.
102. Smith, T.J., L. Koumas, A. Gagnon, A. Bell, G.D. Sempowski, R.P. Phipps, et al., *Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(1): p. 385-92.
103. Starkey, K., A. Heufelder, G. Baker, W. Joba, M. Evans, S. Davies, et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use?* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(1): p. 55-9.
104. Dorkhan, M., M. Lantz, A. Frid, L. Groop, and B. Hallengren, *Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(1): p. 35-9.
105. Rotella, C.M., F. Alvarez, L.D. Kohn, and R. Toccafondi, *Graves' autoantibodies to extrathyroidal TSH receptor: their role in ophthalmopathy and pretibial myxedema*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh), 1987. **281**: p. 344-7.
106. Konuk, O., A. Hondur, N. Akyurek, and M. Unal, *Apoptosis in orbital fibroadipose tissue and its association with clinical features in Graves' ophthalmopathy*. Ocul Immunol Inflamm, 2007. **15**(2): p. 105-11.
107. Tsui, S., V. Naik, N. Hoa, C.J. Hwang, N.F. Afifiyan, A. Sinha Hikim, et al., *Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease*. J Immunol, 2008. **181**(6): p. 4397-405.
108. Douglas, R.S., A.G. Gianoukakis, S. Kamat, and T.J. Smith, *Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis*. J Immunol, 2007. **178**(5): p. 3281-7.
109. Douglas, R.S., G.J. Kahaly, A. Patel, S. Sile, E.H.Z. Thompson, R. Perdok, et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease*. N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341-352.
110. Valavanidis, A., T. Vlachogianni, K. Fiotakis, and S. Loridas, *Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms*. International journal of environmental research and public health, 2013. **10**(9): p. 3886-3907.
111. Dreher, D. and A.F. Junod, *Role of oxygen free radicals in cancer development*. Eur J Cancer, 1996. **32a**(1): p. 30-8.
112. Toyokuni, S., *Molecular mechanisms of oxidative stress-induced carcinogenesis: from epidemiology to oxygenomics*. IUBMB Life, 2008. **60**(7): p. 441-7.
113. Ottaviano, F.G., D.E. Handy, and J. Loscalzo, *Redox regulation in the extracellular environment*. Circ J, 2008. **72**(1): p. 1-16.

