



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

**TİROİD GÖZ HASTALIĞINDA HASTALIK ŞİDDETİNİN
OFTALMOLOJİK VE ORTOPTİK KLİNİK BULGULAR İLE
KORELASYONU:
KLİNİK BELİRTEÇ OLARAK MİKROPERİMETRİ VE
DERİN ÖĞRENME TABANLI PROGRAM KULLANIMININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyzanur KARACA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA, 2026



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

**TİROİD GÖZ HASTALIĞINDA HASTALIK ŞİDDETİNİN
OFTALMOLOJİK VE ORTOPTİK KLİNİK BULGULAR İLE
KORELASYONU:
KLİNİK BELİRTEÇ OLARAK MİKROPERİMETRİ VE
DERİN ÖĞRENME TABANLI PROGRAM KULLANIMININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyzanur KARACA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU**

ANKARA, 2026

ONAY SAYFASI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık programı çerçevesinde yürütülen ve aşağıda başlığı belirtilen tez çalışması, jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

“Tiroid Göz Hastalığında Hastalık Şiddetinin Oftalmolojik ve Ortoptik Klinik Bulgular ile Korelasyonu: Klinik Belirteç Olarak Mikroperimetri ve Derin Öğrenme Tabanlı Program Kullanımının Değerlendirilmesi”

Tezi Hazırlayan: Beyzanur KARACA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU

Bu tez, 16/04/2026 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ali Bülent ÇANKAYA

Üye: Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU

Üye: Prof. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU

ETİK BEYAN

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar numarası: SBA 25/487). Tüm işlemler Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bu tez çalışmasında, araştırma ve bilim etiğine aykırı olduğu bilinen herhangi bir davranışta bulunulmamıştır. Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, tüm görsel, işitsel ve yazılı bilgi ve sonuçların bilimsel etik davranış kurallarına uygun olarak sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını ve başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu beyan ederim.

Dr. Beyzanur KARACA

Nisan 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren ve destekleyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hande Taylan Şekeroğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecim boyunca bakış açımı geliştiren ve desteğini her zaman hissettiğim Dr. Ata Baytaroğlu'na teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma katkıları ve emekleri için teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her aşamasında beni destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beyzanur KARACA

ÖZET

Karaca B. Tiroid Göz Hastalığında Hastalık Şiddetinin Oftalmolojik ve Ortoptik Klinik Bulgular ile Korelasyonu: Klinik Belirteç Olarak Mikroperimetri ve Derin Öğrenme Tabanlı Program Kullanımının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.

Amaç: Tiroid göz hastalığı (TGH), Graves hastalığının en sık görülen ekstratiroid manifestasyonudur. Bu çalışmada üç grup tasarımı kullanılarak (i) MAIA™ (CenterVue, Padova, İtalya) mikroperimetri ile maküler duyarlılık ve fiksasyon stabilitesi değişikliklerinin Graves orbitopatisi henüz gelişmemiş hastalarda da ortaya çıkıp çıkmadığının araştırılması, (ii) geniş BCEA (bivariate contour ellipse area) değerlerinin bir retinal işlev bozukluğunu mu yoksa Panum füzyon alanı içerisinde kalan uyarlanabilir bir strateji mi temsil ettiğinin değerlendirilmesi ve (iii) TED Detector isimli derin öğrenme tabanlı otomatik fotoğraf analiz programının tanısal doğruluğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel gözlemsel bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 90 sağlıklı kontrol, 48 klinik olarak orbitopati saptanmayan Graves hastası (Graves - GO) ve 42 klinik Graves orbitopatisi hasta (Graves + GO) olmak üzere toplam 180 katılımcı dahil edilmiştir. Hastalık şiddeti EUGOGO sınıflandırmasına göre derecelendirilmiştir. Tüm katılımcılara MAIA™ mikroperimetri uygulanarak ortalama eşik (AT, dB), P1 ve P2 düzeylerinde fiksasyon stabilitesi ve 63%/95% BCEA değerleri ölçülmüştür. Primer pozisyon yüz fotoğrafları TED Detector (macOS v2.3) programı ile analiz edilmiştir. Üç grup karşılaştırmaları Kruskal–Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Dunn post-hoc testi ile; yaş etkisinin kontrolü Quade nonparametrik ANCOVA ile yapılmıştır. Lojistik regresyon modelleri, kapak retraksiyonundaki yarı tam ayrışmayı yönetmek için Firth penalize maksimum olabilirlik yaklaşımı ile kurulmuştur.

Bulgular: Maküler duyarlılık, kontrollere göre her iki hasta grubunda da anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (AT (Average Threshold: Eşik Değer) OD (oculus dexter) ortanca: kontrol 27,1 dB; Graves - GO 25,6 dB; Graves + GO 25,2 dB; $H = 40,98$, $\varepsilon^2 = 0,229$, $p < 0,001$). Bonferroni düzeltmeli post-hoc testinde Graves - GO ve Graves + GO grupları arasında hiçbir MAIA™ mikroperimetri parametresi için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$). Fiksasyon stabilitesi P1 OD her iki hasta grubunda da düşmüştür (kontrol %96,0; Graves - GO %90,0; Graves + GO %77,5; $p < 0,001$). Geniş BCEA dağılımının büyük kısmı Panum foveal füzyon alanı sınırları (yaklaşık $0,1-1 \text{ deg}^2$) içerisinde kalmıştır. Yaş etkisi Quade ANCOVA ile kontrol edildiğinde tüm grup farkları korunmuştur. TED Detector programının ikili tanısal performansı: duyarlılık 87,8%, özgüllük 85,6%, doğruluk 86,7% ($\kappa = 0,733$) olarak saptanmıştır. Firth Model 1 (kontrol vs tüm Graves) AUC = 0,902, Model 2 (Graves - GO vs Graves + GO) AUC = 0,901 olarak saptanmıştır. Model 2'de hiçbir MAIA™ mikroperimetri parametresi anlamlı bir ayırıcı olmamış; yalnızca pipeline Hertel (OR = 2,05; 95% GA 1,20–3,49; $p = 0,008$) ve pipeline CAS (Clinical Activity Score: Klinik Aktivite Skoru) (OR = 5,69; 95% GA 1,10–29,57; $p = 0,039$) anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Graves hastalığındaki başlıca maküler işlev bozukluğunun, klinik olarak belirgin orbitopati gelişmeden önce ortaya çıkmakta olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, subklinik fazda bile objektif retinal etkilenmenin mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Geniş BCEA değerlerinin büyük bölümünün Panum foveal füzyon alanı içinde kalması, söz konusu "genişlemiş" fiksasyon dağılımının bir işlev bozukluğu yerine binoküler görmeyi korumaya yönelik bir adaptasyon stratejisi olabileceğine dair destekleyici kanıt sağlamaktadır. TED Detector programı ise hem genel TGH tanısı hem de orbitopati alt grubu ayırımı için yüksek tanısal doğruluk göstermektedir ve fotoğraf tabanlı taramaya aday yardımcı bir araç olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid göz hastalığı, Graves orbitopati, mikroperimetri, BCEA, Panum füzyon alanı, subklinik orbitopati, yapay zeka, derin öğrenme

ABSTRACT

Karaca B. Correlation of Disease Severity with Ophthalmological and Orthoptic Clinical Findings in Thyroid Eye Disease: Evaluation of Microperimetry and Deep Learning-Based Software as Clinical Biomarkers. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Specialty Thesis, Ankara, 2026.

Objective: Thyroid eye disease (TED) is the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease. The present study aimed to (i) evaluate whether macular sensitivity and fixation stability abnormalities measured by MAIA™ microperimetry are already present in Graves' disease patients without overt orbitopathy, (ii) test whether the wide bivariate contour ellipse area (BCEA) values observed in these patients represent retinal dysfunction or an adaptive strategy operating within the Panum fusion area, and (iii) assess the diagnostic performance of TED Detector, an artificial intelligence-based photograph analysis pipeline.

Methods: This cross-sectional observational study enrolled 180 participants: 90 healthy controls, 48 Graves' disease patients without clinical orbitopathy (Graves w/o GO), and 42 Graves' orbitopathy patients (Graves w/ GO). Disease severity was graded by EUGOGO classification. All participants underwent MAIA™ microperimetry, yielding average threshold (AT, dB), fixation stability (FS) at P1/P2 probability levels and 63%/95% BCEA. Primary position facial photographs were analyzed with the TED Detector for macOS v2.3 pipeline. Three-group comparisons were performed with the Kruskal–Wallis test with Bonferroni-corrected Dunn post-hoc testing. Age effects were controlled with Quade's nonparametric ANCOVA. Logistic regression models were fitted using Firth's penalized maximum likelihood to handle quasi-complete separation caused by near-zero lid retraction values in controls.

Results: Macular sensitivity was significantly reduced in both disease groups compared with controls (AT (Average Threshold) OD (oculus dexter)) median: controls 27.1 dB; Graves w/o GO 25.6 dB; Graves w/ GO 25.2 dB; $H = 40.98$, $\epsilon^2 = 0.229$, $p < 0.001$). After Bonferroni correction, no MAIA™ microperimetry parameter differed significantly between the Graves w/o GO and Graves w/ GO subgroups (all $p > 0.05$). Fixation stability P1 OD decreased across both disease groups (96.0% vs

90.0% vs 77.5%; $p < 0.001$). The majority of wide BCEA values remained within the Panum foveal fusion area bounds ($\approx 0.1\text{--}1\text{ deg}^2$). All group differences persisted after age adjustment. The TED Detector pipeline achieved 87.8% sensitivity, 85.6% specificity and 86.7% accuracy ($\kappa = 0.733$). Firth Model 1 (controls vs all Graves) had AUC = 0.902; Model 2 (Graves w/o GO vs w/ GO) had AUC = 0.901. In Model 2, no MAIA™ microperimetry parameter was a significant discriminator; only pipeline Hertel (OR = 2.05; 95% CI 1.20–3.49, $p = 0.008$) and pipeline CAS (Clinical Activity Score) (OR = 5.69; 95% CI 1.10–29.57, $p = 0.039$) reached significance.

Conclusion: In Graves' disease the principal macular functional deterioration appears to emerge before overt orbitopathy develops, suggesting that objective retinal involvement may be present at the subclinical stage. The observation that wide BCEA values largely remain within Panum foveal fusion limits supports the hypothesis that this "enlarged" fixation distribution may reflect an adaptive compensatory strategy preserving binocular vision rather than a pure motor disturbance. The TED Detector pipeline demonstrated high diagnostic accuracy for both general TED detection and the orbitopathy subgroup distinction, and may serve as an adjunct to photograph-based screening.

Keywords: Thyroid eye disease, Graves' orbitopathy, microperimetry, BCEA, Panum fusion area, subclinical orbitopathy, artificial intelligence, deep learning.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR VE TANIMLAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Göz Hastalığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etyoloji	4
2.2. Patofizyoloji.....	6
2.3. Orbital Doku Değişiklikleri	7
2.4. Klinik Şiddet Sınıflaması: EUGOGO ve CAS	8
2.5. Oftalmolojik ve Ortoptik Bulgular	10
2.6. MAIA™ Mikroperimetri: Teknik Prensip ve Parametreler	13
2.7. Binoküler Füzyon ve Panum Füzyon Alanı.....	16
2.8. BCEA ve Panum Füzyon Alanı: Fiksasyon Stabilesinin Patofizyolojik Yorumu	17
2.9. Yapay Zeka Tabanlı Otomatik Değerlendirme	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay	21
3.2. Katılımcılar	21

3.3. Klinik ve Demografik Veri Toplama	22
3.4. MAIA™ Mikroperimetri	22
3.5. TED Detector Unified Pipeline	23
3.6. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	27
4.1. Katılımcı Özellikleri	27
4.2. MAIA™ Mikroperimetri Bulguları	28
4.3. TED Detector Pipeline Performansı	34
4.4. Otomatik Hertel Tahmininin Klinik Uyumu	36
4.5. Korelasyon Analizi	37
4.6. Lojistik Regresyon Analizi (Firth Penalize Yöntem)	39
4.6.1. Model 1: Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves Hastaları	39
4.6.2. Model 2: Graves - GO vs Graves + GO	40
4.7. Doğrusal Regresyon: Makula Duyarlılığının Belirleyicileri	43
4.8. EUGOGO Şiddet Alt Grup Analizi	44
4.9. İşlem Hattı Tanısal Doğruluk Özeti	47
5. TARTIŞMA	49
5.1. Subklinik Maküla Disfonksiyonu: Graves Hastalığının Erken Oküler Göstergesi	49
5.2. Panum Adaptasyon Hipotezi: BCEA'nın Yapısal-İşlevsel Yorumu	50
5.3. TED Detector Pipeline'in Klinik Rolü	52
5.4. EUGOGO Şiddeti ve İşlevsel Çıktılar Arasındaki İlişki	54
5.5. Literatür ile Karşılaştırma	56
5.6. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar	57
5.7. Gelecekteki Araştırma Yönleri	59
6. SONUÇ	61
EKLER	73

EK 1: Etik Kurul Onayı.....	73
EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu (Özet).....	74
EK 3: Klinik Veri Toplama Formu.....	75
EK 4: EUGOGO TGH Şiddet Sınıflaması (2021 Güncellemesi).....	76
EK 5: Klinik Aktivite Skoru (CAS)	77
EK 6: Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Testlerin Listesi.....	78

KISALTMALAR VE TANIMLAR

AI	: Artificial Intelligence (Yapay Zeka)
ANCOVA	: Analysis of Covariance (Kovaryans Analizi)
AT	: Ortalama Eşik (Average Threshold)
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altı Alan)
BCEA	: Bivariate Contour Ellipse Area
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAS	: Klinik Aktivite Skoru
CNN	: Konvolüsyonel Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)
CR	: Tekrarlanabilirlik Katsayısı (Coefficient of Repeatability)
DON	: Distroid Optik Nöropatisi
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
EOM	: Ekstraoküler Motilite (Extraocular Motility)
EUGOGO	: European Group on Graves' Orbitopathy
FDA	: Food and Drug Administration
FL	: Fiksasyon Lokalizasyonu
FS	: Fiksasyon Stabilitesi
GA	: Güven Aralığı
GAG	: Glikozaminoglikan
GİB	: Göz İçi Basıncı
GO	: Graves Oftalmopati (Orbitopati)
IGF-1R	: Insulin-like Growth Factor-1 Receptor
IQR	: Interquartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)
logMAR	: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MAIA	: Macular Integrity Assessment
MII	: Macular Integrity Index

MRD	: Margin-Refleks Mesafesi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIS	: Sodium-Iodide Symporter (Sodyum-İyodür Taşıyıcısı)
NPV	: Negatif Prediktif Değer
OD	: Oculus Dexter (Sağ Göz)
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OR	: Odds Ratio (Olasılık Oranı)
OS	: Oculus Sinister (Sol Göz)
OSDI	: Ocular Surface Disease Index (Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi)
PFA	: Panum Füzyon Alanı
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PWS	: Point-Wise Sensitivity (Nokta Bazlı Duyarlılık)
RAI	: Radioactive Iodine (Radyoaktif İyot)
RAPD	: Relatif Afferent Pupiller Defekt
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RSLT	: Retinal Sinir Lifi Tabakası
TAO	: Tiroid ile İlişkili Orbitopati
TDN	: Thyroid Detection Network
TED	: Thyroid Eye Disease
TGH	: Tiroid Göz Hastalığı
TRAb	: Thyroid Receptor Antibody (Tiroid Reseptör Antikoru)
TSHR	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptörü
VIF	: Variance Inflation Factor
K	: Cohen Kappa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Tiroid göz hastalığının karakteristik klinik bulguları.....	11
Şekil 2.2.	MAIA™ (Macular Integrity Assessment, CenterVue, Padova, İtalya) mikroperimetri cihazı.....	13
Şekil 2.3.	MAIA™ mikroperimetri çıktısı örneği. Infrared fundus görüntüsü üzerinde renk kodlu retinal duyarlılık noktaları.....	15
Şekil 4.4.	Temsili MAIA™ mikroperimetri çıktıları.	29
Şekil 4.5.	Üç çalışma grubunda sağ göz (OD) için MAIA™ mikroperimetri parametreleri. Box plot karşılaştırmaları	33
Şekil 4.6.	BCEA %63 dağılımı ve Panum füzyon alanı çerçevesinde yapısal-işlevsel analiz.....	34
Şekil 4.7.	Üç çalışma grubunda TED Detector pipeline parametreleri. Box plot karşılaştırmaları.....	36
Şekil 4.8.	Otomatik Hertel tahmininin doğrulanması.....	37
Şekil 4.9.	Spearman korelasyon ısı haritası.....	38
Şekil 4.10.	Yapısal-işlevsel ilişki: klinik Hertel vs ortalama makula eşiği scatter plot	39
Şekil 4.11.	Model 1 (Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves) Firth penalize lojistik regresyon odds oranlarının forest plotu.....	42
Şekil 4.12.	Her iki Firth modelinin ROC eğrileri:.....	42
Şekil 4.13.	EUGOGO şiddetine göre MAIA™ mikroperimetri ve pipeline parametreleri.	47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Üç çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri.	28
Tablo 4.2.	Üç çalışma grubunda MAIA™ mikroperimetri parametreleri.	31
Tablo 4.3.	Post-hoc ikili karşılaştırmalar (Dunn testi, Bonferroni düzeltmeli).	32
Tablo 4.4.	Üç çalışma grubunda TED Detector pipeline parametreleri.....	35
Tablo 4.5.	Klinik grup bazında TED Detector tahmin kategorisi dağılımı.....	35
Tablo 4.6.	Temel değişken çiftleri için Spearman sıra korelasyon analizi.	38
Tablo 4.7.	Firth penalize lojistik regresyon: Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves grupları (Model 1).	40
Tablo 4.8.	Firth penalize lojistik regresyon: Graves - GO vs Graves + GO (Model 2).	41
Tablo 4.9.	Çoklu doğrusal regresyon: Ortalama makula eşiğinin (dB) belirleyicileri.	44
Tablo 4.10.	EUGOGO şiddetine göre demografik ve klinik özellikler (Graves + GO grubu içinde).	45
Tablo 4.11.	EUGOGO şiddetine göre MAIA™ mikroperimetri parametreleri.	46
Tablo 4.12.	EUGOGO şiddetine göre TED Detector pipeline parametreleri.	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid göz hastalığı (TGH), tiroid ile ilişkili orbitopati (Thyroid associated orbitopathy, TAO), Graves oftalmopati (GO) veya distiroid orbitopati olarak da adlandırılan, otoimmün kökenli, orbital dokuları etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Hastalığın kısmen organa özgü olması, erken dönemdeki oküler bulguların sıklıkla hafif olması ve şiddet sınıflamasının büyük ölçüde klinisyenin gözlemine dayanması, bu grupta kantitatif ve tekrarlanabilir biyobelirteçlerin arayışını sürdürmüştür.

Klinik uygulamada EUGOGO sınıflaması (European Group on Graves' Orbitopathy) (3) hastalığın aktivitesini ve şiddetini derecelendirmede temel referans olmakla birlikte, subklinik görsel-fonksiyonel değişikliklerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Özellikle, klinik olarak orbitopati bulgusu tespit edilmeyen Graves hastalarında (Graves - GO) makula duyarlılığında, füzyonda veya fiksasyon stabilitesinde oluşabilecek erken değişiklikler standart oftalmolojik muayene ile yakalanamayabilir. Bu nedenle, kantitatif testlerin tanısal ve prognostik katkısı güncel araştırmaların öncelikli gündemlerindendir.

TGH'nin klinik değerlendirmesindeki bu boşluk, hastalık bakış açısından da önem taşımaktadır. Hastalık yükü çalışmaları, TGH hastalarının genel sağlık ve psikososyal yaşam kalitesinin Graves hastalığının tiroid bulguları bulunan ancak orbital tutulumu olmayan hastalara kıyasla belirgin biçimde daha düşük olduğunu göstermektedir (4). Buna karşın, başvuru anındaki şiddet sınıflamasının hafif kategorisine giren hastaların büyük çoğunluğu rutin takip dışında bırakılmakta ve subklinik işlev kaybının saptanması için ek araçlar kullanılmamaktadır. Bu durum, erken dönemde tanımlanabilecek fiksasyon instabilitesi veya makula duyarlılığı kaybı gibi parametrelerin klinisyenin radarına girmeden ilerleme riskini doğurmaktadır. Kantitatif ve tekrarlanabilir fonksiyonel biyobelirteçlere olan ihtiyaç, yalnızca araştırma gündemi açısından değil, aynı zamanda günlük klinik karar verme süreçleri açısından da aciliyet taşımaktadır.

MAIA™ (Macular Integrity Assessment, CenterVue, Padova, İtalya) mikropereimetri (5, 6), fundus kontrollü retinal hassasiyet ölçümü ve sabit fiksasyon değeriendirilmesi ile maküla işlevini hem yapısal hem de duyusal boyutta karakterize edebilmektedir. MAIA™ mikropereimetri tarafından sağlanan bivariate contour ellipse area (BCEA; P1 ve P2 düzeylerinde %63 ve %95 olasılık) ölçümleri, fiksasyonun dağılım alanını derece kare cinsinden nicelleştirmekte; ortalama eşik (AT, dB) ise mezopik koşullarda retinal duyarlılığın küresel özetini vermektedir. Bu parametreler yaşa bağılı makula dejenerasyonu ve çeşitli retinopatilerde doğrulanmış olmakla birlikte (7-13), TGH'de yapılmış çalışmaların sayısı sınırlıdır.

Füzyon, her iki gözden gelen iki retinal görüntünün tek bir algıda birleştirilmesini sağlayan, korteks düzeyinde gerçekleşen bir işlemdir. Füzyonun sürdürülebilmesi için iki görüntü arasındaki disparite, Panum füzyon alanı (PFA) (14, 15) olarak tanımlanan dar bir tolerans aralığı içinde kalmalıdır. Foveal Panum alanı yaklaşık 6–15 yay dakikası olup, bu değeri derece kare cinsine çevrildiğinde $\approx 0,01-0,07$ derece² düzeyindedir; parafoveal ve perifoveal bölgelerde ise bu aralık 0,1–1 derece² değeriine kadar genişlemektedir (16-18). Bu anatomik çerçeve, mikropereimetrik fiksasyon parametrelerinin yorumlanmasında temel bir ölçüttür: MAIA™ mikropereimetri ile ölçülen BCEA değeriilerinin Panum alanı sınırlarına oranı, füzyonel bağlamda fiksasyonun ne ölçüde korunabildiğini yansıtabilir.

Bu tezin temel hipotezi şudur: TGH hastalarında sıklıkla gözlenen geniş BCEA değeriileri yalnızca retinal işlev bozukluğunu yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda bozulmuş oküler motilitenin ve proptozisin yol açtığı disparite baskısına karşı gelişen bir adaptif stratejiyi de yansıtabilir. Başka bir deyişle, geniş BCEA değeriileri iki farklı patofizyolojik süreci kodlayabilir: (i) retina-optik sinir yolağındaki bir bozulma veya (ii) füzyonun korunması için Panum alanı sınırına dayanan bir uyumsal genişleme/adaptasyon. Bu iki sürecin ayırt edilebilmesi, yalnızca BCEA'nın mutlak değeriinin değil, aynı zamanda ortalama retinal eşik, fiksasyon stabilitesi (FS P1/P2) ve ekstraoküler motilite (EOM) kısıtlılığı gibi ek parametrelerle birlikte değeriendirilmesini gerektirmektedir.

Bununla birlikte, dijital yapay zeka (AI, Artificial Intelligence) tabanlı fotoğraf analizi (19-22), perioküler görüntülerden otomatik değeriendirme sağlamak suretiyle

klirik kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda tarama aracı olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tezde kullanılan TED Detector Unified işlem hattı, (pipeline) (v2.3), derin öğrenme tabanlı TGH sınıflandırıcısı (Thyroid Detection Network; TDN), perioküler miyotik noktası ölçümleri, iki boyutlu Hertel tahmini ve fotoğraftan saptanabilen beş CAS bulgusunun tek bir akışta üretilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı üç ana soruyu yanıtlamaktır. Birincisi, MAIA™ (CenterVue, Padova, İtalya) değeri ve orbitopati klinik olarak bulunmayan hastalarda subklinik değışiklikleri ortaya koyabilme yeteneğini değerlendirmektir. İkincisi, BCEA'daki genişlemenin Panum alanı çerçevesinde yorumlanarak retinal işlev bozukluğu mu yoksa adaptif bir strateji mi olduğunu test etmektir. Üçüncüsü, TED Detector işlem hattının Hertel tahmininin klinik ölçümlerle uyumunu ve kapak retraksiyonu/CAS çıktılarının üç grupta tanısal performansını analiz etmektir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen TGH hastalarının kesitsel değerlendirilmesine dayanmaktadır. Türkiye'de TGH epidemiyolojisi ve klinik özellikleri üzerine yayımlanmış veriler sınırlı olmakla birlikte, otoimmün tiroid hastalığının bölgesel prevalansı ve klinik başvuru örüntüleri Batı Avrupa serilerinden farklılık gösterebilmektedir (23, 24). Bu bağlamda, Türk popülasyonuna ait Hertel normlarının kullanımı (23) ve yerel klinik pratiğe entegre edilebilir bir işlem hattı değerlendirmesi, çalışmamıza ek bir özgünlük katmaktadır. Elde edilecek bulguların hem uluslararası literatüre hem de Türkiye'deki TGH izlem protokollerinin geliştirilmesine somut bir referans noktası oluşturması amaçlanmaktadır.

