

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

**YENİ TANI GRAVES HASTALARINDA OFTALMOPATİ: İLK
TANIDA KLİNİK-ORTOPTİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK
BULGULARIN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI İLE KORELASYONU**

Dr. Yakup ÇEVİK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

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

**YENİ TANI GRAVES HASTALARINDA OFTALMOPATİ: İLK
TANIDA KLİNİK-ORTOPTİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK
BULGULARIN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI İLE KORELASYONU**

Dr. Yakup ÇEVİK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Şefik SANAÇ**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve her aşamasında değerli önerilerini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın **Prof. Dr. Ali Şefik SANAÇ**'a, Manyetik Rezonans görüntülerinin değerlendirilmesinde Sayın **Doç.Dr. Burçe ÖZGEN MOCAN**'a, tezin tüm aşamalarında değerli önerileri ile bana yol gösteren **Yrd.Doç.Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU**'na ve **Uzm.Dr. Kadriye ERKAN TURAN**'a ve çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleştiren Sayın **Mumtaz Mutlu Umaroğlu**'na teşekkür ederim.

Dr. Yakup ÇEVİK

ÖZET

Çevik Y., Yeni Tanı Graves hastalarında oftalmopati: İlk tanıda klinik-ortoptik özellikler ve klinik bulguların manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile korelasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Bu çalışmanın amacı yeni tanı Graves hastalarında, ilk muayenede oftalmopati varlığını ve şiddetini, ortoptik muayene bulgularını değerlendirmek ve klinik bulguların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile korelasyonunu yorumlamaktır. Bu amaçla yeni tanı almış 36 Graves hastası ile oftalmolojik muayenesi normal olan 23 sağlıklı bireyin oftalmolojik ve ortoptik muayene bulguları, Hertel ekzoftalmometre ölçümleri, binoküler görme alanı haritaları, ekstraoküler kas tutulumu ve ekzoftalmus varlığı açısından orbita MRG bulguları değerlendirildi. Yaş ortalaması hasta grubunda 40 ± 13 yıl (19-75), kontrol grubunda 37 ± 15 yıl (18-70) idi ($p= 0.10$). Hasta grubunda Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) sınıflamasına göre 34 hastada hafif evre, iki hastada şiddetli evre oftalmopati mevcuttu. Hasta grubunda binoküler görme alanında 11 hastada diplopi mevcutken, klinik olarak ise sadece şiddetli evrede olan iki hastada diplopi saptandı. MRG'de ekzoftalmus ölçümü hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu, sonuçlar sol göz için istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Graves grubunda, MRG ile saptanan ekzoftalmus miktarı Hertel ekzoftalmometre ile ölçülen miktara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Ekstraoküler kasların MRG bulguları karşılaştırıldığında sol gözde superior oblik kas uzun çapının hasta grubunda anlamlı olarak daha geniş olduğu saptandı ($p<0.01$). MRG'de ayrıca superior oblik kası sinyal intensitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0.012$). EUGOGO'ya göre sadece ileri evrede olan iki hastada torsiyon varlığı gösterildi. Sonuç olarak yeni tanı Graves hastalarının tümünde EUGOGO'ya göre yapılan klinik sınıflamada değişik evrelerde oftalmopati varlığı görülmüştür. Hafif evrede olan hastalarda MRG'de ekstraoküler kaslarda değişiklik saptanmamıştır. Yeni tanı Graves hastalarının ilk başvurusunda, klinik bulgu yok ise, oftalmopati varlığı açısından MRG değerlendirmesi gerekli gözükmemektedir.

Anahtar kelime: Ekstraoküler kas, ekzoftalmus, Graves oftalmopati

ABSTRACT

Çevik Y., Ophthalmopathy at Newly Diagnosed Graves Patients: Clinical-Orthoptical Features at First Diagnosis and Correlations of Clinical Findings with Magnetic Resonance Image Findings, Hacettepe University Medical Faculty, Ophthalmology Department, Expertise Thesis, Ankara, 2014. The purpose of current study is to evaluate ophthalmopathy presence and severity at first examination, to evaluate orthoptic exam findings and to interpret the correlation between clinical findings and Magnetic Resonance Imaging (MRI). For this purpose ophthalmologic and orthoptic examination findings, Hertel exophthalmometer findings, binocular visual field maps, orbital MRI findings regarding in respect of extraocular muscle involvement and presence of exophthalmos were evaluated in 36 newly diagnosed Graves patients and 23 healthy individuals whose ophthalmologic findings were normal. The mean age was 40 ± 13 years in disease group (19-75) and 37 ± 15 years (18-70) in control ($p= 0.10$). According to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) staging, in the Graves group, mild orbitopathy was found in 34 patients and severe orbitopathy in 2 patients. 11 patients in Graves group had diplopia in binocular visual field whereas only 2 patients with severe staging was clinically found to have diplopia. Exophthalmos measuring on MRI was found higher in Graves group than in control group, the results were statistically meaningful for the left eye ($p<0.01$). Exophthalmos measurements determined by MRI was meaningfully higher than measurements taken with Hertel exophthalmometer at Graves group ($p<0.01$). Comparing MRI findings of extraocular muscles, it was found that the long diameter of superior oblique muscle of the left eye was meaningfully thicker at Graves group ($p<0.01$). In addition, it was found that signal density of superior oblique muscle on MRI was higher than the control group ($p=0.012$). According to EUGOGO, the presence of torsion was shown only in 2 patients, who had severe staged disease. As a result, in all newly diagnosed Graves patients, ophthalmopathy was seen at different stages according to EUGOGO clinical staging. There were no meaningful changes in MRI of extraocular muscles of mild staged Graves patients. MRI evaluation seems to be mandatory in terms of ophthalmopathy diagnosis in newly diagnosed Graves patients, if there is no clinical finding.

Key Words: Extraocular Muscle, Exophthalmos, Graves Ophthalmopathy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GRAVES OFTALMOPATİ.....	3
2.2. GRAVES OFTALMOPATİ EPİDEMİYOLOJİ	3
2.4. GRAVES OFTALMOPATİNİN TANISI	6
2.5. GRAVES OFTALMOPATİDE SINIFLANDIRMA.....	9
2.5.1. NOSPECS Sınıflaması	9
2.5.3. Graves Oftalmopatideki Değişikliklerin Ölçülmesi.....	10
2.6. GRAVES OFTALMOPATİNİN TEDAVİSİ.....	11
2.6.1. Tiroid Fonksiyonunun Normalizasyonu.....	11
2.8. HAFİF GRAVES OFTALMOPATİ TEDAVİSİ.....	12
2.9. ORTA VE ŞİDDETLİ GRAVES OFTALMOPATİ MEDİKAL TEDAVİ.....	12
2.9.1. Kortikosteroid Tedavisi.....	13
2.9.2. Siklosporin.....	15
2.9.3. Plazmaferez	15
2.9.4. Oktreotid Terapisi.....	15
2.9.5. İntravenöz İmmünoglobulin.....	16
2.9.6. Orbital Radyoterapi	17
2.9.7. Gelecek Tedaviler.....	17
2.10. GRAVES OFTALMOPATİSİNDE CERRAHİ TEDAVİ	19
2.10.1. Orbital Dekompresyon	20

2.10.3. Göz Kapağı Retraksiyon Cerrahisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

15d-PGJ2	: 15-deoksi- Δ 12,14- Prostaglandin J2
Anti-Tg	: Anti Tiroglobulin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijeni- 4
EOK	: Ekstaroküler kas
EUGOGO	: Avrupa Graves Oftalmopati Grubu
GAG	: Glikozaminoglikan
GİB	: Göz İçi Basınçı
GO	: Graves Oftalmopati
IL-1	: İnterlökin-1
IL-23	: İnterlökin-23
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
İO	: İnferior Oblik
İR	: İnferior Rektus
İVİG	: İntravenöz İmmünglobin
KAS	: Klinik Aktivite Skoru
LR	: Lateral Rektus
MR	: Medial Rektus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PPARY	: Peroksizom Proliferatör Aktivasyon Reseptör- γ
SO	: Superior Oblik
SR	: Superior Rektus
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotreoinin
T4	: Tetraiyodotreoinin

TSak	: Tiroid Stimulan Antikor
TSH-R	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
USG	: Ultrasonografi
VEP	: Uyarılmış Görsel Potansiyel
XT	: Ekzotropya

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 4.1. Vaka-29'un Hess perdesi.....	32
Resim 4.2. Vaka-29'un binoküler görme alanındaki diplopi sahası.....	32
Resim 4.3. Vaka-29'un MRG'da ekzoftalmus ölçümü	33
Resim 4.4. Vaka-29'un MRG'da koronal kesitteki EOK'lardaki asimetrik genişlemesi	33
Resim 4.5. Vaka-29'un MRG'da koronal kesitteki EOK'ların çap ölçümleri.....	35

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Klinik aktivite skoru kriterleri	10
Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları	29
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol grupların sağ göz bulguları.....	29
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol grupların sol göz bulguları.....	30
Tablo 4.4. Hasta grubun Hess perdesindeki kısıtlılığın sağ ve sol göz dağılımları.....	30
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grupların sağ göz MRG ekzoftalmus dağılımları.....	34
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupların sol göz MRG ekzoftalmus dağılımları.....	34
Tablo 4.7. Hasta grubun sağ gözlerin MRG ve Hertel ekzoftalmus dağılımları.....	34
Tablo 4.8. Hasta grubun sol gözlerin MRG ve Hertel ekzoftalmus dağılımları.....	35
Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grupların sağ göz kısa çap dağılımları.....	36
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grupların sol göz kısa çap dağılımları	36
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupların sağ göz uzun çap dağılımları	37
Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grupların sol göz uzun çap dağılımları	37
Tablo 4.13. Hasta grubun sağ ve sol göz uzun çap dağılımları.....	38
Tablo 4.14. Hasta grubun sağ ve sol göz kısa çap dağılımları.....	38
Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grupların sağ gözlerin kesitsel alan dağılımları.....	39
Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grupların sol gözlerin kesitsel alan dağılımları.....	39

