

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

**TİROİD OFTALMOPATİLİ HASTALARDA KLİNİK
AKTİVİTE SKORUYLA PERİPAPİLLER SİNİRLİFİ
TABAKASI KALINLIĞI VE KOROİD KALINLIĞININ
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Ünlü

İZMİR-2016

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

**TİROİD OFTALMOPATİLİ HASTALARDA KLİNİK
AKTİVİTE SKORUYLA PERİPAPİLLER SİNİRLİFİ
TABAKASI KALINLIĞI VE KOROİD KALINLIĞININ
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Ünlü

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELTEM SÖYLEV BAJİN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince benden yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın, Prof.Dr. F.Hakan ÖNER'e, değerli hocalarım, Prof.Dr. Mehmet H.ERGİN'e, Prof. Dr. Ahmet MADEN'e, Prof.Dr. Süleyman KAYNAK'a, 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, Prof.Dr. Aylın YAMAN'a, Doç.Dr. Gül ARIKAN'a, Doç.Dr. C.Aslı YILDIRIM'a, Yard.Doç.Dr. Arif Taylan ÖZTÜRK'e, Uzm.Dr.Mahmut KAYA'ya ve Uzm.Dr. Ziya AYHAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimin her aşamasında ve tez hazırlık aşamamda benden desteğini ve ilgisini eksik etmeyen değerli hocam sayın Prof.Dr. Meltem Söylev BAJİN'e ayrıca teşekkür ediyorum.

Tezimin istatistik konularındaki yardımlarından dolayı Dr. Aslıhan BOLLUK'a çok teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde büyük emek ve desteği olan saygıdeğer anneme, babama, ablama, değerli eşime ve oğluma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

DR. BURAK ÜNLÜ
İZMİR, 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tiroid Oftalmopati	2
2.1.1 Tiroid Oftalmopatinin Tanımı.....	2
2.1.2 Tiroid Oftalmopatinin Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3 Tiroid Oftalmopatide Klinik Bulgular	2
2.1.4 Tiroid Oftalmopatide Klinik Değerlendirme	3
2.1.5 Tiroid Oftalmopati Patolojisi	5
2.1.6 Tiroid Oftalmopatinin Etiyolojisi	6
2.1.6.1 Genetik Faktörler	6
2.1.6.2 Mekanik Faktörler ve Travma	7
2.1.6.3 Sigara Kullanımı	7
2.1.6.4 Radyoaktifiyot Tedavi	8
2.1.7 Tiroid Oftalmopatinin Patofizyolojisi.....	8
2.1.7.1 Orbital Fibroblastlar.....	8
2.1.7.2 Orbital Otoantikorlar.....	9
2.1.8 Tiroid Oftalmopatinin Sınıflandırılması	10
2.1.9 Tiroid Oftalmopati Tanısında Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.1.10 Tiroid Oftalmopatide Tedavi	14
2.1.10.1 Tiroid Fonksiyonlarının Düzeltilmesi.....	14
2.1.10.2 Tiroid Oftalmopatide Medikal Tedavi	15

2.1.10.3 Tiroid Oftalmopatide Orbital Radyoterapi.....	17
2.1.11 Tiroid Oftalmopatide Cerrahi Tedavi	17
2.1.11.1 Orbita Dekompresyonu	18
2.1.11.2 Şaşılık Cerrahisi	18
2.1.11.3 Kapak Cerrahisi	19
2.1.12 Tiroid Oftalmopati Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar	20
3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	21
3.1 ÇALIŞMA PRENSİBİ.....	21
3.2 KOROİD	23
3.2.1 Koroid Kalınlığı Ölçümü	24
3.3 Optik Disk Ve Retina Sinir Lifi Tabakası.....	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.1 İstatistiksel Analiz.....	27
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	40

TABLO

Tablo.1 EUGOGO Sınıflandırılması.....	12
Tablo .2 KLİNİK AKTİVİTE SKORLAMASI(CAS).....	13
Tablo.3 Demografik Bilgiler	29
Tablo .4 Hasta Sayısının Dağılımı	30
Tablo .5 Koroid Kalınlıkları.....	31
Tablo .6 Peripapiller RSLK Kalınlıkları	32
Tablo .7 Sigara İçme Durumuna Göre Koroid Kalınlıkları	34

KISALTMALAR

OCT: Optik Koherens Tomografi

GAG: Glikozaminoglikan

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHR: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör

TRAB: Tiroid Hormon Reseptör Antikoru

TRH: Tiroid Releasing Hormon(Tiroid Salgılatıcı Hormon)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

KAS: Klinik Aktivite Skoru

EUGOGO: European Group on Graves Ophthalmopathy

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

TO: Tiroid Oftalmopati

RSLK: Retina Sinir Lifi Katmanı

ÖZET

AMAÇ: Tiroid oftalmopatisi olan hastaların, klinik aktivite skoruna göre peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığının ve koroid kalınlığının optik koherens tomografi ile incelenmesi

METOD: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Nörooftalmoloji polikliniğinde Tiroid Oftalmopati tanısıyla takip edilen 45 hasta dahil edilmiştir. Hastalar klinik aktivite skorlarına göre aktif ve inaktif tiroid oftalmopati hastaları olarak iki grupta incelenmiştir. Aktif hastalık grubundaki 10 hastanın 20 gözü, inaktif hastalık grubundaki 35 hastanın 70 gözü çalışmaya alınmıştır. 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 optik koherens tomografi cihazı ile koroid ve peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığına bakılmıştır.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında aktif grupta 53.5 ± 15.43 , inaktif grupta 47 ± 13.12 saptandı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında her iki grupta da kadın oranı %60 erkek oranı %40'dı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ise Snellene göre aktif ve inaktif grupta, sırasıyla 0.9 ± 0.05 ve 0.93 ± 0.08 saptandı. Tüm hastaların primer tanısı Graves Hipertiroidisiydi ve ek hastalık olarak iki grupta da hipertansiyon ve diyabet dışında sistemik hastalık yoktu. Ortalama hipertiroidi tanı süreleri iki grupta da benzer saptandı. Aktif grupta $60,10 \pm 53.629$ ay iken, inaktif grupta 49.97 ± 107.985 ay saptanmıştır. Sigara içme oranlarına bakıldığında aktif grupta bu oran %70 iken, inaktif grupta %54,3 saptandı. Hastaların koroid kalınlıklarına subfoveal, temporal ve nazal olmak üzere üç bölgede bakıldı. Ortalama koroid kalınlıkları sırası ile inaktif grupta $285 \pm 53,703$ μm , $265,20 \pm 42,360$ μm , $202,90 \pm 42,911$ μm ; aktif grupta ise 243 ± 39.578 μm , $234,10 \pm 22,467$ μm , $183,40 \pm 35,368$ μm saptanmıştır. İki grup arasında koroid kalınlıkları ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların peripapiller RSLK kalınlıklarına üst, alt, temporal ve nazal kadranda bakıldı. İnaktif grupta sırasıyla $122,83 \pm 4,872$ μm , $130,09 \pm 5,736$ μm , $66,34 \pm 6,825$ μm , $73,97 \pm 6,410$ μm ; aktif hastalarda ise $125 \pm 4,447$ μm , $134,10 \pm 6,806$ μm , $68,30 \pm 8,820$ μm , $74,50 \pm 6,980$ μm saptanmıştır.

SONUÇ: Aktif tiroid oftalmopati olan hastaların peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığı inaktif hastalarla benzer saptanırken, koroid kalınlıklarında belirgin olarak incelme gözlenmiştir.



SUMMARY

PURPOSE: The relationship between clinic activation score with choroidal thickness and peripapillary nerve fiber layer thickness measured by optical coherens tomography in thyroid ophthalmopathy patients

METHODS: 45 patients, followed in Dokuz Eylül University Neuro-Ophtalmology clinic, previously diagnosed with throid ophthalmopathy were enrolled the study. The patients grouped by their clinical activation score as active and inactive thyroid ophtalmopathy. Twenty eyes of 10 patients in active disease and 70 eyes of 35 patients in inactive disease group were enrolled in this study. Patients who have additional ophtalmological problems that effect vision and patients with systemic diseases other than diabetes and hypertension were excluded. After complete ophthalmologic examination, all patients choroidal and peripapillary nerve fiber layer thickness were examined with optical coherens tomography device.

RESULTS: Average age of patients in the active disease group was 53.5 ± 15.43 and in the inactive disease group was 47 ± 13.12 . Comparing the best corrected visual acuities with Snellen was 0.9 ± 0.05 and 0.93 ± 0.08 in active and inactive disease group, respectively. All patients diagnosis was Graves Hyperthyroidism and there were no systemic disease except diabetes and hypertension. The mean disease time of hyperthyroidy was same in both groups. While it was $60,10\pm 53.629$ months in active disease group, it was 49.97 ± 107.985 in inactive disease group. The smoking rates are %70 and %54,3 in active and inactive disease groups, respectively. Choroidal thicknes was measured in three quadrants; subfoveal, temporal and nasal. Mean choroidal thickness in inactive disease group was $285\pm 53,703$ μm , $265,20\pm 42,360$ μm , $202,90\pm 42,911$ μm and in active disease group was 43 ± 39.578 μm , $234,10\pm 22,467$ μm , $183,40\pm 35,368$ μm . There are statistically difference between two groups' choroidal thickness. Peripapillary RSLK thickness was measured in four quadrants; superior, inferior, temporal and nasal. In inactive group the values are $122,83\pm 4,872$ μm , $130,09\pm 5,736$ μm , $66,34\pm 6,825$ μm , $73,97\pm 6,410$ μm ; in active disease group the values are $125\pm 4,447$ μm , $134,10\pm 6,806$ μm , $68,30\pm 8,820$ μm , $74,50\pm 6,980$ μm .

CONCLUSION: Peripapillary nerve fiber layer thickness was found similar between active and inactive thyroid ophthalmopathy patients and there was significantly thinning in choroidal thickness in active thyroid ophthalmopathy patients.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, guatr ve egzoftalmi triadı olarak tanımlanan Graves hastalığı[1]; tiroid bezinde aktivite bozukluğuna ve düzensiz büyümeye neden olan otoimmün bir hastalıktır[2]. Bu hastalığın en sık ve en önemli tiroid dışı bulgusuysa Graves Oftalmopatisidir. Çoğu hastada göz tutulumu hipertiroidiyle birlikte seyrederken, hastaların yaklaşık %10'unda Hashimoto (kronik otoimmün tiroidit) hastalığına bağlı hipotiroidi ve ötiroidi mevcuttur[3].

Otoimmün cevabın temel hedefi orbital fibroblastlar olduğu ve bu hücrelerdeki TSH reseptörlerine karşı antijen oluştuğu düşünülmektedir. Bu nedenle hastalarda retroorbital dokuda hacim artışı göze çarpmaktadır[4].

Tiroid oftalmopati hastalar erken dönemde gözlerde kuruluk ve batma hissi, aşırı sulanma ve göz arkasında baskı hissi tariflemektedir[5]. Bu tip hastalarda semptomatik tedavi yeterliken ileri evredeki hastalarda cerrahi tedaviler de gerekebilir.

Tanıda genellikle klinik bulgular yeterli görülmektedir ve tedavi kararını göstermede etkili aktivite skorlamaları mevcuttur[6]. Fakat hastalığın erken dönemde aktiviteunu gösteren herhangi bir klinik bulgu ya da yöntem mevcut değildir.

Son çalışmalarla birlikte tiroid oftalmopatinin, globdan ziyade orbita tutulumuyla giden bir hatalık olması nedeniyle orbitopati olarak adlandırılması da söz konusudur. hastalığın ileri evrelerinde seyrinin ağır olması ve kompresif optik nöropati gibi ciddi komplikasyonlarının olması nedeniyle hızlı tanı ve tedavisi önem taşımaktadır.

Biz, bu çalışmamızda hastalık aktive olmadan, hastaların OCT görüntülemeyle peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığına ve koroid kalınlığına bakarak erken dönemde tanı koymada ve erken dönemde tedaviye başlamada, yardımcı görüntüleme yöntemi olarak OCT'nin faydası olup olamayacağını araştırdık. Ayrıca hastalığın orbita tutulumundan önce diğer göz katmanlardaki tutulumunu, koroidi ve optik sinir başını inceleyerek gözlemlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 TİROİD OFTALMOPATİNİN TANIMI

Graves hastalığı ilk olarak İrlandalı hekim Sir Robert James Graves tarafından hipertiroidi, guatr ve egzoftalmi triadı olarak tanımlanmıştır[1]. Graves hipertiroidisindeki hedef TSH(tiroid stimüle edici hormon) reseptörleridir ve bu reseptör otoantikorlar tarafından uyarıldığında tiroid hormonlarında aşırı üretim meydana gelmektedir [7]. 1989 yılında TSHR(tiroid stimüle edici hormon reseptörü) 'nin kopyalanmasından sonra Graves hastalığının patogenezinin anlaşılmasında belirgin ilerleme kaydedilmiştir[8-10]. Bununla birlikte, bu gelişmelere rağmen Graves oftalmopatinin patofizyolojisi net olarak anlaşılammıştır[7].

2.1.2 TİROİD OFTALMOPATİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Graves hastalığının yıllık insidansı kadınlarda 100.000'de 16; erkeklerde ise 100.000'de 3'tür[11]. Bu hastalarında yaklaşık olarak %25-50'sinde klinik olarak göz tutulumu mevcuttur[12]. Graves hipertiroidisi ile oftalmopati başlangıcı arasında zamansal olarak belirgin bir bağlantı vardır. Etkilenen hastaların %80'inde hastalık başlangıcından itibaren 18 ay içinde tutulum görülmektedir[13].

Tiroid oftalmopati çocukluk yaş grubunda daha nadir görüldüğü ve egzoftalmi oranının erişikimlere göre daha az olduğu bilinmektedir[14]. Hastalığın pediatrik yaş grubunda daha ılımlı seyrettiği ve tedavi gerektiren durumların daha az olduğu bilinmektedir[15].

2.1.3 TİROİD OFTALMOPATİDE KLİNİK BULGULAR

Tiroid oftalmopati hastalarında karakteristik olarak; gözlerde kuruluk, bulanık görme, fotofobi, aşırı sulanma, diplopi ve göz arkasında basınç hissi şikayetleri mevcuttur[4]. Tiroid oftalmopatinin klinik bulgularına baktığımızda; hastalarda oftalmopleji, lid lag, proptozis, kemozis, korneal ülserasyon ve konjonktival eritem görülmektedir. Klinik bulgular olmasa dahi bilgisayarlı tomografi görüntülerinde göz tutulumuna dair karakteristik orbital değişimler görülmektedir[16]. Tiroid oftalmopati olan

hastaların çoğunda hafif konjestif bulgular göze çarparken, hastaların % 3-5'inde kompresif optik nöropati gibi görme kaybına neden olabilen ağır tutulum olabilmektedir[17]. tiroid oftalmopati, tek ve ya çift taraflı proptozis ve ani başlangıçlı diplopinin en sık görülen nedenidir. Bu nedenle tedavi sonuçlarının anlayabilmek için klinik değerlendime yapılırken çok dikkatli davranılmalıdır[18].

Tiroid oftalmopati 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[19].