Bu üç eksenin bütünleşik bir şekilde değerlendirilmesi, TGH'de yapısal-işlevsel ilişkinin ve dijital görüntü tabanlı tarama araçlarının klinik rolünün tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Göz Hastalığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etyoloji

Tiroid göz hastalığı (TGH), tiroid ile ilişkili orbitopati (TAO, Thyroid Associated Orbitopathy), Graves oftalmopati (GO) veya distiroid orbitopati olarak da adlandırılan, otoimmün kökenli, orbital dokuları etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Graves hastalığının tarihi, Parry, Graves ve von Basedow'un ilk tanımlamalarıyla başlar. Robert Graves, guatr, çarpıntı ve ekzoftalmi arasındaki ilişkiyi ilk kez 1835 yılında tespit etmiştir (25-27). Hastalığın gerçek etyolojisi, 1950'lerde ve 1960'larda, Graves hipertiroidizmi hastalarının serumunda tirotropin olmayan bir tiroid uyarıcı faktörün keşfedilmesiyle ortaya çıkarılmıştır; bunu, bu uyarıcının bir IgG antikoru olarak tanımlanması izlemiştir (26, 27). Hastalık, tipik olarak Graves hipertiroidizmi ile birlikte görülmekle birlikte, ötiroidi veya hipotiroidi durumlarında da ortaya çıkabilmektedir (28, 29). TGH, Graves hastalığının en sık görülen ekstratiroid manifestasyonudur ve Graves hastalarının yaklaşık %25–50'sinde klinik olarak belirgin orbital tutulum gözlenmektedir (29, 30).

Epidemiyolojik çalışmalar, TGH'nin orta yaşlı erişkinlerde, özellikle 40–60 yaş aralığında daha sık görüldüğünü ve kadınlarda erkeklere oranla 5–6 kat daha fazla prevalansa sahip olduğunu göstermektedir (2, 29). Ancak erkeklerde hastalık daha geç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve daha şiddetli seyredebilmektedir (24).

Sigara kullanımı, TGH gelişimi için en önemli çevresel risk faktörüdür ve hem hastalık gelişimi (OR: 2-8 kat) hem de şiddetinin artması ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sigara bırakma, hastalık progresyonunu yavaşlatmakta ve tedavi yanıtını iyileştirmektedir. Diğer risk faktörleri arasında radyoaktif iyot tedavisi (özellikle sigara içenlerde), kontrolsüz tiroid fonksiyon bozulmaları, yüksek TRAb düzeyleri ve stres yer almaktadır. Genetik yatkınlık, HLA-DR3 ve belirli sitokin gen polimorfizmleri ile ilişkilendirilmiştir. Selenyum eksikliği, özellikle Avrupa'daki çalışmalarda, TGH riski ile ilişkili bulunmuştur ve selenyum takviyesinin hafif TGH'de koruyucu etkisi gösterilmiştir (3).

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, Graves hastalarında uygulanan tiroid ablasyon yöntemleri arasında TGH gelişimi veya kötüleşmesi açısından özgün bir risk taşımaktadır. RAI'nin tiroid antijenlerinin kana sızmasına neden olarak TSHR antikör titrelerini yükselttiği ve bu sürecin orbital tutulumu tetikleyebildiği düşünülmektedir (3, 24). Antitiroid ilaç tedavisi veya total tiroidektomi ile karşılaştırıldığında, RAI'nin TGH'yi kötüleştirme ya da de novo orbitopati geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Bu nedenle EUGOGO 2021 kılavuzu, sigara içiciliği, yüksek TRAb titresi veya kontrolsüz hipertiroidizm gibi risk faktörleri taşıyan hastalarda RAI uygulanması durumunda oral prednizon/prednizolon profilaksisinin (risk düzeyine göre 0,1–0,5 mg/kg, 6 hafta–3 ay süreyle) kullanılmasını önermektedir (3). Kontrollü ötiroidi sağlanması ve iyatrojenik hipotiroidizmden kaçınılması, TGH seyrini olumlu yönde etkileyen temel ilkeler arasında yer almaktadır.

Selenyum, oksidatif stres ve otoimmünite üzerindeki etkileri nedeniyle TGH patogenezinde ve tedavisinde güncel ilgi odağı haline gelmiştir. Selenyum; glutatyon peroksidaz gibi selenoproteinlerin yapısal bileşenidir ve oksidan hasara karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir. Marcocci ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli EUGOGO çalışmasında, 159 hafif Graves orbitopatili hastaya 6 ay boyunca günde $2 \times 100 \mu\text{g}$ sodyum selenit uygulanmış; selenyumun oküler tutulumu anlamlı ölçüde azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (32). Bu olumlu etki, tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra da sürmüştür. EUGOGO 2021 kılavuzu, selenyum eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde hafif aktif TGH'de 6 aylık selenyum suplementasyonunu önermektedir (3). Selenyumun TGH'ye etkisinin selenyum yeterliliği olan popülasyonlarda daha sınırlı kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Etyopatogenezin merkezinde, tiroid stimüle edici hormon reseptörü (TSH-R) ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) (33, 34) aracılı otoantikör aktivitesi yer almaktadır. Orbital fibroblastlarda eksprese edilen bu reseptörlerin aktivasyonu, glikozaminoglikan sentezi, ekstrasellüler matriks depolanması ve adipogenezin artmasına yol açmaktadır. Ayrıca CD40-CD40 ligandı etkileşimi, IL-6

ve TGF- β gibi sitokinler (35, 36), T ve B lenfositlerin orbital dokuya infiltrasyonu da patogeneze katkıda bulunmaktadır (1, 26, 37-39).

2.2. Patofizyoloji

TGH'nin patofizyolojisi, karmaşık otoimmün mekanizmaları içeren multifaktöriyel bir süreçtir. Hastalığın temelinde, tiroid stimüle edici hormon reseptörüne (TSHR) karşı gelişen otoantikor yanıtı yatmaktadır (38, 39). TSHR, sadece tiroid dokusunda değil, aynı zamanda orbital fibroblastlarda, adipositlerde ve ekstraoküler kaslarda da eksprese edilmektedir (33, 34). Bu ortak antijenik hedef, tiroid ve orbital dokuların eşzamanlı tutulumunu açıklamaktadır.

Patogeneizde, hem hücrel hem de humoral immün yanıt rol oynamaktadır. T lenfositleri, özellikle CD4+ T helper hücreleri, orbital dokuda infiltrasyon göstermekte ve proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) salgılamaktadır. (35). Bu sitokinler, orbital fibroblastları aktive ederek glikozaminoglikan (GAG) üretimini ve adipogenezi stimüle etmektedir (36, 37). B lenfositleri tarafından üretilen TSHR antikorları (TRAb), hastalığın gelişiminde merkezi rol oynamaktadır (38, 39). Hao ve arkadaşlarının çalışması, Graves oftalmopatisinde ekstraoküler kas fibrozisinde SRC sinyal yolağının rolünü araştırmış ve fibrotik süreçlerin moleküler mekanizmalarına ışık tutmuştur (40).

Orbital fibroblastlar, TGH patogenezinde merkezi efektör hücreler olmakla birlikte, homojen bir popülasyon oluşturmamaktadır. Sağlıklı orbital dokuda yalnızca CD34+ fibroblastlar bulunurken, TGH hastalarının orbital dokusunda yaklaşık %50 oranında CD34+ fibroblast alt popülasyonu tanımlanmıştır (41). Bu CD34+ hücrelerin, kemik iliği kökenli monosit prekürsörleri olan fibrositlerin orbital dokuya infiltrasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Fibrositler; TSHR, tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve sodyum-iyodür taşıyıcısı gibi tiroid özgü otoantijenlerini eksprese etmekte ve orbital fibroblastlara kıyasla çok daha yüksek düzeyde TSHR ekspresyonu göstermektedir (33, 41). Bu nedenle fibrositler, orbital ve tiroid dokusunun eş zamanlı tutulumunu açıklayan ortak antijenik hedefin kritik bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. IGF-1R ile TSHR'nin orbital fibroblastlar

üzerinde fiziksel bir kompleks oluşturarak sinerjistik sinyal iletimi gerçekleştirdiği gösterilmiş; bu etkileşimin TGH'ye spesifik bir patojenik mekanizma oluşturduğu ileri sürülmüştür (33, 34). Teprotumumab gibi IGF-1R antagonistlerinin klinik etkinliği, bu reseptör çiftinin terapötik hedef olarak önemini doğrulamaktadır (41).

2.3. Orbital Doku Değişiklikleri

TGH'nin klinik seyri bifazik bir patern göstermektedir: aktif inflamatuvar faz (ortalama 6–24 ay) ve ardından stabilizasyon ile fibrotik değişikliklerin geliştiği inaktif faz (24, 42). Aktif fazda orbital fibroblastların aktivasyonu, lenfosit infiltrasyonu ve glikozaminoglikan birikimi öne çıkar; bu dönemde hastalar ağrı, hiperemi, kemozis ve kapak ödemi gibi inflamatuvar bulgular göstermektedir (39). Süreç 12–18 ay içerisinde genellikle stabilize olmakta ve inaktif/fibrotik faz başlamaktadır. Fibrotik fazda ekstraoküler kasların sertleşmesi ve restriktif motilite kusurları kalıcı hale gelebilmektedir (36, 40).

Orbital hacim artışı, ekstraoküler kas hipertrofisi ve orbital yağ dokusu proliferasyonu, proptozise, kapak retraksiyonuna ve ekstraoküler motilite kısıtlılığına yol açmaktadır (43, 44). Bu mekanik değişiklikler doğrudan oküler yüzey hastalığına, ekspoju keratopatiye ve ileri olgularda kompresif optik nöropatiye neden olabilir (37, 39). Kompresif optik nöropati görmeyi tehdit edici bir durum olup acil olarak yüksek doz intravenöz glukokortikoid ve/veya orbital dekompresyon cerrahisini gerektirmektedir (45, 46).

Orbital görüntüleme, doku değişikliklerinin nicel olarak değerlendirilmesinde kritik bir araçtır. Bilgisayarlı tomografi (BT), ekstraoküler kas hipertrofisi, orbital yağ artışı ve ekzoftalmus için güvenilir ölçümler sağlamakta; orbital apekteki kalabalıklaşmanın kompresif optik nöropati riski ile korelasyonu BT ile değerlendirilebilmektedir (43, 44). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi ile aktif inflamasyonu; düşük sinyal ile fibrotik değişiklikleri ayırt etmede üstünlük sağlamakta ve glukokortikoid tedavisine yanıtın öngörülmesinde kullanılabilmektedir (44). TGH'de iki farklı orbital fenotip tanımlanmıştır: ağırlıklı olarak yağ dokusu genişlemesinin (Tip I) ya da kas hipertrofisi

ve fibrozisinin (Tip II) ön planda olduğu tablolar. Bu fenotipler klinik seyir ve tedavi yanıtı açısından farklılık gösterebilmekte olup görüntüleme tabanlı sınıflama gelecekteki tedavi kılavuzlarında yer bulmaya başlamıştır (39, 46).

Patofizyolojik süreçlerin oküler motilite üzerindeki etkisi, özellikle inferior ve medial rektus kaslarında başlar ve restriktif bir hipotrophia/ezotrophia tablosuna yol açabilir (43, 47). Şaşılığın türü, şiddeti ve stabilitesi binoküler işlev ve yaşam kalitesi açısından belirleyicidir (48, 49).

Orbital doku değişikliklerine eşlik eden oküler yüzey hastalığı ve ekspoju keratopati, TGH'nin hasta yaşam kalitesini doğrudan etkileyen önemli bir komplikasyonudur. Proptozis ve kapak retraksiyonu, gözyaşı filminin stabilitesini bozarak okular yüzey inflamasyonuna, semptomatik kuru göz ve punktat epitelyal erozyonlara zemin hazırlamaktadır. Hastalarda yabancı cisim hissi, yanma, fotofobi ve bulanık görme gibi yakınmalar bulunabilir (37, 39). Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) ve Schirmer testi bu komplikasyonun değerlendirilmesinde kullanılmakta; tedavide suni gözyaşı, lipit bazlı gözyaşı damlaları ve gerektiğinde gece kapak bantlama gibi yöntemler önerilmektedir. Aktif inflamasyon döneminde lakrimal bez tutulumu da buna katkıda bulunabilmektedir (37). İleri olgularda korneal ülserasyon gelişebilir; bu durum acil müdahale gerektirmektedir.

2.4. Klinik Şiddet Sınıflaması: EUGOGO ve CAS

Hastalık şiddeti ve aktivitesinin doğru değerlendirilmesi, tedavi planlaması ve prognoz tayini için kritik öneme sahiptir. EUGOGO sınıflaması (3, 50), TGH'yi hafif, orta-şiddetli ve görme tehdit eden olmak üzere üç kategoriye ayırmaktadır. Hafif hastalıkta yaşam kalitesi belirgin bozulmadan minimal proptozis, hafif kapak retraksiyonu, sebat etmeyen göz kuruluğu ve minimal orbital semptomlar gözlenirken; orta-şiddetli grupta belirgin proptozis (>2 mm), sürekli diplopi, inflamatuvar bulgular ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma ön plana çıkar. Görmeyi tehdit eden hastalık kategorisi ise kompresif optik nöropati veya korneal dekompanseasyon ile tanımlanır.

EUGOGO hafif hastalık sınırları daha ayrıntılı ele alındığında, bu kategorinin; MRD1 ≤ 2 mm kapak retraksiyonu, ≤ 3 mm proptozis, geçici ya da minimal yumuşak

doku tutulumu ve hafifçe bozulmuş ya da diplopi bulunmayan ekstraoküler motilite bulgularını kapsadığı görülmektedir (3). Orta-şiddetli kategoride ise görmeyi tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkisi olan tablo tanımlanmakta; MRD1 >2 mm kapak retraksiyonu, >3 mm proptosis, belirgin yumuşak doku tutulumu, değişken ya da sürekli diplopi bu kategorinin ayırt edici kriterleri arasında yer almaktadır (3, 51). Görmeyi tehdit eden kategori ise kompresif optik nöropati ya da korneal dekompanseasyon varlığını zorunlu kılmakta olup acil tedavi gerektirmektedir (3, 45, 46). EUGOGO sınıflamasının klinikte tanınan bir güçlüğü, "hafif" grubun heterojen bir yelpazeyi kapsamasıdır; bu durum, subklinik işlev kaybının standardize araçlarla değerlendirilmesine duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Klinik aktivite skoru (Clinical Activity Score; CAS) (50, 51), hastalığın aktivitesini değerlendiren yedi maddeli bir ölçektir ve ≥ 3 puan aktif hastalığı işaret etmektedir. CAS maddeleri şunlardır: spontan retrobulber ağrı, göz hareketleriyle artan ağrı, kapak kızarıklığı, konjonktiva hiperemisi, kapak ödemi, kemozis ve karunkül ödemi.

CAS klinik karar verme için standart bir araç olmakla birlikte, subjektif değerlendirmeye ve klinisyen tecrübesine bağımlılığı açısından sınırlılıklar taşımaktadır.

CAS'ın klinik pratikte karşılaşılan en önemli sınırlılıklarından biri, gözlemciler arası değişkenliğinin yüksek olmasıdır. Nitekim yakın tarihli çok merkezli bir çalışma, toplam CAS skoru ve bileşenlerinin büyük çoğunluğunda gözlemciler arası güvenilirliğin yetersiz kaldığını göstermiş; bu bulgu, CAS'ın iyileştirilmesi ya da alternatif aktivite ölçütlerinin geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamıştır (52). Buna ek olarak, özellikle Asya popülasyonlarında ve bazı alt kökenlerde hastalığın “düşük CAS, ilerleyici bir fenotip” sergileyebildiği bildirilmektedir. Bu olgular klasik inflamatuvar bulgular taşımadan hastalık progresyonu göstermekte ve CAS'ın bu alt grupta hastalık aktivitesini yeterince yakalamadığını ortaya koymaktadır (53). Orbital MRG, özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde ekstraoküler kas sinyal-yoğunluk oranının yüksek bulunması, aktif inflamasyonu nesnel olarak destekleyen tamamlayıcı bir yöntem olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir (44). CAS ile MRG bulgularının

birlikte değerlendirilmesi, tek başına CAS'ın yetersiz kaldığı hastalarda tedavi kararını güçlendirmek için önerilmektedir (3, 44).

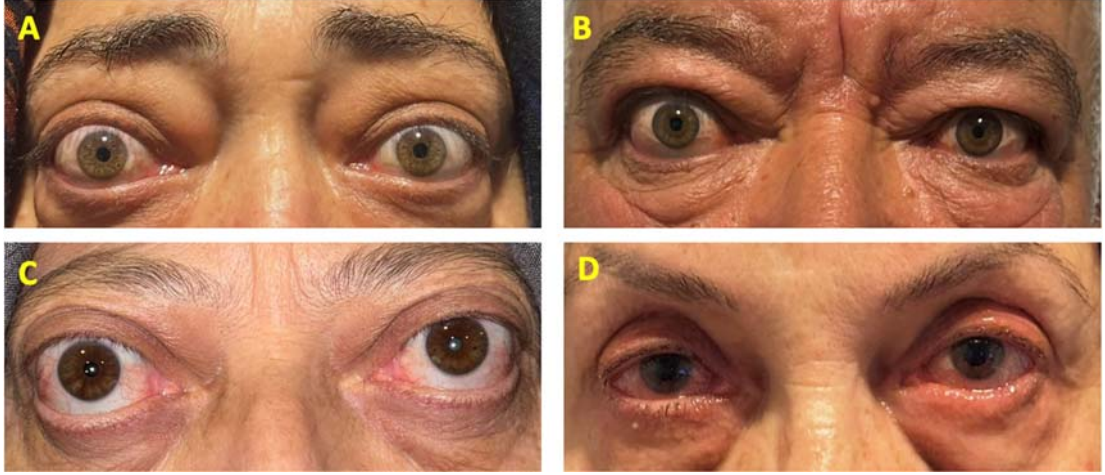
Mevcut çalışmada hastalar EUGOGO kriterlerine göre sınıflandırılmış; 42 hastanın 34'ü (%81,0) hafif, 8'i (%19,0) orta-şiddetli grupta yer almış, görmeyi tehdit eden hastalığı olan hasta bulunmamıştır. Bu oranlar üçüncü basamak tiroid ve oküloplastik refere merkezlerinde bildirilen dağılımlarla uyumludur ve verilerin hafif-orta spektrumu temsil ettiğini göstermektedir.

2.5. Oftalmolojik ve Ortoptik Bulgular

TGH'nin klinik manifestasyonları geniş bir spektrum göstermektedir ve hafif kozmetik değişikliklerden görme kaybına kadar uzanabilmektedir (3, 50, 51).

Kapak retraksiyonu, TGH'nin en erken ve en sık gözlenen bulgusudur (54) ve üst kapak retraksiyonuna bağlı göz açıklığı artışı, aşağı bakışta lid-lag, azalmış göz kırpma sıklığı ve lateral flare gibi klinik bulgularla tanınır. Kapak retraksiyonu MRD1 ve MRD2 (margin reflex distance; kornea refleksi ile kapak kenarı arasındaki mesafe) ölçümleri ile nicelleştirilir; MRD1 değerinin >5 mm olması patolojik kabul edilmektedir (55, 56).

Proptozis, TGH'nin bir diğer sık bulgusudur ve Hertel ekzoftalmometre ile milimetrik olarak ölçülür (57). Türk popülasyonunda Hertel değerleri için kabul edilen üst sınır 20 mm 'dir ve bu değer üstündeki ölçümler klinik olarak anlamlı proptozisi göstermektedir (23). İki göz arasındaki 2 mm'yi aşan asimetri de patolojik kabul edilir (58). TGH'nin karakteristik klinik bulgularına ait temsili görüntüler Şekil 2.1'te sunulmuştur (26).



Şekil 2.1. Tiroid göz hastalığının karakteristik klinik bulguları.

(A) Bilateral kapak retraksiyonu ve proptozis. (B) Bilateral kapak ödemi, sağ kapak retraksiyonu ve sağ proptozis. (C) Belirgin bilateral proptozis, kapak retraksiyonu ve derin bulbar injeksiyon. (D) Aktif inflamatuvar fazda sol perioküler ödem, hiperemi ve bilateral konjonktival hiperemi. (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Ekstraoküler motilite kısıtlılığı, özellikle alt ve iç rektusun restriktif tutulumuna bağlı olarak yukarı ve dışa bakışta kısıtlılık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Restriktif şaşılık, anormal baş pozisyonu veya çift görme ile sonuçlanabilir ve hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak bozabilir (48, 49).

Ortoptik değerlendirme, görme keskinliği, şaşılık ölçüm testleri (Hirschberg, Krimsky, prizma kapama testi), motilite değerlendirmesi (duksiyon, versiyon, zorlu duksiyon testi), binoküler görme fonksiyonları (stereopsis, füzyon kapasitesi, binoküler tek görme alanı), objektif ölçümler (sinoptofor, Hess-Lancaster testi) ve prizma ölçümlerini içermelidir (42, 59).

Oküler yüzey hastalığı ve ekspojur keratopati, proptozis ve kapak retraksiyonu nedeniyle gözyaşı filminin stabilitesinin bozulması sonucu gelişir. Hastalarda yabancı cisim hissi, fotofobi ve kronik iritasyon yakınmaları bulunabilir. İleri olgularda korneal ülserasyon ve enfeksiyöz keratit gibi ciddi komplikasyonlara zemin hazırlanabilir (60, 61).

Kompresif optik nöropati, orbital apekteki genişlemiş kasların optik sinire baskı yapması sonucunda ortaya çıkan, görme kaybına yol açabilen en ağır komplikasyondur. Renk görme bozukluğu, rölatif afferent pupil defekti, diskromatopsi

ve görme alanı kayıpları bu tanıda uyarıcı bulgulardır. MRG'de orbital apekte kalabalıklaşma ve optik sinir kılıf genişlemesi tanıyı destekler (46).

Görsel fonksiyonun kapsamlı değerlendirmesi, yalnızca görme keskinliği değerlendirilmesinin ötesine geçmektedir. Kontrast duyarlılığı ve renk görme testleri, kompresif optik nöropatinin erken dönem göstergeleri arasında yer almakta; bu parametrelerdeki bozulma, standart Snellen görme keskinliğinde henüz değişiklik saptanmadan önce ortaya çıkabilmektedir (46). Özellikle Ishihara veya Farnsworth-Munsell 100-Hue testi ile renk görme kaybının gösterilmesi, optik sinir tutulumunun erken ipuçlarını sağlayabilmektedir. Görme alanı değerlendirmesi de kompresif optik nöropati şüphesinde standart muayene protokolünün ayrılmaz bir parçasını oluşturmaktadır; santral, çekosentral ve sinir lifi demeti defektleri bu tanıda karakteristik bulgulardır (43, 46). Bu nedenle TGH'nin kapsamlı oftalmolojik değerlendirmesi; görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renk görme, görme alanı ve RAPD testini birlikte içermelidir.

TGH'nin hastalar üzerindeki etkisi yalnızca anatomik ve işlevsel bozulmalarla sınırlı kalmamakta; görünüş değişikliği, diplopi ve günlük aktivitelerdeki kısıtlılık nedeniyle psikososyal yaşam kalitesi üzerinde de derin etkiler bırakmaktadır. Bu nedenle hastalığın değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçütlerinin kullanımı giderek önem kazanmaktadır.

Graves oftalmopati yaşam kalitesi anketi (GO-QOL), görsel işlev ve görünüşle ilgili iki alt ölçek üzerinden hastanın öznel deneyimini sistematik biçimde nicelleştiren, psikometrik açıdan doğrulanmış bir araçtır (42). ATA/ETA 2022 konsensüs bildirisi, GO-QOL'ün klinik pratikte ve TGH klinik çalışmalarında birincil sonuç ölçütü olarak rutin kullanımını önermektedir (48). Orta-şiddetli TGH'de GO-QOL puanlarının sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiş; aktif inflamasyon döneminde psikososyal alt ölçeğin görsel işlev alt ölçeğine göre daha ağır etkilendiği bildirilmiştir.

2.6. MAIA™ Mikroperimetri: Teknik Prensip ve Parametreler

MAIA™ Mikroperimetri (Macular Integrity Assessment; CenterVue, Padova, İtalya) cihazı (5, 62), infrared fundus görüntüleme ile eş zamanlı uyaran sunumu sağlayan bir fundus ilişkili mikroperimetridir. Temel özellikleri arasında fundus görüntüleme ile eşzamanlı retinal duyarlık ölçümü, gerçek zamanlı göz hareketlerinin takibi, belirli retinal lokalizasyonların hassas stimülasyonu ve yapı-fonksiyon korelasyonunun analizi yer almaktadır. Çalışmada kullanılan MAIA™ mikroperimetri cihazı Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. MAIA™ (Macular Integrity Assessment, CenterVue, Padova, İtalya) mikroperimetri cihazı.

Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop tabanlı sistem, entegre retinal takip özelliği ile eş zamanlı fundus görüntülemesi ve makula duyarlılığı ölçümüne olanak tanımaktadır.

