

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPTİK NÖROPATİ GELİŞMEMİŞ TİROİD İLİŞKİLİ
OFTALMOPATİ HASTALARINDA KONTRAST
DUYARLILIK FONKSİYONLARININ SAĞLIKLI
POPÜLASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyra KAYA

Samsun-2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPTİK NÖROPATİ GELİŞMEMİŞ TİROİD İLİŞKİLİ
OFTALMOPATİ HASTALARINDA KONTRAST
DUYARLILIK FONKSİYONLARININ SAĞLIKLI
POPÜLASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyra KAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ümit BEDEN

Samsun-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İhsan ÖGE , Prof. Dr. Dilek ERKAN , Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK, Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ, Doç. Dr. Ümit BEDEN ve Doç. Dr. İnci GÜNGÖR' e, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personelimize teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD İLİŞKİLİ OFTALMOPATİ	3
<i>2.1.1. Epidemiyoloji</i>	3
<i>2.1.2. Genetik</i>	4
<i>2.1.3. Patofizyoloji</i>	5
<i>2.1.4. Klinik Değerlendirme</i>	8
<i>2.1.5. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri</i>	17
2.1.6. Tedavi	18
<i>2.1.6.1. Genel Kavramlar</i>	18
<i>2.1.6.2. Genel tedavi yaklaşımları</i>	19
<i>2.1.6.3. Lokal Tedaviler</i>	20
<i>2.1.6.4. Kortikosteroid Kullanımı</i>	21
<i>2.1.6.5. Radyoterapi</i>	23
<i>2.1.6.6. Cerrahi Tedavi Yöntemleri</i>	24
<i>2.1.6.6.1. Orbita Dekompresyon Cerrahisi</i>	24
<i>2.1.6.6.2. Şaşılık Cerrahisi</i>	26
<i>2.1.6.6.3. Kapak Cerrahisi</i>	27
<i>2.1.6.7. Gelecekte Uygulanabilirliği Araştırılan Tedavi Seçenekleri</i>	27

2.2. KONTRAST DUYARLILIK	29
2.2.1. Kontrast Duyarlilik Fonksiyonu	32
2.2.2. Kontrast Duyarliligi Etkileyen Durumlar	33
2.2.3. Kontrast Duyarliligi Olcen Yontemler	33
3- GEREÇ VE YÖNTEM	36
4-BULGULAR	41
5-TARTIŞMA	48
6-SONUÇLAR	58
7-KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

TİO: Tiroid İlişkili Oftalmopati

GH: Graves Hastalığı

VEP: Vizuel Uyarılmış Potansiyel

MR: Manyetik Rezonans

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

GİB: Göz İçi Basıncı

HLA: Human Lökosit Antijeni

GAG: Glikozaminoglikan

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

DON: Distiroid Optik Nöropati

EUGOGO: “European Group on Graves Ophthalmopathy” çalışma grubu

KAS: Klinik Aktivite Skoru

IV KS: İntravenöz Kortikosteroid

OR: Oküler Radyoterapi

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

KDF: Kontrast Duyarlılık Fonksiyonu

MTF: Modülasyon Transfer Fonksiyonu

F.A.C.T. : Functional Acuity Contrast Test

RAPD: Relatif Afferent Pupiller Defekt

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: TİO’ de saptanan histopatolojik değişiklikler ve klinik sonuçları

Tablo 2: NOSPECS sınıflaması

Tablo 3:” European Group on Graves Ophthalmopathy” Graves oftalmopati sınıflandırma tablosu

Tablo 4: Klinik Aktivite Skoru Kriterleri

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ve p değerleri

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun ortalama görme keskinliği, göz içi basıncı ve refraksiyon kusuru sferik eşdeğerleri

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun 5 ayrı frekanstaki kontrast duyarlılık değerleri

Tablo 8: Sağ ve sol gözlerdeki 5 ayrı frekanstaki kontrast duyarlılık ortalama değerlerinin dağılımı

Tablo 9: Hastaların hertel ve KAS ortalamaları ile kontrast duyarlılıkları arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmesi ve p değerleri

Tablo 10: NOSPECS kategorisine göre farklı gruplardaki olguların p değerleri

Tablo 11: Görme keskinliği 1.0 Snellen eşeli olan hastalar ile kontrol grubu kontrast duyarlılık karşılaştırılması, p değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kapak retraksiyonu izlenen bir olgu

Şekil 2: Yumuşak doku tutulumu izlenen bir olgu

Şekil 3: Bilateral proptosis izlenen bir olgu

Şekil 4: Ekstraoküler adale tutulumu bulunan bir olgu

Şekil 5: Kornea tutulumu izlenen bir olgu

Şekil 6: BT’ de göz dışı kaslardaki genişlemeye bağlı optik sinir basısı izlenmektedir

Şekil 7: TİO Tedavi şeması

Şekil 8: İnsanda testlere göre normal kontrast duyarlılık eğrileri

Şekil 9: A: Kontrast duyarlılık ölçümü için kullanılan F.A.C.T. tablosu

B: Kontrast duyarlılık tablosundaki çizgilerin yönleri

Şekil 10: Ölçülen kontrast duyarlılıkların kayıt edildiği form

Şekil 11: Hasta ve kontrol grubunun tüm frekanslardaki kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik

Şekil 12: Sağ gözlerdeki tüm frekanslarda kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik

Şekil 13: Sol gözlerdeki tüm frekanslarda kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, TİO tanısı konulmuş olan hastaların kontrast duyarlılık seviyelerinin normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Kliniğimize başvuran 20 ile 65 yaş arası kadın ve ya erkek, graves oftalmopati tanısı ile takipli, görme keskinliği normal veya normale yakın olan 20 hasta ve benzer özelliklerde sağlıklı 20 bireyden oluşan kontrol grubunun kontrast duyarlılık fonksiyonları prospektif olarak değerlendirildi. Göz muayene bulguları kaydedildi. Kontrast duyarlılık fonksiyonları 1.5, 3, 6, 12 ve 18 cpd olan beş frekansta ‘ Functional Acuity Contrast Test’ (F.A.C.T.) ile ölçüldü. Tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlar hasta ve kontrol grupları karşılaştırmaları ile değerlendirildi.

Bulgular: Optik nöropati bulunmayan TİO’ li olgularda kontrast duyarlılık fonksiyonu sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm uzaysal frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). TİO olguları ile ve sağlam olguların sağ ve sol gözlerinin kontrast duyarlılık fonksiyonları karşılaştırıldığında; KDF’ nun daha yüksek frekanslarda (B, C, D, E frekansında) daha belirgin olarak etkilenmiş olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Hasta grubunun sağ gözü ile sol gözü arasında ve kontrol grubunun sağ gözü ile sol gözü arasında kontrast duyarlılık fonksiyonu sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p> 0,05$). TİO’ li gözlerin hertel ve KAS değerleri ile kontrast duyarlılık fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut değildi ($p> 0,05$).

Sonuç: Otoimmün tiroid hastalığı gözü birçok yönden etkileyen bir hastalıktır. Hastalık progresyonu açısından erken tanı ve tedavinin önemi herkesçe kabul edilen bir faktördür. Bu nedenle, yapılacak ileri çalışmalar TİO’ nin tanı, tedavi ve takibinde kontrast duyarlılık testinin etkinliğini belirlemede faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid ilişkili oftalmopati, optik nöropati, kontrast duyarlılık fonksiyonu, F.A.C.T.

ABSTRACT

Purpose: To compare the contrast sensitivity levels of thyroid related ophthalmopathy with healthy people.

Materials and methods: The study includes 20 patients at the age between 20 and 65 years who have been diagnosed as TRO and have a normal or near normal visual acuity. The control group is formed by 20 healthy people who have the same demographic properties. The contrast sensitivity functions of these two groups are evaluated prospectively. Ophthalmic examinations were enrolled. Contrast sensitivity functions were measured by the functional acuity contrast test (F.A.C.T.) in the five frequency which was 1.5, 3, 6, 12, 18 cpd. The data were compared statistically and results were enrolled by the patients and control group confrontation.

Results: The results of contrast sensitivity functions of two groups were compared. There were statistically significant low levels in the all frequencies of contrast sensitivity functions in the thyroid related ophthalmopathy group which doesn't have optic neuropathy ($p < 0.05$). When the contrast sensitivity functions of the right and the left eyes of the two groups were compared; it's found that contrast sensitivity functions are more affected in the high frequencies (B, C, D, E) ($p < 0.05$). There wasn't statistically significant difference about the contrast sensitivity functions results of the right and the left eyes in each group and also statistically significant correlation was not found between the contrast sensitivity functions and Hertel measurements and clinic activity scores results ($p > 0.05$).

Conclusion: Autoimmune thyroiditis affects the eyes in more different sides. Early diagnosis and treatment is an important factor for the progression of the disease. Further studies may show that effectiveness of the contrast sensitivity functions test for the diagnosis, treatment and following of the thyroid related ophthalmopathy.

Key words: Thyroid related ophthalmopathy, optic neuropathy, contrast sensitivity function, F.A.C.T.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid ilişkili oftalmopati (TİO) orbital dokuların otoimmün kökenli inflamasyondur. Graves hastalığının (GH) en sık ve en önemli tiroid dışı bulgusu olup, kompleks bir patogeneze sahiptir. Orbitopati sıklıkla hipertiroidi ile birlikte izlenmekle beraber, ötiroidi (oftalmik Graves) veya kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto tiroiditi) bağlı durumlarda da gelişebilmektedir. Günümüzde, oftalmoloji pratiğinde önemli bir yer tutan TİO' nin organa özel otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmekte olup, bu otoimmün cevabın hücresel düzeyde moleküler patofizyolojisi halen araştırılmaktadır.

Oftalmopati gelişimini engelleyecek bir tedavi yönteminin bulunmaması, hastalığın tedavisinde semptomatik ve rehabilitatif yaklaşımı gündemde tutmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde göz şikâyetleri ile sık karşılaşılmakta, hafif kornea ekspoürü ve kapak retraksiyonundan, kornea perforasyonuna neden olabilen malign ekzoftalmusa kadar uzanan, optik sinir tutulumu ile kalıcı görme kaybına yol açabilen, geniş bir yelpazede göz bulguları görülebilmektedir.

TİO' de kapak tutulumu, ekstraoküler kas tutulumu, kornea tutulumu ve yumuşak doku tutulumu gibi birçok bulgunun sınıflaması rahatlıkla yapılabilmektedir. Bununla birlikte, optik sinir tutulumu sınıflamasında kullanılan kriterler henüz netleştirilememiştir. Bu amaçla kullanılan kriterler arasında görme keskinliği, görme alanı, renkli görme, kontrast duyarlılığı ve vizüel uyartılmış potansiyel (VEP) gibi testler sayılabilir. Buna rağmen optik nöropatinin tanısı genellikle bir veya birkaç testin sonuçlarına dayanılarak subjektif olarak konulmaktadır. Optik sinirin etkilenmesi neticesinde ortaya çıkacak fonksiyon kaybı ise genellikle nöropatinin ilerlemiş safhalarında görülmektedir. Optik sinir stresinin ortaya konması neticesinde ise uygulanacak olan tedavi yöntemleri medikal veya cerrahi dekompresyon gibi oldukça ağır tedavi yöntemleridir. Bu nedenle optik sinir stresinin daha kalitatif yöntemler ile değerlendirilmesi ve tedavi kararını verirken daha objektif kriterlere dayanılması gereklidir.

Görme fonksiyonları görme keskinliği, şekil, hareket algılama, görme alanı, stereopsis, renkli görme, kamaşma değişimi ve kontrast duyarlılık gibi farklı işlevleri içerir. Görme fonksiyonlarını değerlendirirken görme keskinliğinin ölçülmesi en

kolay ve sık kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Kontrast duyarlılık ile gözün ayırt edebilme gücü alışlagelmiş yöntemlerden daha hassas olarak değerlendirilebilmektedir. Rutin göz muayenesinde gözün yüksek kontrast ve uzaysal frekanslardaki kontrast gereksinimi araştırılarak görme fonksiyonu daha detaylı olarak incelenebilmektedir. Kontrast duyarlılık fonksiyonu çeşitli hastalıkların, örneğin graves oftalmopatinin, hem tanı hem takibinde değerli bir testtir.

Yüksek doz kortikosteroid ve cerrahi dekompresyon gibi tedavi kararlarının genellikle optik nöropati tanısına dayandırıldığı güncel TİO tedavi akış şemalarında optik nöropati stresinin var-yok şeklinde sınıflandırılmasının hasta yönetimi açısından kusur oluşturabileceği düşünülmektedir. Muayene esnasında genellikle sadece görme keskinliği, renkli görme ve aferent pupil defekti testlerinin uygulandığı günlük pratikte optik sinir stresinin tespit edilememesi (yanlış negatif) mümkündür, nitekim optik sinirin stres altında olduğu bir çok durumda görme kaybı ve aferent pupil defekti henüz gelişmemiş olabilmektedir. Çalışmamızda, TİO hastalarında kontrast duyarlılık ölçümleri ile optik sinir fonksiyonlarının kantite edilmesi ve bu hastalarda optik sinir fizyolojisinin hangi faktörlerden etkilendiğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid İlişkili Oftalmopati

Graves hastalığının karakteristik bir bulgusu olan tiroid ilişkili oftalmopati, infiltratif oftalmopati, tiroid göz hastalığı, tiroid oftalmopatisi, graves orbitopatisi veya infiltratif orbitopati olarak farklı şekillerde adlandırılabilir. Basedow-Graves hastalığı; hipertiroidi, diffüz guatr, infiltratif oftalmopati ve infiltratif dermopati (pretibial miksödem) ile seyreden etyolojisi bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (1).

Hastalık Anglo-Sakson literatüründe Graves, Almanca konuşan ülkelerde ise Basedow hastalığı olarak adlandırılır. Guatr ilişkili egzoftalmi ilk defa 12.y.y. da Seyyid İsmail Al-Jurjani tarafından tanımlanmıştır. Egzoftalmi ve guatr arasındaki modern ilişki ise 1786 yılında Hiller Parry, 1835 yılında R.Jamer Graves ve 1840 yılında Carl von Basedow tarafından gösterilmiştir (2, 3).

Graves hastalığındaki oftalmopatinin patofizyolojisi yeterince bilinmemektedir. Erişkinlerdeki proptozisin en sık nedeni olan TİO, bilateral ekzoftalmus olgularının % 85’ inde, unilateral ekzoftalmus olgularının ise % 50’ sinde saptanmaktadır. Benzer şekilde TİO erişkinlerde en sık görülen orbita inflamasyonu şekli olup, GH’ nın en sık tiroid dışı bulgusunu yine TİO oluşturmaktadır (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

GH prevalansı kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla görülmektedir. TİO ‘de kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, etkilenen erkeklerde daha ciddi tutulum göstermektedir. Bu veriyi destekleyen şekilde kadın/erkek oranı hafif ciddiyete sahip TİO’ de 9,3 iken, orta ciddiyetteki TİO’ de 3,2 ve ciddi TİO’ de ise 1,4 olarak saptanmıştır (5). TİO görülme insidansı, kadınlarda ve erkeklerde 4. ve 6. dekadlarda artış göstererek bimodal bir dağılım göstermektedir (6).

Graves hastalarının klinik olarak % 50’ sinde göz bulguları izlenmektedir. Geri kalan % 50’ lik bölümünü ise subklinik olgular oluşturmaktadır. Bu olgularda ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) gibi görüntüleme

teknikleri ile (7) veya yukarı bakışta intraoküler gözi içi basıncının (GİB) artışı (8) gibi klinik muayene bulguları ile oküler tutulum ortaya konulabilmektedir. Oküler tutulum genellikle bilateral görülmekle birlikte asimetrik olarak izlenmektedir, ancak % 15' e varan oranlarda tek taraflı tutulum da görülebilmektedir (9). TİO ve hipertiroidi bulguları arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Hipertiroidi ve TİO bulgularının ortaya çıkış süreleri arasında en fazla 18 ay olduğu bildirilmiştir (10).

GH' nin patogenezinde kalıtsal ve çevresel etkenler rol oynamaktadır (11). TİO ile sigara kullanımı arasında önemli bir ilişki mevcuttur (12). Oftalmik tutulumu izlenmeyen Graves hastalığı olgularında sigara içme oranı 1,7 iken, bu oran oftalmopati ile birlikteliğinde 7,7 olarak saptanmıştır (13). Pasif içiciliğin de TİO üzerinde olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Gençler arasında sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde, oftalmopati izlenen Graves hastası çocukların prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çocukların % 50' sinden fazlasının 10 yaşından küçük oldukları göz önüne alındığında, pasif sigara kullanımının TİO üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür (14). Sigaranın immün reaksiyonlardaki tetikleyici rolünün yanında, orbita bağ dokusunda da artışa neden olduğu MR bulguları ile gösterilmiştir (15). Sigara içen Graves hastalarında TİO gelişme riski içmeyenlere oranla 5 kat daha fazla tespit edilmiştir. Ayrıca, sigara kullanımının dozu ile oftalmopati şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve proptozis ile diplopi sıklığı açısından risk oluşturmaktadır. Sigara kullanımının yine in-vitro ortamlarda orbita fibroblastlarında adipogenezis ve hyaluronik asit yapımında da artışa neden olduğu gösterilmiştir (16).

2.1.2. Genetik

GH' nin patogenezinde genetik faktörlerin de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Etkilenen bireylerde, % 20 ile % 60 arasında değişen oranlarda tiroid yönünden pozitif aile hikayesi mevcuttur. Danimarka' da yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada, GH' nin monozigot ikiz bireylerde % 35 oranda birliktelik gösterdiği izlenmiştir (17).

GH' na sahip bireylerde bazı "human lökosit antijenlerinin" (HLA) normal popülasyona göre daha yüksek oranda saptandığı bilinmektedir. HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501 pozitifliği hastalık açısından tetikleyici, HLA-DR β 1*07 ise koruyucudur. Bu özellikleri, timusta gerçekleşen T lenfositin negatif seleksiyonu üzerine olan etkileriyle bağlantılıdır. HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501 negatif seleksiyonu engelleyerek otoimmün hastalığa zemin hazırlarken, HLA-DR β 1*07 ise negatif seleksiyonu tetikleyerek otoimmün reaksiyonlara karşı koruyucu olmaktadır (18).

Yapılan son genetik çalışmalarda hastalığın patogenezi açıklayabilmek için, CD-40 reseptörü, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve protein tyrosine phosphatase-22 (PTPN-22) ile ilgili genler araştırılmaktadır. Son dönemlerdeki çalışmalar, doku spesifik fibroblastların fenotipik özelliklerinde farklılıklar ortaya koymaktadır. Orbita fibroblastlarında, diğer doku fibroblastlarından farklı olarak CD-40 reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörün CD-154 olarak da bilinen CD-40 ligandına bağlanması, hyaluronon sentezinde artış, kemokinlerde upregülasyon, genel inflamatuvar cevabın sağlanması gibi birçok kimyasal olaya neden olmaktadır (19). CTLA-4 geninin ise, T lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunda rol alan bir negatif regülatörü kodladığı bulunmuştur. CTLA-4 geninde sorun olan farelerde letal lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir (20). T hücre aktivasyonunda rol alan diğer bir negatif regülatör ise PTPN-22 dir (21).