114. Heufelder, A.E., B.E. Wenzel, and R.S. Bahn, *Enhanced induction of a 72 kDa heat shock protein in cultured retroocular fibroblasts*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(2): p. 466-70.
115. Lu, R., P. Wang, L. Wartofsky, B.D. Sutton, J.L. Zweier, R.S. Bahn, et al., *Oxygen free radicals in interleukin-1 β -induced glycosaminoglycan production by retro-ocular fibroblasts from normal subjects and Graves' ophthalmopathy patients*. Thyroid, 1999. **9**(3): p. 297-303.
116. Tsai, C.C., S.B. Wu, C.Y. Cheng, S.C. Kao, H.C. Kau, S.M. Lee, et al., *Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts*. Mol Vis, 2011. **17**: p. 2782-8.
117. Rotondo Dottore, G., M. Leo, G. Casini, F. Latrofa, L. Cestari, S. Sellari-Franceschini, et al., *Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Orbitopathy*. Thyroid, 2017. **27**(2): p. 271-278.
118. Rotondo Dottore, G., R. Chiarini, M. De Gregorio, M. Leo, G. Casini, L. Cestari, et al., *Selenium rescues orbital fibroblasts from cell death induced by hydrogen peroxide: another molecular basis for the effects of selenium in graves' orbitopathy*. Endocrine, 2017. **58**(2): p. 386-389.
119. Tsai, C.C., S.B. Wu, S.C. Kao, H.C. Kau, F.L. Lee, and Y.H. Wei, *The protective effect of antioxidants on orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy in response to oxidative stress*. Mol Vis, 2013. **19**: p. 927-34.
120. Rotondo Dottore, G., I. Ionni, F. Menconi, G. Casini, S. Sellari-Franceschini, M. Nardi, et al., *Action of three bioavailable antioxidants in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO): a new frontier for GO treatment?* Journal of Endocrinological Investigation, 2018. **41**(2): p. 193-201.
121. Bartalena, L., M.L. Tanda, E. Piantanida, and A. Lai, *Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: in vitro studies and therapeutic implications*. Biofactors, 2003. **19**(3-4): p. 155-63.
122. Fraga, C.G., M.K. Shigenaga, J.W. Park, P. Degan, and B.N. Ames, *Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(12): p. 4533-7.
123. Beckman, K.B. and B.N. Ames, *Endogenous oxidative damage of mtDNA*. Mutat Res, 1999. **424**(1-2): p. 51-8.
124. Beckman, K.B. and B.N. Ames, *Oxidative decay of DNA*. J Biol Chem, 1997. **272**(32): p. 19633-6.
125. Tsai, C.C., S.B. Wu, C.Y. Cheng, S.C. Kao, H.C. Kau, S.H. Chiou, et al., *Increased oxidative DNA damage, lipid peroxidation, and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy: evidence that oxidative stress has a role in this disorder*. Eye (Lond), 2010. **24**(9): p. 1520-5.
126. Heufelder, A.E. and R.S. Bahn, *Modulation of Graves' orbital fibroblast proliferation by cytokines and glucocorticoid receptor agonists*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(1): p. 120-7.
127. Virakul, S., L. van Steensel, V.A. Dalm, D. Paridaens, P.M. van Hagen, and W.A. Dik, *Platelet-derived growth factor: a key factor in the pathogenesis of graves' ophthalmopathy and potential target for treatment*. Eur Thyroid J, 2014. **3**(4): p. 217-26.
128. Andrae, J., R. Gallini, and C. Betsholtz, *Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine*. Genes Dev, 2008. **22**(10): p. 1276-312.
129. Heldin, C.H. and B. Westermark, *Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor*. Physiol Rev, 1999. **79**(4): p. 1283-316.
130. Caniggia, I., J. Liu, R. Han, S. Buch, K. Funa, K. Tanswell, et al., *Fetal lung epithelial cells express receptors for platelet-derived growth factor*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1993. **9**(1): p. 54-63.
131. van Steensel, L., D. Paridaens, B. Schrijver, G.M. Dingjan, P.L. van Daele, P.M. van Hagen, et al., *Imatinib mesylate and AMN107 inhibit PDGF-signaling in orbital fibroblasts: a potential treatment for Graves' ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(7): p. 3091-8.