Tiroid oftalmopatisi olan hastaların çoğunda ekstra oküler kasların ve orbital yağ dokunun her ikisinde hacim artışı görülmektedir. Fakat bazı olgularda sadece tek bir doku kompartımanında tutulum olmaktadır[20]. Hastalığın başlangıç yaşına göre 40 yaşın altındaki hastalarda orbital yağ dokusunda tutulum daha fazla iken 70 yaşın üstündeki hastalarda ekstra oküler kas tutulumu daha fazla görülmektedir[21].

Hastalığın erken dönemlerinde, hyalüronik asidin aşırı birikmesine ve ödeme bağlı ekstra oküler kaslardaki genişleme, intermittan ya da sabit olmayan diplopiye neden olmaktadır. Hastalığın geç evrelerindeyse, kronik inflamasyona bağlı kas atrofisi ve fibrozis meydana gelmekte bunun sonucundaysa restriktif ve sabit diplopi meydana gelmektedir[11].

2.1.4 TİROİD OFTALMOPATİDE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik Graves oftalmopatinin teşhis kriterleri; göz kapağı retraksiyonu (üst korneoskleral limbus üzerinde veya üstünde üst kapak pozisyonuyla görülen), egzoftalmi (egzoftalmometrede 20 mm'den fazla olması), optik sinir disfonksiyonu, ekstraoküler kas tutulumuna bağlı restriktif myopati veya bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinde kas genişlemelerinin tespitini içerir. Oftalmik bulgular tek veya çift taraflı olabilir fakat tek taraflı tutulum görülen vakalarda da diğer gözde hafif belirtiler görülebilir [22]. Graves hastalığı göz bulguları çıktığı halde klinikçe belirgin hipertiroid değil veya tiroid fonksiyon bozukluğu yoksa bu duruma ötiroid veya oftalmik Graves denir. Ayrıntılı tetkiklerde TRH(Tiroid Releasing Hormon)'ya karşı TSH(Tiroid Stimulan hormon) yanıtı olmadığı tespit edilir. Oftalmik Graves genellikle asimetriktir.

Kapak retraksiyonu görülmeyen Graves oftalmopatili hastalarda yalnız egzoftalmi, optik sinir tutulumu veya tiroid disfonksiyonuyla birlikte restriktif ekstraoküler myopati tespiti de teşhis koydurabilir. Erken evrelerde semptom ve bulgular hafif olabilir ve hastalar belirsiz bir rahatsızlık veya göz irritasyonu tarif edebilirler. Hastaların %90'ında hipertiroidizm mevcuttur. %1-5 vakada ise hipotiroidizm, tiroid disfonksiyonunun tek bulgusu olabilir. Daha nadir görülen ötiroid oftalmopatilerde tiroid otonomi bulgusu, düşük serum TSH seviyeleri veya tiroid reseptör antikörlerinin mevcudiyeti teşhiste faydalıdır.

Tiroid oftalmopati hastalarında, intraokuler kaslarda asimetrik tutulumla bağlı konverjans yetmezliği görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların nörooftalmolojik muayenesine ek olarak füzyonal konverjans amplitüdlerinin de bakılması önem arz etmektedir[23].

Teşhiste otoimmün tiroid hastalığı bulgusu veya tiroid disfonksiyonunun biyokimyasal bulguları olmadığında dikkat edilmeli ve bu gibi vakalarda diğer sebepler dışlanmalıdır. Klinik olarak belirgin oftalmopati yapan Graves hastalığı %20- 50 oranında görülmesine rağmen pek çok hastada hafif anormallikler görülebilmektedir. Klinikte göz semptom ve bulguları olmadan sadece BT veya MR da göz dışı kaslarda genişleme görülebilen subklinik vakalara tedavi gerekmemektedir.

Orbitopati tespit edilen hastalarda maskeleyici nonspesifik orbita inflamasyonu, orbital tümör (primer yada sekonder), orbital selülit, orbital myozit, orbital varis, lenfoma, myastenia gravis, sarkoidoz, karotikokavernöz fistül ve aksiyel miyopi gibi hastalıklardan ayırıcı tanı yapılmalı ve tiroid hastalığı tanısı kesinleştirilmelidir [24].

Distiroid oftalmopatide konjestif bulgular önemlidir. Göz kapağı ve konjonktivanın ödemi, ileri derece tutulumlarda kemozis ile göz prolabe olabilir. Neden sıklıkla fibröz septum deformasyonu, kas genişlemeleri, ödem, inflamasyonla venöz obstrüksiyon gelişmesidir [25]. Normalde glob protrüzyonu kadınlarda 15,4 mm, erkeklerde 16,5 mm'dir. Normal değişimler dahilinde ortalama 21 mm'nin üzeri proptozis yönündedir[26]

Myozitlerden farklı olarak ekstra oküler kas tutulumlarında; tendon dışında kaslarda genişleme söz konusudur. Tutulumda sıklık sırası inferior rektus, medial rektus, superior rektus ve nadiren lateral rektus kaslarıdır. Bazı kasların diğerlerine oranla daha fazla tutulumu yada oblik kasların neden tutulum göstermediği tam anlaşılamamıştır. En sık karşılaşılan oküler motilite bozukluğu vertikal diplopidir. Sebebi sıklıkla alt rektusların fibrotik kısalmasına bağlıdır .

İleri proptozisi olan hastalarda yukarı bakışta, egzoftalmi olmayanlara oranla 4 mmHg daha fazla göz içi basıncı artışı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Uygun tedavilere rağmen bazı uzamış intraoküler basınç yükselmeleri durumunda antiglokomatöz tedavi gerekir [26].

Optik nöropati gelişim oranı %3-8,6 olarak bildirilmektedir. Bu durumun en sık nedeni, optik sinire orbita apeksinde genişlemiş ekstraoküler kaslardan kaynaklanan baskıdır. Genellikle bilateraldir ve nadiren tek taraflı görülür. Sıklık oranı kadınlarda erkeklere oranla hafifçe yüksektir [5].

İnflamatuvar hastalıklarda da; Graves oftalmopatiye görülen ve Graves oftalmopati için hemen hemen patognomonik sayılan, bilateral tutulum ve tendonların daha az tutulumu tespit edilmiştir. Metastatik ve primer tümör tutulumlarında keskin sınırlı nodüller değişimler ve kemik değişiklikleri, vasküler hastalıklarda tek taraflı multiple kas tutulumu, enfeksiyonlarda sınırları belirsiz fuziform genişleme, akromegalide ise tüm rektuslarda genişleme görülebilir[24]

Tiroid oftalmopati pek çok klinik bulgunun bir arada görüldüğü klinik bir tablodur. Bu nedenle hastaların çok farklı ve siliik yakınmalarla başvurabileceği akılda tutulmalı, geniş muayene yapıldıktan sonra ek labaratuvar testlerinin de yapılmasının tanı koymada destekleyici olduğu bilinmelidir[27].

Klinik değerlendirmede Graves oftalmopatisi iki fazda değerlendirilir;

- 1- Aktif inflamasyon fazı genellikle 6-18 ay sürer ve bu fazda temel olarak lenfositler ve fibroblastlar aktif durumdadır immünsüpresif tedaviye ve radyoterapiye kısmi cevap verir.
- 2- Ciltaltı kapak değişikliklerinin oluştuğu, ekstraoküler kaslarda fibrozisin ve hipertrofinin oluştuğu stabil fazdır. Bu fazda oluşmuş değişiklikler sabittir ve spontan regresyon ve progresyon göstermez. Herhangi bir süpresif tedaviye cevapsızdır ve cerrahi, genellikle bu devrede başvuru tedavi metodudur.

2.1.5 TİROİD OFTALMOPATİ PATOLOJİSİ

Orbital yağ dokusu ve ekstra oküler kas dokusunun histolojik bakışında; hyaluronik asidin baskın olarak görüldüğü, glikozaminoglikanlar(GAG) denilen kompleks karbonhidratların aşırı birikimi görülmektedir. Orbital fibroblastlar, bu moleküllerin temel kaynağıdır ve Graves oftalmopatisindeki otoimmün hedef olarak görülmektedir[28]. Tiroid oftalmopatinin erken evrelerinde, kas fibrilleri belirgin olarak genişlemiştir, fakat kas

etrafındaki perimisyal doku tarafından belirgin olarak ayrılmıştır. Perimisyal dokudaki ayrılmanın nedeniyse hidrofilik GAG birikimi nedeniyledir[29]. Benzer olarak orbital yağ dokudaki genişlemenin sebebi de GAG birikimine bağlıdır. Ayrıca orbital yağ dokudaki preadipositlerin matür yağ üreten adipositlere farklılaşması da önemli bir etkindir[4].

GAG birikimindeki artışın yanı sıra, histolojik bakıda lenfositlerin diffüz infiltrasyonu görülmüştür. Genelde baskın hücre tipi T lenfositler olmasına rağmen nadiren de B lenfositler de görülmektedir[4]. Aktif T lenfositlerin ve sitokinlerin varlığı hastalığın otoimmün doğada olduğunu göstermektedir[30]. Temel hücre tipi CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdir ve CD8+ T lenfositler daha baskın olarak görülmektedir. Hastalığın erken döneminde tip 1 T-helper hücreler daha baskındır ve interlekin-2(IL-2), interferon-gamma (IFN- γ) ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) salınımına neden olmaktadır. Uzun süren hastalıkta ise, tip 2 T-helper hücreler de artış olmakta ve IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi artmaktadır[31]. Dokudaki makrofajlar ve fibroblastlardan da IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-16, Tümör Growth Faktör- β (TGF- β), RANTES ve Prostaglandin E2 (PGE2) sentez ve salınımı olmaktadır. Bu inflamatuvar mediatörler endotelden aktif T lenfosit göçüne sebep olmaktadır[32]. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle de orbital fibroblastlardan hyaluronan salınımında artış olmaktadır; bu hücrelerde IFN- γ maruziyeti sonucu hyaluronan sentezinde artış gösterilmiştir[33].

2.1.6 TİROİD OFTALMOPATİNİN ETİYOLOJİSİ

2.1.6.1 GENETİK FAKTÖRLER

Graves hastalığıyla ilişkili human lökosit antijen (HLA) allelleri, sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA4), T-hücre reseptör (TCR) β -zinciri ve immunoglobulin ağır zinciri gibi birçok gen suçlanmış fakat hepsinde düşük risk olduğu gösterilmiştir[34, 35]. Bununla birlikte HLA allelleri, CTLA4, TSHR gibi birçok aday gen çalışılmasına rağmen Graves oftalmopati gelişiminde ilişkisi gösterilememiştir. Bu da çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde genetik faktörlerden daha önemli rol oynadığını göstermektedir[17].

2.1.6.2 MEKANİK FAKTÖRLER VE TRAVMA

Tiroid oftalmopatinin belirti ve bulgularının nedeni genişleyen orbital dokunun kompakt orbital kemik içerisinde sıkışmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Orbital dokunun sıkışması sonucu; proptozis görülmekte ve bu da fizyolojik orbital dekompresyon olarak görülmektedir. Venöz ve lenfatik akımın kısıtlanması nedeniyle de kemozis ve periorbital ödem meydana gelmektedir. Orbital konturdaki bireysel varyasyonlar hastalık gelişimine yakınlığı değiştirmektedir[11].

Orbital doku genişlemesinin neden olduğu travma altta yatan inflamatuvar süreci aktive etmektedir. Bu da ilerleyen dönemde proinflamatuvar sitokin salınımına otoimmün cevabın artışına neden olmaktadır[36].

2.1.6.3 SİGARA KULLANIMI

Sigara tüketimi oftalmopati gelişiminde bilinen primer risk faktörüdür. Çalışmalarda mevcut içen hastaların 20.2 kat, eskiden içen hastalarınsa 8.9 kat risk altında olduğu gösterilmiştir. Sigaranın immünsüpresif tedaviye cevabı azaltarak ağır tiroid oftalmopatiye neden olduğu ve radyoaktif iyot tedavi sonrası kötüleşmeye neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir[37, 38].

GO ve sigara içimi arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak net değildir. Sigara içimiyle Romatoid Artrit[39], Crohn hastalığı[40] gibi otoimmün hastalıkların aktivite gösterilmiştir; bu da otoimmün hastalıkların sigarayla aktive olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte, sigara içenlerle içmeyenler arasında IL-6 reseptörü dışında dolaşımdaki sitokin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır[41]. Graves hipertiroidisi ve GO hastalarında, oftalmopati olmayanlara göre dolaşımdaki IL-6 reseptör seviyesi daha fazla saptanmıştır[38, 41, 42]. In vitro çalışmalarda orbital fibroblastların hipoksik durumlarda hyaluronan sentezini arttırdığı gösterilmiştir[43]. Ayrıca sigara dumanına maruziyetin adipogenezisi ve orbital fibroblastlardan hyaluronik asidin sentezini arttırdığı gösterilmiştir[44].

2.1.6.4 RADYOAKTİF İYOT TEDAVİ

Radioiyot tedavinin Graves hastalığındaki göz bulgularını kötüleştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir[45, 46]. Bir çalışmada; GO olan ve radyoaktif iyot, metimazol ya da radyoaktif iyot ve kortizon tedavisi alan 443 hasta prospektif olarak incelenmiştir[45]. Sigara içen ve GO olan hastalar karşılaştırılmış, 6 aylık tedavi sonrasında, sadece radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların %15'inde, metimazol alanların %2.7'sinde hafif progresyon olmuş ve radyoaktif iyot ve kortizon kombinasyonu alan hastalarda progresyon görülmemiş. Radyoaktif iyot tedavisi alan ve progresyon gösteren hastalarda aktif oftalmopati mevcutmuş ve çoğu sigara kullanıyormuş[45]. Radyoaktif iyot tedavi alan hastaların bir kısmında progresyon meydana gelmektedir. Fakat genellikle hafif bir progresyon mevcuttur ve kortikosteroid kombinasyonu ile önlenmektedir. Sigara içen, tirotoksikoz olan ve mevcut göz bulguları olan hastalarda progresyon daha belirgindir. Radyoaktif iyot sonrası hipotiroidinin önlendiği başka bir çalışmada, göz bulgularında progresyon görülmemiştir; bu hipotiroidinin tek başına hastalık progresyonunda rol oynadığını göstermekte ve bu nedenle radyoaktif iyot tedavi sonrası hipotiroididen kaçınmak gerektiğini göstermiştir[47]. Radyoaktif iyot tedavi sonrası okuler hastalığın mekanizması tam olarak anlaşılacak şekilde; TSHR otoantikor üretimindeki artış, tiroiddan antijen salınımı ve radiosensitif T suppressor hücrelerin yıkımı sorumlu olabilmektedir.

2.1.7 TİROİD OFTALMOPATİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

2.1.7.1 ORBİTAL FİBROBLASTLAR

Orbital fibroblastlar, fenotipik olarak heterojen multipotent hücrelerdir ve tek bir dokuda dahi alt gruplar ayrılabilir. Bu alt gruplar hücre yüzeyindeki Thy-1 marker sayesinde tanımlanabilmektedir[11]. Orbital yağ/bağ dokudaki fibroblastların küçük bir kısmı antijen üretmemekte(Thy-1 -) ve preadiposit fibroblast olarak adlandırılmaktadır. Bu hücreler PPAR- γ agonist varlığında adipositlere dönüşmektedir[48]. Buna karşın, perimisyal fibroblastlar Thy-1 sentezlemekte ve adipogenezis kapasitesi bulunmamaktadır. Orbital fibroblastlardaki bu farklılık ve orbital kompartımanlardaki dağılım farkı nedeniyle; bazı hastalarda göz kaslarında tutulum daha fazlayken bazı hastalarda orbita yağ dokusundaki artış daha fazladır[49].

