

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES ORBİTOPATİLİ HASTALARDA KORNEA
BİYOMEKANİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferdane ATAŞ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES ORBİTOPATİLİ HASTALARDA KORNEA
BİYOMEKANİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferdane ATAŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELTEM SÖYLEV BAJİN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, klinik ve cerrahi eğitimimde emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Aylin YAMAN'a, aramızdan zamansız ayrılan pek kıymetli hocam Prof Dr Hakan Öner'e, değerli hocalarım, Prof.Dr. Ali Osman SAATCİ'ye, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, Prof. Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. İsmet DURAK'a, Prof.Dr. Üzeyir GÜNENÇ'e, Prof.Dr. A.Tülin BERK'e, Prof.Dr. Zeynep ÖZBEK'e, Prof.Dr. Nilüfer KOÇAK'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. Canan Aslı UTINE YILDIRIM'a, Doç. Dr. A.Taylan ÖZTÜRK'e , Doç. Dr. Mahmut KAYA'ya ve Doç. Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında benden bilgi, tecrübe ve sabrını esirgemeyen, yanında çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, değerli hocam sayın Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e ayrıca teşekkür ediyorum.

Tezime büyük destek ve katkıları olan, her soruma sabırla cevap verip çözüm bulan, fikirleriyle ufkumu genişleten Doç.Dr.Gül ARIKAN'a teşekkür ederim.

Her zaman yol gösterici olan, sabırla tecrübesini ve bilgisini aktaran, öğrenme merakımı hep güdüleyen, desteğini hep hissettiğim Prof.Dr.Ali Osman SAATCİ ve Doç.Dr.Mahmut KAYA'ya asistanlık sürecime kıymetli katkılarından dolayı ayrıca minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hem hekimliğe hem de hayata dair çok şey öğrendiğim uzman olmuş doktor arkadaşlarım ve tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte uyum içinde çalıştığım servis, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personellerine destekleri için teşekkürü borç bilirim.

Attığım her adımda desteğini sonuna kadar hissettiğim, emeğini esirgmeden bugünlere gelmemin en kıymetli mimarı anneme, canım kardeşime ve çok değerli kuzenim Prof.Dr.Hava SELÇUK'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Ferdane ATAŞ

2021 – İzmir

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLOLAR.....	iii
ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TÜRKÇE ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GRAVES ORBİTOPATİ	2
2.2. GRAVES ORBİTOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. GRAVES ORBİTOPATİ PATOGENEZİ	4
2.5. GRAVES HASTALIĞI VE ORBİTOPATİDE KLİNİK VE TANI.....	6
2.5.1. Graves Orbitopatide Korneadaki Değişiklikler	7
2.5.2. Graves Orbitopatide Sınıflandırma.....	8
2.5.3. GRAVES ORBİTOPATİ TANISINDA KULLANILAN TETKİKLER.....	12
2.5.3.1. Kan Tetkikleri	12
2.5.3.2. Görüntüleme Teknikleri.....	12
2.5.3.3.1. Ultrasonografi	13
2.5.3.3.2. Renkli Doppler Ultrasonografi	13
2.5.3.3.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	13
2.5.3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.5.3.3.5. Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme	14

2.6. GRAVES ORBİTOPATİ TEDAVİSİ.....	14
2.6.1. Hafif Hastalığın Tedavisi.....	14
2.6.2. Orta ve Ağır Şiddetteki Hastalığın Tedavisi.....	15
2.6.2.1 Steroidler.....	15
2.6.2.2. Orbital Radyoterapi.....	17
2.6.2.3. İmmüsupresan Tedaviler.....	18
2.6.2.4. Somatostatin Analogları.....	19
2.6.2.5. İntravenöz İmmüoglobulin.....	19
2.6.2.6. Plazmaferez.....	19
2.6.2.7. Anti-Sitokin ve Anti-Lenfosit Tedaviler.....	19
2.6.3. Graves Orbitopatide Cerrahi Tedavi.....	20
3. KORNEANIN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ VE OKÜLER RESPONSE	
ANALİZÖRÜ.....	24
3.1. OKÜLER RESPONSE ANALİZÖRÜ METODOLOJİSİ.....	26
4. GEREÇ VE YÖNTEM	29
5. BULGULAR	31
6. TARTIŞMA.....	35
7. KAYNAKLAR.....	41

TABLÖLAR

- Tablo 1.** NOSPECS Sınıflaması
- Tablo 2.** Klinik Aktivite Skörlaması
- Tablo 3.** Avrupa Graves Orbitopati Grubu Skörlaması
- Tablo 4.** Demografik Veriler
- Tablo 5.** Gruplara göre ölçölen Oköler Response Analizörü parametreleri
- Tablo 6.** Oköler Response Analizörü parametrelerinin gruplar arası korelasyon analizi

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Graves orbitopatide otoimmünitenin şematizasyonu.
- Şekil 2.** Korneanın biyomekanik özellikleri tespit edilirken Oküler Response Analizörü ile ölçülen parametreler
- Şekil 3.** Oküler Response Analizörü
- Şekil 4.** Korneal histerezisin hasta ve kontrol grubundaki değerlerinin grafiği



KISALTMALAR

ADC	: Görünür Diffüzyon Katsayısı
CH	: Korneal Histerezis
CRF	: Korneal Direnç Faktörü
DMR	: Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme
EOK	: Ekstraoküler Kaslar
EUGOGO	: European Group on Graves Ophthalmopathy çalışma grubu
GAG	: Glikozaminoglikan
GAT	: Goldmann Aplanasyon Tonometrisi
GİB	: Göz İçi Basınç
GO	: Graves Orbitopati
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IGF-I	: Insulin-like growth faktör I
IOPg	: Goldmann İlişkili Göz İçi Basınç
IOPcc	: Korneal Kompanze Göz İçi Basıncı
IVIg	: İntravenöz İmmünoglobulin
KAS	: Klinik Aktivite Skoru
LC	: Lamina Cribrosa
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OHT	: Oküler Hipertansiyon
ORA	: Oküler Response Analizörü
OSB	: Optik Sinir Başı
PG	: Prostaglandin

RI	:Direnç İndeksi
SDH	: Son Diyastolik Hız
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
TBII	: Tirotropin bağlayıcı inhibitor immünglobulin
TeSH	: Tepe Sistolik Hız
TgAb	: Tiroglobulin Antikoru
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TPOAb	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
TRAb	: Tirotropin Reseptör Antikoru
TSHAb	: Tiroid Uyarıcı Hormon Antikoru
TSI	: Tiroid Stimülan İmmünoglobulin
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Klinik aktivite skoru ≥ 3 olan hastaların Oküler Response Analizörü ile kornea biyomekaniği parametrelerinin değerlendirilmesi

Metod: Çalışmaya Ocak 2018 - Eylül 2020 ayları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Nörooftalmoloji birimimize endokrinolojiden Graves hastalığı göz bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yönlendirilen ve Graves Orbitopatisi olan hastalar ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik aktivite skoru (KAS) ≥ 3 Graves orbitopatisi (GO) olan 34 hastanın 68 gözü ile 54 sağlıklı bireyin 107 gözü çalışmaya alındı. Görme düzeyini etkileyebilecek ek oftalmolojik problemi olan ve diyabet ya da hipertansiyon dışında ek sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra Oküler Response Analizörü (ORA) ile ölçüm yapıldı.

Bulgular: Aktif GO'si olan hastaların (Grup A) yaş ortalaması $54,8 \pm 12,2$ iken, kontrol grubunda (Grup B) yaş ortalaması $53,5 \pm 11,5$ olarak saptanmıştır. Gruplar arası yaş oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Kadın oranı Grup A'da %79, erkek oranı %21 iken; Grup B'de kadın oranı %80, erkek oranı %20 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). ORA parametreleri değerlendirildiğinde; Goldmann applanasyon tonometri – göz içi basıncı (IOP-GAT) ortalaması, hasta grubunda $16,04 \pm 3,7$ mmHg, kontrol grubunda $14,51 \pm 3,4$ mmHg; Goldmann ile ilişkili göz içi basıncı (IOPg) ortalaması, hasta grubunda $16,58 \pm 4,1$ mmHg, kontrol grubunda $14,91 \pm 3,9$ mmHg; kornea-kompanse edilmiş göz içi basıncı (IOPcc) ortalaması ise, hasta grubunda $17,17 \pm 3,6$ mmHg, kontrol grubunda $15,23 \pm 4,1$ mmHg olarak saptanmıştır. Sonuç olarak aktif GO hastalarında IOP-GAT ($p = 0,007$), IOPg ($p = 0,008$) ve IOPcc ($p = 0,002$) istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Korneal histerezis (CH) ortalaması ise, hasta grubunda $9,60 \pm 1$, kontrol grubunda ise $10,43 \pm 2$ olarak tespit edilmiştir. Grup A'da Grup B'ye oranla daha düşük tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

Sonuç: KAS ≥ 3 olan hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CH'in anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Ayrıca IOPg, IOPcc ve IOP-GAT sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiştir.

ABSTRACT

Purpose: To investigate corneal biomechanical properties of Graves orbitopathy (GO) patients with clinical activity score (CAS) ≥ 3 and in age- and gender-matched healthy subjects using the Ocular Response Analyzer

Method: Patients with Graves' orbitopathy who were referred from Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Endocrinology department to our Neuroophthalmology department to evaluate the ocular findings of Graves' disease and age- and sex-matched healthy individuals were included in the study between January 2018 and September 2020. Sixty-eight eyes of 34 GO patients with CAS ≥ 3 and 107 eyes of 54 healthy individuals were enrolled in this study. Patients who have additional ophthalmological problems that effect vision and patients with systemic diseases other than diabetes and hypertension were excluded. After a full ophthalmological examination, all patients were measured with an Ocular Response Analyzer (ORA).

Results: Mean age in group A was 54,8 \pm 12,2 years and in group B 53,5 \pm 11,5 years with no statistically significant difference between the groups ($P > 0,05$). Female rates were 79% and 80% in Group A and Group B. There was no statistically significant difference found between the two groups ($p > 0.05$). Goldmann applanation tonometry - mean intraocular pressure (IOP-GAT), 16.04 \pm 3.7mmHg in the Group A, 14.51 \pm 3.4mmHg in the Group B. The mean Goldmann-correlated intraocular pressure (IOPg) was 16.58 \pm 4.1mmHg in the Group A and 14.91 \pm 3.9mmHg in the Group B; the mean cornea-compensated intraocular pressure (IOPcc) was 17.17 \pm 3.6mmHg in the Group A and 15.23 \pm 4.1mmHg in the Group B. As a result, IOP-GAT ($p = 0.007$), IOPg ($p = 0.008$) and IOPcc ($p = 0.002$) were found statistically significantly higher in active GO patients. The mean corneal hysteresis (CH) was 9.60 \pm 1 in the Group A and 10.43 \pm 2 in the Group B. The fact that it was detected lower in Group A compared to Group B was considered statistically significant.

Conclusion: It was observed that CH was significantly decreased in patients with CAS ≥ 3 when compared with the healthy control group. In addition, a statistically significant increase was found in IOPg, IOPcc and IOP-GAT compared to healthy individuals.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves orbitopati (GO); orbita dokularını etkileyen kronik bir otoimmün süreç olup, otoimmün tiroid hastalığı olan Graves hastalığı ile ilişkilidir. İmmünojenik hipertiroidizm, orbitopati ve pretibiyal dermopati arasındaki yakın klinik ilişki, bu klinik durumlardan sorumlu olan antijenin; tiroid bezi, orbital dokular ve pretibial deri için ortak olduğunu göstermektedir [1, 2].

GO, ekstraoküler kaslar (EOK) ve orbital yağ dokusunda hacim artışı ile karakterizedir. Kasların ve yağ dokusunun hacminin artmasıyla birlikte, orbita içerisinde retrobulber basınç yükselmeye başlamaktadır. Artan basınç; venöz drenaj bozulması, orbital yağ doku herniasyonu, kapakta şişlik ve retraksiyon, konjonktiva ve karünkülde kızarıklık ve ödem, ekzoftalmus ve korneada eksojür keratopatiye neden olmaktadır. Hacmi artan EOK'lar ise motilite kısıtlılığı ve diplopiye neden olmaktadır. Yüksek orbita basıncı devam ederse, optik sinire direkt basınç ile kompresif optik nöropati gelişebilmektedir [3].

Graves orbitopatili hastalar erken dönemde gözde kuruluk ve batma hissi, aşırı sulanma ve göz arkasında baskı hissi tariflemektedir[5]. Bu erken evre hastalarda semptomatik tedavi yeterliyken ileri evredeki hastalarda cerrahi tedaviler de gerekli olabilmektedir.

Tanı genellikle klinik bulgular ile konulmaktadır ve tedavi kararında kullanılan aktivite skorlamaları mevcuttur[6].

GO hastalarında; korneada, sağlıklı bireylerle ve inaktif GO hastaları ile karşılaştırıldığında önemli bulgulardan biri olan aktive keratosit sayısında artış gözlenmiştir. Bu durum aktif GO hastalarında yaygın inflamasyonun sadece oküler adnekslerde görülmediğini, aynı zamanda korneanın da inflamasyondan etkilendiğini göstermektedir. Dolayısıyla kornea biyomekanik özelliklerinin GO'nin aktivitesine göre değişmesi öngörülebilmektedir.

Bu çalışmada; klinik aktivite skoru (KAS) ≥ 3 olan hastaların, normal popülasyona göre kornea biyomekaniğindeki değişiklikleri tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRAVES ORBİTOPATİ

Graves hastalığı ilk olarak İrlandalı hekim Sir Robert James Graves tarafından hipertiroidi, guatr ve ekzoftalmi triadı olarak tanımlanmıştır. Hastalık adını Dublin'den Rober James Graves ve Almanya'dan Carl Adolph von Basedow'dan almaktadır [4]. Yine aynı alanda çalışmaları olan March, Parsons, Flajani, Begbie gibi isimlerle de hastalığı adlandıran yayınlar literatürde mevcuttur [5]. Guatr ilişkili ekzoftalmi ilk defa 12.yüzyılda Seyyid İsmail Al-Jurjani tarafından tanımlanmıştır [6]. 1786'da Hiller Parry hastalığı modern anlamda ilk kez tanımlarken, 1835'de R.James Graves ve 1840'da Carl von Basedow tarafından ekzoftalmus, çarpıntı ve guatr arasındaki ilişki bildirilmiştir [7].

2.2. GRAVES ORBİTOPATİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Literatürde GO'nin dünya çapındaki insidans ve prevalansını veren kapsamlı bir çalışma olmamakla birlikte popülasyon tabanlı yapılan çalışmalarda GO insidansı; kadınlarda 14-16/100.000/yıl, erkeklerde 2.9-3/100.000/yıl olarak bildirilmiştir [8, 9]. Hasta dağılımının hem kadınlarda hem de erkeklerde bimodal olduğu görülmektedir; kadınlarda pik insidans 40-44 yaş ve 60-64 yaş arası, erkeklerde ise 45-49 ve 65-90 yaş arası olduğu bildirilmektedir. %30 olguda aile öyküsü mevcuttur. [10, 11].

Literatür verilerine göre GO'de ılımlı şiddetteki hastalık daha sık görülmekte olup, bu oranlar İtalya'da %60,5, Hindistan'da %83, Malezya'da %34,7 olarak bildirilmiştir [12, 13]. Güncel yayınlarda görmeyi tehdit eden hastalığın ise %2 oranında görüldüğü bildirilmektedir [8]. İnsidans ve prevalans anatomik, immünolojik, genetik, sosyoekonomik ve çevresel vasyasyonlar nedeniyle toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. GO; orbitanın toplumlara göre değişen özellikleri nedeniyle, Asya ve Batı toplumlarında farklı klinikler ile kendini göstermektedir. Tellez ve arkadaşları yaptığı çalışmada orbitopati riski Asyalılar ile karşılaştırıldığında Avrupalılarda 6,4 kat daha fazla olduğunu göstermiş. Aynı çalışmada Graves hastalarında GO prevalansı Avrupa'lılarda %42, Asya'lılarda %7.7 olarak tespit edilmiştir [14]. Malezya, Çin ve Hindistan'dan yapılan bir kesitsel çalışmada GO prevalansının beyaz ırk ile benzer olduğu ve %35 ile %40 aralığında olduğu görülmüştür [15].

Buna ek olarak Asya toplumlarında orbita apeksi Batı toplumlarından daha dar olduğu için optik nöropati riski daha fazla olduğu gözlenmiştir [16].

GO çocukluk yaş grubunda daha nadir görüldüğü ve egzofalmi oranının erişkimlere göre daha az olduğu bilinmektedir [17]. Hastalığın pediatrik yaş grubunda daha ılımlı seyrettiği ve tedavi gerektiren durumların daha az olduğu bilinmektedir [18].

2.3. RiSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın şiddeti; ileri yaş, düşük sosyoekonomik seviye ve uygunsuz diyet ile yakından ilişkilidir. Bu da hastaların takipten çıkmasını kolaylaştırmakta ve hastalığın progrese olmasına neden olmaktadır [19].

GO'nin bir "oksidatif stres" modelinde, antioksidandan fakir beslenmenin, orbitada fibroblast çoğalmasını, glikozaminoglikan üretimini ve doku genişlemesini uyaran serbest radikallerin üretimiyle sonuçlanabileceğini göstermiştir [20]. Kan trigliserid, LDL kolesterol veya total kolesterol düzeyi yüksekliği ile hastalığın erken başlangıcı arasında pozitif korelasyon görülmektedir. Hiperkolesterolemi temelde sitokinlerin ve serbest radikallerin salındığı kronik bir inflamasyon olduğu için, altta yatan Graves hastalığını aktive edebilmektedir [21].