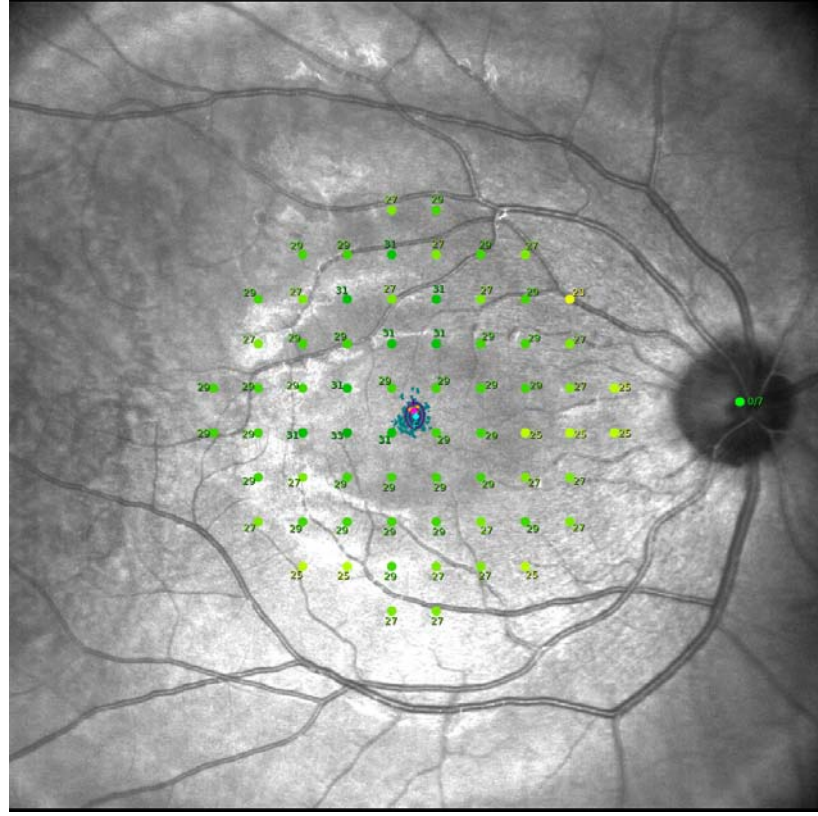
Cihaz göz hareketlerini 25 Hz örnekleme hızında izleyerek uyarıcıların retina üzerindeki sabit konumunu sürdürür; bu özellik, geleneksel perimetrlere göre daha yüksek tekrarlanabilirlik ve özgüllük sağlar. Standart protokolde 10° grid kullanılır ve 68 test noktası 4-2 eşikleme stratejisi ile taranır.

Ortalama eşik değeri (Average Threshold, AT) test edilen noktalardaki duyarlılık değerlerinin aritmetik ortalaması olup, desibel (dB) cinsinden ifade edilmektedir. Sağlıklı popülasyonda AT değerleri 25–29 dB aralığında, yaşla birlikte yaklaşık 0,1–0,2 dB/yıl (6, 63-65) oranında azalma eğiliminde olup, 28 dB'nin üstündeki değerler normal, 25 dB'nin altındakiler anormal olarak kabul edilmektedir. MAIA™ mikroperimetri ayrıca yaş-normatif veritabanı kullanarak Macular Integrity Index (MII) adı verilen bir yapısal-fonksiyonel özet değeri üretir.

Fiksasyon stabilitesi (Fixation Stability; FS) (8, 9, 11) iki yöntem ile nicelleştirilmektedir. Birinci yöntem, %63 ve %95 olasılık düzeylerinde yer alan fiksasyon noktalarının yüzdesi üzerinden (FS P1 ve FS P2) tanımlanır; ikinci yöntem ise bivariate contour ellipse area (BCEA) kavramı ile alan tabanlı bir ölçüt sağlar. BCEA, fiksasyon dağılımının iki boyutlu eliptik alanını temsil etmekte ve derece kare (deg²) cinsinden raporlanmaktadır. MAIA™ mikroperimetri yazılımı hem 63% hem de 95% olasılık düzeyindeki BCEA değerlerini ayrı ayrı vermektedir.

BCEA, matematiksel olarak şu formül ile hesaplanmaktadır: $BCEA = 2\pi k\sigma_h\sigma_v\sqrt{1-\rho^2}$; burada σ_h ve σ_v sırasıyla yatay ve dikey deviasyonların standart sapmalarını, ρ korrelasyon katsayısını, k ise olasılık düzeyine karşılık gelen sabiti ($P=0,68$ için 1,14, $P=0,95$ için 2,996) göstermektedir. Bu formül, fiksasyonun hem yönelimini hem de dağılım genişliğini tek bir sayıya indirgeyerek klinik karşılaştırmayı kolaylaştırmaktadır.

BCEA değeri ne kadar küçükse fiksasyon o kadar stabil ve merkezidir; değeri büyüdükçe fiksasyon dağılımı genişlemekte ve instabilite artmaktadır (11) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. MAIA™ mikroperimetri çıktısı örneği. Infrared fundus görüntüsü üzerinde renk kodlu retinal duyarlılık noktaları

(yeşil: yüksek duyarlılık), fiksasyon noktası dağılımı ve BCEA elipsi (%63 iç elips, %95 dış elips) görülmektedir. Küçük elips alanı ve merkezi fiksasyon noktası dağılımı stabil fiksasyonu temsil etmektedir.

Fiksasyon kaybı (fixation loss), Heijl-Krakau sahte-pozitif yakalama denemesi (7) ile değerlendirilir ve test güvenilirliğini yansıtır. %20'nin üzerindeki oranlar testin tekrar edilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

MAIA™ mikroperimetrinin klinik araştırmalardaki kullanımında test-retest tekrarlanabilirliği kritik bir metodolojik parametredir. Sağlıklı bireylerde ortalama duyarlılık (AT, Average Threshold) için seanslar arası tekrarlanabilirlik katsayısı (CR) yaklaşık $\pm 1,1$ dB olarak bildirilmekte; bu değer patolojik gruplarda $\pm 2,5-4,6$ dB'ye yükselmektedir (66). Nokta bazlı duyarlılık (PWS, Point-Wise Sensitivity) ölçümleri ortalama duyarlılığa kıyasla daha yüksek varyabilite sergilemektedir; bu nedenle grup karşılaştırmalarında AT gibi özet değerlerin kullanımı metodolojik açıdan tercih edilmektedir. Öğrenme etkisi açısından ise çalışmalar, yetişkinlerde üç seans boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir öğrenme etkisi gözlemlenmediğini ortaya koymuştur (66).

Bu bulgu, test koşullarının standardize edilmesi durumunda MAIA™ mikroperimetrimin tekrarlayan ölçümlerde güvenilir veriler ürettiğini desteklemekte ve özellikle prospektif takip çalışmaları için geçerli bir sonuç ölçütü olarak uygunluğunu pekiştirmektedir.

2.7. Binoküler Füzyon ve Panum Füzyon Alanı

Binoküler görme (15), iki gözden gelen iki retinal görüntünün korteks düzeyinde birleştirilerek tek bir algıya dönüştürüldüğü, stereopsis ve derinlik algısını mümkün kılan kompleks bir süreçtir. Bu sürecin başarısı üç temel düzeyde değerlendirilir: eş zamanlı algı, füzyon ve stereopsis (67). Füzyon, yalnızca iki görüntünün üst üste bindirilmesi değil, aynı zamanda iki retinal noktadan iletilen sinyallerin korteks düzeyinde tek bir algıya dönüştürülmesidir (68).

Panum füzyon alanı (Panum Fusion Area, PFA), iki gözün retinalarında yer alan ve füzyona izin veren karşılık gelen alanların toplamıdır. Başka bir deyişle, iki retinal görüntü arasındaki disparite bu alanın sınırları içinde kaldığı sürece tek bir algı korunabilmektedir (14, 69). PFA, klinik açıdan binoküler füzyonun tolerans aralığını tanımlayan anatomik çerçevedir ve foveadan periferde doğru sistematik olarak genişlemektedir (70).

Foveal Panum alanı yaklaşık 6–15 yay dakikası genişliğinde olup (16), derece kare cinsine çevrildiğinde yaklaşık 0,01–0,07 derece² aralığında hesaplanmaktadır. Parafoveal bölgede (5° retinal eksentrisite) bu değer 0,1–0,5 derece²'ye, perifoveal bölgede (>10° eksentrisite) ise 0,5–1 derece²'nin üzerine çıkmaktadır. Panum alanı yatay meridyende dikey meridyene göre daha geniştir (17); bu anizotropi, füzyonun horizontal dispariteye karşı daha toleranslı olduğunu yansıtmaktadır.

Panum alanı sabit bir anatomik yapı değil, uyarı koşullarına bağlı olarak dinamik biçimde yeniden düzenlenebilen bir algısal mekanizmadır (14, 16). Kronik binoküler stres veya uzun süreli disparite yükü altında füzyon aralığının genişleyebildiği gösterilmiş olmakla birlikte (18), bu adaptasyonun klinik koşullarda ne ölçüde gerçekleştiği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Füzyon kapasitesinin genişlemesi ile stereopsis hassasiyetinin azalması arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (16); füzyon korunduğu hallerde dahi derinlik algısının bozulabildiği

gözlemlenmiştir. Yeterli düzeyde baskı uygulandığında ise füzyonun yerini binoküler süpresyona bırakabileceği rapor edilmiştir (67).

Klinik pratikte Panum füzyon alanının dolaylı olarak değerlendirilmesinde birkaç standardize test kullanılmaktadır. Worth 4 nokta testi, dört renkli ışık noktası aracılığıyla füzyon, süpresyon ve diplopi durumlarını ayırt etmeye olanak tanır; farklı mesafelerde uygulanarak santral ve periferik füzyon kapasitesi değerlendirilebilir. Bagolini çizgili cam testi ise foveal ve parafoveal füzyonu ölçmek için kullanılan, doğal görme koşullarını daha az bozan bir yöntemdir. Stereopsis testleri (Titmus, Lang, Randot) ise derinlik algısının bozulduğu olgularda Panum sınırının aşıldığını dolaylı olarak işaret etmektedir (67). Prizma kapama testi ve Hess-Lancaster testi ise şaşılık miktarını nicelleştirmekte ve füzyon amplitüdünü ölçmektedir. Bu testlerin kombinasyonu, füzyonun korunup korunmadığını, hangi mekanizmayla sağlandığını ve ne ölçüde süpresyona yönelim olduğunu klinik olarak haritalamayı mümkün kılmaktadır (68).

TGH bağlamında, ekstraoküler motilite kısıtlılığı, proptozis asimetrisi ve restriktif şaşılık, iki görüntü arasında horizontal ve/veya vertikal disparite oluşturmakta; bu durum Panum alanı kenarında süregelen bir baskıyı tanımlamaktadır (48, 50). Bu mekanik çerçeve, TGH'de gözlenen fiksasyon parametrelerinin Panum alanı sınırları bağlamında yorumlanmasının temelini oluşturmaktadır.

2.8. BCEA ve Panum Füzyon Alanı: Fiksasyon Stabilesinin Patofizyolojik Yorumu

BCEA, sağlıklı bireylerde retinal tutarlılık ve santral fiksasyon kapasitesine bağlı olarak geniş bir dağılım göstermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde BCEA %63 değerleri tipik olarak 0,1–2 deg² aralığında bildirilmekte; yaş ile birlikte bu değerlerin arttığı gözlenmektedir (6, 11). Buna karşılık, çeşitli retinal hastalıklarda (yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik makülopati vb.) geniş BCEA değerleri doğrudan retinal duyarlılık kaybının bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır (12, 13). TGH'de geniş BCEA'nın bu iki olası kaynağının — retinal bozulma ve motor adaptasyon — ayırt edilmesi, klinik yorumlama açısından kritik önem taşımaktadır; zira her ikisi de

aynı parametrenin artışına yol açmakta, ancak farklı klinik müdahaleleri gerektirmektedir.

Bu tezin merkezindeki hipoteze göre, TGH'de gözlenen geniş BCEA değerleri klinik olarak iki farklı patofizyolojik süreci yansıtabilir. İlk süreç, fiksasyonun retinal–optik sinir yolağındaki bir bozukluğa ikincil olarak bozulmasıdır. Bu durumda BCEA'nın genişlemesi, retinal duyarlılık kaybı (düşük AT), azalmış FS P1/P2 değerleri ve fiksasyon lokasyonunun bozulması ile birlikte gözlenir. İkinci süreç ise, geniş BCEA'nın bozulmuş oküler motilite ve proptozis kaynaklı disparite baskısına karşı Panum alanı sınırına dayanan bir adaptif stratejiyi yansıtmadır. Bu durumda BCEA genişlemesi görece korunmuş AT ve orta düzeyde FS değerleri ile birlikte bulunmaktadır.

İki mekanizmanın ayırt edilmesi, BCEA'nın izole değerlendirilmesiyle değil, ancak AT, FS P1/P2, motilite kısıtlılığı ve proptozis gibi ek değişkenlerin birlikte yorumlanması ile mümkündür. Özellikle BCEA'nın Panum alanı sınırlarına oranı ($BCEA_{63}/PFA$ oranı gibi normalize ölçütler), klinik pratikte yorumlamayı kolaylaştırabilir. Foveal Panum alanı aşılmadığı sürece füzyon yolunun mekanik baskı altında kendini koruyabildiği söylenebilir.

Bu hipotezin sınanabilmesi üç ekseninde mümkündür: (i) üç grup arasındaki BCEA'nın AT ile eş zamanlı değişim örüntüsünün incelenmesi, (ii) BCEA'nın Hertel ekzoftalmometri ve motilite skorları ile korelasyonunun değerlendirilmesi, (iii) çok değişkenli regresyon modellerinde BCEA'nın diğer fonksiyonel kovaryantlarla birlikte açıklayıcı gücünün test edilmesi.

Bu teorik çerçeve, klinik pratikte uygulanabilir bir karar algoritmasına dönüştürülebilir. BCEA genişlemesi saptanan bir TGH hastasında öncelikle AT ve FS P1 değerleri birlikte değerlendirilmelidir: geniş BCEA ile eş zamanlı düşük AT ve azalmış FS P1, bozulma sürecinin baskın olduğunu; buna karşılık geniş BCEA ile görece korunmuş AT ve normal FS P1, Adaptasyon sürecinin ön planda olduğunu düşündürmektedir (15, 16). Birincisinde retinal-nöral yolağın değerlendirilmesi (OKT, OKT-A) önceliklendirilmeli; ikincisinde ise binoküler fonksiyonun ortoptik

değerlendirmesi (stereopsis, füzyon amplitüdü, Worth 4 nokta testi) ve gerekirse rehabilitasyon planlanmalıdır (67).

Bu iki yolağın tezin bütünlüğü içindeki ampirik temeli Bölüm 5.2.'de ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

2.9. Yapay Zeka Tabanlı Otomatik Değerlendirme

Son yıllarda derin öğrenme tabanlı görüntü analizi, oftalmolojide tanı ve taramada yaygınlaşan bir araç haline gelmiştir. Retinal fundus fotoğraflarından diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu tespit edebilen sistemler (19-22), FDA onayı almış ve klinik rutinlere dahil olmuştur. Orbita ve perioküler bölgede ise yapay zeka uygulamaları görece erken aşamadır; bununla birlikte, hem şeffaf landmark tabanlı ölçümleri hem de konvolüsyonel sinir ağları (CNN, Convolutional Neural Network) ile otomatik sınıflandırmayı birleştiren hibrit yaklaşımlar umut verici sonuçlar sunmaktadır (71-73).

TGH özelinde yapay zeka uygulamalarını inceleyen son sistematik derlemeler, bu alanın hızla gelişmekte olduğunu ve BT, MRG, yüz görüntüsü ile retinal görüntüleme olmak üzere birden fazla modaliteyi kapsadığını ortaya koymaktadır (74). Yüz fotoğrafı tabanlı sistemler, tele-tıp ve tarama uygulamaları için özellikle umut verici görünmekte; mobil cihazlara ve bulut hizmetlerine entegre edilebildiğinde kaynak kısıtlı ortamlarda otomatik ve uzaktan tanısal hizmet sunma potansiyeli taşımaktadır (75). Bununla birlikte, bu sistemlerin eğitim verilerinin ağırlıklı olarak Doğu Asya popülasyonlarından oluşması, farklı etnik ve morfolojik özelliklere sahip topluluklarda genellenebilirlik konusunda soru işaretleri doğurmaktadır (74). Kapak retraksiyonu veya kemozis gibi bulguların TGH dışı nedenlerini (geçirilmiş kapak cerrahisi, karotiko-kavernöz fistül vb.) ayırt edebilmek için daha geniş ve çeşitli eğitim veri kümelerine ihtiyaç duyulmaktadır (75).

Bu çalışmada kullanılan TED Detector Unified Pipeline (macOS sürüm 2.3), dört bileşeni sıralı bir akışta birleştirmektedir: (i) Thyroid Detection Network (TDN), 750 sağlıklı ve 150 TGH olgusundan oluşan ve 5 katmanlı çapraz doğrulama ile eğitilmiş bir CNN sınıflandırıcıdır; (ii) perioküler mihenk noktası ölçümleri, kapak

retraksiyonu, MRD1/MRD2 ve skleral açıklık parametrelerini üretmektedir; (iii) 2D Hertel tahmini, yüz orantılarına dayalı olarak $\pm 2,5$ mm belirsizlikle ekzoftalmometri değeri vermektedir; (iv) CAS modülü, fotoğrafta saptanabilen beş inflamatuvar bulguyu (kapak ödemi, kapak eritemi, konjonktiva hiperemisi, kemozis, karunkül ödemi) ikili olarak işaretlemektedir.

Pipeline'in dört modüldeki çıktıları tek bir rapor halinde sunulmaktadır: kategorik TGH tahmini (0–3 arası), tahmin olasılığı (%), tahmin güven düzeyi (düşük/orta/yüksek), kapak retraksiyon tahminleri, Hertel tahmini ve CAS skoru. Tahmin olasılığı değeri, ağın atadığı kategori için güvenini gösteren bir sınıflandırıcı belirsizlik ölçütüdür ve hastalık şiddetinin doğrusal bir skoru olarak yorumlanmamalıdır. Bu nedenle kontrollerde pipeline'in yüksek güvenli 'sağlıklı' tahminleri, hasta gruplarından daha yüksek olasılık değerleri ile sonuçlanabilmektedir.

Mevcut çalışmanın bir amacı da bu pipeline'in klinik kullanılabilirlik düzeyini üç grup arasındaki ayırt edici gücü, Hertel tahmininin klinik ölçüm ile uyumu (Bland-Altman analizi) (76) ve Firth penalize lojistik regresyon (77, 78) ile ROC tabanlı tanısal performans (79) değerlendirmesi çerçevesinde test etmektir.

TED Detector Pipeline'in mevcut sürümünün başlıca kısıtı, eğitim veri kümesinin sınırlı boyutudur (750 sağlıklı + 150 TGH olgusu). Bu durum özellikle farklı etnik morfolojilere sahip popülasyonlarda ve hastalığın nadir fenotiplerinde performans düşüşüne yol açabilir. Ayrıca pipeline'in mevcut mimarisi ikili sınıflandırma (TGH var/yok) ve kategorik şiddet tahmini üzerine optimize edilmiş olup hastalık aktivitesi (aktif/inaktif ayrımı) konusunda kısıtlı bilgi sunmaktadır. Bu sınırlılıklar, pipeline'in bir bağımsız tanı aracı olarak değil, klinisyenin değerlendirmesini destekleyen tamamlayıcı bir tarama yardımcısı olarak konumlandırılması gerektiğini vurgulamaktadır (74, 75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Bu kesitsel çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup (karar numarası SBA 25/487), tüm işlemler Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Her katılımcıdan kayıt öncesi yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2. Katılımcılar

Toplam 180 katılımcı üç gruba ayrılmıştır: sağlıklı kontrol grubu ($n = 90$), klinik orbitopati bulgusu göstermeyen Graves hastalığı grubu (Graves - GO, $n = 48$) ve klinik olarak doğrulanmış Graves orbitopatisi grubu (Graves + GO, $n = 42$). Graves hastaları, oftalmoloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran olgulardan ardışık olarak toplanmıştır. Orbitopati varlığı veya yokluğu; kapak retraksiyonu, proptozis, ekstraoküler motilite kısıtlılığı ve perioküler yumuşak doku tutulumunun değerlendirildiği kapsamlı klinik muayene ile belirlenmiş; biyokimyasal tiroid fonksiyon testleri ve endike olduğu durumlarda orbital görüntüleme ile desteklenmiştir.

Graves + GO grubundaki hastaların hastalık şiddeti, deneyimli bir oftalmolog tarafından EUGOGO sınıflamasına göre hafif, orta-şiddetli veya görme tehdit edici olarak derecelendirilmiştir. Bu gruptaki 42 hastanın 34'ü (%81,0) hafif ve 8'i (%19,0) orta-şiddetli GO kategorisinde yer almış, görmeyi tehdit eden hastalığı olan hastamız bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubu; tiroid hastalığı, otoimmün durum veya orbital patoloji öyküsü olmayan gönüllülerden oluşturulmuştur.

Tüm gruplar için dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: 18 yaş ve üzeri, MAIA™ mikroperimetri testini gerçekleştirebilecek düzeyde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine (EİDGK) sahip olan ve bilgilendirilmiş onam veren hastalar.

Graves - GO grubunda Graves hastalığı tanısı doğrulanmış ve oftalmolojik muayenesinde orbitopati bulgusu saptanmamış olgular; Graves + GO grubunda ise herhangi şiddette ve aktivite düzeyinde tiroid göz hastalığı olan olgular yer almıştır. Dışlama kriterleri arasında eşlik eden retinal veya optik sinir hastalığı (yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, görme alanı kaybıyla seyreden glokom, diyabetik retinopati), önceki orbital cerrahi veya radyoterapi öyküsü, güvenilir funduskopiyi veya mikroperimetri testini engelleyen ortam opasitesi ve MAIA™ mikroperimetri testi süresince fiksasyonu sürdüremeyen hastalar bulunmaktadır.

3.3. Klinik ve Demografik Veri Toplama

Her katılımcı için demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik veriler kaydedilmiştir. Oftalmolojik muayene; Snellen eşeli ile EİDGK (logMAR cinsinden), sabit interkantall mesafeli standart Hertel ekzoftalmometre ile bilateral Hertel ekzoftalmometri (mm) ve ekstraoküler motilite değerlendirmesini (motilite kısıtlılığı mevcut/yok) içermiştir. Graves hastalarında sigara kullanımı, kümülatif paket-yıl cinsinden belirlenmiştir.

3.4. MAIA™ Mikroperimetri

Maküler bütünlük değerlendirmesi, MAIA™ mikroperimetri (CenterVue, Padova, İtalya) ile gerçekleştirilmiştir. Tüm testler, üretici standart protokolleri doğrultusunda mezopik koşullar altında ve foveaya merkezlenmiş standart 10° test gridi kullanılarak uygulanmıştır. Her göz bağımsız olarak test edilmiş; testlere sağ göz ile başlanmıştır. Her göz için kaydedilen parametreler şunlardır: ortalama eşik (AT, dB), P1 (%63) ve P2 (%95) olasılık düzeylerinde bivariate contour ellipse area (BCEA) yöntemi ile nicelleştirilen fiksasyon stabilitesi (FS), P1 ve P2 düzeylerinde fiksasyon lokasyonu (FL), %63 ve %95 olasılık düzeylerinde BCEA değerleri (derece² cinsinden alan ve açı), yanlış pozitif yakalama denemelerinin sayısı olarak fiksasyon kaybı ve saniye cinsinden test süresi. BCEA açı değerleri, fiksasyon elipsinin yönelimini temsil etmekle birlikte, geniş ve yönsüz dağılım göstermeleri ve gruplar arası karşılaştırmada klinik bilgi sağlamamaları nedeniyle kaydedilmiş ancak hipotez testlerine dahil edilmemiştir.

3.5. TED Detector Unified Pipeline

Primer pozisyonda çekilen yüz fotoğrafları, macOS platformu için geliştirilmiş TED Detector Unified Pipeline (sürüm 2.3) ile analiz edilmiştir. Bu kapalı kaynak kodlu pipeline dört bileşeni sırayla çalıştırmaktadır: (i) Thyroid Detection Network (TDN), 750 sağlıklı ve 150 TGH olgusu ile 5 katlı çapraz doğrulama (5-fold cross-validation) kullanılarak eğitilmiş bir derin öğrenme sınıflandırıcısı; (ii) kapak retraksiyonu, MRD1/MRD2 ve skleral açıklık ölçümlerini üreten perioküler mihenk noktası tabanlı modül; (iii) $\pm 2,5$ mm belirsizlik ile 2D Hertel tahmini; (iv) fotoğraftan saptanabilen 5 CAS inflamatuvar bulgusu için algoritma. Pipeline'in çıktıları şunları içermektedir: kategorik TGH tahmini (0–3), tahmin olasılığı (%), tahmin güven düzeyi (düşük/orta/yüksek), kapak retraksiyon tahminleri, Hertel tahminleri ve CAS skoru. Tahmin güven düzeyi, tahmin olasılığı ve kategorik çıktının bir türevi olduğu için birincil analizlere dahil edilmemiştir.

Pipeline'in tahmin olasılığı değeri, ağın kategorik sınıflandırmasına olan güvenini temsil eder; yüksek değerler, atanan kategori için daha yüksek sınıflandırıcı kesinliğini işaret etmekte ve doğrusal bir hastalık şiddeti skoru olarak yorumlanmamalıdır. Bu, kontrollerin hasta gruplarına kıyasla daha yüksek medyan değerler sergilediği sezgisel olmayan örüntüyü açıklamaktadır (yüksek güvenle 'sağlıklı' tahminleri yansıtmaktadır).