GO hastalarındaki orbital fibroblastların proinflamatuvar sitokinlere yanıtı diğer dokulardan daha fazladır[20]. Örneğin, IFN- γ ya da leukoregulin uygulanan orbital fibroblastlar yüksek düzeyde hyaluronik asit sentezlerken, dermal fibroblastlar orta düzeyde uyarılmaktadır[50]. Ayrıca orbital fibroblastlar proinflamatuvar sitokin salınımıyla lenfosit aktiviteuna ve T hücre göçüne neden olmaktadır. IL-6 ve RANTES gibi moleküller, orbital fibroblastların neden olduğu T lenfosit göçünün %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle, bu iki molekül orbitadaki doku hasarı ve tamirindeki en önemli iki kemoatraktandır. GO ile ilişkili adipogenezisi inhibe eden diğer sitokinlerse TGF- β , IFN- γ ve TNF- α 'dır[51]. Sitokinlere yanıtın yanı sıra orbital fibroblastların kendileri de sitokin salınımı yapmaktadır. Bunlar IL-1, IL-6, IL-8 ve prostaglandinlerdir[52-54].

2.1.7.2 ORBİTAL OTOANTİKORLAR

TSHR otoantikorları

Graves hipertiroidisinde otoantikorların TSHR(TRab)'ye arışı olduğu iyi bilinmektedir. Graves hipertiroidisi ile oftalmopati arasında klinik ve zamansal olarak yakın bir ilişki olduğu için, GO patogenezinde orbitada TSHR'ye karşı oluşan TRab'ın temel sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Dolaşımdaki TRab miktarı arttıkça oftalmopati oluşumunun daha fazla olduğu görülmüş ve hastalığın klinik aktivitesinin bu otoantikorun serum düzeyleriyle ilişkili olduğu görülmüştür[55].

Hastalık patogenezinde TRab ilişkisi olmasının bir diğer gerekliliği, orbital dokudan TSHR salınımı olmasıdır. Son çalışmalarda hem normal orbital yağ dokuda hem de GO hastalarının orbital yağ dokularında TSHR mRNA ve proteini gösterilmiştir[56-58]. Ayrıca normal bireylerle karşılaştırıldığında GO hastalarının orbital yağ dokusunda daha fazla TSHR salınımı olduğu gösterilmiştir[59]. Bu hipoteze bir diğer destek de, orbital dekompresyon sırasında alınan dokularda TSHR mRNA düzeyi ölçülmüş ve klinik aktivite skoruyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir[60].

In vitro çalışmalarda preadiposit fibroblastların matür adipositlere dönüşmesi sağlanmış ve TSHR salınımında artış olduğu görülmüştür. Kültürlerde adipojenik PPAR- γ agonistlerin varlığında, TSHR mRNA düzeyinde yaklaşık 10 katlık artış olduğu gösterilmiştir[48, 61]. GO hastalarından alınan orbital yağ doku örneklerinde; normal orbital yağ dokuya göre daha fazla gen ekspresyonu olduğu görülmüş bu da GO hastalarında

orbital adipogenezisin arttığını göstermiştir[62]. Bunun direk olarak TRab tarafından mı olduğu hala araştırılmaktadır.

Gen çalışmalarında da oftalmopati hastalarının orbital dokusuyla, normal orbital doku karşılaştırıldığında daha fazla adiposit ilişkili gen olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmalarda Wingless type (Wnt) sinyalini bloke eden secreted frizzled-related protein-1(sFRP-1) salınımında artış olduğu görülmüştür[63]. Aktif Wnt sinyali adipogenezisi inhibe etmektedir, GO hastalarının orbitasındaki sFRP-1 bu sinyali inhibe edip adipogenezis stimülasyonuna neden olabilmektedir.

IGF-1 reseptör otoantikoları

Son çalışmalarda IGF-1 reseptör(IGF-1R)'ün bir diğer önemli otoantijen olduğunu göstermektedir. Kanıt olarak, insan orbital fibroblastlarında yüksek afiniteli IGF-1 bağlanma bölgeleri olduğu ve Graves hastalarının serumlarındaki IgG'nin bu bölgelerle etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir[64]. Bu etki normal hastaların serumlarındaki IgG ile saptanmamıştır. Graves hastalarındaki IgG orbital fibroblastlardan IL-16 ve RANTES gibi kemokin salınımına neden olmakta ve bu da sonuç olarak hyaluronik asit üretiminde artışa neden olmaktadır[33, 65]. Bu etkilerin IGF-1R aracılı olduğu ve GO patogenezinde muhtemel rol oynadığı düşünülmektedir[64, 65].

2.1.8 TIROID OFTALMOPATININ SINIFLANDIRILMASI

İlk düzenli ve etkin değerlendirmenin yapıldığı sınıflandırma Dr. Werner tarafından tanımlanan NOSPECS sınıflamasıdır[66].

NOSPECS Sınıflaması

- 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)
- (N) 0 : Belirti bulgu yok
- (O) 1 : Sadece kapak retraksiyonu veya proptozis
- (S) 2 : Yumuşak doku tutulumu (lakrimasyon, batma, rahatsızlık, fotofobi)
 - 0. Yok
 - 1. Minimal (konjonktiva - kapak ödemi, konjonktival injeksiyon, kapak dolgunluğu, lakrimal bez - alt rektus dolgunluğu)
 - 2. Orta (kemozis, lagofthalmus, kapak dolgunluğu)
 - 3. Belirgin
- (P) 3 : Proptozis
 - 0. Yok (23mm den az)
 - 1. Minimal (23-24mm)
 - 2. Orta (24-27mm)
 - 3. Belirgin (28mm veya fazla)
- (E) 4 : Ekstraoküler kas tutulumu
 - 0. Diplopi yok
 - 1. Minimal (uç bakışlarda)
 - 2. Orta (belirli pozisyon fiksasyonu olmaksızın kısıtlanma)
 - 3. Belirgin (glob fiksasyonu)
- (C) 5 : Kornea tutulumu
 - 0. Yok
 - 1. Noktalanma
 - 2. Ülserasyon
 - 3. Nekroz, perforasyon
- (S) 6 : Görme kaybı
 - 0. Yok
 - 1. Minimal (GA defekti, Görme: 20/20 - 20/60)
 - 2. Orta (GA defekti, Görme: 20/70 - 20/200)
 - 3. Belirgin (KÖrlük, Görme: 20/200 den az - absolu)

TABLO. 1 EUGOGO Sınıflandırılması

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

2003 yılında ‘European Group on Graves Ophthalmology’ (EUGOGO) tarafından yapılan bir diğer sınıflandırma yöntemindeyse hastalar hafif, orta-ciddi ve çok ciddi olmak üzere ayrılmıştır[67].

1989 yılında Mourit immünsüpresif tedaviye yanıt verebilmesi muhtemel hastalar için Klinik Aktivite Skorlamasını(CAS) tanımlamıştır[67]. Orjinal skorlamada 10 kriter bulunurken daha sonraları kriter sayısı 7 olmuştur[68].

Toplam skor 3 ve üzerindeyse hastalığın aktif olduğunu göstermektedir.

TABLO . 2 KLİNİK AKTİVİTE SKORLAMASI(CAS)

1. Glob üzerinde ve ya arkasında ağrı, baskı hissi
2. Aşağı, yukarı ve yan bakışlarda ağrı
3. Kapak ödemi
4. Kapak hiperemisi
5. Konjonktival enjeksiyon
6. Kemozis
7. Karüncül ödemi

İnflamasyon bölgesine göre tiroid oftalmopati iki gruba ayrılabilir[69]. Orbita yağ ve bağ dokunun tutulumuyla giden Tip 1 ve ekstraokuler kas tutulumu olan Tip 2 olarak adlandırılmaktadır. Tip 2 hastalıkta diplopi, kapak retraksiyonu ve optik nöropati daha sık görülür ve seyri daha kötüdür.

2.1.9 TİROİD OFTALMOPATİ TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Klinik olarak tanı alabilen tiroid oftalmopatide tedavi takibi ve orbital dokuların incelenmesinde görüntüleme yöntemleri önemli bir yer bulmaktadır. Orbital apeks görüntülemesinde daha ayrıntılı bilgi veren BT tercih edilmektedir. Fakat MRG'nin yumuşak doku görüntüleme etki daha fazla olduğu için tedavi takibinde daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca radyasyon dozunun olamıyışı bir diğer önemli avantajıdır. Fakat BT'ye göre maliyetinin yüksek olması ve orbital kemik değişikliklerini görüntüleme zayıflığı dezavantajlarındandır.

Tiroid oftalmopati hastalarındaki proptozisten sorumlu bi faktörde superior oftalmik venin dilatasyonudur. bu nedenle renkli doppler USG ile ve BT ile superior oftalmik venin incelenmesi önerilmektedir[70].

Aktif orbital inflamasyonun varlığını göstermede Tc-99m insan immünglobulini ile yapılan BT görüntülemeleri de tanı da yardımcı olmaktadır[71].

BT ile orbital yağ dokusu,ekstraokuler kaslar ve kemik orbita net bir şekilde değrlendirilmektedir. Ayrıca optik sinir ve paranasal sinüslerin değerlendirilmesinde de yardımcı olmaktadır. Tiroid oftalmopati hastalarının BT görüntülemelerinde; ekstraokuler kaslarda kalınlaşma, orbital yap dokuda artış ve orbital apekte optik sinir sıkışıklığı görülebilmektedir[72]. Bu nedenlerden dolayı, orbita dekompresyon cerrahisi öncesi tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Dekompresyon yapılan alanın yerini ve genişliğini göstermede etkin bir yöntemdir.

Intravenöz pulse metilprednizolon tedaviye yanıtın değerlendirilemsinde ve orbital radyoterapinin kaslar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde MRG daha etkili bulunmuştur[73, 74]

2.1.10 TİROİD OFTALMOPATİDE TEDAVİ

2.1.10.1 TİROİD FONKSİYONLARININ DÜZELTİLMESİ

Hastalarda klinik olarak bakıldığında %90'ında hipertiroidi, %3'ünde hashimoto tiroiditi, %6'sında ötiroidi ve %1'inde hipotiroidi bulunmuştur. Çoğu hastada hipertiroidi teşhisi sonrasındaki ilk 18 ay içinde tiroid oftalmopati gelişir. Bazı vakalarda ise oftalmopati, tiroid disfonksiyonu teşhisi öncesindeki birkaç yıl içinde veya yıllar sonrasında meydana gelebilir. Oftalmopati teşhisi sonrası dönemde tiroid hastalığının belirginleşmesi ilk yılda %25 ve 5 yıl içinde %50'dir [75].

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm olabildiğince hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Tiroid disfonksiyonunun oftalmopati üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat tiroid disfonksiyonun düzeltilmesinin oftalmopati üzerine olumlu sonuçları olduğu düşünülmektedir. Spontan veya tedavi sonrası hipotiroidi, semptomlarda kötüleşmeye katkıda bulunduğu için hızlıca düzeltilmelidir[76]. Graves hastalığıyla gelişen oftalmik bulguların tedavi tiplerinin etkisi hala tartışmalıdır. Amerika'da tiroid uzmanları tarafından, erişkinlerde tedavide ilk seçenek olarak İodine-131 terapisi kullanılmaktayken Avrupa'da ilk seçenek antitiroid tedavidir ve rekürrenslerde radyoaktif iodine tedavisi kullanılmaktadır[77].

Genellikle genç yaş grubunda hipertiroidinin tedavisinde ilk seçenek antitiroid ilaç tedavisidir ve radyoaktif iyot yada tiroidektomi ile kesin tedavisi ertelenir[78].

Tiroidektomi ve antitiroid tedavi, Graves oftalmopatiye özgü tedavi yöntemleri değildir. Ayrıca radyoaktif iyot tedavinin bazı Graves oftalmopati hastalarında progresyona neden olduğu gösterilmiştir. Bunu önlemek için hastalara uzun dönem kortizon tedavisi verilmesi önerilmektedir [22, 79]

Tiroidektominin, oftalmopatinin düzelmesinde veya önlenmesinde üstünlüğünü gösterir bir bulgu yoktur. Bir çalışmada, Graves hastalığı olan kişilerin ötiroid hale getirildikten sonra tiroidektomiden yarar sağlayabilecekleri bildirilmiştir[80]. Tiroidektominin ardından hemen oral levotiroksin tedavisi başlanarak hipotiroidi gelişmesi önlenebilir. Ayrıca Graves oftalmopatili hastalarda tiroidektomi sonrası glukokortikoid profilaksisine ihtiyaç duyulmamaktadır[3].

2.1.10.2 TİROİD OFTALMOPATİDE MEDİKAL TEDAVİ

Semptomatik tedaviyle Hafif-orta dereceli inflamatuvar semptomlu Graves oftalmopatili hastaların %74'ünde bulgulara gerileme sağlanmıştır. Bu tedaviler arasında; sigaranın kesilmesi, tiroid fonksiyonlarının düzeltilmesi, baş yüksekte yatma, suni gözyaşları, koruyucu güneş gözlükleri, geceleri kapakları bantlama, prizmatik gözlük, düşük tuzlu diyet ve diüretikler gibi belirti ve semptomları azaltan seçenekler mevcuttur[81]. İnaktif hafif graves oftalmopatili hastalarda, proptozis, kapak ödemi, kapak retraksiyonu ve diplopiyi azaltmak için kozmetik-rehabilitatif cerrahi yapılabilir [82, 83]

Şiddetli vakalarda kemozis ve sulanma artar , proptozis belirginleşir ve diplopi meydana gelebilir. Korneanın açıkta kalmasına bağlı irritasyon, yanma, kuruma ve ışığa hassasiyet en belirgin problemlerdir. Görmede azalma ve bulanık görme oftalmoplejiyle bağlantılı olarak görülebilir. Görme keskinliğinde azalma, optik nöropatiyle ilişkili olabilir, acil medikal veya cerrahi müdahaleyi gerektirir. Birkaç tedavinin kombinasyonu ciddi vakalarda uygulanabilmektedir. Bir çalışmada , proptozis ve diplopi olgularının %77'sinde steroid tedavisi yalnız başına veya diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılmıştır. Hastaların %5'inde yalnızca radyoterapi, %18 hastada radyoterapinin steroidle kombine olarak kullanılmış olduğu tespit edilmiştir [84].

Oral Steroid Tedavisi

Tiroid oftalmopatide akut ve konjestif fazda ilk düşünölen tedavi seçeneği steroidlerdir [85]. Steroidler orbital fibroblastları etkileyerek direkt immönomodölatövar ve antiinflamatuvar etki ile bu hücrelerde GAG sentezini inhibe ederler. Yapılan bir çok çalışmada yeni tedavi yöntemleri ile karşılaştırmada altın standart tedavi yöntmi olarak kullanılmaktadır.