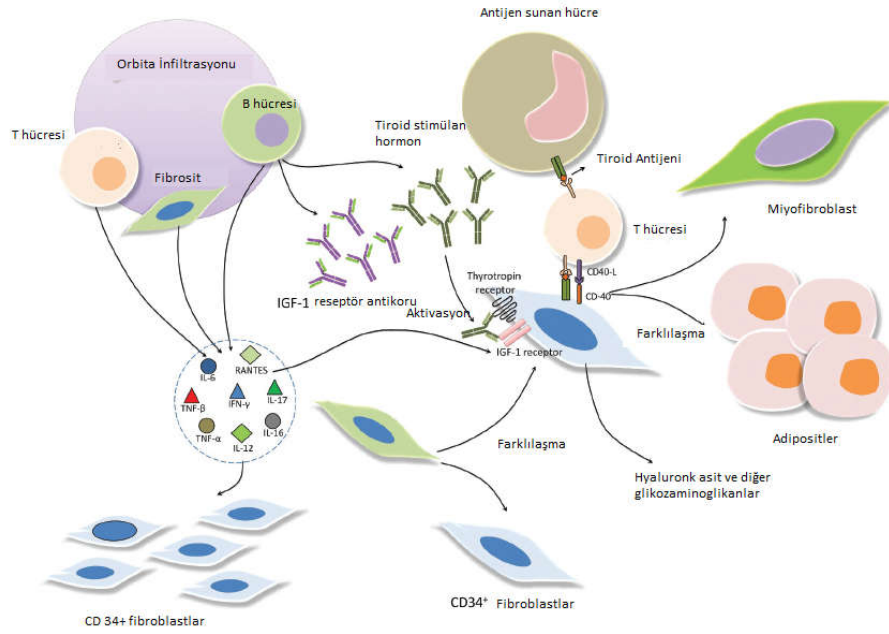
Sigara, hastalık şiddetini ve rekürrensini belirgin olarak artırmaktadır. Aktif sigara içen hastalar ile içmeyen veya geçmişte içmiş olanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, propitozisin belirgin olarak aktif sigara içenlerde görüldüğü bildirilmektedir [22]. Tirotropin bağlayıcı inhibitör immünglobulin (TBII) serum düzeylerinde, sigara içenlerde ve içmeyenlerde anlamlı bir fark görülmezken, TBII serum düzeylerindeki düşme sigara içenlerde daha yavaş olmaktadır.

Genetik predispozan faktör olarak insan lökosit antijeni (HLA) allelerinin patogeneizde rol oynayabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Beyaz ırkta; HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*07 ve Asya toplumlarında ise HLA-DRB1*03 ve HLADPB1*05:01 Graves hastalığına predispozan genler olarak bildirilmiştir. GO gelişmesinde allelerin duyarlılıkları, Asyalılara kıyasla Beyaz ırkta farklı olduğundan, farklı etnik gruplarda GO yatkınlığından sorumlu alleleri değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [23, 24].

2.4. GRAVES ORBİTOPATİ PATOGENEZİ

Makroskopik bakıda şiddetli GO olgularında, artan orbital bağ ve yağ doku hacmi ile birlikte genişlemiş ekstraoküler kas gövdeleri görülebilmektedir. Mikroskopik olarak iki önemli karakteristik bulgu mevcuttur; bunlardan birincisi, daha çok hyaluronik asit ve kondroitin sülfat olmak üzere hidrofilik glikozaminoglikanların (GAG) aşırı birikimidir, ikincisi ise orbita bağ dokularının ve ekstraoküler kasların makrofaj, T ve B lenfositler tarafından infiltrasyonudur. Orbital inflamatuvar süreç, adhezyon moleküllerine henüz bilinmeyen bir antijene karşı duyarlanmış T hücreleri tarafından orbita boşluğunun infiltrasyonu ile gerçekleşir [1, 25]. T hücreleri sentezlediği pek çok sitokin ile; hücre proliferasyonu, GAG sentezi ve orbita adipoz dokusundan adipoz prekürsör hücrelere adipojenik stimülasyon ile yeni yağ hücreleri meydana gelmesine neden olur. Hastalığın akut fazında ekstraoküler kasların kas lifleri morfolojik olarak intakt olsa da, perimisyal ve intersitisyel bağ dokuya prolifer olmuş fibroblastlardan salınan GAG birikimi nedeniyle birbirlerinden uzaklaşırlar. Kontrolsüz intraorbital kollajen ve GAG birikimi, intraorbital basınç artışına, bu da hipoksi ve serbest radikal hasarıyla birlikte dokunun yeniden şekillendirilmesine neden olur [25]. Geç evrelerde ise, kaslardaki fibrosis ile birlikte restriksiyon ve atrofi kliniğinin en önemli sebebidir. GO'nin klinik varyasyonları; propitozis, ekstraoküler kas disfonksiyonu, periorbital ve kapak ödemi, kemozis ve konjonktival konjesyon olup kemik orbita içerisinde artan bağ /yağ doku ve ekstraoküler kas hacmindeki artış nedeniyle mekanik sıkışma ile açıklanabilmektedir [3].

GO'de ekstraoküler kaslardaki temel değişiklikler, miyofibrillerindeki Z bandlarında ayrışma, mitokondriyal değişiklikler, nükleusun hacim artışı ile yer değiştirmesi ve lipid vakuolizasyonudur. Orta derecedeki hasarlarda daha yüksek oranlarda miyonekroz ve kollajende yıkım görülebilir.



Şekil 1. Graves orbitopatide otoimmünitenin şematizasyonu (Mishra ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır) [8]. Orbita, tiroidle ilişkili orbitopatide B ve T hücreleri ve CD34 + fibroblastları tarafından infiltre olur. CD34+ fibroblastlar doku mikro ortamından aldıkları moleküler sinyaller ile daha sonra miyofibroblast ve adipositlere farklılaşabilirler. Orbitada CD34+ ve CD34- fibroblastlar aynı ortamda bulunmaktadır. Orbital fibroblastların bu heterojen popülasyonları, bazal ve aktive hallerde sitokinler üretebilir. Bunlar arasında interlökin-1beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10 ve IL 16; IL-1 reseptör antagonistleri; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α); C-C motif ligand 5 (CCL5) olarak bilinen kemokin; CD40 ligandı; ve birkaç başka sitokin ve kemokin bulunmaktadır. Orbital fibroblastlar hyaluronan sentezleyerek orbital doku hacminin artmasına neden olur. Bu genişlemiş doku proptozise ve optik sinir sıkışmasına neden olabilir. Orbital yağ ayrıca de novo adipogenezden de genişleyebilmektedir. (IGF-I, insulin-like growth faktör I; TGF- β , transforming growth faktör-beta; TNF- α , tümör nekroz faktör-alfa.)

Tiroid otoimmünitesi olan hastalarda erken inflamatuvar dönemde tespit edilebilen antijen, tiroid hücreleri ve ekstraoküler kas hücre membranlarından eksprese edilen 64 kDa proteinidir. Flavoprotein ve tip 13 kollajene karşı antikorlar da patogeneizde bildirilen belirteçler [26]. Graves hastalığının birlikte görülebildiği hastalıklar ise; pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, diabetes mellitus, romatoid artrit, myastenia gravis, idiyopatik trombositopenik purpura'dır.

GO'da histopatolojik değişiklikler iki evrede incelenmektedir;

1- İnfiltratif evre: GO'nin erken bulguları, interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Kasın tendon dışında kalan kısımları tutulur. İnterstisyel dokuda lenfosit, plazmosit ve seyrek monosit birikimi görülmektedir. Bu dönemde kas lifleri fonksiyoneldir. Lenfositler fibroblastların proliferasyonunu ve buna bağlı olarak GAG ile kollajen yapımını uyarırlar. GAG, su tutucu özelliğiyle kasın interstisyel dokusunda ödeme neden olur.

2- Fibrotik dönem: Erken dönemde GAG depolanması daha çok iken subakut ve kronik dönemde kollajen proliferasyonu izlenmektedir. Bu dönemde kollajen liflerin aktif sentezi söz konusudur. Bu sentez arttıkça kas liflerine olan bası artar. Sonuçta kas liflerinde ikincil dejenerasyon gelişir. Buradaki kas lifleri atrofisi birincil değil, fibrozise bağlı olarak ikincildir.

2.5. GRAVES HASTALIğI VE ORBİTOPATİDE KLİNİK VE TANI

Tiroid hastalığında orbita, deri ve eklem tutulumunun klinik özellikleri, bu dokulardaki tiroid reseptörlerinin varlığına bağlı olarak hastalığın çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle; Graves hastaları, ısı intoleransı ve kilo kaybından, kalp yetmezliğine kadar bir dizi semptom ve fiziksel belirtiyeye sahip olabilirler [27]. Bu kliniğin mekanizması, bu dokular ve tiroid bezi arasındaki ortak antijene karşı oluşan otoimmün yanıttır.

Tiroid dermopati, genellikle orbitopatinin ortaya çıkmasından sonra ortaya çıkar; bununla birlikte, orbital tutulum olmaksızın cilt tutulumu görülebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Üst ekstremiteleri de tutmakla birlikte pretibial bölgede hiperemik ciltte gode bırakmayan ödem izlenmektedir. Ağır vakalarda elefantiyazis benzeri klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Tiroid akropati genellikle orbitopati ve dermopati ile ilişkilidir [28]. Altta yatan periosteal reaksiyonla birlikte ağrısız fuziform dijital şişlik olarak ortaya çıkmaktadır.

Orbitopati, hem inflamasyon hem de yumuşak doku hacminin artması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ikinci evresi olan fibrotik fazda klinik, inflamasyona sekonder sekellerle şekillenmektedir [29]. Tiroid orbitopati çoğunlukla Graves hastalığına sekonder görülürken, izole immün tiroidit vakalarının sadece % 2-5'inde orbitopati ortaya çıkmaktadır. Graves orbitopatide, ötiroidizm hastaların % 5-10'unda bildirilmiştir [30]. Spesifik olmamakla birlikte yaygın görülen semptomlar; diurnal değişiklik gösteren retrobulber ağrı, meibomit,

konjonktival konjesyon, punktat korneal erozyonlar, yüzde ödem, görme kaybı ve diplopidir. GO düşündürülen bulgular ise; süperior limbik keratokonjunktivit, kapak retraksiyonu, kapak ödemi, kemozis, proptozis ve oküler motilite kısıtlılığı, epiblepharon, melt ile birlikte olan veya olmayan kornea dekompanzasyonu ile optik nöropatidir. Bu klinik bulgular stabil veya progresif olabilmektedir. Hastalığın fibrotik evresi; başlangıçta belirti ve semptomlarda bir artış, ardından durağan bir faz ile karakterizedir. Bu evrede sıklıkla proptosis lid-lag ve kapak retraksiyonu görülmektedir. Bu bulgular sıklıkla bilateral izlenmektedir [31]. Diğer bulgular ise kapaklarda şişlik ve konjonktival konjesyondur. Hastalığın kliniği cinsiyete göre değişiklik gösterebilmektedir; erkeklerde daha çok konjonktival konjesyon görülürken, kadınlarda oküler ağrı ve kuru göz daha sık görülmektedir [32]. Hasta şikayetleri sıklıkla kuru göz ile ilişkilidir. Kuru gözün temel nedeni proptozis veya kapak retraksiyonunun neden olduğu buharlaşmadır. [32].

Graves orbitopati, tek veya çift taraflı proptozis ve ani başlangıçlı diplopinin en sık görülen nedenidir. Bu nedenle tedavi sonuçlarının anlayabilmek için klinik değerlendime yapılırken çok dikkatli davranılmalıdır[33].

Çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılmakta olan immünmodülatör ajanlar da GO benzeri tabloya neden olabilmektedir. İpilimumab, renal hücreli karsinomun tedavisinde kullanılmakta olup miyozit benzeri kliniğe neden olabilmektedir [34]. Bu nedenle, kronik hastalık geçmişinin yanı sıra ilaç geçmişi, hastalığın teşhisini kesinleştirmek için yararlı bir ipucu olabilmektedir.

Trabeküler ağda artan episkleral venöz basınç veya GAG birikimi, sekonder açık açılı glokoma neden olur. Ayrıca, artmış göz içi basıncı (GİB) ile proptoz arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu nedenle, optik diskte meydana gelebilecek cupping veya görme alanı kaybının erken tanımlanması için GİB'in düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Hastalık aktivitesi tipik olarak 1–3 yıl sürmekle birlikte daha uzun bir süre de devam edebilmektedir [32, 34, 35].

2.5.1. Graves Orbitopatide Korneadaki Değişiklikler

GO hastalarında, sağlıklı bireylerle ve inaktif GO hastaları ile karşılaştırıldığında önemli bulgulardan biri olan aktive keratosit sayısında artış gözlenmiştir. Bu durum aktif GO hastalarında yaygın inflamasyonun sadece oküler adnekslerde görülmediğini, aynı zamanda

korneanın da inflamasyondan etkilendiğini göstermektedir. Artmış stromal keratosit yoğunluğu; oküler yüzeyi içeren ve stromal apoptozis ile proteolitik aktivitede ve proliferasyon uyarıcılarda senkronize bir artışa neden olan inflamatuvar sürecin bir sonucu olabilir [36]. Bu artan keratositler, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen spesifik bir metabolik aktivasyon aşamasında bulunan ve sinir büyüme faktörü gibi proinflamatuvar sitokinler üretebilen inflamatuvar hücreler olarak da kabul edilebilmektedir [37, 38]. Dolayısıyla kornea biyomekanik özelliklerinin GO'nin aktivitesine göre değişmesi beklenebilir.

Graves orbitopati hastalarında göz kapak aralıklarının genişlemesi ve gözyaşının buharlaşması nedeniyle meydana gelen göz kuruluğu, çok sık görülen bir durumdur. Bu hastalarda konjonktiva impresyon sitolojilerine bakıldığında konjonktiva morfolojisinde değişiklikler görülmektedir ve bu durumun göz kuruluğunda etkili olduğu bilinmektedir [39].

2.5.2. Graves Orbitopatide Sınıflandırma

GO, hastalığın klinik şiddetinin yanı sıra aktivitesine göre de derecelendirilmektedir.

NOSPECS Sınıflaması

Werner tarafından 1969'da NOSPECS sınıflandırma yöntemi, belirli oküler belirti ve semptomlara dayanılarak hazırlanmıştır. NOSPECS (N: No sign, O: Only sign/ No symptom, S: Soft tissue inflammation, P: Proptosis, E: Extraocular muscle imbalance, C: Corneal involvement, S: Sight loss from optic nerve) esas olarak klinik şiddeti değerlendirmeye dayanmaktadır. Ancak, inflamatuvar progresif ve inaktif GO arasında ayırım yapamaz. Werner sınıflaması, tedavi kararının hastalığın ilerleme sıklığından çok, hastalığın ciddiyetine göre verilmesi gerektiğini savunmaktadır [40].

TABLO 1. NOSPECS Sınıflaması [40]

<i>Sınıf</i>	<i>Evre</i>	
<i>N</i>		Semptom yok
<i>O</i>		Sadece kapak retraksiyonu/propitozis
<i>S</i>		Yumuşak doku tutulumu
	0	Yok
	1	Minimal (kapak ödemi, konjoktival konjesyon, lakrimal bezde dolgunluk)
	2	İlımlı (Kemozis, lagoftalmus, belirgin kapak dolgunluğu)
	3	Belirgin
<i>P</i>		Propitozis
	0	<23mm
	1	23-24mm
	2	25 – 27mm
	3	≥28mm
<i>E</i>		Ekstraoküler kas tutulumu
	0	Yok
	1	Uç bakışlarda kısıtlılık
	2	Glob hareketlerinde belirgin kısıtlılık
	3	Glob fiksasyonu
<i>C</i>		Korneal tutulum
	0	Yok
	1	Punktat epitel defekti
	2	Ülserasyon
	3	Nekroz ve perforasyon
<i>S</i>		Görme kaybı
	0	Yok
	1	20/20 – 20/60
	2	20/70 – 20/200
	3	<20/200

Klinik Aktivite Skoru

Mourit 1989’da, immüsupresan tedavinin hastalığın aktif döneminde oldukça etkili olduğunu bildiren çalışmalar sonucunda, GO aktivitesini daha iyi kontrol altına almak için Klinik Aktivite Skorlaması (KAS) tanımlamıştır [40]. Orjinal skorlamada başlangıçta 10 kriter bulunurken, daha sonra kriter sayısı 7’ye düşürülmüştür [1]. Toplam skor 3 ve üzerinde olduğunda hastalığın aktif olduğu kabul edilmektedir.

TABLO 2. Klinik Aktivite Skorlaması (KAS)

Klinik Aktivite Skorlaması	İlk muayenede değerlendirme (Sadece 1-7. Kriterler)	1. Spontan retroorbital ağrı
		2. Bakışla indüklenen ağrı
		3. Kapak ödemi
		4. Kapaklarda hiperemi
		5. Konjoktival enjeksiyon
		6. Kemozis
		7. Karinkül ödemi
	Takip değerlendirmesi (1-3 ay takiplerinde skorlamaya dahil edilebilir) 8-10	8. 2mm üzerinde artan propitozis
		9. Görmede 1 Snellen sırası düşüş
		10. Unilateral göz hareketlerinden herhangi birinde 8 derece kısıtlılık

VISA Skoruması

VISA (Vision, Inflammation, Strabismus, and Appearance) skoruması semptomlara ve belirtilere dayanır; görme kaybı, inflamasyon, strabismus ve görünümünden oluşan dört şiddet parametresini değerlendirmektedir. Her özellik ayrı değerlendirilip derecelendirilmektedir. Genel şiddet derecesi maksimum 20 puan olup; görme 1 puan, inflamasyon / konjesyon 10 puan, strabismus 6 puan (diplopi 3 puan, artı kısıtlama var ise 3 puan) gibi ayrı ayrı derecelendirilen kriterlerin her birinin toplamıdır. Aktif hastalık, VISA parametrelerinin herhangi birinde kötüleşme olarak tanımlanmaktadır[41].