2.1.3. Patofizyoloji

TİO' nin klinik bulguları, retrobulber fibroadipoz dokuda artış ve göz dışı kaslarda meydana gelen ödem nedeniyle oluşan, orbita hacim fazlalığının bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır. Orbita dokuları ve kaslar, lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücreler tarafından infiltrate edilmektedir. Orbita fibroblastları ile adipositlerde proliferasyon ve glikozaminoglikan (GAG) sentezinde artış meydana gelmektedir. GAG' lar hidrofilik özelliklerinden dolayı hem bağ dokusundaki hem de kaslardaki ödemin başlıca

sorumlusudur. Orbitanın sınırlı yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer nedeniyle, hücre proliferasyonu, inflamatuvar infiltrasyon ve ödem kaynaklı artmış olan orbita hacmi, intraorbital basınç artışı, ekzoftalmus, çift görme ve şaşılık gibi göz dışı kas disfonksiyonlarına ve periorbital ödem, konjonktivada hiperemi ve kemozis gibi yumuşak doku bulgularına yol açmaktadır. Proptozis, görmeyi tehdit edebilir boyutlara ulaşabilen korneal ekspojür ve ülserlere neden olabilir. Artmış kas hacmi, özellikle orbita septumunun sıkı ve proptozisin daha sınırlı olduğu olgularda optik sinir kompresyonuna (KON) neden olabilmektedir. Orbita inflamasyonu ve anatomik değişiklikler, venöz konjesyona neden olabilmekte ve buna bağlı olarak periorbital ödem ve kemozis izlenebilmektedir. Takip süresince göz dışı kaslarda ve orbita fibroadipoz bağ dokusunda inflamasyon gerileyip fibrozis oluşturmakta ve buna bağlı olarak bu olgularda şaşılık ortaya çıkmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde GH ve TİO' nin patogenezinde çevresel faktörler tetikleyici rol oynamaktadır. Tam etkileri kesin ve net olmamakla birlikte, tiroid cerrahisi, sigara kullanımı, radyasyona maruz kalma, tiroid inflamasyonu ve travma, GH ve beraberinde TİO oluşumunda rol oynamaktadır (22). Bu patojenler superantijen gibi davranarak immün cevapta aşırı aktivasyona yol açmaktadır.

Graves hastalığında çeşitli tiroid stimulan hormon reseptörleri (TSH-R) bağlayıcı protein yapıda otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu proteinler, tiroid hormon sentezini stimüle etmekte ve hipofiz bezinin tiroide uyguladığı negatif geri besleme mekanizmasını engellemektedir. Böylelikle düşmüş TSH ve artmış tiroid hormonlarıyla seyreden klasik hipertiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır. GH' daki orbita bulgularının immünolojik kökeni ise daha az anlaşılabilmiştir. TİO, mekanik, immünolojik, hücresel ve çevresel etkenler sonucu ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır (23).

TİO' de otoantijenik hedeflerden birisi orbita bağ dokusunda bulunan TSH-R' leridir. T ve B lenfositlerle birlikte mast hücreleri de orbita dokularında infiltrasyon meydana getirirken, lokal mekanik stres, olayların şiddetini arttırmaktadır (23).

TİO’ de, orbita dokusunun histopatolojik incelemelerinde GAG fazlalığı tespit edilmiştir. Hyaluronan baskın GAG olup, büyük, hidrofilik, polianyonik bir yapıdadır. Retrobulber alanda ve kas liflerini saran bağ dokusunda GAG birikmesi sonucu orbita bağ dokusundaki ve göz dışı kaslardaki genişleme ortaya çıkmaktadır (23). Orbita fibroblastlarının esas görevi, GAG sentezi ve bağ dokusu devamlılığının sağlanmasıdır. Orbita fibroblastlarında bulunan CD-40 reseptörünün CD-154 olarak da bilinen CD-40 ligandına bağlanması, hyaluronon sentezinde artış, kemokinlerde upregülasyon, genel inflamatuvar cevabın sağlanması gibi birçok kimyasal olaya neden olmaktadır (19).

GAG’ daki artmış sentez ve azalmış yıkıma ek olarak, yağ dokusundaki genişleme de orbita hacim artışına katkıda bulunmaktadır. Son dönemde yapılan bir çalışmada, preadipozitlerdeki peroxisone proliferator- activated receptor (PPAR- γ) isimli bir reseptörün preadipozitlerin matür yağ hücrelerine farklılaşmasında etkili olduğu gösterilmiştir (24). TİO hastalarında PPAR- γ ve matür adipozitler tarafından salgılanan adiponektinde artmış ekspresyon izlenmiştir (25). Gelecekte, bu reseptörü hedef alan tedavilerin düzenlenmesi ile TİO’ de yağ hücrelerinde meydana gelen artışın durdurulabileceği düşünülmektedir. Özetlemek gerekirse, TİO’ de ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler ve klinik sonuçları Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1: TİO’ de saptanan histopatolojik değişiklikler ve klinik sonuçları

Histopatolojik değişiklikler	Klinik sonuçlar
Glikozaminoglikan birikimi	Ödem, ekstraoküler kas kalınlaşması, proptozis
Kollajen sentezi	Fibrozis, restriktif miyopati, kapak retraksiyonu
Preadipozit farklılaşma	Artmış yağ dokusu, proptozis

2.1.4. Klinik Değerlendirme

TİO' nin klinik bulguları arasında, yumuşak doku bulguları, proptozis, ekstraoküler kas fonksiyon bozuklukları, kornea problemleri ve optik sinir tutulumu yer almaktadır. NOSPECS olarak da bilinen Werner Sınıflaması, bu bulguların değerlendirilmesinde ilk kullanılan sınıflamadır (26).

NOSPECS SINIFLAMASI

N (No sign): Herhangi bir belirti veya bulgu izlenmeyen subklinik hastalığı ifade eder. Erken oftalmopati, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi, hafif konjunktiva enjeksiyonu ve kemozis, yüzeysel punktat keratopati gibi hafif ve nonspesifik bulgu ve semptomlarla kendini gösterebilir. Superior limbik keratokonjonktivit muayene esnasında saptanabilir. Bazı çalışmalarda superior limbik keratokonjonktivit, TİO gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (27).

O (Only sign): Sadece kapak retraksiyonunu veya proptozisi kapsamaktadır. Semptomimetik aktivitedeki artış veya kapak dokularındaki fibrozis kapak retraksiyonuna neden olabilmektedir. Bu grupta aşağı bakışta “lid lag” genel olarak izlenmektedir.



Şekil 1: Kapak retraksiyonu izlenen bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

S (Soft tissue swelling): Yumuşak doku inflamasyonu ile karakterizedir. Sık görülen bulguları arasında kapak ödemi ve kızarıklığı, özellikle rektus kaslarının insersiyon bölgesinde belirgin olan derin konjonktival enjeksiyon ve kemozis yer almaktadır. Konjonktival kemozis hafif veya sadece interpalpebral alanda, yaygın veya ender olarak hemorajik nitelikte olabilmektedir. Karünkül ödemi de izlenebilmektedir. İnflamasyon, periorbital ödem veya eriteme neden olabilmektedir.



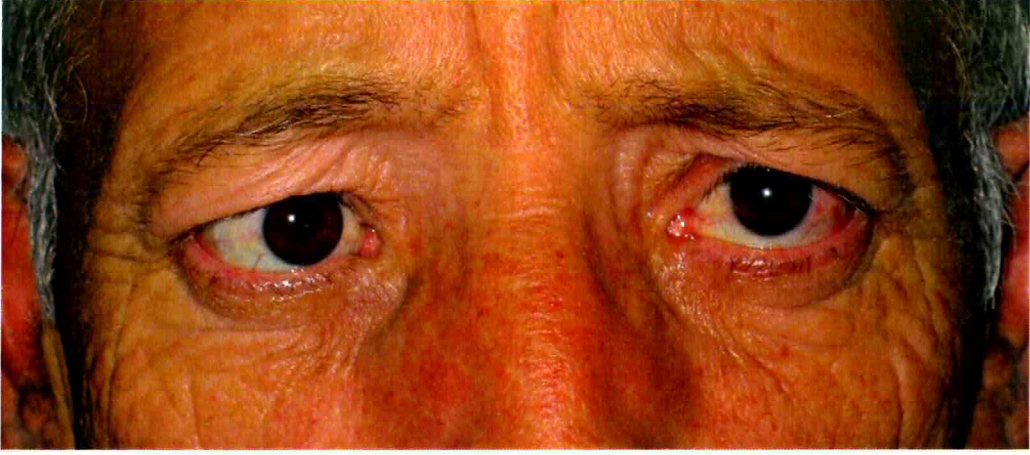
Şekil 2: Yumuşak doku tutulumu izlenen bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

P (Proptozis): Ekzoftalmusu içermektedir. Göz dışı kas inflamasyonu , orbita yağ dokusu ve bağ dokusundaki artış aksiyel proptozise neden olmaktadır. Normal ekzoftalmometrik değerler yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre farklılık gösterse de 21 mm' den fazla bir ölçüm ya da iki göz arasında 2 mm' den daha fazla bir fark oftalmik tutulumu düşündürmektedir. Migliori ve Gladstone (28), üst sınırı beyaz erkeklerde 21.7, siyah erkeklerde 24.7, beyaz kadınlarda 20.1 ve siyah kadınlarda 23 mm olarak tesbit etmişlerdir. Türkiye için ise hertel ölçümünün üst sınırı 18 mm olarak saptanmıştır (29).



Şekil 3: Bilateral proptozis izlenen bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

E (Extraocular muscle): Göz dışı kas tutulumu ile karakterizedir. Kas tutulumu, inflamatuvar hücrelerin ve sıvının birikmesi ile başlamaktadır. Başlangıç evresinde kaslarda ödem ve inflamasyon belirginken, ilerleyen evrelerde kas dokusunda fibrotik değişiklikler meydana gelmekte ve kalıcı şaşılık ortaya çıkabilmektedir. Tüm kaslar tutulabilmekle birlikte en sık, inferior ve medial rektus kaslarının tutulumu izlenmektedir (30). Buna bağlı olarak TİO' li olgularda hipotropya ve/veya ezotropya gelişebilmekte ve 'zorlu düksiyon' testinde genellikle pozitif sonuçlar alınmaktadır.



Şekil 4: Ekstraoküler adale tutulumu bulunan bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

C (Corneal exposure): Kornea tutulumu izlenmektedir. TİO' deki ekspozur keratopati multifaktöryeldir. Kapak fonksiyon bozukluğu (alt ve üst kapak retraksiyonu), proptozis, göz yaşı fonksiyon bozuklukları ve kas restriksiyonuna ikincil gelişen yetersiz Bell fenomeni gibi faktörlerin tümü bu tabloya neden olabilmektedir.



Şekil 5: Kornea tutulumu izlenen bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

S (Sight loss): Optik sinir hasarına bağılı görme kaybı eşlik etmektedir. TİO, extraoküler kasların ve orbital dokunun ödemi ve infiltrasyonu ile karakterizedir. Sonuçta meydana gelen ekzoftalmus orbitanın tüm bölgelerinde de zarara yol açabilir. Ekzoftalmus miktarı arttıkça optik sinir gerilmekle birlikte, kıvrımlı yapısı nedeniyle başlangıç aşamalarında olaydan etkilenmemekte, ancak ilerleyen süreçlerde optik nöropati ortaya çıkabilmektedir. Kas genişlemesinin orbita apeksinde meydana geldiğı olgularda, optik sinir kompresyonu daha sık ortaya çıkmaktadır (Şekil-6).

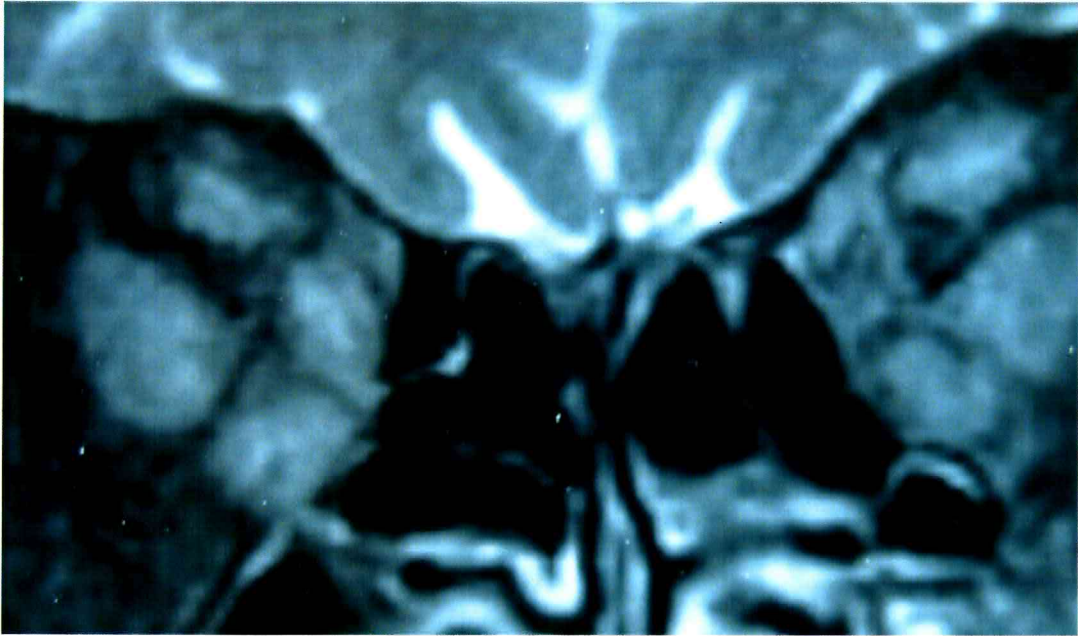
Distroid optik nöropati (DON) patofizyolojisinde mekanik, damarsal, toksik, iskemik faktörler rol oynar. Bu faktörlerin içinde en önemlisi mekanik faktörlerdir (32). Ekstraoküler kas patolojisi dışında, orbital dokulardaki artmış ödemin neden olduğı baskı ve drenaj engellenmesi (üst oblik- levator bazı kişilerde superior orbital ven ile aynı fasial kılıf içinde olabiliyor) gibi karmaşık mekanizmaların DON' a neden olabildiğı bildirilmiştir (19).

Kompresif optik nöropati olan olgularda optik sinir başı kabarıklığının görülmeyebileceğı akılda tutulmalıdır. Bu nedenden dolayı, optik nöropatiden şüphelenilen olgularda, fundus muayenesine ek olarak görme keskinliğinin, renkli görmenin, ışık reflekslerinin ve görme alanının değerlendirilmesi önemlidir. Bilateral kompresif optik nöropatisi olan olgularda, afferent pupil defektinin olmayabileceğı veya çok zor tespit edilebileceğı de akılda tutulmalıdır.

Ekzoftalmus nadiren vizüel kayıplarla sonuçlanır, bu kayıplar genellikle kuru göz, keratopati, göz kapağı retraksiyonu ve/veya uyarılmış astigmatizm gibi sekonder sebeplere bağılıdır (31). Ancak eğer orbitanın ve optik sinirin arka segmenti distroid optik nöropatiden etkilenmişse vizüel kayıp gerçekleşebilir. Mekanik bası optik sinir nöropatisine katkıda bulunabilir: artmış kas hacmi orbital apekte intraorbital basıncı yükseltir ve böylece optik sinir perfüzyonu bozulur (31, 33). Distroid optik nöropatinin şiddetli halinin, TİO' li hastaların % 10' undan daha azında görüldüğü bildirilmiştir (31, 34).

Distroid optik nöropatinin semptomları ve belirtileri; azalmış görme keskinliği, relatif afferent pupiller defektler, renk görüşünün bozulması ve anormal vizüel uyarılmış cevapları içerir. Görme keskinliğindeki azalma çok dramatik olmayabilir; distroid optik nöropatili hastaların yaklaşık yarısında 20/ 40 (0,5) ve üstünde olarak vizüel keskinlik korunur (32).

Yukarıda tanımlanan semptomların hem patognomik olmaması hem her zaman bulunmayışı nedeniyle hastalığın tanısı konulamayabilir (32, 34, 35, 36). Ancak geri dönüşümsüz vizüel kaybın olasılığı yüzünden erken tanı ve tedavi önemlidir. Optik nöropatili hasta gruplarında ilk tedavi seçeneği cerrahi dekompresyon veya yüksek prednison tedavisidir (37, 38, 39).



Şekil 6: MRG’de göz dışı kaslardaki genişlemeye bağlı optik sinir kompresyonu izlenen bir olgu (Doç. Dr. Ümit Beden' in arşivinden)

NOSPECS sınıflarının alt grupları Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2: NOSPECS SINIFLAMASI (26)

(N) 0: Belirti, bulgu yok

(O) 1: Sadece kapak retraksiyonu veya proptozis, sabit bakış

(S) 2: Yumuşak doku tutulumuna ait semptom ve bulgular (lakrimasyon, yabancı cisim hissi, fotofobi)

- 0. Yok
- 1. Minimal (konjonktiva- kapak ödemi, konjonktivada injeksiyon, kapak dolgunluğu, lakrimal bez – alt rektus dolgunluğu)
- 2. Orta (kemozis, lagofthalmus, kapak dolgunluğu)
- 3. Belirgin
- **(P) 3 proptozis (class 2 den 6'ya)**
 - 0. Yok (2 mm veya az)
 - 1. Minimal (21- 23 mm)
 - 2. Orta (24- 27 mm)
 - 3. Belirgin (28 mm veya fazla)
- **(E) 4 ekstraoküler kas tutulumu**
 - 0. Diplopi yok
 - 1. Minimal (eksrem bakışlarda)
 - 2. Orta (belirli pozisyon fiksasyonu olmaksızın kısıtlanma)
 - 3. Belirgin (glob fiksasyonu)

- **(C) 5 kornea tutulumu**

- 0. Yok
- 1. Noktalanma
- 2. Ülserasyon
- 3. nekroz, perforasyon

- **(S) 6 görme kaybı**

- 0. Yok
- 1. minimal (GA defekti, Görme: 20/ 20 – 20/ 60)
- 2. orta (GA defekti, Görme: 20/ 70 – 20/ 200)
- 3. belirgin (körlük, Görme 20/ 200 den az - absolu)

1999 yılında 9 Avrupa merkezinin bir araya gelmesiyle kurulmuş olan “European Group on Graves Ophthalmopathy” (EUGOGO) çalışma grubunun 2003 yılında tanımladığı sınıflandırma yöntemi ise, TİO hastalarını oftalmopatinin ciddiyet derecesine göre hafif, orta ve ciddi olmak üzere üç gruba ayırmaktadır (40) (Tablo 3).

Tablo 3:” European Group on Graves Ophthalmopathy “Graves oftalmopati sınıflandırma tablosu (40).