3.6. İstatistiksel Analiz

Birincil istatistiksel analizler Python 3.12 ile SciPy 1.14, statsmodels 0.14 ve scikit-learn 1.5 paketleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ (iki yönlü) olarak belirlenmiştir. Veri seti, 180 denek $\times$ 41 değişkende eksik veri içermemektedir (EUGOGO şiddet değişkeni yalnızca Graves + GO grubuna uygulanabilir olduğundan bu grup için değerlendirilmiştir). Mantıksız Hertel ölçümü (<10 mm) saptanmamış ve imputasyon gerekmemiştir.

Birincil analitik çerçeve, üç gruplu tasarıma dayanmaktadır (sağlıklı kontroller vs Graves - GO vs Graves + GO). Normallik, Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gözlenen dağılımların baskın olarak normal olmaması nedeniyle sürekli değişkenler

medyan (interkuartil aralık, IQR) olarak sunulmuştur. Üç grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis H testi omnibus test olarak kullanılmış; etki büyüklüğü epsilon-kare ($\epsilon^2 = H / [n - 1]$) olarak raporlanmıştır. Dunn post-hoc ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmesi ile uygulanmıştır. Belirgin tavan etkisi gösteren değişkenler (EİDGK ve fiksasyon lokasyonu), gözlemlerin büyük çoğunluğu maksimum değerde yığıldığından resmi hipotez testine tabi tutulmak yerine tanımlayıcı olarak raporlanmıştır. Kategorik değişkenler üç grup genelinde ki-kare testi ile; iki hasta alt grubu arasındaki ikili karşılaştırmalarda ise Fisher'ın tam testi (iki yönlü) ile değerlendirilmiştir.

Üç gruplu analizin yanı sıra, tüm Graves hastaları (Graves - GO ve Graves + GO birlikte, $n = 90$) ile sağlıklı kontroller ($n = 90$) arasında iki gruplu karşılaştırma olarak tamamlayıcı bir analiz yapılmıştır. Bu havuzlu analiz, orbitopati durumundan bağımsız olarak Graves hastalığının incelenen parametreler üzerindeki genel etkisini değerlendirmeye hizmet etmiştir. Bu çerçevede yaş bağımsız örneklem t-testi, cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Normallik göstermeyen sürekli değişkenler (EİDGK, Hertel ekzoftalmometri, MAIA™ mikroperimetri parametreleri ve test süresi) Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır; tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SD ve medyan olarak raporlanmıştır.

İki hasta alt grubu (Graves - GO, $n = 48$ vs Graves + GO, $n = 42$) arasında doğrudan ikili karşılaştırma da ayrı olarak gerçekleştirilmiştir. Cinsiyet dağılımı ki-kare testi, yaş bağımsız örneklem t-testi (Cohen d etki büyüklüğü ile) ve tüm sürekli klinik ve MAIA™ mikroperimetri parametreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Bu ikili analiz, klinik olarak belirgin orbitopatisi olan hastaları olmayan hastalardan ayırt eden değişkenlerin kontrol grubundan bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Graves + GO grubunun kontrollerden anlamlı olarak daha yaşlı olması ve yaşın makula duyarlılığı ile negatif korelasyon göstermesi nedeniyle, Quade parametrik olmayan kovaryans (80) uyarlamasıyla bir duyarlılık analizi yapılmıştır: MAIA™ mikroperimetri parametre rankları yaş rankları üzerine regrese edilmiş ve artıklarda Kruskal-Wallis testleri tekrarlanarak grup farklılıklarının yaşa uyarlama sonrası devam ettiği doğrulanmıştır.

İki değişkenli ilişkiler için Spearman sıra korelasyonu (ρ) Fisher z-dönüşümü ile %95 güven aralıkları kullanılarak değerlendirilmiştir. Kapak retraksiyonunun kontrollerde neredeyse sıfıra yakın olması nedeniyle oluşan yarı-tam ayrışma sorununu ele almak için iki ikili lojistik regresyon modeli Firth penalize maksimum olabilirlik tahmini (77, 78) ile kurulmuştur: Model 1 sağlıklı kontrolleri tüm Graves hastaları (havuzlu) ile, Model 2 ise Graves - GO'yu Graves + GO ile karşılaştırmaktadır. Her iki modelde de MAIA™ mikroperimetri parametreleri ve pipeline çıktıları öngörücü olarak kullanılmıştır (bilateral ölçümler ortalaması alınmıştır). Bilateral ortalama kullanımı, anahtar değişkenler arasında gözlemlenen yüksek göz-içi korelasyonlar ile gerekçelendirilmiştir (Spearman ρ aralığı: MAIA™ mikroperimetri ve Hertel ölçümleri için 0,67–0,96; tüm $p < 0,001$) ve sonuçlar odds oranı (OR) ile %95 güven aralıkları şeklinde raporlanmıştır. Model ayırt edici gücü AUC (79) ile, kalibrasyonu Hosmer-Lemeshow uygunluk testi ile ve model uyumu McFadden pseudo- R^2 ve AIC ile değerlendirilmiştir.

Ortalama makula eşliğini klinik ve pipeline değişkenlerinin fonksiyonu olarak modellemek için, klinik tanı kategorisi gösterge değişkeni olarak modele dahil edilmiş (referans: sağlıklı kontroller) kovaryat olarak içeren çoklu doğrusal regresyon kullanılmış; standardize edilmemiş (B) ve standardize edilmiş (β) katsayılar raporlanmıştır. Regresyon diagnostikleri; otokorelasyon için Durbin-Watson istatistiği, heteroskedastisite için Breusch-Pagan testi, çoklu doğrusallık için varyans enflasyon faktörleri (VIF) ve etkili gözlemler için Cook mesafesini içermiştir. İki grup katsayısının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek için F-testi kullanılmıştır. Pipeline tanısal doğruluğu; duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk parametreleri ile değerlendirilmiştir.

Graves + GO grubu içinde, EUGOGO hastalık şiddetinin (hafif vs orta-şiddetli) MAIA™ mikroperimetri parametreleri ve TED Detector pipeline çıktıları ile ilişkisini incelemek için keşifsel bir alt grup analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler Fisher'ın tam testi (iki yönlü) ile karşılaştırılmıştır. Orta-şiddetli alt grubun örneklem sayısının küçük olması ($n = 8$) nedeniyle bu analizler keşifsel olarak kabul edilmiş ve sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Bağımsız istatistiksel doğrulama: Bildirilen bulguların tekrarlanabilirliğini ve sağlamlığını temin etmek amacıyla tüm analizler IBM SPSS Statistics (sürüm 29.0) kullanılarak biyoistatistikçi tarafından bağımsız olarak tekrar edilmiştir. Doğrulama hem iki gruplu havuzlu analizi (tüm Graves hastaları vs sağlıklı kontroller) hem de iki alt grup arasındaki doğrudan ikili karşılaştırmayı (Graves - GO vs Graves + GO) kapsamıştır. SPSS ortamında kategorik değişkenler çapraz tablolama ile Pearson ki-kare ve Fisher'ın tam testi; sürekli değişkenlerin normallik değerlendirmesi Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri; parametrik karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testi (Levene varyans eşitliği testi ve Cohen d etki büyüklüğü ile); parametrik olmayan karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi ile yürütülmüştür. Tüm birincil sonuçlar (grup büyüklükleri, tanımlayıcı istatistikler, test istatistikleri ve p-değerleri) Python ve SPSS uygulamaları arasında uyumlu bulunmuş; böylece raporlanan analizlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği doğrulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcı Özellikleri

Çalışmaya toplam 180 katılımcı dahil edilmiştir: 90 sağlıklı kontrol, 48 orbitopati bulunmayan Graves hastası ve 42 Graves orbitopatisi bulunan hasta. Graves + GO grubundaki 34 hasta (%81,0) hafif, 8 hasta (%19,0) ise EUGOGO sınıflamasına göre orta-şiddetli GO kategorisinde yer almıştır; görmeyi tehdit eden hastalığı olan hastamız bulunmamaktadır.

Üç grup cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılabilir bulunmuştur (%61,1 vs %79,2 vs %71,4 kadın; $\chi^2 = 4,96$; $p = 0,084$). Ancak Graves orbitopatisi olan hastalar sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yaşlıydı (medyan 50,0 (IQR 42,2–56,0) vs 43,5 (IQR 30,0–51,8) yıl; $H = 6,81$; $p = 0,033$); Graves - GO grubunun yaş medyanı ise kontrollere benzerdi (44,0 (IQR 34,0–50,5)). Hertel ekzoftalmometri değerleri üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir (OD: $H = 40,65$; $p < 0,001$; OS: $H = 32,20$; $p < 0,001$); en yüksek değerler Graves + GO grubunda (OD: medyan 19,0 mm), en düşük değerler ise Graves - GO grubunda (OD: medyan 16,5 mm) saptanmıştır.

EİDGK tüm gruplarda klinik olarak normale yakındı (her grupta medyan logMAR 0,00) ve belirgin tavan etkisi nedeniyle formal istatistiksel testlere tabi tutulmamıştır; tüm gözlerin %91,7'si logMAR 0,00 değeri göstermiştir.

Ön segment muayenesinde tüm gruplarda kornea, ön kamara, iris ve lens bulguları doğal sınırlar içindeydi. Arka segment muayenesinde vitreus, retina, makula ve optik disk görünümü tüm katılımcılarda normaldi; retinal veya optik sinir patolojisi saptanan olgu dışlama kriterleri gereği çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ekstraoküler motilite değerlendirmesinde, Graves + GO grubunda ekstraoküler kas tutulumuna bağlı motilite kısıtlılığı anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (%38,0 vs %0; Fisher tam testi $p < 0,001$); en sık tutulan kaslar alt ve iç rektus olmakla birlikte, tüm olgularda tutulum restriktif nitelikteydi. Graves - GO grubunda ise ekstraoküler motilite kısıtlılığı saptanmamıştır. Kayma değerlendirmesinde, Graves + GO grubundaki motilite kısıtlılığı olan olgularda örtme testi ile restriktif hipotrophia veya

ezotropya örüntüsü gözlemlenmiştir; diplopi şikayeti hafif-orta spektrumda kalmış, görmeyi tehdit eden hastalık ve kompresif optik nöropati bulgusu hiçbir olguda saptanmamıştır.

Sigara kullanım sıklığı üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (kontroller %21,1; Graves - GO %16,7; Graves + GO %35,7; $\chi^2 = 5,04$; $p = 0,080$); ancak ikili karşılaştırmada Graves + GO ile Graves - GO arasında eğilim düzeyinde bir fark gözlenmiştir (Fisher tam testi $p = 0,053$). Hasta alt grupları arasında ekstraoküler kas tutulumu Graves + GO grubunda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (%38,0 vs %0; Fisher tam testi $p < 0,001$). Demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Üç çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Değişken	Kontroller (n=90)	Graves - GO (n=48)	Graves + GO (n=42)	Test İstatistiği	P
Yaş (yıl)	43,5 (30,0–51,8)	44,0 (34,0–50,5)	50,0 (42,2–56,0)	H = 6,81	0,033*
Cinsiyet, kadın	55 (%61,1)	38 (%79,2)	30 (%71,4)	$\chi^2 = 4,96$	0,084
Hertel OD (mm)	17,0 (17,0–18,0)	16,5 (16,0–17,0)	19,0 (17,0–20,0)	H = 40,65	<0,001***
Hertel OS (mm)	17,0 (17,0–18,0)	17,0 (16,0–17,0)	18,0 (17,0–19,0)	H = 32,20	<0,001***
Sigara, n (%)	19 (%21,1)	8 (%16,7)	15 (%35,7)	$\chi^2 = 5,04$	0,080
Kısıtlı EOM†	—	0 (%0)	16 (%38,0)	Fisher	<0,001***
EUGOGO şiddet‡	—	—	—	—	—
Hafif GO	—	—	34 (%81,0)	—	—
Orta-şiddetli	—	—	8 (%19,0)	—	—

Veriler medyan (IQR) veya n (%). H = Kruskal-Wallis H; χ^2 = ki-kare. †Yalnızca Graves gruplarına uygulanabilir (kontroller için değil). ‡EUGOGO şiddet yalnızca Graves +GO grubu için; görmeyi tehdit eden hastalık hastamız yok. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. EOM: Ekstraoküler Motilite; GO: Graves Orbitopati

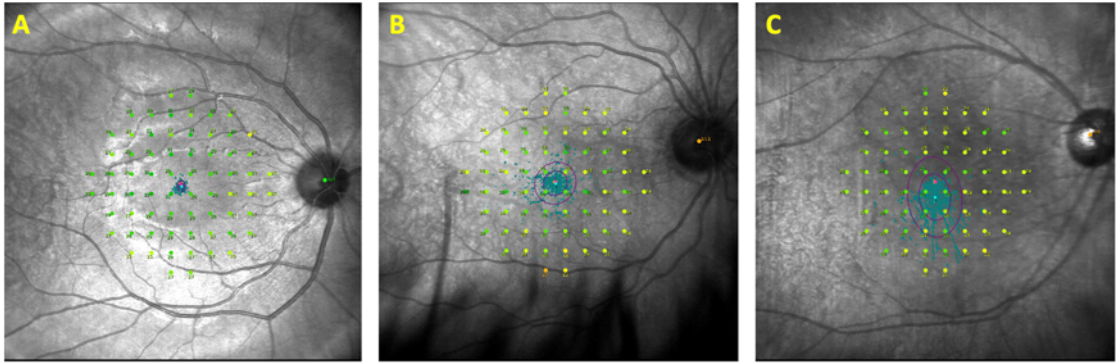
4.2. MAIA™ Mikroperimetri Bulguları

Analiz edilen tüm MAIA™ mikroperimetri parametreleri üç grup arasında Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Tablo 2). Epsilon-kare etki büyüklükleri 0,070 (BCEA %95 OS) ile 0,229 (AT OD) arasında

değişmekte olup, hassasiyet ve fiksasyon stabilite ölçümleri için orta-büyük etkiye işaret etmektedir. P1 ve P2 fiksasyon lokasyonu tüm gruplarda maksimuma yakındı (her grupta medyan %100); bu parametreler tavan etkisi nedeniyle tanımlayıcı olarak raporlanmış, formal testlere tabi tutulmamıştır.

Makula duyarlılığı, her iki hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak azalmıştı (AT OD: kontroller 27,1; Graves - GO 25,6; Graves + GO 25,2 dB; $H = 40,98$; $\epsilon^2 = 0,229$; $p < 0,001$). P1 fiksasyon stabilitesi her iki hasta grubunda kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (FS P1 OD: %96,0 vs %90,0 vs %77,5; $H = 28,25$; $\epsilon^2 = 0,158$; $p < 0,001$). BCEA %63 her iki hasta grubunda daha büyük bulunmuştur (OD: 1,1 vs 1,9 vs 4,3 deg^2 ; $H = 14,00$; $\epsilon^2 = 0,078$; $p < 0,001$). Test süresi her iki hasta grubunda anlamlı olarak uzamıştır (OD: 8,2 vs 8,5 vs 8,8 s; $H = 27,96$; $\epsilon^2 = 0,156$; $p < 0,001$).

Kontrol ve Graves gruplarına ait temsili MAIA™ mikroperimetri çıktıları, BCEA elipsinin boyutu ve fiksasyon noktalarının dağılımı açısından gözlemsel farkı görsel olarak örneklemektedir (Şekil 4.3).



Şekil 4.4. Temsili MAIA™ mikroperimetri çıktıları.

(A) Kontrol grubu: küçük BCEA elipsi ve yüksek homojen retinal duyarlılık, stabil merkezi fiksasyonu temsil etmektedir. (B) Graves – GO grubu hastası: orta büyüklükte BCEA elipsi, görece azalmış retinal duyarlılık ve hafif fiksasyon instabilitesi. (C) Graves + GO grubu hastası: geniş BCEA elipsi, fiksasyon noktalarının merkez dışına dağılımı ve belirgin instabilite. İç ve dış elipsler sırasıyla %63 ve %95 olasılık düzeylerindeki BCEA sınırlarını temsil etmektedir. Renk kodlaması yeşil: yüksek duyarlılık, sarı-turuncu: azalmış duyarlılığı göstermektedir.

Bonferroni düzeltmeli Dunn post-hoc ikili karşılaştırmaları (Tablo 4.3) baskın fonksiyonel bozukluğun Graves hastalığının subklinik aşamasında zaten mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Sağlıklı kontroller; ortalama eşik, fiksasyon stabilitesi,

fiksasyon kaybı ve test süresi için Graves - GO grubundan anlamlı olarak farklıydı (tüm Bonferroni düzeltilmiş $p < 0,05$). Graves + GO grubu da tüm parametrelerde kontrollerden anlamlı olarak farklılık göstermiştir. Kritik olarak, Graves - GO ile Graves + GO grupları arasında Bonferroni düzeltilmesinden sonra hiçbir MAIA™ mikroperimetri parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$). Bu örüntü, başlıca maküler fonksiyonel bozulmanın klinik olarak saptanabilir orbitopatinin başlangıcından önce Graves hastalığında ortaya çıktığını ve belirgin göz hastalığının gelişmesiyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ek kötüleşmenin gözlenmediğini göstermektedir.

Mevcut örneklem boyutları ile ($n = 48$ vs 42 ; $\alpha = 0,05$; iki yönlü), çalışma Cohen $d \geq 0,60$ (ortalama eşik için yaklaşık 1,4 dB'lik bir farka karşılık gelen) alt gruplar arası etkiyi saptamak için %80 güce sahipti. Gözlemlenen alt gruplar arası 0,27 dB'lik fark (Cohen $d = 0,12$) bu saptanabilir eşikten önemli ölçüde küçük olup, subklinik Graves hastalığından belirgin orbitopatiye geçişe herhangi bir ek makula sorununun eşlik etmesi durumunda dahi bu bozulmanın klinik olarak önemsiz olduğunu düşündürmektedir.

Yaşa uyarlama duyarlılık analizi (Quade parametrik olmayan ANCOVA), tüm grup farklılıklarının yaşa uyarlamadan sonra istatistiksel olarak anlamlı kaldığını doğrulamıştır. Birincil sonuç ölçütü olan AT OD için, uyarlanmamış $H = 40,98$ ($p < 0,001$) yaşa uyarlama sonrası sadece mütevazı düzeyde $H = 39,68$ ($p < 0,001$) değerine inmiştir. Benzer şekilde, FS P1 OD $H = 25,29$ ($p < 0,001$), BCEA %63 OD ise $H = 10,72$ ($p = 0,005$) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, gözlemlenen MAIA™ mikroperimetri farklılıklarının Graves + GO grubu ile kontroller arasındaki yaş eşitsizliğine atfedilemeyeceğini doğrulamaktadır.

Tablo 4.2. Üç çalışma grubunda MAIA™ mikroperimetri parametreleri.

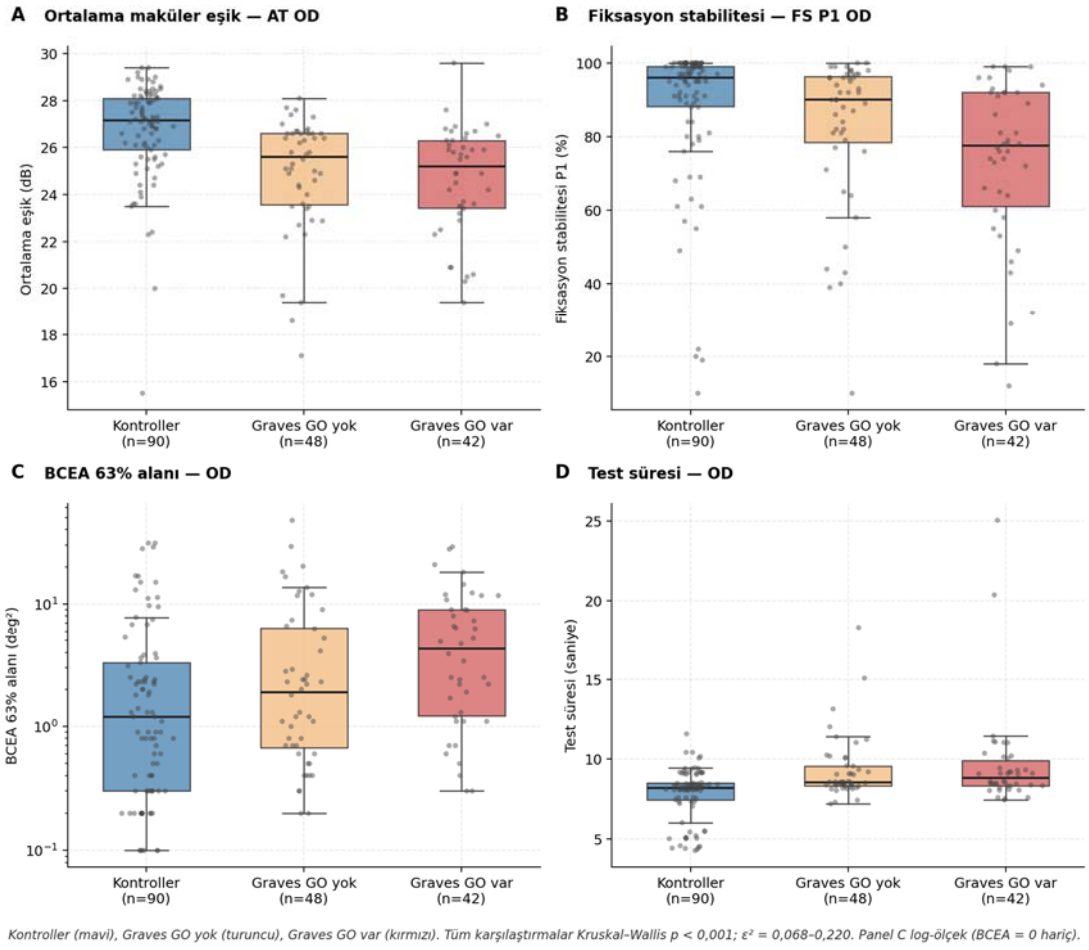
Parametre	Kontroller	Graves - GO	Graves+ GO	H	p	ϵ^2
AT OD (dB)	27,1 (25,9–28,1)	25,6 (23,6–26,6)	25,2(23,4–6,3)	40,98	<0,001***	0,229
AT OS (dB)	27,6 (25,8–28,4)	26,4 (25,1–27,1)	26,1(23,6–6,6)	30,51	<0,001***	0,170
FS P1 OD (%)	96,0 (88,2–99,0)	90,0 (78,5–96,2)	77,5(61,0–2,0)	28,25	<0,001***	0,158
FS P1 OS (%)	96,0 (90,0–99,0)	92,0 (80,5–97,2)	78,0(63,5–3,8)	20,52	<0,001***	0,115
FS P2 OD (%)	100,0(95,2–100,0)	96,0 (89,0–99,0)	90,0(84,0–8,0)	27,29	<0,001***	0,152
FS P2 OS (%)	100,0 (97,0–100,0)	97,5(90,8–100,0)	93,0(85,2–8,0)	24,04	<0,001***	0,134
BCEA 63% OD (deg ²)	1,1 (0,3–3,2)	1,9 (0,7–6,4)	4,3 (1,2–9,0)	14,00	<0,001***	0,078
BCEA 63% OS (deg ²)	0,9 (0,4–2,4)	1,2 (0,5–5,0)	3,2 (1,1–6,8)	12,96	0,002**	0,072
BCEA 95% OD (deg ²)	3,0 (1,0–8,9)	5,8 (2,0–19,1)	12,8 (3,8–26,8)	14,00	<0,001***	0,078
BCEA 95% OS (deg ²)	2,7 (1,2–7,4)	3,9 (1,5–15,1)	8,6 (3,7–20,2)	12,51	0,002**	0,070
Fiks. Kaybı OD	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–10,2)	0,0 (0,0–6,8)	28,96	<0,001***	0,162
Fiks. Kaybı OS	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–9,2)	0,0 (0,0–12,0)	28,52	<0,001***	0,159
Süre OD (s)	8,2 (7,5–8,5)	8,5 (8,3–9,5)	8,8 (8,3–9,9)	27,96	<0,001***	0,156
Süre OS (s)	8,1 (7,5–8,4)	8,4 (8,2–9,2)	8,5 (8,2–9,3)	27,39	<0,001***	0,153

Veriler medyan (IQR). **H** = Kruskal-Wallis; ϵ^2 = epsilon-kare etki büyüklüğü. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. **GO**: Graves Orbitopati; **AT**: Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS**: Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA**: Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru). Fiksasyon lokasyonu (FL) P1 ve P2 tüm gruplarda tavan etkisi göstermiş (medyan %100) ve tabloda sunulmamıştır.

Tablo 4.3. Post-hoc ikili karşılaştırmalar (Dunn testi, Bonferroni düzeltilmeli).