Avrupa Graves Orbitopati Grubu Skoruması

2003'te Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) tarafından hastalığın şiddetini; hafif, orta-ağır ve çok ağır şeklinde ayıran bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Bu sınıflamada tedaviyi değiştirmeyeceği için orta-ağır şiddette kriter ayrımı yapılmamıştır[9, 42].

TABLO 3. Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) Skoruması

Hastalığın Şiddeti	Klinik Özellikleri	Tedavi
Hafif <i>Kapak retraksiyonu 2mm'den az</i>	<ul style="list-style-type: none">• Diplopi ara ara veya yok• Korneal tutulum lubrikanlara cevap verir,• Ekzoftalmus <3mm	Destekleyici tedavi
Orta – Ağır <i>Kapak retraksiyonu 2mm üzerinde</i>	<ul style="list-style-type: none">• İntermittan veya kalıcı diplopi• İlimli veya ağır yumuşak doku tutulumu• >3mm ekzoftalmus	İmmünespresif tedavi
Çok Ağır <i>Optik Nöropati</i>	<ul style="list-style-type: none">• Göz küresinin subluksasyonu• Korneal ülserasyon• Koroidal foldlar	Hızlı immünespresif ve cerrahi planlama

2.5.3. GRAVES ORBİTOPATİ TANISINDA KULLANILAN TETKİKLER

2.5.3.1. Kan Tetkikleri

GO hastalarının biyokimyasal analizinde tiroid hormonları (serbest T4, T3 ve TSH) ile birlikte tiroid uyarıcı hormon reseptörüne (TSHRAb), tirootropin reseptörlerine (TRAb), tiroid peroksidazına (TPOAb) ve tiroglobuline (TgAb) karşı antikorlar tespit edilmektedir. Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklik orbitopatiye yatkınlığı artırdığından bu hastalarda ötiroidi önemlidir. Çalışmalarda, GO'nun yüksek tiroid stimulan immunoglobulin (TSI) seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Serum total LDL, kolesterol ve trigliseritlerinin belirlenmesi, erken teşhisin yanı sıra hastalığın prognozunu tahmin etmede önemli bir göstergedir[20].

Pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, GO gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda iyi bilinen oksidatif hasar mekanizmasıdır. Bu nedenle, bu hastaların antioksidan enzimlerinin analizi; lipid peroksidler, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksiti içermelidir. Çalışmalar, tiroid seviyelerinin normal aralığa gelmesinden sonra bile oksidatif stres göstergelerinin değişmeye devam ettiğini ortaya koymaktadır [43].

2.5.3.2. Görüntüleme Yöntemleri

Esas olarak unilateralekzofthalmi vakalarında veya ötiroid durumdaki bilateral ekzofthalmide faydalıdır. Ayrıca, GO'nun benzer bir kliniğe sahip patolojilerle ayırıcı tanıya gidilmesinde yardımcı olur [44]. Radyolojik incelemeler, radyoterapi veya dekompresif cerrahi planlandığında yardımcı tetkikler olarak kullanılabilir. Ekstraoküler kas, orbital yağ tutulumunun derecesi ve sinüs - kafa tabanı anatomisinin müdahaleden önce net bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar.

2.5.3.2.1. Ultrasonografi (USG)

Kas kalınlığını değerlendirmede yardımcı bir tetkik olmasına karşın, orbita apeksini değerlendirmede yetersizdir [45].

2.5.3.2.2. Renkli Doppler Ultrasonografi

Orbital damarlarda kan akış hızını değerlendirmek için kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir. Renkli Doppler'in rutin ultrasonografiye göre avantajı; gerçek zamanlı görüntülemenin yanı sıra renk kodlamasını kullanılması ve dolayısıyla kan damarlarının daha iyi görüntülenmesine olanak sağlamasıdır. Orbitadaki kan akışını değerlendirmek için düşünölen hemodinamik parametreler şunlardır: Tepe Sistolik Hız (TeSH) ve Son Diyastolik Hız (SDH) ve Direnç İndeksi hesaplanır ($RI = \frac{TeSV-SDH}{TeSH}$) [46]. GO hastalarında SDH sadece oftalmik arterde yükselirken, santral retinal arter ve oftalmik arterde TeSH yükselmektedir [47].

2.5.3.2.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması tiroid orbitopatide yaygın olarak kullanılan radyolojik bir incelemedir. EOK'da hacim artışının yanı sıra orbital apeksini de gösterir. Hertel'in ekzoftalmometriyle karşılaştırıldığında proptozisin değerlendirilmesinde altın standarttır. Tendon (koka-kola bulgusu) ile genişlemiş kas gövdelerini gösterir [48] Erken evrelerde, yağ dokusundaki granölasyon artışı gösterebilir. BT taramasının en önemli kısıtlılığı, kristal lensin radyasyon maruziyeti (katarakt oluşumu) riskidir. BT özellikle kemik dekompresyonu planlanmasında önemli yere sahiptir [49].

2.5.3.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, kas ve orbital yağ dokunun daha iyi değerlendirilmesi ve iyonlaştırıcı radyasyon riski olmaması nedeniyle tiroid orbitopatisinin teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. T1 ağırlıklı görüntüleme, kasın hacim artışını gösterirken, T2 ağırlıklı görüntüleme, orbitopatinin aktif evresinin özelliği olan enflamatuvar ödemi

değerlendirmektedir. Ancak, fibrotik aşamada fibrosis ve normal yağ dokusunu birbirinden ayırmada yetersizdir [50]. Short tau inversion recovery (STIR) - MRG yağ sinyalini baskılar ve yağ dokusundaki su içeriğini sinyalini görüntüler. Son zamanlarda, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve mutlak diffüzyon katsayısı, geleneksel orbita MR'ına göre erken bulguları saptayabilmektedir [51]. BT ve MRG, GO benzeri kliniğe neden olan diğer patolojileri ayırmada da önemlidir. Meme karsinomu, malign melanom ve prostat karsinomu metastazlarına orbitada sık rastlanmaktadır. İdiyopatik miyozit, GO'den farklı olarak kasın tendonlarını tutan orbital enflamatuvar bir hastalık olup, T1 ağırlıklı MRG'de düşük yoğunluklu sinyallere ve T2 'de heterojen sinyallere sahiptir [52].

2.5.3.2.5. Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (DMR)

DMR yöntemi, kasların görünür diffüzyon katsayı (ADC) değerlerini kullanarak ekstraoküler kastaki kalitatif ve kantitatif değişiklikleri belirlemeye yardımcı olur. DMR ile elde edilen ekstraoküler kasların ADC değerlerinin önemi; KAS'nda bozulma veya geleneksel MRG'deki değişikliklerden önce bile hastalık sürecinin erken tanımlanmasına yardımcı olduğunu öne süren kontrollü çalışmalar ile anlaşılmıştır. Bu nedenle, orbitopatinin erken tedavisinde mükemmel bir araçtır [53].

2.6. GRAVES ORBİTOPATİ TEDAVİSİ

GO'de, ilk değerlendirmede ve takiplerde hastalığın şiddetine göre tedavi kararı verilmektedir.

2.6.1. Hafif Şiddetteki Hastalığın Tedavisi

Risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla birlikte destekleyici tedavi, hastalığın tüm aşamalarında tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Sigaranın bırakılması, lipide mi ve glisemik parametrelerin kontrolü hastalığın kontrol edilebilmesi açısından önemlidir. Koruyucu hekimlik; takipte farkındalık, teşhis ve tedavi uyumunun önemli bir parçasını oluşturur. Sigara içmek, değiştirilebilir tek risk faktörüdür. Sigarayı bırakmak; tedaviye daha iyi yanıt vermenin yanı sıra, nükslerin önlenmesine de yardımcı olur. Topikal lubrikanlar, orbitopatinin

tüm aşamalarında etkili bir tedavidir. Gece uygulanan göz merhemlerinin ve baş yükseltilmiş yatış pozisyonunun ile önemli ölçüde semptomatik rahatlama sağladığı görülmüştür [54].

Destekleyici tedavide bazı antioksidanların etkinliği gösterilmiştir. Bir mikroelement olan selenyum, oksidatif strese karşı koymaya yardımcıdır. Selenyumun referans dozu 5 mg / kg vücut ağırlığı / gündür [55]. Serbest oksijen radikalleri, hücre zarında hasara, nükleik asitte denatürasyona neden olur ve ayrıca B ve T hücresi aracılı bağışıklık yanıtını değiştirebilmektedir. Selenyum antioksidan etki ile bağışıklık yanıtını düzenlemektedir. Selenyumun yetersiz alımı, otoimmün reaksiyonların başlamasına neden olabilir. Literatürde otoimmün tiroidit vakalarında erken selenyum takviyesinin olumlu yanıtına dair kanıtlar mevcuttur [56]. 3 ay boyunca 200 mikrogram/gün sodyum selenyum takviyesi, anti-TPO antikör titrelerinde bir azalma sağlamaktadır. Güncel çalışmalar, selenyumun kandaki konsantrasyonu normalleştirmek için 6 ay boyunca 200 mikrogram/gün kullanılması gerektiğini göstermiştir. Terapötik yanıt için tam takviye süresi hala araştırmaya açık bir konudur. Selenyum vücuttaki çeşitli temel metabolik aktiviteler için gerekli bir eser element olmasına rağmen, yüksek doz kullanımı selenozis olarak bilinen toksisiteye yol açabilir. Toksisitenin en yaygın bulgusu, uzunlamasına çizgilenmeleri olan kırılğan tırnaklardır. Alopesi ve gastrointestinal rahatsızlıklara da sıklıkla ratlanmaktadır. Uzun süreli maruziyet ise, paresteziye ve bilinçte bozulmaya neden olabilmektedir [57].

2.6.2. Orta ve Ağır Şiddetteki Hastalığın Tedavisi

Çoğu GO hastasında tedavi gerektirmeyen hafif ve ilerleyici olmayan oküler tutulum mevcuttur. Daha az şiddetli orbitopatiler kendiliğinden düzelme eğilimindedir. GO için tedavi seçenekleri, tıbbi ve cerrahi tedaviler olarak gruplandırılabilir. Aktif hastalığı olan hastalar için tıbbi tedavi uygundur. Bu tedaviler inaktif orbitopati için etkili değildir. Görmeyi tehdit eden durumların tıbbi tedavi ile kontrol altına alınmadığı durumlarda ve inaktif hastalığı olanlarda işlevi korumak ve görünümü iyileştirmek için cerrahi müdahaleler uygulanabilmektedir.

2.6.2.1. Steroidler

Steroidler, hastalığın aktif döneminde kullanılacak en etkili tedavi seçeneğidir. Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerine ek olarak, orbital fibroblastlar tarafından GAG sentezini ve salgılanmasını da azaltmaktadırlar. Steroidler oral, intravenöz, retrobulber ve

subkonjunktival yollarla uygulanabilir. Retrobulber ve subkonjunktival steroid uygulaması, yan etkileri ve düşük etkinlik düzeyi nedeniyle daha az tercih edilmektedir [58].

Oral steroidlerin etkili olabilmesi için genellikle yüksek dozlarda (prednizolon 60-100 mg / gün veya daha yüksek) ve uzun süre (10-20 hafta) gereklidir. İlk haftalardaki tedavi yanıtına göre, başlangıç dozu kademeli olarak azaltılabilir. Haftada 5-10 mg'lık bir düşüşün genellikle güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda ilacın azaltılması veya kesilmesi nükse neden olabilmektedir. Medikal tedavinin yumuşak doku değişiklikleri, oküler hareketlilik ve optik nöropati için etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, medikal tedavinin proptozis üzerine etkisi sınırlıdır.

İntravenöz steroid rejiminde genellikle 3 gün boyunca yüksek dozda (0,5-1 g metil prednizolon) verilmekte ve ardından oral prednizolon ile tedaviye devam edilmektedir. 1 veya 2 haftalık döngülerde intravenöz pulse steroid rejimi uygulanmasının, tek başına oral steroid kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir. Oral ve intravenöz steroidlerin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar, intravenöz steroidlerin KAS'nu azaltmada üstün olduğu gösterilmiştir. Cushingoid görünüm, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz ve gastrit gibi steroide bağlı yan etkilerin oral steroidlerde daha yaygın olduğunu bildirmektedir [59].

Kahaly ve arkadaşları[60] intravenöz ve oral steroid tedavisini karşılaştıran kontrollü çalışmasında, 6 hafta boyunca haftada bir 500 mg metil prednizolon, ardından 6 hafta boyunca haftada bir 250 mg metil prednizolon (toplam 4,5 g) alan bir grup ile 100 mg / gün başlangıç dozu ile oral prednizolon alan ve 12 hafta boyunca haftada 10 mg azaltan (toplam 4 g) bir grup karşılaştırmıştır. Tedavi yanıtı; proptozis, intraoküler basınçta düşme, palpebral açıklık ve rektus kaslarının hacminde azalma, diplopide iyileşme ve görme keskinliğinde artış olarak belirlenmiştir. İntravenöz gruptaki hastaların %77'sinin ve oral gruptaki hastaların %60'ının tedaviye yanıt verdiğini bildirildi. 6 aylık takip süresince, oral steroid alan grupta daha sık optik nöropati geliştiği ve cerrahi müdahale gerektiği saptanmıştır.

Macchia ve arkadaşları[61], 6 hafta boyunca haftada iki kez intravenöz 1g metil prednizolon alan ve 60-80 mg / gün ile başlayan ve 4-6 ay boyunca iki haftada bir doz azaltılan oral prednizolon tedavisi alan 2 grup karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da orbital inflamasyon ile ilişkili semptom ve bulgularında belirgin gerileme ve proptozis- diplopide belirgin iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.

Pulse intravenöz steroid tedavisinin en önemli avantajı, tedaviye yanıtın 1-2 hafta içinde görülebmesidir. İntravenöz steroidler, inflamatuvar yumuşak doku bulgularını ve oküler motilite disfonksiyonunu azaltmada en etkili medikal tedavi seçeneğidir. Yüksek doz steroid tedavisi kesildikten sonra travma, ameliyat veya enfeksiyon nedeniyle tekrar steroid tedavisine ihtiyaç duyan bazı hastalarda adrenal yetmezlik bildirilmiştir. Hastaların sistemik hastalık (diyabet, hipertansiyon), karaciğer disfonksiyonu, peptik ülser hastalığı ve glokom için tedavi öncesi değerlendirilmesi gerekmektedir [62]. Cushingoid görünüm, diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi yan etkilerin gözlemlendiği hastalarda tedavinin birkaç ay ile sınırlı tutulması önerilmektedir. Uzun süreli tedavi gereken hastalarda, tamamlayıcı tedavi olarak nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, immünoşüpresanlar veya orbital radyoterapi kullanılabilir. Tamamlayıcı tedavi ile uzun süreli yüksek doz steroid azaltılmasına gidilebilmektedir [59]. Bununla birlikte, pulse steroid tedavisi sırasında akut ve şiddetli karaciğer yetmezliği geliştiren vakalar nadir de olsa bildirilmiştir. Bu durumlarda kümülatif metil prednizolon dozu 10-24 g'dır. İntravenöz steroid tedavisinin aniden kesilmesi, altta yatan otoimmün karaciğer hastalığını da şiddetlendirebilmektedir. Bu nedenle, kümülatif metil prednizolon dozunun 6-8 mg ile sınırlandırılması ve tedavi öncesinde karaciğer morfolojisi, viral belirteçler ve otoantikörleri değerlendirerek risk altındaki hastaların belirlenmesi önerilmektedir.[59, 63, 64]

2.6.2.2. Orbital Radyoterapi

Orbital radyoterapi, spesifik olmayan antiinflamatuvar etkileri, GAG üretimini azaltması ve orbital dokuyu infiltre eden lenfositlerin yüksek radyosensitivitesi nedeniyle orbitopati tedavisinde kullanılmaktadır [65]. Orbital radyasyon tedavisinin temel yararı, oküler motilitenin iyileştirilmesidir. Orbitopati tedavisinde, orbital radyoterapinin (10 bölünmüş fraksiyonda kümülatif 20 Gy'lik doz) KAS, proptozis ve kapak retraksiyonu açısından plaseboya eşdeğer olduğu ve sadece diplopinin düzeltilmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir [66]. Genelde tedavi 1500-2000 cGy olan total doz 10 güne bölünerek uygulanır. Yüksek ve düşük doz radyasyonun etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada (16 Gy'e karşı 2,4 Gy ve 20 Gy'ye karşı 10 Gy), etkinlikte anlamlı bir fark olmadığı ve radyoterapi dozunun GO için 2,4 Gy'yi geçmemesi gerektiği önerilmiştir [67].

Radyasyonun etkisinin ortaya çıkması birkaç haftayı alabilmektedir; etki genellikle kısa sürelidir ve inflamasyonda artışa neden olabilir. Bu nedenle radyasyon tedavisi sırasında,

steroid tedavisine ilk birkaç hafta devam edilmelidir. Etki başlangıçta kademelidir ve 6 ay sonra zirveye ulaşabilmektedir. Başlıca yan etkisi erken başlayan kataraktır. Aynı zamanda radyasyon retinopatisine ve radyasyona bağlı optik nöropatiye neden olabilmektedir. Doz uygun şekilde bölündüğünde ve gözler kapatıldığında bu komplikasyonların sıklığı azalmaktadır. Marquez ve arkadaşları[68] çalışmasında, radyasyon tedavisinden sonra ortalama 11 yıl takipte %12'sinde katarakt geliştiğini bildirmişlerdir. Retinopatiyi şiddetlendirme riski nedeniyle diyabet, radyasyon tedavisi için göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir [69].