Hafif	Orta	Ciddi
-Hafif- orta düzeyde yumuşak doku şişliği -Proptozis < 25 mm -Diplopi olmaması veya intermittan diplopi -Kornea ve optik sinir tutulumu olmaması	-Belirgin yumuşak doku şişliği -Proptozis > 25mm -Sabit olmayan diplopi -Korneada punktat boyanma -Optik sinir tutulumu olmaması	-Sabit diplopi -Optik sinir tutulumu

Uygulanacak tedavi stratejileri, TİO' nin ciddiye ve aktivite derecelerine göre belirlenmektedir. TİO tipik olarak, akut inflamatuvar bir evreyi takiben kronik fibrotik fazla seyretmektedir. Aktif dönemde inflamasyon bulguları belirginken, inaktif dönemde sadece rezidüel oküler bulgular (proptozis, şaşılık) mevcuttur ve inflamasyon gerilemiştir. Hastalığın hangi dönemde olduğunun bilinmesi önemlidir. Aktif dönemde esas patoloji inflamasyon olduğu için immünsupresif tedavilere yanıt alınırken, inaktif yani fibrotik dönemde immünsupressif tedaviye yanıt alınamamaktadır. Aktivite belirlemede çeşitli kriterler gündeme gelmiştir: Octreoscan pozitifliği, orbital USG' de ekstraoküler kas reflektivitesinde artış, MR' da T relaksasyon zamanında uzama, artmış idrar GAG seviyeleri bu kriterler arasındadır (41). Ancak bu kriterlerin hiçbirisi, son dönemlerde kullanılan Klinik Aktivite Skoru (KAS) kadar kabul görmemiştir (42). Orjinal skorlama sisteminde 10 kriter varken (43), daha sonra bu sayı 7' ye indirilmiştir (44). Puanlama sisteminde her kritere 1 puan verilmekte ve böylelikle 0-7 arasında değişen bir değer elde edilmektedir. KAS' ı 3' ten büyük olan olgularda, TİO aktif olarak kabul edilmektedir. Klinik aktivite skoru, hastalığın antiinflamatuvar tedaviye yanıt verme olasılığını belirler (Tablo 4).

Tablo 4: Klinik Aktivite Skoru Kriterleri (44)

1.Ağrı (son 4 haftada)

- ✓ Glob üzerinde veya arkasında spontan, sürekli ağrı, baskı hissi
- ✓ Yukarı, aşağı ve yan bakışlarda ağrı

2.Kızarıklık

- ✓ Kapaklarda kızarıklık
- ✓ $\geq 1/4$ kadran konjonktivada kızarıklık

3.Ödem

- ✓ Kapak ödemi
- ✓ Kemozis ($\geq 1/3$ vertikal konjonktival yükseklik)
- ✓ Karünkül ödemi

2.1.5. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

TİO' nin değerlendirilmesinde kullanılabilecek en iyi görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı Tomografi' dir (BT). BT incelemeleri, TİO olgularının % 85' inde ekstraoküler kas tutulumu olduğunu ortaya koymaktadır. BT bulguları arasında, tendon tutulumu olmadan kaslarda genişleme, orbita yağ hacminde belirgin artış, lakrimal bezde büyüme ve orbita apeksinde optik sinir kompresyonu yer almaktadır (46). BT, asemptomatik olan olgularda bile kas tutulumunu ortaya koyabilmektedir. İntravenöz kontrast madde kullanımı, eğer TİO tanısı konulmuş ise genellikle gerekli değildir; fakat diğer orbital inflamasyonlar gibi tanıda karışıklık yaratabilecek durumların ayrımında kontrast madde kullanımı yararlı olabilmektedir. Ancak iyot içeren kontrast maddelerin kullanımının, kısa bir süreliğine de olsa hipertiroidizm tedavisi için kullanılan radyoaktif iyodun etkinliğini engelleyebileceği de unutulmamalıdır.

MR, kullanılabilecek bir diğer görüntüleme yöntemidir. MR yumuşak doku tutulumunu daha iyi göstermekte, optik sinir ve ekstraoküler kasların görüntülenmesinde kullanılmaktadır.

Ultrasonografi de ekstraoküler kasların değerlendirilmesinde kullanılabilen bir diğer yöntemdir. Yine düşük frekanslı probalar kullanılarak orbitanın görüntülenmesi de sağlanabilmektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, TİO şüphesi olan her hasta için gerekli değildir. Çoğu zaman sadece klinik bulgular değerlendirilerek TİO tanısı konulabilmektedir. BT incelemesi, orta ve ciddi tutulum gösteren olgularda orbita tutulumunun tespiti ve şeklinin tayini için, semptom ve bulguların atipik izlendiği ve teşhis konusunda şüphede kalınan olgular için kullanılmaktadır. Özellikle asimetric veya unilateral görülen TİO olgularında tümörler, vasküler anomaliler (karotiko-kavernöz fistül, kavernöz sinüs trombozu, subaraknoid ve subdural kanama) ve granülomatoz hastalıklar gibi proptosis, ödem, inflamasyon ve diplopi yapabilen diğer bazı durumların ayırıcı tanısı açısından görüntüleme yöntemleri önem

taşımaktadır. İmmüsupresif tedavi veya cerrahi planlanan hastalarda da, tedavi öncesi ve sonrası durumun değerlendirilmesinde de görüntüleme yöntemleri gerekli olabilmektedir.

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Genel Kavramlar

TİO tedavisi endokrinoloji, oftalmoloji, radyoloji, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir konudur. Endokrinoloji uzmanları açısından Graves hastalığı tedavisindeki amaç, ötiroidi durumunun sağlanmasıdır. GH gibi TİO' de hipertiroidizm varlığı orbita tutulumunu şiddetlendirmektedir. Bu nedenle ötiroidi durumunun sağlanması tedavide önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu amaçla medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi ile orbita inflamasyonunda şiddetlenme ortaya çıkabilmektedir (47, 48). Radyoaktif iyot tarafından oluşturulan tiroid bezindeki destrüksiyonun, antijen-antikor cevabında artışa ve böylelikle otoimmün olayda alevlenmeye neden olduğu ileri sürülmektedir. Bundan dolayı bazı tedavi protokollerinde, TİO' deki muhtemel alevlenmeyi azaltmak amacıyla radyoaktif iyot tedavisi süresince kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir (49).

Tiroidektomi cerrahisini savunanlar, tiroid bezinin alınması ile antijenik uyarının ve buna paralel olarak göz tutulumu şiddetinin azalabileceğini savunsun da bu düşünce henüz klinik olarak ispatlanmamıştır (50). Sigara kullanımı, Graves hastalığında önemli bir tetikleyici faktördür. Sigara kullanıcılarında TİO progresyonu daha ciddi boyutlarda olmaktadır (51). Hastalar sigara kullanımının riskleri ve etkileri konusunda uyarılmalı ve sigara kullanımının kesilmesi yönünde desteklenmelidir.

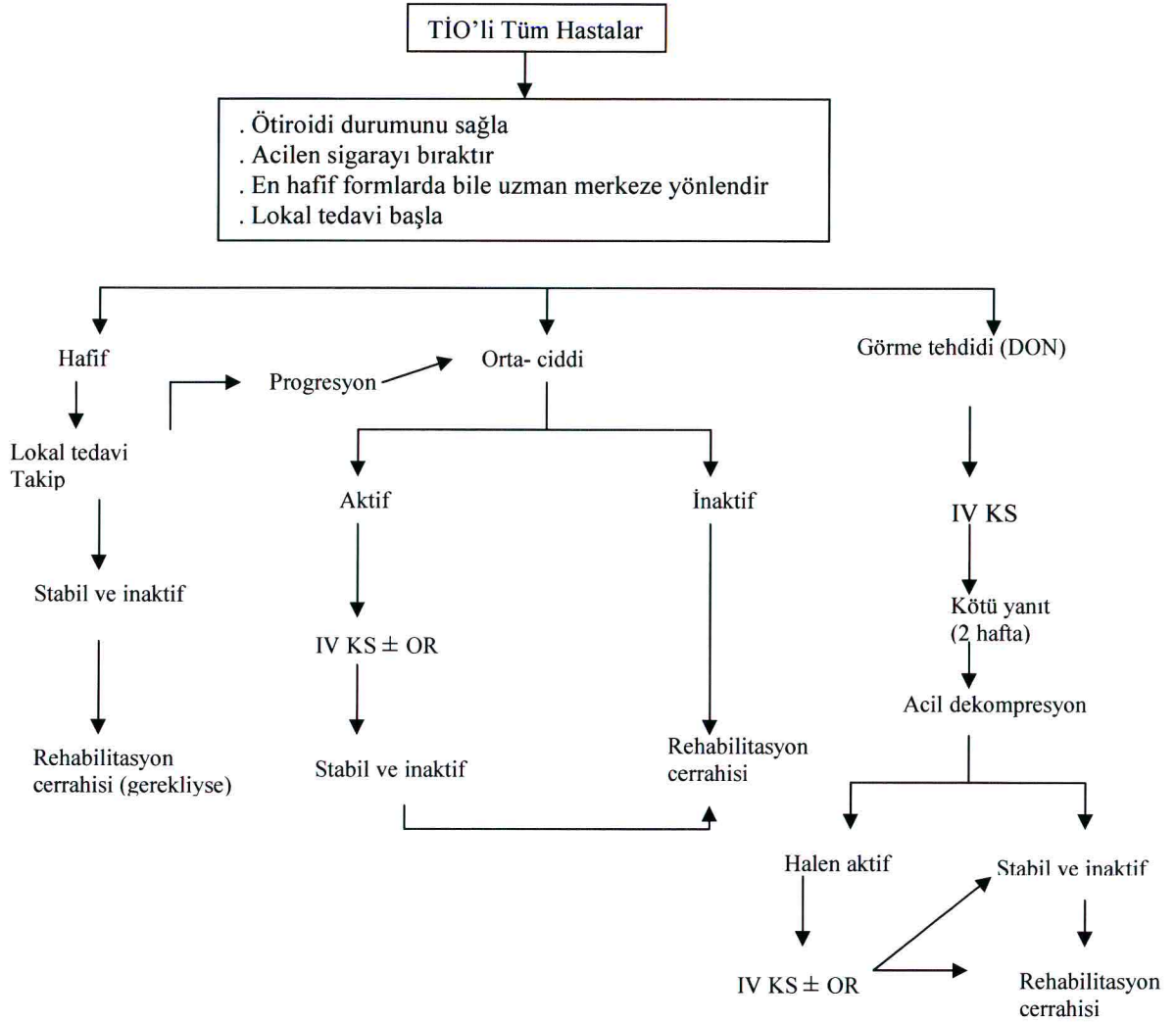
2.1.6.2.Tiroid İlişkili Oftalmopati olgularında genel tedavi yaklaşımları

Hafif Tiroid İlişkili Oftalmopati

Bu grup olgularda hastalık çoğu zaman sınırlı göz tutulumu gösterdiği için ciddi, invazif ve fazla yan etkileri olan tedavi protokolleri uygulanmamaktadır (9). Semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla basit lokal tedaviler yeterli olmaktadır (Tablo 5). Bu tür olgularda, fotofobi için güneş gözlükleri, yabancı cisim hissi ve batma şikayetleri için suni gözyaşları, kapak retraksiyonu için botulinum toksin enjeksiyonu (71), periorbital ödemin hafifletilmesi için yatak başının yükseltilmesi ve hafif diplopi tedavisi için prizmalar kullanılabilir (9). Yine tiroid hormon regülasyonu ve sigara bırakılması yönünde hasta telkini yapılması son derece önemlidir.

Orta-Ciddi Tiroid İlişkili Oftalmopati

Bu grupta tedavi planı yalnız hastalığın ciddiyet derecesine göre değil, aynı zamanda hastalık aktivitesine göre de belirlenmektedir. Medikal tedavi, daha çok yumuşak doku inflamasyon bulguları gösteren, yeni başlangıçlı ekstraoküler kas fonksiyon bozukluğu olan veya oküler bulgularda progresyon izlenen aktif TİO olgularında etkili olmaktadır. Kronik proptozisi, sabit diplopisi veya şaşılığı olan, ancak inflamasyon bulgusu bulunmayan uzun süreli TİO olgularında ise, medikal tedaviden ziyade cerrahi seçenekler etkili olacaktır (9). Kompresif optik nöropati, orbitopatinin en ciddi formu olup acil tedavi gerektiren, görmeyi tehdit eden bir durumdur. Bu olgularda yüksek doz intravenöz steroid tedavisi ve orbita dekompresyon cerrahisi kombine olarak uygulanmaktadır (9, 40). TİO, ciddiyet ve aktivite yönünden sınıflandırılmalı ve bu kriterler ışığında tedavi stratejileri planlanmalıdır.



Şekil 7: TİO Tedavi şeması (92)

2.1.6.3. Lokal Tedaviler

Sulanma, konjonktival enjeksiyon ve fotofobi gibi oftalmopatinin erken semptomlarında lubrikasyon tedavisi yeterli olabilmektedir. Sık suni gözyaşı kullanımının gerekli olduğu hastalarda, prezervansız gözyaşı damlalarının kullanılması, prezervan maddelere bağlı inflamasyondan kaçınılması açısından

önemlidir. Fotofobinin engellenmesinde güneş gözlükleri yardımcı olabilir. Sırt üstü yatış pozisyonunda, baş boyun bölgesinde ödemin etkisi ile sabahları kötüleşen orbita ve kapak ödeminin azaltmak amacıyla, yatak başının yükseltilmesi de alınabilecek önlemler arasındadır. Yine kardiyoloji uzmanı kontrolünde diüretik kullanımı da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Kapak retraksiyonu, başlangıç evresinde sempatik sistem aktivasyondaki artışa bağlıdır. Bu olay geçici olarak topikal anti- adrenerjik uygulaması ile tedavi edilebilir ve en çok kullanılan ajan guanidine sulfattır (52). Bu ajan geçici olarak kullanılmasına rağmen, oküler irritasyona neden olabilmekte ve etkisi zamanla azalmaktadır. Topikal anti- adrenerjik uygulamaları, kapak retraksiyonunun kalıcı tedavisinde uzun dönemde belirgin bir etki göstermemektedir. Kapak retraksiyonlarında botulinum toksin enjeksiyonları da uygulanabilir. Bu uygulamaların da daha çok hastalığın erken safhalarında etkin olduğu düşünülmektedir.

Ekstraoküler adale tutulumunda, semptomların ciddiyetine göre tedavi planlaması yapılır. Bazı hastalarda cerrahi yapılmaksızın prizma ile tedavi uygulanabilir. Ciddi diplopsi olan ve cerrahi planlanan olgularda ise semptomların stabilizasyonunun beklendiği süreç içerisinde prizmalar kullanılabilir. Ancak çoğu zaman bakış yönüyle şaşılığın miktarı değiştiğinden (imkomitan strabismus) prizmaların kullanımı zorlaşmaktadır. Dominant olmayan gözün kapatılması bazen tek geçici tedavi seçeneği olabilmektedir.

2.1.6.4. Kortikosteroid Kullanımı

TİO' deki temel tedavi stratejilerinden biri kortikosteroidlerdir. Akut inflamatuvar dönem, steroidlerin lenfositik ve fibroblastik proliferasyon üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak steroid tedavisine en iyi cevap alınan dönemdir. Genellikle 1 mg/kg/gün (ortalama 60-100 mg/gün) olacak şekilde tedaviye başlanır. Bazı klinisyenler bu miktarı dozlara bölmeyi tercih etmektedir (53).

Başlangıç dozu belirli bir süre devam ettirilmekte ve giderek azaltılarak idame dozu haftalar boyunca kullanılmaktadır. Steroidler, genellikle uygulama süreci boyunca etkili olup, azaltılma dönemlerinde inflamatuvar semptomlar tekrar ortaya çıkabilmektedir. Bazı hasta gruplarında ise kombinasyon tedavileri seçilebilmektedir. Son yıllarda steroidlerin intravenöz yolla uygulanması önerilmektedir. Çeşitli tedavi protokollerinde yüksek dozda (0.5-1 gr) metilprednizolon asetat farklı aralıklarla toplam 5-8 gram arasında verilmektedir. İntravenöz tedavi ile de yumuşak doku semptomlarında belirgin düzelme elde edilirken, proptozis ve ekstraoküler kas işlev bozukluklarında tedavi başarısı kısıtlıdır. Ancak bu yöntemde, oral steroid tedavisi ile karşılaştırıldığı zaman, etkinliğin daha fazla ve steroide bağlı yan etkilerin daha az olduğu belirtilmiştir (54).

Optik nöropati gelişen ciddi, aktif TİO olgularında, ilk tedavi seçeneği olarak intravenöz steroid uygulamasının mı yoksa cerrahi müdahalenin mi daha etkin olduğu tartışılan bir diğer konudur. Wakelkamp ve arkadaşlarının son dönemlerde yaptığı bir çalışmada (55), ciddi, aktif 15 TİO ve optik nöropati olgusunun bir kısmına IV pulse metilprednizolon tedavisi, bir kısmına ise cerrahi dekompresyon cerrahisi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, erken cerrahi dekompresyon uygulamasının IV steroid ihtiyacını azaltmadığı bulunmuş. Cerrahi uygulanan 6 hastanın 5' inde (% 82) ek immünsupresyon tedavisine ihtiyaç duyulurken, steroid tedavisi uygulanan 9 hastanın 4' ünde (% 45) ek cerrahi dekompresyon uygulamasına ihtiyaç duyulmuş. Yazarlar, aktif TİO' ye bağlı optik nöropati olgularında, acil dekompresyondan çok IV pulse steroid tedavisini önermektedirler. Retrobulber steroid enjeksiyonu, bir diğer uygulama şeklidir. Ancak yanıt hızı oldukça düşük ve buna karşın gergin, inflame bir orbitaya yapılan enjeksiyonun riski oldukça fazladır. Bu nedenlerden dolayı, retrobulber steroid enjeksiyonu seyrek uygulanmaktadır. Topikal steroid uygulamaları, yüzey inflamasyonlarında yardımcı olmakla birlikte, daha derin orbital inflamasyonlarda belirgin bir gerilemeye neden olmamaktadır. Tedavi süresince, glokom ve katarakt oluşumu açısından hastalar dikkatle izlenmelidir. Tedavi süresince hastaların ve doktorların potansiyel yan

etkiler konusunda yeterli bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Sık görülen yan etkiler arasında, uzun süreli kullanımda “cushingoid” görünümüne neden olan kilo alımı ve vücut yağ dağılımının değişmesi yer almaktadır. Aynı zamanda diyabetik hastalarda glisemik kontrolde sorunlar yaşanabilmekte ve uyku bozuklukları ve duyu durum değişiklikleri izlenebilmektedir. Steroidler kemikleri de etkileyerek osteoporoza ve buna bağlı olarak spinal kompresyon kırıklarına ve femur başı aseptik nekrozuna neden olabilmektedir. Diğer yan etkiler arasında ise sürrenal yetmezlik, çok ciddi gastrointestinal ülserasyonlar ve kanama da görülebilmektedir. Oküler açıdan bakıldığında ise katarakt gelişimi hızlanabilmekte ve glokom tetiklenebilmektedir. Steroidler oküler lenfositler üzerindeki etkilerinin yanında sistemik bir immünsupresyona yol açabilmekte ve sistemik hastalıklara karşı hastaları savunmasız bırakabilmektedir. Steroidlerin ciddi yan etkilerinden dolayı, bazı diğer immünsupresif ajanlar da tiroitle ilişkili orbitopati hastalarında kullanılmıştır. Ancak aralarında metotreksat, siklofosfamid, siklosporin ve azothioprinin bulunduğu bu ajanların etkinliği, kortikosteroidlere kıyasla daha az anlaşılabilmiştir (56, 57).