Tablo 4.17.	Hasta grubun sağ ve sol gözlerin kesitsel alan dağılımları.....	40
Tablo 4.18.	Hasta ve kontrol grupların sağ gözlerin sinyal intensite dağılımları.....	40
Tablo 4.19.	Hasta ve kontrol grupların sol gözlerin sinyal intensite dağılımları.....	41
Tablo 4.20.	Hasta grubun sağ ve sol gözlerin sinyal intensite dağılımları	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı, başlıca tiroid stimulan hormon reseptörlerine (TSH-R) karşı gelişen antikorların neden olduğu prevalansı yaklaşık %2 olan otoimmün bir hastalıktır [1]. Bu antikorlar tiroid stimulan hormonu (TSH) taklit ederek, TSH-R'lerini aktive ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) sentez ve follikül hücrelerinden tiroid hormon üretimine neden olmaktadır. Ön hipofiz bezine normal geri bildirim kontrol mekanizmasının olmaması nedeniyle kontrolsüz triiyodotreoinin (T3) ve tetraiodotreoinin (T4) sekresyonu hipertiroidi kliniğine neden olmaktadır. Graves hastalığının en sık tiroid dışı bulgusu Graves oftalmopati (GO) olarak bilinmektedir [2]. Diğer tiroid dışı bulguları proksimal miyopati, dermopatisi (pretibial miksödem), akropati, kilo kaybı, kardiyak aritmiler, vitiligo ve kirpik kaybıdır [3]. Tiroid stimulan antikor (TSak), TSH-R ile birlikte hareket ederek tiroid hormon sentezine ve tiroid bezinin büyümesine neden olmaktadır. Bu antikorlarla tiroid dışı bulguların gelişimi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir. Orbita dokusu ile tiroid bezinin ortak antijenlerinin (TSH-R gibi) otoimmün reaksiyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Temel olarak, GO ekstraoküler kas (EOK) ve orbita yumuşak dokusunun immün mekanizmalı progresif bir göz hastalığıdır [3].

Otoimmün hastalıkta retroorbital doku ve EOK'lar fibroblastların hedef dokularıdır. Fibroblastların aktivasyonu sonucunda gelişen glikozaminoglikan (GAG) sentezi; proptozis, konjestif semptomlara yol açan interstisyel doku hacmi artışına ve nadir vakalarda da orbita apeksinde genişlemiş kasların direk basısıyla gelişebilen optik nöropatiye yol açar [4]. Diplopi gibi diğer bulgular EOK hacim artışı ve restriktif myopati sonucu gelişir [5]. Hacim artışı en çok inferior rektus (İR) ve medial rektus (MR) kaslarında belirgindir. Periorbital ödem genellikle venöz drenaj yetersizliği ve ciddi vakalarda orbita yağ dokusu herniasyonu sonucu oluşur. Kapakların yetersiz kapanması punktat keratopati, ekspozüre keratit ve nadiren korneal ülserine sebep olabilir [6, 7].

EOK'ların genişlemesi GO için önemli bir işarettir. Kas hacminin artması aktivite nedeniyle, kas inflamasyonu olması sonucu gelişir. Özellikle GO aktif fazı

veya hastalığın tekrar alevlenme veya sessiz dönemdeki fibrotik postinflatuar dönemde olmaktadır. Farklı görüntüleme teknikleri EOK hacimlerinin ölçümünde kullanılmaktadır. Ultrasonografi (USG) A-ve B- modları, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. USG çok geniş kasların çap ölçümlerinde güvenilir olmamaktadır. Ayrıca, kasların komşu yapılarının ayırımında iyi olsa da, orbita apeksini görüntülemeye yetersiz kalmaktadır [8]. Kas hacminin BT ile hesaplandığı az sayıda yayınlanmış makale bulunmaktadır. BT'nin sorunlarından biri de iyonize radyasyon içermesidir. GO kronik bir hastalık olduğu için tekrarlayan ölçümlerde nadir olsa da bu doz lens hasarı yapabilmektedir. BT'nin çözünürlüğü düşük olduğu için GO'nun aktivitesi hakkında sınırlı bilgi vermektedir [9]. Daha çok hastalığın inaktif dönemdeki orbital dekompresyon cerrahisi planlamasında kullanılacak görüntüleme seçeneğidir. MRG'nin pahalı olması ve hastanın klostrifobisi gibi kısıtlılıkları olmasına rağmen iyonize radyasyona çözüm olması ve herhangi bir planda kesitsel tarama yapılabilmesi üstün olan yönleridir. MRG orbita yumuşak dokuların ayırımında yüksek çözünürlük sağlayabilmektedir. MRG, EOK'ların özellikle kesitsel alan ve hacim ölçümünde kullanılmaktadır. MRG görüntüleme son iki dekattır GO tedavi etkinliğini monitörize etmek için kullanılmaktadır. MRG T2 relaksasyon zamanının uzaması hastalığın aktivitesinin bir işareti olarak düşünülmektedir ancak kas fonksiyon bozukluğunu derecelendirmek için güvenilir bir gösterge değildir [10, 11]. Bir çalışmada GO'nin klinik işaretleri olmadan MRG'da kas hacim artışları belirlenmiştir. GO'da iki ve üç boyutlu verilerden kas hacimlerini ölçmek özel yazılım gerektirmektedir. Az sayıda kısıtlılığı olsa da bu yöntem gelecek için umut verici görünmektedir [9].

Bu çalışmadaki amacımız yeni tanı Graves hastalarında klinik olarak GO varlığını ve şiddetini, ortoptik muayene bulgularını, ekstraoküler kas kalınlıklarını, klinik-radyolojik korelasyonunu ve özellikle oblik kas tutulumunu değerlendirmek ve normal popülasyonda EOK kalınlıklarıyla ilgili veri tabanı oluşturmak için ön hazırlık yapmaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRAVES OFTALMOPATİ

Oftalmopati, Graves hastalığının tiroid dışı bulgularından biri olup, graves orbitopati, tiroid göz hastalığı veya tiroide eşlik eden oftalmopati olarak bilinmektedir. GO, EOK ve orbital yağ dokusu ödemi ile karakterizedir. Kasların ve yağ dokusunun hacminin artışı ile retrobulber basınç artışı olmaktadır. Venöz drenajın bozulması ve orbita septumundan orbita yağ dokusunun herniasyonu kapak, konjonktiva ve karünkülde kızarıklık ve şişliğe, ekzoftalmus ve korneanın açıkta kalmasına neden olmaktadır. Genişlemiş EOK'lar hareket bozukluğu ve diplopiye neden olmaktadır. Yüksek orbita basıncı düşmez ise, optik sinire direkt basınç ile optik nöropati gelişebilir. Bu hastalık kozmetik görünümde ve görme fonksiyonunda da bozukluğa neden olmaktadır. Yaşam kalitesi amfizem, kalp krizi ve diyabet gibi hastalıklarda daha düşük olmaktadır.

Hastalık Anglo-Sakson literatürde Graves; Almanca literatürde ise Basedow olarak adlandırılır. Guatr ilişkili ekzoftalmi ilk defa 12.yüzyılda Seyyid İsmail Al-Jurjani tarafından tanımlanmıştır. Ekzoftalmi ve guatr arasındaki modern ilişki ise 1786'da Hiller Parry, 1835'de R.James Graves ve 1840'da Carl von Basedow tarafından gösterilmiştir.

2.2. GRAVES OFTALMOPATİ EPİDEMİYOLOJİ

Populasyon tabanlı çalışmalarda GO insidansı; kadınlarda 14/100.000/yıl, erkeklerde 3/100.000/yıl olarak tespit edilmiştir. Burada bimodal dağılım sözkonusudur; kadınlarda pik insidans 40-44 yaş ve 60-64 yaş arası, erkeklerde 45-49 ve 65-90 yaş arasındır [12]. Kanada'daki bir çalışmada Vakaların %3-5'inde şiddetli evrede olmaktadır. Tellez ve ark. yaptığı çalışmada oftalmopati riski Asyalılar ile karşılaştırıldığında Avrupalılarda 6.4 kat daha fazla olduğunu göstermiş. Aynı çalışmada Graves hastalarında GO prevalansı Avrupa'lılarda %42, Asya'lılarda %7.7 olarak tespit edilmiştir. Malazya, Çin ve Hindistan'dan yapılan bir kesitsel çalışmada ise GO prevalansının beyaz ırk ile benzer olduğu ve %35 ile %40

aralığında olduğu görülmüştür [13]. Çoğu hastada hipertiroidi teşhisi sonrasındaki ilk yıl başlangıcı veya içinde GO gelişir. Bazı vakalarda ise oftalmopati tiroid fonksiyon bozukluğu teşhisi öncesindeki birkaç yıl içinde veya yıllar sonrasında meydana gelebilir. Oftalmopati teşhisi sonrası dönemde tiroid hastalığının belirginleşmesi ilk yılda %25 ve 5 yıl içinde %50'dir. Graves hastalığı ailevi eğilim gösterir ve %30 olguda aile hikayesi mevcuttur [14].

Bir klinik çalışmada GO prevalansının 1960'ta %57, 1990'da ise %37 olduğu görülmüştür. Bunu laboratuvar testlerin gelişmesi ve sigara kullanımının azalması ile ilişkilendirmiş [15, 16].

Kadınlarda daha sık olmasına rağmen, erkeklerde daha şiddetli seyir göstermektedir. Graves hastalığında oftalmopati şiddetini ve riskini artıran faktörlerin içinde sigara kullanımı, genetik yatkınlık ve hipertiroidi için yapılan tedavi tipi önemlidir [11].

Graves hastalığının değişik tip otoimmün hastalıklarla birlikteliği olabilir. Bunlar Myastenia Gravis, İdyopatik Trombositopenik Purpura ve Romatoid Artrit'dir. Myastenia Gravis normal popülasyona göre 50 kat daha sık görülmekte ve prognozu daha kötü olmaktadır. Benzer şekilde diyabeti olan Graves hastalarında optik nörit insidansı daha yüksek olmaktadır [17].