Klinikte pratik kullanımda, genellikle 2-4 hafta için günlük 60-80 mg, daha sonra 2 hafta 40 mg, 4 hafta 30 mg ve 4 hafta 20 mg prednizolon kullanılır. Sonrasında haftada 10 mg'dan 2,5 mg'a doğru giderek azaltılır. Oral steroidlerin etkinliği çeşitli randomize klinik çalışmalar ile gösterilmiş ve %56 başarı oranı saptanmıştır [76]. Tedavi süresi 4-8 ay arasında sınırlandırılmalıdır.

Steroid tedavinin, konjestif bulgular ve görme keskinliği (optik nöropati vakalarında) üzerine etkileri olumludur. Optik nöropati acil müdahale gerektirdiği için bu hastalar sıkı takip edilmeli ve şikayet halinde kliniğe hızlı başvurması gerektiği hastalara anlatılmalıdır.

İntravenöz Metilprednizolon

Pek çok klinik çalışmada 4,2-12 gr kümölatif dozda intravenöz metilprednizolonun oral steroidlere üstönlüğu gösterilmiştir[86, 87].yapılan bir çalışmada intravenöz tedavinin oral tedaviye göre başarı oranı %79 olarak bildirilmiştir[76]. Metilprednizolonun İlk 6 hafta boyunca haftada bir 500 mg, sonraki 6 hafta boyunca haftada bir 250 mg şeklinde uygulanmasının güvenilir ve etkin olduğu düşünölmektedir [88]. Her seansda verilen toplam dozaj 8 gramdan fazla olmamalı ve tiroide bağlı optik nöropati bulguları gerilerse tedavi dozajı azaltılmalıdır[3].

Tiroid hastalığına bağlı optik nöropatili hastalarada ilk tedavi seçeneği steroidler olmalıdır. Tedavi protokolleri klinikler arası farklılıklar göstermektedir. 3 gün ardışık olarak 1gr intravenöz metilprednizolon verilmesi en yaygın kullanılan protokoldür. Tedaviye yanıt alınması halinde intravenöz yada oral steroide devam edilir [82].

2.1.10.3 TİROİD OFTALMOPATİDE ORBİTAL RADYOTERAPİ

Yapılan bir çalışmada radyoterapi sonrasında fibroblast gen onarımı için gerekli ortalama letal dozun 5 GY olduğu gösterilmiştir[89]. Radyoterapinin apoptozu indükleyerek veya lenfositler, makrofajlar ve orbita fibroblastlarının işlevlerini bozarak tedavide etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca radyoterapi, inflamatuvar ağrı ve ödem ile ilişkili olan nitrik oksit yoluna da müdahale ederek genel inflamasyonu baskılamaktadır[90]. Randomize klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %44'ünün tedaviye olumlu yanıt verdiği rapor edilmiştir[82]. Orbital radyoterapi için önerilen protokol, 20 Gy kümülatif dozun 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde verilmesi şeklindedir. Yapılan çalışmalarda, orbital radyoterapinin oral steroidle kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir[91]. Orbital radyoterapi de katarakt olasılığı kümülatif dozun azaltılmasıyla daha az rastlanan bir komplikasyondur. Nadir görülen bir diğer komplikasyonda radyasyon retinopatisidir. 35 yaş altı hastalarda uzun dönemde kanser gelişimi nedeniyle ve diyabetik retinopati olan hastalarda retinopatiji arttırıcı etkisi olduğu için kullanımı önerilmemektedir[92].

2.1.11 TİROİD OFTALMOPATİDE CERRAHİ TEDAVİ

Tiroid oftalmopati hastalarında tam ve etkili iyileşme kimi zaman tekrarlayan cerrahi müdahalelere gereksinim duyar.hastalık stabilleşene ve inflamutavar dönem düzeline kadara elektif cerrahi geciktirmelidir. Ayrıca cerrahi öncesi metabolik durum da kontrol altına alınmalıdır. Göz kapağı bulguları ve göz hareketlerindeki bulgular en az 6 ay stabilleşene kadar cerrahi için beklenmelidir. Radyoterapiye ve steroid tedavisine dirençli ilerleyici optik nöropati veya ciddi keratopati gelişen hastalara acil orbital dekompresyon cerrahisi ve acil göz kapağı cerrahisi yapılmalıdır ve stabilizasyon süreci beklenmemelidir. 50 yaş üzerinde cerrahi gereksinim oranı artmaktadır. Bu durum daha yaşlı hastalarda ciddi oftalmopatinin mevcut olması ile ilişkilidir.

Cerrahi tedavi gereksinimi olduğunda mutlaka belli bir sıralamaya uyulmalıdır. Orbita dekompresyonu endikasyonu varsa diğer cerrahi girişimlerden önce yapılmalıdır. Daha sonra gerekirse şaşılık cerrahisi yapılmalı, en sona da kapak cerrahisi bırakılmalıdır.

2.1.11.1 ORBİTA DEKOMPRESYONU

Orbita dekompresyon cerrahisi ilk olarak 1911 yılında Dollinger[93, 94] tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar birçok farklı teknik ve yaklaşım denenmiştir. Optik sinir sıkışmasının yanında, ekspojur keratopati ve proptozis oluşumu cerrahi endikasyonlardır. Episkleral venöz basınç artışının neden olduğu sekonder glokomda rölatif endikasyonlardır. Orbita BT görüntüleme mutlaka cerrahi öncesi yapılmalı ve orbita ve sinüsler iyi değerlendirilmelidir. Yeni gelişen teknolojiyle, intraoperatif yönlendirme cihazları yardımıyla dekompresyon alanları minimize edilmektedir.

Günümüzde tercih edilen cerrahi yöntemde kemik ve yağ dekompresyonu kombine olarak yapılmaktadır. Cerrahin tecrübesi ve tercihi, orbita anatomisindeki değişiklikler, hastanın beklentileri ve tedaviye bakışı cerrahi yöntemin seçimi üzerinde önemli rol oynamaktadır. En sık iç, dış orbita duvarları ile orbita tabanı açılırken üst duvarda intrakraniyal komplikasyon oranı fazla olduğu için bu bölge tercih edilmemektedir. Günümüzde küçük kesiler ve minimal invaziv cerrahi tercih edilmektedir. Bu nedenle kesiler koronal, üst deri kıvrımı, lateral kantus, alt forniks, subsiliyer, doğrudan alt kapak üzerinden, transkarünküler ve transnazal yapılabilmektedir[95-97]

Inferomedial veya medial dekompresyon (endoskopik veya direkt) kompresyona bağlı optik nöropati varlığında tercih edilmelidir. Bu ayarlama yeterli posterior kemik alımı önemlidir. Mourits ve arkadaşları[98] inferomedial transkutanöz, inferomedial plus lateral veya koronal 3 duvar yaklaşımının % 61-70 oranında optik nöropatiyi düzelttiğini göstermişlerdir. Garrity ve arkadaşları[99] 428 ciddi Graves oftalmopati hastada transantral orbital dekompresyon uygulamışlardır. Hastaların % 89'unda görme keskinliğinde iyileşme görülmüş, % 91'inde görme alanındaki skotomlar gerilemiş, papilödem ve keratit olgularında % 92-94 oranında gerileme tespit edilmiştir.

2.1.11.2 ŞAŞILIK CERRAHİSİ

Graves hastalarında inferior ve medial rektus kontraksiyonu nedeniyle sıklıkla hipotropya ve ezotropya görülmektedir. Prizmatik camlarla semptomlarda düzelme görülebilmektedir. Cerrahi düzeltme daha ciddi olgularda gerekmektedir. Botulinum toksininin bazı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir[100]. Göz hareketleri için en az 6 ay stabilizasyon süresi beklenmeli, stabilizasyon sonrası şaşılık cerrahisi tercih edilmelidir.

Coats ve arkadaşları[101], 8 aktif oftalmopatisi ve ciddi restriktif şaşılığı olan hastaya erken cerrahi uygulamış ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Orbita alt ve iç duvarına dekompresyon yapılan hastalarda hipotrophia ve ezotrophia görülmesi olağandır. Eğer kas hareketleri ve fonksiyonlarında kayıp varsa geri dönüş olamayabilir[102]. Şaşılık cerrahisindeki primer amaç primer pozisyonda binoküler görme ve yakın okumada düzelmedir[103].

Fibrosis ve buna bağlı kontraktür olan graves oftalmopatisi hastalarda rezeksiyon önerilmemektedir. Restriktif durumlarda mümkünse kaslara geriletme önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada sabit sütünlerle düzeltilen şaşılığın %89 oranında etkili olduğu gösterilmiştir[104]. Ayralanabilir sütünlerin kullanıldığı bir çalışmada da %85 oranında başarı olduğu savunulmuştur[105].

2.1.11.3 KAPAK CERRAHİSİ

Tiroid oftalmopatinin en sık bulgusu kapak retraksiyonudur. Hastalardaki estetik görünüş bozukluğunun yanısıra korneanın açıkta kalmasına bağlı olarak batma ve yabancı cisim hissi meydana gelmektedir. İnférieur rektusun fibrozisine bağlı meydana gelen yalancı kapak retraksiyonundan; müller ve ya levator kasının fibrozisine bağlı gelişen gerçek üst kapak retraksiyonu ayırtedilmelidir[106]. İnférieur rektus kasının geriletilmesiyle yalancı retraksiyon düzelebilmektedir. Hastalarda 1 mm üzerinde retraksiyon ve kapak açıklığı varsa cerrahi önerilmektedir. Eđer inferior rektus kası geriletildikten sonra retraksiyon ortaya çıkarsa alt kapağa uzatılma yapılması önerilir. Hastalarda alt kapak retraksiyonu ve proptozis mevcutsa öncelikle dekompresyon cerrahisi yapılması önerilmektedir. Subkutan yağ dokuda ve preaponevrotik yağ dokuda artış nedeniyle kapak cerrahisi önerilebilmektedir[82].

Kapak cerrahisi önerilen hastalarda da diğer cerrahilerde olduğu gibi aktif fazın geçmesi beklenmelidir. Fakat ciddi kornea ülseri varlığında beklenmeden cerrahi yapılmalıdır.

Kapak cerrahisi yapılırken özellikle üst kapak düzeltimesinde hastanın kooperasyonu ve uyumu gerektiği için genelde lokal anestezi tercih edilmektedir. Hasta uyumu kötü ise veya belirgin fibrosis mevcut ise, spacer kullanılabilir. İmplantın vertikal yüksekliği ölçülen göz kapağı retraksiyonunun yaklaşık iki katı ya da ondan 2 mm fazla olmalıdır[107]. Cerrahi düzeltmede başarı için; üst korneanın 2mm örtülmesi, kapak

kenarının kontürünün düzelmesi, kapak kıvrım çizgisi 7-10mm arasında olması ve kapakların simetrik olması gerekmektedir. Bu cerrahilerde başarı oranı genelde %70-80 arası değişmektedir.

2.1.12 TİROİD OFTALMOPATİ TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

GO hastaları için geçerli olan mevcut tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Genellikle hastalarda spontan düzelme beklenirken ılımlı düzeyde yarar sağlanmaktadır. Orbital dekompresyon cerrahisinin ağır hastalıkta faydalı olduğu gösterilmiştir[108], fakat medikal tedavinin amacı cerrahi gerekliliğin önlenmesidir. GO patogenezinin anlaşılmasındaki son gelişmeler sayesinde, yeni tedavi yaklaşımları için birçok hedef bulunmuştur. Daha önce de bahsedildiği gibi, GO gelişiminde B hücrelerin ürettiği otoantikorlar ve aktive T hücrelerin saldırdığı proinflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle, B ve T hücrelerinin aktiviteun, başlangıç evrelerindeki müdahelenin, terapötik etkisi olabileceği bildirilmiştir[109].

GO patogenezinde TSHR ve IGF-1R otoantikorlarının etkilenmesindeki kanıtların artışı nedeniyle, rituksimabın faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu anti-B hücre monoklonal antikor CD20 antijenini hedef almakta ve bu etki B hücre matürasyonunun erken dönemlerinde inhibisyona neden olmaktadır[11]. Sistemik lupus eritematozusun ve romatoid artrit tedavisinde rituksimab kullanımıyla, aktif hastalıkta düzelme ve serum aktivite markerlarında azalma olduğu saptanmıştır[110, 111]. Bu ilaın GO'da kullanımıyla ilgili randomize çalışmalar halen sürmektedir[112, 113]

GO gelişiminde proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin rolünün olması nedeniyle tedavide monoklonal antikor kullanımı umut vaat etmektedir. Özellikle TNF- α (infliksimab, adalimumab, etanersept) ve ya IL-1 reseptör(anakinra)'leri teorik olarak etkili bir seçenek olarak görülmektedir.

GO tedavisinde bir diğere seçenekte orbital preadipositlere, adipojenesis erken döneminde müdahale ederek, orbitadaki yağ dokusu artışına engel olmaktır. PPAR- γ ligasyonu adipojenesis başlangıcında önemli rol oynamaktadır ve PPAR- γ agonistlerinin orbital preadiposit kültürlerinde, adipojenesis ve TSHR salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir[114]. Bu nedenle PPAR- γ ligasyonunu bloke eden ajanlar GO tedavisinde faydalı olabilir.

Bu ilaçların etkinliğinin anlaşılabilmesi için randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca GO patogenezinin anlaşılmasındaki gelişmeler sayesinde yeni tedavi seçenekleri ön plana çıkacaktır.

3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Retinanın yüksek çözünürlüklü, kesitsel, niceliksel imajının elde edildiği bir tanı yöntemidir. Girişimsel değildir, temassız olup kızıl-ötesine yakın ışık kullanılır. 1991 yılında Fujimoto, Huang ve arkadaşları[115] tarafından Massachusetts Institute of Technology'de geliştirilen OCT sistemini, 1995 yılında Schuman ve arkadaşları[116] glokomun tanısı için de kullanılabileceğini göstermişlerdir. İlk çalışmalar ve bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu retina ve makula hastalıklarına yöneliktir.

3.1 ÇALIŞMA PRENSİBİ

Dokuların morfolojik özelliklerinden ziyade optik özelliklerini incelemektedir. Prensip olarak B-tarayıcı USG'ye benzer, fakat ses yerine ışık kullanılmaktadır. Çözünürlük kalitesi cihazdan cihaza değişmekle birlikte ortalama olarak 150 mikrona 8 mikron düzeyindedir. Düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansması ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır. Bir referans, bir de yansıyan ışık ölçülür ve karşılaştırılır. Ölçüm ışını göze gönderildikten sonra farklı kırma gücü olan dokulardan farklı yanıtlar gelir. Derinlik ölçümlerinde yan taramalar ile kombine edilir ve taranan bölgenin iki boyutlu haritaları elde edilir. Haritalar çizilirken yapay renkler kullanılır. Yüksek yansıma beyaz veya kırmızı ile, düşük yansıma mavi veya siyah ile gösterilir. Çok yüksek aksiyal çözünürlüğü olması nedeniyle 10 mikronluk farkları bile ayırt edebilir.