2.1.6.5. Radyoterapi

Radyoterapi, TİO olgularında uygulanan başlıca 3 tedavi seçeneğinden biridir. Standart bir protokol henüz bulunmamakla birlikte, genel olarak 2000-2500 cGy (rad)’lık düşük bir doz, çoklu fraksiyonlar halinde, 2 haftalık bir sürede orbitaya uygulanmaktadır (58, 59). İnflamatuar hücrelerin ve lenfositlerin radyosensitif olmalarından dolayı, steroidlere benzer şekilde, radyoterapi de akut inflamatuvar durumlarda etkilidir. Sonuçlar, tipik olarak tedavi başlangıcından sonraki 8 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Kümülatif doz etkilerinden dolayı tedavi tekrarları rölatif kontrendikasyondur.

Radyoterapi ile ilişkili ilk prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların sonuçları son dönemlerde yayınlanmıştır (60, 61). Her iki çalışmada da yumuşak doku tutulumu olan olgular değerlendirilmiştir. Mayo Clinic’te yapılan çalışmada (60) radyoterapi ile yararlı sonuçlar ortaya konulamamış, diğer bir çalışmada ise olgularda sadece yukarı bakışta rahatlama izlenmiştir (61).

Düşük doz radyoterapinin komplikasyonları nadir olup, genellikle predispozan faktörlere sahip olgularda ortaya çıkmaktadır (58). En sık izlenen komplikasyon kuru gözdür. Katarakt oluşumunun radyoterapi ile hızlandığı düşünülmektedir. Yüksek doz radyasyona maruz kalma orbital fibrozise, sekonder neoplazilere ve optik nöropatiye neden olabilmektedir. Diabetik olgularda radyoterapiden yıllar sonra bile ortaya çıkabilecek maküler hemoraji ve eksudasyon, kapiller nonperfüzyon ve neovaskülarizasyon gibi mikroanjiopatik komplikasyonlar açısından artmış risk mevcuttur. Daha az rastlanan komplikasyonlar arasında, görme kaybıyla gidebilen radyasyon retinopatisi, santral retinal arter oklüzyonu, ensefalopati ve erken aterosklerotik değişiklikler yer almaktadır (62, 63).

2.1.6.6. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

TİO' de uygulanabilen cerrahi yöntemler arasında orbita dekompresyonu, şaşılık ve kapak cerrahileri yer almaktadır. Cerrahi yaklaşımda öncelik orbita dekompresyonuna aittir ve bunu şaşılık ve kapak cerrahileri takip etmelidir. Şaşılığın tipinin ve derecesinin orbita cerrahisi sonucu değişiklik gösterebilme riski ve kapak pozisyonunda şaşılık tamirini takiben farklılıkların ortaya çıkabilmesi nedeniyle bu kurala uyulması önemlidir (64).

Bir başka önemli noktada cerrahinin zamanlamasıdır. Tedaviye dirençli ciddi kornea ülserasyonları olan proptozis olgularında ve kompresif optik nöropati varlığında acil dekompresyon cerrahisi uygulaması gerekli olabilmektedir. Bunun dışındaki olgularda ise cerrahi tedavi hastalığın geç dönemlerinde ve daha çok fibrotik fazda iken uygulanmalıdır.

2.1.6.6.1. Orbita Dekompresyon Cerrahisi

Dekompresyon cerrahisi ile ekzoftalmusta 5-6 mm veya daha üzeri gerileme sağlanabilmektedir (65). Dekompresyon cerrahisi, ciddi ekzoftalmusta optik sinirin gerilmesine ya da kompresyona bağlı oluşan optik nöropati, belirgin korneal ekspoşurla seyreden proptozis ve kozmetik rahatsızlık durumlarında endikedir (66).

Cerrahi öncesi dönemde orbita bulgularının inaktif olması ve tiroid fonksiyonlarının en az 6 ay süreyle normal seyretmiş olması gerekmektedir.

Dekompresyon cerrahisindeki amaç, orbita boşluğunu genişleterek artmış olan orbita yumuşak doku içeriğini kapsayabilecek yeni alanlar hazırlamaktır.

Dekompresyon tekniği yıllar içerisinde değişim göstermiş ve çeşitli teknikler geliştirilmiştir (66). İlk tanımlanan teknikler orbitanın sadece tek duvarını eksize etmeye yönelik yaklaşımlardır. İlk orbita dekompresyon tekniği 1911 yılında Dollinger tarafından dış orbita duvarının eksizyonu şeklinde uygulanmıştır. TİO' ye bağlı proptozisi düzeltmek amacıyla Naffziger 1930 yılında orbita tavan eksizyonunu, Sewall 1936' da iç duvar eksizyonunu, Hirsch ve Urbanek ise orbita taban eksizyonunu tarif etmiştir. Walsh ve Ogura, 1957 yılında transantral yolla orbita taban ve iç duvar eksizyonunu tanımlamıştır. Bu teknik daha önce Sewall' in tarif ettiği iç duvar dekompresyonu ile Hirsch ve Urbanek' in tanımladığı orbita taban eksizyonunu birlikte yapmaktadır. Diğer yöntemlere nazaran daha etkin bir dekompresyon sağlayan Walsh-Ogura yöntemi bu dönemde ekzoftalmusun tedavisinde tercih edilen bir yöntem olarak uygulanmıştır. Dekompresyon cerrahisinde yapılan tek veya asimetrik duvar eksizyonları sonucunda orbita yumuşak dokuları bu boşluklara düzensiz olarak yer değiştirmekte ve bu sonuç postoperatif dönemde göz dışı kas dengesizliği ve diplopiye neden olmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda yapılan orbita dekompresyonu cerrahisinde 'dengeli orbita dekompresyonu' tekniği gündeme gelmiştir. İlk kez 1989' da Leone ve ark. iç ve dış duvarları alarak dengeli dekompresyon uygulamış ve proptoziste 4-7 mm' lik gerileme bildirmiştir (67). Ünal ve ark. dengeli orbita dekompresyonunun özellikle kozmetik yakınmalarla başvuran olgular için uygun olduğunu bildirmişlerdir (68).

Orbita kemik dekompresyonundaki gelişmeler yanında, bazı yazarlar orbita yağ dokusu eksizyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Olivari, orbita yağ dokusu eksizyonu uyguladığı 57 olgunun sonuçlarını tek veya iki duvar dekompresyon yapılan olgular ile karşılaştırmış ve yağ eksizyonu tekniği ile klasik dekompresyon cerrahisinden daha fazla başarı elde ettiğini ve komplikasyon oranlarının uzun süreli takiplerde oldukça az olduğunu bildirmiştir (69).

Dekompresyon cerrahisindeki gelişmeler neticesinde, ciddi ekzoftalmusu bulunan olgularda orbita alt duvarının üçüncü bir duvar olarak eksize edilmesi yerine, orbita yağ dokusunun alınması ile dengeli orbita dekompresyonu ile elde edilen retropulsiyon arttırılmaktadır. Bu girişim, günümüzde ekzoftalmusun tedavisinde uygulanan en güncel ve en uygun cerrahi yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Dengeli orbita dekompresyonunda, orbitanın iç ve dış duvarlarının simetrik eksizyonu ile orbita kapsamı içe ve dışa doğru dengeli olarak genişlemektedir. Ünal ve ark. (70), yağ eksizyonu ile kombine edilen dengeli iç ve dış duvar dekompresyon cerrahisinin, proptoziste etkili bir gerileme sağladığını ve 3 duvar dekompresyon tekniğine kıyasla postoperatif diplopi insidansını azalttığını belirtmişler ve bu teknikle orbita taban eksizyonuna gerek duyulmayacağını bildirmişlerdir.

Dekompresyon cerrahisinin en sık izlenen komplikasyonu, yeni şaşılığın ortaya çıkması veya mevcut şaşılık miktarının artmasıdır. Diğer komplikasyonları arasında infraorbital sinir fonksiyon bozukluğu, görme kaybı, enfeksiyon, kanama, nazolakrimal kanal hasarları ve serebrospinal sıvı sızıntısı sayılabilir. Preoperatif dönemde kanama ihtimalini azaltmak amacıyla aspirin ve antiinflamatuvar ilaç kullanımının kesilmesi önemlidir. Yine tiroid hormonlarının normal sınırlarda olması gereklidir.

2.1.6.6.2. Şaşılık Cerrahisi

TİO olgularında en sık etkilenen kaslar inferior ve medial rektus kasları olup, bu kaslardaki restriksiyon neticesinde hipotropya ve ezotropya en sık izlenen kayma şekilleridir (30). Olgularda dekompresyon cerrahisi sonrasında kayma derecesinde artma izlenebildiğinden, şaşılık cerrahilerinin dekompresyon operasyonlarından sonra yapılması uygun olacaktır.

TİO' de izlenen şaşılığın inkomitan özelliğinden dolayı, postoperatif dönemde tüm bakış yönlerinde füzyonun elde edilmesi zordur ve her zaman mümkün olamamaktadır. Bundan dolayı cerrahideki esas amaç, primer pozisyon ve okuma pozisyonunda binoküler tek görmenin sağlanabilmesidir. Bu iki pozisyonda binoküler tek görmenin sağlanabilmesi amacıyla hipotropyada, bir miktar yetersiz düzeltme, ezotropyaya ise bir miktar aşırı düzeltme uygulanması avantajlı olabilmektedir.

Cerrahi öncesinde çoğu cerrah, en az 6 ay süreyle kayma açısı ölçümlerinin sabit ve tiroid fonksiyonlarının ötiroid halde kalmış olmasını tercih etmektedir. Kas geriletme cerrahileri genellikle tercih edilen yöntemdir. Reoperasyon ihtiyacı sık görülen bir durum olduğundan, ayarlanabilir sütür tekniği de kullanılan yöntemler arasındadır.

2.1.6.6.3. Kapak Cerrahisi

Kapak cerrahisinde, lateral tarsorafi, üst ve alt kapak retraksiyon cerrahileri ve blefaroplasti cerrahisi uygulanmaktadır. Vertikal kas müdahaleleri sonrasında bu kaslar ile kapak yapıları arasındaki bağlantılar nedeniyle, kapak retraksiyonları ortaya çıkabileceğinden, kapak cerrahileri için de en uygun zaman, şaşılık cerrahileri sonrasındaki dönemdir.

Kolay uygulanabilir ve geri dönüşümlü bir uygulama olması, tarsorafinin avantajlarını oluşturmakla birlikte genellikle kozmetik olarak pek tercih edilen bir yöntem değildir.

Müller kası ve levator cerrahileri, bu kasların geriletilerek zayıflatılması esasına dayanmaktadır. Genel olarak cerrahi öncesi 6 ay süreyle tiroid fonksiyon testlerinin ötiroid halde, kapak pozisyonunun ise tekrarlayan ölçümlerde sabit değerlerde kalmış olması beklenirken, oküler yüzey ekspozürü olan durumlarda acil müdahalede bulunulması gerekli olabilmektedir.

2.1.6.7. Gelecekte Uygulanabilirliği Araştırılan Tedavi Seçenekleri:

Son dönemde yapılan çalışmalara bakıldığında, ilerleyen yıllarda GH ve TİO tedavisinde yeni yöntemler için immünterapi uygulamaları geliştirilebileceği

düşünülmektedir (72). Son dönemlerde B lenfosit yüzeyindeki CD-20 antijenini hedef alan ve bir şimerik murine- insan monoklonal antikoru olan rituximab üzerinde yoğunlaşmıştır. Rituximab, CD-20 + hücrelerini öldürmekte ve böylelikle Non-Hodking lenfoma tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu ilacın, diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir (72). Sınırlı sayıda TİO hastasında yapılan çalışmalarda, ilk sonuçlar ümit verici olmakla birlikte (73, 75), büyük randomize klinik çalışmalar gerekliliğini korumaktadır.

Etanercept açısından da benzer düşünceler ileri sürülmektedir. Etanercept bir anti- TNF alfa monoklonal antikoru olup, yapılan küçük kontrolsüz bir çalışmada TİO üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (76). TİO' de antioksidan kullanımının da etkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.

Pentoksifilin, nikotinamid veya allopurinol kullanılarak yapılan 2 çalışmada, bu ilaçların da TİO hastalarında olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir (77, 78). Konuk ve ark. yaptığı bir çalışmada, benzer şekilde TİO' de orbita içerisinde antioksidan aktivitenin artmasına rağmen oksidatif stresin doku antioksidanlarını tüketecek kadar fazla olduğu ve oksidatif doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada TİO tedavisinde antioksidan tedavinin etkili olabileceği ileri sürülmüştür (79).

Somatostatin analogu olan octreotide ve lanreotide de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. TİO olgularında orbita fibroblast (80) ve orbita lenfositlerinin (81) yüzeylerinde somatostatin reseptörlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bazı küçük ve kontrolsüz çalışmalarda (82) olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, son dönemde yapılan 4 adet randomize kontrollü çalışmada octreotide ve lanreotide' in TİO üzerinde sadece marjinal ve klinik olarak zayıf etkileri olduğu gösterilmiştir (83-86). Sonuçlar neticesinde, bu ajanların TİO' de kullanımının etkin olup olmadığı ispatlanamamıştır (87, 88).

Siklosporininde immunosupresif etkisinden dolayı TİO' de kullanımı sadece 2 adet randomize kontrollü çalışmada bildirilmiştir (89, 90). Bu çalışmalarda, tek ajan kullanılan tedavilerde siklosporinin kortikosteroidlere göre daha az etkili olduğu saptanırken, iki ilacın kombine kullanımının, tekli kullanımlara göre daha üstün

olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, kortikosteroidlere dirençli olgularda siklosporin kullanımının denenebileceği ileri sürülmüştür. İntravenöz immunglobulinler (IVIG) konusunda ise yapılan bazı çalışmalarda bu tedavinin etkili olduğu saptanırken, bazı çalışmalar olumsuz sonuçlar ortaya koymuştur (91). Bu konuda sadece 2 adet randomize çalışma mevcuttur. Tüm bunlara ek olarak yüksek maliyete neden oluşlarından dolayı günümüzde TİO tedavisinde IVIG kullanımı önerilmemektedir.

2.2. KONTRAST DUYARLILIK

Kontrast duyarlılık görme fonksiyonları arasında yer alan ve birçok oküler hastalıktan ve oküler olaylardan etkilenen bir fonksiyondur. Görme keskinliğinin ambliopi, astigmat, katarakt, diyabet, glokom, keratokonus, multiple skleroz, oküler hipertansiyon, optik nörit ve papil ödem gibi tablolarda normal ölçülebilmesine rağmen yine aynı durumlarda düşük veya orta uzaysal frekanslarda değerlendirilen kontrast duyarlılığının düşük saptandığıyla ilgili raporlar oldukça dikkat çekicidir.

Kontrast duyarlılık ölçümü önerilen durumlar şunlardır:

1. Oküler hastalıkların taranması
2. Oküler hastalıkların tanısı
3. Vizüel fonksiyonun değerlendirilmesi
4. Vizüel fonksiyonun monitörizasyonu
5. Görme gücünün / kabiliyetinin öngörülmesi

İlk defa 1780 yılında Newton tarafından ortaya atılan kontrast duyarlılık kavramı 1965 yılında Campbell ve Green tarafından görme sisteminin fizyolojisini araştırmada kullanılmıştır. Sonraki yıllarda geliştirilen yöntemlerle de psikofizik ve nörofizyolojik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (93).

Görme keskinliği testi kısa zaman harcanarak kolay uygulanabilen bir testtir. 20/ 40 gibi tek bir sonuçla tarif edilir. Yüz elli yıldan fazla süredir, hastaların görsel fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en önemli testtir. Kontrast duyarlılık testi, fizyoloji laboratuvarlarında doğan, fazla zaman alan ve sonuçları tek bir değer yerine bir grafik ile tarif edilen bir test iken, günümüzde oldukça popüler bir duruma gelmiştir. Bu test görme keskinliği ile ölçülemeyen, görmenin ince detaylarını

gösterir. Bundan dolayı katarakt, korneal ödem, nörooftalmolojik hastalıklar ve bazı retina hastalıklarındaki görme kaybı miktarını daha doğru bir şekilde gösterir (94, 95). Bu avantajlar uzun süredir bilinmesine rağmen, bu test katarakt hastaları nedeniyle yakın zamanda daha popüler olmuştur. Yaşam süresinin artmasıyla birlikte, oftalmoloji pratiğinde daha çok katarakt hastası ile karşılaşılmaktadır. Bu hastaların çoğunlukla Snellen görme keskinliği testinde belirlenemeyen, cisimlerdeki soluklaşma veya aydınlık ortamda cisimlerin daha zor görülmesi gibi şikâyetleri de vardır. Kontrast duyarlılık testi ve parlaklık duyarlılık testi bu şikâyetleri ölçer. Kontrast duyarlılık testi, değişik boyutlarda harflerin kullanılması ile Snellen görme keskinlik testine benzetmekle birlikte Snellen eşelinde kullanılan standart siyah harfler yerine, harfler 6 veya daha fazla tonda gri olarak gösterilir. Bu nedenle kontrast duyarlılık testi her çeşit harf boyutu için kontrast eşiği gösterir (96).

Kontrast, objenin zemine göre aydınlanma farkı olarak ya da iki bölge arası ortalama aydınlanma farkı olarak tanımlanmaktadır. Görsel uyaranlar şiddetini değiştiriyorsa, bu uyaranların maksimum ve minimum değerleri belirlenebilir. Bu değerler arası orana ise kontrast denilmektedir. $\text{Kontrast} = (L_{\text{max}} - L_{\text{min}}) / (L_{\text{max}} + L_{\text{min}})$ formülüyle tanımlanır ve formüldeki $L = \text{”luminance”}$ ’dır (93).

Kontrastın ölçümüne modülasyon adı verilir. Kontrastın en büyük değeri 1’dir, bu da $L_{\text{min}} = 0$ olduğu durumdur (97, 98). Kontrast zamansal (temporal) ve uzaysal (spasyal) olmak üzere iki çeşittir. Kontrast değerlendirilirken oftalmolojide uzayda sabit veya zaman içinde tekrarlayan uyaranlar kullanılır. Tekrarlayan parlak ışıklar olan homojen bir bölgeye bakılırsa ışıklar titreşim olarak görülür ve buna temporal aydınlanma kontrastı denir. Değişen aydınlanmada “grating” de denilen seri çizgi halinde tekrarlayan patern görülürse buna da patern uzaysal aydınlanma kontrastı denilir. Temporal aydınlanma kontrastı, belirli zaman içerisinde ortaya çıkan görme sahaları arasındaki aydınlanma farkıdır. Uzaysal aydınlanma kontrastı ise iki bölge arasındaki aydınlanma farkıdır (97, 99).

Görsel uyaranın saptanması, bu uyaranın retina üzerinde oluşturduğu görüntünün büyüklüğüne bağlıdır. Büyüklük aç- dakika olarak ifade edilir. Cismin algılanması için kabul edilen eşik değer ise 1 aç- dakikadır ve retinadaki bir reseptörün çapından daha küçüktür (100). Görme aç- derecesi başına düşen birbiri

ardınca gelen çizgilerin sayısı ise frekans (“grating” siklusu) adını almakta ve birimi “cycles per degree” (cpd) olarak ifade edilmektedir. Kontrast eşik, verilen bir hedef büyüklüğünün doğru olarak ayırt edilebilmesi için en düşük kontrast değeridir (101). Kontrast duyarlılık; iki görünür bölge arasındaki aydınlanma farkını ayırt etme gücüdür ve kontrast eşiğinin tersi olarak ifade edilir (99- 101).