132. Virakul, S., V.A. Dalm, D. Paridaens, W.A. van den Bosch, N. Hirankarn, P.M. van Hagen, et al., *The tyrosine kinase inhibitor dasatinib effectively blocks PDGF-induced orbital fibroblast activation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(7): p. 1101-9.
133. Atkins, E., *Pathogenesis of fever*. Physiol Rev, 1960. **40**: p. 580-646.
134. Dinarello, C.A., *The interleukin-1 family: 10 years of discovery*. Faseb j, 1994. **8**(15): p. 1314-25.
135. Howard, A.D., N. Chartrain, G.F. Ding, M.J. Kostura, G. Limjuco, J.A. Schmidt, et al., *Probing the role of interleukin-1 beta convertase in interleukin-1 beta secretion*. Agents Actions Suppl, 1991. **35**: p. 77-83.
136. Franchi, L., T. Eigenbrod, R. Munoz-Planillo, and G. Nunez, *The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis*. Nat Immunol, 2009. **10**(3): p. 241-7.
137. Gabay, C., C. Lamacchia, and G. Palmer, *IL-1 pathways in inflammation and human diseases*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(4): p. 232-41.
138. Arend, W.P., G. Palmer, and C. Gabay, *IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines*. Immunol Rev, 2008. **223**: p. 20-38.
139. Greten, F.R., M.C. Arkan, J. Bollrath, L.C. Hsu, J. Goode, C. Miething, et al., *NF-kappaB is a negative regulator of IL-1beta secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKKbeta*. Cell, 2007. **130**(5): p. 918-31.
140. Guarda, G., C. Dostert, F. Staehli, K. Cabalzar, R. Castillo, A. Tardivel, et al., *T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes*. Nature, 2009. **460**(7252): p. 269-73.
141. Sutton, C.E., S.J. Lalor, C.M. Sweeney, C.F. Brereton, E.C. Lavelle, and K.H. Mills, *Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gamma delta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity*. Immunity, 2009. **31**(2): p. 331-41.
142. Larsen, C.M., M. Faulenbach, A. Vaag, A. Volund, J.A. Ehses, B. Seifert, et al., *Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1517-26.
143. Lust, J.A., M.Q. Lacy, S.R. Zeldenrust, A. Dispenzieri, M.A. Gertz, T.E. Witzig, et al., *Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(2): p. 114-22.
144. Merhi-Soussi, F., B.R. Kwak, D. Magne, C. Chadjichristos, M. Berti, G. Pelli, et al., *Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice*. Cardiovasc Res, 2005. **66**(3): p. 583-93.
145. Han, R., S. Tsui, and T.J. Smith, *Up-regulation of prostaglandin E2 synthesis by interleukin-1beta in human orbital fibroblasts involves coordinate induction of prostaglandin-endoperoxide H synthase-2 and glutathione-dependent prostaglandin E2 synthase expression*. J Biol Chem, 2002. **277**(19): p. 16355-64.
146. Han, R. and T.J. Smith, *Induction by IL-1 beta of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human orbital fibroblasts: modulation of gene promoter activity by IL-4 and IFN-gamma*. J Immunol, 2005. **174**(5): p. 3072-9.
147. Hwang, C.J., N. Afifyan, D. Sand, V. Naik, J. Said, S.J. Pollock, et al., *Orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy overexpress CD40: CD154 hyperinduces IL-6, IL-8, and MCP-1*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(5): p. 2262-8.
148. Burnstine, M.A., S.G. Elner, and V.M. Elner, *Orbital fibroblast chemokine modulation: effects of dexamethasone and cyclosporin A*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(3): p. 318-22.
149. Elner, V.M., M.A. Burnstine, S.L. Kunkel, R.M. Strieter, and S.G. Elner, *Interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 gene expression and protein production by human orbital fibroblasts*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 1998. **14**(2): p. 119-25.
150. Tan, G.H., C.M. Dutton, and R.S. Bahn, *Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptor inhibit IL-1-induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital*

- fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 449-52.
151. Modi, W.S., M. Dean, H.N. Seunanez, N. Mukaida, K. Matsushima, and S.J. O'Brien, *Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8) resides in a gene cluster along with several other members of the platelet factor 4 gene superfamily*. Human Genetics, 1990. **84**(2): p. 185-187.
 152. Dixit, N. and S. Simon, *Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: temporal and spatial cues for leukocyte arrest*. Frontiers in Immunology, 2012. **3**(188).
 153. Alfaro, C., M.F. Sanmamed, M.E. Rodriguez-Ruiz, A. Teijeira, C. Onate, A. Gonzalez, et al., *Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up*. Cancer Treat Rev, 2017. **60**: p. 24-31.
 154. Vlahopoulos, S., I. Boldogh, A. Casola, and A.R. Brasier, *Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation*. Blood, 1999. **94**(6): p. 1878-89.
 155. Lee, J.-Y., J.-S. Paik, M. Yun, S.-B. Lee, and S.-W. Yang, *The Effect of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on IL-18 Induced IL-8 Expression in Orbital Fibroblast from Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy*. PLOS ONE, 2016. **11**(2): p. e0148645.
 156. Hwang, C.J., N. Afifyan, D. Sand, V. Naik, J. Said, S.J. Pollock, et al., *Orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy overexpress CD40: CD154 hyperinduces IL-6, IL-8, and MCP-1*. Investigative ophthalmology & visual science, 2009. **50**(5): p. 2262-2268.
 157. Gu, L.Q., H.Y. Jia, Y.J. Zhao, N. Liu, S. Wang, B. Cui, et al., *Association studies of interleukin-8 gene in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy*. Endocrine, 2009. **36**(3): p. 452-6.
 158. Siddiqi, A., J.P. Monson, D.F. Wood, G.M. Besser, and J.M. Burrin, *Serum cytokines in thyrotoxicosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 435-9.
 159. Pappa, A., V. Calder, R. Ajjan, P. Fells, M. Ludgate, A.P. Weetman, et al., *Analysis of extraocular muscle-infiltrating T cells in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)*. Clin Exp Immunol, 1997. **109**(2): p. 362-9.
 160. Douglas, R.S., T. Mester, A. Ginter, and D.S. Kim, *Thyrotropin receptor and CD40 mediate interleukin-8 expression in fibrocytes: implications for thyroid-associated ophthalmopathy (an American Ophthalmological Society thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2014. **112**: p. 26-37.
 161. Chan, P., D. Simon-Chazottes, M.G. Mattei, J.L. Guenet, and J.P. Salier, *Comparative mapping of lipocalin genes in human and mouse: the four genes for complement C8 gamma chain, prostaglandin-D-synthase, oncogene-24p3, and progesterone-associated endometrial protein map to HSA9 and MMU2*. Genomics, 1994. **23**(1): p. 145-50.
 162. Kjeldsen, L., A.H. Johnsen, H. Sengeløv, and N. Borregaard, *Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase*. J Biol Chem, 1993. **268**(14): p. 10425-32.
 163. Cowland, J.B. and N. Borregaard, *Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans*. Genomics, 1997. **45**(1): p. 17-23.
 164. Yang, J., D. Goetz, J.-Y. Li, W. Wang, K. Mori, D. Setlik, et al., *An Iron Delivery Pathway Mediated by a Lipocalin*. Molecular Cell, 2002. **10**(5): p. 1045-1056.
 165. Devireddy, L.R., D.O. Hart, D.H. Goetz, and M.R. Green, *A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production*. Cell, 2010. **141**(6): p. 1006-17.
 166. Friedl, A., S.P. Stoesz, P. Buckley, and M.N. Gould, *Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Normal and Neoplastic Human Tissues. Cell Type-specific Pattern of Expression*. The Histochemical Journal, 1999. **31**(7): p. 433-441.
 167. Devarajan, P., *Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury*. Nephrology (Carlton), 2010. **15**(4): p. 419-28.