2.3. GRAVES OFTALMOPATİ PATOGENEZİS

GO'nin patofizyolojisinde retroorbital doku ve EOK'lardaki fibroblastların yüzeyindeki TSH-R ve İnsülin-benzeri büyüme faktörleri reseptörlerine (İGF-1R) spesifik otoantikörler inflamasyonu başlatmaktadır. Aktifleşen fibroblastlar sitokin ve kemokin salınımı yaparak, lenfosit migrasyonuna ve B lenfositlerin maturasyonuna neden olmaktadır. Prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) orbita fibroblastlarının çoğalmasına, GAG üretimine ve EOK kitlesinin artmasına neden olmaktadır. Prostaglandin D2 (PGD2) ve 15-deoksi-Δ 12,14- Prostaglandin J2 (15d-PGJ2) peroksizom proliferatör aktivasyon reseptör-γ (PPARγ) transkripsiyon faktörünü etkileyerek orbita yağ doku artışına neden olmaktadır [18].

Hastaların %26'sında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda HLA-B8, DR3 ve DQA1'0501 polimorfizminin GO riskini artırdığı görülmüştür. HLA-DR β1'07 koruyucu olduğu görülmüştür. Sitotoksik T lenfosit antijeni (CTLA-4) ve interlökin-23 (IL-23) polimorfizmi GO riskini artırmaktadır [19, 20].

Fibroblastların aktivasyonu sonucunda gelişen GAG sentezi, proptozis ve konjestif semptomlara yol açan interstisyel doku hacmi artışına ve nadir vakalarda da orbita apeksinde genişlemiş EOK'ların direk basısıyla gelişebilen optik nöropatiye yol açar. Diplopi gibi diğer bulgular EOK'ların hacim artışı ve restriktif myopati sonucu gelişir. Hacim artışı İR ve MR kaslarında daha belirginken diğer EOK'lar da da hacim artışı görülebilir. Periorbital ödem genellikle venöz drenaj yetersizliği ve ciddi vakalarda orbita yağ dokusu herniasyonu sonucu oluşur. Kapakların yetersiz kapanmasıyla punktat keratopati, açıkta kalma keratiti ve nadiren korneal ülserine sebep olabilir. GO'da EOK'larda başlıca değişiklikler kas fibrillerindeki Z bandlarında ayrışma, mitokondride anormallikler, nükleusun genişlemesi ve yer değiştirmesi ve lipid vakuolizasyonudur. Orta derece hasarlarda yüksek oranda masif nekroz ve kollajen diziliminde bozulma olabilir [21].

Histopatolojik değişiklikler iki dönemde değerlendirilebilir;

1-İnfiltratif dönem: interstisyel ödem ve inflamtuar hücre infiltrasyonudur. Kasın tendon dışı parçası tutulur. Kasın interstisyel dokusunda lenfosit, plazmosit ve seyrek monosit birikimi vardır. Kas lifleri bu dönemde sağlamdır. Lenfositler fibroblastların proliferasyonunu ve buna sekonder GAG birikimi ile kollajen yapımını uyarırlar. GAG'ların su tutucu özelliği ile kasın interstisyel dokusunda ödeme neden olurlar [22].

2-Fibrotik dönem: Erken dönemde GAG birikimi daha çok iken kronik dönemde kollajen depolanması daha fazladır. Fibrotik dönemde kollejen lifleri aktif sentezlenir ve sentez artıkça kas liflerine olan bası artar. Sonuçta kas liflerinde dejenerasyon gelişir [22].

2.4. GRAVES OFTALMOPATİNİN TANISI

Klinik GO'nun tanı kriterleri, göz kapağı retraksiyonu, ekzoftalmus (ekzoftalmometre ile 20 mm'den büyük ölçümler), optik nöropati, EOK tutulumuna bağlı restriktif myopati ve BT, MRG veya USG gibi görüntüleme yöntemlerde kas tutulumunun tespitini içerir. GO'lu vakaların %90'ından fazlasında Graves hastalığı mevcuttur. Bu hastalarda serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, Anti Tiroglobulin (Anti-Tg), TSH-R antikoru bakılmalı ve klinik olarak değerlendirilmelidir. TSH-R antikor pozitifliği hastalığın teşhisinde önemli olmakla beraber klinik tabloya her zaman uyum göstermez. TSH-R pozitifliği iki durumda önem arz eder. Gebelikte çok yüksek bulunması yeni doğanda tirotoksikoz; uzun süreden beri antitiroid tedavi alanlarda devamlı pozitifliği tedavinin bitiminden sonra kötü prognoza işaret eder. Üriner total GAG ve komponentlerinin düzeyinin hastalığın aktivitesi, ciddiyeti ve süresi ile doğrudan ilişkili olduğu; aktif ve tedavi almamış GO'lu hastalarda yüksek olduğu bildirilmektedir [23].

Oftalmik bulgular tek veya çift taraflı olabilir fakat tek taraflı tutulum görülen vakalarda da diğer gözde hafif belirtiler görülebilir [24]. Graves hastalığı göz bulguları olduğu halde klinik olarak belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu yoksa bu duruma ötiroid veya oftalmik Graves denir. Oftalmik Graves genellikle asimetriktir [21].

Kapak retraksiyonu bütün bulgular arasında hastalığın klinik tanısında major rol oynamaktadır. Eğer kapak retraksiyonu yok ise tanı için pozitif laboratuvar testi gerekmektedir [25]. Kapak retraksiyonu görülmeyen GO'lu hastalarda yalnız ekzoftalmus, optik sinir tutulumu veya tiroid fonksiyon bozukluğu ile birlikte restriktif ekstraoküler myopati tespiti de teşhis koydurabilir. Erken evrelerde hastalar belirsiz bir rahatsızlık veya göz irritasyonu tarif edebilirler. Hastaların % 90'ında hipertiroidizm mevcutken, %1-5 vaka da ise hipotiroidizm tek bulgu olabilir. Daha nadir görülen ötiroid oftalmopatiler de tiroid otonomi bulgusu, düşük serum TSH seviyeleri veya tiroid reseptör antikorlarının mevcudiyeti teşhiste faydalıdır. Teşhiste otoimmün tiroid hastalığı bulgusu veya tiroid fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal bulguları olmadığında dikkat gösterilmeli ve bu gibi vakalarda diğer sebepler de dışlanmalıdır. Klinik olarak belirgin oftalmopati yapan Graves hastalığı %20-50

oranında görülmesine rağmen pek çok hastada hafif anormallikler görülebilmektedir. Klinikte göz semptom ve bulguları olmadan sadece BT veya MRG'da EOK'larda genişleme görülebilen subklinik vakalara tedavi gerekmemektedir. Oftalmopati tespit edilen hastalarda maskeleyici nonspesifik orbita inflamasyonu, neoplazm, orbital sellülit, karotikokavernöz fistül ve aksiyel miyopi gibi hastalıklardan ayırıcı tanı yapılmalı ve tiroid hastalığı tanısı kesinleştirilmelidir [21]. GO'da konjestif bulgular önemlidir. Sebep sıklıkla fibröz septum deformasyonu kas genişlemeleri, ödem, inflamasyon ile venöz obstrüksiyon gelişmesidir [21]. Normalde glob protrüzyonu kadınlarda 15.4 mm, erkeklerde 16.5 mm'dir. Irksal normal değişimler dahilinde ortalama 20 mm'nin üzeri proptozis lehinedir [21].

EOK tutulumunda miyozitlerden farklı olarak tendon dışında kasta genişleme mevcuttur. Tutulumda sıklık sırası İR, MR, superior rektus (SR) ve nadiren lateral rektus (LR) şeklinde olmaktadır [21].

Oblik kas tutulumu ile ilgili olarak literatürde çok az veri mevcuttur. Daha önce literatürde inferior oblik (İÖ) kas tutulumunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Sadece vaka bildiriminde Graves hastalığı öyküsü olan bir hastada İÖ tutulumu tespit edilmiş. Hasta sağ blefaropitozis şikayeti nedeniyle başvurmuş. Hastanın yapılan Hess perdesinde inferior oblik sahasında hareket kısıtlılığı olduğu görülmüş. Hastanın orbita MRG'da İÖ kalınlaşma tespit edilmiş. Hastaya 3 günlük pulse kortikosteroid tedavisi sonrası tekrarlanan Hess perdesinde İÖ hareket alanındaki kısıtlılığın düzeldiği; kontrol MRG'da İÖ kasın normal boyutlarda olduğu görülmüş. Bu vaka bildiriminde İÖ'nin GO'de tutulumunun olabileceği söylenmiş[26].

Süperior oblik kas tutulumunu literatürde gösteren çalışmalar mevcuttur. SO tutulumu İR tutulumu ile birlikte olduğunda kliniği gizlenebilir. Cerrahi sonrasında semptomatik intorsiyon ve A patern ekzotropyaya (XT) neden olabilir. İR ile eş zamanlı SO tendon geriletmesi postoperatif dönemde A patern XT ve intorsiyon oluşumunu engellemektedir. SO kas tutulumu sıklığı bilinmemektedir[27].

En sık karşılaşılan oküler motilite bozukluğu vertikal diplopidir. Sebepi sıklıkla İR'ların fibrotik kısalmasıdır [21].

Yapılan çalışmalarda ileri proptozisi olan hastalarda yukarı bakışta ekzoftalmus olmayanlara oranla göz içi basıncında 4 mmHg daha fazla artış olur. (Normalde 5 mmHg, proptoziste 9 mmHg). Uygun tedavilere rağmen bazı uzamış göz içi basınç yükselmeleri durumunda antiglokomatöz tedavi gerekmektedir [21, 28].

Optik nöropati gelişim oranı GO'da % 3- 8,6 olarak bildirilmektedir. İskemik [29] ve inflamatuvar [30, 31] mekanizmalar öne sürülmüşse de, geniş bir topluluğun kabul ettiği mekanizma optik sinirin orbita apeksinde Zinn halkası yakınında genişlemiş EOK'lardan kaynaklanan baskıya maruz kalmasıdır.[32] Genellikle bilateraldir ve nadiren tek taraflı görülür. Sıklık oranı kadınlarda erkeklere oranla hafifçe yüksektir. Optik nöropati kliniğinde görme alanı kaybı, görme keskinliğinde azalma olabilir ve belirgin proptozis eşlik etmeyebilir. Afferent pupil defekti ortaya çıkabilir. Renkli görmeye bozulma olabilir. Optik disk normal veya ödemlidir. Uyarılmış görsel potansiyellerde (VEP) gecikme olmakta ve sonuçta kalıcı görme kaybı ve optik atrofi gelişmektedir [33].