Kontrast duyarlılığın uzaysal frekansın fonksiyonu olarak eğri şeklinde çizilmesi, kontrast duyarlılık fonksiyonu (KDF) veya modülasyon transfer fonksiyonu (MTF) adını almaktadır (102). Kontrast duyarlılık fonksiyonu çeşitli kontrast düzeyleri altında büyük, orta ve küçük objelere (uzaysal frekanslara) karşı hastanın görme hassasiyetini saptamaktadır. Bu test Campbell ve Green (103) tarafından tasarlanmış fakat ilk klinik kullanımını Arden 1978 (102) yılında göstermiştir.

Kontrast duyarlılık testlerinde sinüzoidal “grating” lerin kullanılmasının nedeni birim uzaklıkta aydınlık değişiminin uyum içinde olmasıdır. “Grating” lere sinüzoidal dalgalanma mevcuttur, böylelikle keskin kenarlı köşe yapısına bağlı ani kontrast değişimi engellenmiş olur. Görme korteksinde, duyarlı oldukları uzaysal frekanslara sinüzoidal paternde cevap verdikleri belirtilmiştir. Uygun frekanslardaki sinüzoidal “grating” lere yanıtın, kare veya çubuk şeklindeki uyaranlara oranla daha şiddetli olduğu belirtilmiştir (104).

Campbell ve Green (103) kedi gözlerinde ganglion hücrelerinin ve görme yollarındaki nöronların “grating” lere nasıl cevap verdiğini anlamak için nörofizyolojik testler yapmıştır. Çalışmada ganglion hücreleri anatomik olarak X ve Y olarak 2’ ye ayrılmıştır. Bu hücreler, siyah- beyaz şeritlerin retinada oluşturduğu uyarıya göre “on center” ve “off center” olarak ayrılmaktadır. “On center”, hücre merkezinde ışık ile uyarılırken, etrafındaki ışık ile inhibe olur. “Off center” ise, hücre merkezinde karanlık ile uyarılırken etrafındaki karanlık ile inhibe olur. Bu hücreler diffüz ışıktan çok uzaysal kontrasta daha duyarlıdır. Kontrast duyarlılık dış ve iç pleksiform tabakadaki hücrelerin antagonist etkileşimi ile olmaktadır. Horizontal hücre dendritleri fotoreseptör hücreler arası inhibitör uyaranlar taşır. Işık bir fotoreseptörü hiperpolarize ederse horizontal hücre komşu fotoreseptör hücreyi

depolarize eder. Fotoreseptörler arasındaki bu etkileşim uzaysal kontrastı artırır. Retinada birbirine paralel bölgelerden uyarı alan “on- off center” ganglion hücreleri vardır (101, 103, 105).

Y ganglion hücreleri güçlü amakrin hücre impulsları aracılığı ile devamlı bir uyarana fazik cevap verirler. Bunlar özellikle retina periferinde bulunan, büyük- geniş aksonlu ve iletimleri hızlı ganglionlardır. Lateral genikulat cismin magnosellüler tabakasından korteksin 16. sahasına ulaşırlar. Özellikle temporal kontrastı algılar ve düşük uzaysal frekanslı kontrast algılamada rolleri vardır (101, 103, 105).

X ganglion hücreleri, zayıf amakrin hücre impulslarından dolayı devamlı uyarana tonik cevap verir. Küçük- ince aksonlu ve iletimleri yavaştır ve retinanın merkezinde bulunurlar. Lateral genikulat cismin parvosellüler tabakasından, korteksin 17. sahasına ulaşır. Özellikle yüksek uzaysal frekansı algılarlar. Merkez perifer fenomeni, bipolar hücre seviyesinde de mevcuttur (101, 103, 105).

2.2.1. Kontrast Duyarlılık Fonksiyonu:

Uzaysal analiz için altta yatan nörofizyolojik temel ne olursa olsun, sinüzoidal “grating” lerin kullanımı insanda vizüel mekanizmaların açıklanmasında önemli bir yöntem olmuştur. Kontrastın görme üzerindeki etkisi “grating” uzaysal frekansın bir fonksiyonu olarak kontrast eşiğinin saptanması ile keşfedilmiştir. Genellikle kontrast eşiğinin tersi olarak kontrast duyarlılık, çeşitli uzaysal frekanslara karşı grafik şeklinde gösterilirse uzaysal frekanslı kontrast duyarlılık fonksiyonu (KDF) elde edilir ki buna modülasyon transfer fonksiyonu (MTF) da denir. Bir gözün kontrast duyarlılık eğrisinin saptanabilmesi için, obje ve zemin arasındaki kontrast eşik ile cpd olarak ölçülen hedef büyüklüğü gereklidir (97).

Klinik pratikte kontrast duyarlılık testi 3, sıklıkla 5 farklı frekansta cpd veya obje büyüklüğünde, 3- 8 kontrast düzeyinde yapılarak KDF elde edilmektedir. Eğrinin genel ve spesifik bölgelerinde normalden sapma (90 persentilin dışına çıkma), kontrast duyarlılıkta azalmayı göstermektedir. Tipik kontrast duyarlılık eğrisinde, insan görme sisteminin kontrastlara maksimum hassasiyeti, retinada oluşan 4- 6 cpd’ ye yakın imaj büyüklüklerinde olmaktadır. Bu ise 2/ 10 Snellen

görme keskinliği sırasında bulunan optotip büyüklüğüne karşılık gelmektedir. Bu nedenle herhangi bir sebeple gelişen kontrast duyarlılıktaki azalmada, bireyin Snellen testindeki küçük, yüksek kontrastlı objeleri algılayabileceğini, buna karşın azalmış kontrasttaki büyük objeleri saptayamayacağı söylenir. Daha yüksek ve daha düşük frekanslarda kontrast duyarlılık azalır. Çok yüksek uzaysal frekanslarda ise “grating” % 100 kontrasta sahipse, obje beyaz zeminde siyah görülebilir. MFT de bu nokta 10/ 10 görme keskinliğine karşılık gelmektedir (97, 102).

2.2.2. Kontrast Duyarlılığı Etkileyen Durumlar:

Yaş, görme keskinliği, refraksiyon, ortam aydınlanması, kontakt lens ve kamaşma değişimi gibi fizyolojik faktörler ile katarakt, psö dofaki ve bazı göz hastalıkları (kornea hastalıkları, refraktif cerrahi, diyabetik retinopati, glokom ve optik nöropati, makula patolojisi, ambliyopi) kontrast duyarlılığı etkilemektedir (93).

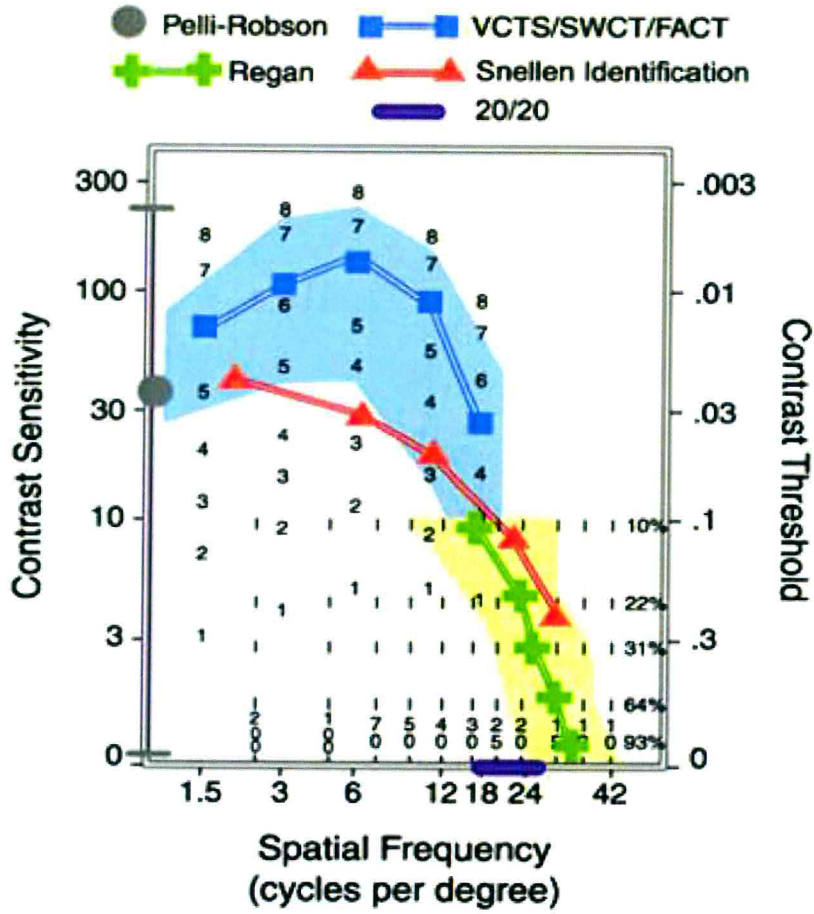
2.2.3. Kontrast Duyarlılığı Ölçen Yöntemler:

Kontrast duyarlılığı ölçen testler üç farklı yöntem ile uygulanabilir;

- 1- Limit sistemi;** Snellen’ de kullanılır, seçilen en düşük kontrast düzeyi kaydedilir.
- 2- Tercihli bakış;** uzun sürer, hedef siyah veya beyaz zemin ile karşılaştırılır.
- 3- Merdiven metot;** limit sistemindeki gibi önce seçilebilecek en yüksek frekans kabaca belirlenir, sonra bu değerin altındaki ve üstündeki değerler tek tek değerlendirilerek eşik değeri saptanır.

Kontrast duyarlılık için kullanılan sinüzoidal “grating” örnekleri ekranda bilgisayar yardımı ile veya katot ışıklı tüp ekranında oluşturulabilir; bunlar en çok kullanılan yöntemlerdir (97, 100). Sinüzoidal örnek içeren uzak ve yakın kontrast duyarlılık kartları klinik kullanım için basılı şekillerde de kullanılabilir (102). Osiloskop ekranında elde edilen sinüzoidal örneklerin kullanılması taşınma zorluğu ve maliyeti nedeniyle kullanım açısından pratik değildir. Ayrıca kalibrasyon gerektiren ve oftalmologların alışık olmadığı test yöntemleridir. Kartlar üzerine basılmış olanların kullanımı ise basit ve hızlıdır (106). Bu testler aşağıdaki isimlerle kullanılmaktadır:

- Arden Kartı
- Cambridge Low Contrast “grating”s
- Nicolet Biomedical Instrument
- Vistech Vizyon Kontrast Testi Sistemi (VCTS)
- *VISTECH VCTS KARTI*
- Pelli- Robson eşeli
- Regan Kartı
- Vistech VCTS 6500 eşeli
- Mentor B- VAT II Video Acuity Meter
- Mr. Happy Testi
- Regan Düşük Kontrast Testi
- F.A.C.T. (Functional Acuity Contrast Test): Vistech’ in duyarlılığını artırmak için tasarlanmıştır. “Grating” lerin kontrastı 0.15 log- ünite aralıklarla artar, daha büyük bir retina alanını test etmek için daha büyük “grating” kullanılmıştır (93).



Şekil 8. İnsanda testlere göre normal kontrast duyarlılık eğrileri

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma ve kontrol grubu:

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmada Dünya Tıp Birliği Helsinki Ekim 2008 bildirgesine sadık kalınmıştır. Çalışma sırasında tüm olguların sözlü onamları alınmıştır. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma ve Etik kurulundan 27. 10. 2010 tarih ve 279 sayı ile etik onay alınmıştır.

TİO tanısı ile takipte olan, 20 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca 20 sağlıklı olgu da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bütün olgular en iyi görme keskinlikleri, pupiller refleksler, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, oküler motilite, renkli görme ve 90 D mercek ile retina muayenesi de dahil olmak üzere tam bir oftalmik muayeneden geçmişlerdir. Ayrıca Hertel oftalmometresi ile hastaların proptosis ölçümü gerçekleştirilmiştir. Hastaların oftalmik tutulum bulguları NO-SPECS klasifikasyonu ile kategorize edilmiştir.

TİO tanısı konulurken hikâye, klinik bulgular, tiroid fonksiyon testleri, tiroid ilişkili otoantikörler ve koronal BT' de fuziform olarak genişlemiş ekstraoküler kasların varlığı dikkate alınmıştır. Ayrıca hastaların tiroid hormon seviyeleri de değerlendirmeye alınmıştır.

Kontrol grubunun seçimi, refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz patolojisi olmayan ve her iki gözünün görmesi de tashihli ya da tashihsiz tam düzeyinde olan 20 kişiden yapılmıştır.

Her iki grupta önemli vizüel kaybı olan ve kontrast duyarlılık testini etkileyebilecek herhangi bir ek durumu (örneğin glokom, keratit, ambliyopi, katarakt, maküler hastalıklar) olan olgular çalışma dışında tutulmuştur. DON tanısı ile izlenen olgular da çalışma kapsamına alınmamıştır. Retinopati yaparak KDF değişikliklerine yol açabilen diğer hastalıkları olan hastalar (örn, diyabet) da çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ile kontrol grubuna tam bir göz muayenesi yapılmıştır. Tashihli ve tashihsiz görmeleri Snellen eşeli ile değerlendirilerek ve kayıtları tutulmuştur. Tüm hasta ve kontrol grubunda renkli görme 'Ishihara' renk eşeli ile test edilmiştir.

F.A.C.T. yöntemi ile kontrast duyarlılık ölçümü:

Kontrast duyarlılıklar F.A.C.T. (Functional Acuity Contrast Test, STEREO OPTICAL CO., INC. Chicago, Illions, USA) yöntemi ile yapıldı. Yöntemde Şekil 8' de gösterilen F.A.C.T. tablosu kullanıldı. Tablo 70X 100 cm boyutlarında, 5 satır ve 9 sütunda 5 farklı uzaysal frekans ve kontrasttan oluşan "grating" lerden oluşur. Her satırın uzaysal frekans değeri aynı olup, sağa doğru kontrast değeri azalmaktadır. Sütunlarda ise kontrast düzeyleri aynı olup aşağı doğru uzaysal frekans değeri artmaktadır. Sonuçlar, test için düzenlenmiş üzerinde gratinglerin Snellen görme keskinlik testine göre değerleri de işaretli olan kayıt formlarına yazıldı (Şekil 10). Pupil boyutuna dolayısıyla kontrast duyarlılık üzerine olan etkisini en aza indirmek için ortam aydınlığı aydınlık metresi ile ortalama 150 cd/ m² olarak ayarlandı.

F.A.C.T. kontrast duyarlılık testi tüm kişilere aynı hekim tarafından 3 m uzaklıktan ve hasta ile tablonun aynı yükseklikte olması sağlanarak yapıldı. Refraksiyon kusuru olan hastaların test sırasında refraksiyonlarının tashih edilmiş olması sağlandı. Tüm hasta ve kontrol grubu üyelerine testin nasıl yapıldığı anlatıldı. Test sırasında her bir karedeki yuvarlak içinde çizgiler olduğu ve bu çizgilerin yönlerinin sağa, sola veya yukarı doğru olduğu belirtilerek, gösterilen karedeki yuvarlak içindeki çizgilerin yönlerini söylemeleri istendi. Tüm grupların her iki gözleri de testte bulunan 5 uzaysal frekans için ayrı ayrı değerlendirildi. Bu 5 uzaysal frekansların değerleri; A (1,5), B (3), C (6), D (12), E (18) cpd idi.

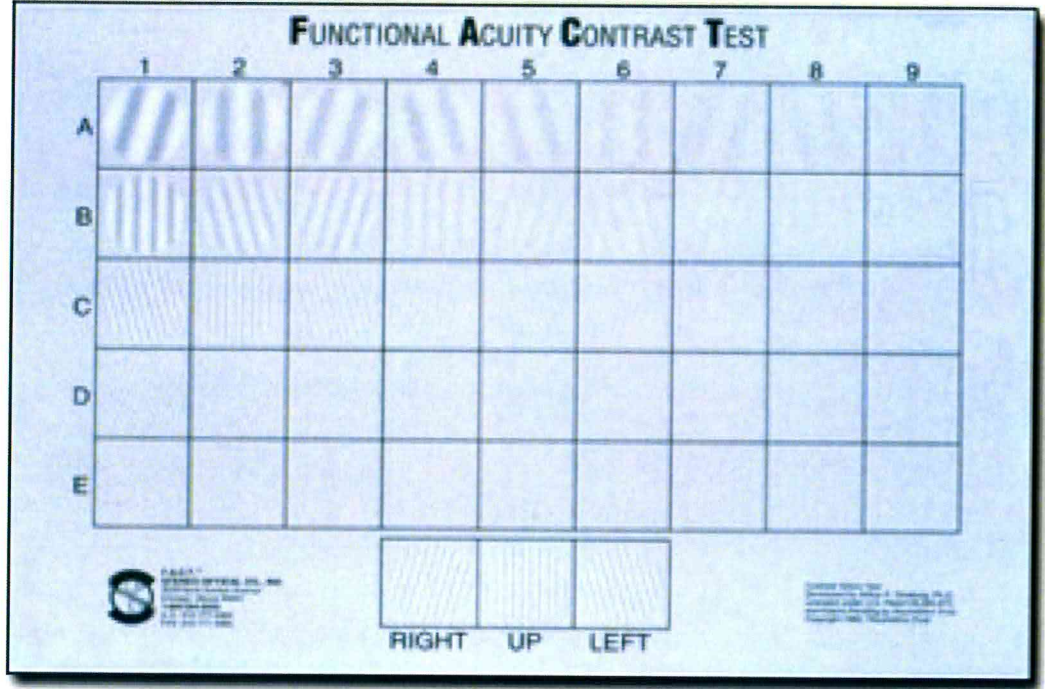
Hastanın bir gözü kapatılarak A sırasına bakması belirtilerek, soldan sağa doğru sırayla yuvarlak içindeki çizgilerin hangi yöne baktıkları soruldu. Eğer cevap doğru ise bir sonrakine geçildi. Yanlış cevap durumunda ise geriye dönülerek bir kaç kez tekrar soruldu. Aynı işlem her sıra için tekrarlandı. Elde edilen veriler Şekil 10' daki kayıt formu üzerinde her iki göz için farklı renkte kalem ile işaretlenerek değerlendirildi.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi:

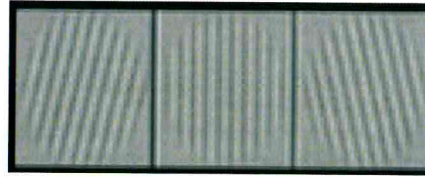
Her iki grup hastalar yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildi. Çalışma grubunun her iki gözü kontrast duyarlılık sonuçlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışma grubundaki 20 hastanın 40 gözü ile kontrol grubundaki 20 olgunun 40 gözü değerlendirildi. Tüm frekanslardaki (A,B,C,D,E) kontrast duyarlılık değerleri dağılımı ve ortalamaları da hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar refraksiyon kusuru, intraoküler basınç ve Snellen görme keskinliği açısından da kontrol grubu ile karşılaştırıldılar. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol gözleri aynı değerler açısından karşılaştırıldı.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, sayı (%) ile ifade edilmiştir. Gruplararası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Hertel ve klinik aktivite skorları arası ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

A.