168. Berger, T., A. Togawa, G.S. Duncan, A.J. Elia, A. You-Ten, A. Wakeham, et al., *Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(6): p. 1834-9.
169. Wang, Y., K.S. Lam, E.W. Kraegen, G. Sweeney, J. Zhang, A.W. Tso, et al., *Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans*. Clin Chem, 2007. **53**(1): p. 34-41.
170. Choi, K.M., J.S. Lee, E.J. Kim, S.H. Baik, H.S. Seo, D.S. Choi, et al., *Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(2): p. 203-7.
171. Tang, W., J. Ma, R. Gu, X. Ding, B. Lei, X. Wang, et al., *Lipocalin 2 Suppresses Ocular Inflammation by Inhibiting the Activation of NF-kappa-beta Pathway in Endotoxin-Induced Uveitis*. Cell Physiol Biochem, 2018. **46**(1): p. 375-388.
172. Parmar, T., V.M. Parmar, L. Perusek, A. Georges, M. Takahashi, J.W. Crabb, et al., *Lipocalin 2 Plays an Important Role in Regulating Inflammation in Retinal Degeneration*. J Immunol, 2018. **200**(9): p. 3128-3141.
173. Salom, D., E. Sanz-Marco, J.L. Mullor, M.J. Lopez-Prats, S. Garcia-Delpech, P. Udaondo, et al., *Aqueous humor neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with idiopathic acute anterior uveitis*. Mol Vis, 2010. **16**: p. 1448-52.
174. Olszewski, M.B., A.J. Groot, J. Dasty, and E.F. Knol, *TNF trafficking to human mast cell granules: mature chain-dependent endocytosis*. J Immunol, 2007. **178**(9): p. 5701-9.
175. Beutler, B., D. Greenwald, J.D. Hulmes, M. Chang, Y.C. Pan, J. Mathison, et al., *Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin*. Nature, 1985. **316**(6028): p. 552-4.
176. Tang, P., M.C. Hung, and J. Klostergaard, *Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer*. Biochemistry, 1996. **35**(25): p. 8216-25.
177. Black, R.A., C.T. Rauch, C.J. Kozlosky, J.J. Peschon, J.L. Slack, M.F. Wolfson, et al., *A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells*. Nature, 1997. **385**(6618): p. 729-33.
178. Theiss, A.L., J.G. Simmons, C. Jobin, and P.K. Lund, *Tumor Necrosis Factor (TNF) α Increases Collagen Accumulation and Proliferation in Intestinal Myofibroblasts via TNF Receptor 2*. Journal of Biological Chemistry, 2005. **280**(43): p. 36099-36109.
179. Aggarwal, B.B., *Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword*. Nat Rev Immunol, 2003. **3**(9): p. 745-56.
180. Chen, X., M. Baumel, D.N. Mannel, O.M. Howard, and J.J. Oppenheim, *Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells*. J Immunol, 2007. **179**(1): p. 154-61.
181. Chen, G. and D.V. Goeddel, *TNF-R1 signaling: a beautiful pathway*. Science, 2002. **296**(5573): p. 1634-5.
182. Wajant, H., K. Pfizenmaier, and P. Scheurich, *Tumor necrosis factor signaling*. Cell Death Differ, 2003. **10**(1): p. 45-65.
183. Kant, S., W. Swat, S. Zhang, Z.Y. Zhang, B.G. Neel, R.A. Flavell, et al., *TNF-stimulated MAP kinase activation mediated by a Rho family GTPase signaling pathway*. Genes Dev, 2011. **25**(19): p. 2069-78.
184. Gaur, U. and B.B. Aggarwal, *Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily*. Biochem Pharmacol, 2003. **66**(8): p. 1403-8.
185. Ban, L., J. Zhang, L. Wang, W. Kuhnreber, D. Burger, and D.L. Faustman, *Selective death of autoreactive T cells in human diabetes by TNF or TNF receptor 2 agonism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(36): p. 13644-9.
186. Chen, X., J.J. Subleski, H. Kopf, O.M. Howard, D.N. Mannel, and J.J. Oppenheim, *Cutting edge: expression of TNFR2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T*

- regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells.* J Immunol, 2008. **180**(10): p. 6467-71.
187. Brynskov, J., P. Foegh, G. Pedersen, C. Ellervik, T. Kirkegaard, A. Bingham, et al., *Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease.* Gut, 2002. **51**(1): p. 37-43.
 188. Victor, F.C. and A.B. Gottlieb, *TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis.* J Drugs Dermatol, 2002. **1**(3): p. 264-75.
 189. Bystrom, J., F.I. Clanchy, T.E. Taher, P. Mangat, A.S. Jawad, R.O. Williams, et al., *TNFalpha in the regulation of Treg and Th17 cells in rheumatoid arthritis and other autoimmune inflammatory diseases.* Cytokine, 2018. **101**: p. 4-13.
 190. Salomon, B.L., M. Leclerc, J. Tosello, E. Ronin, E. Piaggio, and J.L. Cohen, *Tumor Necrosis Factor α and Regulatory T Cells in Oncoimmunology.* Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 444-444.
 191. Xueyi, L., C. Lina, W. Zhenbiao, H. Qing, L. Qiang, and P. Zhu, *Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF-alpha therapy.* J Clin Immunol, 2013. **33**(1): p. 151-61.
 192. Kamizono, S., Y. Hiromatsu, N. Seki, T. Bednarczuk, H. Matsumoto, A. Kimura, et al., *A polymorphism of the 5' flanking region of tumour necrosis factor alpha gene is associated with thyroid-associated ophthalmopathy in Japanese.* Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(6): p. 759-764.
 193. Lee, S.J., J. Kim, J. Ko, E.J. Lee, H.J. Koh, and J.S. Yoon, *Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis induces inflammation in Graves' orbital fibroblasts.* PLOS ONE, 2018. **13**(12): p. e0209583.
 194. Paridaens, D., W.A. van den Bosch, T.L. van der Loos, E.P. Krenning, and P.M. van Hagen, *The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study.* Eye, 2005. **19**(12): p. 1286-1289.
 195. Ayabe, R., D.B. Rootman, C.J. Hwang, A. Ben-Artzi, and R. Goldberg, *Adalimumab as Steroid-Sparing Treatment of Inflammatory-Stage Thyroid Eye Disease.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 2014. **30**(5): p. 415-419.
 196. Perros, P., M. Zarkovic, C. Azzolini, G. Ayvaz, L. Baldeschi, L. Bartalena, et al., *PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012.* Br J Ophthalmol, 2015. **99**(11): p. 1531-5.
 197. Dolman, P.J. and J. Rootman, *VISA Classification for Graves orbitopathy.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2006. **22**(5): p. 319-24.
 198. Barrio-Barrio, J., A.L. Sabater, E. Bonet-Farriol, A. Velazquez-Villoria, and J.C. Galofre, *Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management.* J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 249125.
 199. Dolman, P.J., K. Cahill, C.N. Czyz, R.S. Douglas, V.M. Elner, S. Feldon, et al., *Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study.* Ophthalmology, 2012. **119**(2): p. 382-9.
 200. Abraham-Nordling, M., G. Wallin, F. Traisk, G. Berg, J. Calissendorff, B. Hallengren, et al., *Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine.* Eur J Endocrinol, 2010. **163**(4): p. 651-7.
 201. Terwee, C.B., M.N. Gerding, F.W. Dekker, M.F. Prummel, and W.M. Wiersinga, *Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL.* Br J Ophthalmol, 1998. **82**(7): p. 773-9.
 202. Bartalena, L., P.E. Macchia, C. Marcocci, M. Salvi, and F. Vermiglio, *Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement.* J Endocrinol Invest, 2015. **38**(4): p. 481-7.