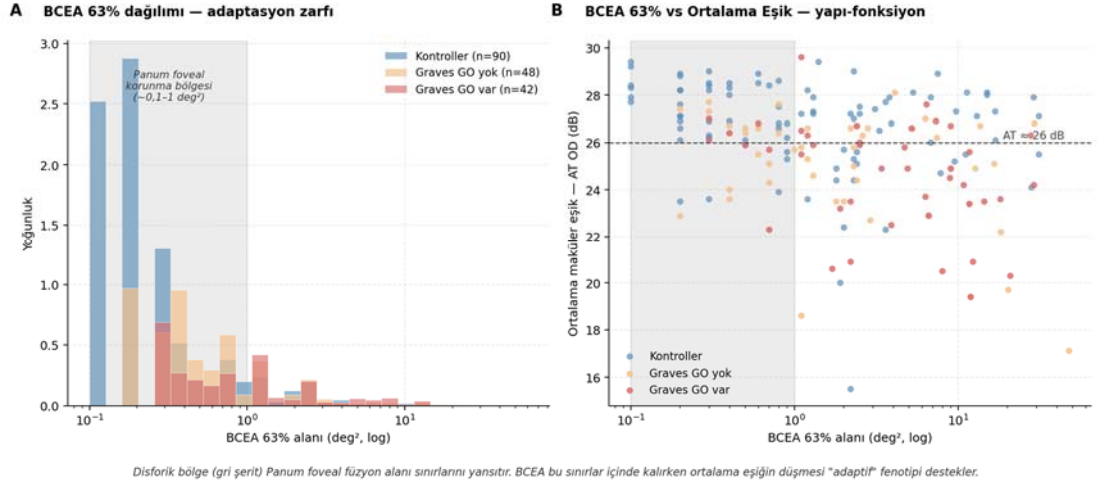
Parametre	Kontr. vs - GO	Kontr. vs + GO	- GO vs + GO
AT OD (dB)	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 1,000 ns
AT OS (dB)	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 0,995 ns
FS P1 OD (%)	p = 0,017*	p < 0,001***	p = 0,072 ns
FS P1 OS (%)	p = 0,093 ns	p < 0,001***	p = 0,099 ns
FS P2 OD (%)	p = 0,006**	p < 0,001***	p = 0,203 ns
FS P2 OS (%)	p = 0,032*	p < 0,001***	p = 0,113 ns
BCEA 63% OD	p = 0,225 ns	p < 0,001***	p = 0,234 ns
BCEA 63% OS	p = 0,743 ns	p = 0,001***	p = 0,082 ns
BCEA 95% OD	p = 0,241 ns	p < 0,001***	p = 0,218 ns
BCEA 95% OS	p = 0,737 ns	p = 0,001**	p = 0,096 ns
Fiks. Kaybı OD	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 1,000 ns
Fiks. Kaybı OS	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 1,000 ns
Süre OD (s)	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 1,000 ns
Süre OS (s)	p < 0,001***	p < 0,001***	p = 1,000 ns

Bonferroni düzeltilmeli Dunn post-hoc testi p-değerleri. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **ns** = anlamlı değil.
GO: Graves Orbitopati; **AT:** Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS:** Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)



Şekil 4.5. Üç çalışma grubunda sağ göz (OD) için MAIA™ mikropereometri parametreleri. Box plot karşılaştırmaları

(**A**) ortalama makula eşiği, (**B**) fiksasyon stabilitesi P1, (**C**) BCEA %63 (log ölçek), ve (**D**) test süresi. Kontroller (mavi, n = 90), Graves - GO (turuncu, n = 48), Graves + GO (kırmızı, n = 42). **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area



Şekil 4.6. BCEA %63 dağılımı ve Panum füzyon alanı çerçevesinde yapısal-işlevsel analiz.

(A) Log ölçekli BCEA %63 OD dağılımı, üç grup; gri alan foveal Panum alanı sınırlarını (0,1–1 deg²) temsil etmektedir. (B) Ortalama makula eşiği vs BCEA %63 scatter plot; negatif korelasyon ($p = -0,347$, $p < 0,001$) geniş BCEA'nın düşük makula duyarlılığı ile eş zamanlı gözlemlendiğini göstermektedir, ancak Graves + GO grubunun bir alt kümesinde geniş BCEA'ya rağmen korunmuş AT değerleri dikkat çekmekte ve Panum adaptasyon hipotezine işaret etmektedir. **BCEA**: Bivariate Contour Ellipse Area, **AT**: Average Threshold (Eşik Değer)

4.3. TED Detector Pipeline Performansı

TED Detector pipeline parametreleri, ölçülen tüm çıktılar için üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir (Tablo 4.4). Kapak retraksiyon tahminleri en belirgin grup ayrımını göstermiştir (OD: $H = 56,24$; $\varepsilon^2 = 0,314$; $p < 0,001$; OS: $H = 63,97$; $\varepsilon^2 = 0,357$; $p < 0,001$). Ölçülebilir kapak retraksiyonu neredeyse yalnızca Graves + GO grubunda saptanmış (OD: medyan 0,4 mm); hem kontroller hem de Graves - GO grubunun medyanı 0,0 mm olarak bulunmuştur. Pipeline tarafından tahmin edilen Hertel değerleri klinik ölçümleri yansıtmış; en yüksek değerler Graves + GO grubunda (OD: 18,3 mm), en düşük değerler ise Graves -GO grubunda (OD: 16,6 mm) gözlenmiştir. Pipeline CAS skoru yalnızca Graves + GO grubunda anlamlı olarak yükselmiş ($H = 36,91$; $\varepsilon^2 = 0,206$; $p < 0,001$); ikili karşılaştırmalar Graves + GO ile diğer iki grup arasında anlamlı fark olduğunu, ancak kontroller ile Graves - GO arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir.

Tahmin kategorileri açısından (Tablo 4.5), pipeline 90 kontrolden 77'sini (%85,6) 'sağlıklı' olarak doğru sınıflandırmıştır. Graves -GO hastalarından 48'in 39'u

(%81,2) bir düzeyde hastalık ile sınıflandırılmış; çoğu sınırda/subklinik (%52,1) veya hafif GO (%29,2) kategorisinde yer almıştır. Graves + GO hastalarından ise 42'nin 40'ı (%95,2) hasta olarak tanımlanmış; baskın olarak hafif GO (%73,8) kategorisinde sınıflandırılmıştır. Herhangi bir Graves hastalığının tespitinde (havuzlu) genel ikili tanısal performans şu şekildeydi: duyarlılık %87,8 (%95 GA: 79,4–93,0), özgüllük %85,6 (76,8–91,4), pozitif prediktif değeri (PPV) %85,9 (77,3–91,6), negatif prediktif değeri (NPV) %87,5 (79,0–92,9), ve doğruluk %86,7. Graves + GO alt grubu için duyarlılık %95,2 iken, Graves - GO için bu değer %81,2 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.4. Üç çalışma grubunda TED Detector pipeline parametreleri.

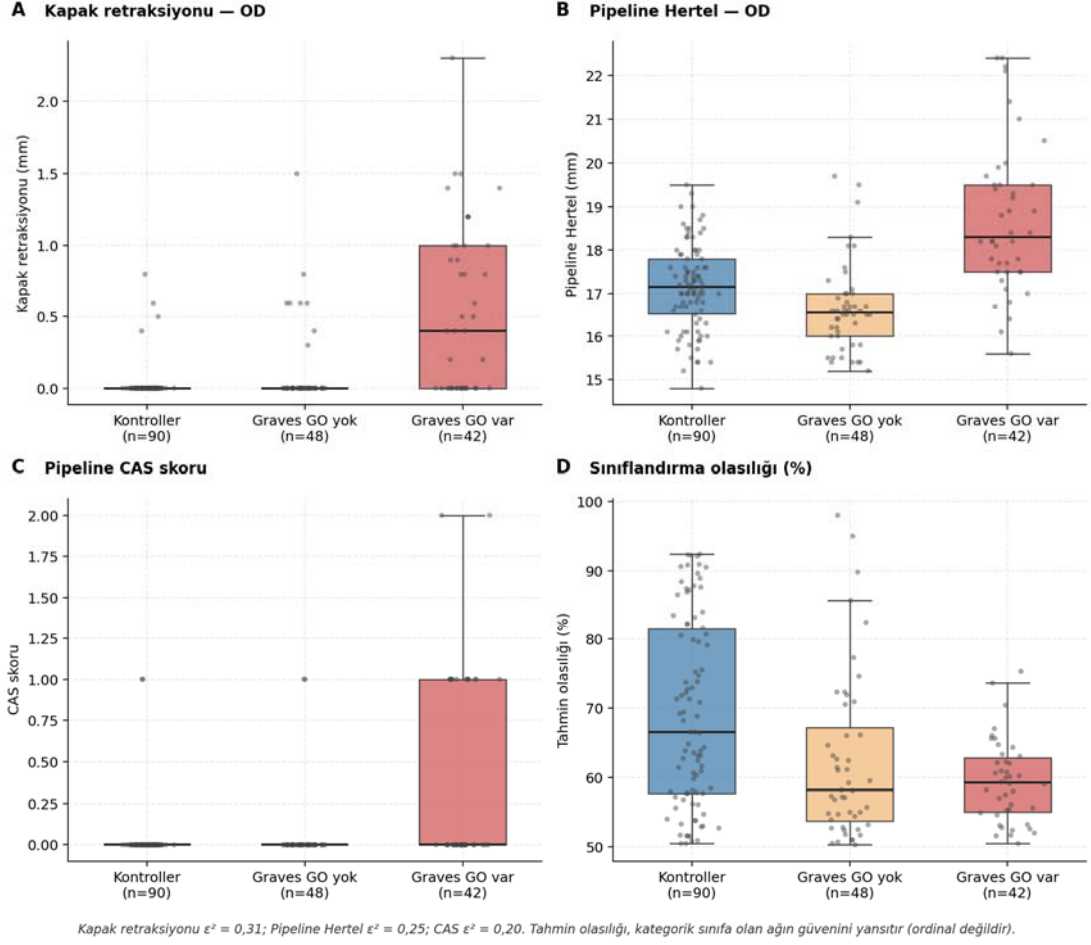
Parametre	Kontroller	Graves - GO	Graves+ GO	H	p	ϵ^2
GO Tahmini (%)	66,5 (57,7–81,5)	58,2 (53,7–67,2)	59,2 (55,0–62,8)	17,0	<0,001***	0,095
Kapak Retr. OD (mm)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,4 (0,0–1,0)	56,2	<0,001***	0,314
Kapak Retr. OS (mm)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,4 (0,0–0,8)	64,0	<0,001***	0,357
Pipeline Hertel OD (mm)	17,1 (16,5–17,8)	16,6 (16,0–17,0)	18,3 (17,5–19,5)	46,1	<0,001***	0,257
Pipeline Hertel OS (mm)	17,2 (16,5–17,8)	16,5 (16,0–16,9)	17,9 (17,3–18,8)	33,6	<0,001***	0,188
Pipeline CAS	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–1,0)	36,9	<0,001***	0,206

Veriler medyan (IQR). **H** = Kruskal-Wallis; ϵ^2 = epsilon-kare. ***p < 0,001. **GO**: Graves Orbitopati; **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)

Tablo 4.5. Klinik grup bazında TED Detector tahmin kategorisi dağılımı.

Grup	Sağlıklı	Sınırda/Subklinik	Hafif GO	Toplam
Kontroller (n=90)	77 (%85,6)	13 (%14,4)	0 (%0,0)	90
Graves - GO (n=48)	9 (%18,8)	25 (%52,1)	14 (%29,2)	48
Graves + GO (n=42)	2 (%4,8)	9 (%21,4)	31 (%73,8)	42

GO: Graves Orbitopati



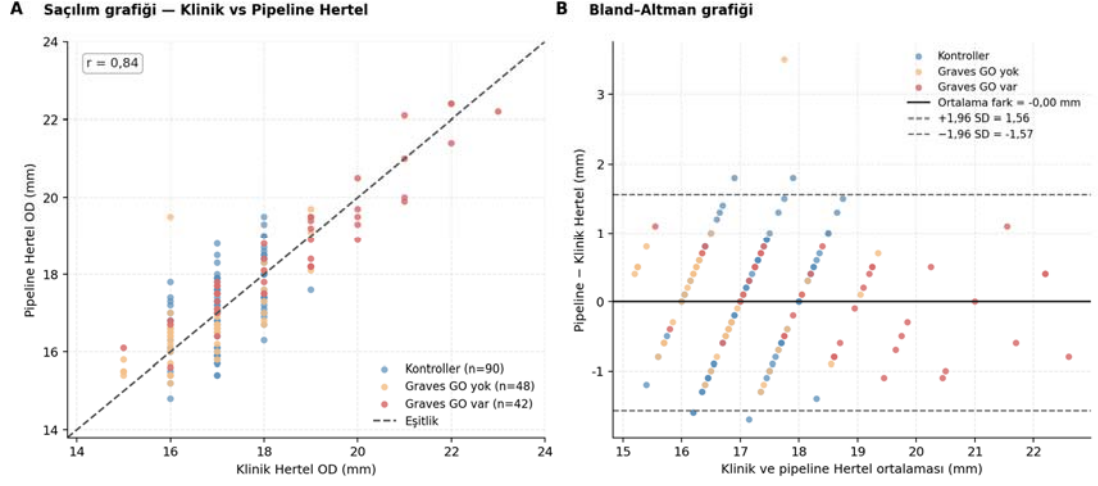
Şekil 4.7. Üç çalışma grubunda TED Detector pipeline parametreleri. Box plot karşılaştırmaları

(A) Kapak retraksiyonu OD, (B) pipeline Hertel OD, (C) pipeline CAS skoru, ve (D) tahmin olasılığı (%). Kontroller (mavi), Graves - GO (turuncu), Graves + GO (kırmızı). **GO**: Graves Orbitopati; **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)

4.4. Otomatik Hertel Tahmininin Klinik Uyumu

Program tarafından tahmin edilen Hertel değerleri klinik ölçümlerle genel olarak güçlü korelasyon göstermiştir (OD: $\rho = 0,753$; $p < 0,001$; OS: $\rho = 0,739$; $p < 0,001$) ve her iki göz için ortalama mutlak hata 0,65 mm olarak hesaplanmıştır. Korelasyon en güçlü Graves + GO grubunda (OD: $\rho = 0,948$; OS: $\rho = 0,908$), ardından Graves - GO grubunda (OD: $\rho = 0,733$; OS: $\rho = 0,758$) ve en düşük kontrol grubunda (OD: $\rho = 0,528$; OS: $\rho = 0,567$) bulunmuştur; bu örüntü olasılıkla kontrol grubunda Hertel değerlerinin dar aralığını yansıtmaktadır. Bland-Altman analizi (fark = program

tahmini – klinik ölçüm) tüm gruplarda ihmal edilebilir sistematik bias göstermiştir (ortalama fark: 0,00 mm OD, -0,02 mm OS).



Şekil 4.8. Otomatik Hertel tahmininin doğrulanması

(A) Grup bazında scatter plot; doğrusal uyum çizgisi ve %95 güven aralığı gösterilmiştir. (B) Bland-Altman grafiği (pipeline eksi klinik); %95 uyum sınırları ve sıfır bias çizgisi gösterilmiştir. **GO:** Graves Orbitopati

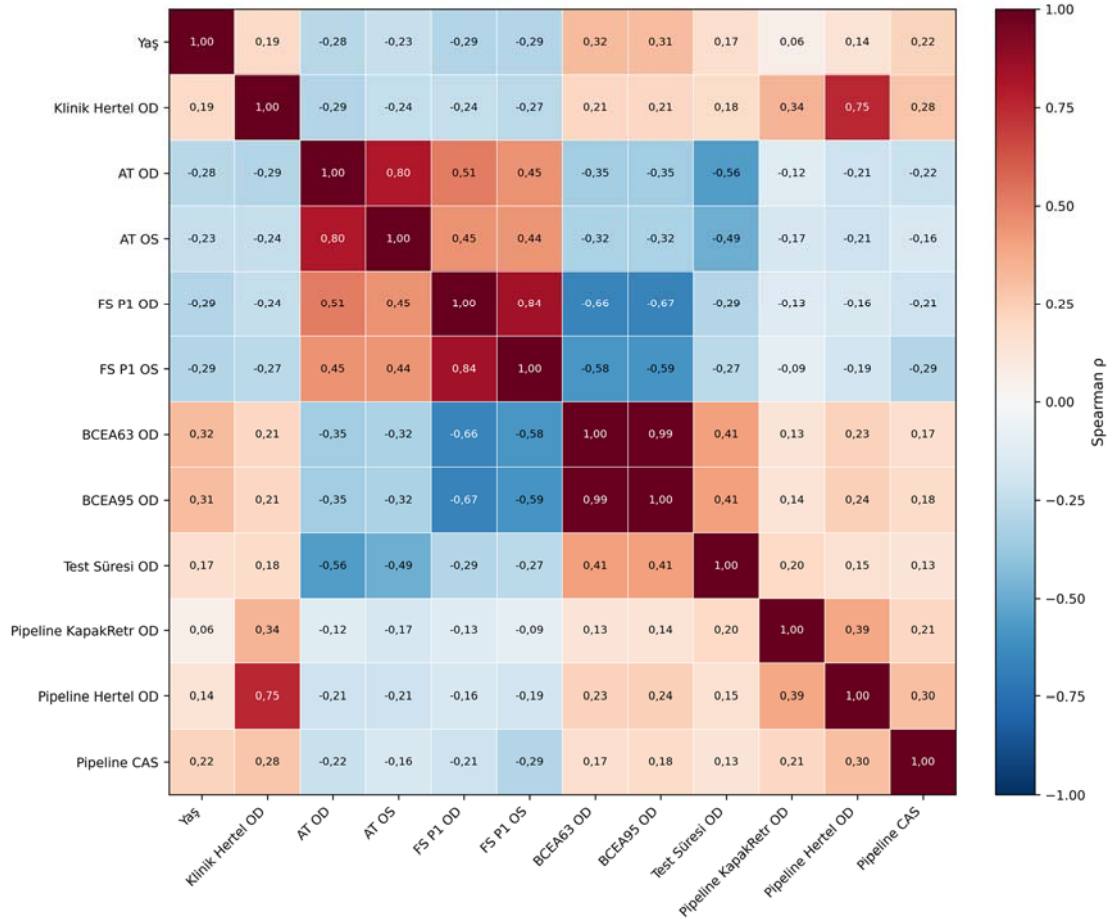
4.5. Korelasyon Analizi

Anahtar iki değişkenli Spearman korelasyonları Tablo 6'da özetlenmiştir. Klinik Hertel ortalama eşik ile negatif korelasyon göstermiştir (OD: $\rho = -0,288$; $p < 0,001$; OS: $\rho = -0,214$; $p = 0,004$); bu, daha fazla proptozisin azalmış retinal duyarlılık ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Pipeline CAS ortalama eşik ile negatif ($\rho = -0,213$; $p = 0,004$), klinik Hertel ile pozitif korelasyon göstermiştir ($\rho = +0,258$; $p < 0,001$). Ortalama eşik P1 fiksasyon stabilitesi ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir (OD: $\rho = +0,512$; $p < 0,001$). Yaş ortalama eşik ile negatif ilişkili bulunmuştur ($\rho = -0,264$; $p < 0,001$). Önemli bir bulgu olarak, BCEA %63 ortalama eşik ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir ($\rho = -0,347$; $p < 0,001$); bu örüntü, geniş fiksasyon dağılımlarının azalmış makula duyarlılığı ile eş zamanlı ortaya çıktığını ve patofizyolojik hipotezin “bozulma” bileşeni ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

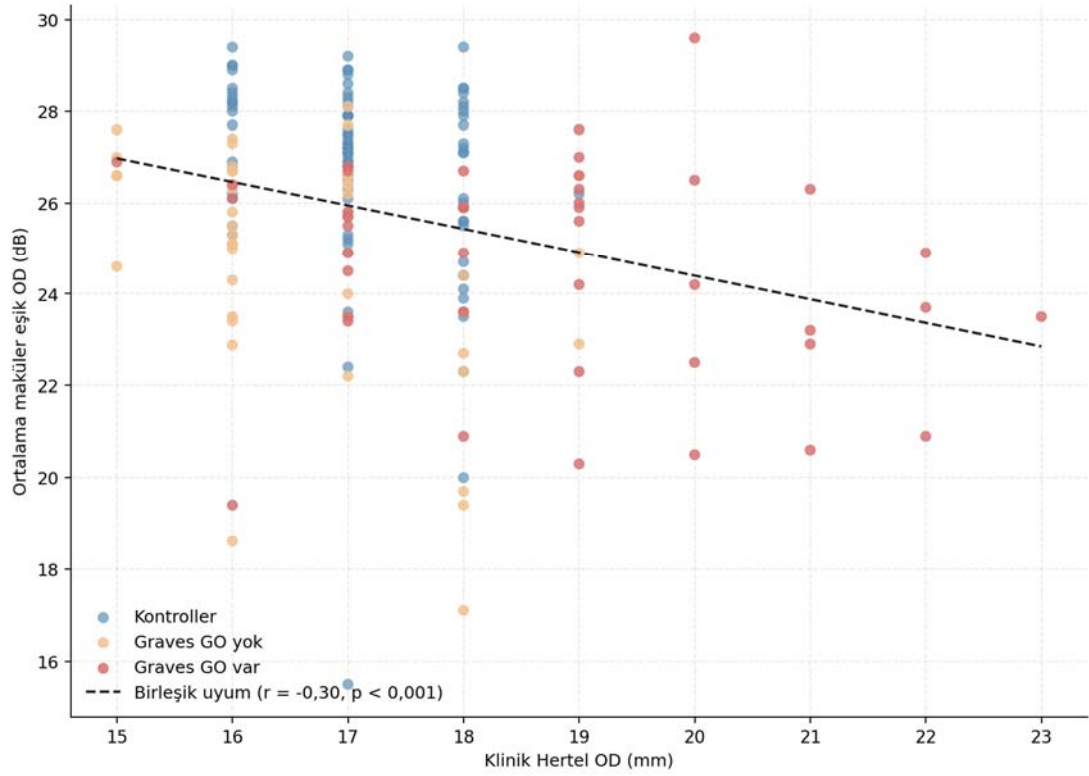
Tablo 4.6. Temel değişken çiftleri için Spearman sıra korelasyon analizi.

Değişken Çifti	ρ	95% GA	p	Anlam	n
Hertel OD vs AT OD	-0,288	-0,416 ila -0,148	<0,001	***	180
Hertel OS vs AT OS	-0,214	-0,349 ila -0,070	0,004	**	180
Pipeline CAS vs AT ort.	-0,213	-0,348 ila -0,069	0,004	**	180
AT OD vs FS P1 OD	+0,512	+0,395 ila +0,612	<0,001	***	180
AT OS vs FS P1 OS	+0,441	+0,316 ila +0,552	<0,001	***	180
AT ort. vs BCEA 63% ort.	-0,347	-0,470 ila -0,212	<0,001	***	180
Yaş vs AT ort.	-0,264	-0,395 ila -0,123	<0,001	***	180
Pipeline Kapak Retr. ort. vs AT ort.	-0,201	-0,337 ila -0,056	0,007	**	180
Pipeline CAS vs Hertel ort.	+0,258	+0,117 ila +0,390	<0,001	***	180

ρ = Spearman sıra korelasyonu. %95 GA Fisher z-dönüşümü ile hesaplanmıştır. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.
AT: Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS:** Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru); **GO:** Graves Orbitopati

**Şekil 4.9.** Spearman korelasyon ısı haritası

On iki anahtar değişkenin karşılıklı Spearman ρ değerleri renk kodlu matris olarak gösterilmiştir; mavi tonlar negatif, kırmızı tonlar pozitif korelasyonu temsil etmektedir. Hücrelerdeki sayısal değerler ρ katsayılarını göstermektedir. **AT:** Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS:** Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)



Şekil 4.10. Yapısal-işlevsel ilişki: klinik Hertel vs ortalama makula eşiği scatter plot
Grup bazında renk kodlu noktalar ve genel doğrusal uyum çizgisi gösterilmiştir. Proptozisin artmasıyla makula duyarlılığının azalma eğilimi belirgindir ($p = -0,288$; $p < 0,001$). **GO:** Graves Orbitopati

4.6. Lojistik Regresyon Analizi (Firth Penalize Yöntem)

4.6.1. Model 1: Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves Hastaları

Program tarafından tahmin edilen kapak retraksiyon değişkeninin tüm kontrollerde neredeyse sıfır olması ve bunun yarı-tam ayrışmaya yol açması nedeniyle, standart lojistik regresyon yerine Firth penalize maksimum olabilirlik tahmini kullanılmıştır; bu yaklaşım sonlu ve bias-düzeltilmiş parametre tahminleri üretmiştir. Model (Tablo 4.7) 0,902 AUC değerine ulaşmış ($\text{pseudo-R}^2 = 0,412$; $\text{AIC} = 164,8$). Hosmer-Lemeshow uygunluk testi sınırda anlamlı bulunmuş ($\chi^2 = 15,55$; $p = 0,049$); bu uç olasılık gruplarında hafif miscalibrasyona işaret etmekte, ancak genel ayırt edici güç mükemmel düzeydedir. En güçlü bağımsız öngörücü, program tarafından tahmin edilen kapak retraksiyonu olarak bulunmuştur ($\text{OR} = 282,2$; %95 GA: 15,6–5099; $p < 0,001$);

Firth penalize OR'ı düzeltilmemiş 563,5 tahmininden anlamlı bir şekilde azaltarak daha sonlu ve daha istikrarlı bir katsayı üretmiştir. Geniş GA yine de bu değişkenin güçlü ayırt edici gücünü yansıtmaktadır. MAIA™ mikroperimetri test süresi anlamlı pozitif öngörücüydü (OR = 1,62; %95 GA: 1,09–2,41; p = 0,017). Pipeline Hertel (OR = 0,61; p = 0,010) ve ortalama makula eşiği (OR = 0,77; p = 0,030) de bağımsız olarak anlamlıydı. Pipeline CAS sınırda anlamlı bulunmuştur (OR = 5,52; p = 0,049).

Tablo 4.7. Firth penalize lojistik regresyon: Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves grupları (Model 1).