Kombine orbital radyoterapi ve sistemik steroid tedavisinin, tek başına radyoterapi veya steroid tedavisinden önemli ölçüde daha etkili olduğu bildirilmiştir [70]. Orbital radyoterapi ve oral steroid tedavisi benzer etkiye sahip olmasına rağmen, yan etkilerin steroidlerle daha sık görüldüğü de bildirilmektedir [71].

2.6.2.3. İmmünosupresan Tedaviler

GO'nin otoimmün mekanizması nedeniyle, tedavide siklosporin, azatioprin ve siklofosfamid gibi çeşitli immünosüpresif ilaçlar ve ayrıca ciamexone gibi immünomodülatör ajanlar kullanılmıştır. Siklosporin, orbitopati tedavisinde en sık kullanılan immünsüpresif ilaçtır. Siklosporin, sitotoksik T lenfosit aktivasyonu ve monosit ve makrofajların antijen sunumunu inhibe ederek etki eder, bu da baskılayıcı T lenfositlerini aktive ederek sitokin üretimini inhibe eder. Tek başına oral steroid tedavisi ile karşılaştırıldığında, oral steroid tedavisinin siklosporin ile takviyesi, aktivite skorunda daha etkili bir azalmaya neden olur, proptozis ve diplopide belirgin bir iyileşme sağlar ve steroid tedavisinin kesilmesinden sonra da nüks oranını azaltmaktadır [72].

Orbitopatide azatioprin tedavisinin etkinliği konusunda fikir birliği yoktur. Azatioprin alan hastalarda tiroid ilişkili antikorlarda bir azalma görülmesine rağmen, klinik parametrelerde kontrol grubuna kıyasla herhangi bir fark gözlenmemiştir [73].

Steroid tedavisine veya radyoterapiye dirençli hastalarda intravenöz siklofosfamid ile klinik ve immünolojik iyileşme gösteren vaka raporları da bildirilmiştir [74-76].

2.6.2.4.Somatostatin Analogları

Oktreotid sentetik bir somatostatin analogudur ve octreoscan-111 pozitifliği GO aktivitesini yansıtabilmekte ve tedavi yanıtında prognostik belirteç olarak kullanılabilir [77]. Fransa'da yapılan bir çalışmada, uzun süreli salınımlı oktreotid ile tedavi edilen hastalarda KAS'nda anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Yazarlar, proptoziste belirgin azalmaya rağmen, oktreotidin hafif GO aktivitesini azaltmada etkili olmadığını bildirmişlerdir [78]. Literatürde; oktreotidin, yumuşak doku bulgularında iyileşme ile ilgili bildirilen sonuçları çelişkilidir [77, 79, 80]. Oktreotid'in kısa yarı ömrü nedeniyle, uzun etkili somatostatin analogu lanreotid geliştirilmiştir. 3 ay boyunca iki haftada bir uygulanan lanreotidin orbitopati tedavisinde, özellikle de hafif şiddetteki hastalığın tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [81].

2.6.2.5. İntravenöz İmmüoglobulin (IVIg)

Orbitopati tedavisinde plazmaferez ve IVIg'nin rolü henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Bazı çalışmalar IVIg tedavisinin aktif GO'li hastalarda oral steroid tedavisi ve radyoterapiye benzer bir etkiye sahip olduğunu gösterirken [82], Seppel ve arkadaşları[83] IVIg tedavisinin orbitopatiye karşı etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

2.6.2.6. Plazmaferez

Plazmaferez, GO patogenezinde rol oynayan immüoglobulinleri ve immünokompleksleri ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. 5-8 günlük bir süre içinde 4 seansta immünosüpresif tedavi ile kombinasyon halinde uygulandığında, orbitopatinin klinik belirtilerinde önemli iyileşme bildirilmiştir. Ancak, 1 yıl sonra bazı hastalarda meydana gelen nüks, tedavi ihtiyacına neden olmuştur [84]. Plazmaferez, diğer tüm tedavilere yanıtız şiddetli GO için son çare tedavi olarak kullanılabilir.

2.6.2.7. Anti-sitokin ve Anti-lenfosit Tedaviler

Anti-sitokin ve anti-lenfosit monoklonal antikorlar, geleneksel immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda uygulanabilecek yeni bir terapötik yaklaşımdır [75]. Literatürde anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α) monoklonal antikorları (etanersept, infliksimab), anti-CD-25 antikor (daclizumab) ve anti-B lenfosit antikorunun (rituximab) GO'nin inflamatuvar semptomlarına karşı etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [76, 85, 86].

TNF'ü hedeflemek, GO'de preadipositler tarafından kemoatraktan protein 1 ve makrofaj uyarıcı protein üretimini etkileyebilir [87]. Aktif B hücrelerini inhibe eden monoklonal antikor rituksimab umut verici görünmektedir [88]. Bir çalışma, rituksimab tedavisinin, uyarıcı anti-tirotropin reseptör antikor alt grubunda önemli bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir [89].

Bir monoklonal antikor olan Teprotumumab'ın Şubat 2019'da açıklanan Faz III sonuçlarına göre; plasebo ile karşılaştırıldığında propitozis ve kapak ödemi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı tedavi cevabı alınmıştır [90-92].

Bu tedavilere ek olarak, topikal %5 guanetidin damlaları daha önce üst göz kapağı retraksiyonunu tedavisinde kullanılmıştır, fakat günlük pratikte tercih edilmemektedir [88].

2.6.3. Graves Orbitopatide Cerrahi Tedavi

GO hastalarının yaklaşık %5'i cerrahi müdahale gerektirmektedir. Cerrahide izlenecek sıra orbital dekompresyon, şaşılık cerrahisi, lid-lag cerrahisi ve blefaroplasti sıralamasında olmalıdır.

Orbital dekompresyon cerrahisi, kemik orbitanın genişletilmesi, orbital yağ dokusunun çıkarılması veya ikisinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Orbita dekompresyonu endikasyonları; steroid tedavisine veya orbital radyoterapiye yanıt vermeyen kompresif optik nöropati veya ciddi kornea tutulumuna yol açacak belirgin proptozistir [93]. Hastalığın aktif evresinde yapılması önerilmemektedir. Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, optik nöropatili vakalarda pulse steroid ve dekompresyon cerrahisi karşılaştırılmıştır. Steroid tedavisinin acil dekompresyon cerrahisinden daha üstün olduğu bildirilmiştir [94]. Optik nöropati varlığında, ilk tedavi seçeneği intravenöz ve ardından oral steroid tedavisi olmalıdır. Dekompresyon cerrahisinin amacı, kemik orbitanın hacmini artırmak ve böylece apikal basıncı mümkün olduğunca doğrudan azaltmaktır. Yaygın olarak kullanılan teknikler; medial ve inferior duvarın çıkarılması, inferomedial ve lateral duvarın çıkarılması, medial ve lateral duvarın dengeli olarak çıkarılması ve derin lateral duvar dekompresyonudur. Medial orbitotomide, transkarunküler veya inferior forniks yaklaşımları skar oluşumunu engeller.

Endoskopik transnazal yaklaşım, intraorbital tabanı kaldırmadan apikal erişim sağlayan bir alternatif yöntemdir [95]. Transantral yaklaşımla antraletmoidal

dekompresyonun ana dezavantajının vakaların %52'sinde ortaya çıkan motilite disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir [96]. Orta derecede ekzoftalmi olan hastalar için, göz kapağı yoluyla antralethmoidal dekompresyon, düşük iyatrojenik diplopi riski nedeniyle (%4,6) iyi bir alternatif olarak bildirilmektedir. Daha şiddetli ekzoftalmide kombine inferomedial dekompresyon ve lateral dekompresyon uygulanabilir [95]. 1989'da Leone ve arkadaşları [97] dekompresyon sonrası şaşılığı azaltmak için medial ve lateral duvarların dengeli olarak çıkarılmasını önermişlerdir. Medial duvar, orbital taban ve lateral duvarın çıkarılması modern dekompresyon cerrahisinde tercih edilmeye devam edilmektedir.

Orbita tavanının kaldırılması, orbita genişlemesine minimum düzeyde katkıda bulunması ve potansiyel komplikasyon riski nedeniyle günümüzde uygulanmamaktadır.

Minimal invaziv yaklaşımlarda konjonktiva veya üst göz kapağı kıvrımında gizli kesiler tercih edilir. Ekzoftalmi ciddiyetine göre inferomedial dekompresyona ek olarak lateral duvar dekompresyonu ve / veya özellikle inferolateral kadrandan yağ dokusu çıkarılması da yapılabilir. Postoperatif diplopiyi azaltmak için önce yağ eksizyonu ile veya olmaksızın lateral duvarın çıkarılması, ardından gerekirse medial ve inferior duvarın çıkarılması önerilmektedir [95]. Son zamanlarda, derin lateral duvarın çıkarılması, koronal yaklaşımla rehabilite edici 3 duvar dekompresyonunun bir parçası olarak tanımlanmıştır. Geleneksel 3 duvar dekompresyonuna kıyasla ardışık diplopi riskini artırmadan bu teknikle ekzoftalmide %32'lik bir azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı yayınlar derin lateral duvarın hacminin bireyler arasında oldukça değişken olduğunu ve her zaman yeterli orbita hacmi sağlamayabileceğini iddia etmektedirler [98].

Orbita dekompresyonuna farklı bir yaklaşım da medial veya inferolateral orbitotomiye ek olarak orbital yağın eksizyonunu içermektedir. Bu teknik kullanılarak proptoziste ortalama 1,8mm (0-6mm) azalma bildirilmiştir [99]. Orbital yağ dokusunun eksizyonu, kemik dekompresyonu ile birleştirilmesi son yıllarda popülerlik kazanmıştır ve güvenlik - etkinlik açısından kombine cerrahi, tek başına yağ veya kemik çıkarmaktan üstün bulunmuştur [95].

Sadece yağ eksizyonu ile yapılan orbital dekompresyon okülomotor sinir dalı, lakrimal sinir, orbital vasküler dokular, ekstraoküler kaslar ve optik sinire kemik dekompresyonundan daha fazla hasar oluşturma riski taşımaktadır. Kemik dekompresyonunun nadir komplikasyonları arasında; şaşılık, infraorbital hipoestezi, sinüzit, alt kapak entropiyonu, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, glob yaralanması, optik

sinir hasarı veya vasküler dokularda yaralanmalar, serebral vazospazm, iskemi ve infarkt bulunmaktadır [89]. Son yıllarda bildirilen bir başka nadir (%1,3) komplikasyon da kemik dekompresyonunu takiben gelişen GO reaktivasyonudur. Bu fenomen, perioperatif steroid tedavisi almayan hastalarda normal bir postoperatif iyileşme döneminden birkaç hafta sonra ortaya çıkan aktif GO semptomları ve bulguları ile karakterizedir ve "gecikmiş dekompresyonla ilişkili reaktivasyon" olarak adlandırılmıştır. Sistemik immünosupresyon veya radyoterapi ile tedavi edilmektedir [100].

Şaşılık cerrahisi, diplopiyi düzeltmek için yapılır. Hastalık 6 ay stabil kalmalıdır. En sık düzeltici cerrahi gerektiren kas inferior rektus olup, bunu medial rektus izlemektedir. Ayarlanabilir dikişler tercih edilmesi önerilmektedir. Bu, nadir olmayan birden fazla ameliyat ihtiyacını azaltmaktadır. Birden fazla kası içeren ameliyatlardan kaçınılmalı ve oküler iskemik sendromu önlemek için rezeksiyon yerine geriletme prosedürleri tercih edilmelidir. Cerrahi başarısızlığa yol açabilecek faktörler; ekstraoküler kasların gerginliği ve hemoraji eğilimi, olası postoperatif skar oluşumu ve kapak ödemi nedeniyle cerrahi alana kısıtlı erişimdir [101]. Şiddetli orbitopati hastaların çoğunda birincil pozisyonda ve okurken binoküler tek görmeyi yeniden sağlamak için şaşılık cerrahisi gerekmektedir.

Göz kapağı cerrahisi, ekspojur keratopati veya kornea ülseri olan hastalarda acil bir prosedür (tarsorafı) olarak veya kapak retraksiyonu mevcut olduğunda yapılmaktadır. Hastalar ötiroid olmalı ve orbitopati ameliyattan 6-12 ay önce stabil ve inaktif olmalıdır. Müller kasının eksizyonu veya geriletilmesi genellikle üst kapak retraksiyonu tedavisi için yeterlidir. Levator aponevrozunun geriletilmesi veya levator miyotomisi de yapılabilmektedir. Alt kapak retraksiyonu, aselüler dermal, tarsal veya konjunktival yer kaplayıcı materyalin yerleştirilmesiyle kapak ekartörlerinin retraksiyonu düzeltilbilir [1].

GO için tedavi planı her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir. Zamanında tanı koymak; restriktif miyopati ve optik nöropati gibi ciddi komplikasyonlar geliştirme riski taşıyan hastalar için çok önemlidir. Yüksek riskli hastalar (yaşlı hastalar, erkekler, diyabetik hastalar ve sigara içenler gibi), ailesinde orbitopati öyküsü olanlar ve orta derecede enflamatuvar belirtileri olan hastalar yakından takip edilmelidir. Renkli görme veya santral görme kaybı, progresif diplopi veya şiddetli inflamatuvar belirtileri olan hastalar için acil müdahaleler gereklidir [42].

Mevcut literatür ışığında, GO yönetiminde aşağıdaki algoritma takip edebilir:

GO'li tüm hastalarda ötiroidizm sağlanmalı ve sigara içiyorlarsa bırakmaları şiddetle teşvik edilmelidir. Hafif hastalık durumlarında, topikal lubrikanlar, güneş gözlüğü kullanımı, uyku sırasında başın yükseltilmesi ve çift görme için prizmatik gözlük veya levator kasına botulinum toksin enjeksiyonu gibi tedaviler ile semptomatik rahatlama sağlanabilir. Orta ve şiddetli hastalıkta çoğu hasta, intravenöz steroid tedavisi ile enflamatuvar yumuşak doku değişiklikleri ve kas motilite disfonksiyonunda iyileşme göstermektedir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalar için, immünosüpresif tedaviler (siklosporin veya siklofosfamid ile kombine oral steroidler) bir seçenektir ve belirgin oküler motilite disfonksiyonu olan hastalar için orbital radyoterapi tercih edilebilir. Geleneksel immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda anti-lenfosit antikoru (rituksimab) denenebilir. Orta ve şiddetli inaktif hastalıkta, orbital dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, levator cerrahisi ve gerekli olan sırayla blefaroplasti yapılabilir. Görmeyi tehdit eden şiddetli eksojür keratopatisi, şiddetli proptozis veya kompresif optik nöropatinin olduğu aktif hastalık için, intravenöz pulse steroid tedavisine yanıt vermeyen ve ardından oral steroid tedavisi veya orbital radyoterapiyi izleyen hastalar acil orbital dekompresyon cerrahisine adaydır. Şiddetli kornea tutulumu olan hastalar ayrıca lateral tarsorafı, amniyotik membran nakli ve keratoplasti gibi prosedürlere de yararlanabilir [42].

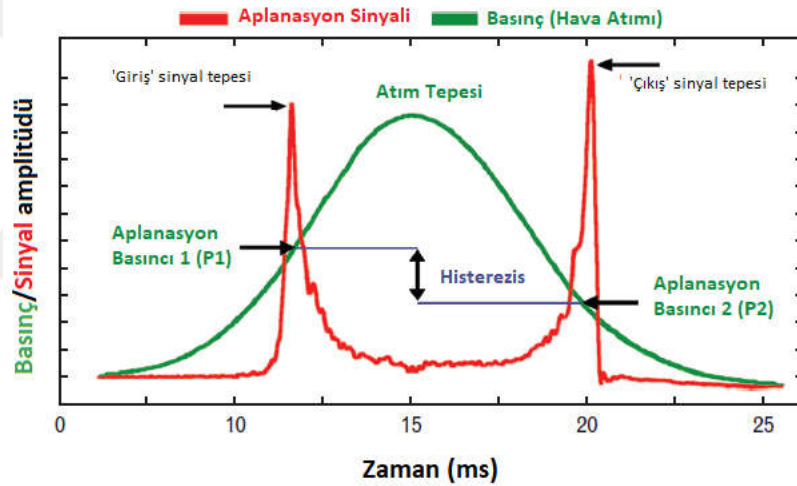
3. KORNEANIN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ, HİSTEREZİS VE OKÜLER RESPONSE ANALİZÖRÜ

Elastisite, bir maddenin uygulanan kuvvet karşısında deformasyona uğraması, ancak kuvvet ortadan kalktıktan sonra eski şekline dönebilmesidir. Viskozite ise akışkanlığa karşı maddenin gösterdiği dirençtir. Visköz sıvılar stres karşısında deformasyona uğrarlar, ancak uygulanan kuvvet ortadan kalktığında eski şekillerine geri dönmezler. Yüksek visköz materyaller uygulanan strese yavaş yanıt verirlerken, düşük visköz materyaller daha hızlı yanıt verirler. Viskoelastik materyaller hem visköz, hem de elastik özellikler gösterirler. Kornea, viskoelastik özellikleri olan bir dokudur. Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında buna deformasyonla, daha sonra relaksasyonla cevap verir. Ancak deformasyon ve relaksasyon cevapları birbirinden farklı olup, bu farklı cevapla tanımlanan enerji kaybı, korneanın kuvvet karşısında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine işaret eden, korneal histerezisi (CH) tanımlar [102]. Histerezis kelime olarak ‘geç kalmak, gerisinde ve eksik kalmak’ anlamına gelmektedir. Doku üzerine etki eden kuvvetler (viskozite ya da dahili sürtünme) değişiklik gösterdiğinde; fiziksel olarak, etki eden kuvvetlerin hemen ardından değil de yavaşça takip etmesi özelliği ya da orijinaline tamamen dönmemesi özelliği olarak tanımlanabilir. Kısacası visköz niteliğin kantitatif ölçümüdür, mmHg cinsinden gösterilmektedir.