Patrinely ve ark. non-tiroid ve tiroid hastalığına bağlı EOK genişlemelerini BT ile incelemişlerdir. İnflamatuvar hastalıklarda ve GO'de görülen ve GO için hemen hemen patognomik sayılan bilateral tutulum ve tendonların daha az tutulumu tespit edilmiştir. Primer ve metastatik tutulumlarda keskin sınırlı nodüler değişimler ve kemik değişiklikleri, vasküler hastalıklarda tek taraflı çok sayıda kas tutulumu, infeksiyonlarda sınırları belirsiz fuziform genişleme, akromegalide ise tüm rektuslarda genişleme görülür [34]. Kapak retraksiyonu yapacak durumlardan üçüncü kraniyal sinir aberan innervasyonu, Parinaud sendromu ve sempatomimetik ilaç kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Graves oftalmopatisi iki fazda değerlendirilir;

1-Aktif inflamasyon fazı: Genellikle 6-18 ay arasında süren, bazı olgularda 3 yıla kadar uzayabilen aktif inflamasyon fazıdır. Bu fazda temel olarak lenfositler ve fibroblastlar aktif durumdadır ve kortikosteroid, immünsüpresif ve lokal radyasyon tedavisine kısmi cevap verir [21].

2-Stabil Faz: Subkutan göz kapağı değişiklikleri, EOK'larda fibrozis ve hipertrofi oluşur. Bu fazda oluşmuş değişiklikler sabittir, spontan regresyon ve

progresyon göstermez. Medikal tedaviye genellikle cevapsızdır ve cerrahi genellikle bu devrede başvuru olan bir tedavi yöntemidir [21].

2.5. GRAVES OFTALMOPATİDE SINIFLANDIRMA

2.5.1. NOSPECS Sınıflaması

Werner 1969'da GO bulguları ile NOSPECS sınıflamasını yapmıştır.

(N: No sign, O: Only lid retraction, evre 2-6 infiltratif dönem, S: Soft tissue inflammation, P: Proptosis, E: Extraocular Muscle imbalance, C: Corneal exposure, S: Sight loss from optic nerve). Herhangi bir fizik bulgu ve semptomun olmaması durumunda skor 0, sadece kapak retraksiyonu veya gecikmesi gibi bulgunun mevcudiyeti ama semptomun olmaması durumunda ise skor 1 olarak hesaplanır. Konjonktiva kemozisi veya kapak ödemi gibi yumuşak doku şişmesi durumunda skor 2, proptoziste skor 3, oftalmopleji mevcudiyetinde skor 4, kornea tutulumunda skor 5, optik nöropati ve görme kaybında skor 6 olarak değerlendirilir. NOSPECS hastalığın farklı parametrelerini kombine ederek yorum yapmayı destekler (1,2). NOSPECS sınıflamasının hastalığın prognozu hakkında kısıtlı bilgi vermesi, bir hastanın birden fazla gruba dahil olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır [14, 35].

2.5.2. Aktivite Skoru

Çalışmalar immünsupresif tedavinin yalnız aktif hastalıkta etkin olduğunu göstermiştir. Aktiviteyi belirlemek için Mourits ve ark. on farklı parametreyi içeren esas olarak inflamatuvar değişiklikleri yansıtan, 0 (aktivite yok) ile 10 (yüksek aktivite) arasında puanlamanın yapıldığı klinik aktivite skorlanmasını (KAS) yapmışlardır (Tablo-2.1). Bu puanlama radyoterapiye ve kortikostteroid tedavisine cevap olasılığını ön görmektedir. Yapılan çalışmalarda KAS puanı >4'ün üzerinde ise %80 istenen tedavi sonucu olduğu görülmüştür. Düşük KAS'da tedavi sonucunun istenen düzeyde olmayacağı söylenmiştir [36].

Olgular klinik olarak oftalmopati sınıflandırılması Avrupa Graves Oftalmopati Grubu (EUGOGO) sınıflandırmasına göre görmeyi tehdit eden Graves oftalmopati (tiroid optik nöropati veya korneal hasar); orta ve şiddetli Graves

oftalmopati (2 mm ↑ kapak retraksiyonu orta veya şiddetli yumuşak doku tutulumu, 3mm ↑ ekzoftalmus diplopi); hafif Graves oftalmopati (diplopi olmaması veya geçici, ekzoftalmus 3mm↓, korneal ekspozure lubrikasyona cevap vermesi, kapak retraksiyonu 2mm↓) olmak üzere üç grup şeklinde gruplandırılmaktadır [37].

Bugün aktivite değerlendirmesi için pratikte en kullanışlı yöntem EUGOGO tarafından tanımlanan klinik aktivite skorudur (KAS). Klinik aktivite skoru hastalığın antiinflamatuvar tedaviye yanıt verme olasılığını belirlemektedir.

Tablo 2.1. Klinik aktivite skoru kriterleri

Ağrı	Globda veya glob arkasında ağrılı baskı hissi Yukarı, aşağı veya yana bakışlarda ağrı
Kızarıklık	Göz kapağı Konjonktiva
Şişme	Kemozis Karünkülde şişme Göz kapağı ödemi
Bir ve 3 aylık zaman arasında	Ekzoftalminin 2 mm veya daha fazla artması, fonksiyon bozukluğu Görme keskinliğinde bir veya daha fazla Snellen eşeli sırası ↓ Göz hareketlerinde herhangi bir yöne 5 dereceden daha fazla kısıtlılık

2.5.3. Graves Oftalmopatideki Değişikliklerin Ölçülmesi

GO'da; ekzoftalmometrik ölçümler, görme keskinliği, renkli görme değerlendirilmesi, görme alanı, kapak aralığı ölçümü, limbus ile kapak kenarı ölçümü, standart fotoğraflar, diplopi alanları, Lancaster kırmızı-yeşil testi, perimetri, kas ve bağ dokusu hacim ölçümleri yapılmaktadır. Mümkün olan koşullarda, EOK boyutu, proptozis derecesi, yumuşak doku hacimleri USG, MRG veya BT ile

ölçülebilir [21, 24]. Ünal ve ark. tarafından yapılan çalışmada; Galyum-67 sintigrafisinin hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve tedavinin takibinde yararlı olduğu bildirilmiştir.

2.6. GRAVES OFTALMOPATİNİN TEDAVİSİ

2.6.1. Tiroid Fonksiyonunun Normalizasyonu

Hipertiroidizm veya hipotiroidizm mümkün olduğunca çabuk ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Tiroid fonksiyon bozukluğunun oftalmopati üzerine etkisi açık değildir. Bununla beraber tiroid fonksiyon bozukluğunun tedavisinin oftalmopati üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Spontan veya tedaviyle ilişkili hipotiroidi, semptomların artmasına ve kötüleşmesine katkıda bulunduğu için acilen düzeltilmelidir.

Amerika'da erişkinlerde tedavide ilk basamak olarak iyot-131 terapisi kullanılırken, Avrupa'da ilk basamakta antitiroid tedavisi ve nükslerde radyoaktif iyot tedavisi kullanılmaktadır. Tiroidektominin, göz hastalığının iyileştirilmesi veya önlenmesinde üstünlüğünü gösterir bir bulgu bulunmamaktadır. Antitiroid tedavinin ve muhtemelen de immünsüpresif etkinin göz hastalığı üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmalarda radyoaktif tedavi sonrasında GO'de belirginleşme veya kötüleşmenin metimazol tedavisine oranla daha sık olduğunu belirtmektedirler. Bu fenomen sıklıkla geçicidir bu yüzden prednisolon verilmesi daha uygundur. Yapılan bir çalışmada sadece birkaç hastada radyoaktif iyot tedavisi sonrasında oftalmopatide kötüleşme görülmüş ve çoğu değişiklikler geçici olmuştur. Çalışmanın sonuç kısmında radyoaktif iyot tedavisinin Graves oftalmopatisinin kötüleştiğini kanıtlamaz, bununla beraber prednisolon tedavisi semptom ve bulguların düzeltir veya gelişimini önleyeceği söylenmiştir. Ayrıca antitiroid tedavinin hafif immünsüpresif etkisiyle de oftalmopati gelişimini düzelttiği veya önlediği düşünülmektedir. GO'nun doğal seyrinde 1 yıl içinde; %22 oranında güçlü iyileşme, %42'sinde hafif iyileşme, %22'sinde değişiklik olmadığı ve %14'ünde kötüleşme olduğu tespit edilmiştir. Diğer randomize bir çalışmada; Cerrahi, iyot-131 ve

metimazol tedavileri karşılaştırılmış ve sonuçta radyoaktif iyot tedavisi sonrası GO gelişimi veya alevlenmesi daha muhtemel bulunmuştur.

Her iki çalışmada endokrinolog ve oftalmologların tedavi stratejilerini etkilemiştir. Bununla birlikte konu hala tartışmalıdır. Nispeten yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi uygulandığında ise 3 ay içinde hastaların %90'unda hipotiroidizm gelişmektedir. Cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisiyle tiroid ablasyonu ve böylece antijen kaynaklarının alınmasıyla oftalmopatinin düzeldiğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalara göre, hipo ve hipertiroidinin mümkün olduğunca erken tedavisi yapılmalıdır. Yazarlar kendi uygulamalarında, erişkin vakalarda göz hastalığının durumuna bakılmaksızın radyoaktif iyot tedavisi uygulamakta ve oftalmopati bulgusu olmayan hastalar için radyoaktif iyot tedavisi sonrası kortikosteroid tedavisi önermemektedirler. Erken kortikosteroid tedavisi orta derecede hipertiroidisi olan ve hipertiroidi için radyoaktif iyot tedavisi yapılacak hastalarda kullanılabilir.