Öngörücü	B	SE	p	OR (95% GA)	z	Anlam
AT ort. (dB)	-0,257	0,118	0,030	0,774 (0,614–0,975)	-2,18	*
FS P1 ort. (%)	-0,022	0,013	0,083	0,978 (0,954–1,003)	-1,73	
BCEA 63% ort.	-0,048	0,038	0,206	0,953 (0,885–1,027)	-1,26	
Süre ort. (s)	0,484	0,202	0,017	1,622 (1,092–2,408)	2,40	*
Pipeline Tahmin %	-0,032	0,017	0,065	0,969 (0,937–1,002)	-1,85	
Pipeline Hertel ort.	-0,498	0,194	0,010	0,608 (0,415–0,889)	-2,57	*
Pipeline Kapak Retr. ort. (mm)	5,643	1,477	<0,001	282,2 (15,6–5099)	3,82	***
Pipeline CAS	1,708	0,867	0,049	5,518 (1,009–30,19)	1,97	*

Firth penalize maksimum olabilirlik. Pseudo- R^2 = 0,412; AIC = 164,8; AUC = 0,902. H-L χ^2 = 15,55; p = 0,049. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. **AT**: Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS**: Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA**: Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)

4.6.2. Model 2: Graves - GO vs Graves + GO

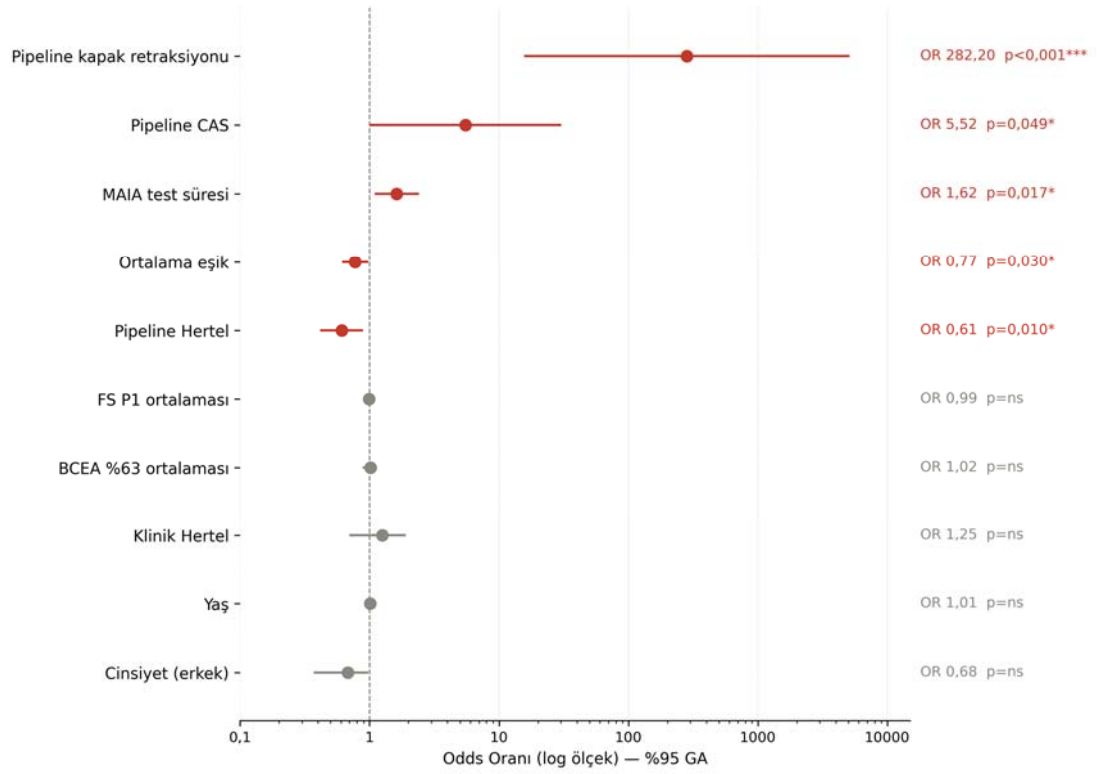
İki hasta alt grubunu birbirinden ayırt eden öngörücüleri belirlemek üzere ayrı bir Firth penalize lojistik regresyon modeli kurulmuştur (Tablo 4.8). Bu model 0,901 AUC değerine ulaşmış (pseudo- R^2 = 0,420; AIC = 90,1). Hosmer-Lemeshow testi anlamlı bulunmamıştır (χ^2 = 10,65; p = 0,100); bu yeterli kalibrasyona işaret etmektedir. Post-hoc MAIA™ mikroperimetri bulgularıyla tutarlı olarak, hiçbir MAIA™ mikroperimetri parametresi orbitopati durumu için anlamlı öngörücü değildi.

Anlamlı öngörücüler pipeline kaynaklı idi: Pipeline Hertel ortalaması (OR = 2,05; %95 GA: 1,20–3,49; p = 0,008) ve Pipeline CAS (OR = 5,69; %95 GA: 1,10–29,57; p = 0,039). Pipeline kapak retraksiyonu anlamlılığa eğilim göstermiştir (OR = 5,01; p = 0,068). Bu bulgular TED Detector pipeline çıktılarının, MAIA™ mikroperimetri yerine, klinik olarak belirgin orbitopatisi olan ve olmayan Graves hastalarını birbirinden ayırt etmede kilit parametreler olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Firth penalize lojistik regresyon: Graves - GO vs Graves + GO (Model 2).

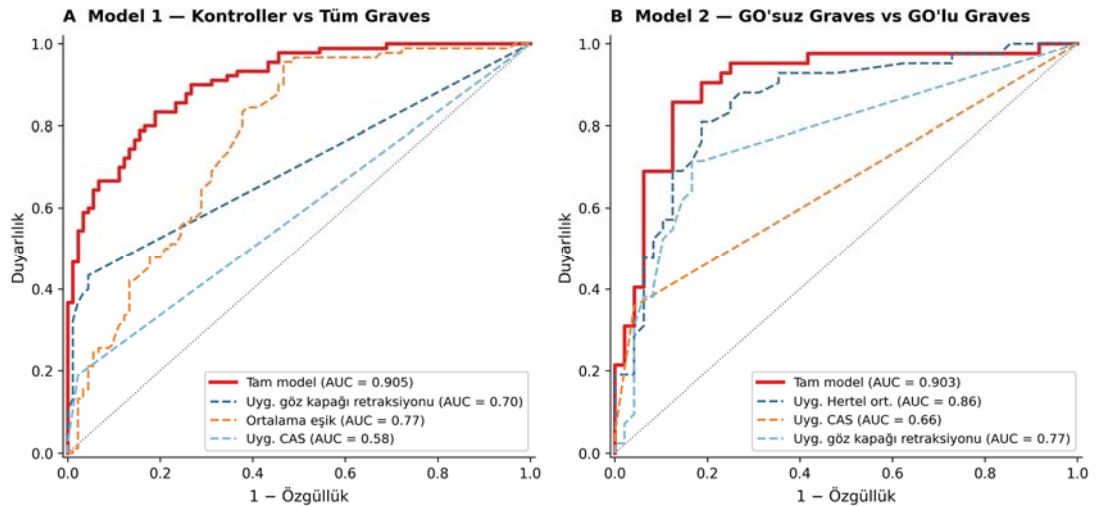
Öngörücü	B	SE	p	OR (95% GA)	z	Anlam
AT ort. (dB)	-0,029	0,178	0,873	0,972 (0,686–1,377)	-0,16	
FS P1 ort. (%)	-0,022	0,024	0,347	0,978 (0,933–1,025)	-0,94	
BCEA 63% ort.	-0,033	0,080	0,678	0,967 (0,827–1,131)	-0,42	
Süre ort. (s)	-0,051	0,172	0,765	0,950 (0,678–1,331)	-0,30	
Pipeline Tahmin %	-0,047	0,033	0,154	0,954 (0,894–1,018)	-1,43	
Pipeline Hertel ort.	0,717	0,272	0,008	2,047 (1,202–3,488)	2,64	**
Pipeline Kapak Retr. ort. (mm)	1,611	0,883	0,068	5,009 (0,887–28,29)	1,82	
Pipeline CAS	1,739	0,840	0,039	5,694 (1,097–29,57)	2,07	*

Firth penalize maksimum olabilirlik. Pseudo-R² = 0,420; AIC = 90,1; AUC = 0,901. H-L χ^2 = 10,65; p = 0,100. *p<0,05, **p<0,01. **AT:** Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS:** Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area; **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru) **GO:** Graves Orbitopati



Şekil 4.11. Model 1 (Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves) Firth penalize lojistik regresyon odds oranlarının forest plotu.

Referans çizgisi **OR** = 1'dedir. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru); **FS**: Fixation Stability (Fiksasyon Stabilitesi); **BCEA**: Bivariate Contour Ellipse Area



Şekil 4.12. Her iki Firth modelinin ROC eğrileri:

Model 1 (Sağlıklı Kontroller vs Tüm Graves Grupları; AUC = 0,902) ve Model 2 (Graves - GO vs Graves + GO; AUC = 0,901). Diagonal kesikli çizgi şans düzeyini temsil etmektedir. **GO**: Graves Orbitopati

4.7. Doğrusal Regresyon: Makula Duyarlılığının Belirleyicileri

Ortalama maküler eşik değeri için oluşturulan çoklu doğrusal regresyon modeli (Tablo 9) istatistiksel olarak anlamlıydı ($F(10,169) = 10,44$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,382$; düzeltilmiş $R^2 = 0,345$). Regresyon diagnostikleri hafif heteroskedastisite (Breusch-Pagan LM = 18,83; $p = 0,042$) ve normal olmayan artıklar (Shapiro-Wilk $W = 0,932$; $p < 0,001$; kurtosis = 6,1) ortaya koymuştur; bu durum az sayıdaki uç gözlemden kaynaklanmaktadır. $n = 180$ ile OLS tahmincisi güvenilir kabul edilmiştir. Hiçbir gözlem, Cook mesafesinin konvansiyonel 1,0 eşiğini aşmamıştır (maksimum Cook D = 0,149). Durbin-Watson istatistiği 1,81 olup anlamlı otokorelasyon bulunmadığını göstermektedir. Varyans enflasyon faktörleri 4,0'ın altındaydı (maksimum VIF = 3,75; klinik Hertel için), bu da klinik ve pipeline Hertel ölçümleri arasındaki beklenen korelasyona rağmen çoklu doğrusallığın kabul edilebilir sınırlar içinde kaldığını doğrulamaktadır.

Gösterge değişkeni kodlanmış değişkenlerle üç gruplu sınıflandırma kullanıldığında (referans: sağlıklı kontroller), Graves - GO grubu ortalama eşikte 1,24 dB'lik anlamlı bağımsız bir azalma göstermiştir ($\beta = -0,247$; $p = 0,001$); buna karşılık Graves + GO grubunun katsayısı $-0,76$ dB olup anlamlılığa ulaşmamıştır ($\beta = -0,144$; $p = 0,108$). İki grup katsayısını karşılaştıran F-testi, bu katsayıların birbirinden anlamlı olarak farklılaşmadığını doğrulamıştır ($F = 1,00$; $p = 0,318$). Klinik orbitopati olmayan grupta daha büyük ve daha anlamlı etkinin görünmesi, Hertel ekzoftalmometri ve işlem parametrelerinin (kapak retraksiyonu, CAS, pipeline Hertel) modelde kovaryant olarak yer almasına atfedilmektedir; bu değişkenler orbitopatiye özgü varyansın büyük kısmını absorbe etmekte ve Graves + GO gösterge değişkenini görece az açıklayıcı güçle bırakmaktadır. Başka bir deyişle, proptozis ve inflamatuvar bulgular istatistiksel olarak kontrol edildikten sonra kalan grup etkisi Graves hastalığının yalnızca orbital olmayan bileşenini yansıtmakta ve bu bileşen her iki hasta alt grubunda paylaşılmaktadır.

Test süresi en güçlü öngörücü olmaya devam etmiştir ($\beta = -0,362$; $p < 0,001$); ardından klinik Hertel gelmiştir ($\beta = -0,330$; $p = 0,005$). Yaş negatif olarak ($\beta = -0,160$; $p = 0,013$), erkek cinsiyet ise pozitif olarak ($\beta = 0,187$; $p = 0,005$) ilişkilendirilmiştir.

Tablo 4.9. Çoklu doğrusal regresyon: Ortalama makula eşiğinin (dB) belirleyicileri.

Öngörücü	B	SE	β	t	p	Anlam	%95 GA
(Sabit)	42,136	2,486	—	16,95	<0,001	***	37,23 ila 47,04
Graves - GO	-1,240	0,364	-0,247	-3,41	0,001	**	-1,96 ila -0,52
Graves + GO	-0,758	0,469	-0,144	-1,62	0,108		-1,68 ila 0,17
Yaş	-0,030	0,012	-0,160	-2,50	0,013	*	-0,05 ila -0,01
Cinsiyet (erkek)	0,895	0,317	0,187	2,82	0,005	**	0,27 ila 1,52
Hertel ort.	-0,529	0,188	-0,330	-2,82	0,005	**	-0,90 ila -0,16
Pipeline Hertel ort.	-0,026	0,181	-0,016	-0,14	0,888		-0,38 ila 0,33
Pipeline Kapak Retr. ort.	0,840	0,508	0,135	1,66	0,100		-0,16 ila 1,84
Pipeline CAS	-0,016	0,434	-0,002	-0,04	0,971		-0,87 ila 0,84
Pipeline Tahmin %	-0,019	0,012	-0,104	-1,57	0,119		-0,04 ila 0,01
Süre ort. (s)	-0,458	0,088	-0,362	-5,21	<0,001	***	-0,63 ila -0,28

$R^2 = 0,382$; Düzeltilmiş $R^2 = 0,345$; $F(10,169) = 10,44$; $p < 0,001$. $DW = 1,81$. Breusch-Pagan $LM = 18,83$; $p = 0,042$. Max $VIF = 3,75$. Max Cook $D = 0,149$. Referans: Sağlıklı Kontroller. İki Graves katsayısının eşitliği için F-testi: $F = 1,00$; $p = 0,318$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. **GO:** Graves Orbitopati, **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)

4.8. EUGOGO Şiddet Alt Grup Analizi

EUGOGO hastalık şiddetinin klinik özellikler, MAIA™ mikroperimetri parametreleri ve TED Detector pipeline çıktıları ile ilişkisini incelemek amacıyla Graves + GO grubu içinde keşifsel bir alt grup analizi yapılmıştır. Orta-şiddetli GO hastaları ($n = 8$), hafif GO hastalarından ($n = 34$) anlamlı olarak daha yaşlı (medyan 58,0 vs 47,5 yıl; $U = 56,0$; $p = 0,011$) ve daha yüksek Hertel ekzoftalmometri değerlerine sahipti (OD: 20,0 vs 18,0 mm; $U = 58,5$; $p = 0,012$; OS: 19,0 vs 18,0 mm; $U = 59,0$; $p = 0,012$). Ekstraoküler kas kısıtlılığı orta-şiddetli alt grupta anlamlı olarak daha sıkı (%62,5 vs %20,6; Fisher tam testi $p = 0,031$). Cinsiyet dağılımı ve sigara kullanım sıklığı alt gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 4.10).

MAIA™ mikroperimetri parametreleri açısından (Tablo 4.11), orta-şiddetli alt grupta sol göz için P1 fiksasyon stabilitesi (medyan %54,0 vs %82,0; $U = 70,0$; $p =$

0,036) ve P2 fiksasyon stabilitesi (medyan %80,5 vs %94,0; $U = 67,5$; $p = 0,029$) daha düşük bulunmuştur. Test süresi de orta-şiddetli alt grupta sol göz için anlamlı olarak uzamıştır (OS: 10,1 vs 8,3 s; $U = 61,0$; $p = 0,017$). Ortalama eşik değeri orta-şiddetli alt grupta sayısal olarak daha düşük değerler göstermiş (OD: 23,7 vs 25,6 dB; OS: 24,9 vs 26,2 dB), ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (OD: $p = 0,116$; OS: $p = 0,089$). BCEA, fiksasyon kaybı ve sağ göz test süresi alt gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu bulgular, daha yüksek EUGOGO şiddetinin fiksasyon stabilitesi ve test süresinde ek kötüleşme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak orta-şiddetli alt grubun küçük örneklem boyutu ($n = 8$) istatistiksel gücü ve genellenebilirliği sınırlamaktadır.

TED Detector pipeline, EUGOGO alt grupları arasında daha tutarlı farklar ortaya koymuştur (Tablo 12). Program tarafından tahmin edilen Hertel değerleri orta-şiddetli alt grupta anlamlı olarak daha yüksekti (OD: 19,6 vs 18,1 mm; $U = 47,5$; $p = 0,005$; OS: 18,9 vs 17,7 mm; $U = 60,0$; $p = 0,015$); bu, klinik ekzoftalmometri bulguları ile paralellik göstermektedir. Program CAS skoru da orta-şiddetli GO'da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (medyan 1,0 vs 0,0; $U = 48,5$; $p = 0,001$). Kapak retraksiyon tahminleri ve TGH tahmin olasılığı alt gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (tüm $p > 0,2$). Programın ikili sınıflandırma doğruluğu her iki alt grupta yüksek olmuş; 34 hafif GO hastasından 32'si (%94,1) ve 8 orta-şiddetli hastanın tümü (%100) doğru olarak Graves hastalığı olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.10. EUGOGO şiddetine göre demografik ve klinik özellikler (Graves + GO grubu içinde).

Değişken	Hafif GO (n=34)	Orta-şiddetli (n=8)	Test İstatistiği	p
Yaş (yıl)	47,5 (40,5–53,5)	58,0 (52,8–60,8)	$U = 56,0$	0,011*
Cinsiyet, kadın	26 (%76,5)	4 (%50,0)	Fisher	0,195
Hertel OD (mm)	18,0 (17,0–19,0)	20,0 (19,0–20,5)	$U = 58,5$	0,012*
Hertel OS (mm)	18,0 (17,0–18,8)	19,0 (19,0–20,2)	$U = 59,0$	0,012*
Kısıtlı EOM	7 (%20,6)	5 (%62,5)	Fisher	0,031*
Sigara, n (%)	10 (%29,4)	5 (%62,5)	Fisher	0,110

Veriler medyan (IQR) veya n (%). U = Mann-Whitney U ; **Fisher** = Fisher tam testi (iki yönlü). * $p < 0,05$. **GO**: Graves Orbitopati; **EOM**= Ekstraoküler Motilite

Tablo 4.11. EUGOGO şiddetine göre MAIA™ mikroperimetri parametreleri.

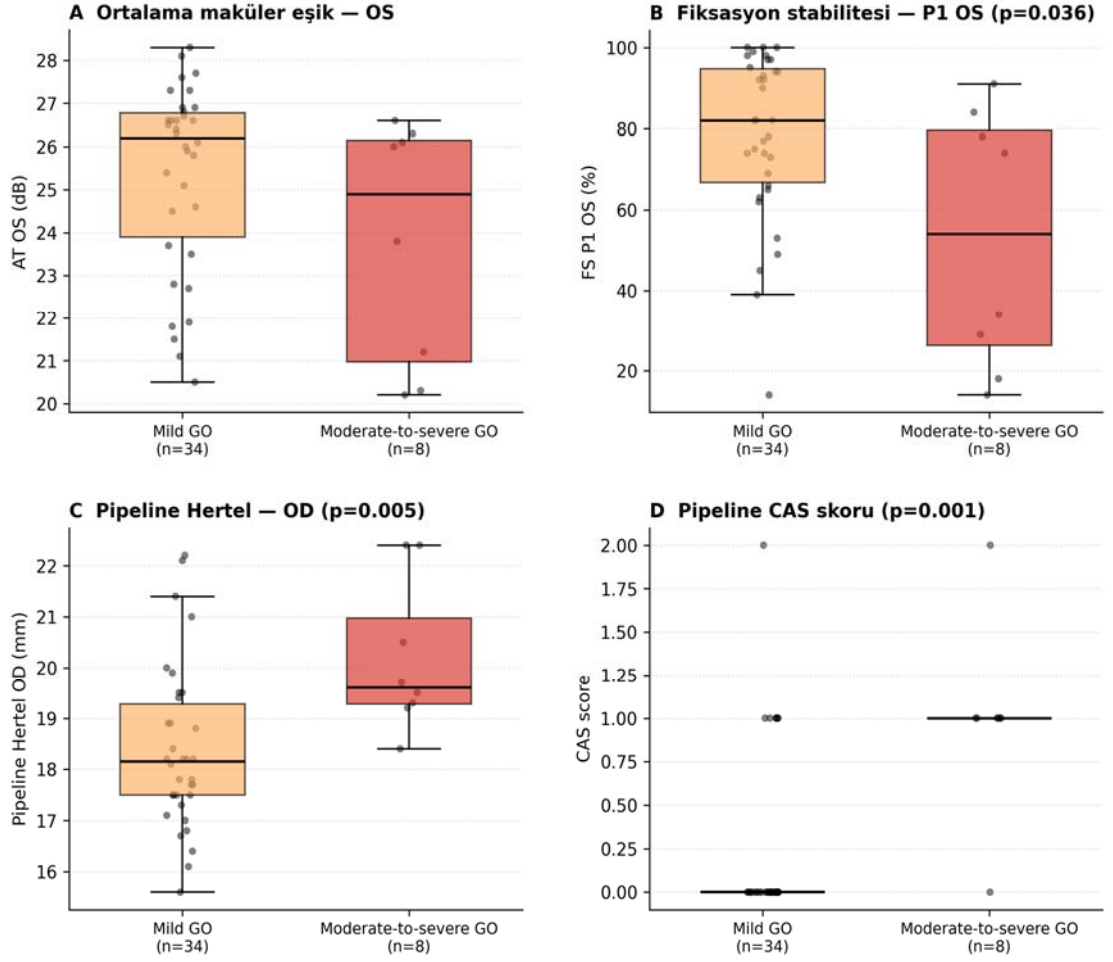
Parametre	Hafif GO (n=34)	Orta-şiddetli (n=8)	U	p
AT OD (dB)	25,6 (23,5–26,4)	23,7 (20,8–25,7)	86,5	0,116
AT OS (dB)	26,2 (23,9–26,8)	24,9 (21,0–26,2)	82,5	0,089
FS P1 OD (%)	77,5 (64,2–92,0)	73,5 (41,8–87,8)	113,5	0,481
FS P1 OS (%)	82,0 (66,8–94,8)	54,0 (26,2–79,5)	70,0	0,036*
FS P2 OD (%)	90,0 (84,5–98,0)	91,0 (81,8–96,0)	119,5	0,607
FS P2 OS (%)	94,0 (89,0–98,8)	80,5 (60,8–94,5)	67,5	0,029*
BCEA 63% OD (deg ²)	4,0 (1,2–9,0)	6,0 (1,9–9,7)	123,5	0,701
BCEA 63% OS (deg ²)	2,9 (1,0–5,9)	6,8 (2,0–16,4)	86,5	0,116
BCEA 95% OD (deg ²)	12,1 (3,8–26,3)	17,9 (5,8–29,1)	121,0	0,642
BCEA 95% OS (deg ²)	8,6 (3,5–17,7)	15,3 (5,2–49,2)	96,5	0,211
Fiks. Kaybı OD	0,0 (0,0–6,8)	0,0 (0,0–2,8)	134,5	0,967
Fiks. Kaybı OS	0,0 (0,0–12,0)	0,0 (0,0–3,5)	131,5	0,872
Süre OD (s)	8,6 (8,3–9,4)	9,1 (8,4–10,2)	112,0	0,452
Süre OS (s)	8,3 (8,2–9,1)	10,1 (8,6–11,6)	61,0	0,017*

Veriler medyan (IQR). U = Mann-Whitney U istatistiği. *p<0,05. **GO:** Graves Orbitopati; **AT:** Average Threshold (Ortalama Eşik); **FS:** Fixation Stability (Fiksasyon Stabilesi); **BCEA:** Bivariate Contour Ellipse Area

Tablo 4.12. EUGOGO şiddetine göre TED Detector pipeline parametreleri.

Parametre	Hafif GO (n=34)	Orta-şiddetli GO (n=8)	U	p
GO Tahmini (%)	59,6 (55,0–62,2)	58,6 (57,1–63,5)	132,0	0,911
Kapak Retr. OD (mm)	0,4 (0,0–0,9)	1,1 (0,0–1,2)	99,0	0,226
Kapak Retr. OS (mm)	0,5 (0,0–0,8)	0,0 (0,0–0,5)	98,5	0,221
Pipeline Hertel OD (mm)	18,1 (17,5–19,3)	19,6 (19,3–21,0)	47,5	0,005**
Pipeline Hertel OS (mm)	17,7 (16,9–18,7)	18,9 (18,5–20,2)	60,0	0,015*
Pipeline CAS	0,0 (0,0–0,0)	1,0 (1,0–1,0)	48,5	0,001**

Veriler medyan (IQR). U = Mann-Whitney U istatistiği. *p<0,05, **p<0,01. **GO:** Graves Orbitopati; **CAS:** Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)



Küçük örneklem (moderate-to-severe n=8) nedeniyle sonuçlar keşfedici niteliktedir.

Şekil 4.13. EUGOGO şiddetine göre MAIATM mikropereometri ve pipeline parametreleri.