Korneal histerezis kavramı, ilk kez 2005 yılında Luce tarafından ortaya atılmıştır. Korneal histerezis, oküler response analizör (ORA) ile yapılan çift yönlü dinamik aplanasyon işleminde ölçülen basınçların farkı olarak tanımlanmaktadır [103]. Moleküler düzeyde incelendiğinde; oküler direnci sağlayan temel doku, skleral ve korneal içeriğin ana molekülü olan kollajendir. Korneanın ekstraselüler matriksi hidrofilik yapıdadır. Korneanın şeffaf yapısı, stromadaki düzgün kollajen yapısı ve kornea endotelinin etkin pompa fonksiyonu ile sağlanmaktadır. Yaşla birlikte çapraz bağlı kollajen yapıda meydana gelen artış, korneanın biyomekanik özelliklerini de etkiler ve daha sert bir şekil almasına neden olur. Bununla birlikte viskoelastik yanıt da azalmaktadır. Zamanla gelişen bu fizyolojik değişimler yanında, korneanın kalınlığını, hidrasyonunu ve yapısını değiştiren patolojiler ya da uygulamalar da, korneal sertliği ve strese karşı verilen cevabı değiştirmektedir [104].

Korneanın biyomekanik tepkisi, in vivo ölçümleri ilk olarak 2005 yılında ORA'nın (Ocular Response Analyzer; Reichert Oftalmik Aletler, Buffalo, NY) piyasaya sürülmesiyle elde edilebilir hale gelmiştir [103, 105].

ORA, kornea apeksini indante etmek için hızlı bir hava darbesi ve biri kornea içe doğru, diğeri ise kornea dışarı doğru hareket ederken iki aplanasyon basıncı ölçümünü kaydetmek için gelişmiş bir elektro-optik kızılötesi sistem kullanır [103]. Biyomekanik özellikleri nedeniyle, kornea dinamik hava atımına direnir, içe ve dışa aplanasyon olaylarında gecikmelere neden olur ve bu iki farklı basınç değeri ile sonuçlanır. İlk içe doğru aplanasyon basıncı "P1", ikinci dışarıya doğru aplanasyon basıncı "P2" olarak tanımlanmaktadır. Hava basıncı maksimum Pmax seviyesine yükselir, P2 basıncında ikinci aplanasyon tespit edilene kadar hava basıncı kademeli olarak azaltılır [106].



Şekil 2. Korneanın biyomekanik özellikleri tespit edilirken ORA (Oküler Response Analizörü) ile ölçülen parametrelerin şematik çizimi [107]

P1 ve P2 ortalaması Goldmann ilişkili bir GİB (IOPg) sağlar. Bu iki basınç değeri arasındaki fark, ölçülebilir yeni bir kornea biyomekanik parametresi olan korneal histerezis ($CH = P1 - P2$) olarak adlandırılır. Kornea dokularında GAG'lar ve proteoglikanların (PG) viskozitesinin yanı sıra bir kolajen matrisi etkileşimi tarafından oluşturulan visköz sönümlenmenin sonucu olan CH; iki yeni parametre olan korneal-kompanse edilmiş GİB (IOPcc) ve kornea direnç faktörü (CRF) için bir temel sağlar [108].

IOPcc, korneanın özelliklerinden diğer tonometrik ölçümlerden (örn. Goldmann aplanasyon tonometriden (GAT) elde edilenler) daha az etkilenmesi amaçlanan ampirik bir GİB ölçümüdür. CRF, korneanın genel "direncinin" bir göstergesi olarak görünmektedir [109] ve aşağıdaki denklemle ifade edilir: $CRF = k1 \times (P1 - 0.7 \times P2) + k2$. (k1 ve k2: sabitler). Ancak bu yeni parametrelerin kesin anlamı tam olarak anlaşılamamıştır. CH, korneanın sertliği, esnekliği veya sertliği ile karşılaştırıldığında visköz sönümlenme kapasitesinin bir ölçüsüdür [110]. Elastik malzemeleri tanımlamak için kullanılan standart mekanik özellikler (Young modülü, sertlik) ile ORA parametreleri (CH ve CRF) arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur [111].

CH ve CRF, her biri korneanın bir hava atımı ile deformasyon tepkisini karakterize eden tamamen ampirik parametrelerdir. CH ve CRF tanımlarına göre, CH ve CRF değerlerindeki farklılıklar P2 için elde edilen değer ile negatif korelasyon göstermektedir [111].

3.1. ORA Metodolojisi

ORA metodolojisi iki temel ilkeye dayanmaktadır: (i) uygulanan kuvvet korneaya dik yönde etki ederek korneanın indentasyonuna neden olur.[112]; (ii) kuvvet etkisinin çok kısa süreli olması nedeniyle, ortaya çıkan değişiklik statik değil dinamik bir deformasyondur. Hava atımının kuvveti korneaya dik hareket ettiğinden, aplanasyon sırasındaki ana deformasyon indentasyondur ve bu nedenle korneanın bükülme sertliği ORA sinyalini belirler [112]. Kollajen lifleri sadece hızlı bükülmeye değil, aynı zamanda zemindeki gerime de direnç gösterir. Lameller ve lifler arasındaki materyal, iç sürtünmenin neden olduğu dirence katkıda bulunur [113]. Kornea katları arasında, bükülme hareketlerine neden olan yükler altında kornea davranışı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [112]. Hava atımının neden olduğu deformasyon, esas olarak kayma özelliklerinden, özellikle de zemin maddesinin kayma viskozitesi tarafından belirlenir [114]. Hem korneanın katmanlı yapısı hem de lameller arası yapışma, tüm bükülme sertliğine katkıda bulunur [115].

Kornea, belirgin bir kollajen lif düzeni ve spesifik bir kollajen-matriks etkileşimine sahip oldukça karmaşık bir anizotropik doku olduğu için; kornea sertliğini, elastikiyetini, viskozitesini ve sönümlenmeyi belirleyen biyofiziksel ve biyokimyasal faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır [116]. Kornea biyomekanik olarak, iki bileşenden oluşan kompozit bir

malzeme veya fiber takviyeli doku ile karşılaştırılabilir. İlk bileşen esas olarak çok sert bir dokuyu temsil eden ve ana yük taşıyıcı maddeyi oluşturan kollajen liflerinden oluşur. İkinci bileşen, her ikisi de viskoelastisite sağlayan, fiberlerin gömülü olduğu yapışkan öğütülmüş maddeler olan PG'ler ve GAG'lardır.

Viskozite, zemini oluşturan maddedeki GAG'ların içeriğine ve PG'lerin yapısına bağlıdır. Bu maddelerin birincil işlevi mutlak bir mekanik işlev olmasa da, dokunun mekanik özelliklerine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır [117]. Örneğin, PG'lerin çıkarılmasıyla viskoelastik davranış azalır [113]. Ayrıca, zemini oluşturan madde sadece bir gerilim emici olarak değil, aynı zamanda bir dokunun sönümlenme kapasitesinin belirlenmesinde de önemlidir. Bu nedenle, bu maddeler sadece basit bir visköz madde değil, daha ziyade kayma gerilmesi (sallanma) yoluyla viskoziteyi değiştiren maddelerdir [118].

Çalışmalar, oküler hipertansiyonlu (OHT) hastalarda daha ince bir santral kornea kalınlığının (SKK) açık açılı glokom için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir [119]. Korneadaki mekanik değişiklikler ile optik sinir başı (OSB) ve lamina cribrosa (LC) arasında bir miktar biyomekanik etkiye neden olabilmektedir. Yaş arttıkça, LC'nin yüzey uyumu azalır ve kornea da eş zamanlı olarak daha sert hale gelir [119, 120]. Glokom hastalarında LC elastikiyeti sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur [121]. Ayrıca glokomlu gözlerde CH ve CRF değerleri normal ve OHT gözlere göre daha düşük bulunmuştur [102, 122-124]. Bochmann [125], optik diskte cupping bulunan glokomlu gözlerin daha düşük bir CH'e sahip olduğunu ve bunun CH ve LC biyomekaniğinin ilişkili olmasına bağlı olabileceğini bildirmiştir.

Bazı çalışmalarda, düşük CH'e sahip gözlerde görme alanında kötüleşme riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir [126-129].

Wells ve arkadaşları, artmış GİB olan gözler ile sağlıklı gözlerde OSB ve LC'nin deformasyonunu karşılaştırdıklarında, CH ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir [121]. Bununla birlikte daha yüksek CH değerlerinin, OSB'nin deforme olabilme kabiliyetinin yüksek olduğunu sonucu çıkarılabilmektedir. CH, glokom hastalarında düşük olup, bu daha az deforme olabilen bir OSB ve daha sert bir LC ile ilişkilendirilmektedir [121].

Düzeltilmiş CH, glokomlu ve normal basınçlı glokomlu gözlerde sağlıklı gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşüktür, bu belki de glokomda daha düşük bir doku sönümlenme kapasitesi olduğunun göstergesi olabilir.

Düşük bir CH, glokomun varlığı ve ilerlemesinin bağımsız bir göstergesi olarak düşünülebilir. GİB azalmasından sonra bile, glokomlu gözlerde CH normal gözlere göre daha düşük bulunmuştur [130, 131]. Tersine, yüksek bir CH değeri, glokom ilerlemesinde "yararlı" bir unsur olabilir [128]. Kornea kalınlığı ve GİB'e göre düzeltildikten sonra OHT'lu hastalarda CH ve CRF değerlerinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür ve ancak bu değerler istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı saptanmamıştır [122]. Bu nedenle, OHT hastalarında, OSB'nın biyomekaniğinden dolayı daha yüksek bir korneal sönümlenme kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir [132].



Şekil 3. Oküler Response Analizörü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2018 - Eylül 2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları, Nörooftalmoloji birimimize endokrinolojiden Graves hastalığı göz bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yönlendirilen ve Graves Orbitopatisi olan hastalar ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. GO olan 34 hastanın 68 gözü ile 54 sağlıklı bireyin 107 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

GO hasta grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. KAS ≥ 3 olan hastalar
2. 18 yaş ve üzeri olan hastalar
3. Laboratuvar tetkikleri hipertiroidik Graves hastalığı olan hastalar

Çalışmada GO ve kontrol grubu dışlama kriterleri;

1. Daha önce korneal travma veya cerrahi geçirmiş hastalar
2. Primer bakışta >10 prism şaşılığı olan hastalar
3. GAT >21 mmHg olan hastalar
4. Glokom öyküsü olan ve antiglokomatöz kullanan hastalar
5. Yüksek refraksiyon kusuru ($>\pm 3,0$ diyoptri), 2,5 diyoptri astigmatizması olan hastalar
6. Keratokonus veya dejeneratif korneal hastalığı olan hastalar
7. Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar
8. Nistagmusu olan hastalar
9. Kontakt lens kullanıcısı olan hastalar

Hasta grubunda, kas tutulumuna sekonder 10 prism üzeri şaşılığı olan hastalarda optimal ölçüm alınamadığı için kontrol grubunda da şaşılığı olup fiksasyon yapamayanlar dışlanmıştır. Ayrıca hasta grubunda ötiroid ya da hashimoto tiroditi olup hipertiroidisi olan hastalar da dışlanmıştır.

Tüm hastalara ve sağlıklı bireylere en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, refraksiyon muayenesi, Hertel ekzoftalmometre ile proptosis ölçümü, biyomikroskopi, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer dahil oküler yüzey değerlendirmesi, detaylı oküler motilite muayenesi, GAT kullanılarak ölçülen GİB, non-kontakt pakimetri (Pentacam) kullanılarak SKK

ölçülmesi, fundus muayenesi, KAS skorlaması ve şüpheli optik disklerde görme alanı muayenesi dahil olmak üzere geniş oftalmolojik muayene yapıldı.

Kornea kalınlığı ve kornea eğriliğinden bağımsız olması nedeniyle istatistiksel analizimizde IOPcc'yi kullanmaya karar verdik. ORA tarafından elde edilen başka bir parametre olan IOPg, GAT-GİB ile yakından ilişkilidir. Diğer faktörlerin minimum etkisiyle GİB'i elde etmek istediğimiz için kornea kompanse edilmiş GİB değerleri istatistiksel analizde dikkate alındı. ORA ölçümleri, herhangi bir topikal ilaç verilmeden ve herhangi bir temas yapılmadan yapılmıştır. Dalga formu <55 olan ölçümler dahil edilmemiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Base 22.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analiz için ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Çalışmada, grupların normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testine göre değerlendirildi. Tüm gruplar ve ölçümler normal dağılım koşullarını sağladı ($p < 0,05$).

Hastaların ve kontrol grubunun ORA parametreleri bağımsız t testi (Student's t testi) ile kıyaslandı. Verilerin nonparametrik olması durumunda non-parametrik testler uygulandı.

Korelasyon analizinde verilerin dağılımı normal ise Pearson korelasyon analizi yapılırken, dağılımın normal olmadığı durumda Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki Kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık alfa yanılma düzeyi 0.05'in altında anlamlı (CI: %95 , $p < 0,05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada aktif GO hastaları Grup A, sağlıklı bireyler ise kontrol grubu olarak Grup B şeklinde sınıflandırılmıştır. Grup A'da 34 hastanın 68 gözü, Grup B'de 54 hastanın 107 gözü çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması aktif GO grubunda $54,8 \pm 12,2$ (30-75) iken, kontrol grubunda $53,5 \pm 11,5$ (30-77) olarak saptanmıştır. Gruplar arası yaş ortalamasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kadın oranı Grup A'da %79 iken, Grup %80 olarak bulunmuştur, gruplara arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4. Hastaların demografik verileri

	Hasta Grubu (Grup A)	Kontrol Grubu (Grup B)	P değeri
Olgu sayısı (Göz)	68	107	
Cinsiyet			0,367
Kadın	54 (%79)	86 (%80)	
Erkek	14 (%21)	21 (%20)	
Yaş (ort\pmSD, yıl)	$54,8 \pm 12,2$	$53,5 \pm 11,5$	0,295
Yaş Aralığı (Min-Max)	30-75	30-77	
EİDGK (Min-Max)	$0,93 \pm 0,02$ (0,8-1,0)	$0,94 \pm 0,01$ (0,8-0,1)	0,765

SD; Standard Deviasyon, EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile), Grup A'da ortalama $0,93 \pm 0,02$ ve Grup B'de $0,94 \pm 0,01$ olduğu tespit edilmiştir, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm GO hastalarında primer tanı Graves hastalığı idi. Tüm hastaların KAS ≥ 3 ve tiroid paneli hipertiroidik olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun ORA parametreleri

Parametreler	Grup A (n:68) (Ort ± SD)	Grup B (n:107) (Ort ± SD)	P değeri
IOP-GAT	16,04±3,7 (10-24)	14,51±3,4 (8-22))	0,007
IOPg(mmHg)	16,58±4,1 (10,1-27)	14,91±3,9 (10-25))	0,008
IOPcc(mmHg)	17,17±3,6 (11,1-28)	15,23±4,1 (11-23)	0,002
CH	9,60±1 (6,4-13)	11,49±1,7 (8,6-21)	<0,001
CRF	10,53±2,1 (6,2-18,2)	10,43±2 (5,2-18)	0,751
SKK (µm)	542,16 ± 32,4 (532-600)	531,24 ± 22,5 (523-586)	0,675

IOP-GAT; Goldmann Aplanasyon Tonometri ile ölçülen İntraoküler Basıncı, IOPg;Goldmann ilişkili İntraoküler Basıncı, IOPcc;Kornea-kompanse edilmiş İntraoküler Basıncı, CH; Korneal Histerezis, CRF; Korneal Direnç Faktörü, SKK; Santral Kornea Kalınlığı

ORA parametreleri değerlendirildiğinde; IOP-GAT ortalaması, hasta grubunda 16,04±3,7mmHg, kontrol grubunda 14,51±3,4mmHg; IOPg ortalaması, hasta grubunda 16,58±4,1mmHg, kontrol grubunda 14,91±3,9mmHg; IOPcc ortalaması ise, hasta grubunda 17,17±3,6mmHg, kontrol grubunda 15,23±4,1mmHg olarak saptanmıştır. Sonuç olarak aktif GO hastalarında IOP-GAT (p=0,007), IOPg (p=0,008) ve IOPcc (p=0,002) istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