Retina sinir lifi (RSL) kalınlığını tarayıcı laser interferometriye dayanarak ölçer. Gözden gelen ışığın zamansal gecikmesinin ölçümünün, aynadan gelen ışığın yansıma zamanıyla karşılaştırılmasına interferometri denir. Bu işlemi yapan alete de interferometre denir. OCT'de çözünürlük o andaki ışık kaynağı koherens mesafesine bağlıdır. Sistemde non pulse ışık ve kısa koherens mesafesi kullanılır. Düşük koherens ışık, yüksek çözünürlük sağlamaktadır.

RSL, alt retina katmanlarına göre yüksek yansıma gösterir. Lineer taramayla optik disk bölgesinin kesit görüntüsünü verebilir, böylece optik çukurun derinliği ve duvarının eğimi ölçülebilir.

OCT'nin glokom araştırması için kullanılan programında, diske merkezinden 3.4 mm çevresine kadar peripapiller sirküler bölge incelenir. Her biri 3.6 dereceyi tarayan 100 S-tarayıcı ile bu işlem yapılır. Program RSL 'i çevresinden kenar tanımlayıcı algoritma ile ayırt eder. Diski 12 bölgeye tarayarak karşılaştırmalı değerler verir. Üst, alt, nasal ve temporal kadran ortalama RSL kalınlık değerleri görülebilir.

Yüksek tekrarlanabilirlik ve perimetrik datalarla arasında mükemmel uyum bulunduğu belirtilmiştir.

OCT, basitçe fiberoptik ve slit-lamp biomikroskop birleşimi bir sistemdir. Yüksek aydınlıkta diode ışık kaynağı mevcuttur (830nm). Bu ışık bilgisayar tarafından kontrol edilir ve +78 dioptrilik toplayıcı lens içinden geçirilir. Böylece OCT probu ile uyumlu fundus lokalizasyonundaki alan infrared sensitiv video-kamera ile görünür hale getirir. Seçilen lokalizasyonlarda ve açılarda sirküler ve radial olarak gerçek-zamanlı tomografi monitörde gösterilir. Fotosensitif dedektörde optik yansıtıcılık mesafesine karşılık interferans sinyali oluşturulur. Bu esnada referans ayna hızlı bir şekilde değişik pozisyonlarda yer alır. Retinayı geçen ve yansıyan tarayıcı A-modu oluşturulur. 100 adet A-mod 1 saniyenin altında bir zamanda elde edilir, A-mod görüntüler birleştirilerek B-mod görüntü elde edilir. Elde edilen görüntüler renklendirilir. Relatif olarak reflektivitesi yüksek alanlar beyaz-kırmızı, reflektivitesi düşük alanlar mavi-siyah olarak kayıt edilir. Daha sonra data bankasında aksiyel göz hareketleri ile oluşan artefaktler ortadan kaldırılır. Retina sınırlarında yansıtıcılık değişiklikleri ile elde edilen verilerle, retinal kalınlık ölçülür. Retinal kalınlık, retinal sınırlar içindeki pixel sayısından yararlanılarak ölçülür.

OCT Michelson interferometri prensibine dayanır. Düşük koheranslı infrared ışık fiberoptik yardımıyla ışık ayırıcı bir sisteme taşınır ve gözün optik ortamına gönderilir. Buradan retinaya düşen ve yansıyan ışın yine referans aynası tarafından toplanır. Işın ayırıcı ile referans aynanın uzaklığı sürekli değişir. Işık kaynağı ile retina dokusunun mesafesi, ışık kaynağı ile referans aynanın arasındaki mesafeye eşit olunca retina dokusundan ve referans aynadan yansıyan ışık bir girişim paterni gösterir. Bu patern alet tarafından algılanır ve sinyal haline dönüştürülür. Bu sinyal A-tarayıcı ultrasonografiye analog bir sinyaldir. Bu bilgiler retinanın yüzeyel ve kesit topografisinin kantitatif retina kalınlığı olarak elde edilir. Bir çeşit invivo histolojik görüntüleme sağlanmış olur.

Görüntünün çözünürlüğü bazı faktörlere bağlıdır. Rezolüsyon z ekseninde (aksiyal) ve x-y ekseninde (transvers) değerlendirilir. Aksiyal çözünürlük başlangıç ışığın dalga boyu ve dalga genişliğine bağlıdır. Dalga boyu kısaldıka su içeren dokular (kornea ve vitreus) tarafından yeterince absorbe edilemez. Bu ışığın retinaya daha iyi ulaşmasını sağlar. Dalga boyunun genişliğinin dar olması daha küçük bir alanın incelenebilmesini sağlar (OCT 3). İdeal çözünürlüğün sağlanması örnek ve referansların dengeli olmasına bağlıdır. Henüz satışta olmayan aletler bunu sağlamaya yöneliktir.

Transvers çözünürlük temelde dalga boyundan bağımsızdır. Pupilla açıklığından etkilenir. Yeni modeller daha kısa sürede daha fazla alanı tarayabilecek dolayısıyla daha yüksek transvers çözünürlük sağlayabilecek şekilde tasarlanmaktadır.

Retina, makula hastalıkları ve glokomun tanısı amacıyla kullanılır. Hedef alınan bölgedeki retina kalınlığı, RSL kalınlığı ve RSL defektlerinin varlığı, optik disk başındaki glokomatöz değişiklikler saptanabilir.

OCT yüksek çözünürlüklü ölçümler sağlar. Kullanıcı optik disk çevresine halka şeklinde veya çizgisel bir yol çizer ve 100 aksiyal reflektans tarama profili elde edilir. Bu taramadan elde edilen bilgilerle gerçek zamanlı 2 boyutlu tomografik görüntü inşa edilir. İlk yansıma ölçümü vitreus-iç limitan membran için yapılır. Yüksek yansıma arka yüzeyi ise retina pigment epiteliyle fotoreseptör yüzeyi içindir. İki ölçüm arasındaki fark RSL arka sınırı olarak kabul edilir ve tüm ölçümler buna oranla hesaplanır.

Fiyatı, arka subkapsüler veya nükleer katarakta performansının düşük olması dezavantajlarıdır.

Hızlı olması, tekrarlanabilir olması ve yüksek çözünürlüklü olması avantajları arasındadır.

3.2 KOROID

Koroid, dış retina katmanlarını besleyen vasküler bir yapıdır. İçeriğine baktığımızda vasküler olmayan düz kaslar, geniş membranlı lakünler, intrensek koroidal nöronlar ve fibroblastlar mevcuttur.

Koroid, dış retinayı beslemenin yanında; termoregülasyon, büyümü faktörleri sentezi, koroidal kalınlık değişimi ile retina pozisyonunun düzenlenmesi gibi görevleri de mevcuttur.

Uveanın göz arkasındaki kısmı olan koroid, ön beyini çevreleyen ve ilerde gözü oluşturacak olan veziküllerin etrafındaki mezenşimden köken alır. Yapısal olarak bakıldığında, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immünkompetan hücreler ve destek kollajen-elastik bağ dokuyu içerir.

Optik sinir kenarından pars planaya kadar uzanım gösterir ve önde silier cisim olarak devam eder. Koroidin en iç tabakası bruch membranı olarak bilinmektedir ve en dış kısmında suprakoroidal boşluk bulunmaktadır.

Histolojik olarak bakıldığında; Bruch's membranı, koroyokapillaris, iki vasküler tabaka ve suprakoroidi içermektedir. Ekstravasküler alandaki stromada, kollajen ve elastik fibriller, fibroblastlar, non-vasküler düz kas hücreleri[117] ve melanositler bulunmaktadır. Bu bölüm koroidin en kalın kısmını oluşturmaktadır. Suprakoroid alanın en dış tabakasını oluşturan lamina fuscada fibroblast benzeri hücreler ve melanositler bulunmaktadır. Ayrıca suprakoroidal alanda da kollajen fibriller, fibroblastlar ve melanositler mevcuttur.

3.2.1 KOROID KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

USG ya da indosiyenin yeşili anjiografi gibi geleneksel yöntemlerle koroid kalınlığı ölçümü yapmak hayli zordur[118, 119].

OCT'deki son gelişmelerle özellikle EDI(enhanced depth imaging) görüntülemeler sayesinde koroidin özellikleri daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Retina pigment epitelinden kaynaklanan saçılmalar nedeniyle, koroidin dış katmanı standart OCT ile net olarak değerlendirilememektedir. Fakat EDI görüntülemelerle yapılan yüksek çözünürlüklü ölçümler sayesinde görüntü kalitesi artmıştır[120].

Koroid kalınlığı fovea altı bölgeden, iç sklera ve RPE arası bölüm manuel olarak çizilerek ölçülmektedir. Normal olgularda koroid kalınlığı ölçümleri güvenilir ve tekrarlanabilir[121, 122]. Bir çalışmada gözlemciler arası farkın $3.14 \pm 13.1 \mu\text{m}$ olarak gösterilmiştir[123].

3.3 OPTİK DİSK VE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI

Optik sinir başı yaklaşık 1 mm uzunlukta ve 1.5 mm çaptadır ve vertikal olarak daha geniştir[124]. Optik disk çapı bruch membranı düzeyindeki koryoskleral kanalın çapına bağlıdır. Kanal genel olarak koni şeklindedir ve arka tarafta daha geniştir[125]. Bu kanal kısaldıkça cup oranı da azalmaktadır.

Optik sinir başının en yüzeysel tabakası tüm retinadan sinir liflerinin geldiği yüzeysel sinir lifi tabakasıdır. Vitreden, astrositlerin oluşturduğu iç limitan membran sayesinde ayrılmaktadır[125]. Bu dokulara ek olarak çok sayıda kan damarı da içermektedir. Ayrıca prelaminer bölgede glial doku ve bağ dokusu bulunmaktadır[126]. Retrolaminer alanda myelinli hale gelir ve göziçi basıncın yansımaları burada daha az hissedilir.

Retina sinir lifi tabakası

Retinanın en iç kısmında yer alır ve gangliyon hücre aksonları, astrositler, müller hücreleri ve retinal damarları içerir. Akson beslenmesinde görev alan astrositler, kan damarlarıyla bağlantı kurarlar. Ayrıca potasyum geri emilimi sayesinde nöronal iletimi düzenlerler[127]. Lamina kribrozadan geçinceye kadar myelin içermeyen gangliyon hücre aksonları, retinada farklı dağılım sergilerler. Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler horizontal orta hattı geçmez ve birbirlerinden ayrı ilerler. Maküladan çıkan lifler horizontal hatta optik sinire doğru seyrederek papilomaküler demeti oluşturmaktadırlar. Makülanın temporalindeki lifler ise papilomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Bu sebeple “arkuat lifler” olarak adlandırılırlar. Diskin nazalinden gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar[127]. Retina sinir lifi tabakasının kalınlığı peripapiller bölgede farklılık gösterir. İnférieur ve süperior kadranlar daha kalınken, nazal ve temporal kadranlar daha incedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2013-2015 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Nörooftalmoloji polikliniği'ne hipertiroidi nedeniyle başvuran, Tiroid Oftalmopatisi olan hastalar alınmıştır.

Araştırmada, Tiroid oftalmopatisi olan 45 hastanın 90 gözü çalışmaya alındı. Taranan hastaların tümünde primer tanı Graves hipertiroidisiydi. Ötiroid ya da hashimoto tiroiditi olup hipertiroidisi olan hastalara çalışmaya dahil edilmedi. Diyabet ve hipertansiyon haricinde ek sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene; tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri, intraokuler basınç ölçümleri, gözdibi muayeneleri yapıldı. Ayrıca nörooftalmolojik muayenelerinde; göz hareketlerine, çift görme olup olmadığına ve egzoftalmometre derecelerine bakıldı. Görme keskinliği ile peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığı ve koroid kalınlığını etkileyebilecek ek oftalmolojik patolojileri olan hastalar çalışmadan dışlandı. Görme düzeyini etkileyebilecek; korneal opasitesi olan, retinal ve vitroretinal problemi olan, optik diski tutan glokom ve iskemik optik nöropatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Optik koherens tomografi çekimlerine uyumu olmayan; demans yada parkinsonizm gibi tremor bulguları olan hastalar dışlandı.

Hastalardan ayrıntılı öykü alınarak; hastalığın başlangıç zamanı ve göz bulgularının başlangıç zamanı arasındaki süre kaydedildi. Sigara kullanımı ve aile öyküsü yanında hastaya uygulanan tedaviler not edildi. Klinik aktivite skoru derecelendirmesi için kapak ödemi, kemozis, karüncül ödemle kızarıklık, konjonktiva kızarıklığı, kapak kızarıklığı, göz hareketleriyle ağrı ve spontan retroorbital ağrı olup olmadığı not edildi. Hastaların muayene bulguları sonucunda klinik aktivite skorlarına göre aktif olmayan(<3) ve aktif (≥3) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 10 hastada aktivite skoru 3 ve üstüyken 35 hasta 3'ün altındaydı. Klinik olarak aktif tiroid oftalmopatisi olan hastalara OCT çekimleri tedavi öncesinde yapıldı ve daha sonra serviste yatırılarak tedavileri düzenlendi.

Tüm hastalara muayene sonrası optik koherens tomografi cihazı (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Germany) ile çekimler yapıldı.. Hastaların peripapiller sinir lifi tabakası kalınlıkları ve koroid kalınlıkları ölçüldü. RSLK ölçümü 'IR-OCT, Glokom, RSLK' tarama protokolüyle yapıldı. Dairesel B-tarama(3.4 mm çapında, 786 A-tarama) yöntemiyle optik disk başına otomatik yönlendirme yapıldı. Segmentasyon yazılımının otomatik olarak optik

sinir başının algılayamadığı hastalarda manuel olarak optik disk seçildi ve çevrelendi. RSLK içinde kalan retinal damarlar da RSLK'nin parçası olarak kabul edildi. Daha önceki çalışmalara bakılarak peripapiller RSLK kalınlık dağılımının homojen yapılabilmesi için dairesel taramada 32 segment (her biri 11.25 derece) kullanıldı[128]. RSLK kalınlık ölçümleri dört kadranda(üst, alt, nazal, temporal) kaydedildi.

Koroid kalınlığı ölçümleri EDI(enhanced depth imaging) tekniği yardımıyla çekildi[129]. Daha önce yapılan çalışmalarda tanımlanan yöntemler kullanıldı[130]. Her birinde ortalama 100 taramanın olduğu 7-section yöntemiyle 5- × 15- derece dikdörtgen fovea üzerine merkezlendi. Koroid RPE altındaki hiperreflektif alandan sklera iç yüzüne kadar olan bölüm olarak değerlendirildi[130]. Subfoveal alandan foveanın 3 mm uzağındaki temporalinden ve nazalinden koroidal kalınlık ölçümleri yapıldı.

4.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu araştırmanın tüm istatistiksel analizleri “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 15.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yaş, cinsiyet ve görme keskinliklerine bakılarak ki kare testi ile istatistiksel analiz yapılmıştır.

Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin istatistiksel analizinde T-test, ve bağımsız T-test kullanılmıştır. İki grup arasında değerlerin normal dağılımına bakılıp, normal dağılıma uyanlara Paired-Samples T testi uygulanmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar klinik aktivite skorlarına göre gruplandırıldı ve aktif tiroid oftalmopatisi olan 10 hastanın 20 gözü ve aktif tiroid oftalmopatisi olmayan 35 hastanın 70 gözü dahil edildi. Aktif TO'su olan hastaların yaş ortalaması 53.5 ± 15.43 (minimum:29, maksimum:75), inaktif TO'su olan hastaların yaş ortalaması 47 ± 13.12 (minimum:22, maksimum:47) ve saptandı. Her iki grupta da kadın oranı %60'ken erkek oranı %40'dı. Gruplara arasında yaş oranına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine bakıldığında ortalama görme keskinliği inaktif grupta 0.9 ± 0.05 'du, aktif grupta ise 0.93 ± 0.08 ' ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Hipertiroidi tanısı zamanı inaktif grupta ortalama 49.97 ± 107.985 (minimum:1, maksimum: 600) ay iken; aktif grupta $60,10 \pm 53.629$ (minimum: 7, maksimum: 120) aydı. Hipertiroidi tanısı ile göz bulguları arasında geçen süreye bakıldığında inaktif grupta 9.06 ± 13.119 (minimum: 0 maksimum: 3) ayken; aktif grupta 6.60 ± 5.873 (minimum: 2, maksimum: 20) aydı. Sigara içme oranlarına bakıldığında inaktif grupta %54,3 iken aktif grupta bu oran %70 saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm gruplarda sistemik olarak ek hastalık olarak sadece diyabet ve hipertansiyon mevcuttu. Aktif grupta iki hastada hipertansiyon varken, inaktif grupta bir hastada diyabet, dört hastada hipertansiyon ve bir hastada hem hipertansiyon hem diyabet mevcuttu.

Tablo.3 Demografik Bilgiler

	Aktif Tiroid Oftalmopati (35 hasta/70 göz)	İnaktif Tiroid Oftalmopati (10 hasta/20 göz)	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	21(%60)	6 (%60)	>0.05
Erkek	14(%40)	4 (%40)	
Yaş	53.5±15.43	47±13.12	>0.05
Görme Keskinliği (Snellen)	0.9±0.05	0.93±0.08	0.226
Hipertiroidi Tanı Süresi (Ay)	49.97±107.985	60,10±53.629	0.092
Tanı-Göz Bulguları Başlama Süresi (Ay)	9.06±13.119	6.60±5.873	0.0561
Sigara	%54,3	%70	0.375
Ek Hastalık			
DM	1 (%2.9)		0,705
HT	4 (%11,4)	2 (%20)	
DM+HT	1 (%2,9)		

Hastaların klinik aktivite skorlarına bakıldığında; inaktif grupta aktivite skoru 0 olan 14 hasta(%40), 1 olan 12 hasta(% 34,3); aktif grupta ise aktivite skoru 3 olan 1 hasta(% 10), 4 olan 4 hasta(%40), 5 olan 3 hasta(% 30), 6 olan 2 hasta(%20) mevcuttu.

TABLO . 4 Hasta Sayısının Dağılımı

Klinik Aktivite Skoru	Hasta Sayısı	Oran
<u>İNAKTİF</u>	14	40,0
0		
1	12	34,3
2	9	25,7
toplam	35	100,0
<u>AKTİF</u>		
3	1	10,0
4	4	40,0
5	3	30,0
6	2	20,0
toplam	10	100,0

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin primer tanısı Graves hipertirodisiydi ve sistemik hastalık olarak sadece hipertansiyon ya da diyabetleri mevcuttu.

Hastaların subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlıklarına bakıldığında; subfoveal alanda inaktif hastalardaki koroid kalınlığı ortalaması sağ gözde $285\pm53,703$ μm , sol gözde 290 ± 43.741 μm saptandı. Nazaldeki koroid kalınlıklarında bakıldığında sağ gözde $202,90\pm42,911$ μm , sol gözde $190,89\pm30,597$ μm saptandı. Temporaldeki koroid kalınlığı incelendiğinde sağ göz $265,20\pm42,360$ μm , sol göz $263,40\pm41.223$ μm saptanmıştır. Gözler arasındaki koroid kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$). Aktif hastalık grubundaki subfoveal koroid kalınlıklarına bakıldığında sağ gözde 243 ± 39.578 μm , sol gözde $249\pm36,040$ μm bulunmuştur. Temporal koroid kalınlıkları ise sağ gözde $234,10\pm22,467$ μm , sol gözde $228,40\pm19,20$ μm iken nazaldeki koroid kalınlıkları sağ gözde $188,63\pm34,146$ μm , sol gözde $183,40\pm35,368$ μm

saptanmıştır. Gruplar arasındaki koroid kalınlıkları karşılaştırıldığında subfoveal, temporal ve nazaldeki koroid kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,05).

TABLO . 5 Koroid Kalınlıkları

	İNAKTİF HASTA GRUBU	AKTİF HASTA GRUBU	P değeri
Subfoveal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	285±53,703 µm	243±39.578 µm	<0,05
Subfoveal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	290±43.741 µm	249±36,040 µm	<0,05
Temporal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	265,20±42,360 µm	234,10±22,467 µm	<0,05
Temporal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	263,40±41.223 µm	228,40±19,20 µm	<0,05
Nazal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	202,90±42,911 µm	188,63±34,146 µm	<0,05
Nazal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	190,89±30,597 µm	183,40±35,368 µm	<0,05

TABLO . 6 Peripapiller RSLK Kalınlıkları

	İNAKTİF HASTA GRUBU	AKTİF HASTA GRUBU	P değeri
RSLK superior (SAĞ GÖZ)	122,83±4,872 µm	125±4,447 µm	0,213
RSLK superior (SOL GÖZ)	127±7,296 µm	124,70±4,473 µm	0,351
RSLK inferior (SAĞ GÖZ)	130,09±5,736 µm	134,10±6,806 µm	0,68
RSLK inferior (SOL GÖZ)	132,74±9,513 µm	129,60±8,003 µm	0,347
RSLK temporal (SAĞ GÖZ)	66,34±6,825 µm	68,30±8,820 µm	0,458
RSLK temporal (SOL GÖZ)	66,54±6,554 µm	69,40±9,913 µm	0,287
RSLK nazal (SAĞ GÖZ)	73,97±6,410 µm	74,50±6,980 µm	0,823
RSLK nazal (SOL GÖZ)	73,46±8,343 µm	71,70±6,843 µm	0,546

Hastaların optik koherens tomografi ile bakılan peripapiller sinir lifi tabakası kalınlıklarına bakıldığında; inaktif gruptaki üst kadrındaki RSLK kalınlığı sağ gözde 122,83±4,872 µm, sol gözde 127±7,296 µm; alt kadrındaki RSLK kalınlığı sağ gözde 130,09±5,736 µm, sol gözde 132,74±9,513 µm; temporal kadrındaki RSLK kalınlığı sağ gözde 66,34±6,825 µm, sol gözde 66,54±6,554 µm; nazal kadrındaki RSLK kalınlıkları sağ

gözde $73,97 \pm 6,410 \mu\text{m}$, sol gözde $73,46 \pm 8,343 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Gözler arasındaki RSLK kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Aktif hasta grubundaki RSLK kalınlıklarına bakıldığında; üst kadrandaki RSLK kalınlığı sağ gözde $125 \pm 4,447 \mu\text{m}$, sol gözde $124,70 \pm 4,473 \mu\text{m}$; alt kadrandaki RSLK kalınlığı sağ gözde $134,10 \pm 6,806 \mu\text{m}$, sol gözde $129,60 \pm 8,003 \mu\text{m}$; temporal kadrandaki RSLK kalınlığı sağ gözde $68,30 \pm 8,820 \mu\text{m}$, sol gözde $69,40 \pm 9,913 \mu\text{m}$; nazal kadrandaki RSLK kalınlıkları sağ gözde $74,50 \pm 6,980 \mu\text{m}$, sol gözde $71,70 \pm 6,843 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Gözler arasındaki RSLK kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grupları arasındaki RSLK kalınlıklarında üst, alt, nazal ve temporal kadrandaki kalınlık farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı ($p > 0,05$).

Sigara içen hastalarla içmeyen hastalar arasındaki koroid kalınlığı ilişkisine bakıldığında; sigara içen hastaların sağ göz subfoveal koroid kalınlığı $263,92 \pm 47,224 \mu\text{m}$, Sol göz subfoveal koroid kalınlığı $271,04 \pm 41,485 \mu\text{m}$; sağ göz temporal kadran koroid kalınlığı $249,65 \pm 33,608 \mu\text{m}$, sol göz ise $243,46 \pm 36,281 \mu\text{m}$; sağ göz nazal kadran koroid kalınlığı $184,81 \pm 36,048 \mu\text{m}$; sol göz ise $185,31 \pm 33,534 \mu\text{m}$ saptanmıştır. Sigara içmeyen hasta grubunda ise sağ göz subfoveal koroid kalınlığı $292,32 \pm 58,123 \mu\text{m}$, sol göz $294,47 \pm 47,609 \mu\text{m}$; sağ göz temporal kadran koroid kalınlığı $243,46 \pm 36,281 \mu\text{m}$, sol gözde $272,16 \pm 39,988 \mu\text{m}$; sağ göz nazal kadran koroid kalınlığı $201,37 \pm 34,592 \mu\text{m}$, sol gözde $194,58 \pm 29,243 \mu\text{m}$ saptanmıştır. İki grup arasında subfoveal ve nazal kadrarlarda fark saptanmazken sol göz temporal koroid kalınlıklarındaki fark anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

TABLO . 7 Sigara İçme Durumuna Göre Koroid Kalınlıkları

	SİGARA İÇEN HASTALAR	SİGARA İÇMEYEN HASTALAR	P değeri
Subfoveal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	263,92±47,224 µm	292,32±58,123 µm	>0,05
Subfoveal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	271,04±41,485 µm	294,47±47,609 µm	>0,05
Temporal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	249,65±33,608 µm	270,11±47,284 µm	>0,05
Temporal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	243,46±36,281 µm	272,16±39,988 µm	<0,05
Nazal Koroid Kalınlığı (SAĞ GÖZ)	184,81±36,048 µm	201,37±34,592 µm	>0,05
Nazal Koroid Kalınlığı (SOL GÖZ)	185,31±33,534 µm	194,58±29,243 µm	>0,05

Klinik aktivite derecesiyle sigara kullanımı arasındaki orana bakıldığında; klinik aktivite skoru 0 olan 6 hasta, 1 olan 7 hasta, 2 olan 4 hasta, 5 olan 1 hasta, 6 olan 2 hasta vardı. Sigara içen gruptaki ortalama klinik aktivite skoru 2±1,876, sigara içmeyen grupta ise 1,21±1,548 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). Fakat hastaların klinik aktivite skoru arttıkça sigara içme oranının arttığı görüldü.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Graves oftalmopati, patogeneğinde orbital fibroblastlar, immün hücreler, sitokinler, otoantikörler, genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu, genişlemiş ekstra oküler kaslar ve artmış orbital yağ dokusuyla karakterize bir hastalıktır[11, 130, 131]. Hastalığın başlamasına neden olan faktör tam olarak bilinmese de, son yıllardaki gelişmeler sayesinde hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında ilerlemeler kaydedilmiştir. Son zamanlardaki çalışmalar sayesinde, orbital fibroblast uyarımının hastalığın merkezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcında ve inflamatuvar cevabın devamında bu hücreler ana rolü üstlenmektedir. Orbital dokunun genişlemesinde, adiposit ve myofibroblast profilerasyonu ve farklılaşmasında, artmış ekstrasellüler matriks oluşumunda temel hücre orbital fibroblastlardır.

Hastalığın tanısında; göz kapağı retraksiyonu, egzoftalmi, optik disk fonksiyon bozukluğu, restriktif myopati gibi bulgular göze çarpmaktadır. Orbital bulgular genel de çift taraflıdır ve tek taraflı olgularda belirtiler genellikle daha hafiftir. Kimi zaman hastalığın göz bulguları ortaya çıksa da tiroid fonksiyonlarında bozukluk olmadığı görülebilir ve bu durumda bulgular genellikle asimetriktir.

Sigara kullanımının tiroid oftalmopati gelişimiyle bağlantısı bilinen bir gerçektir. Fakat biyolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılammıştır. Sigara dumanının gözde direkt irritasyon etkisiyle inflamasyonu arttırdığı öne sürülen teorilerden biridir. Fakat bu durum artmış ekstra oküler kas dokusunu ve retrobulber yağ dokusunu açıklayamamaktadır[132]. Sigaranın Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu da vücutta genel olarak otoimmün bir stimülasyon olduğunu göstermektedir. Sigara dumanının retrobulber alanda hipoksiye neden olup sitokin salınımına neden olduğu düşünülmektedir[133]. Sigaranın vücuttaki inflamasyonu arttırdığı ve bu nedenle sigara dumanına maruziyetle oftalmopati ortaya çıkması arasındaki ilişki olduğu bilinmektedir[44, 134]. Yapılan çalışmalarda sigara kullanan hastalarda hastalığın daha ağır olduğu ve tedaviye yanıt oranının daha az olduğu gösterilmiştir[134]. Bizim çalışmamızda da sigara içen hastalarda göz bulgularının daha ağır ortaya çıktığı ve başvuran hastalarda klinik aktivite skorunun daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda koroid kalınlığı manuel olarak yada otomatik olarak programlar sayesinde ölçülebilmektedir.. Her iki ölçüm yönteminde de RPE ile koryoskleral bileşke arasındaki vertikal mesafe ölçülmektedir[135].

Margolis ve ark[130] yaptığı çalışmada koroid kalınlığı fovea altı alanda en kalınken, nazalde ve temporalde daha ince bulunmuştur. Koroid yüksek derecede vaskülarize bir yapı olduğu için intraokuler basınç artışıyla, perfüzyon basıncıyla[136], endojen nitrik oksid üretimiyle[137], retinal gangliyon hücrelerden vazoaktif sekretuar üretimiyle[138] kalınlığı değişebilmektedir. Ölüm sonrası bu maddelerin salınımı durduğu için histolojik analiz mümkün olmamaktadır. Noninvazif histolojik ölçüm yöntemi olmadığı için kalınlık ölçümlerinde kesin değerler saptanmayabilir. Mevcut ultrason problemlerine koroid kalınlığı ölçümü sınırlı olarak yapılabilmektedir[139]. Fakat gelişen OCT cihazlarıyla birlikte tarama ölçümlerinin kesinliği ve güvenilirliği artmıştır. Çalışmamızda hasta gruplarından bağımsız olarak subfoveal koroid kalınlığı ortalaması $275,91\pm53,388$ μm , temporal kadranda koroid kalınlığı ortalaması $258,29\pm40,75$ μm , nazal kadranda koroid kalınlığı ortalaması $191,80\pm36,004$ μm bulunmuştur. Ortalamalara baktığımızda en kalın bölgenin subfoveal alanda olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi foveal bölge metabolik olarak en aktif bölgelerdendir. Bu nedenle koroid kalınlığının bu bölgede artmış olması muhtemeldir.