203. Gao, G., J. Dai, Y. Qian, and F. Ma, *Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy*. Clin Exp Ophthalmol, 2014. **42**(8): p. 769-77.
204. Bradley, E.A., E.W. Gower, D.J. Bradley, D.R. Meyer, K.V. Cahill, P.L. Custer, et al., *Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2008. **115**(2): p. 398-409.
205. Marcocci, C., L. Bartalena, R. Rocchi, M. Marino, F. Menconi, E. Morabito, et al., *Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3561-6.
206. Salvi, M., G. Vannucchi, and P. Beck-Peccoz, *Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(11): p. 4291-9.
207. Perez-Moreiras, J.V., J.J. Gomez-Reino, J.R. Maneiro, E. Perez-Pampin, A. Romo Lopez, F.M. Rodriguez Alvarez, et al., *Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial*. Am J Ophthalmol, 2018. **195**: p. 181-190.
208. Chen, H., T. Mester, N. Raychaudhuri, C.Y. Kauh, S. Gupta, T.J. Smith, et al., *Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(9): p. E1635-40.
209. Douglas, R.S., G.J. Kahaly, A. Patel, S. Sile, E.H.Z. Thompson, R. Perdok, et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease*. N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341-352.
210. Baldeschi, L., I.M. Wakelkamp, R. Lindeboom, M.F. Prummel, and W.M. Wiersinga, *Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients*. Ophthalmology, 2006. **113**(5): p. 874-8.
211. Huang, D., Q. Luo, H. Yang, and Y. Mao, *Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(8): p. 4935-43.
212. Turck, N., S. Eperon, M. De Los Angeles Gracia, A. Obéric, and M. Hamédani, *Thyroid-Associated Orbitopathy and Biomarkers: Where We Are and What We Can Hope for the Future*. Dis Markers, 2018. **2018**: p. 7010196.
213. Xu, N., Y. Cui, D. Fu, and F. Sun, *Tear inflammatory cytokines and ocular surface changes in patients with active thyroid eye disease treated with high-dose intravenous glucocorticoids*. J Endocrinol Invest, 2020. **43**(7): p. 901-910.
214. Ueno, S., A. Yoneshige, Y. Koriyama, M. Hagiya, Y. Shimomura, and A. Ito, *Early Gene Expression Profile in Retinal Ganglion Cell Layer After Optic Nerve Crush in Mice*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(1): p. 370-380.
215. Tsai, C.C., S.C. Kao, C.Y. Cheng, H.C. Kau, W.M. Hsu, C.F. Lee, et al., *Oxidative stress change by systemic corticosteroid treatment among patients having active graves ophthalmopathy*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(12): p. 1652-6.
216. Haworth, K.M. and H.L. Chandler, *Oxidative Stress Measures of Lipid and DNA Damage in Human Tears*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(6): p. Bio151-bio157.
217. Tong, L., *Tear Levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(3): p. 1587.
218. Choi, W., Y. Li, Y.S. Ji, and K.C. Yoon, *Oxidative stress markers in tears of patients with Graves' orbitopathy and their correlation with clinical activity score*. BMC Ophthalmol, 2018. **18**(1): p. 303.
219. van Steensel, L., H. Hooijkaas, D. Paridaens, W.A. van den Bosch, R.W. Kuijpers, H.A. Drexhage, et al., *PDGF enhances orbital fibroblast responses to TSHR stimulating autoantibodies in Graves' ophthalmopathy patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. E944-53.
220. van Steensel, L., D. Paridaens, G.M. Dingjan, P.L. van Daele, P.M. van Hagen, R.W. Kuijpers, et al., *Platelet-derived growth factor-BB: a stimulus for cytokine production by orbital fibroblasts in Graves' ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(2): p. 1002-7.

221. Demaria, M., N. Ohtani, S.A. Youssef, F. Rodier, W. Toussaint, J.R. Mitchell, et al., *An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA*. Dev Cell, 2014. **31**(6): p. 722-33.
222. Hiromatsu, Y., D. Yang, T. Bednarczuk, I. Miyake, K. Nonaka, and Y. Inoue, *Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1194-9.
223. Wakelkamp, I.M., O. Bakker, L. Baldeschi, W.M. Wiersinga, and M.F. Prummel, *TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(3): p. 280-7.



8.EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Göz Hastalıkları polikliniğinden takipli 18 yaş üzeri kadın ve erkek Graves hastalarını, “Tiroid (Graves) orbitopatisinde klinik aktivite skoru ile serum inflamatuvar biyobelirteçlerinin ilişkisi” başlıklı araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu Araştırmacı: Aydın Acarbay

Araştırmayı yürütecek kuruluş: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Destekleyici Kuruluş: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)

Araştırmanın adı: Tiroid (Graves) orbitopatisinde klinik aktivite skoru ile inflamatuvar biyobelirteçlerinin ilişkisi

Birinci Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgi

Giriş:

“Tiroid (Graves) orbitopatisinde klinik aktivite skoru ile inflamatuvar biyobelirteçlerin ilişkisi” adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırmada kullanılan verilerle birlikte, kimlik bilgileriniz gizlenecektir.