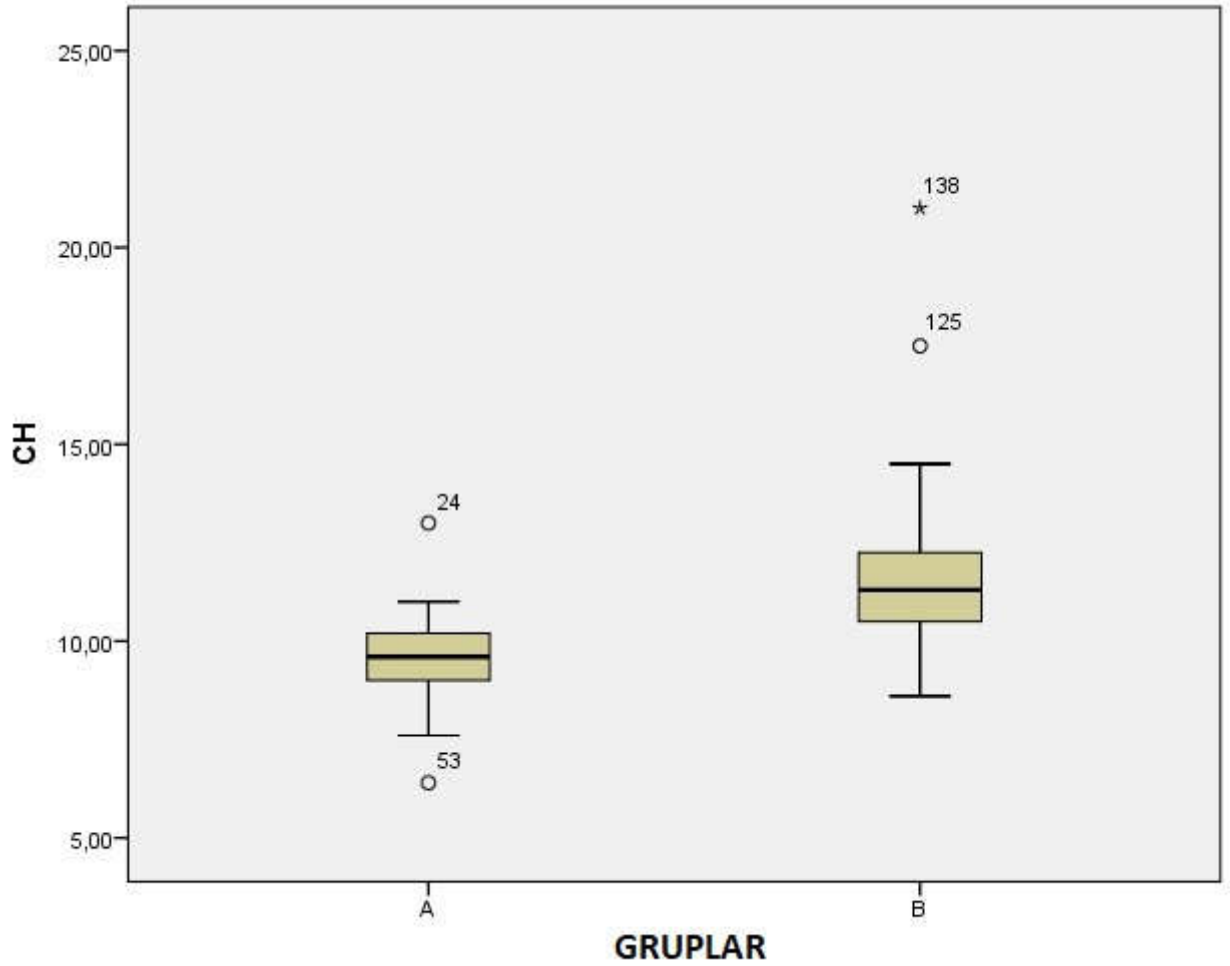
Tablo 6. Gruplar arası ORA parametrelerinin korelasyon analizi

Parametreler		Gruplar	Korelasyon Katsayısı	P değeri	
IOPg	IOPcc	A	0,86	<,001	
		B	0,84	<,001	
CH	IOPcc	A	-0,30	,012	
		B	-0,17	,048	
	IOPg	A	-0,57	<,001	
		B	-0,47	<,001	
	CRF	A	0,39	,012	
		B	0,46	<,001	
SKK	CH	A	0,48	,002	
		B	0,34	,001	
	CRF	A	0,52	,034	
		B	0,47	,002	
	CRF	IOPcc	A	0,30	,014
			B	0,51	<,001
IOPg		A	0,74	<,001	
		B	0,51	<,001	

IOPg;Goldmann ilişkili İntraoküler Basınç, IOPcc;Kornea-kompanse edilmiş İntraoküler Basınç, CH; Korneal Histerezis, CRF; Korneal Direnç Faktörü, SKK; Santral Kornea Kalınlığı

Grupların ORA parametreleri arasındaki korelasyon analizi **Tablo 6**'da incelenmiştir. Her iki grupta da IOPg, IOPcc ile pozitif korele olarak tespit edilmiştir (A: $r=0,86$ $p<0,001$, B: $r=0,84$ $p<0,001$). CH ise her iki grupta da IOPcc ve IOPg ile negatif korele olduğu saptandı (IOPcc: A: $r=-0,30$ $p=0,012$; B: $r=-0,17$ $p=0,048$,IOPg: A: $r=-0,57$ $p=0,047$; B: $r=-0,47$ $p<0,001$). Aynı zamanda, CH'in her iki grupta da CRF ile pozitif korele olduğu tespit edildi.

Hasta grubunda SKK ortalaması $542,16 \pm 32,4\mu\text{m}$ iken, kontrol grubunda $531,24 \pm 22,5\mu\text{m}$ olarak saptandı. Gruplar arasında SKK yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, SKK'nın CRF ve CH ile her iki grupta da pozitif korele olduğu tespit edilmiştir (CH: A: $r=0,48$ $p=0,002$; B: $r=0,34$ $p<0,001$,CRF: A: $r=0,52$ $p=0,034$; B: $r=-0,47$ $p=0,002$).



Şekil 4. Korneal histerezisin hasta ve kontrol grubundaki değerlerinin grafiği

CH ortalaması ise, hasta grubunda $9,60 \pm 1,0$ ve kontrol grubunda ise $10,43 \pm 2,1$ olarak tespit edilmiştir. Grup A'da ortalama CH, Grup B'ye göre daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 2). Gruplar arasında, CRF değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Orbitopati ve hipertiroidi birlikteliği ilk kez 1835 yılında Graves hastalığı olarak tarif edilmiş ve günümüze kadar etyolojisi hakkında ve tedavisinde büyük gelişmeler elde edilmiştir. İnflamatuvar bir hastalık olarak sınıflandırılan GO patofizyolojisi halen araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda GO kadınlarda erkeklerden daha sık izlenmekte; 4. ve 6. dekatta pik yapan bimodal dağılım göstermektedir. GO, patogeneğinde orbital fibroblastların, B ve T lenfositlerinin, sitokinlerin, otoantikörlerin, genetik ve çevresel olmak üzere pek çok faktörün etkili olduğu, hacmi artmış ekstraoküler kaslar ve intraorbital yağ dokusu ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojik olarak; GO, ekstraoküler kas hipertrofisi, interstisyel dokularda hücreyel infiltrasyon, intraorbital yağ ve bağ dokularının proliferasyonu ve aşırı glikozaminoglikan üretimine yol açan tirotropin reseptör antikörlerinin aşırı üretiminin neden olduğu bir endokrin orbitopatidir [57, 133] Oküler motilite, hastalığın infiltratif evresinde ödem, fibrotik evresinde ise fibrozis ile kısıtlanmaktadır [134].

GO olan olgularda GİB artışı, episkleral venöz basınç artışı, orbita konjesyonu ve fibrotik göz dışı kasların baskı yapmasına bağlı olabilir [135]. Çeşitli çalışmalarda episkleral venöz basınç artışı GİB artışının en önemli nedeni olarak gösterilmektedir[136]. GAG'ların trabekulum ve aköz dışı akım kanallarında birikmesi de GİB artışına neden olmaktadır [137]. Graves hastalığı olan olgular arasında glokom görülme sıklığı erkeklerde (% 27,7) kadınlara (% 7,0) oranla daha yüksek oranda izlenmiştir [138]. Behrouzi ve arkadaşlarının[139] GO olan olgularda klinik aktivite skoru yüksekliğinin oküler hipertansiyon gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Cockerman ve arkadaşları[135] yaş, cinsiyet, aile öyküsü, steroid kullanımı, göz dışı kas tutulumunun ve egzoftalmi derecesinin glokom için tetikleyici faktör olmadığını bildirmişlerdir.

Hastalığın akut evresinde ileri proptozis, kapaklarda yeterli kapanmayı engelleyebilir ve şiddetli eksojür keratopatisine ve kornea ülserasyonuna yol açabilmektedir. Ayrıca, GO hastalarında, sağlıklı bireylerle ve inaktif GO hastaları ile karşılaştırıldığında tespit edilen önemli bulgulardan biri de korneada aktive keratosit sayısında artıştır. Bu durum aktif GO hastalarında yaygın inflamasyonun sadece oküler adnekslerde görülmediğini, aynı zamanda korneanın da inflamasyondan etkilendiğini göstermektedir [140, 141]. Artmış stromal keratosit yoğunluğu; oküler yüzeyi içeren ve stromal apoptozis ile proteolitik aktivitede ve proliferasyon uyarıcılarında senkronize bir artışa neden olan inflamatuvar sürecin bir sonucu

olabilmektedir [36]. Bu artan keratositler, IL-1, IL-6 ve sinir büyüme faktörü gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenmektedirler. Ve enflamatuvar hücreler olarak da kabul edilebilmektedirler [37, 38].

Dokuların strese karşı tepkisini ve deformasyonunu, mevcut dokunun biyomekanik özellikleri belirlemektedir. CH, korneanın viskoz sönümlenme özelliklerini ve kollajen lamellerin organizasyonundaki değişiklikleri göstermektedir. Kornea kalınlığı, hidrasyon ve sertlik gibi kornea biyomekaniğine etki eden tüm faktörlerin kümülatif etkilerini sembolize etmektedir [142, 143]. Ayrıca CH, korneanın enerjiyi emme ve yayma yeteneğini de göstermektedir. Düşük CH'in glokomatöz hasar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [128]. Çalışmamızda ise GO'nin, ORA ölçümleri ile, korneanın biyomekanik özelliklerine olan yapısal ve fonksiyonel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ORA; oküler biyomekaniği incelememize ve anlamamıza yardımcı olan invazif olmayan in vivo bir yöntemdir. Bu teknik, korneanın biyomekanik özelliklerini ortaya koyabilmek için, CH ve CRF'nden oluşan iki önemli parametre sağlar. CH, kornea dokusunun viskoelastik mekanik sönümlenme yeteneğinin bir göstergesi iken, CRF korneanın toplam elastik direncini ifade etmektedir [111]. Çalışmamızda, GO grubundaki hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük CH saptanmıştır. Bu bulgu, diğer korneal ektatik ve dejeneratif hastalıklar ile yapılan çalışmalarda düşük CH ile uyumlu bulunmuştur [144, 145]. Broman ve arkadaşları[146] CH'indeki değişikliklerin, özellikle stromadaki korneal mikroyapısal modifikasyonlar ve ayrıca sıkı kollajen dizilerindeki değişiklikler ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde, GO hastalarının konfokal biyomikroskopisinde, Villani ve arkadaşları[147], kornea epitel hücre yoğunluğunda azalma, bazal epitel hücre sayısında, stromal hücre yoğunluğu ve aktif keratosit sayısı artış tespit etmişlerdir. Bu yapısal değişikliklerde iki inflamatuvar mekanizmanın sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Bunlar; kuru göz sendromu ve sistemik hastalığın etkisidir. GO hastalarının, kornea dokularındaki bu inflamatuvar süreç, korneanın sönümlenme yeteneğini azaltarak CH'de değişikliğe yol açmaktadır.

Çalışmamızda, GO hastalarının CH'i, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**Şekil 4**). CH, kornea viskoelastisitesini ifade eden bir parametredir. Elastisite, cisimlerin gerilme altında geri dönüşümlü deforme olduğu ve uygulanan kuvvetle doğru orantılı olan bir süreklilik mekaniğidir [148]. Viskozite, sıvıların akıma karşı direnç

gösterme eğilimidir, böylece stresle deformasyon sonrası orijinal şekillerine geri dönmezler [149]. Dokuların orijinal şekline geri dönerken izlediği relaksasyon periyodu ile deformasyon periyodu arasındaki fark histerezis olarak adlandırılmıştır. CH, korneanın enerjisiyi emme ve dağıtma kapasitesini yansıtan dinamik bir yanıtıdır [103]. Literatürde düşük CH değerleri genellikle “yumuşak” veya “gevşek” bir kornea ve daha az korneal viskoz sönümlenme ile ilişkilendirilmiştir [150].

Diyabet [151, 152] keratokonus [149], glokom [127, 153, 154], Fuchs distrofisi [103], miyopi [155-157] sistemik lupus eritematozus [158], lazer sonrası in situ keratomileusis [159] gibi hastalıklarda CH'de azalma bildirilmektedir. Korneanın enerji sönümleyici etkisinde azalma olarak tanımlanan düşük CH, kornea yapısında meydana gelen değişiklikler ve özellikle GO'de göz kuruluğuna neden olan fonksiyonel problemlerle açıklanabilir. Başka bir deyişle, GO hastalarının kornealarında, diğer kornea hastalıklarında meydana geldiği bilinen kornea mikroyapısındaki değişikliklere benzer değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte, GO hastalarının CRF kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak farklı değildi (**Tablo 5**). CRF matematiksel olarak CH'den türetilmiş olsa da, sonuçlarımızdaki CH ve CRF arasındaki tutarsızlık, bu parametrelerin her birinin farklı bir kornea biyomekanik özelliğini yansıttığı gerçeğini temsil etmektedir; CH aslında korneanın viskoelastik mekanik sönümlenme yeteneğini gösterirken, CRF onun elastik direncini göstermektedir.

Kornea biyomekanik özelliklerinin, optik sinirin GİB'na bağlı ve GİB'dan bağımsız faktörlere duyarlılığına ilişkin yeni bir parametre olabileceği bildirilmektedir. Örneğin, CH'in, oküler dokuların viskoelastisitesi [128] ve optik sinirin duyarlılığı arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür [121, 125].

Azalmış CH olan gözlerde, GIB değişikliklerinde optik disk yüzey kompliyansının da azalmış olduğunu savunan yayınlar mevcuttur [102, 126, 145, 160, 161]. Bu nedenle azalmış CH'in glokom açısından risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [121, 162].

SKK, sönümlenme sürecinde ve daha çok elastik özelliklerde önemli bir role sahiptir. SKK'nın normal gözlerde hem CH hem de CRF ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve CRF üzerinde biraz daha yüksek etkisinin olduğu literatürde yaygın olarak öne sürülmüştür [148, 163]. Benzer bir şekilde, çalışmamızda hem CH hem de CRF'nin GO'de SKK ile istatistiksel anlamlı pozitif korele olduğunu saptadık. Ancak Konuk ve arkadaşlarının [164] bulguları ile

benzer olarak, çalışmamızda da GO hastaları ile normal bireylerin SKK'ları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Glokomlu gözlerde azalmış CH gözlendiği için, bu parametrenin glokom progresyonu için bir risk faktörü olduğu, SKK'dan bağımsız olduğu ve akut GİB yükselmesi sırasında optik disk yüzey kompliyansını yansıttığı öne sürülmüştür [121, 126]. Daha deforme olabilen bir korneanın, GİB hasarına daha duyarlı bir optik diske sahip olabileceği düşünülmektedir [162, 165, 166]. Wells ve arkadaşları [121], daha önce ilişkili olduğu düşünülen SKK yerine, düşük CH'in geçici yükselmeler sırasında optik sinir yüzeyinde artmış deformasyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bochmann ve arkadaşları [125] prospektif bir çalışmada, düşük CH'li gözlerde optik sinirde cupping benzeri değişikliklerin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Dahası, CH'in, normal gözlerde, oküler hipertansiflerde ve glokom şüphelilerde glokom spektrumu içinde değişiklik gösterebileceği bilinmektedir [132, 167]. Daha önce bildirildiği gibi, düşük CH, glokom hastalarında görme alanı kaybı progresyonunda anlamlı bir faktör iken, değişen IOPg ile görme alanı değişiklikleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir [168].

Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları arasında kadın ve erkek oranının ORA parametrelerinin sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür. Shah ve ark. [169] çalışmasında, erkeklerde ve kadınlarda histerezis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ortiz ve arkadaşlarının [159] çalışmasında da, erkekler ve kadınlar arasında biyomekanik özelliklerde hiçbir fark gözlenmemiştir, bu da hastaların cinsiyet eşleştirmesinin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Yukarı bakışta GİB'deki artış, bulbusun sıkışmasına bağlı kısıtlayıcı bir oküler motilite bozukluğu olarak kabul edilir [170]. GO hastalarında akut dönemde, yukarı bakışta GİB artışı, inflamasyona sekonder olarak, en sık etkilenen kas olan alt rektus kasının işlevinin kısıtlanmasından kaynaklanmaktadır. Bunun en yaygın kabul gören mekanizması, antagonist kaslar gözü yukarı çekmeye çalışırken, alt rektus kasının sınırlı esnekliği bulbusta basıya neden olmasıdır. Tiroid hastalığı olmayan insanlarda da yukarıya doğru bakışta GİB artışı görülse de, bu ilişki en sık GO hastalarında görülmektedir [171]. Yukarı bakışta GİB artışı için bildirilen oranlar, yaklaşık %25 ila %75 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir [172]. Çalışmamızda gruplar arası GİB ölçümlerini etkileyen değişkenler ortadan kaldırılmasına rağmen (10 prism üzerinde şaşılığın olanlar dışlanmış olup, ölçümler hasta primer bakış pozisyonundayken alınmıştır.), IOP-GAT ölçümleri, IOPg ve IOPcc'nin GO hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. GO hastalarında, akut dönemde de,

kaslardaki hacim artışına sekonder, şaşılığın olduğu bakış yönünden primer bakış yönüne olan hareketlerde restriksiyon ile artacak GİB engellenmeye çalışılmıştır.

GO'li hastalarda primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı zor olabilmektedir. Bu hastalarda yüksek GİB saptansa bile, yüksek GİB'nin sadece bir orbitopati belirtisi olup olmadığı veya glokom veya oküler hipertansiyonun düşünülmesi sorununu ortaya çıkarmaktadır [173]. Graves hastalığı olan hastalarda normal tansiyonlu glokom, PAAG veya oküler hipertansiyon prevalansı %0,8 ila %13,5 arasında bildirilmiştir[174, 175]. Global glokom prevalansı ise %3.54 olarak bildirilmiştir [176]. Normal popülasyona göre GO'si olan hastalarda glokom sıklığı daha fazladır.