Koroidal kalınlığının yaşla ters orantılı olarak değiştiği ve yaşla birlikte mikrovasküler alanda kaybın yaşanması nedeniyle incelme olduğu düşünölmektedir[140, 141]. Bu mikrovasküler kayıp nedeniyle koroid kan akımında azalma; RPE ve dış retina tabakaları için yeterli oksijen ve metabolit sağlanması azalma gözlenmektedir. Bu azalmanın nazal bölgede daha fazla olduğu gösterilmiştir[130]. Bizim alışmamızda ortalama koroid kalınlığının nazal kadranda en az olduğu ve normal popölasyonla benzer olarak, yaşla ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir. Nazal kadrandaki bu azalmanın yaşla birlikte görölen peripapiller atrofik değişikliklere sekonder olabileceği ve bununda koryokapiller atrofiye neden olabileceği düşünölmüştür. Ayrıca bu azalmanın yaşa bağlı tüm vücutta benzer olarak görölen damarsal değişikliklerle paralel olabileceği düşünölmüştür.

Klinik aktivite skorlamasına 3'ün altında olan hastalar inaktif olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmanın temel amacı hastalara tedavi başlanma durumunu gösteren bir yönlendirici olmasıdır. Skorlama sisteminde hastanın ağrı, kızarıklık, konjesyon bulgularına bakılmaktadır. Spontan retrobulber ağrı ya da göz hareketleriyle

ağrı; kapak veya konjonktiva ödemi; kapak, konjonktiva ve karünkülde kızarıklık her hastada incelenmeli ve skorlama yapılmalıdır. Eğer skorlamada 3 ve üstü puan alınıyorsa hastalara tedavi başlanmalıdır. Biz çalışmamızdaki aktif tiroid oftalmopati grubu hastaları serviste izlem altındayken haftalık 500 mg steroid tedavisiyle takip ettik. Ek tedavi protokolü uygulanmayan bu hastaların OCT çekimleri tedavi başlamadan önce yapılmıştır. İki grup arasındaki koroid kalınlığı karşılaştırılmasında aktif grupta özellikle subfoveal alanda koroid kalınlığında azalma gözlenmiştir. Nazal kadranda bu değişiklik daha azken temporal kadranda da incelme gözlenmiştir. Bu durum iki sebepten dolayı olabilmektedir. Aktif tiroid oftalmopati hastalarında yaş daha ileri olduğu için yaşla birlikte bir incelme olabileceği akla gelmiştir. Fakat yapılan çalışmaların aksine peripapiller alanda incelmenin daha az olması bu bilgiyi çok desteklememektedir. İkinci sebep, hastalığın ilerleyen dönemlerinde retrobulber yağ doku ve ekstra oküler kas dokusundaki artışın sklera üzerindeki kompresif etkisinden dolayı koroid kalınlığını azaltabileceği düşünölmüştür.

Sigaranın dolaşım sistemi üzerindeki olumsuz etkileri bilinen bir gerçektir. Koroid yüksek derecede vaskölarize bir yapı olduğu için bu durumdan kolayca etkilenebilmektedir. Hipertansif retinopati gibi oküler vasköler hastalıklar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ve iskemik optik nöropati gibi durumlar direkt olarak retinal kan akımını bozarken sigaranın da direkt olarak retinal kan akımını azalttığı gösterilmiştir[142, 143]. Tam olarak bu patolojinin mekanizması bilinmese de birçok görüntöleme yöntemiyle bu durum gözlenmiştir[143, 144]. Nikotinin periferik vazokonstriktif etkisiyle kan akımı azalabilmekte ve kan akımına karşı direnç oluşabilmektedir[145]. Sızmaz ve ark[146] yaptığı bir çalışmada bu etki OCT görüntölemeleriyle gösterilmiştir. Bu çalışmadaki hastalara sigara kullanımından kısa süre sonra çekimler yapılmıştır. Fakat Sigler[147] ve ark yaptığı bir çalışmada kronik dönemde de bu azalmanın gözlendiği ve YBMD olan hastalarda koroid kalınlığının daha ince olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar görölmüştür. Özellikle subfoveal alanda daha belirgin incelme olduğu gözlenmiştir. İki grup arasındaki ortalama kalınlıklar sırası ile içenlerde $263,92 \pm 47,224$ μm iken içmeyenlerde $292,32 \pm 58,123$ μm saptanmıştır. Nazal ve temporal kadrandaki incelme daha az saptanmıştır. Nazal kadrandaki kalınlık sigara içen hastalarda $185,31 \pm 33,534$ μm ; içmeyen hastalarda $194,58 \pm 29,243$ μm ; temporal kadrandaki kalınlık sigara kullanan hastalarda $243,46 \pm 36,281$ μm kullanmayan hastalarda $272,16 \pm 39,988$ μm saptanmıştır. İstatistiksel olarak bakıldığında sadece nazal kadrandaki azalmanın anlamlı olduğu görölmüştür($p < 0,05$).

OCT kullanılmaya başlandığından bu yana optik sinir başının değerlendirilmesinde en önemli yardımcı haline gelmiştir[115]. Optik sinir başının değerlendirmesinde en çok glokom gibi optik nöropatiyle ilişkili hastalıklarda kullanılmaktadır. Fakat son zamanlarda glokomatöz ya da non-glokomatöz hastalıkların takibinde kullanılmaya başlanmıştır[148]. Tiroid oftalmopati hastalarında ekstraokuler kas tutulumuna ve retrobulber dokudaki artışa bağlı olarak göz içi basıncında artış olabileceği gözlenmiştir. Göz içi basınçtaki bu artışın ilerleyen dönemde hastalarda optik sinir başında hasara neden olabileceği ve glokomatöz değişikliklere neden olabileceği Gamblin ve ark[149] tarafından gösterilmiştir. Optik sinir başının etkilenebildiği birçok hastalık mevcuttur. Weber ve ark[150] yaptığı bir çalışmada tiroid oftalmopati hastalarında, muayene yöntemleriyle saptanamayan, OCT ile anlaşılabilen bir miktar RSLK kalınlık artışı olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamız da inaktif ve aktif tiroid oftalmopati hastalarındaki peripapiller RSLK'ye bakıldığında anlamlı fark görülmemiştir. İnaktif hastaların üst kadran RSLK kalınlıklarına baktığımızda ortalama olarak $122,83\pm 4,872$ μm , aktif hastalarda ise $125\pm 4,447$ μm olduğu görülmüştür. Alt kadrandaki değerlere bakıldığında inaktif hastalarda $130,09\pm 5,736$ μm iken, aktif hastalarda bu değer $134,10\pm 6,806$ μm saptanmıştır. Temporal kadranda bakıldığında inaktif hasta grubundaki değer $66,34\pm 6,825$ μm , aktif hasta grubunda ise $68,30\pm 8,820$ μm bulunmuştur. Nazal kadranda inaktif hastalar koroid kalınlıkları $73,97\pm 6,410$ μm , aktif hastalarda bu değer $74,50\pm 6,980$ μm saptanmıştır. Farklı çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer olarak en kalın kadranın alt kadran daha sonra üst kadran, nazal kadran ve temporal kadran olduğu görülmüştür[151]. Hasta grupları arasındaki peripapiller RSLK kalınlıklarına bakıldığında tüm kadrana istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıklarına baktığımızda en başta aktif tiroid oftalmopati hasta sayısının az olması nedeniyle koroid kalınlığı ve peripapiller RSLK kalınlıkları ortalamalarının net saptanamadığı ve bu nedenle güvenilirlik katsayısının düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Fakat bu konuda yapılan herhangi bir güncel çalışma bulunmadığı için bu çalışma yol gösterici olabilecektir. Bir diğer önemli kısıtlılıksa sigara içen hastaların çekim öncesi en son ne zaman sigara içtiği bilinmediği için koroid kalınlıklarını ne düzeyde etkilediği bilinmemektedir. Kronik sigara kullanımının koroid kalınlığını etkilediği çalışmaların sayısının da kısıtlı olduğu akılda tutulmalıdır.

Tiroid oftalmopati hastalarında özellikle aktif dönemde koroid kalınlığında incelme olması, retrobulber dokunun kompresyonuna bağlı olabileceği gibi koroidal dolaşımdaki vazokonstrüktör ajanlarında etkisiyle olabileceği düşünölmüştür. Bu durumun daha iyi

anlaşılabilmesi için geniş vaka serilerine ve koroidal dolaşımını gösteren tekniklere ihtiyaç vardır. Peripapiller alandaki RSLK kalınlıklarının benzer olması hastaların optik nöropati gelişimine henüz uzak olduğunu gösterebilir. Fakat bu hastalarda yapılan kontrol çekimleriyle hastalığın kompresif optik nöropati aşamasına gelmeden saptanabileceği düşünülmüştür. Hastalık takiplerinde görme alanının yanısıra peripapiller RSLK çekimlerinin de yapılması optik nöropati gelişiminin erken dönemde saptanmasına fayda sağlayabilir.

Sonuç olarak, sigara kullanan tiroid oftalmopatili hastalarda hastalığın daha ağır geçirildiği gözlenmiştir. Hastaların peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığına bakıldığında aktif ve inaktif tiroid oftalmopatili gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda gösterdiğimiz koroid kalınlığında azalmanın; aktif tiroid oftalmopatide koroid tutulumunun göstergesi olarak yorumlanabileceği, bu bulgunun aktif ve inaktif hastaların ayırımında kullanılabileceği ve tedavi planlamada yol gösterici olabileceği kanısı uyanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Khoo, T.K. and R.S. Bahn, *Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies*. Thyroid, 2007. **17**(10): p. 1013-1018.
2. Burch, H.B. and L. Wartofsky, *Graves' Ophthalmopathy: Current Concepts Regarding Pathogenesis and Management**. Endocrine Reviews, 1993. **14**(6): p. 747-793.
3. Prummel, M.F., et al., *Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience*. European Journal of Endocrinology, 2003. **148**(5): p. 491-495.
4. Bahn, R.S., *Graves' ophthalmopathy*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(8): p. 726-738.
5. Cirić, J., et al., *[Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids]*. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1999. **128**(5-6): p. 179-183.
6. Barrio-Barrio, J., et al., *Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management*. Journal of ophthalmology, 2015. **2015**.
7. Bahn, R.S., *Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(5): p. 1939-1946.
8. Nagayama, Y., et al., *Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor*. Biochemical and biophysical research communications, 1989. **165**(3): p. 1184-1190.

9. Libert, F., et al., *Cloning, sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: evidence for binding of autoantibodies*. Biochemical and biophysical research communications, 1989. **165**(3): p. 1250-1255.
10. Misrahi, M., et al., *Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor*. Biochemical and biophysical research communications, 1990. **166**(1): p. 394-403.
11. Garrity, J.A. and R.S. Bahn, *Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment*. American journal of ophthalmology, 2006. **142**(1): p. 147-153. e2.
12. Tunbridge, W., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clinical endocrinology, 1977. **7**(6): p. 481-493.
13. Wiersinga, W., et al., *Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease*. Journal of endocrinological investigation, 1988. **11**(8): p. 615-619.
14. Bram, I., *Exophthalmic goiter in children. Comments based upon 128 cases in patients of 12 and under*. Archives of Pediatrics, 1937. **54**: p. 419-424.
15. Aylin YAMAN*, T.I.K., Zeynep ÖZBEK***, Ece BÖBER ****, A.Tülin BERK*****, Meltem F. SÖYLEV*****, *Pediatric Yaş Grubunda Tiroid Oftalmopatinin Klinik Özellikleri*.
16. Miot, H.A., et al., *Comparative evaluation of oculometric variables in graves' ophthalmopathy*. Clinics, 2009. **64**(9): p. 885-889.
17. Perros, P., et al., *Age and gender influence the severity of thyroid - associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid - eye clinic*. Clinical endocrinology, 1993. **38**(4): p. 367-372.

18. ÖZBEK, Z. and M.F.S. BAJİN, *Tiroid Oftalmopatide Klinik Derecelendirme ve Tıbbi Tedavi Prensipleri*. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2007. **3**(25): p. 90-95.
19. ÖZKAN, S.B., et al., *Tiroid Oftalmopatili Olgularda Konjonktiva Morfolojisinin İmpresyon Sitolojisi ile Değerlendirilmesi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 1996. **5**(1): p. 23-27.
20. Hiromatsu, Y., et al., *Cytokine Profiles in Eye Muscle Tissue and Orbital Fat Tissue from Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. **85**(3): p. 1194-1199.
21. Bartalena, L., *Diagnosis and management of Graves disease: a global overview*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013. **9**(12): p. 724-734.
22. Bartalena, L., et al., *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(2): p. 73-78.
23. Can, D., et al., *Tiroid Oftalmopatide Konverjans Yetmezliği*. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 1998. **7**(4): p. 237-240.
24. Kan, E., et al., *Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis*. *International journal of ophthalmology*, 2014. **7**(4): p. 644.
25. Balazs, C., et al., *[Immunomodulatory effect of pentoxifylline in Graves ophthalmopathy]*. *Orvosi hetilap*, 1997. **138**(45): p. 2869-2874.
26. Kraus, D.J., *Management of thyroid ophthalmopathy*. *Current opinion in ophthalmology*, 1996. **7**(5): p. 54-59.
27. ÖZKAN, S.B., et al., *Tiroid oftalmopatide tanı kriterleri*. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 1994. **3**(2): p. 124-127.

28. Sorisky, A., et al., *Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(9): p. 3428-3431.
29. Heufelder, A. and C. Spitzweg, *Immunology of Graves' Ophthalmopathy*. 1999.
30. Marinò, M., et al., *Identification of thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy*. Thyroid, 2001. **11**(2): p. 177-185.
31. Aniszewski, J.P., R.W. Valyasevi, and R.S. Bahn, *Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(2): p. 776-780.
32. Boutzios, G. and G. Kaltsas, *Immune system effects on the endocrine system*. 2015.
33. Smith, T.J. and N. Hoa, *Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(10): p. 5076-5080.
34. Petrone, A., et al., *CT60 single nucleotide polymorphisms of the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene region is associated with Graves' disease in an Italian population*. Thyroid, 2005. **15**(3): p. 232-238.
35. Stan, M.N. and R.S. Bahn, *Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2010. **20**(7): p. 777-783.
36. Weetman, A. and L.J. DeGroot, *Autoimmunity to the thyroid gland*. 2015.
37. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, *Smoking and risk of Graves' disease*. Jama, 1993. **269**(4): p. 479-482.

38. Salvi, M., et al., *Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking*. European Journal of Endocrinology, 2000. **143**(2): p. 197-202.
39. Heliövaara, M., et al., *Smoking and risk of rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 1993. **20**(11): p. 1830-1835.
40. Thomas, G.A., et al., *Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy*. Postgraduate medical journal, 2000. **76**(895): p. 273-279.
41. Chen, Z., et al., *Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer*. Clinical cancer research, 1999. **5**(6): p. 1369-1379.
42. Calkins, B.M., *A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease*. Digestive diseases and sciences, 1989. **34**(12): p. 1841-1854.
43. Metcalfe, R. and A. Weetman, *Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid - associated ophthalmopathy*. Clinical endocrinology, 1994. **40**(1): p. 67-72.
44. Cawood, T., et al., *Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(1): p. 59-64.
45. Ponto, K.A., S. Zang, and G.J. Kahaly, *The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy*. Thyroid, 2010. **20**(7): p. 785-793.
46. Vannucchi, G., et al., *Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(9): p. 3381-3386.