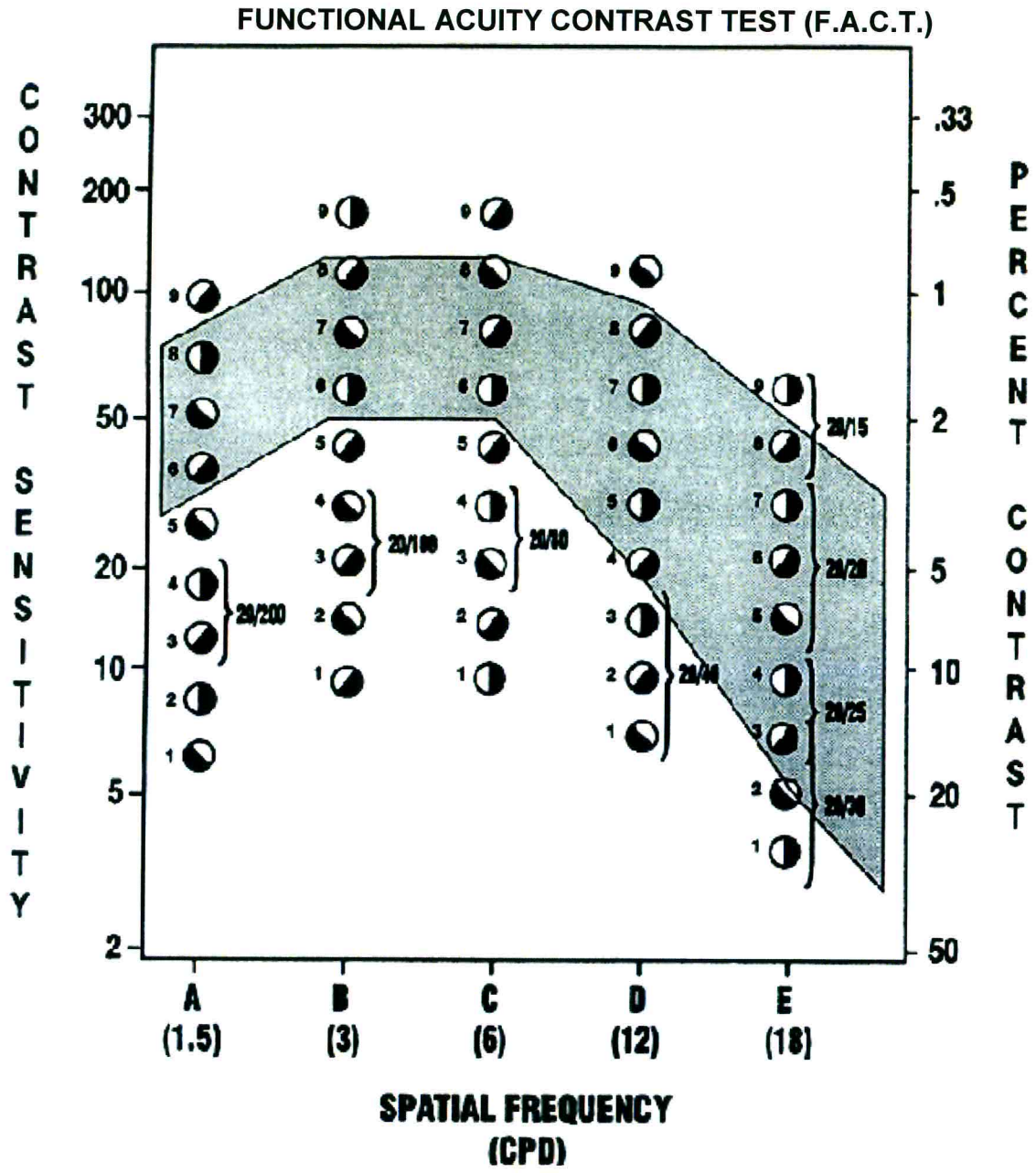
B.



Sağ Yukarı Sol

Şekil 9: A. Kontrast duyarlılık ölçümü için kullanılan F.A.C.T. tablosu

B. Kontrast duyarlılık tablosundaki çizgilerin yönleri



Şekil 10: Ölçülen kontrast duyarlılıkların kayıt edildiği form

4- BULGULAR

Çalışma grubu 7 (% 35) erkek ve 13 (% 65) kadın olmak üzere 20 kişi, kontrol grubu 9 (% 45) erkek ve 11 (% 55) kadın olmak üzere 20 kişiden oluşmakta idi. Çalışma ve kontrol grubu cinsiyet açısından ki-kare testi ile değerlendirildi, aralarında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p > 0.05$ ve $X^2 = 0,104$). Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $43,2 \pm 9,08$ (21 ile 60 yaş arası) ve $43,0 \pm 9,88$ (20 ile 60 yaş arası) idi. Aralarında dağılım ve ortalama açısından Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 5’ de verilmiştir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ve p değerleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (Ortalama $\pm$ SD)	$43,2 \pm 9,08$	$43,0 \pm 9,88$	0,745
Min-Max.	21-60	20-60	
Cinsiyet			
Kadın	13 (% 65)	11(% 55)	0,747
Erkek	7 (% 35)	9 (% 45)	

Hastalar tiroid hormon seviyelerine göre değerlendirildiklerinde, 18 hastada hipertiroidi,1 hastada hipotiroidi ve1 hastada ötiroidi mevcut idi.

Refraksiyon kusuru açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark mevcut değildi ($p > 0.05$). Refraksiyon kusuru sferik eşdeğeri ortalaması hasta grubunda $0,70 \pm 1,41$, kontrol grubunda $0,72 \pm 0,93$ idi ve Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Görme keskinliği ortalaması hasta grubunda $0,98 \pm 0,48$, kontrol grubunda $1,0 \pm 0,00$ Snellen sırası idi. Mann-Whitney U testine göre fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Ortalama

göz içi basınçları hasta grubunda $14,82 \pm 2,50$ mmhg, kontrol grubunda $14,77 \pm 2,36$ mmhg idi. Bu değerler arasında da Mann-Whitney U testi ile anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların hiçbirinde relatif afferent pupiller defekt yoktu. Hasta ve kontrol grubunun ortalama görme keskinliği, göziçi basınçları ve refraksiyon kusuru sferik eşdeğerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun ortalama görme keskinliği, göz içi basıncı ve refraksiyon kusuru sferik eşdeğerleri

	Hasta Ortalama $\pm$ SD Min-Max.	Kontrol Ortalama $\pm$ SD Min-Max.	p değeri
Görme Keskinliği	$0,98 \pm 0,48$ 0,8-1,0	$1,0 \pm 0,00$ 1,0-1,0	0,042
Göz içi basıncı	$14,82 \pm 2,50$ 10-18	$14,77 \pm 2,36$ 10-18	0,863
Refraksiyon kusuru sferik eşdeğeri	$0,70 \pm 1,41$ 0,0-8,0	$0,72 \pm 0,93$ 0,0-4,50	0,212

Hastaların ve olguların 'Ishihara' renk eşeli değerlendirilen renkli görme keskinliği ortalaması sırası ile $9,0 \pm 1,01$ ve $9,3 \pm 0,96$ idi. Hasta ve kontrol grubu renkli görme açısından ve istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı, renkli görme seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

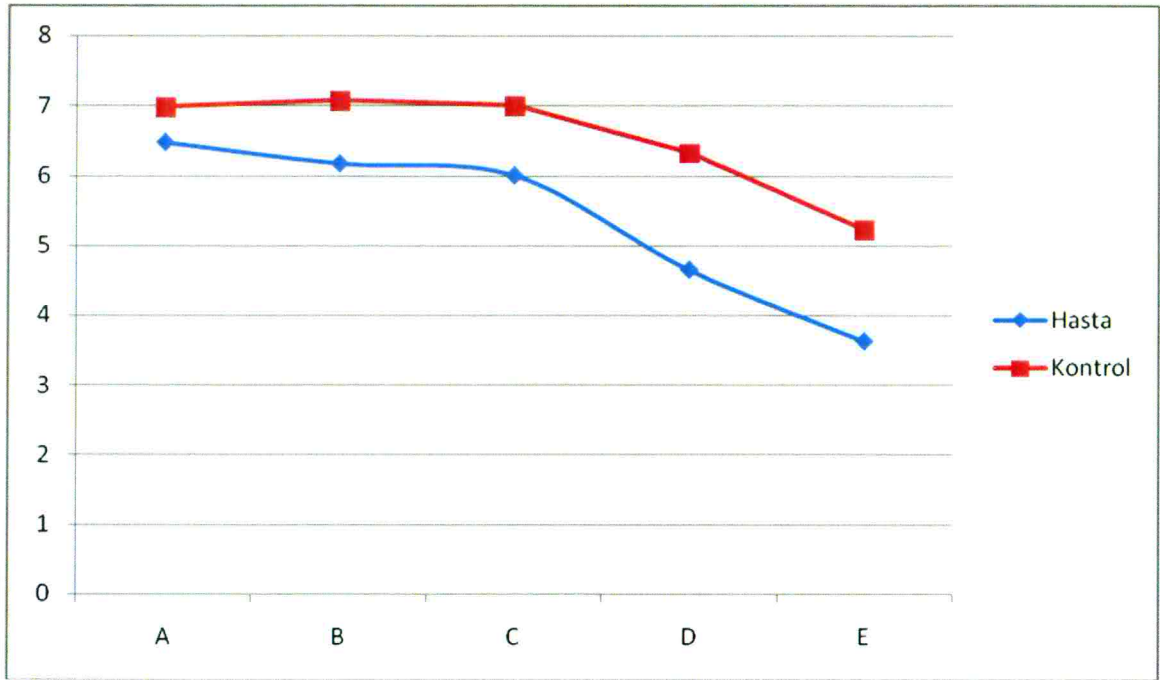
Hasta ve kontrol grubu F.A.C.T. kontrast duyarlılık testi ile beş frekansta (1.5, 3, 6, 12, 18 cpd) değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun 5 ayrı frekanstaki kontrast duyarlılık değerlerinin dağılımı incelendiğinde; kontrast duyarlılık değerlerinin ortalaması; A frekansında hasta grubu için $6,47 \pm 1,08$, kontrol grubu için $6,97 \pm 0,73$ idi ($p=0,039$).

B frekansında hasta grubu için $6,17 \pm 0,95$, kontrol grubu için $7,07 \pm 0,61$ idi ($p=0,00$). C frekansında hasta grubu için $6,00 \pm 1,08$, kontrol grubu için $7,00 \pm 0,64$ idi ($p=0,00$). D frekansında hasta grubu için $4,65 \pm 1,42$, kontrol grubu için $6,32 \pm 0,85$ idi ($p=0,00$). E frekansında ise hasta grubu için $3,62 \pm 1,79$, kontrol grubu için $5,22 \pm 1,56$ idi ($p=0,00$). Hasta grubu ile kontrol grubunun tüm frekanslarda kontrast duyarlılık düzeyleri Mann-Whitney U testi karşılaştırıldığında hasta grubunda tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun kontrast duyarlılık değerleri ortalama, minimum ve maksimum değerleri, Mann-Whitney U testi ile p değerleri tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun 5 ayrı frekanstaki kontrast duyarlılık değerleri

	Hasta grubu Ortalama $\pm$ SD Min-Max	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SD Min-Max	P değeri
A	$6,47 \pm 1,08$ 5-8	$6,97 \pm 0,73$ 6-8	0,039
B	$6,17 \pm 0,95$ 4-8	$7,07 \pm 0,61$ 6-8	0,000
C	$6,00 \pm 1,08$ 2-8	$7,00 \pm 0,64$ 6-8	0,000
D	$4,65 \pm 1,42$ 1-7	$6,32 \pm 0,85$ 5-8	0,000
E	$3,62 \pm 1,79$ 1-7	$5,22 \pm 1,56$ 2-8	0,000

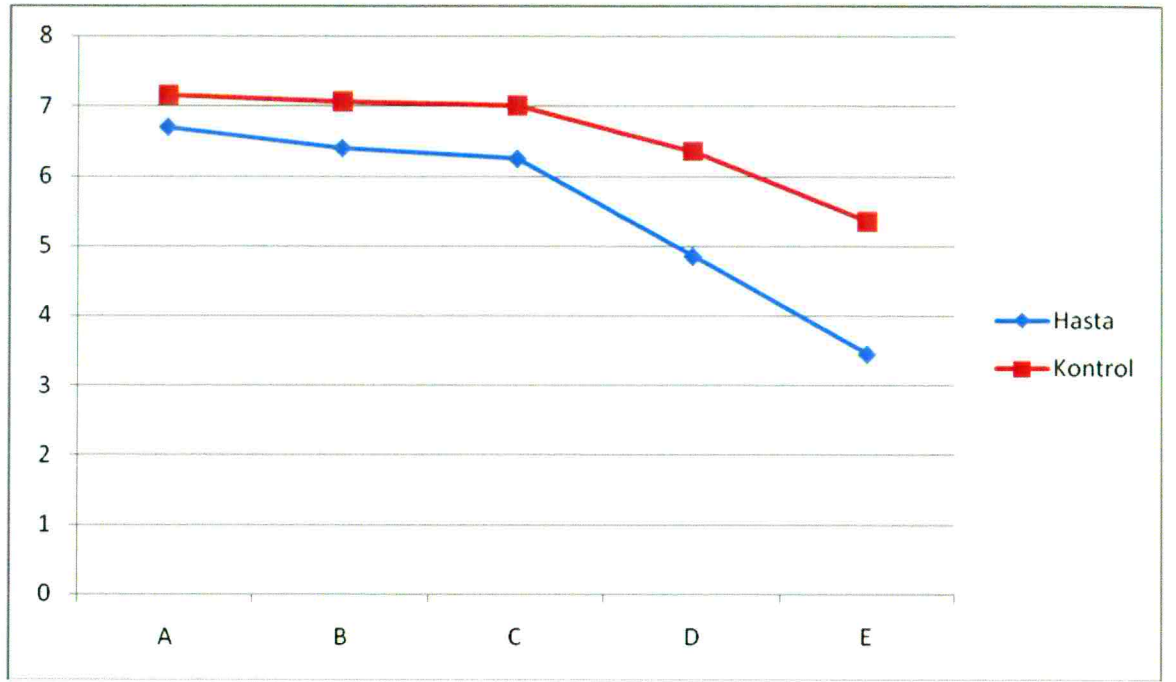


Şekil 11: Hasta ve kontrol grubunun tüm frekanslardaki kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik

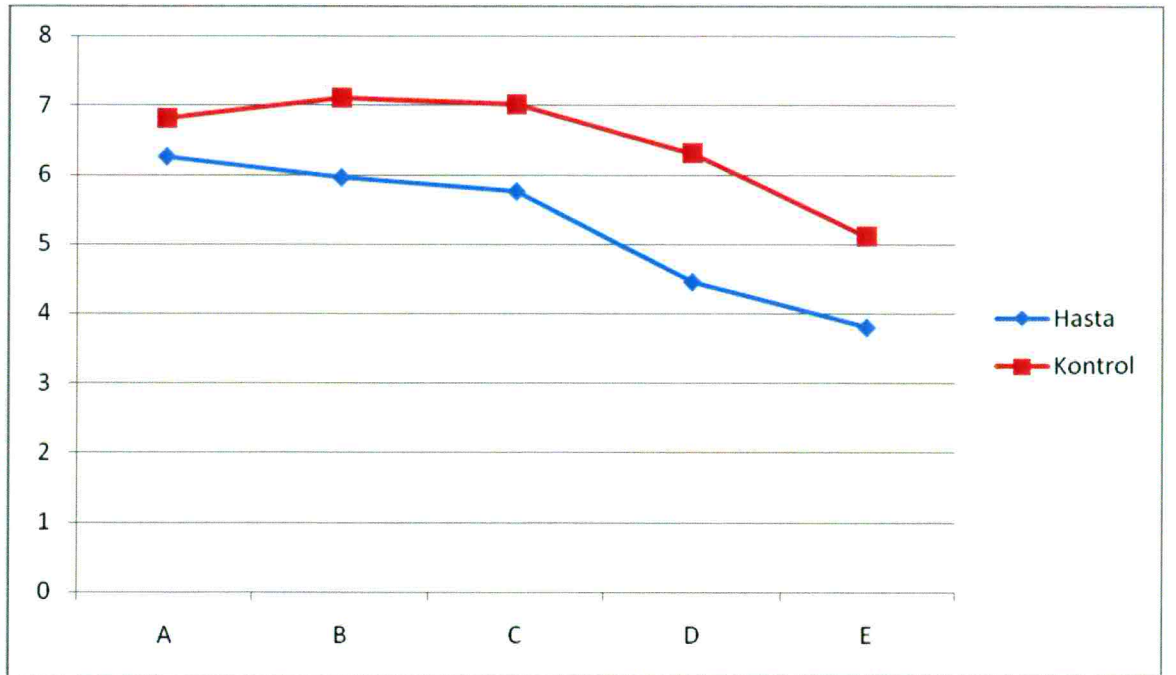
Hasta ve kontrol grubundaki sağ ve sol gözlerdeki tüm frekanslarda kontrast duyarlılık düzeyleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Her iki grupta da sağ gözlerde de, sol gözlerde de A frekansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). B, C, D, E frekanslarında ise yine her iki gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$). Hasta grubunun sağ gözü ile sol gözü arasında ve kontrol grubunun da sağ gözü ile sol gözü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Ortalama ve p değerleri tablo 8’ de verilmiştir.

Tablo 8: Sağ ve sol gözlerdeki 5 ayrı frekanstaki kontrast duyarlılık ortalama değerlerinin dağılımı

	Sağ göz			Sol göz		
	Hasta	Kontrol	P değeri	Hasta	Kontrol	P değeri
A	6,70	7,15	0,121	6,25	6,80	0,117
B	6,40	7,05	0,009	5,95	7,10	0,000
C	6,25	7,00	0,003	5,75	7,00	0,000
D	4,85	6,35	0,000	4,45	6,30	0,000
E	3,45	5,35	0,001	3,80	5,10	0,043



Şekil 12: Sağ gözlerdeki tüm frekanslarda kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik



Şekil 13: Sol gözlerdeki tüm frekanslarda kontrast duyarlılık ortalamalarını gösteren grafik

Hastaların Hertel değerlerinin ortalaması $19,88 \pm 2,71$, klinik aktivite skoru ortalaması ise $0,60 \pm 0,81$ idi. Spearman korelasyon testi ile yapılan istatistiksel analizde Hertel ve klinik aktivite skoru ile kontrast duyarlılığı arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$). Karşılaştırmalı p değerleri Tablo 9’ da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların Hertel ve KAS ortalamaları ile kontrast duyarlılıkları arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmesi ve p değerleri

Ortalama $\pm$ SD Min-Max.	A	B	C	D	E
Hertel $19,88 \pm 2,71$ 16-25,5 mm	0,559	0,364	0,561	0,910	0,471
KAS $0,60 \pm 0,81$ 0,0-3,0	0,952	0,826	0,648	0,690	0,222

Hastalar NOSPECS sınıflamasına (26) göre değerlendirildiğinde; sadece kapak retraksiyonu olan 26 göz O sınıfında, minimal yumuşak doku tutulumu olan 6 göz S sınıfında, Hertel değeri 21-23 mm arasında olan 11 göz minimal derecede proptozis ve 24 -27 mm arası olan 5 göz orta derecede proptozis (P) sınıfında, minimal hareket kısıtlılığı olan 3 göz E sınıfında ve korneada punktat epitelyopati olan 8 göz de C sınıfında değerlendirildi. Hiç bir hastada optik nöropatiye ait bulgu yoktu. NOSPECS kategorisinde değerlendirilen bu verilerin kontrast duyarlılığına etkileri olup olmadığına bakmak için, hasta grubunun kendi içinde ve frekanslar kendi aralarında, bulgu olan ve olmayan gözlerde kontrast duyarlılığı Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yapılan tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). P değerleri tablo 10’ da verilmiştir.