Araştırma Hakkında Bilgi

Tiroid (Graves) orbitopatisi hayat kalitesini ve görme fonksiyonlarını etkileyen bir kronik hastalıktır. Tiroid orbitopatisi tanılı hastalarda son yıllarda yapılan çalışmalara rağmen hastalığın nasıl seyredeceğini gösteren, tedaviye yanıtı tahmin edebileceğimiz parametreler geliştirilemedi. Gönüllülerden alınacak kanda bakılacak bir belirteç ile hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayacak ve ileride hedeflenecek tedavilere yol gösterecek bir yol izlenmesi hedeflenmektedir. Alınan kan tahlilleri ile göz MR bulguları ve yapılan muayeneler birlikte değerlendirilerek bu ilişki incelenecektir.

Siz de; polikliniğimizden takipli bir Graves hastası iseniz, çalışmamıza dahil olma kriterlerine uygun yaşta ve sağlık durumunda olmanız nedeniyle bu araştırmaya davet edilmektesiniz.

Araştırmamıza katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, ilk poliklinik kontrolü esnasında genel sağlık durumunuz ve tiroid orbitopatisi açısından değerlendirmeniz ve göz muayeneniz yapılacaktır. Eğer göz muayeneniz sonrasında intravenöz (damardan) kortizon tedavisi verilme kararı verilir ise bu tedavinin bitiminde kontrol muayeneniz yapılarak kan tetkikleri ile göz muayenesi ve göz MR sonuçları karşılaştırılacaktır. Araştırma sürecinde, rutin venöz kan numunesi alma işlemi esnasında gözlenebilen ufak miktarda cilt altı kanama haricinde risk öngörülmemektedir. Bu çalışmaya 100 gönüllü dahil edilmesi planlanmaktadır.

İkinci Bölüm: Katılımcının Beyanı

Doktor Aydın Acarbay tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda "Tiroid (Graves) orbitopatisinde klinik aktivite skoru ile inflamatuvar biyobelirteçlerinin ilişkisi" konusunda bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Aydın Acarbay'ı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrin ve Metabolizma Polikliniği'nden ve 0212 414 20 00'dan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.”

TARİH:

	AD SOYAD	İMZA	TELEFON
GÖNÜLLÜ			
ARAŞTIRMACI			

Dr. Aydın Acarbay / Mail: aydinacarbay@gmail.com /Çapa-Fatih,İstanbul

9.ÖZGEÇMİŞ

EĞİTİM

2016 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları

2009-2015 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (Edirne)

Tıp Doktorluğu

2005-2009 İstiklal Makzume Anadolu Lisesi (Hatay)

2002 – 2005 İkem Koleji (Hatay)

2000-2002 Utku Koleji (Zonguldak)

1997 – 2000 Cumhuriyet İlköğretim Okulu (Zonguldak)

İŞ DENEYİMİ

2016 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

2015- 2016 Bakırköy Toplum Sağlığı Merkezi, İstanbul
Pratisyen Hekim

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2019 – 2020 Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi

Tiroid Orbitopatisinde Klinik Aktivite Skoru ile İnflamatuvar Biyobelirteçlerin İlişkisi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzüm

Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Koordinasyon Birimi (Proje numarası: TTU-2020-35645)

YAYINLAR

Subjective Sleep Quality and Game Performance in Tournament Level Chess Players

Dincel M, Acarbay A, Kaya O, Ozturk G, Sut N, Ozturk L. Journal of Sleep Medicine & Disorders 2015.

ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN POSTER BİLDİRİLERİ**KİŞİSEL BİLGİLER**

Doğum tarihi/yeri

09.10.1991 /Zonguldak