47. Stan, M.N., et al., *Cohort Study on Radioactive Iodine-Induced Hypothyroidism: Implications for Graves' Ophthalmopathy and Optimal Timing for Thyroid Hormone Assessment*. *Thyroid*, 2013. **23**(5): p. 620-625.
48. Valyasevi, R.W., et al., *Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(5): p. 2352-2358.
49. Smith, T.J., et al., *Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(1): p. 385-392.
50. Smith, T.J., H. Wang, and C.H. Evans, *Leukoregulin is a potent inducer of hyaluronan synthesis in cultured human orbital fibroblasts*. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1995. **268**(2): p. C382-C388.
51. Jyonouchi, S.C., et al., *Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy*. *Thyroid*, 2001. **11**(10): p. 929-934.
52. Noelle, R.J., et al., *A 39-kDa protein on activated helper T cells binds CD40 and transduces the signal for cognate activation of B cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992. **89**(14): p. 6550-6554.
53. Cao, H.J., et al., *Activation of human orbital fibroblasts through CD40 engagement results in a dramatic induction of hyaluronan synthesis and prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression Insights into potential pathogenic mechanisms of thyroid-associated ophthalmopathy*. *Journal of Biological Chemistry*, 1998. **273**(45): p. 29615-29625.
54. Fries, K.M., et al., *CD40 expression by human fibroblasts*. *Clinical immunology and immunopathology*, 1995. **77**(1): p. 42-51.

55. Khoo, D.H., et al., *Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels*. *Thyroid*, 2000. **10**(12): p. 1093-1100.
56. Feliciello, A., et al., *Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue*. *The Lancet*, 1993. **342**(8867): p. 337-338.
57. Wu, S.-L., et al., *Demonstration of thyrotropin receptor mRNA in orbital fat and eye muscle tissues from patients with Graves' ophthalmopathy by in situ hybridization*. *Journal of endocrinological investigation*, 1999. **22**(4): p. 289-295.
58. Hiromatsu, Y., et al., *Localization and clinical significance of thyrotropin receptor mRNA expression in orbital fat and eye muscle tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy*. *Thyroid*, 1996. **6**(6): p. 553-562.
59. Bahn, R.S., et al., *Thyrotropin Receptor Expression in Graves' Orbital Adipose/Connective Tissues: Potential Autoantigen in Graves' Ophthalmopathy 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. **83**(3): p. 998-1002.
60. Wakelkamp, I., et al., *TSH - R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients*. *Clinical endocrinology*, 2003. **58**(3): p. 280-287.
61. Valyasevi, R.W., et al., *Differentiation of Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts Induces Expression of Functional Thyrotropin Receptor 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. **84**(7): p. 2557-2562.
62. Kumar, S., et al., *Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. **89**(2): p. 930-935.

63. Kumar, S., et al., *Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzled-related protein-1 in orbital adipogenesis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(8): p. 4730-4735.
64. Pritchard, J., et al., *Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts*. The Journal of Immunology, 2002. **168**(2): p. 942-950.
65. Pritchard, J., et al., *Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway*. The Journal of Immunology, 2003. **170**(12): p. 6348-6354.
66. Werner, S.C., *Classification of the eye changes of Graves' disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1969. **29**(7): p. 982-984.
67. Wiersinga, W., et al., *Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers*. European Journal of Endocrinology, 2006. **155**(3): p. 387-389.
68. Wartofsky, L., *CLASSIFICATION OF EYE CHANGES OF GRAVES-DISEASE*. 1992, MARY ANN LIEBERT INC PUBL 2 MADISON AVENUE, LARCHMONT, NY 10538.
69. Nunery, W., *Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis*. Ophthalmol Clin North Am, 1991. **4**: p. 73-87.
70. Somer, D., et al., *Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease*. Japanese journal of ophthalmology, 2002. **46**(3): p. 341-345.

71. Durak, H., et al., *Tc-99m Polyclonal Human Immunglobulin G Imaging in Graves' Ophthalmopathy*. *Clinical nuclear medicine*, 2000. **25**(9): p. 704-707.
72. Char, D.H. and D. Norman, *The use of computed tomography and ultrasonography in the evaluation of orbital masses*. *Survey of ophthalmology*, 1982. **27**(1): p. 49-63.
73. Just, M., et al., *Graves ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy*. *Radiology*, 1991. **179**(1): p. 187-190.
74. HIROMATSU, Y., et al., *Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy*. *Thyroid*, 1992. **2**(4): p. 299-305.
75. Bartley, G.B., et al., *The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort*. *American journal of ophthalmology*, 1996. **121**(2): p. 200-206.
76. Marcocci, C., M.A. Altea, and M. Leo, *Treatment options for Graves' orbitopathy. Expert opinion on pharmacotherapy*, 2012. **13**(6): p. 795-806.
77. Marcocci, C., L. Bartalena, and A. Pinchera, *Ablative or non-ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy?* *Journal of endocrinological investigation*, 1998. **21**(7): p. 468-471.
78. Rivkees, S.A. and C. Dinauer, *An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(3): p. 797-800.
79. Acharya, S.H., et al., *Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review*. *Clinical endocrinology*, 2008. **69**(6): p. 943-950.

80. Alsanea, O. and O.H. Clark, *TREATMENT OF GRAVES'DISEASE: THE ADVANTAGES OF SURGERY*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2000. **29**(2): p. 321-337.
81. Kashkouli, M.B., et al., *Bilateral versus unilateral thyroid eye disease*. Indian journal of ophthalmology, 2011. **59**(5): p. 363.
82. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy*. Thyroid, 2008. **18**(3): p. 333-346.
83. Salvi, M. and N. Currò, *Management of mild Graves' orbitopathy*. 2010.
84. Weetman, A. and W. Wiersinga, *Current management of thyroid - associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey*. Clinical endocrinology, 1998. **49**(1): p. 21-28.
85. Wall, J. and J.S. Kennerdell, *Conference Proceedings: "Progress in Thyroid-Associated Ophthalmopathy"*. Autoimmunity, 1995. **22**(3): p. 191-195.
86. Marcocci, C., et al., *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*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(8): p. 3562-3567.
87. Stiebel-Kalish, H., et al., *Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(8): p. 2708-2716.
88. Kahaly, G.J., et al., *Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(9): p. 5234-5240.

89. Grudzinski, S., et al., *Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(32): p. 14205-14210.
90. Luis, Á.M., et al., *Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases*. Clinical and Translational Oncology, 2008. **10**(6): p. 334-346.
91. Bartalena, L., et al., *Orbital Cobalt Irradiation Combined with Systemic Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy: Comparison with Systemic Corticosteroids Alone**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **56**(6): p. 1139-1144.
92. Wakelkamp, I.M., et al., *Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study*. Ophthalmology, 2004. **111**(8): p. 1557-1562.
93. Dollinger, J., *Die Druckentlastung der Augenhöhle durch Entfernung der äusseren Orbitalwand bei hochgradigem Exophthalmus (Morbus basedowii) und konsekutiver Hornhauterkrankung*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1911. **37**(41): p. 1888-1890.
94. Wiersinga, W.M. and G. Kahaly, *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach*. 2007: Karger Medical and Scientific Publishers.
95. Baldeschi, L., *Correction of lid retraction and exophthalmos*. 2008.
96. Mourits, M.P., et al., *Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures*. British Journal of Ophthalmology, 2009. **93**(11): p. 1518-1523.
97. Rosen, N. and S.G. Ben, *Orbital decompression in thyroid related orbitopathy*. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2010. **7**: p. 217-221.

98. Mourits, M.P. and I.V. Sasim, *A single technique to correct various degrees of upper lid retraction in patients with Graves' orbitopathy*. British journal of ophthalmology, 1999. **83**(1): p. 81-84.
99. Garrity, J.A., et al., *Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy*. American journal of ophthalmology, 1993. **116**(5): p. 533-547.
100. Träisk, F. and L. Tallstedt, *Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction—a pilot study*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2001. **79**(6): p. 585-588.
101. Coats, D.K., et al., *Early strabismus surgery for thyroid ophthalmopathy*. Ophthalmology, 1999. **106**(2): p. 324-329.
102. Shorr, N., R.W. Neuhaus, and H.I. Baylis, *Ocular motility problems after orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy*. Ophthalmology, 1982. **89**(4): p. 323-328.
103. Nguyen, V.T., et al., *Correction of restricted extraocular muscle motility in surgical management of strabismus in Graves' ophthalmopathy*. Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 384-388.
104. Mourits, M.P., et al., *Surgical management of Graves' ophthalmopathy*, in *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy*. 2000, Springer. p. 133-169.
105. Lueder, G.T., et al., *Long-term results of adjustable suture surgery for strabismus secondary to thyroid ophthalmopathy*. Ophthalmology, 1992. **99**(6): p. 993-997.
106. Shih, M.-J., et al., *Molecular pathology of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(3): p. 1159-1167.

107. Esser, J. and A. Eckstein, *Ocular muscle and eyelid surgery in thyroid-associated orbitopathy*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 1998. **107**: p. S214-21.
108. Jernfors, M., et al., *Efficacy and safety of orbital decompression in treatment of thyroid - associated ophthalmopathy: long - term follow - up of 78 patients*. Clinical endocrinology, 2007. **67**(1): p. 101-107.
109. Kremer, J.M., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(20): p. 1907-1915.
110. Ng, K.P., et al., *Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(7): p. 942-945.
111. Cambridge, G., et al., *Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse*. Arthritis & Rheumatism, 2006. **54**(3): p. 723-732.
112. Salvi, M., G. Vannucchi, and P. Beck-Peccoz, *Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(11): p. 4291-4299.
113. Vannucchi, G., et al., *Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions*. Clinical & Experimental Immunology, 2010. **161**(3): p. 436-443.
114. Burgess, H.A., et al., *PPAR γ agonists inhibit TGF- β induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of lung fibrosis*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2005. **288**(6): p. L1146-L1153.

115. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1178-1181.
116. IZATT, J.A., et al., *Micrometer-Scale Resolution Imaging of the Anterior Eye In Vivo With Optical Coherence Tomography*. SPIE milestone series, 2001. **165**: p. 372-377.
117. Müller, H., *Ueber glatte Muskeln und Nervengeflechte der Choroidea im menschlichen Auge*. 1859.
118. Coleman, D.J. and F.L. Lizzi, *In vivo choroidal thickness measurement*. *American journal of ophthalmology*, 1979. **88**(3): p. 369-375.
119. Guyer, D.R., et al., *Digital Indocyanine-green Angiography in Chorioretinal Disorders*. *Ophthalmology*, 1992. **99**(2): p. 287-291.
120. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. *American journal of ophthalmology*, 2008. **146**(4): p. 496-500.
121. Manjunath, V., et al., *Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography*. *American journal of ophthalmology*, 2010. **150**(3): p. 325-329. e1.
122. Rahman, W., et al., *Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011. **52**(5): p. 2267-2271.
123. Shao, L., et al., *Reproducibility of Subfoveal Choroidal Thickness Measurements with Enhanced Depth Imaging by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography*. *Reproducibility of Choroidal Thickness Measurement*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013. **54**(1): p. 230-233.

124. Hayreh, S.S., *Structure of the optic nerve*, in *Ischemic Optic Neuropathies*. 2011, Springer. p. 7-34.
125. Kuhnt, H., *Zur Kenntniss des Sehnerven und der Netzhaut*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1879. **25**(3): p. 179-288.
126. Hayreh, S.S. and F. Vrabec, *The structure of the head of the optic nerve in rhesus monkey*. American journal of ophthalmology, 1966. **61**(1): p. 136-150.
127. Diego Ponzin, M. and M. Maurizio Scarpa, *Ocular manifestations in patients with mucopolysaccharidosis: what do we know and how can we treat? ceo_2362*. Clinical and Experimental Ophthalmology, 2010. **38**: p. 1-1.
128. Bowd, C., et al., *Structure–function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry*. Investigative ophthalmology & visual science, 2006. **47**(7): p. 2889-2895.
129. Imamura, Y., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy*. Retina, 2009. **29**(10): p. 1469-1473.
130. Margolis, R. and R.F. Spaide, *A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes*. American journal of ophthalmology, 2009. **147**(5): p. 811-815.
131. Bartley, G.B., et al., *The chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort*. American journal of ophthalmology, 1996. **121**(4): p. 426-434.
132. Bartalena, L., A. Pinchera, and C. Marcocci, *Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives 1*. Endocrine Reviews, 2000. **21**(2): p. 168-199.

133. Cawood, T., P. Moriarty, and D. O Shea, *Recent developments in thyroid eye disease*. *Bmj*, 2004. **329**(7462): p. 385-390.
134. Thornton, J., et al., *Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review*. *Eye*, 2007. **21**(9): p. 1135-1145.
135. Ikuno, Y., et al., *Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2011. **52**(8): p. 5536-5540.
136. Kiel, J. and W. Van Heuven, *Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1995. **36**(3): p. 579-585.
137. Polak, K., et al., *Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma*. *Archives of ophthalmology*, 2007. **125**(4): p. 494-498.
138. Lütjen-Drecoll, E., *Choroidal innervation in primate eyes*. *Experimental eye research*, 2006. **82**(3): p. 357-361.
139. Coleman, D.J., et al., *High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment*. *Ophthalmology*, 2004. **111**(7): p. 1344-1351.
140. Payne, G.W. and S.E. Bearden, *The microcirculation of skeletal muscle in aging*. *Microcirculation*, 2006. **13**(4): p. 275-277.
141. Muller-Delp, J.M., *Aging-induced adaptations of microvascular reactivity*. *Microcirculation*, 2006. **13**(4): p. 301-314.
142. Wimpissinger, B., et al., *Response of choroidal blood flow to carbogen breathing in smokers and non-smokers*. *British journal of ophthalmology*, 2004. **88**(6): p. 776-781.

143. Hara, K., *Effects of cigarette smoking on ocular circulation. Immediate effect on retinal circulation.* Folia Ophthalmologica Japonica, 1991. **42**(2): p. 263-267.
144. Tamaki, Y., et al., *The acute effects of cigarette smoking on human optic nerve head and posterior fundus circulation in light smokers.* Eye, 2000. **14**(1): p. 67-72.
145. Williamson, T.H., G. Lowe, and G.M. Baxter, *Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities.* British journal of ophthalmology, 1995. **79**(1): p. 17-22.
146. Sızmaz, S., et al., *The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography.* British Journal of Ophthalmology, 2013: p. bjophthalmol-2012-302393.
147. Sigler, E., et al., *Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals.* Eye (London, England), 2014. **28**(7): p. 838-846.
148. Zhao, L., et al., *Retinal nerve fibre layer thickness measured by Spectralis spectral - domain optical coherence tomography: The Beijing Eye Study.* Acta ophthalmologica, 2014. **92**(1): p. e35-e41.
149. Gamblin, G.T., et al., *Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease—evidence of frequent subclinical ophthalmopathy.* New England journal of medicine, 1983. **308**(8): p. 420-424.
150. Weber, E., M. Marzban, and S. Newman, *Retinal Nerve Fiber Layer (RSLK) Thickness and Thyroid Orbitopathy.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2008. **49**(13): p. 5253-5253.

151. Vizzeri, G., et al., *Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RSLK thickness*. British Journal of Ophthalmology, 2009. **93**(6): p. 775-781.