Tablo 10: NOSPECS kategorisine göre farklı gruplardaki olguların p değerleri

	A	B	C	D	E
O	0,181	0,727	0,684	0,695	0,446
S	0,377	0,984	0,212	0,969	0,908
P	0,338	0,593	0,546	0,157	0,250
E	0,055	0,885	0,923	0,674	0,962
C	0,916	0,575	0,640	0,213	0,959

Hasta grubunda 4 gözde görme keskinliği 0,8- 0,9 düzeyindeydi. Bu gözler çalışma dışı bırakılıp görmesi 1,0 düzeyinde olan hasta grubundaki gözler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yine tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Bu sonuç bizim çalışmamızda hasta grubunda tüm frekanslardaki azalmanın tüm olgulara bağlı olduğunu göstermektedir. p değerleri tablo 11’ de verilmiştir.

Tablo 11: Görme keskinliği 1.0 Snellen eşeli olan hastalar ile kontrol grubu kontrast duyarlılık karşılaştırılması p değerleri

	A	B	C	D	E
P değeri	0,043	0,000	0,000	0,000	0,001

5- TARTIŞMA

Basedow-Graves hastalığı; hipertiroidi, diffüz guatr, infiltratif oftalmopati ve infiltratif dermopati (pretibial miksödem) ile seyreden etyolojisi bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (1). Egzoftalmi ve guatr arasındaki modern ilişki ise 1786 yılında Hiller Parry, 1835 yılında R.Jamer Graves ve 1840 yılında Carl von Basedow tarafından gösterilmiştir (2,3). TİO erişkinlerde izlenen proptozisin en sık nedenini oluşturmakta olup, aynı zamanda erişkinlerdeki en sık orbita inflamasyonu şekli olarak bilinmektedir (91). Sigara kullanımı, GH' da önemli bir tetikleyici faktördür ve TİO progresyonu daha ciddi boyutlarda olmaktadır (51). Hastalar sigara kullanımının riskleri ve etkileri konusunda uyarılmalı ve sigara kullanımının kesilmesi yönünde desteklenmelidir. TİO, ekstraoküler kas ve orbita bağ dokusunun immun mekanizmalı progresif bir hastalığıdır (36). Bu otoimmun olayda orbital doku ve ekstraoküler kasların fibroblast hücreleri, hedef hücre olarak rol oynar. Fibroblast hücrelerinin aktivasyonu sonucunda gelişen artmış GAG sentezi retroorbital dokularda hacim artışına neden olur. Buna bağlı olarak, proptozis, konjestif semptomlar, orbita apeksinde genişlemiş ekstraoküler kasların direk basısı ile optik nöropati, restriktif miyopatiye bağlı diplopi gibi bulgular ortaya çıkabilir. Ayrıca venöz drenaj yetersizliğine bağlı periorbital ödem ve göz kapaklarının yetersiz kapanması sonucu punktat keratopati, expojur keratit gibi bulgular da görülebilir. Adale tutulumu inferior ve medial rektus kaslarında genellikle daha belirginken, diğer kaslarda değişik derecelerde izlenmektedir (1, 2).

TİO'de uygulanacak tedavi yöntemi seçimi, hastalığın ciddiyet ve aktivite derecelerine göre yapılmaktadır (92). TİO tipik olarak, akut inflamatuvar bir evreyi takiben kronik fibrotik fazla seyretmektedir. Aktif dönemde inflamasyon bulguları belirginken, inaktif dönemde sadece rezidüel oküler bulgular (proptozis, şaşılık gibi) mevcuttur ve inflamasyon gerilemiştir. Bu tür olgularda hastalığın hangi dönemde olduğunun bilinmesi önemlidir. Aktif dönemde esas patoloji inflamasyon olduğu için immünsupresif tedavilere yanıt alınırken, inaktif yani fibrotik dönemde immünsupressif tedaviye yanıt alınamamaktadır. TİO' de hipertiroidizm varlığı orbita tutulumunu şiddetlendirmektedir. Bu nedenle ötiroidi durumunun sağlanması

tedavide önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu amaçla medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir (47, 48). TİO tedavi protokolünde cerrahi dekompresyon ve yüksek doz steroid kullanım endikasyonları genellikle optik nöropati tanısına dayandırılmaktadır. Hastalar stabil ve inaktif döneme geçtikten sonra gerekli ise diğer rehabilitasyon cerrahi seçenekleri uygulanabilir (92).

Hafif TİO olgularında; semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla basit lokal tedaviler yeterli olmaktadır. Bu tür olgularda, fotofobi için güneş gözlükleri, yabancı cisim hissi ve batma şikayetleri için suni gözyaşları, periorbital ödemin hafifletilmesi için yatak başının yükseltilmesi, diplopi varsa prizma kullanımı gibi önlemler alınabilir. Ayrıca, bu olgular progresyon açısından düzenli takip edilmelidir (92). Orta – ciddi TİO olgularında ise; tedavi planı yalnız hastalığın ciddiyet derecesine göre değil, aynı zamanda hastalık aktivitesine göre de belirlenmektedir. Medikal tedavi daha çok yumuşak doku inflamasyon bulguları gösteren, yeni başlangıçlı ekstraoküler kas fonksiyon bozukluğu olan veya oküler bulgulara progresyon izlenen aktif TİO olgularında etkili olmaktadır. Kronik proptozisi, sabit diplopisi veya şaşılığı olan, ancak inflamasyon bulgusu bulunmayan stabil dönemdeki TİO olgularında ise, medikal tedaviden ziyade kapaklara veya kaslara yönelik rehabilitasyon cerrahi seçenekleri uygulanabilir (92). DON, orbitopatinin en ciddi formu olup acil tedavi gerektiren, görmeyi tehdit eden bir durumdur.

TİO’ de optik sinir tutulumu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Ekstraoküler kasların ve orbital dokunun ödemi ve infiltrasyonu sonucu meydana gelen ekzoftalmus orbitanın tüm bölgelerinde zarara yol açabilir. Ekzoftalmus miktarı arttıkça optik sinir gerilmekle birlikte, kıvrımlı yapısı nedeniyle başlangıç aşamalarında olaydan etkilenmemekte, ancak ilerleyen süreçlerde optik nöropati ortaya çıkabilmektedir. Kas genişlemesinin orbita apeksinde daha belirgin olduğu olgularda, optik sinir kompresyonu daha sık ortaya çıkmaktadır. Distiroid optik nöropati (DON) patofizyolojisinde mekanik, damarsal, toksik, iskemik faktörler rol oynar. Bu faktörlerin içinde en önemlisi mekanik faktörlerdir (32). Ekstraoküler kas patolojisi dışında, orbital dokulardaki artmış ödemin neden olduğu baskı ve drenaj

engellenmesi (üst oblik- levator bazı kişilerde superior orbital ven ile aynı fasial kılıf içinde olabiliyor) gibi karmaşık mekanizmaların DON' a neden olabildiği bildirilmiştir (19). Ayrıca, mekanik bası sonucunda, artmış kas hacmi orbital apekte intraorbital basıncı yükseltir ve böylece optik sinir perfüzyonu bozulur (31, 33). Yukarıda tanımlanan semptomların hem patognomik olmaması hem her zaman bulunmayışı nedeniyle hastalığın tanısı konulamayabilir (32, 34, 35, 36). Ancak geri dönüşümsüz vizüel kaybın olasılığı yüzünden erken tanı ve tedavi önemlidir. Optik nöropatili hasta gruplarında ilk tedavi seçeneği cerrahi dekompresyon veya yüksek doz kortikosteroid tedavisidir (37, 38, 39). Bu olgular, sistemik KS veya cerrahi tedavi yada her ikisi ile tedavi edilebilir. Yüksek doz İV KS tedavisi, oral ve retrobulber kullanıma göre daha etkili ve yan etki profili daha iyidir. İV KS tedavisine yanıt olarak optik sinir fonksiyonlarının 2 hafta içinde iyileşmesi beklenir. Bu olgularda günümüzde öncelikle yüksek doz intravenöz steroid tedavisi başlanması, 1-2 hafta içinde tedaviye yanıt alınamazsa acil dekompresyon cerrahisi uygulanması önerilmektedir. Dekompresyon cerrahisi optik sinir kompresyonunun hızlı bir biçimde çözülmesine yol açabilir, ancak beraberinde genellikle KS tedavisi ve şaşılık cerrahisi gibi rehabilitasyon cerrahileri gerekir. İlk seçenek olarak İV KS tedavisi, acil dekompresyon ihtiyacını giderebileceği için genellikle tercih edilmektedir (92). Buna rağmen tedaviye tam yanıt alınamayan olgularda ise I.V. KS tedavisine orbital radyoterapi eklenebilir.

DON' un tanı ve tedavisindeki amaçlardan biri irreverzibil görme kaybı gelişmeden vizüel defisitini tespit edilmesidir. Bu nedenle invazif olmayan ve güvenilir testlerin araştırılması gereklidir (109). Bununla birlikte, optik nöropatinin tanısı henüz kesin kriterler ile konulamamaktadır. Optik nöropati TİO de % 5- 9 oranında görülür. BT ile yapılan taramalar orbital apekte ekstraoküler kas kalınlaşmalarını gösterebilir, fakat optik sinir tutulumunun derecesi hakkında net fonksiyonel bilgi vermez. Bu olgularda, erken aşamalarda görme keskinliğinde ciddi azalma görülmeyebilir. Afferent pupiller defekt ise sınırlı bir değere sahiptir (107). Ne yazık ki DON' un belirti ve bulguları (görme keskinliğinin azalması, rölatif

afferent pupil defekti, optik sinir başı ödemi, vizüel alan defektleri, renkli görmenin bozulması) patognomonik olmamakla birlikte her durumda da mevcut olmayabilir. Ayrıca görme keskinliğindeki azalmayı tespit etmek özellikle de hastalık sürecinin başında zor olabilir.

Kompresif optik nöropati olan olgularda optik sinir başı kabarıklığının görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenden dolayı, optik nöropatiden şüphelenilen olgularda, fundus muayenesine ek olarak görme keskinliğinin, renkli görmenin, ışık reflekslerinin ve görme alanının değerlendirilmesi önemlidir. Bilateral kompresif optik nöropatisi olan olgularda, afferent pupil defektinin olmayabileceği veya çok zor tespit edilebileceği de akılda tutulmalıdır. Semptomların hem patognomik olmaması hem her zaman bulunmayışı nedeniyle hastalığın tanısı erken evrelerde konulamayabilir. Ancak geri dönüşümsüz vizüel kaybın olasılığı yüzünden erken tanı ve tedavi önemlidir. Erken tanıda ise rutin oftalmolojik muayenenin yanında KDF gibi noninvaziv testler de önem arz etmektedir. Kontrast duyarlılık, oftalmolojide görmenin ölçülmesinde yeni ufuklar açmıştır. Örneğin maküla patolojilerinde düşük uzaysal frekansda kayıp ortaya çıkmakta ve böylece erken tanıya gitmek mümkün olabilmektedir. Aynı şekilde multiple sklerozda görme eşelinde kayıp meydana gelmeden, kontrast duyarlılık ölçümlerinde değişiklik gözlenebilir. KDF' nin optik nöropatilerde, posterior subkapsüler kataraktlarda, anterior görme yollarındaki kompresyona bağlı olarak gelişen görme azlığının tespitinde kontrast duyarlılık testlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (93). Yine benzer şekilde TİO' li hastalarda da görme eşelinde kayıp meydana gelmeden KDF ölçümlerinde değişiklikler saptanabilmektedir ve bu değişikliklerin optik sinir stresine bağlı olduğu düşünülmektedir. Uygulanacak tedavi stratejileri, TİO' nin ciddiyet ve aktivite derecelerine göre belirlenmektedir.

TİO hastalarında optik sinir fonksiyonları belirli bir eşik değerin altına inmeden optik sinir stresi tanımlanamamaktadır. Distroid optik nöropatinin semptomları ve belirtileri; azalmış görme keskinliği, relatif afferent pupiller defektler, renk görüşünün bozulması ve anormal vizüel uyarılmış cevapları içerir. Görme keskinliğindeki azalma çok dramatik olmayabilir; distroid optik nöropatili

hastaların yaklaşık yarısında 20/40 (0,5) ve üstünde olarak vizüel keskinlik korunur (32). Tüm hastaların % 5' inde görme alanı ve renkli görmede kusur tespit edilebilir. DON gelişen olgular, çoğu zaman görme keskinliğinin geri dönüşümsüz kaybı sonrası teşhis edilir. Subklinik aşamada erken eksternal konjestif semptomların ve aktif hastalık bulgularının tespiti, erken tedavi açısından büyük önem taşır (110).

DON' un tanı ve tedavisindeki amaçlardan biri irreverzibl görme kaybı gelişmeden vizüel defisitinin tespit edilmesi için invazif olmayan testlerin araştırılmasıdır. Kontrast duyarlılık fonksiyonu' nun (KDF), glokom, multiple skleroz, optik nöropatiler ve anterior görme yollarının kompresif lezyonları gibi birçok vizüel sistem bozukluklarında duyarlı bir indikatör olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak KDF, sadece Snellen testi yapıldığında gözden kaçacak santral görme alanı defisitlerini tespit etme olanağını da sunmaktadır (109).

Çalışmamızda, TİO hastalarında kontrast duyarlılık ölçümleri ile optik sinir fonksiyonları değerlendirilmiştir ve tüm TİO hastalarında optik sinir stresinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular bize TİO hastalarında, hastalığın erken aşamalarından itibaren optik sinir stresi geliştiğini göstermektedir. Bizim sonuçlarımız da 1993 de Mourits, Suttorp-Schulten, Tijssen & Apkarian' ın (108) yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Bu çalışmada Mourits ve ark. DON' si olan 38 göz ve sadece TİO' si olan 34 gözde KDF bakmışlar ve sonuçlarını 74 sağlıklı kontrol gözle karşılaştırmışlar. Sonuçta, KDF' nun DON ile komplike hastaların yanında nonkomplike TİO hastalarında da azaldığını bulmuşlardır. Ancak DON ile komplike gözlerde, komplike olmayan gözlere oranla, düşük frekans aralığında (1-5 c/deg) daha fazla duyarlılık kaybı olduğunu saptamışlardır. Yine, Mourits ve ark. bu çalışmanın sonuçlarına bağlı olarak uzaysal kontrast duyarlılığın ölçümünün komplike olmayan TİO' li gözler ile DON' la komplike olan gözler arasında ayırıcı tanı yapmayı kolaylaştırabileceğini bildirmişlerdir (108).

Bu çalışmanın diğer bir bulgusu, kontrast duyarlılık ölçümlerinin normal veya normale yakın vizüel keskinliği olan TİO' li hastalarda optik sinir fonksiyonunu tespit etmede sensitif bir yöntem olduğudur. Bu çalışma sabit veya geçici- modüle gratinglerin, nonkomplike Graves' oftalmopati hastaların çoğunda anormal

olduğunu göstermektedir. Uzaysal görsel değerlendirmenin standart oftalmik testi Snellen keskinlik hesabıdır. Genellikle Snellen keskinliği yüksek kontrast ve yüksek uzaysal frekans rezolüsyonu değerlendirmesini sağlar ki bu ikisi, tek başına basit bir optik hatadan bile kolayca bozulur. Distroid optik nöropatili hasta grubu için de görme kaybının çeşitli dereceleri vardır. Frekans ve kontrast spektrumu boyunca uzaysal vizyonun değerlendirilmesi, standart vizüel keskinlik ölçüleriyle kolayca değerlendirilemeyen vizüel kusuru ortaya çıkarabilir. Snellen keskinliğinin karşılaştırılabilirlik göstermede başarısız olduğu glokom, retinal hastalıklar, pterjium gibi durumlarda kontrast duyarlılık fonksiyonunun, vizüel bozukluğu saptamada işe yarar bir araç olduğunu kanıtlamıştır. Kontrast duyarlılık fonksiyonu için klinik potansiyel olarak, optik nöropatili hastalarda gösterilmiştir (107). Mourits ve ark. nın 1990' da yaptıkları çalışmada uzaysal vizyonun (spatial vision) çeşitli ölçüleri dahil risk faktörlerini ve diagnostik metodları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada; DON semptom ve bulguları mevcut olan 19 hastanın 34 gözünde KDF bakmışlardır. Kontrast duyarlılığın DON' dan etkilenmiş gözlerde, hatta rölatif korunmuş vizüel keskinliğin olduğu gözlerde bile bozulduğunu bulmuşlardır. (107). Ayrıca, kontrast ayırımının 33 gözde orbital dekompresyon sonrası düzeldiğini bildirmişlerdir.

Klinik pratikte, olası bir eleştiri, Mourits ve ark. nın (108) KDF değişikliklerine yol açan diğer bozuklukları olmayan hastaları seçmelerine yapılabilir. Ne yazık ki Graves' hastalığı DON ile ilişkili olmayacak birçok durumu içermektedir: bunlar potansiyel olarak kontrast duyarlılık sınırında anormallikleri indüklemektedirler. Bu durumlardan biri sekonder glokomdur. Endokrin egzoftalmustan yakınan hastalarda önemli bir glokom insidansı (% 5) bildirilmiştir, bu artmış orbital venöz basınç nedeniyledir. KDF hakkındaki birçok çalışma açık açılı glokomlu gözlerin geçici modüle kafesler (temporally modulating gratings) ve uzaysal frekansın düşük ve orta dereceleri için kontrast duyarlılık kaybı olduğunu göstermiştir. Artmış oküler basıncı olan ve mevcut alan kaybı bulgusu olmayan hastaların da düşük ve orta dereceli uzaysal frekanslarda azalmış kontrast duyarlılığı olduğu iyi bilinmektedir. Dolayısıyla, oftalmopatili ve artmış intraoküler basınçlı bu tarz hastalar progresif bir vizüel disfonksiyon ve kontrast duyarlılığında bozulma yaşamaktadırlar, ki bazı vakalarda orbital apkesteki kompresif bir hasarı gizleyebilir.