(A) ortalama maküler eşik, (B) P1 fiksasyon stabilitesi, (C) Pipeline Hertel OD ve (D) Pipeline CAS skoru. Hafif GO (n = 34) vs orta-şiddetli (n = 8) karşılaştırması. **GO**: Graves Orbitopati; **CAS**: Clinical Activity Score (Klinik Aktivite Skoru)

4.9. İşlem Hattı Tanısal Doğruluk Özeti

Havuzlu ikili sınıflandırma (Graves vs kontrol) için TED Detector pipeline'in tanısal performans metrikleri şunları içermektedir: duyarlılık %87,8 (%95 GA: 79,4–93,0), özgüllük %85,6 (76,8–91,4), PPV %85,9 (77,3–91,6), NPV %87,5 (79,0–92,9), toplam doğruluk %86,7 ve Cohen kappa 0,733 (iyi uyum). Graves + GO alt grubu için

duyarlılık %95,2'ye ulaşırken, Graves - GO için %81,2 olarak hesaplanmıştır. Bu örüntü, programın belirgin orbitopatiyi yakalamada subklinik Graves hastalığını yakalamaktan daha yetkin olduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, tiroid göz hastalığında maküla işlevinin, füzyon parametrelerinin ve yapay zeka tabanlı otomatik değerlendirmenin üç gruplu bir tasarımla eş zamanlı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Başlıca bulgularımız üç başlık altında özetlenebilir. Birincisi, makula duyarlılığında ve fiksasyon stabilitesinde klinik olarak belirgin orbitopatinin ortaya çıkmasından önce gözlenen, subklinik bir bozulma tanımlanmıştır. İkincisi, BCEA'daki genişlemenin, yalnızca retina-optik yolaktaki bir işlev bozukluğunu değil, aynı zamanda Panum füzyon alanı içinde kalabilen bir adaptif stratejiyi de yansıtabileceğine dair kanıt sunulmuştur. Üçüncüsü, TED Detector Unified Pipeline'in hem ikili ayırt edici güçte hem de Hertel tahmininde klinik kullanılabilir düzeyde performans gösterdiği ortaya konulmuştur.

Bu bulguların her biri aşağıdaki alt bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınacak; ardından çalışmanın güçlü yönleri, sınırlılıkları ve gelecekteki araştırma yönleri tartışılacaktır.

5.1. Subklinik Maküla Disfonksiyonu: Graves Hastalığının Erken Oküler Göstergesi

Çalışmamızın en belirgin bulgularından biri, orbitopatinin klinik bulgularını göstermeyen Graves hastalarının (Graves - GO), sağlıklı kontrollerden MAIA™ mikroperimetri parametreleri açısından anlamlı düzeyde ayrılmasıdır. Post-hoc Bonferroni düzeltilmeli Dunn testleri, AT OD, FS P1 OD, fiksasyon kaybı ve test süresi gibi parametrelerin tamamında anlamlı kontrol-hasta farklılığı olduğunu ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, aynı parametrelerde Graves - GO ile Graves + GO alt grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu örüntü, orbitopati tablosu ortaya çıkmadan önce dahi maküla işlevinin etkilendiğini düşündürmektedir.

Bu bulgu, güncel literatürdeki çeşitli çalışmalarla uyumludur. OKT tabanlı çalışmalar, klinik olarak inaktif Graves hastalarında retinal sinir lifi tabakası (81, 82)

ve gangliyon hücre kompleksinde subklinik incelmeler bildirmiştir. Benzer şekilde, TGH olmayan Graves hastalarında periferik maküla damarlanmasında ve koroid kalınlığında değişiklikler (83, 84) gözleendiği raporlanmıştır. Bizim bulgularımız, bu yapısal değişikliklere eşlik eden fonksiyonel değişikliklerin varlığını ortaya koymakta ve Graves hastalığının yalnızca tiroid bezini değil, retinal-nöral yolakları da etkilediğini desteklemektedir.

Subklinik bozulmanın olası mekanizmaları arasında otoantikor (TRAb) aracılı düşük düzeyli inflamasyon (38), oksidatif stres birikimi ve retinal mikrovasküler değişiklikler sayılabilir (81, 82). Graves hastalarında serum IL-6, TGF- β (36) ve TRAb titrelerinin yüksekliği (38), retinal mikrovasküler disregülasyona katkıda bulunabilir (83, 84). Bu hipotezin test edilebilmesi için, MAIA™ mikroperimetri parametrelerinin inflamatuvar biyobelirteçler ve OKT-anjiyografi verileri ile birleştirildiği prospektif çalışmalar yararlı olacaktır.

Klinik olarak, bulgularımız MAIA™ mikroperimetrimin Graves hastalığında tarama amaçlı kullanımının değerli olabileceğini göstermektedir. Retinal hassasiyet ölçümü, orbital görüntüleme yapılmadan ve hasta henüz klinik olarak semptomatik değilken 'risk altında' olan olguların tespitine katkı sağlayabilir. Ancak MAIA™ mikroperimetrimin alt gruplar (Graves - GO vs Graves + GO) arasında ayırt edici olmaması, bu aracın erken tanı aracından ziyade bir tarama aracı olarak konumlandırılmasının daha uygun olduğunu düşündürmektedir.

5.2. Panum Adaptasyon Hipotezi: BCEA'nın Yapısal-İşlevsel Yorumu

Bu tezin ana katkılarından biri, TGH hastalarında gözlenen geniş BCEA değerlerinin yalnızca retinal işlev bozukluğu olarak yorumlanmaması gerektiği, aynı zamanda bozulmuş oküler motilite ve proptozis kaynaklı disparite baskısına karşı gelişen Panum alanı (14, 15) tabanlı bir adaptasyon stratejisini de yansıtabileceği önerisidir. Patofizyolojik hipotezimiz BCEA genişlemesini iki ayrı sürece atfetmektedir: (i) retinal-optik sinir yolağındaki bir bozulma ve (ii)

füzyonun korunması için Panum alanı sınırına dayanan uyumsal genişleme/adaptasyon (16, 18, 67).

Verilerimiz bu iki sürecin birlikteliğini destekler niteliktedir. Bozulma kanalının varlığına işaret eden bulgular arasında şunlar yer almaktadır: BCEA %63 ile AT arasındaki güçlü negatif korelasyon ($p = -0,347$; $p < 0,001$), BCEA'nın azalmış FS P1 ile eş zamanlı gözlenmesi ve fiksasyon kaybının Graves gruplarında artmış olması. Bu örüntü, geniş BCEA'nın bir alt kümede retinal duyarlılık kaybının eşlik eden bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır.

Buna karşılık, adaptasyon kanalını destekleyen bulgular da mevcuttur. Graves + GO grubunun bir alt kümesinde, BCEA değerleri medyanın üzerinde olmasına rağmen AT değerlerinin görece korunduğu gözlenmiştir (Şekil 4.6.(B)'deki scatter plot'ta sağ üst bölge. Bu olgularda retinal duyarlılık kaybı olmaksızın fiksasyon elipsinin genişlemesi, bir fonksiyonel adaptasyonun kanıtı olarak yorumlanabilir. Ayrıca, doğrusal regresyon modelinde BCEA %63'ün AT'nin bağımsız öngörücüsü olmaması ($p = 0,206$), BCEA'nın yalnızca bozulma aksı ile değil, çoklu süreçlerle belirlendiğini düşündürmektedir.

Panum füzyon alanının foveal olarak yaklaşık $0,01-0,07$ derece², parafoveal olarak $0,1-0,5$ derece² (16, 17) ve perifoveal olarak $0,5-1$ derece² aralığında olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kontrollerin BCEA %63 medyanı $1,1$ deg² olarak bulunmuş; Graves + GO grubunun medyanı $4,3$ deg² ile daha geniştir. Bu değerler foveal Panum alanının üst sınırını aşsa da, perifoveal aralığa yakındır. Bu durumda geniş BCEA iki farklı yorumlama çerçevesinde değerlendirilebilir: (a) Panum alanı sınırı korunuyor ancak fiksasyon merkezden kayıyor olabilir (adaptif kayma), ya da (b) Panum alanı kortikal esnekliği nedeniyle dinamik olarak genişliyor olabilir (uyarlanabilir genişleme). Her iki mekanizma da füzyonun korunmasına katkıda bulunabilir.

Adaptif stratejiyi destekleyen klinik bir gözlem, bizim örneklemimizde görmeyi tehdit eden hastalığın olmaması ve diplopi şikayetinin hafif-orta spektrumda

kalmasıdır. Literatürde, kronik orbital disparite baskısına uzun dönemde maruz kalan hastalarda Panum füzyon alanının 1,5–2 kata kadar genişleyebildiği bildirilmiştir (16, 18). Bu uyarlanabilir genişleme, stereopsis pahasına ortaya çıkmaktadır; belirli bir sınırdan sonra binoküler süpresyon gelişmektedir (16, 67). Çalışmamızda süpresyon değerlendirmesi yapılmamış olmakla birlikte, BCEA genişlemesi olan hastaların süpresyon için de risk altında olabileceği düşünülmelidir.

Pratik sonuç olarak, klinik pratikte BCEA'nın izole olarak yorumlanması yetersizdir. BCEA değerleri; AT, FS P1/P2, klinik Hertel ve motilite kısıtlılığı ile birlikte ele alınmalıdır. Önerdiğimiz yaklaşım şudur: BCEA'nın geniş olduğu ve AT'nin de düşük olduğu hastalarda “Bozukluk/bozulma” süreci baskın kabul edilebilir ve retinal-nöral bir değerlendirme (OKT, OKT-A) ön planda tutulmalıdır. Buna karşılık, BCEA'nın geniş olduğu ancak AT'nin görece olarak korunduğu hastalarda “adaptasyon” süreci baskın olarak değerlendirilmeli, ortoptik muayene (stereopsis testi, Lancaster testi, Worth 4 nokta testi) öncelikli olmalıdır. Bu iki yolak, klinik karar verme açısından farklı müdahaleleri gerektirmektedir: ilki nöroprotektif bir yaklaşımı, ikincisi ise binoküler fonksiyonun rehabilitasyonunu önermektedir.

5.3. TED Detector Pipeline'in Klinik Rolü

Çalışmamız, TED Detector Unified Pipeline'in Graves hastalığını tespit etmede klinik olarak kullanılabilir bir tarama aracı olduğunu ortaya koymuştur. Havuzlu ikili sınıflandırmada %87,8 duyarlılık, %85,6 özgüllük ve %86,7 toplam doğruluk sağlanmıştır. Bu performans, erişilmesi güç refere merkezlerde veya uzman oftalmolog bulunmayan birinci basamak kliniklerde bir tarama aracı olarak pipeline'in kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Programın Hertel tahmini performansı da dikkat çekicidir. Klinik ölçümlerle güçlü korelasyon (OD: $\rho = 0,753$; $p < 0,001$), düşük ortalama mutlak hata (0,65 mm) ve ihmal edilebilir sistematik bias (Bland-Altman ortalama fark: 0,00 mm OD), otomatik ekzoftalmometri tahmininin klinik olarak güvenilir olabileceğini göstermektedir. Korelasyonun Graves + GO grubunda en yüksek ($\rho = 0,948$), kontrol

grubunda ise en düşük ($p = 0,528$) olması, programın hassasiyetinin proptozisin büyüklüğü ile orantılı olduğunu göstermektedir; bu durum programın özellikle klinik olarak belirgin proptozisi olan hastalarda yararlı olacağını desteklemektedir.

Programın özellikle dikkat çekici klinik potansiyeli, tele-tıp ve birinci basamak tarama uygulamalarındaki rolünde yatmaktadır. Türkiye'de göz hastalıkları uzmanı olan merkez sayısının sınırlı olduğu bölgelerde, endokrinolog veya aile hekiminin standart akıllı telefon fotoğrafı ile başlatacağı bir program taraması, şüpheli TGH olgularının erken dönemde uzman merkezlere yönlendirilmesini sağlayabilir. Bu yaklaşım, özellikle Graves tanısı yeni konmuş ve henüz orbital patoloji geliştirmemiş hastalarda sistematik bir tarama protokolü oluşturulmasına zemin hazırlayabilir (74, 75). Oftalmolojide AI destekli tele-tıp uygulamalarının diyabetik retinopati ve glokom gibi hastalıklarda birinci basamakta yüksek maliyet-etkinlikle uygulanabildiği gösterilmiştir (22); TGH'de benzer bir model, mevcut pipeline altyapısı üzerine inşa edilebilir.

Firth Model 1'de (Kontroller vs Tüm Graves), kapak retraksiyonu en güçlü ayırıcı değişken olarak bulunmuştur ($OR = 282,2$). Bu sonuç, kapak retraksiyonunun TGH'nin en erken ve en karakteristik oküler bulgularından biri olduğu klasik klinik bilgiyi nicel olarak doğrulamaktadır. Firth penalize metodunun kullanımı, kapak retraksiyonunun kontrollerde neredeyse sıfır olması nedeniyle oluşan yarı-tam ayrışma sorununu çözmüş ve stabil, sonlu bir OR tahmini sağlamıştır.

Model 2'de (Graves - GO vs Graves + GO), anlamlı ayırıcılar yalnızca işlem kaynaklı değişkenler olmuştur (Pipeline Hertel, $OR = 2,05$; Pipeline CAS, $OR = 5,69$). Bu bulgu, MAIA™ mikroperimetrimin maküla işlevi için değerli olmakla birlikte orbitopati durumu için ayırt edici olmadığını göstermekte ve MAIA™ mikroperimetrimin rolünün Graves hastalığını tarama ile sınırlı olduğunu işaret etmektedir. Buna karşılık, pipeline orbitopatinin iki fenotipi (klinik yokluk vs klinik varlık) arasındaki farkı iyi yakalamaktadır.

Bu iki modelin karşılaştırılması, klinik kullanım için önemli bir içgörü sağlamaktadır: MAIA™ mikroperimetri, Graves hastalığının genel varlığını yakalarken (eğer sınıflandırma amacı Graves vs Graves değil olacaksa); program, orbitopatinin varlığını/yokluğunu yakalar (eğer sınıflandırma amacı TGH vs Graves olacaksa). İki aracın birlikte kullanımı, hem Graves hastalığı hem de orbitopati durumu için bütüncül bir tarama çerçevesi sunabilir.

Programın klinik uygulamaya taşınmasında algoritmik şeffaflık ve açıklanabilirlik kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Mevcut TED Detector mimarisinde sinir ağının kararını hangi görsel özelliklere dayandığı — saliency mapping veya Grad-CAM gibi açıklanabilirlik yöntemleriyle — henüz sistematik olarak görselleştirilmemiştir. Oftalmolojide AI raporlamasını değerlendiren yakın tarihli bir derleme, mevcut çalışmaların büyük çoğunluğunun model kararlarının açıklanabilirliğini yeterince raporlamadığını ve bu durumun klinik uygulamaya geçişte ciddi bir engel oluşturduğunu ortaya koymuştur (85). Programın gelecekteki versiyonlarında açıklanabilirlik modüllerinin eklenmesi — örneğin hangi perioküler bölgenin kararı en çok etkilediğinin ısı haritası ile gösterilmesi — hem klinisyen güvenini artıracak hem de potansiyel algoritmik önyargıların tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

5.4. EUGOGO Şiddeti ve İşlevsel Çıktılar Arasındaki İlişki

EUGOGO şiddetinin keşifsel alt grup analizi, orta-şiddetli GO'nun hafif GO'ya göre daha düşük fiksasyon stabilitesi (FS P1 OS $p = 0,036$; FS P2 OS $p = 0,029$) ve daha uzun test süresi (OS $p = 0,017$) ile karakterize olduğunu göstermiştir. Ortalama eşik değerindeki farklar ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, orta-şiddetli alt grupta sayısal olarak daha düşük bulunmuştur. Bu örüntü, EUGOGO şiddet derecesinin artmasıyla birlikte maküler fonksiyonun belirgin biçimde kötüleşmediğini; ancak fiksasyon stabilitesinin daha hassas bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Küçük örneklem boyutu ($n = 8$), bu gözlemlerin istatistiksel güven düzeyini sınırlamaktadır ve daha büyük kohortlarla doğrulanması gerekmektedir.

Fiksasyon stabilitesinin EUGOGO şiddet kategorileriyle ilişkisinin daha önce sistematik olarak araştırılmamış olması, bu çalışmanın katkılacağı özgün bir alanı temsil etmektedir. Mevcut literatürde EUGOGO şiddet sınıflamasının ağırlıklı olarak yapısal parametrelerle — kapak retraksiyonu, proptozis, diplopi derecesi — ilişkilendirildiği görülmektedir (3, 42). Öte yandan, EUGOGO şiddet kategorileri arasında geçiş eşiklerinin klinik gözleme dayalı olması ve ortalama eşik değeri gibi fonksiyonel parametrelerle korelasyonunun yetersiz araştırılmış olması, mevcut sınıflamanın bir sınırlılığı olarak değerlendirilmektedir (51). Çalışmamızda FS P1'in EUGOGO kategorileri arasında anlamlı fark göstermesi, fiksasyon stabilitesinin mevcut yapısal kriterlerin yakalayamadığı işlevsel bir boyutu temsil ettiğine işaret etmektedir. Gelecekteki çok merkezli çalışmalarda FS P1 ve BCEA'nın EUGOGO sınıflamasına tamamlayıcı fonksiyonel biyobelirteçler olarak dahil edilmesi, şiddet değerlendirmesinin hassasiyetini artırabilir.

İşlem hattı açısından, orta-şiddetli alt grupta pipeline Hertel ($p = 0,005$), pipeline CAS ($p = 0,001$) ve klinik Hertel değeri ($p = 0,012$) anlamlı olarak yüksekti; bu, EUGOGO kategorisinin yapısal şiddet göstergeleri ile tutarlı olduğunu göstermektedir. Programın kapak retraksiyon tahmini ve tahmin olasılığı alt gruplar arasında fark göstermemiştir; bu, mevcut işlem hattının şiddet derecelendirmesi yerine ikili sınıflandırmada optimize edilmiş olduğunu yansıtmaktadır. Gelecekteki veri işlem hattı versiyonlarında ordinal şiddet sınıflandırması modülünün eklenmesi, bu sınırlılığı aşmada yararlı olacaktır.

Bu alt grup analizinin en önemli metodolojik kısıtı, orta-şiddetli hasta sayısının düşüklüğüdür ($n=8$). Post-hoc güç hesaplaması, gözlemlenen etki büyüklükleri (FS P1 OS için Cohen $d \approx 0,7$) ve $\alpha=0,05$ düzeyinde bu örneklem boyutunun yaklaşık %45–50 istatistiksel güç sağladığını ortaya koymaktadır; bu değer standart %80 eşliğinin belirgin biçimde altındadır. Dolayısıyla anlamlı bulunan p değerleri yorumlanırken Tip I hata riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bununla birlikte, gözlemlenen örüntünün klinik tutarlılığı — fiksasyon instabilitesinin daha şiddetli hastalıkla birlikte artması — patofizyolojik

açıdan beklenen yönde olup, daha büyük örneklerle doğrulanmayı bekleyen anlamlı bir hipotez olarak değer taşımaktadır (6, 65).

5.5. Literatür ile Karşılaştırma

Literatürde, MAIA™ mikroperimetrimin TGH'de kullanımı görece sınırlı sayıdaki çalışmada bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerde MAIA™ mikroperimetri için normatif veriler Molina-Martín ve arkadaşları (6) tarafından yayımlanmıştır ve bizim kontrol grubumuzdaki duyarlılık değerleri bu normatif aralıkla uyumludur. Mikroperimetri için daha geniş kapsamlı normatif veri setleri de mevcuttur (63-65). TGH'ye özgü mikroperimetri normları ise henüz standardize edilmemiştir. Klinik orbitopati bulgusu göstermeyen Graves hastalarında ve aktif TGH'li hastalarda maküla duyarlılığındaki değişikliklerin karşılaştırılmasına ilişkin veri sınırlıdır; bu boşluğa yönelik kanıtlar bizim çalışmamız tarafından sağlanmaktadır.

MAIA™ mikroperimetrimin TGH dışındaki otoimmün hastalıklarda da retinal fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Multipl skleroz hastalarında optik nörit atağı olmaksızın subklinik retinal duyarlılık kaybının mikroperimetri ile saptanabildiği gösterilmiş; bu bulgu, otoimmün hastalıkların retinal-nöral yollar üzerindeki etkisinin klinik belirti öncesinde tespit edilebildiğini ortaya koymaktadır (65). Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoimmün hastalıklarda da benzer subklinik retinal değişiklikler raporlanmıştır. Bu bağlamda, Graves hastalığında saptanan subklinik MAIA™ bulgularının yalnızca TGH'ye özgü olmayıp daha geniş bir otoimmün retinal disfonksiyon çerçevesini yansıtabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızın özgün katkısı, bu subklinik fonksiyonel değişikliklerin TGH bağlamında üç gruplu bir tasarımla sistematik olarak karşılaştırılmasıdır.

Binoküler füzyon ve Panum alanı bağlamında, klasik psikofiziksel çalışmalar (14, 16-18) stereoskopik disparitenin yatay ve dikey eksenlerde tolere edilebilir sınırlarını ortaya koymuştur; kronik strabismik hastalarda ise Panum alanının uyarlanabilir genişlemesi bildirilmiştir (16, 18). Bu literatür, füzyonel toleransın

linik koşullarda dinamik olduğunu önermektedir (15, 17). Bulgularımız, TGH'de BCEA genişlemesinin benzer bir adaptasyon mekanizmasını yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hipotezin kesin olarak doğrulanması için eş zamanlı Panum alanı ölçümü (disparite içeren stereotest gibi) gerekecektir.

Şaşılığı olan hastalarda Panum alanı adaptasyonunu inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu kronik ve sabit deviasyon modellerini esas almaktadır (16, 18). TGH'de ise deviasyonun zaman içinde değişken olması — aktif inflamasyon döneminde artan, fibrotik fazda stabilleşen bir seyir izlemesi — Panum alanı adaptasyonunun dinamik ve muhtemelen geri dönüşümlü bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Bu dinamik yapı, TGH'yi Panum adaptasyon hipotezinin test edilmesi için metodolojik açıdan benzersiz bir model olarak konumlandırmaktadır.

TED Detector Pipeline ile karşılaştırılabilir dijital araçların literatürdeki örnekleri arasında Shao ve arkadaşları (73) tarafından geliştirilen derin öğrenme tabanlı otomatik ekzoftalmometri sistemi ve Huang X ve arkadaşları (71) tarafından tanımlanan yüz görüntüsü tabanlı TGH tanı sistemi yer almaktadır. Lee ve arkadaşları (72) ise orbital BT görüntülerine dayalı sinir ağı temelli bir şiddet değerlendirmesi önermiştir. Bu sistemler tipik olarak %80–90 aralığında duyarlılık ve özgülük bildirmektedir; bizim çalışmamızda elde edilen %87,8 duyarlılık ve %85,6 özgülük değerleri bu aralıkla uyumludur.

5.6. Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında üç grulu tasarımın tercih edilmesi, sublinik ve klinik orbitopati arasındaki farkı sağlıklı kontrollerden bağımsız olarak değerlendirebilmek için ideal bir çerçeve sunmasıdır. Örneklem boyutu ($n = 180$) karşılaştırılabilir önceki mikropereometri çalışmalarının üzerindedir ve Kruskal-Wallis analizlerine yeterli istatistiksel güç sağlamaktadır. Firth penalize lojistik regresyon ve Quade parametrik olmayan ANCOVA gibi ileri istatistiksel yöntemlerin kullanımı, yarı-tam ayrışma ve yaşın kafa karıştııcı etkisi gibi metodolojik zorluklara sağlam

çözümler sağlamıştır. Bağımsız biyoistatistiksel doğrulama (IBM SPSS 29.0) sonuçların tekrarlanabilirliğini pekiştirmektedir.

Ek güçlü yönler arasında, EUGOGO sınıflaması için uluslararası geçerliliği kanıtlanmış kriterlerin kullanılması ve Türk popülasyonuna özgü Hertel normlarının (23) referans alınması sayılabilir. Bu tercih, yerel normatif verilerin göz ardı edildiği çalışmalarda sıklıkla gözlenen ölçüm hatalarını en aza indirmektedir. Öte yandan, pipeline değerlendirmesinin klinisyenin sınıflamasından bağımsız olarak yapılmış olması, klinisyen önyargısından kaynaklanan sistematik hatayı azaltmakta ve Derin Öğrenme performans değerlendirmesinin metodolojik güvenilirliğini pekiştirmektedir. Son olarak, tezin yalnızca istatistiksel anlamlılığı değil, etki büyüklüklerini (Cohen d, Spearman ρ) ve klinik anlamlılığı birlikte raporlaması, sonuçların pratik yorumlanabilirliğini artırmaktadır.

Sınırlılıklar arasında çalışmanın kesitsel tasarımı öne çıkmaktadır; bu tasarım, nedensel çıkarımları engellemekte ve MAIA™ mikroperimetri parametrelerinin zaman içindeki progresyonunu değerlendirmeye izin vermemektedir. Panum füzyon alanının doğrudan ölçümü yapılmamış; yalnızca BCEA'nın Panum aralıkları ile dolaylı karşılaştırması sağlanmıştır. Stereopsis, süpresyon ve füzyon amplitüdü gibi ortoptik testler dahil edilmemiştir; gelecekteki çalışmaların bu boşluğu doldurması Panum adaptasyon hipotezinin doğrulanmasına katkı sağlayacaktır. Örneklemde orta-şiddetli GO alt grubu küçük ($n = 8$) ve görmeyi tehdit eden hastalığı olan hasta yoktur; bu durum ağır spektrumda genellenebilirliği sınırlamaktadır. Pipeline'in 750 sağlıklı ve 150 TGH olgusu ile eğitilmiş olması, özellikle etnik ve morfolojik olarak farklı popülasyonlarda performans düşüşü olasılığını barındırmakta ve dış validasyon gerektirmektedir.