2.8. HAFİF GRAVES OFTALMOPATİ TEDAVİSİ

Hastaların %74'ünde tedavi olmaksızın destek terapisi yeterlidir. Tiroid fonksiyon bozukluğunun düzenlenmesi, sigaranın kesilmesi, rahatlatma ve destek, yatarken başın yükseltilmesi, düşük tuzlu diyet, diüretikler, suni gözyaşı, koruyucu güneş gözlükleri, geceleri kapakları bantlama veya kapama, prizmatik gözlükler, destek gruplar tedavi seçenekleri arasındadır. Bu hastaların %15'i orta ve şiddetli GO progresyon göstermektedir. Bu progresyon takibinde KAS artış en önemli belirteçtir. Yüksek TSH-R antikoru ve sigara progresyon riskini artırmaktadır. Semptomatik diplopi gelişirse hastalara prizma uygulaması verilebilir. Bu hastalarda üst kapak retraksiyonu içinde botulinum toksin enjeksiyonu geçici rahatlama sağlamaktadır [18, 38].

2.9. ORTA VE ŞİDDETLİ GRAVES OFTALMOPATİ MEDİKAL TEDAVİ

Yaşam kalitesi hastalarda belirgin olarak azalmıştır. Daha ileri vakalarda sulanma veya kemozis şiddetlenir, proptozis ilerler ve diplopi ortaya çıkabilir.

Korneanın açık kalmasına bağlı kuruma, yanma, irritasyon ve fotofobi majör problemlerdir. Bulanık görme oftalmoplejiyle bağlantılı olarak görülebilir. Azalmış görme keskinliği optik nöropatiyle ilişkili olabilir ve bu kötü belirti, acil medikal veya cerrahi müdahaleyi gerektirir. Medikal tedavi seçenekleri; oral kortikosteroid, pulse kortikosteroid tedavisi, siklosporin, intravenöz immünoglobulin (İVİG), oktreotid, plazmaferez ve orbital radyoterapidir. Tedavi yaklaşım hastalığın aktif veya inaktif olmasına göre değişmektedir. KAS \geq 3 ise hastaya medikal tedavi büyük fayda sağlamaktadır. Hasta inaktif dönemde ise cerrahi planlanabilir. Medikal tedavinin amacı hastalık aktivasyonu azaltmak, kas fonksiyonunu iyileştirmek, optik sinir kompresyonu azaltmak ve cerrahi olasılığını azaltmaktır. Ciddi vakalarda gerektiğinde birkaç tedavinin kombinasyonu uygulanabilir [18, 37]. Weetman ve ark. bir ankette, proptozis ve diplopi olgularında %77 oranında kortikosteroid tedavisi yalnız başına veya diğer tedavi yöntemiyle birlikte kullanılmış, %5 hastada yalnızca radyoterapi, %18 hastada kortikosteroidle kombine kullanılmış olduğu tespit edilmiştir [39]. Hipertiroidinin tedavisinde %84 antitiroid ilaç, %10 tiroidektomi ve %6 radyoaktif iyot tedavisi kullanılmıştır [40, 41].

2.9.1. Kortikosteroid Tedavisi

GO'da akut ve konjestif fazda ilk düşünülen tedavi seçeneği kortikosteroidlerdir [21]. Kortikosteroidler orbital fibroblastları etkileyen otoimmün mekanizma üzerine direkt immünomodülatör ve hızlı antiinflamatuvar etki ve ayrıca bu hücrelerde GAG sentezi üzerine inhibitör etki gösterirler. Kortikosteroidler anti-inflamatuar ve immünsupresif etkilerini Lipokortin-1 (annexin-1) üzerinden fosfolipaz-2 inhibisyonu yaparak göstermektedirler. Kortikosteroidler oral, lokal veya intravenöz verilebilmektedir. Bunlardan ilk tercih sıklıkla sistemik uygulama olmaktadır. Sistemik glukokortikoid verilmesi için kontrendikasyon var ise lokal tedavi yapılmaktadır. Pratikte; genellikle 2 ile 4 hafta için günlük 60-100 mg, daha sonra 2 hafta süre ile 40 mg, 4 hafta 30 mg ve 4 hafta için 20 mg prednisolon kullanılmaktadır. Sonrasında prednisolon haftada 10 mg'dan 2,5 mg'a doğru giderek azaltılır. Klinisyenlerin çoğu bu tedavi rejiminin hastaların %60-70'inde etkili

olduğunu düşünmektedirler. Bu tedavi rejimi proptozise orta derecede düzelme sağlarken, görme keskinliği, EOK foksionunda ve yumuşak dokuda çok daha etkili iyileşme sağlamaktadır [37]. Tedavi süresi 4-8 aydan daha uzun sürmemelidir. Hastalar yakından izlenmeli, iyileşme olmadığında veya belirgin yan etki ve optik nöropati geliştirse cerrahi dekompresyon açısından değerlendirilmelidir.

2.9.1.1. Pulse İntravenöz Metilprednisolon Tedavisi

Yapılan çalışmalarda birbirini takip eden 3 gün boyunca intravenöz metilprednisolon 1 gr verilmesi ve ardından oral steroidle devam edilmesinin başarılı olduğu rapor edilmiştir. Malign ekzoftalmide %80'e ulaşan başarı oranları bildirilmesine rağmen oral prednisolon tedavisiyle yapılan karşılaştırılmalı bir çalışma bulunmamaktadır. Pulse tedavi sonrası idame tedavide haftada 10 mg azaltmalar yapılırken orbital eksternal radyasyon ile kombine edilebilir [21]. Guy ve ark. 5 ciddi GO bağlı optik nöropatili hastada pulse metilprednisolon tedavisi ardından remisyonda oral prednisolon kullanmışlardır. 4 hasta da görme keskinliğinin 20/25 ve 1 hastada 20/30'a ulaştığını bildirmişlerdir. Kortikosteroid tedavisi sonrasında orbital radyasyonun uygulanması relapsları ve steroidlere bağlı yan etki oranlarını azaltır [42]. Sieradzki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3 günlük 2x500 mg pulse kortikosteroid ve ardında 40 mg oral prednisolon tedavisi ve haftalık 10 mg doz azaltımlarıyla proptoziste 1,4 mm gibi belirgin azalma, 14 hastanın 10'nun da EOK'ların genişlemesinde azalma tespit etmişlerdir [43]. İV kortikosteroid tedavisi KAS'ı düzeltmede oral kortikosteroid tedavisine göre daha üstün olduğu görülmüş [44]. Bu başarı daha çok $KAS \geq 5$ olan hastalarda görülmüştür. Proptozis, diplopi, kapak açıklığı ve görme keskinliği arasında belirgin fark yokmuş [45]. Oral grupta steroid bağımlı yan etkiler %26 hasta kilo alımı, %8 hasta hipertansiyon ve %7 hasta cushingoid görünüm olmuştur. İV grupta steroid bağımlı yan etkiler düşük oranda ve sıklıkla hafif genellikle ilk 24 saat içinde hafif çarpıntı, dispepsi ve kızarıklık görülmüş. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında da oral kortikosteroid tedavisinde cushingoid görünüm daha fazla olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar ciddi potansiyel kardiyovasküler ve hepatik komplikasyonlar nedeniyle 500mg üzerindeki dozlarda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir [46, 47]. Literatürde pulse glukokortikoid

tedavisi sonrasında 9 fatal olgu bildirilmiştir[37]. Bu tedavi rejimi ile KAS'ta 2.5 ile 3.5 puan ve proptozis 1.6-2 mm azalma sağlanmaktadır. Buna ek %46 hastada 10⁰ motilite, %77 hastada tiroid optik nöropati ve %67 görme keskinliği düzelmesi görülmüştür. İV pulse kortikosteroid tedavini oral tedaviye üstünlüğü tiroid optik nöropati ve görme keskinliği düzeltmede daha etkin olmasıdır [18].

2.9.2. Siklosporin

Prednisolon tedavisine alternatif olarak geri dönüşümlü immünkompetan lenfosit inhibisyonu yapan siklosporinler kullanılmıştır. Başlangıç çalışmalarında yararlı sonuçlar gösterilmesine rağmen sonraki çalışmalarda etkin olmadığına yada prednisolonla eşit oranda etki gösterdiği bildirilmiştir. Orta ve ciddi göz hastalığında prednisolon ve siklosporin tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada; metilprednisolona cevap hızı %65, siklosporine ise %22 bulunmuştur. Her iki grupta cevapsız vakalarda kombinasyon tedavisi olarak siklosporin ilave edilenlerde %56, metilprednisolon ilave edilenlerde %62 oranında cevap alınmıştır. Bu çalışmada prednisolonun siklosporine üstün olduğunu ve cevapsız vakalarda kombinasyon tedavisiyle yararlı olduğu gösterilmiştir. Metotreksat, siklofosfamid ve azatioprin gibi immünsupresif ajanlarla alınan sonuçlar umut verici değildir [48, 49].

2.9.3. Plazmaferez

Plazmaferez için yapılmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. İzole raporlarda hem faydalı hemde faydasız olduğuna dair sonuçlar vardır. GO'lu 24 hastada yapılan prospektif ve kontrollü çalışmada plazmaferezin, prednisolon ve azatioprin ile birlikte kombine kullanıldığı zaman belirgin faydası olduğu rapor edilmiştir. Bütün tedaviler başarısız olduğunda şiddetli GO'da plazmaferez tercih edilebilir [50].