IOPcc, Goldmann aplanasyon tonometre ölçümlerine göre korneanın biyomekanik özelliklerinden daha az etkilenmektedir. Bu nedenle GİB'nin gerçek değerine en yakın yansıtan parametredir. IOPg ise, korneanın SKK gibi hem biyomekanik hem de morfolojik özelliklerinden etkilenmektedir [177]. GO hastalarının kornea biyomekaniği ile ilgili çalışmalar, sağlıklı bireylere göre daha yüksek IOPcc değerleri bildirmiştir [178-181]. Sonuç olarak, GAT kullanılarak yapılan rutin GİB ölçümleri, GO hastalarında GİB olduğundan daha az gösterebilmektedir ve bu nokta özellikle optik diskte şüpheli çukurlaşma ve sınırda GİB olan gözlerde dikkate alınmalıdır. Günümüzde, GO'deki yükselmiş GİB mekanizması halen bilinmemektedir. Restriktif miyopati ile birlikte veya olmaksızın ekstraoküler kas tutulumuna bağlı glob basısı ve korneanın mikroyapısı ve fonksiyonel problemlerle değişen biyomekanik özellikler, GİB ölçümü üzerinde etkili olabilir.

GO hastalarında yüksek GİB ölçümlerine yol açan mekanizmayı açıklamaya çalışan birkaç teori vardır, örneğin episkleral venöz basınç artışı orbital konjesyona ve venöz akışın tıkanmasına neden olmaktadır. Trabeküler ağ örgüsünde artan mukopolisakkarit birikimi; fibrotik ve genişlemiş rektus kasları tarafından kürenin kısıtlanması ve sıkıştırılması, episkleral aköz çıkışta tıkanma ile sonuçlanarak trabeküler ağda direnç artışına neden olabilmektedir [135, 172, 182-185].

Pandey ve arkadaşları[140] hipotiroidisi olan Hashimoto hastalarında CH'in, hipertiroidisi olan Graves hastalarına göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde tiroksinin (T4) embriyonik gelişim sırasında korneal hidrasyon ve şeffaflıkta önemli rol oynadığı ve tavukta keratin sülfat proteoglikan sentezini düzenlediğini bildiren yayınlar mevcuttur [178, 186, 187]. Keratokonus hastalarında da gözyaşında T4 seviyelerinin

yükseldiđi gösterilmiřtir [188, 189]. Çalıřmamızda hipertiroidisi olan hastalardaki dūřuk CH'in olası açıklamalarından biri olarak; artmıř tiroksin dūzeylerinin aktive keratosit sayısı ve dolayısıyla artmıř metaloproteinaz nedeniyle korneanın sōnūleme etkisinin azalması dūřūnūlmektedir [190].

Çalışmanın kısıtlılığı kesitsel olarak tasarlanmasıdır. Korneanın biyomekanik ۆzelliklerinin hastalığın progresyonu ile değişimi değerlendirilememektedir. Kornea biyomekaniğinin KAS ile ilişkisini belirleyebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

GO hastalarında, hastalığın aktivitesinin CH ile negatif korelasyon gōsterdiđi çalıřmamızda ile gōsterilmiřtir. Çalıřmamız ile, gūvenilir GİB ۆlümü sađlaması nedeniyle, bu hastalarda okūler hipertansiyon ve glokom teřhisinde ORA'nın ۆnemli bir rolū olabileceđi dūřūnūlmūřtur.

KAYNAKLAR

1. Burch HB, Wartofsky L (1993) Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 14: 747-793 DOI 10.1210/edrv-14-6-747
2. Bahn RS, Heufelder AE (1993) Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329: 1468-1475 DOI 10.1056/NEJM199311113292007
3. Gontarz-Nowak K, Szychlinska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E (2020) Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med* 10 DOI 10.3390/jcm10010016
4. McKenna TJ (2001) Graves' disease. *Lancet* 357: 1793-1796 DOI 10.1016/S0140-6736(00)04906-0
5. Weetman AP (2000) Graves' disease. *N Engl J Med* 343: 1236-1248 DOI 10.1056/NEJM200010263431707
6. Ljunggren JG (1983) [Who was the man behind the syndrome: Ismail al-Jurjani, Testa, Flagani, Parry, Graves or Basedow? Use the term hyperthyreosis instead]. *Lakartidningen* 80: 2902
7. Young P, Finn BC, Bruetman JE (2007) [Graves disease, sign and symptoms]. *An Med Interna* 24: 505-508 DOI 10.4321/s0212-71992007001000010
8. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK (2020) Clinical Management and Therapeutic Strategies for the Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Current and Future Perspectives. *Curr Eye Res* 45: 1325-1341 DOI 10.1080/02713683.2020.1776331
9. Perros P, Hegedus L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Curro N, Konuk O, Marino M, Mitchell AL, Stankovic B, Toruner FB, von Arx G, Zarkovic M, Wiersinga WM (2017) Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 12: 72 DOI 10.1186/s13023-017-0625-1
10. Bartley GB (1994) The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 92: 477-588
11. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A (2002) Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 146: 457-461 DOI 10.1530/eje.0.1460457

12. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS (2008) Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid* 18: 1297-1301 DOI 10.1089/thy.2008.0044
13. Reddy SV, Jain A, Yadav SB, Sharma K, Bhatia E (2014) Prevalence of Graves' ophthalmopathy in patients with Graves' disease presenting to a referral centre in north India. *Indian J Med Res* 139: 99-104
14. Tellez M, Cooper J, Edmonds C (1992) Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36: 291-294 DOI 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x
15. Lazarus JH (2012) Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 273-279 DOI 10.1016/j.beem.2011.10.005
16. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y (2014) Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med* 53: 353-360 DOI 10.2169/internalmedicine.53.1518
17. Hayles AB, Chaves-Carballo E (1967) Diagnosis and treatment of exophthalmic goiter in children. *Clin Pediatr (Phila)* 6: 681-685 DOI 10.1177/000992286700601205
18. Yaman A, Koç T, Özbek Z, Böber E, Berk A, Söylev M (2007) Pediatrik Yaş Grubunda Tiroid Oftalmopatinin Klinik Özellikleri. . *Medical Network Dergisi*
19. Edmunds MR, Huntbach JA, Durrani OM (2014) Are ethnicity, social grade, and social deprivation associated with severity of thyroid-associated ophthalmopathy? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 30: 241-245 DOI 10.1097/IOP.0000000000000077
20. Kaur A, Pandey S, Kumar S, Mehdi AA, Mishra A (2010) Oxidative stress profile in graves' ophthalmopathy in Indian patients. *Orbit* 29: 97-101 DOI 10.3109/01676830903403174
21. Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, Mazzi B, Sframeli A, Rocchi R, Menconi F, Leo M, Nardi M, Vitti P, Marcocci C, Marino M (2018) Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. *J Endocrinol Invest* 41: 1417-1423 DOI 10.1007/s40618-018-0915-z

22. Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Sharif-Kashani S, Elhami E, Hassanpour N, Ameli Zamani K (2016) Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. *Eye (Lond)* 30: 1573-1578 DOI 10.1038/eye.2016.184
23. Smith TJ (2018) New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor. *F1000Res* 7: 134 DOI 10.12688/f1000research.12787.1
24. Chng CL, Seah LL, Khoo DH (2012) Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 249-258 DOI 10.1016/j.beem.2011.10.004
25. Heufelder AE (1997) Retro-orbital autoimmunity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11: 499-520 DOI 10.1016/s0950-351x(97)80723-9
26. Hosal BM, Swanson JK, Thompson CR, Kubota S, Gunji K, Kennerdell JS, Wall JR (1999) Significance of serum antibodies reactive with flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase in thyroid associated orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 83: 605-608 DOI 10.1136/bjo.83.5.605
27. Bartalena L, Fatourech V (2014) Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 37: 691-700 DOI 10.1007/s40618-014-0097-2
28. Guerrero C, Pittelkow MR (2016) IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Thyroid Ophthalmopathy, Dermopathy, and Acropachy. *N Engl J Med* 375: 261 DOI 10.1056/NEJMicm1506674
29. Jadidi J, Sigari M, Efendizade A, Grigorian A, Lehto SA, Kolla S (2019) Thyroid acropachy: A rare skeletal manifestation of autoimmune thyroid disease. *Radiol Case Rep* 14: 917-919 DOI 10.1016/j.radcr.2019.04.021
30. Hotta A, Tanaka T, Kato H, Kakoi S, Shimizu Y, Hasegawa C, Hayakawa A, Yasuda S, Ogawa K, Ito S, Ohguchi H, Yagi T, Koyama H, Kawamura M, Sugitani K, Ogura Y, Joh T, Imaeda K (2018) A Case of Euthyroid Graves' Ophthalmopathy in a Patient Sero-Negative for TSH Receptor Autoantibody. *Case Rep Endocrinol* 2018: 1707959 DOI 10.1155/2018/1707959
31. Lim NC, Sundar G, Amrith S, Lee KO (2015) Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol* 99: 512-518 DOI 10.1136/bjophthalmol-2014-305649
32. Selter JH, Gire AI, Sikder S (2015) The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol* 9: 57-62 DOI 10.2147/OPTH.S76583

33. Özbek Z, Söylev M (2007) Tiroid Oftalmopatide Klinik Derecelendirme ve Tıbbi Tedavi Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 3: 90-95
34. Smith TJ (2019) Challenges in Orphan Drug Development: Identification of Effective Therapy for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 59: 129-148 DOI 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052509
35. Eslami F, Borzouei S, Khanlarzadeh E, Seif S (2019) Prevalence of increased intraocular pressure in patients with Graves' ophthalmopathy and association with ophthalmic signs and symptoms in the north-west of Iran. *Clin Ophthalmol* 13: 1353-1359 DOI 10.2147/OPHTH.S205112
36. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R (2007) The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2017-2022 DOI 10.1167/iovs.06-1129
37. Tuominen IS, Konttinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helinto M, Tervo TM (2003) Corneal innervation and morphology in primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 2545-2549 DOI 10.1167/iovs.02-1260
38. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Del Papa N, Ratiglia R (2008) Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 560-564 DOI 10.1167/iovs.07-0893
39. Özkan, S.B., Söylev, M.F., Vahapoğlu, H., Can, D., Arsan, A.K. and Duman, S. (1997), Evaluation of conjunctival morphology in thyroid associated eye disease by use of impression cytology. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 75: 145-147. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1997.tb00111.x>
40. Orbitopathy EGoG, 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, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G (2006) Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 155: 387-389 DOI 10.1530/eje.1.02230
41. Dolman PJ, Rootman J (2006) VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 22: 319-324 DOI 10.1097/01.iop.0000235499.34867.85

42. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velazquez-Villoria A, Galofre JC (2015) Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol* 2015: 249125 DOI 10.1155/2015/249125
43. Choi W, Li Y, Ji YS, Yoon KC (2018) Oxidative stress markers in tears of patients with Graves' orbitopathy and their correlation with clinical activity score. *BMC Ophthalmol* 18: 303 DOI 10.1186/s12886-018-0969-x
44. Kaichi Y, Tanitame K, Terada H, Itakura H, Ohno H, Yoneda M, Takahashi Y, Akiyama Y, Awai K (2019) Thyroid-associated Orbitopathy: Quantitative Evaluation of the Orbital Fat Volume and Edema Using IDEAL-FSE. *Eur J Radiol Open* 6: 182-186 DOI 10.1016/j.ejro.2019.05.003
45. Rabinowitz MP, Carrasco JR (2012) Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol* 26: 385-392 DOI 10.1016/j.sjopt.2012.07.006
46. Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Kasaei A, Hasanpoor N, Elhami E, Sharif-Kashani S, Masoumi A, Nowroozzadeh MH, Sadeghi-Tari A (2019) Color Doppler imaging in thyroid eye disease and its correlation to disease activity. *Orbit* 38: 440-445 DOI 10.1080/01676830.2018.1556704
47. Walasik-Szemplinska D, Pauk-Domanska M, Sanocka U, Sudol-Szopinska I (2015) Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason* 15: 388-397 DOI 10.15557/JoU.2015.0036
48. Park NR, Moon JH, Lee JK (2019) Hertel exophthalmometer versus computed tomography scan in proptosis estimation in thyroid-associated orbitopathy. *Clin Ophthalmol* 13: 1461-1467 DOI 10.2147/OPHTH.S216838
49. Cubuk MO, Konuk O, Unal M (2018) Orbital decompression surgery for the treatment of Graves' ophthalmopathy: comparison of different techniques and long-term results. *Int J Ophthalmol* 11: 1363-1370 DOI 10.18240/ijo.2018.08.18
50. Higashiyama T, Iwasa M, Ohji M (2017) Quantitative Analysis of Inflammation in Orbital Fat of Thyroid-associated Ophthalmopathy Using MRI Signal Intensity. *Sci Rep* 7: 16874 DOI 10.1038/s41598-017-17257-6
51. Calle D, Navarro T (2018) Basic Pulse Sequences in Magnetic Resonance Imaging. *Methods Mol Biol* 1718: 21-37 DOI 10.1007/978-1-4939-7531-0_2

52. Ferreira TA, Saraiva P, Genders SW, Buchem MV, Luyten GPM, Beenakker JW (2018) CT and MR imaging of orbital inflammation. *Neuroradiology* 60: 1253-1266 DOI 10.1007/s00234-018-2103-4
53. Kilicarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E (2015) Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol* 88: 20140677 DOI 10.1259/bjr.20140677
54. Genere N, Stan MN (2019) Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* 79: 109-124 DOI 10.1007/s40265-018-1045-9
55. Negro R, Hegedus L, Attanasio R, Papini E, Winther KH (2019) A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 8: 7-15 DOI 10.1159/000494837
56. Marino M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C (2018) Mechanistic Pathways of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 50: 887-893 DOI 10.1055/a-0658-7889
57. Dharmasena A (2014) Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol* 7: 365-375 DOI 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.31
58. Dickinson J, Perros P (2009) Thyroid-associated orbitopathy: who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38: 373-388, ix DOI 10.1016/j.ecl.2009.01.004
59. Kahaly GJ (2020) Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 105 DOI 10.1210/clinem/dgaa646
60. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5234-5240 DOI 10.1210/jc.2005-0148
61. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G (2001) High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 24: 152-158 DOI 10.1007/BF03343835
62. Tu X, Dong Y, Zhang H, Su Q (2018) Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018: 4845894 DOI 10.1155/2018/4845894

63. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M (2007) Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 61: 45-51 DOI 10.1111/j.1742-1241.2006.01004.x
64. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3562-3567 DOI 10.1210/jcem.86.8.7737
65. Ayhan Z, Aktürk N, Özdemir O, Yaman A, Akman F, Aydın B, Söylev M (2018) Tiroid Oftalmopatisinde Retroorbital Radyoterapi Sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi* 27: 1-7
66. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM (2004) A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 15-20 DOI 10.1210/jc.2003-030809
67. Gerling J, Kommerell G, Henne K, Laubenberger J, Schulte-Monting J, Fells P (2003) Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 182-189 DOI 10.1016/s0360-3016(02)03795-1
68. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, Donaldson SS (2001) Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 766-774 DOI 10.1016/s0360-3016(01)01699-6
69. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM (2004) Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111: 1557-1562 DOI 10.1016/j.ophtha.2003.12.054
70. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC (2005) Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the

- management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 11: 322-330
71. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342: 949-954 DOI 10.1016/0140-6736(93)92001-a
 72. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 321: 1353-1359 DOI 10.1056/NEJM198911163212002
 73. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P (1990) Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122: 8-12 DOI 10.1530/acta.0.1220008
 74. Tanikawa T, Okada Y, Tanaka Y (2006) Intravenous cyclophosphamide pulse therapy is effective for refractory Graves' ophthalmopathy. *J UOEH* 28: 185-191 DOI 10.7888/juoeh.28.185
 75. Bigos ST, Nisula BC, Daniels GH, Eastman RC, Johnston HH, Kohler PO (1979) Cyclophosphamide in the management of advanced Graves' ophthalmopathy. A preliminary report. *Ann Intern Med* 90: 921-923 DOI 10.7326/0003-4819-90-6-921
 76. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS (2012) The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 96: 311-328 DOI 10.1016/j.mcna.2012.01.014
 77. Krassas GE, Tzotzas T, Papazisis K, Pazaitou-Panayiotou K, Boboridis K (2007) The efficacy of somatostatin analogues in the treatment of diabetic retinopathy and thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol* 1: 209-215
 78. Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S (2005) 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* 90: 841-848 DOI 10.1210/jc.2004-1334
 79. Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL (1996) The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6: 381-384 DOI 10.1089/thy.1996.6.381

80. Ozata M, Bolu E, Sengul A, Tasar M, Beyhan Z, Corakci A, Gundogan MA (1996) Effects of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy and circulating sICAM-1 levels. *Thyroid* 6: 283-288 DOI 10.1089/thy.1996.6.283
81. Pilarska K, Kulig G (2004) [Lanreotide in the treatment of thyroid orbitopathy]. *Przegl Lek* 61: 845-847
82. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, Fallahi P (1997) Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 7: 579-585 DOI 10.1089/thy.1997.7.579
83. Seppel T, Schlaghecke R, Becker A, Engelbrecht V, Feldkamp J, Kornely E (1996) High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy. *Clin Exp Rheumatol* 14 Suppl 15: S109-114
84. Berlin G, Hjelm H, Lieden G, Tegler L (1990) Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy. *J Clin Apher* 5: 192-196 DOI 10.1002/jca.2920050405
85. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, Lawnicka H, Stepień H (2007) [Anti-cytokine and anti-lymphocyte monoclonal antibodies in the treatment of thyroid associated ophthalmopathy]. *Pol Merkur Lekarski* 22: 571-574
86. Hegedus L, Smith TJ, Douglas RS, Nielsen CH (2011) Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 1-8 DOI 10.1111/j.1365-2265.2010.03806.x
87. Bahn RS (2010) Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362: 726-738 DOI 10.1056/NEJMra0905750
88. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P (2007) Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 156: 33-40 DOI 10.1530/eje.1.02325
89. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedus L, Nielsen CH (2009) Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 130: 252-258 DOI 10.1016/j.clim.2008.09.007