Bir diğer metodolojik sınırlılık, EİDGK ve fiksasyon lokasyonu değişkenlerinin tavan etkisi nedeniyle formal testlere tabi tutulmamış olmasıdır; bu parametrelerin değerlendirilmesi için tavan etkisinden daha az etkilenen ölçüm yöntemleri (logMAR, çok noktalı perimetri) değerlendirilebilir. Son olarak,

çalışmanın tek merkezli yapısı ve örneklemin hafif-orta spektrumda yoğunlaşması, daha heterojen hasta profillerinde sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

5.7. Gelecekteki Araştırma Yönleri

Bu çalışmanın ortaya koyduğu bulgular, birkaç araştırma yönünü önermektedir. İlk olarak, prospektif kohort çalışmaları ile MAIA™ mikroperimetri parametrelerinin zaman içindeki progresyonunun değerlendirilmesi ve bunların TGH aktivasyonu, immünoterapi yanıtı veya orbital dekompresyon cerrahisi ile ilişkisinin incelenmesi yararlı olacaktır.

İkinci olarak, Panum adaptasyon hipotezinin doğrudan test edilebilmesi için stereopsis, disparite tolerans testleri (örneğin, Bagolini çizgileri, Lang testi, Titmus) ve füzyon amplitüdü ölçümlerinin MAIA™ mikroperimetri ile birleştirildiği çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmalar BCEA'nın Panum alanına oranının (BCEA/PFA index) klinik yararını değerlendirecektir.

Üçüncü olarak, TED Detector Pipeline'in daha büyük ve etnik olarak çeşitli veri kümeleriyle dış validasyonu gerekmektedir. Ayrıca, mevcut ikili sınıflandırmanın ordinal şiddet sınıflandırmasına genişletilmesi ve aktif/inaktif hastalık ayrımını da kapsaması, pipeline'in klinik kullanışlılığını arttıracaktır.

Son olarak, MAIA™ mikroperimetri ve pipeline çıktılarının kombinasyon tabanlı modellerde (19, 20) (örneğin, rastgele orman, gradyan artırma veya derin öğrenme ensemble'lar) değerlendirilmesi, tanısal performansı arttırabilir. Bu modellerin klinik karar destek sistemlerine entegrasyonu, rutin TGH yönetiminde yapay zeka destekli bir iş akışının önünü açabilir.

Bu bulgular, tiroid göz hastalığında kantitatif, tekrarlanabilir ve dijital biyobelirteçlerin klinik entegrasyonu için umut verici bir temel sağlamaktadır. Hem yapısal-fonksiyonel ayrımının geliştirilmesi hem de orbitopatinin erken yakalanması

açısından, önerilen yaklaşımın daha büyük ve çeşitli hasta popülasyonlarında prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir.

Türkiye'de TGH yönetimi açısından bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi bünyesinde yürütülen ilk kapsamlı mikroperimetri ve Derin Öğrenme tabanlı program değerlendirmesi niteliğini taşımaktadır. Türk popülasyonuna özgü Hertel normlarının kullanımı ve klinik protokollerin uluslararası EUGOGO kılavuzlarıyla uyumluluğu, elde edilen bulguların hem yerel hem de uluslararası bağlamda geçerli olduğunu desteklemektedir. Gelecekteki çok merkezli Türk çalışmalarında bu metodolojinin esas alınması, TGH izlem protokollerinin standardizasyonuna ve ulusal veri tabanlarının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

- 1- MAIA™ mikroperimetri parametreleri Graves hastalığında klinik olarak belirgin orbitopatinin ortaya çıkmasından önce subklinik düzeyde bozulmaktadır; bu bozulmanın bir kısmı yaşa uyarlama sonrası da devam etmekte ve Graves hastalığının yalnızca tiroidi değil, aynı zamanda retinal-nöral yolakları da etkileyen sistemik bir antite olduğunu desteklemektedir.
- 2- BCEA'daki genişleme iki farklı patofizyolojik süreci yansıtabilir: retinal işlev bozukluğu ve Panum füzyon alanı tabanlı adaptasyon. Bu iki sürecin ayırt edilmesi, yalnızca BCEA'nın mutlak değerinin değil, aynı zamanda AT, FS P1/P2 ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile mümkündür. Patofizyolojik hipotezimiz, mikroperimetri parametrelerinin yapısal-fonksiyonel yorumlanmasına yeni bir çerçeve sunmaktadır.
- 3- TED Detector Unified Pipeline hem Graves hastalığını tarama ($AUC = 0,902$) hem de orbitopati durumunu ayırt etme ($AUC = 0,901$) açısından klinik olarak kullanılabilir düzeyde performans göstermiştir. Programın Hertel tahmini klinik ölçümlerle güçlü korelasyon ve ihmal edilebilir sistematik bias sergilemiştir; dolayısıyla, klinik kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda dijital bir tarama aracı olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir.
- 4- Bu bulgular ışığında klinik pratiğe yönelik birkaç öneri sunulabilir:
 - a) Klinik olarak belirgin orbitopati bulgusu henüz saptanmayan Graves hastalarında — özellikle yüksek TRAb titresi ve uzun hastalık süresi olan olgularda — MAIA™ mikroperimetri ile rutin subklinik taramanın değerlendirilmesi önerilebilir.
 - b) BCEA genişlemesi saptanan hastalarda bu bulgunun Bozukluk/Bozulma ve Adaptasyon çerçevesinde yorumlanabilir. AT ve FS P1 birlikte değerlendirilerek ek OKT veya ortoptik incelemeye yönlendirme kararının verilmesi uygun olacaktır.

- c) TED Detector Pipeline gibi dijital araçların, klinisyenin yerini almak yerine, tele-tıp ve birinci basamak tarama ortamlarında klinisyeni destekleyici bir rol üstlenmesi; şüpheli vakaların uzman merkezlere erken yönlendirilmesine katkı sağlaması hedeflenmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362 (8):726-38.
2. Scarabosio A, Surico PL, Singh RB, Tereshenko V, Musa M, D'Esposito F, et al. Thyroid Eye Disease: Advancements in Orbital and Ocular Pathology Management. *J Pers Med*. 2024;14 (7).
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185 (4):G43-g67.
4. Tamhankar MA, Raza S, Brutsaert E, Urdániz E, Vainilovich Y, Heyes A, et al. The burden of illness in thyroid eye disease: current state of the evidence. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2025;5:1565762.
5. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2018;33 (5):620-8.
6. Molina-Martín A, Piñero DP, Pérez-Cambrodí RJ. Normal values for microperimetry with the MAIA microperimeter: sensitivity and fixation analysis in healthy adults and children. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27 (5):607-13.
7. Rohrschneider K, Bültmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27 (5):536-48.
8. Longhin E, Convento E, Pilotto E, Bonin G, Vujosevic S, Kotsafti O, et al. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry. *Can J Ophthalmol*. 2013;48 (5):375-80.

9. Chen FK, Patel PJ, Xing W, Bunce C, Egan C, Tufail AT, et al. Test-retest variability of microperimetry using the Nidek MP1 in patients with macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50 (7):3464-72.
10. Sabates NR, Crane WG, Sabates FN, Schuchard RA, Fletcher DC. Scanning laser ophthalmoscope macular perimetry in the evaluation of submacular surgery. *Retina*. 1996;16 (4):296-304.
11. Crossland MD, Dunbar HM, Rubin GS. Fixation stability measurement using the MP1 microperimeter. *Retina*. 2009;29 (5):651-6.
12. Acton JH, Greenstein VC. Fundus-driven perimetry (microperimetry) compared to conventional static automated perimetry: similarities, differences, and clinical applications. *Can J Ophthalmol*. 2013;48 (5):358-63.
13. Fujii GY, De Juan E, Jr., Humayun MS, Sunness JS, Chang TS, Rossi JV. Characteristics of visual loss by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2003;136 (6):1067-78.
14. Howard IP, Rogers BJ. *Perceiving in Depth, Volume 2: Stereoscopic Vision*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
15. Candy TR, Cormack LK. Recent understanding of binocular vision in the natural environment with clinical implications. *Prog Retin Eye Res*. 2022;88:101014.
16. Schor CM, Tyler CW. Spatio-temporal properties of Panum's fusional area. *Vision Res*. 1981;21 (5):683-92.
17. Harrold AL, Grove PM. Size Increase in Panum's Fusional Range Is Driven by Eccentricity and Not Separation. *Perception*. 2019;48 (9):820-34.

18. Fender D, Julesz B. Extension of Panum's fusional area in binocularly stabilized vision. *J Opt Soc Am.* 1967;57 (6):819-30.
19. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *Jama.* 2017;318 (22):2211-23.
20. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Jama.* 2016;316 (22):2402-10.
21. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med.* 2018;24 (9):1342-50.
22. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2019;103 (2):167-75.
23. Beden U, Ozarslan Y, Oztürk HE, Sönmez B, Erkan D, Oge I. Exophthalmometry values of Turkish adult population and the effect of age, sex, refractive status, and Hertel base values on Hertel readings. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18 (2):165-71.
24. Bartalena L, Gallo D, Tanda ML, Kahaly GJ. Thyroid Eye Disease: Epidemiology, Natural History, and Risk Factors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023;39 (6s):S2-s8.
25. Weetman AP. Graves' disease 1835–2002. *Hormone Research.* 2003;59 (Suppl 1):114-8.
26. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375 (16):1552-65.

27. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343 (17):1236-48.
28. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, Valenzuela-Vallejo L, Marin-Noriega MA, Uribe-Reina P, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: a systematic review of the literature. *Syst Rev.* 2020;9 (1):201.
29. Toro-Tobon D, Stan MN. The evolving landscape of thyroid eye disease: present and future. *Eur J Endocrinol.* 2025;193 (2):R15-r24.
30. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5 (1):9-26.
31. Vincent AB, Engelmann AR, Hwang CJ, Nasr C. Thyroid eye disease: What's the latest? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2025;92 (11):693-701.
32. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364 (20):1920-31.
33. Smith TJ. Insulin-Like Growth Factor Pathway and the Thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:653627.
34. Paik JS, Kim SE, Kim JH, Lee JY, Yang SW, Lee SB. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology.* 2020;225 (2):151902.
35. Fang S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:648732.

36. Zhang P, Zhu H. Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Immunol Res.* 2022;2022:2528046.
37. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol.* 2016;100 (1):142-50.
38. Morshed S, Mansoori M, Davies TF. The TSH Receptor Antibody Reactome Contributes to Retro-Orbital Inflammation. *J Endocr Soc.* 2024;8 (12):bvae182.
39. Kulbay M, Tanya SM, Tuli N, Dahoud J, Dahoud A, Alsaleh F, et al. A Comprehensive Review of Thyroid Eye Disease Pathogenesis: From Immune Dysregulations to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25 (21).
40. Hao M, Sun J, Zhang Y, Zhang D, Han J, Zhang J, et al. Exploring the Role of SRC in Extraocular Muscle Fibrosis of the Graves' Ophthalmopathy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:392.
41. Smith TJ. Potential Roles of CD34+ Fibrocytes Masquerading as Orbital Fibroblasts in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104 (2):581-94.
42. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2022;32 (12):1439-70.
43. Johnson BT, Jameyfield E, Aakalu VK. Optic neuropathy and diplopia from thyroid eye disease: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2021;34 (1):116-21.

44. Debnam JM, Koka K, Esmaeli B. Extrathyroidal Manifestations of Thyroid Disease: Graves Eye Disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2021;31 (3):367-78.
45. Wang M, Jiang X, Geng J, Hui S, Li D. Outcomes of Patients With Dysthyroid Optic Neuropathy Treated With Intravenous Corticosteroids and/or Orbital Decompression Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108 (10):2717-27.
46. Potvin A, Pakdel F, Saeed P. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39 (6s):S65-s80.
47. Someda SK, Umezawa N, Vaidya A, Kakizaki H, Takahashi Y. Surgical Outcomes of Bilateral Inferior Rectus Muscle Recession for Restrictive Strabismus Secondary to Thyroid Eye Disease. *J Clin Med*. 2023;12 (21).
48. Gunton KB, Wasserman BN, DeBenedictis C. Strabismus. *Prim Care*. 2015;42 (3):393-407.
49. Savino G, Mattei R, Salerni A, Fossataro C, Pafundi PC. Long-term follow-up of surgical treatment of thyroid-associated orbitopathy restrictive strabismus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1030422.
50. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006;155 (3):387-9.
51. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292 (5):692-716.
52. Perros P, Žarković M, Pearce SH, Razvi S, Kolli H, Dickinson AJ. Inter-observer Variability of Clinical Activity Score: Assessments in Patients With Thyroid Eye Disease. *Am J Ophthalmol*. 2023;252:94-100.

53. Lai KKH, Aljufairi F, Sebastian JU, Lai KH, Chan KKW, Chin JKY, et al. Low clinical activity score, 'progressive' thyroid eye disease: presentations of 1439 patients from a tertiary centre in Hong Kong. *Br J Ophthalmol*. 2025;109 (6):715-20.
54. Naik MN, Walvekar P, Vasanthapuram VH, Shankar L. Eyelid Surgery in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39 (6s):S92-s104.
55. Lee DC, Young SM, Kim YD, Woo KI. Course of upper eyelid retraction in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;104 (2):254-9.
56. Young SM, Kim YD, Woo KI. Nonsurgical management of upper eyelid retraction in thyroid eye disease. *Taiwan J Ophthalmol*. 2024;14 (4):548-53.
57. Ramli N, Kala S, Samsudin A, Rahmat K, Abidin ZZ. Proptosis--Correlation and Agreement between Hertel Exophthalmometry and Computed Tomography. *Orbit*. 2015;34 (5):257-62.
58. Tran AQ, Zhou HW, Nanda T, Godfrey KJ, Tooley AA, North VS, et al. Evolution of asymmetric proptosis during the active phase of thyroid eye disease. *Orbit*. 2023;42 (3):251-5.
59. Bragg TL, De Andrade L. Orthoptic Assessment of Patients with Thyroid Eye Disease. In: Ford R, editor. *Thyroid Eye Disease: A Comprehensive Guide*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2026. p. 131-40.
60. Wong AS, Chelnis JG. Systematic review of ocular surface treatments in the setting of thyroid eye disease. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2024;4:1352355.
61. Park J, Baek S. Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients: The role of increased incomplete blinking and Meibomian gland loss. *Acta Ophthalmol*. 2019;97 (5):e800-e6.

62. Molina-Martín A, Piñero DP, Pérez-Cambrodí RJ. Fixation pattern analysis with microperimetry in nystagmus patients. *Can J Ophthalmol*. 2015;50 (6):413-21.
63. Rodrigues Neto TDS, Silva Neto EDD, Higashi AH, Megnis BP, Haddad MAO, Monteiro MLR, et al. Normative data for macular perimetry using the MP-3 microperimeter in healthy individuals. *Arq Bras Oftalmol*. 2023;87 (5):e20210472.
64. Gella L, Nittala MG, Raman R. Retinal sensitivity in healthy Indians using microperimeter. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62 (3):284-6.
65. Pfau M, Jolly JK, Charng J, von der Emde L, Müller PL, Ansari G, et al. Multicenter Normative Data for Mesopic Microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65 (12):27.
66. Wong EN, Morgan WH, Chen FK. Intersession test-retest variability of 10-2 MAIA microperimetry in fixation-threatening glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:745-52.
67. Webber AL, Wood JM, Thompson B, Birch EE. From suppression to stereoacuity: a composite binocular function score for clinical research. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39 (1):53-62.
68. Olianeshad F, Jin J, Najafian S, Pons C, Mazade R, Kremkow J, et al. Binocular receptive-field construction in the primary visual cortex. *Curr Biol*. 2024;34 (11):2474-86.e5.
69. PL P. *Physiologische Untersuchungen über das Sehen mit zwei Augen*. Kiel: Schwerssche Buchhandlung; 1858.
70. Harrold AL, Grove PM. The vergence horopter. *Vision Res*. 2021;180:63-79.

71. Huang X, Ju L, Li J, He L, Tong F, Liu S, et al. An Intelligent Diagnostic System for Thyroid-Associated Ophthalmopathy Based on Facial Images. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:920716.
72. Lee J, Seo W, Park J, Lim WS, Oh JY, Moon NJ, et al. Neural network-based method for diagnosis and severity assessment of Graves' orbitopathy using orbital computed tomography. *Sci Rep*. 2022;12 (1):12071.
73. Shao J, Huang X, Gao T, Cao J, Wang Y, Zhang Q, et al. Deep learning-based image analysis of eyelid morphology in thyroid-associated ophthalmopathy. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13 (3):1592-604.
74. Chng CL, Zheng K, Kwee AK, Lee MH, Ting D, Wong CP, et al. Application of artificial intelligence in the assessment of thyroid eye disease (TED) - a scoping review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1300196.
75. Zhang H, Li Z, Chan HC, Song X, Zhou H, Fan X. Artificial intelligence in thyroid eye disease imaging: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2026;71 (1):142-57.
76. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1 (8476):307-10.
77. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80 (1):27-38.
78. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21 (16):2409-19.
79. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44 (3):837-45.

80. Quade D. Rank analysis of covariance. *Journal of the American Statistical Association*. 1967;62 (320):1187–200.
81. Sayın O, Yeter V, Arıtürk N. Optic Disc, Macula, and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements Obtained by OCT in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Ophthalmol*. 2016;2016:9452687.
82. Wu Y, Tu Y, Wu C, Bao L, Wang J, Lu F, et al. Reduced macular inner retinal thickness and microvascular density in the early stage of patients with dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis (Lond)*. 2020;7:16.
83. Yu L, Jiao Q, Cheng Y, Zhu Y, Lin Z, Shen X. Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol*. 2020;20 (1):421.
84. Abdolalizadeh P, Kashkouli MB, Moradpasandi F, Falavarjani KG, Mirshahi R, Akbarian S. Optic Nerve Head Vessel Density Changes from Graves' Disease without TED to TED Dysthyroid Optic Neuropathy: Does Optic Nerve Head Ischemia Play a Role? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2022;38 (3):250-7.
85. Chen D, Geevarghese A, Lee S, Plovnick C, Elgin C, Zhou R, et al. Transparency in Artificial Intelligence Reporting in Ophthalmology-A Scoping Review. *Ophthalmol Sci*. 2024;4 (4):100471.
86. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47 (1):9-14.
87. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34 (4S Suppl 1):S34-s40.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 25/487 karar numarası ile onaylanmıştır (toplantı tarihi: 8 Nisan 2025; karar tarihi: 10 Nisan 2025). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Her katılımcıdan çalışma öncesinde sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Etik kurul onay yazısı tezin basılı nüshasının sonunda yer almaktadır. Araştırmacının iletişim bilgileri: Dr. Beyzanur Karaca, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara.

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu (Özet)

Sayın katılımcı, bu çalışma Graves hastalığı ve tiroid göz hastalığının maküla işlevi ve sabitleme stabilitesi üzerindeki etkisini ölçmek amacıyla yürütülmektedir. Katılımınız tamamen gönüllülük esasına dayalıdır; katılmama veya herhangi bir aşamada çalışmadan çıkma kararınız rutin tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Çalışma kapsamında rutin göz muayenesine ek olarak MAIA™ mikroperimetri cihazı ile yaklaşık 10–15 dakika süren, temassız, radyasyon içermeyen ve ağrısız bir ölçüm yapılacaktır. Ayrıca standart yüz fotoğrafı çekilecek ve yapay zeka tabanlı otomatik ölçüm yazılımı ile analiz edilecektir. Toplanan tüm veriler kimlik bilgileri silinerek araştırmacılar dışındaki kişilerle paylaşılmayacaktır.

Onam beyanı: Yukarıdaki bilgileri okudum ve anladım. Sorularımı sorma fırsatı buldum ve tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya kendi isteğimle katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı adı-soyadı / tarih / imza: _____

Araştırmacı adı-soyadı / tarih / imza: _____

EK 3: Klinik Veri Toplama Formu

Aşağıdaki liste çalışmada her katılımcı için doldurulan standart veri toplama formunun bileşenlerini özetlemektedir:

- Demografik veriler: protokol numarası, yaş, cinsiyet, meslek, eğitim yılı, medeni durum
- Sigara kullanımı: hiç içmemiş / bırakmış / aktif içici, paket-yıl
- Sistemik hastalıklar: diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diğer otoimmün hastalıklar
- Graves hastalığı öyküsü: tanı yaşı, başlangıç tipi (hipertiroid/ötiroid/hipotiroid), tedavi (antitiroid ilaç, radyoaktif iyot, tiroidektomi), tedavi süresi
- TGH durumu: var / yok; var ise EUGOGO şiddet (hafif / orta-şiddetli / görme tehdit eden), aktivite (CAS 0-7)
- Proptoz: Hertel ekzoftalmometresi (sağ, sol, mm), TED Detector Pipeline ölçümü (sağ, sol, mm)
- Görme parametreleri: düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR), sferoekivalan refraksiyon, göz içi basıncı (mmHg)
- Ön segment ve fundus muayenesi bulguları, kornea bulguları (keratit, ülserasyon, pannus), optik disk görünümü
- MAIA™ mikroperimetri (her iki göz): AT (dB), FS P1 (%), FS P2 (%), BCEA 63% (deg²), BCEA 95% (deg²), FL indeksi
- Ek görüntüleme: mevcut ise OKT makula ve RSLT ölçümleri (µm), OKTA vasküler yoğunluk (%)
- Araştırmacı notları ve varyasyonlar: tam olmayan veriler, protokol sapmaları

EK 4: EUGOGO TGH Şiddet Sınıflaması (2021 Güncellemesi)

Aşağıdaki kriterler Bartalena ve ark. (3) tarafından yayımlanan EUGOGO klinik uygulama kılavuzunun şiddet sınıflamasını özetlemektedir. Hastalar, en ağır taraftaki bulguya göre sınıflandırılır.

Hafif TGH (en az biri):

- Minör göz kapağı retraksiyonu (<2 mm)
- Hafif yumuşak doku tutulumu
- Hafif proptoz (yaş ve cinsiyete göre normalin üzerinde fakat <3 mm üstü)
- Geçici veya hiç olmayan diplopi
- Suni gözyaşı ile düzelen kornea tutulumu

Orta-Şiddetli TGH (günlük yaşamı önemli ölçüde etkileyecek derecede, aşağıdakilerden iki veya daha fazlası):

- Göz kapağı retraksiyonu ≥ 2 mm
- Orta-ağır yumuşak doku tutulumu
- Proptoz ≥ 3 mm (yaş ve cinsiyete göre normalin üzerinde)
- Aralıklı veya sürekli diplopi

Görmeyi Tehdit Eden TGH:

- Distiroid optik nöropati (DON) görme azalması, renkli görme kaybı, göreceli afferent pupil defekti, görme alanı defekti
- Kornea bozulması: yapay gözyaşına yanıtız persistan epitel defekti veya ülserasyon
- İleri proptoz nedeniyle globun subluksasyonu

EK 5: Klinik Aktivite Skoru (CAS)

CAS, Mourits ve arkadaşları (86) tarafından tanımlanmış olup her bir bulgu 1 puan olarak değerlendirilir. CAS ≥ 3 aktif hastalık olarak kabul edilir ve immünosüpresif tedavi endikasyonu taşır (87).

CAS bileşenleri (her biri 1 puan):

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Bakış hareketi sırasında ağrı
3. Göz kapağı kızarıklığı (eritem)
4. Konjonktival kızarıklık (diffüz, sektöriyel olmayan)
5. Göz kapağı şişmesi (ödem)
6. Konjonktival kemozis
7. Karünkül veya plikanın şişmesi / iltihabı

Takip sırasında yeni ortaya çıkan üç bulgu daha 3–6 aylık takip CAS'ına eklenebilir: proptozda ≥ 2 mm artış, en az bir bakış yönünde hareket kısıtlılığında $\geq 8^\circ$ azalma, görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası azalma.

EK 6: Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Testlerin Listesi

- Shapiro-Wilk testi: sürekli değişkenlerin normal dağılım kontrolü
- Bağımsız örneklem t-testi: normal dağılan iki grup karşılaştırması
- Mann-Whitney U testi: non-parametrik iki grup karşılaştırması
- Tek yönlü ANOVA: normal dağılan üç grup karşılaştırması (Tukey post-hoc)
- Kruskal-Wallis testi: non-parametrik üç grup karşılaştırması (Dunn post-hoc, Bonferroni düzeltmeli)
- Epsilon-kare (ϵ^2): Kruskal-Wallis için etki büyüklüğü
- Quade'nin non-parametrik ANCOVA'sı: yaş düzeltmesi
- Pearson korelasyon: parametrik
- Spearman korelasyon: non-parametrik
- Bland-Altman analizi: iki yöntem arasında uyum (Hertel vs. TED Detector)
- İçsel tutarlılık katsayısı (ICC, two-way mixed, absolute agreement)
- Firth lojistik regresyon: penalize edilmiş maksimum olabilirlik; ayrım problemini azaltır
- AUROC (DeLong yöntemi, 95% GA)
- Olabilirlik oranı ki-kare testi (LR chi-square) ve model uyumu
- Çoklu doğrusal regresyon (OLS)
- Çoklu karşılaştırma düzeltmeleri: Bonferroni, Holm

Tüm analizler SPSS v29 (IBM, NY, ABD), R v4.3 (logistf, MASS paketleri) ve Python v3.11 (scipy, statsmodels, scikit-learn) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bağımsız doğrulama için R ve Python sonuçları ayrı ayrı üretilmiş ve karşılaştırılmıştır.