2.9.4. Oktreotid Terapisi

Somatostatin reseptörleri lenfositler üzerinde tespit edilmiştir. Radyoaktif oktreotid, bir somatostatin analogudur ve GO'lu hastaların orbital dokularında

birikir. Orbitanın somatostatin reseptör sintigrafisi kullanılarak GO'nin aktivite indeksi ve teşhiste yarar sağlar. Kantitatif orbital oktreotid yükselişi hastalığı aktivitesini ve sonradan kortikosteroid veya radyoterapiye cevap verebileceğini gösterir. İnaktif oftalmopatilerde orbital dokuda indium-111-oktreotid birikimi olmadığını görülmüştür. İlk raporlar; uzun etkili oktreotidin terapötik ajan olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Randomize bir çalışmada; 3 ay için her 8 saatte bir 200 mikrogram oktreotid ile 1 mg/kg/gün metilprednisolon karşılaştırılmıştır. Oktreotid ve metilprednisolon yumuşak doku inflamasyonunu azaltırları ancak sadece prednisolonun EOK kitlesini azalttığı görülmüştür. Otörler oktreotidin etkin olduğu fakat prednisolonun daha üstün olduğunu belirtmektedirler. Yapılan çalışmalarda KAS'ta plasebo grubuna göre düşme olsa da çok düşük düzeyde olmuştur. Diğer sonuçlar içinde diplopi, kapak aralığında düzelme ve proptozis avantajının olmadığı görülmüş. Bu ilaçlarının maliyetinin yüksek olması ve hastaların %60'ında gastrointestinal şikayetleri nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kalmışlar [51, 52].

2.9.5. İntravenöz İmmünoğlobulin

Ciddi GO'da IVIG tedavisi ile kortikosteroid tedavisi randomize olmayan çalışmalarda karşılaştırılmış. Gruplardan birine 5 ay içinde giderek azaltılmak koşuluyla prednisolon 80 mg/gün verildi. Diğer gruba IVIG 400 mg/kg/gün dozunda 5 gün 3 kür halinde daha sonra aynı doz 21 günlük aralıklarla 9 kür verildi. Hastalar NOSPECS sınıflamasıyla 18 ay süresince değerlendirildi. IVIG grubunda proptozis %65, kortikosteroid grubunda %62 oranında, yumuşak doku şişmesi IVIG grubunda %90 ve steroid grubunda %92 oranında, diplopi 1. grupta %75, 2. grupta %80 oranında düzelmiştir. Çalışmanın sonucunda IVIG tedavisinin kortikosteroid tedavisiyle benzer sonuçlar gösterdiği belirtmektedir. Diğer kontrollü randomize bir çalışmada, 20 haftalık metilprednisolon tedavisi 1g/kg/gün dozu 2 gün süreyle ve 3 haftada bir toplam 6 kür halinde uygulanmıştır. Metilprednisolon grubunda %62, IVIG grubunda %63 iyileşmeyle sonuçlar benzer bulunmuştur. Bu tedavi yöntemi kortikostreoid tedavisine göre çok pahalı ve kompleks olduğu ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu için henüz popüler bir yöntem değildir [53].

2.9.6. Orbital Radyoterapi

Orbital radyoterapi GO'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çift kör randomize klinik bir çalışmada, 20 Gy orbital radyasyon ile prednisolon karşılaştırılmış ve gözde iyileşme skoru; 1grupta %50, 2. grupta %46 olarak benzer bulunmuştur. Her iki grupta proptozisde bir değişiklik bulunmamış ve iyileşme prednisolon grubunda daha hızlı bulunmuştur. Prednisolonun inflamatuvar bulgular üzerine radyoterapinin ise göz hareketleri üzerine yararlı olduğu gösterilmiştir. Rehabilitatif göz cerrahisine 1. grupta %71, 2. Grupta %79 oranında ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmada ayrıca orta ve ciddi GO'de retrobulber radyasyonun etkisi prednisolona benzer fakat tolere edilebilirliğin daha iyi olduğu bulunmuştur. Prummer ve ark. toplam 351 oftalmopati hastası üzerinde yapılan 11 çalışmanın derlemesinin sonucunda cevap hızını kortikosteroidlere benzer şekilde, %65 oranında bulmuşlardır [24]. Kortikostreoid ve radyoterapi kombinasyonun tek başına radyoterapiye göre çok daha üstün olduğu görülmüştür [38]. Radyoterapinin muhtemel yan etkileri, kuru göz, katarakt, kanser gelişimi için artmış teorik risk ve nadir vakalarda radyasyon retinopatisi ve optik nöropatidir [24]. Radyasyona sekonder orbita tumörü 29 yıllık takipte tespit edilmemiştir [54, 55]. Radyasyon retinopatisi diabetik hastalarda daha sık olduğu için bu tedavi için kısmi kontrendikasyon oluşturmaktadır [56].

Marcocci ve ark. oftalmopati olgularında ötiroidinin sağlanmasının faydalı olacağını bildirmektedirler. Hipertiroidinin kalıcı olarak kontrol altına alınabilmesi için radyoaktif iyot veya tiroidektomi yapılmalıdır. Tiroid dokusunun ablasyonu tiroid ile orbitanın çapraz reaksiyon gösteren antijenlerin azalmasına neden olur [57].

Orbital radyoterapinin primer sonuçlar üzerine etkisinin sham radyasyon grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi olmadığı görülmüştür. Radyoterapinin tek üstün olduğu durum, diplopide düzelme olduğu görülmüştür [58].

2.9.7. Gelecek Tedaviler

Gelecekte otoimmün mekanizmalarda kritik seviyelerde etkin rol oynayacak veya GAG üretimi durduran spesifik tedavileri bulunacaktır. Pentoksifilin laboratuvar şartlarında orbital fibroblastlarda GAG üretimini inhibe ettiğinden oftalmopatinin pilot çalışmasında kullanıldı. Bu kontrolsüz çalışmada 10 hastadan 8'nin fayda

gördüğü rapor edilmiştir. GAG dışında ayrıca TNF alfa, IFN gama, IL-1 gibi sitokinleride belirgin olarak inhibe etmektedir [59]. FDA tarafından etkinliği onay görmüş romatoid artrit'te kullanılan sitokin antagonist tedavisi, GO'da da yeni immün modülatörlerin uygulanabilme muhtemeliyetini arttırmaktadır. Bunun gibi tedavilerin yanı sıra oftalmopatiye bazı tedavilerin in vitro sonuçları alınmaktadır. IL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir IL-1 reseptörü Graves oftalmopati hastalardan alınan orbital fibroblast kültürlerinde IL-1'in indüklediği GAG üretimini inhibe etmiştir. Sigara içen Graves oftalmopatililerde içmeyenlere oranla daha düşük çözünebilir serum IL-1 reseptör antagonistine sahiptirler. Bu da sigara içenlerde daha ciddi oftalmopati gelişebileceğini göstermektedir. Tedavi sonuçları henüz tartışmalıdır [60].

2.9.7.1. Antioksidan Ajanlar

Bouzas ve ark. yaptıkları bir çalışmada orta ve ciddi vakalarda allopürinol ve nikotinamide ile antioksidan tedavisi etkinliğini araştırmışlardır. Graves hastalığının patogenezinde oksijenden yoksun serbest radikallerin in vitro ortamda orbital fibroblastların proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Antioksidan ajanlar süperoksitlerin indüklediği fibroblast proliferasyonunu inhibe etmekte etkilidir. 11 hasta üzerinde yapılan çalışmada %27 oranında düzelme saptandığı ve ön planda yumuşak doku inflamasyonunun cevap verdiği ayrıca herhangi bir yan etki tespit edilmediği bildirilmektedir [61].

2.9.7.2. Bromokriptin tedavisi

Lopatynsky ve ark. bir dopamin agonisti olan bromokriptini iki GO'lu hastada kullanarak başarılı sonuçlar almışlardır. Mekanizma açık değildir. Deneysel çalışmalarda bromokriptin dopamin reseptörüne bağlanarak TSH sekresyonunu inhibe eder ve ayrıca T lenfositleri üzerine antiproliferatif etkilidir [62].

2.9.7.3. Lanreotide

Güçlü sentetik somatostatin uzun etkili analogu olan lanreotid ile az sayıda hasta üzerine yapılan çalışmada 2 haftalık tedaviyle olumlu sonuçlar alındığı fakat daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu bildirilmektedir [63].

2.9.7.4. Rituksimab

Ritüksimab (anti-CD20) normal ve malign matür B lenfositlerine karşı doğrudan etkili kimerik monoklonal bir antikordur. Uzun ve etkili B lenfosit azalması yapar. Günümüzde otoimmün hemolitik anemi ve trombotik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıkların ve B hücreli lenfoma tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Randomize olmayan çalışmaların sonuçlarına göre steroid tedavisine dirençli optik nöropati ve hafif-orta aktif GO'lu steroid tedavisine cevapsız olgularda umut verici sonuçlar bulunmaktadır [64].

2.10. GRAVES OFTALMOPATİSİNDE CERRAHİ TEDAVİ

GO'li hastaların total rehabilitasyonu bazen ardışık cerrahi prosedürlerle mümkün olabilir. Elektif cerrahi tedavi, inflamatuvar fazda hafifleme ve stabilite oluşana kadar (ki bu başlangıç sonrası tahmini 1-3 yıl arasındadır) geciktirilmelidir. Ayrıca cerrahi öncesi metabolik durumda kontrol altına alınmalıdır. Cerrahi öncesi gözkapağı ve göz hareket ölçümleri en az 6 aylık dönem için stabil olmalıdır. Kortikosteroid ve radyasyon tedavisine dirençli progressif optik nöropati, ciddi keratopatisi gelişen hastalar acil orbital dekompresyon cerrahisi ve acil gözkapağı cerrahisi stabiliteye kadar cerrahiye geciktirme için istisna durumlarıdır [38]. İlk tercih olarak optik nörit hastalarında, dekompresyon ve sistemik kortikosteroid tedavisi karşılaştırıldığında çalışmada dekompresyon cerrahisinin bir üstünlüğü görülmemiştir [38]. Cerrahiye ihtiyaç duyulma oranı 50 yaş üzerindekilerde daha genç olanlara oranla 2,5 kat daha fazladır. Bu durum daha yaşlı hastalarda ciddi oftalmopatinin mevcut olmasıyla ilişkilidir.

Ciddi GO'li hastalarda doğal rekonstrüksiyon sıralaması, orbital dekompresyon ve şaşılık cerrahisini takiben göz kapağı retraksiyonu cerrahisi ve

diğer göz kapağı cerrahileridir. Orbital dekompresyon, kas fonksiyonlarını ve göz kapağı pozisyonunu etkileyebilir. İlave olarak, kas cerrahisi özellikle vertikal rektus kasları tutulmuşsa göz kapağı retraksiyonunu değiştirebilir. Sistematik cerrahi yaklaşımı yararlı olmasına rağmen hastalığın uniform bir seyir izlememe ve manifestasyonların değişik şiddette olması nedeniyle tedavi her bir hastaya göre kişiselleştirilmelidir.