90. Ugradar S, Shi L, Wang Y, Mester T, Yang H, Douglas RS (2020) Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye (Lond)* DOI 10.1038/s41433-020-01297-w
91. Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R (2020) Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* DOI 10.1136/bjophthalmol-2020-317806
92. Douglas RS (2019) Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond)* 33: 183-190 DOI 10.1038/s41433-018-0321-y
93. Ginsberg J (2003) Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 168: 575-585
94. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 323-328 DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02345.x
95. Baldeschi L BA (2014) Orbital Decompression in Thyroid Eye Disease. *Orbital Surgery ESASO Course Series 5*: 18-33 DOI <https://doi.org/10.1159/000365302>
96. Garrity JA, Fatourech V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, Gorman CA (1993) Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 116: 533-547 DOI 10.1016/s0002-9394(14)73194-0
97. Leone CR, Piest KL, Newman RJ (1989) Medial and Lateral Wall Decompression for Thyroid Ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology* 108: 160-166 DOI 10.1016/0002-9394(89)90011-1
98. Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM (2005) The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *Am J Ophthalmol* 140: 642-647 DOI 10.1016/j.ajo.2005.04.023
99. Trokel S, Kazim M, Moore S (1993) Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy. *Ophthalmology* 100: 674-682 DOI 10.1016/s0161-6420(93)31589-7

100. Baldeschi L, Lupetti A, Vu P, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM (2007) Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression. *Ophthalmology* 114: 1395-1402 DOI 10.1016/j.ophtha.2006.10.036
101. Mourits MP, Koorneef L, van Mourik-Noordenbos AM, van der Meulen-Schot HM, Prummel MF, Wiersinga WM, Berghout A (1990) Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *Br J Ophthalmol* 74: 481-483 DOI 10.1136/bjo.74.8.481
102. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D (2010) Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 88: 116-119 DOI 10.1111/j.1755-3768.2009.01554.x
103. Luce DA (2005) Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 31: 156-162 DOI 10.1016/j.jcrs.2004.10.044
104. Kotecha A (2007) What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 52 Suppl 2: S109-114 DOI 10.1016/j.survophthal.2007.08.004
105. Luz A, Faria-Correia F, Salomao MQ, Lopes BT, Ambrosio R, Jr. (2016) Corneal biomechanics: Where are we? *J Curr Ophthalmol* 28: 97-98 DOI 10.1016/j.joco.2016.07.004
106. Elsheikh A, Alhasso D, Kotecha A, Garway-Heath D (2009) Assessment of the ocular response analyzer as a tool for intraocular pressure measurement. *J Biomech Eng* 131: 081010 DOI 10.1115/1.3148462
107. Kaushik S, Pandav SS (2012) Ocular Response Analyzer. *J Curr Glaucoma Pract* 6: 17-19 DOI 10.5005/jp-journals-10008-1103
108. Nishimura M, Yan W, Mukudai Y, Nakamura S, Nakamasu K, Kawata M, Kawamoto T, Noshiro M, Hamada T, Kato Y (1998) Role of chondroitin sulfate-hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. *Biochim Biophys Acta* 1380: 1-9 DOI 10.1016/s0304-4165(97)00119-0
109. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ (2011) Ocular biomechanics: measurement parameters and terminology. *J Refract Surg* 27: 396-397 DOI 10.3928/1081597X-20110519-01

110. Dupps WJ, Jr. (2007) Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist. *J Cataract Refract Surg* 33: 1499-1501 DOI 10.1016/j.jcrs.2007.07.008
111. Lau W, Pye D (2011) A clinical description of Ocular Response Analyzer measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2911-2916 DOI 10.1167/iovs.10-6763
112. Elsheikh A, Ross S, Alhasso D, Rama P (2009) Numerical study of the effect of corneal layered structure on ocular biomechanics. *Curr Eye Res* 34: 26-35 DOI 10.1080/02713680802535263
113. Tanaka E, Aoyama J, Tanaka M, Van Eijden T, Sugiyama M, Hanaoka K, Watanabe M, Tanne K (2003) The proteoglycan contents of the temporomandibular joint disc influence its dynamic viscoelastic properties. *J Biomed Mater Res A* 65: 386-392 DOI 10.1002/jbm.a.10496
114. Wang J, Long AC, Clifford MJ (2009) Experimental measurement and predictive modelling of bending behaviour for viscous unidirectional composite materials. *International Journal of Material Forming* 3: 1253-1266 DOI 10.1007/s12289-009-0670-y
115. Frey E (2002) Physics in cell biology: on the physics of biopolymers and molecular motors. *Chemphyschem* 3: 270-275 DOI 10.1002/1439-7641(20020315)3:3<270::AID-CPHC270>3.0.CO;2-Y
116. Boote C, Dennis S, Huang Y, Quantock AJ, Meek KM (2005) Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol* 149: 1-6 DOI 10.1016/j.jsb.2004.08.009
117. Minns RJ, Soden PD, Jackson DS (1973) The role of the fibrous components and ground substance in the mechanical properties of biological tissues: A preliminary investigation. *Journal of Biomechanics* 6: 153-165 DOI 10.1016/0021-9290(73)90084-5
118. Liu WC, Lee SM, Graham AD, Lin MC (2011) Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Cornea* 30: 855-860 DOI 10.1097/ICO.0b013e3182032b21
119. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, 2nd, Wilson MR, Kass MA (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-

- angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120: 714-720; discussion 829-730 DOI 10.1001/archophth.120.6.714
120. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL (2000) Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 84: 318-323 DOI 10.1136/bjo.84.3.318
 121. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N (2008) Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3262-3268 DOI 10.1167/iovs.07-1556
 122. Sporl E, Terai N, Haustein M, Bohm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE (2009) [Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes]. *Ophthalmologe* 106: 512-520 DOI 10.1007/s00347-008-1910-0
 123. Detry-Morel M, Jamart J, Pourjavan S (2011) Evaluation of corneal biomechanical properties with the Reichert Ocular Response Analyzer. *Eur J Ophthalmol* 21: 138-148 DOI 10.5301/ejo.2010.2150
 124. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA (2012) Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol* 153: 419-427 e411 DOI 10.1016/j.ajo.2011.08.022
 125. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A (2008) Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 735-738 DOI 10.1007/s00417-007-0756-5
 126. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E (2009) Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 87: 901-905 DOI 10.1111/j.1755-3768.2008.01370.x
 127. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A (2008) Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 17: 259-262 DOI 10.1097/IJG.0b013e31815c3a93
 128. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA (2006) Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 141: 868-875 DOI 10.1016/j.ajo.2005.12.007

129. Anand A, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R (2010) Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 6514-6518 DOI 10.1167/iovs.10-5580
130. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, Labbe A, Raphael M, Baudouin C (2010) Modifications in corneal biomechanics and intraocular pressure after deep sclerectomy. *J Glaucoma* 19: 252-256 DOI 10.1097/IJG.0b013e3181aff419
131. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, Lu F (2009) Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 147: 1061-1066, 1066 e1061-1062 DOI 10.1016/j.ajo.2009.01.008
132. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I (2008) Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Exp Ophthalmol* 36: 508-513 DOI 10.1111/j.1442-9071.2008.01828.x
133. Shah Y (2011) Thyroid ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India* 59 Suppl: 60-65
134. Dagi LR, Elliott AT, Roper-Hall G, Cruz OA (2010) Thyroid eye disease: honing your skills to improve outcomes. *J AAPOS* 14: 425-431 DOI 10.1016/j.jaapos.2010.07.005
135. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS (1997) The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 104: 914-917 DOI 10.1016/s0161-6420(97)30207-3
136. Jorgensen JS, Guthoff R (1988) [The role of episcleral venous pressure in the development of secondary glaucomas]. *Klin Monbl Augenheilkd* 193: 471-475 DOI 10.1055/s-2008-1050284
137. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR (2010) Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd* 227: 292-293 DOI 10.1055/s-0029-1245199
138. Şimşek T AG, Çıtırık M, Elgin U, Çankaya A , Kabataş N. Tiroid Orbitopatiye ikincil Glokomun Görülme Sıklığı ve Risk Faktörleri *Turk J Ophthalmol* 2009; 39: 386-391
139. Behrouzi Z, Rabei HM, Azizi F, Daftarian N, Mehrabi Y, Ardeshiri M, Mohammadpour M (2007) Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J Glaucoma* 16: 358-362 DOI 10.1097/IJG.0b013e31802e644b

140. Pandey N, Kaur Chhabra A (2020) Evaluation of corneal biomechanical properties on ocular response analyzer and their correlation with the clinical profile of the patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit*: 1-6 DOI 10.1080/01676830.2020.1772316
141. Yuksel N, Kars ME (2017) Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Patients With Thyroid Eye Disease Using An Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 26: e121 DOI 10.1097/IJG.0000000000000476
142. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K (2008) Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 1491-1494 DOI 10.1007/s00417-008-0864-x
143. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Ozdal P (2018) Corneal Biomechanical Properties and Central Corneal Thickness in Pediatric Noninfectious Uveitis: A Controlled Study. *Eye Contact Lens* 44 Suppl 2: S60-S64 DOI 10.1097/ICL.0000000000000465
144. Wolffsohn JS, Safeen S, Shah S, Laiquzzaman M (2012) Changes of corneal biomechanics with keratoconus. *Cornea* 31: 849-854 DOI 10.1097/ICO.0b013e318243e42d
145. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F (2009) Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg* 25: 888-893 DOI 10.3928/1081597X-20090917-10
146. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA (2007) Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma* 16: 581-588 DOI 10.1097/IJG.0b013e3180640f40
147. Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Curro N, Vannucchi G, Beck-Peccoz P, Ratiglia R (2010) Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 4574-4578 DOI 10.1167/iovs.10-5380
148. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S (2006) The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye* 29: 257-262 DOI 10.1016/j.clae.2006.09.006

149. Cohen EJ, Myers JS (2010) Keratoconus and normal-tension glaucoma: a study of the possible association with abnormal biomechanical properties as measured by corneal hysteresis. *Cornea* 29: 955-970 DOI 10.1097/ICO.0b013e3181ca363c
150. Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL, Tan D, Tong L, Saw SM (2008) Corneal biomechanics, thickness and optic disc morphology in children with optic disc tilt. *Br J Ophthalmol* 92: 1461-1466 DOI 10.1136/bjo.2008.139113
151. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, Avni I, Zadok D (2009) Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 35: 715-719 DOI 10.1016/j.jcrs.2008.12.013
152. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T (2009) Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 4597-4604 DOI 10.1167/iovs.08-2763
153. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J (2006) Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4410-4414 DOI 10.1167/iovs.06-0158
154. Kotecha A, Crabb DP, Spratt A, Garway-Heath DF (2009) The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 4229-4236 DOI 10.1167/iovs.08-2955
155. Altan C, Demirel B, Azman E, Satana B, Bozkurt E, Demirok A, Yilmaz OF (2012) Biomechanical properties of axially myopic cornea. *Eur J Ophthalmol* 22 Suppl 7: S24-28 DOI 10.5301/ejo.5000010
156. Shen M, Fan F, Xue A, Wang J, Zhou X, Lu F (2008) Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision Res* 48: 2167-2171 DOI 10.1016/j.visres.2008.06.020
157. Xu S, Xu A, Tao A, Wang J, Fan F, Lu F (2010) Corneal biomechanical properties and intraocular pressure in high myopic anisometropia. *Eye Contact Lens* 36: 204-209 DOI 10.1097/ICL.0b013e3181e4a60a
158. Yazici AT, Kara N, Yuksel K, Altinkaynak H, Baz O, Bozkurt E, Demirok A (2011) The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus. *Eye (Lond)* 25: 1005-1009 DOI 10.1038/eye.2011.99

159. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL (2007) Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 33: 1371-1375 DOI 10.1016/j.jcrs.2007.04.021
160. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A (2008) Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 52: 323-326 DOI 10.1007/s10384-008-0545-7
161. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M (2009) Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 1555-1559 DOI 10.1007/s00417-009-1144-0
162. Brandt JD (2004) Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 15: 85-89 DOI 10.1097/00055735-200404000-00004
163. Montard R, Kopito R, Touzeau O, Allouch C, Letaief I, Borderie V, Laroche L (2007) [Ocular response analyzer: feasibility study and correlation with normal eyes]. *J Fr Ophthalmol* 30: 978-984 DOI 10.1016/s0181-5512(07)79273-2
164. Konuk O, Aktas Z, Aksoy S, Onol M, Unal M (2008) Hyperthyroidism and severity of orbital disease do not change the central corneal thickness in Graves' ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol* 18: 125-127
165. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P (2009) Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 35: 1623-1628 DOI 10.1016/j.jcrs.2009.05.015
166. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN (2013) Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 120: 1533-1540 DOI 10.1016/j.ophtha.2013.01.032
167. Streho M, Dariel R, Giraud JM, Verret C, Fenolland JR, Crochelet O, May F, Maurin JF, Renard JP (2008) [Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes]. *J Fr Ophthalmol* 31: 953-960 DOI 10.1016/s0181-5512(08)74740-5
168. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B (2006) Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol* 142: 990-992 DOI 10.1016/j.ajo.2006.07.058

169. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I (2007) Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 3026-3031 DOI 10.1167/iovs.04-0694
170. Zappia RJ, Winkelman JZ, Gay AJ (1971) Intraocular pressure changes in normal subjects and the adhesive muscle syndrome. *Am J Ophthalmol* 71: 880-883 DOI 10.1016/0002-9394(71)90259-5
171. Li X, Bai X, Liu Z, Cheng M, Li J, Tan N, Yuan H (2021) The Effect of Inferior Rectus Muscle Thickening on Intraocular Pressure in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Ophthalmol* 2021: 9736247 DOI 10.1155/2021/9736247
172. Allen C, Stetz D, Roman SH, Podos S, Som P, Davies TF (1985) Prevalence and clinical associations of intraocular pressure changes in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 183-187 DOI 10.1210/jcem-61-1-183
173. Wiersinga WM KG, eds. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary, approach-questions and answers*. 2nd revised ed. Basel S, Karger;2010;33-39.
174. Kashkouli MB, Pakdel F, Kiavash V, Heidari I, Heirati A, Jam S (2011) Hyperthyroid vs hypothyroid eye disease: the same severity and activity. *Eye (Lond)* 25: 1442-1446 DOI 10.1038/eye.2011.186
175. Herzog D, Hoffmann R, Schmidtmann I, Pfeiffer N, Preussner PR, Pitz S (2008) Is gaze-dependent tonometry a useful tool in the differential diagnosis of Graves' ophthalmopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 46: 1737-1741 DOI 10.1007/s00417-008-0922-4
176. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121: 2081-2090 DOI 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
177. Medeiros FA, Weinreb RN (2006) Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 15: 364-370 DOI 10.1097/01.ijg.0000212268.42606.97

178. Karabulut GO, Kaynak P, Altan C, Ozturker C, Aksoy EF, Demirok A, Yilmaz OF (2014) Corneal biomechanical properties in thyroid eye disease. *Kaohsiung J Med Sci* 30: 299-304 DOI 10.1016/j.kjms.2014.02.015
179. Kirgiz A, Cabuk KS, Yetmis M, Atalay K (2019) Corneal biomechanical properties in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Adv Clin Exp Med* 28: 109-112 DOI 10.17219/acem/85039
180. Pniakowska Z, Klysik A, Gos R, Jurowski P (2016) Corneal biomechanical changes and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Int J Ophthalmol* 9: 439-443 DOI 10.18240/ijjo.2016.03.20
181. Moghimi S, Safizadeh M, Mazloumi M, Hosseini H, Vahedian Z, Rajabi MT (2016) Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Patients With Thyroid Eye Disease Using Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 25: 269-273 DOI 10.1097/IJG.0000000000000254
182. Ohtsuka K, Nakamura Y (2000) Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol* 129: 613-617 DOI 10.1016/s0002-9394(99)00473-0
183. Gomi CF, Yates B, Kikkawa DO, Levi L, Weinreb RN, Granet DB (2007) Effect on intraocular pressure of extraocular muscle surgery for thyroid-associated ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 144: 654-657 DOI 10.1016/j.ajo.2007.07.026
184. Cant JS, Wilson TM (1974) The ocular and orbital circulations in dysthyroid ophthalmopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K* 94: 416-429
185. Manor RS, Kurz O, Lewitus Z (1974) Intraocular pressure in endocrinological patients with exophthalmos. *Ophthalmologica* 168: 241-252 DOI 10.1159/000307046
186. Conrad AH, Zhang Y, Walker AR, Olberding LA, Hanzlick A, Zimmer AJ, Morffi R, Conrad GW (2006) Thyroxine affects expression of KSPG-related genes, the carbonic anhydrase II gene, and KS sulfation in the embryonic chicken cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 120-132 DOI 10.1167/iovs.05-0806
187. Coulombre AJ, Coulombre JL (1964) Corneal Development. 3. The Role of the Thyroid in Dehydration and the Development of Transparency. *Exp Eye Res* 3: 105-114 DOI 10.1016/s0014-4835(64)80024-5
188. Kahan IL, Varsanyi-Nagy M, Toth M, Nadrai A (1990) The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development. *Exp Eye Res* 50: 339-343 DOI 10.1016/0014-4835(90)90134-g

189. Thanos S, Oellers P, Meyer Zu Horste M, Prokosch V, Schlatt S, Seitz B, Gatziooufas Z (2016) Role of Thyroxine in the Development of Keratoconus. *Cornea* 35: 1338-1346 DOI 10.1097/ICO.0000000000000988
190. Gatziooufas Z, Panos GD, Brugnolli E, Hafezi F (2014) Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *J Refract Surg* 30: 78-79 DOI 10.3928/1081597X-20140120-01