Bu konuda 2000 de Rocco ve ark. nın yaptığı bir çalışmada (109) 10 komplike olmayan TİO' li hastanın 20 gözü, 7 oftalmopatili ve intraoküler basıncı ≥ 24 mmHg, erken görme alanı defektleri olan veya olmayan ve koronal BT'de apikal bası bulgusu olmayan hastanın 14 gözü ve 10 şüpheli DON' si olan hastanın 12 gözü alınmış, sonuçları 20 normal kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak; bu çalışma sabit veya geçici-modüle gratinglerin oküler hipertansiyon ve şüpheli glokom veya DON ile komplike olmuş TİO' li hastaların çoğunda anormal olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, Mourits ve ark. nın yaptığı çalışmanın (108) tersine, komplike olmayan oftalmopatili hastaların kontrast ayırımında önemli bozukluklar bulmadıklarını ifade etmişlerdir. Yine bu çalışmada; oküler hipertansiyon, şüpheli glokom ve DON' lu hastaların sınır değerlerindeki çakışmaların önemli düzeyde olduğunu, ancak KDF' ların şekillerinin gruplar arasında farklılık gösterdiğini ve artmış intraoküler basınçlı gözlerin düşük frekans aralığında (0.18-0.70 c/ deg) DON' lu gözlere oranla daha fazla duyarlılık kaybı olduğunu tespit etmişlerdir. Yazarlar, yüksek uzaysal frekanslarda da kontrast duyarlılığın azalmış, ancak gruplar arası çakışmanın daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Başka bir deyişle, oküler hipertansiyon ve DON farklı kontrast duyarlılık anormalligi paternlerine neden olmaktadır, böylece eğer 1 c/deg'den küçük uzaysal frekanslar test edilirse hastaların ayırımının yapılması daha kolaylaşmaktadır ve bu bulgu da ayırıcı tanıyı yapmaya yardımcı olabilir, yorumunu yapmışlardır. Bu bulgulara ilave olarak, bizim çalışmamızda da TİO hastaları ile kontrol grubu olgularındaki ortalama GİB değerleri sırası ile 14.82 mmHg ve 14.77 mmHg olarak tespit edilmiştir. Bu değerler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir. Bu nedenle, TİO hastalarında tespit edilen KDF kaybının, muhtemel artmış GİB' na sekonder geliştiği düşünülmemektedir.

Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında KDF ölçümleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda tüm frekanslarda azalma tespit edilmiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma yapılandırılmasında, hasta grubumuzun özellikle optik sinir fonksiyonlarının sağlam olduğu düşünülen nonkomplike TİO' li olgulardan oluştuğu düşünüldüğünde, bu bulgu daha fazla önem

kazanmaktadır. Bu hastaların hiçbirinde aferent pupiller defekt ve DON' a ait bulgu mevcut değildi, görme keskinlikleri kontrol grubuna yakın düzeydeydi ve tüm olgularda renkli görme seviyeleri normaldi. Bu nedenle, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, TİO hastalarında erken ve nonkomplike aşamalarda bile optik sinir stresi bulunduğunu göstermektedir.

KDF' undaki bu etkilenmenin nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Olgularımızda yapılan karşılaştırmada Hertel ekzoftalmometre ve KAS ile KDF düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. NOSPECS sınıflamasına göre değerlendirilen hastalar kendi içlerinde bulgu olan ve olmayan gözlerde KDF ölçümleri açısından karşılaştırıldığında arada yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçta, çalışmamızdaki KDF ölçümleri, tüm TİO hastalarında optik sinir fonksiyonlarının kontrol grubuna göre azalmış olduğunu göstermektedir. Bu durum, optik sinir fonksiyonlarının sağlam olduğunu düşündüğümüz, DON ile komplike olmayan TİO'li olgularda da optik sinir stresinin mevcut olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın zayıf noktalarından birisi, olası gözyaşı film tabakası bozukluğunun KDF' unu etkilemiş olabileceği ihtimalidir. Çalışmamızdaki olgularda sadece 8 olguda biyomikroskopik olarak tespit edilebilen kornea tutulumu mevcuttu. Bu olguların tümünde punktat epiteliyopati mevcuttu. Bununla birlikte bu 8 olgu ile kornea tutulumu olmayan diğer olgular karşılaştırıldığında, KDF açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (Tablo-10). Bu bulgulara rağmen, tüm olguların hücresele seviyede gözyaşı film tabakasının ve kornea epiteli ile optik kalitenin değerlendirileceği yeni çalışmalar, bu bulguların teyidi açısından oldukça faydalı olacaktır.

Çalışmamızdaki diğer bir zayıf nokta ise, olgu sayıları ile ilgilidir. NOSPECS sınıflamasına göre değerlendirilen hastalar kendi içlerinde bulgu olan ve olmayan gözlerde KDF ölçümleri açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, bazı gruplar arasındaki karşılaştırmalar nonparametrik bir testle (Kruskal Wallis) yapılmıştır. P (proptozis) sınıfındaki olguların kendi aralarında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Olgular bu şekilde sınıflandırıldığında, olgu sayılarının istatistiksel karşılaştırmalar açısından daha yeterli sayıya ulaştığı daha geniş çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Optik sinir stresinin her hangi diğer optik sinir fonksiyon kusuru bulunmayan hastalarda da (görme keskinliğinde azalma, RAPD, renkli görme gibi) mevcut olması nedeni ile bu bulguların klinisyenlerin hastalığa bakış açısını değiştireceği düşünülmektedir. TİO olgularında, aktif dönemde inflamasyon bulguları belirginken, inaktif dönemde inflamasyon gerilemiştir. Hastalığın hangi dönemde olduğunun bilinmesi, tedavi planlaması açısından önemlidir. Aktif dönemde esas patoloji inflamasyon olduğu için immünsupresif tedaviler uygulanırken, inaktif yani fibrotik dönemde immünsupressif tedaviye yanıt alınamadığı için cerrahi tedavi seçenekleri devreye girmektedir. Ancak, optik sinir stresinin her hangi diğer optik sinir fonksiyon kusuru bulunmayan hastalarda da mevcut olması, klinisyenlerin aktivite açısından hastalığı tekrar değerlendirmesini gerektirmektedir. Bunun nedeni, diğer klinik aktivite skorlarına bakılmaksızın, DON olgularının klinik olarak aktif kabul edilmesidir. Bu nedenle bu tür olgularda İV yüksek doz KS uygulanması kabul görmüş bir protokoldür. Bu durumda, inaktif TİO olgularında optik sinir stresinin mevcut olması, hastalığın aktivite kriterleri, erken dönemde hangi tedavilerin uygulanabilirliği ve bu yöntemlerin etkinlikleri, hastalığın progresyonu üzerine olan etkileri açısından da tekrar değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir. Bu durumun göz önünde bulundurulmaması, daha hiçbir bulgu ortaya çıkmadan optik sinir stresini düzeltebilecek ve progresyonu durdurabilecek yeni tedavi protokollerinin göz ardı edilmesi hatasını doğurabilir.

TİO hastalarındaki immünsupresyon veya cerrahi tedavi yöntemlerinin genellikle dayandırıldığı optik nöropati tespiti ve tanımlanma kriterlerinin standardizasyonu ve bu konuda daha fazla hasta ile yürütülecek çok merkezli çalışmaların yürütülmesi bu tür olgular için faydalı olacaktır. Optik nöropati tanısı koyarak tedaviye başlamak için bulguların ortaya çıkmasını beklemenin, optik sinir fonksiyonlarının sağlam olduğunu düşündüğümüz hastalarda bile optik sinir stresinin olduğu gerçeği yanında bazı faydalı tedavi protokollerinin atlanmasına neden olacağı düşünülebilir. Hastalık progresyonu açısından erken tanı ve tedavinin önemi

herkeşçe kabul edilen bir faktördür. Progresyonu durdurmak yada yavaşlatmak hastaların yaşam kalitesini artıracak ve ekonomiye maliyetini azaltacaktır. Bu düşünceler ışığında, tanı ve tedavi protokollerinin tekrar revize edilmesinin ve buna ışık tutacak daha kapsamlı yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

6- SONUÇLAR

- 1- Optik nöropati bulunmayan TİO'li olgularda kontrast duyarlılık fonksiyonu sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm uzaysal frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p<0.05$).
- 2- TİO olguları ile ve sağlam olguların sağ ve sol gözlerinin kontrast duyarlılık fonksiyonları karşılaştırıldığında; KDF' nun daha yüksek frekanslarda (B, C, D, E frekansında) daha belirgin olarak etkilenmiş olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).
- 3- Hasta grubunun sağ gözü ile sol gözü arasında ve kontrol grubunun sağ gözü ile sol gözü arasında kontrast duyarlılık fonksiyonu sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p> 0.05$).
- 4- TİO' li gözlerin Hertel ve KAS değerleri ile kontrast duyarlılık fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcut değildir ($p> 0.05$).
- 5- TİO' li gözlerde, NOSPECS sınıflamasında kullanılan veriler kendi aralarında ve bulgu olan ve olmayan gözlerin kontrast duyarlılık fonksiyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0.05$).

7- KAYNAKLAR

1. Fatourechi V.: Medical Treatment of Grave's Ophthalmopathy. Ophthalmology Clinic of North America. 2000 December; 13(4) 683-704.
2. Kennerdell J, Baran E, Tyutyunikov A, Wall J, Genovese C. Dysthyroid orbitopathy. Immune-Mediated Ocular Diseases: 627-639.
3. Ciric J, Zarkovi M, Stojonovic M, Pepeneze Z, Randjelovic G, Gligorovic M, Trbojevic B, Drezgic M, Nesovic M. Treatment of Graves ophthalmopathy with high doses of corticosteroids. Endocrinol Metab. North Am. Jun. 2000; 29(2):321- 337.
4. Dallow RL, Netland PA. Management of thyroid-associated orbitopathy (Graves' disease). In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2000. p. 3082.
5. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin Endocrinol 1993; 38: 367-372.
6. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA. et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. Am J Ophthalmol 1995; 120: 511-7.
7. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest F. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurement of the orbital fat and muscle. Am J Neuroradiol 1986; 7: 651-656.
8. Gamblin GT, Harper DG, Galentine P, Buck DR, Chernow B, Eil C. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease: evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. N Engl J Med 1983; 308: 420-424.
9. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev 2000; 21: 168-199.
10. Krassas GE, Wiersinga WM. 2005 Thyroid eye disease: current concepts and the EUGOGO perspective. Thyroid International no. 4: 1-21.
11. Gough SC. The genetics of Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 255-66.

12. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 507-512.
13. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
14. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 515-52.
15. Szucs-Farkas Z, Todt J, Kollar J, Galuska L, Barman KD, Boda J, et al. Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. *Thyroid* 2005; 15: 146-151.
16. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 59-64.
17. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 930-4.
18. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802-35.
19. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 380-6.
20. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995; 270:985-988.
21. Heward JM, Brand OJ, Barrett JC, et al. Association of PTPN22 haplotypes with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 685-690.
22. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, et al. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1993; 9: 77-82.
23. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1939-46.

24. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2352–8.
25. Kumar S, Leontovich A, Coenen MJ, et al. Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzles-related protein-1 in orbital adipogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4730–5.
26. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 203–4.
27. Kadrmas EF, Bartley GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1995;102: 1472–5.
28. Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 438-42.
29. Acaroğlu G, Ortaç S, Kargı Ş, Koç F, Hanioglu S. Graves Oftalmopati ve Hertel Eksoftalmometre ve Görüntüleme Yöntemleri ile Proptozis Ölçümünün Karşılaştırılması. *MN- Oftalmoloji Dergisi* 2001; 8: 88-90.
30. Feldon SE, Weiner JM. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: a quantitative computed tomography study. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1266–9.
31. Jacobson DH, Gorman CA. Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis and treatment. *Endocrine Rev* 1984; 5: 200- 20.
32. Kennerdell JS, Rosenbaum AE, El-Hoshy MH. Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. *Arch Ophthalmol* 1984; 99: 807- 9.
33. Feldon SE, Muramatsu S, Weiner JM. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1469- 72.

34. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded apex syndrome. *Ophthalmology* 1988; 95: 1515- 21.
35. Schaefer SD, Merritt JH, Close LG. Orbital decompression for optic neuropathy secondary to thyroid eye disease. *Laryngoscope* 1988; 98: 712- 6.
36. Guy JR, Fagien S, Donovan JP, Rubin ML. Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology* 1989; 96: 1048- 53.
37. Fells P. Thyroid associated eye disease: clinical management. *Lancet* 1991; 338: 29- 32.
38. Mourits MPh, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. *Ophthalmology* 1990;97: 636- 41.
39. Utiger RD. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1403- 5.
40. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 491-495.
41. Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 280-287.
42. The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 387-389.

43. Mourits M, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639-644.
44. Pinchera A, Wiersinga WM, Glinioer D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-236.
45. Nunery WR. Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 1991; 4: 73-88.
46. Char DH, Norman D. The use of computed tomography and ultrasound in the evaluation of orbital masses. *Surv Ophthalmol* 1982; 27: 49-63.
47. Wall JR, How J. Graves' ophthalmopathy. Boston (MA): Blackwell Scientific; 1990.
48. Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: diagnosis and management [editorial]. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 373-6.
49. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioactive iodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349-52.
50. Boyle IT, Grieg WR, Thompson JA, et al. Effect of thyroid ablation on dysthyroid exophthalmos. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 19-23.
51. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632-5.
52. Cartlidge NE, Crombie A, Anderson J, et al. Critical study of 5 % guanethidine in ocular manifestations of Graves' disease. *BMJ* 1969; 4: 645-7.
53. Leone CR. The management of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91: 770-9.
54. Aktaran S, Akarsu E, Erbağci I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 45-51.
55. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 323-8.

56. Prummel MF, Weersingha WM. Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmology. *Thyroid* 1998; 8: 545–8.
57. Wiersingha WM. Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1992; 2: 229–33.
58. Brennan MW, Leone CRJr, Janaki L. Radiation therapy for Graves' disease. *AmJ Ophthalmol* 1983; 96: 195–9.
59. Hurbli T, Char DH, Harris J, et al. Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 633–7.
60. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V. A prospective, randomised, double-blind, placebo controlled study of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523–34.
61. Mouritis MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MBG, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised, placebo controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–9.
62. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 755–63.
63. Cheng SWK, Ting ACW, Wu PH, et al. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 2004; 39: 409–15.
64. Shorr N, Seiff S. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 476–83.
65. Fatourechi V, Garrity JA, Bartley GB, et al. Graves' ophthalmopathy. Results of transantral orbital decompression performed primarily for cosmetic indications. *Ophthalmology* 1994; 101: 938–42.
66. McCord CD. Current trends in orbital decompression. *Ophthalmology* 1985; 92: 21–33.
67. Leone CR, Piess KL, Newman R. Medial and lateral wall decompression for thyroid ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1989 15;108:160-6.

68. Ünal M, İleri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression in Graves' orbitopathy: Upper eyelid crease incision for extended lateral wall decompression. *Orbit*. 2000; 19: 109-117.
69. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg*. 1991; 87: 627-41.
70. Ünal M, İleri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall?. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003; 19: 112-8.
71. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper lid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002; 118: 410-413.
72. Bartalena L, Tanda ML. Immunotherapy for Graves' orbitopathy: easy enthusiasm, but let's keep trying. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 1012-1016.
73. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbach HC, Hegedus. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006; 16: 709-710.
74. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511-517.
75. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with anti-CD 20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33-40.
76. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005; 19: 1286-1289.
77. Balazs C, Kiss A, Vamos I, Molnar R, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid associated ophthalmopathy (TAO): a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 1999-2002.

78. Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidants agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 618-622.
79. Hondur A, Konuk O, Dincel AS, Bilgihan A, Unal M, Hasanreisoglu B. Oxidative stress and antioxidant activity in orbital fibroadipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2008; 33: 421-7.
80. Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, Bonavolontà G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 63-71.
81. Pasquali D, Notaro A, Bonavolontà G, Vassallo P, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5125-5129.
82. Krassas GE. Somatostatin analogs: a new tool for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 281-287.
83. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910-5915.
84. Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841-848.
85. Chang T-C, Liao S-L. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 413-422.
86. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4817-4824.
87. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Somatostatin analogs for Graves' ophthalmopathy: do they bounce off like a rubber bullet? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5908- 5909.
88. Tanda ML, Bartalena L. Currently available somatostatin analogs are not good for Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 389-390.

89. Kahaly G, Schrenzmeir, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W. Ciclosporin and prednisone v. Prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415-422.
90. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353-1359.
91. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:792-795.
92. Luigi Bartalena, Lelio Baldeschi¹, Alison Dickinson, Anja Eckstein, Pat Kendall-Taylor, Claudio Marcocci, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 273–285.
93. Çoban DT. Ambliyop göz ile Ambliyop olmayan göz arasında kontrast duyarlılık ilişkisi Uzmanlık Tezi, 2008, Samsun.
94. Trick GL, Burde RM, Gordon MO; The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1988; 95: 693-8.
95. Loshin SD, White J Contrast sensitivity: The visual rehabilitation of the patient with macular degeneration. *Arch Opht* 1984; 102: 1303- 6.
96. Miller D, Magnante PC, Optics of the normal human eye. *Ophthalmology Yanoff M, Duker J St Louis. Mosby Co* 2004; 2: 59-67.
97. Masket S. Glare disability and contrast sensitivity function in the evaluation of symptomatic cataract, in *Ophthalmology Clinics of North America*, eds: Stamper RL, Obstbaum SA. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1991, pp. 365-381.
98. Arden GB. Psychophysical testing. Measurement of contrast sensitivity, in: *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, eds: Heckenlively JR, Arden GB, Mosby Year Book. St. Louis, 1991, pp. 365-381.

99. Mc Menemy MG, Stamper RL. Psychophysical testing in glaucoma, in: Ophthalmology Clinics of North America, eds: Stamper RL, Caprioli J. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1991, pp. 699-711.
100. Hamer RD, Mayer DL. The development of spatial vision, in: Principles and Practice of Ophthalmology, eds: Albert DM, Jacobiec FA. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1994, pp. 578-591.
101. The Committee on Ophthalmic Procedures Assessment. American Academy of Ophthalmology: Contrast sensitivity and glare testing in the evaluation of anterior segment disease. Ophthalmol 1990; 97: 1233-1237.
102. Arden GB. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. Br J Ophthalmol 1978; 62: 198-209.
103. Campbell FW, Green DG. Optical and retinal F.A.C.T. ors affecting visual resolution. J Physiol 1965; 181: 576-593.
104. Brown NAP. The morphology of cataract and visual performance. Eye 1993; 7: 63-67.
105. Cohen AI. The retina. Synaptic connections of the retina, in: Adler's Physiology of the Eye, eds: Hart WM. Mosby Year Book. St Louis, 1992, pp. 579- 616.
106. Regan D, Neima D. Low contrast letter charts as a test of visual function. Ophthalmol 1983; 90: 1192- 1200.
107. Mourits MPh, Suttorp- Schulten MSA, Tijssen RO, Apkarian P. Contrast sensitivity and the diagnosis dysthyroid optic neuropathy. Doc Ophthalmol 1990; 74: 329-35.
108. Suttorp- Schulten MSA, Tijssen R, Mourits MPh, Apkarian P. Contrast sensitivity function in Graves' ophthalmopathy and dysthyroid optic neuropathy. Br J Ophthalmol 1993; 77: 709- 12.
109. Rocco De Marco, Gennaro A, Giuseppe F. Measuring contrast sensitivity in patients with Graves' ophthalmopathy complicated by ocular hypertension and suspect glaucoma or dysthyroid optic neuropathy. Documenta Ophthalmologica 101:165-177, 2000.
110. Acaroğlu G, Şimşek T, Özalp S, Mutluay A, Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. Jpn J Ophthalmol 2003; 47: 459-462.