Cerrahi rehabilitasyonda ilk basamak, gerekli olduğu zaman orbital dekompresyondur. Endikasyonları; aşırı proptozisi azaltmak, orbital konjesyonu rahatlatmak, kompresyona bağlı optik nöropatidir. GO'da şaşılık cerrahisinin amacı, primer ve okuma pozisyonlarında tek binoküler görüşü sağlamaktır. Pek çok hastanın alt rektus kaslarında kısıtlılık mevcuttur ve aynı derecede bilateral alt rektus rezeksiyonu faydalı olmaktadır. Ayarlanabilir sütürler sıklıkla kullanılmaktadır.

Göz kapağı retraksiyonu ve diğer anormallikler için cerrahi girişimler şaşılık cerrahisini takip eder. GO'da pek çok göz kapağı anormallikleri tarif edilmiştir. Üst ve alt kapak retraksiyonu, lagofthalmi, ptozis, dermatoşalazis, gözyaşı kanal prolapsusu ve mekanik medial alt kapak ektropiumu görülmektedir. GO'lu hastalarda kaş altı yağ dokusu da genişleyebilir. Seçilmiş vakalarda arzu edilen estetik sonuçlara ulaşabilmek amacıyla kaş altı yağ dokusu azaltılabilir [65].

2.10.1. Orbital Dekompresyon

2.10.1.1. Kemik Dekompresyonu

GO'da ilk orbital dekompresyon prosedürü teknik ve endikasyonları ile birlikte 1911 yılında Dollinger tarafından gösterilmiştir [66]. Orbital dekompresyonda amaç infiltre ve genişlemiş orbital doku hacmine orbita duvar kemikleri alınarak katkıda bulunmaktır. Bu durum, proptozisin, kornea maruziyetinin, GİB artışının, yumuşak doku konjesyonunun ve optik sinir kompresyonunda optik nöropatinin düzelmesine katkıda bulunur [67]. Son dönemlerde insizyon yöntemleri, kemik yüzey alımı ve orbital dekompresyon alanındaki endikasyonlarda değişim olmuştur.

2.10.1.1.1. Endikasyonlar

Morbidite oranlarının azalması ve tekniklerin gelişme göstermesi orbital dekompresyon endikasyonlarını genişletmiştir. 428 orbital dekompresyon yapılan hastadaki bir incelemede; %50.7 optik nöropati, %27.1 ciddi orbital inflamasyon, %16.1 proptozis, %4.7 keratit ve %1.2 vakada kortikosteroid intoleransı endikasyon olarak kullanılmıştır [68]. Diğer endikasyonlar glob subluksasyonu, bası semptomları ve rahatsızlıktır. GO'de gelişen uzamış retrobulber baskı hissi, cerrahi dekompresyon sonrası belirgin olarak azalır. Oküler veya orbital rahatsızlığın anatomik kaynağı değişken olabilir. Muhtemel sebepler; keratopati, orbital inflamasyon veya konjesyon ve sıkı rektus kaslarıdır. Kompresif optik nöropati posteromedial dekompresyon endikasyonudur. Bu hastalardaki ekzoftalmometrik ölçümler diğer Graves hastalarınınki kadar yüksek değildir. Diabetes mellitusu olan Graves hastalarında optik nöropati insidansı artmıştır. Kozmetik olarak kabul edilemeyen ekzoftalmus durumu için pek çok yöntem uygulanmaktadır. Asimetrik proptozis mevcudiyetinde tek taraflı dekompresyon cerrahisi uygulanabilir.

2.10.1.1.2. Teknikler

Osteotomi lokalizasyon ve yaklaşımların seçimi hastadaki hastalığı karakteristiğine, orbital kemiklerinin özelliğine ve cerrahın tercihlerine göre kişiselleştirilebilir. Orbital taban ve medial duvar alımı medial ve lateral duvar alımları kombine edilebilir. Medial duvara transkanaliküler yaklaşım son yıllarda popülerite kazanmıştır. Lateral duvar dekompresyon için, kantotomi, genişletilmiş üst kapak insizyonu veya koronal yaklaşım kullanılabilir. Alt kapak katlantısı, eksternal etmoidektomi ve infrasilier yaklaşımdan kaçınılmalıdır.

Eğer kompresyona bağlı optik nöropati mevcutsa inferomedial veya medial dekompresyon (endoskopik veya direkt) seçilmelidir. Bu ayarlama yeterli posterior kemik alımı önemlidir. Mourits ve ark. inferomedial transkutanöz, inferomedial plus lateral veya koronal 3 duvar yaklaşımının % 61-70 oranında optik nöropatiyi düzelttiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada transantral dekompresyon yapılan 217 optik nöropatili hastada preoperatif ve postoperatif görme alan defektlerinde % 91

düzelme olduğu gösterilmiştir. Diğer erken serilerde de orbital dekompresyonun optik nöropatide etkin olduğunu görülmüştür.

Preoperatif diplopi mevcut değilse cerrah, dekompresyonu dengelemek için yalnız lateral ve medial duvarları almalıdır. Bu postoperatif hipoglobus ve hareket dengesizliğinin önlenmesine yardımcı olur. Dengeli medial-lateral duvar cerrahisinde yalnızca lateral duvar alımıyla karşılaştırıldığında şaşılık halen belirgin bir oranda meydana gelebilmektedir. Dengeli orbital dekompresyonda yeni başlangıçlı şaşılık %33, lateral duvar alımında %7 oranında karşılaşılmaktadır. Orbita taban ve medial duvar dekompresyonu yapılırken postoperatif glob distopisini azaltmak amacıyla maksilloetmoidal yapının korunması gerektiği belirtilmiştir. Bu teknikte 4-6 mm genişliğinde kemik bandı medial duvar ve taban arasında bağlantı olarak intakt bırakılır. Optik nöropatili vakalarda yalnızca ön yapılar korunur.

Endoskopik dekompresyon tekniklerinin etkinliği gösterilmiştir. Medial orbital duvar yolu orta meatus mukozası vasıtasıyla etmoid sinüs ve kemiklere ulaşmayı sağlar. Bu yaklaşım tabandan ziyade apekse daha kolay erişim sağlar. Bazen orbital tabanın nazal kısmı, maksiler sinüs transnazal antrotomiyle alınır.

Endoskopik yaklaşımlarda postoperatif diplopi insidansının belirgin olarak azaldığı sürekli olarak bildirilmektedir. Belirgin vertikal veya siklorotasyonel deviasyonlar gözlenmemiştir.

Lateral duvar dekompresyonu yalnız başına veya medial veya tabanın alınmasında tamamlayıcı olarak kullanılır. Farklı yaklaşımlar ve teknikler tarif edilmiştir. Belirgin protozis mevcut iken bir yaklaşım olarak medial duvar ve tabanın alınması ekzoftalmusun belirgin olarak gerilemesini arttırır. İlk basamakta lateral duvarın kullanıldığı koronal yaklaşımlı 3 duvar orbital dekompresyon yaptıkları 20 vakalık bir seri yayınlamışlardır. Otörler derin lateral duvarı orbital rim yerinden ayırmışlardır. Yalnız başına lateral duvar dekompresyonuyla protoziste 6 mm'ye kadar belirgin bir azalma oranına ulaşmışlar. Derin lateral orbitanın alımıyla yaklaşık 5.6 cm³ bir hacim genişlemesi sağlanılmış. Bu durum proptozis redüksiyonunda ilk basamakta maksimal lateral duvar dekompresyonunun yapılabileceği ve diğer prosedürlerin ilave ihtiyaçlar için saklanabileceğini göstermiştir. Lateral rimin

alındığı vakalarda destek ve koruma amacıyla acilen titanyum plakla rekonstrüksiyon yapılmalıdır.

Ciddi GO'lu optik nöropatide, kornea maruziyeti ve aşırı proptozis sık görülmektedir. Orbital dekompresyon optik nöropati gelişiminde çok daha sıklıkla uygulanmasına rağmen diğer endikasyonlarda da kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada tüm hastalarda optik nöropatiye bağlı vizyon kaybında düzelmeler ve protoziste gerileme tespit edilmiştir fakat hastaların %30'da diplopi gelişimi ve varolan diplopiye kötüleşme tespit edilmiştir [69].

Garrity ve ark 428 ciddi GO'li hastada transantral orbital dekompresyon uygulamışlardır. %89 hastada görme keskinliği düzelmiş, %91 görme alanında skotomlar gerilemiş, papilödem ve keratit olgularında %92-94 oranında gerileme tespit edilmiştir. Orbital dekompreyon öncesinde diplopi olmayan 116 hastanın 74'de (%64) diplopi görülmüştür [69].

2.10.1.2. Yağ Dekompresyonu

Trokel ve ark. medial üst kapak kırışıklığı yaklaşımıyla yaklaşık 2 mL ve lateral subsilier insizyon vasıtasıyla 3 ile 6 mL arasında eksizyon yapmışlardır. Preoperatif 25 m Hertel ölçümü olan hastalarda proptoziste ortalama 3.3 mm azalma sağlanmıştır. Trokel'e göre kemik dekompresyonu medikal tedaviye cevapsız optik nöropati hastalarına veya maksimal yağ dekompresyonu sonrası kalan rezidüel proptozise saklanmalıdır.

2.10.1.3. Orbital Rim İmplantı ve Lateral Rim İlerletme

Orbital dekompresyon için uygun olmayan veya arzulanmayan hastalarda proptozisi nispeten maskelemek amacıyla gözenekli polietilen implantı lateral ve inferior orbital rimde kullanılabilir. Frontozigomatik sütürden medial inferior orbital rime yerleştirilir. Daha sonra lateral kantal ligaman implant üzerine ilerletilebilir. Çalışmalarda ekspozüre keratopati ve oküler rahatsızlıkların belirgin düzeldiği bildirilmiştir.

2.10.2. Şaşılık Cerrahisi

Graves hastalarında sıklıkla hipotropeya veya inferior ve medial rektus kaslarının kontraktürüyle ilişkili esotropiye ve hipotropeya kombinasyonları gelişebilir. Bazı hastalarda semptomlar prizmatik düzeltmelerle rahatlatılabilir. Daha ciddi olgularda cerrahi düzeltme gerekir. Bazı orta derecede etkilenmiş hastalarda botulinum toksini faydalı olabilir. Şaşılık cerrahisi oküler hareketlerin yaklaşık 6 ay boyunca stabilite göstermesi durumunda düşünülmelidir. GO'da hareket bozukluğunda belirgin olarak rahatsız olan ve aktif dönemde bulunan oftalmopatilerde seçilmiş vakalarda şaşılık cerrahisini erken dönemde yapılabileceği bildirilmektedir [2]. Preoperatif diplopsi olan hastalarda taban ve medial duvar dekompresyon yapılmasında esotropiye ve hipotropeya artış görülmüştür. Kas fonksiyonlarındaki kayıpta tam geri dönüş muhtemel değildir. Graves hastalarında amaç genellikle primer bakış ve okuma pozisyonunda tek binoküler görmeye ulaşmaktır.

GO'de kaslarda geniş fibrozis ve kontraktür nedeniyle EOK rezeksiyonu önerilmemektedir. Restriktif miyopatiye girilme önerilmektedir. Mourits fiske sütürlerle diplopiye %89 oranında düzelmeye elde etmiştir. Ayarlanabilir sütürler ile cerrahinin başarısının artacağı savunulmaktadır.

2.10.3. Göz Kapağı Retraksiyon Cerrahisi

Ekzoftalmiyle ilişkili göz kapağı retraksiyonu mekanik olarak retraktör ve tarsoligamentöz bandın elastikiyet kaybı ve retraktör kısalmasının değişken kombinasyonları neticesindedir. İnflamasyon, fibrozis ve göz kapağı retraktörlerinin adrenerjik stimülusunun kombinasyonu tiroide bağlı göz kapağı retraksiyonunun patogeneğinde rol almaktadır. Graves hastalarında levator kas genişlemesi gösterilmiştir. Göz kapağı retraksiyonu tirotoksikoz tedavisi veya oftalmopati stabilize olmasıyla düzelebilir.

2.10.3.1. Endikasyonlar

Göz kapağı retraksiyon cerrahisi lagoftalminin ve keratopati düzeltilmesi ve kozmetik görünümü rehabilite etmek için endikedir. Kapak aralığı ölçümleri yaklaşık 6 ay stabil olmalıdır.

2.10.3.2. Teknikler

2.10.3.2.1. Tarsorafi

Lateral tarsorafi maruziyete bağlı akut korneal problemler geliştiği zaman endikedir. İstenmeyen kozmetik sonuçları vardır. Kalıcı tarsorafi gerektiğinde tarsal transpozisyon tarsorafisi tercih edilir. Üst kapak tars flebi, alt kapak posterior lamella içine ilerletilir. Bu tarsorafi türleri deformite bırakmaksızın geri döndürülebilir.

2.10.3.2.2. Lateral Kantal İlerletme

Ekzoftalmik göz kapağı retraksiyonunda adjuvant lateral kantallı ilerletme tekniğini uygulanabilir. Temel horizontal yöndeki sıkılığı gevşetmek ve proptotik gözde lateral hareketini kolaylaştırmaktır. Horizontal sıkılık, 4 mm veya az oranda göz kapağı hareketi olarak değerlendirilir. Üst veya alt kapak retraksiyon cerrahisinde başarı oranları ilave düzeltmelerle artırılabilir. Lateral orbital rim 5 veya 10 mm'lik horizontal kesi ile lateral komissüre 5 mm lateral yer değiştirebilir.

2.9.3.2.3. Üst Kapak Levator Resesyonu ve Müllerektomi

Müller kasının eksizyonu ile üst kapakta 1.5 mm düşme sağlanır. Orta dereceli retraksiyonlarda yalnız başına müllerektomi yeterli olabilir ama genellikle levator geriletme ile beraber yapılır. Lateral boynuzun medial transpozisyonun eklenmesiyle %80,2 başarılı sonuç alınmıştır. Mourits ve ark. modifiye Harvey tekniğiyle, tarsta Müller kasıyla birlikte aponevrozun diseksiyonu ile konjonktivanın medial yönde diseksiyonunu kullanarak, tek taraflı ve bilateral olgularda kabul edilebilir iyi sonuçlar elde etmişlerdir [70].

2.10.3.2.4. Alt Kapak

Alt kapak retraktörleri ve konjonktiva normal fakat glob ekzoftalmikken nispi arka lameller yetersizlik mevcut olabilir. Alt kapak retraktörlerinin resesyonu ve tarsın alt sınırın ve resese edilen dokunun arasına skleranın interpozisyonuyla alt kapak ilerletme tekniği daha önce tanımlanmıştır. Posterior lamellaya otojen auriküler kıkırdak kullanımı popülarize olmuştur. Yine değişik çalışmalarda greft ile düzeltmeler bildirilmiştir.

Otojen yerleştirilebilir dokular; nazal mukoza, sert damak mukozası, üst kapak tarsı, auriküler kıkırdak ve homolog tarstır. Ortalama 8 mm uzunluğundaki kulak kıkırdak grefti yaklaşık 3 mm düzeltme sağlar ve 10 yıl boyunca absorpsiyon göstermemiştir. Otojen tars mükemmel bir materyaldir fakat nadir görülmesine rağmen donör bölgenin morbiditesi ana dezavantajdır. Damak mukozası kompozit yapısı nedeniyle uygundur. Keratinize epitel grefti posterior olarak çevreler. Hücresiz dermal allogreftler seçilmiş vakalarda arka lamellanın uzatılmasında kullanılır. Uzun süreli sonuçları başarılı olarak tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay (13.06.2013 HEK 13/255-19) alındı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmaya kontrendikasyon oluşturacak bir problemi olmayan 36 yeni tanı Graves hastası ve 23 normal olgu (kontrol grubu) dahil edildi.

Graves hastalarında daha önce radyoaktif iyot tedavisi, oral veya intravenöz kortikosteroid tedavisi almamış, orbita radyoterapisi uygulanmamış ve hastaların daha önce tiroid ve orbita cerrahisi geçirmemiş olması şartları arandı. Kontrol grubu olguları ise polikliniğe rutin kontrol amaçlı başvurup sistemik ve oftalmolojik hastalığı olmayan başağrısı nedeniyle kranial ve orbita MRG çekilmiş 18 yaş üzerinde bireylerden seçildi.

Olgulara araştırma hakkında bilgi verilmesini takiben aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Tüm olgular aydınlatılmış onam formunu anlamış ve imzalamışlardır.

Aydınlatılmış onam formunu imzalamayan, herhangi bir oküler hastalığı olan, herhangi bir zamanda oküler cerrahi veya tiroid cerrahisi geçirmiş olan, sistemik kortikosteroid (oral veya intravenöz) ve radyoaktif iyot tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı. Tüm olguların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, 90 dioptri mercek kullanılarak pupil dilatasyonlu fundus muayenesi, Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, ışık refleksi, rölatif afferent pupil defekti, renkli görme (İshihara test) ölçümü, Hertel ekzoftalmometre ile ekzoftalmus ölçümü, sinoptofor testi, binoküler görme alanı haritası, Hess perdesi içeren ayrıntılı oftalmolojik ve ortoptik muayeneleri yapıldı.

Bütün olgulara oftalmolojik muayeneden sonraki 7 gün içinde orbita MRG çekildi. Orbita MRG 1.5 Tesla gücündeki MRG cihazı (Tim, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) kullanılarak yapıldı. Orbita MRG incelemesinde transvers ve koronal T1 SE (TR/TE, 500/15; 200x200 mm FOV; 512x512 matriks

ve 3mm kesit kalınlığı ile), her üç ortogonal düzlemde T2 ağırlıklı görüntüleme (TR/TE, 3800/105ms; 192x256 matriks ile) ve kontrast sonrası transvers ve koronal yağ baskılı seriler elde olundu. Transvers taramalar optik sinire paralel elde edildi. Koronal kesitler midsagittal düzeye dik görüntülendi. Tetkik esnasında hastalara ileri bakmaları ve hafifçe gözlerini kapatmaları istendi ve EOK'ların kasılmasından doğacak hatalar engellenmeye çalışıldı. Kontrol grubundaki olgulara hasta grubu ile aynı protokol uygulandı. Hasta ve kontrol grubun MRG görüntüleri tecrübeli bir nöroradyolog tarafında değerlendirildi.

Ölçümlerde MR, İR, LR, SR, SO kasları için koronal kesitler, İO kası için oblik kesitler kullanıldı. Uzun ve kısa çaplar EOK'ların en kalın oldukları kesitten ölçüldü. Kesitsel alan hesaplanması MRG'da (uzun çap X kısa çap X π) / 4 formülü kullanılarak yapıldı. MRG'de ekzoftalmus miktarı interzigomatik hattı birleştiren çizgiden kornea apeksini 90° açıyla birleştirilen mesafe olarak hesaplandı. MRG görüntülümünde T2 sekanslarında sağ ve sol ekstraoküler kasların sinyal intensite ölçümleri aynı taraf temporal kasın sinyal intensitesine oranlanarak değerlendirildi.

Olgular EUGOGO sınıflandırmasına göre 3 gruba ayrıldı.

1. Görmeyi tehdit eden GO
2. Orta ve şiddetli GO
3. Hafif GO

İstatistiksel incelemeye her olgunun sağ ve sol gözleri dahil edildi. Olguların sağ gözleri kontrol grubun sağ gözleri ile; sol gözleri kontrol grubun sol gözleri ile karşılaştırılarak istatistiksel analiz yapıldı.

İstatistiksel analiz kısmında "SPSS 21" adlı paket programdan yararlanılmıştır. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, ortanca ve standart sapma) hesaplanmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi, bağımlı iki örneklem t testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Graves hastalığı tanısı olan 36 hasta ve sağlıklı 23 birey dahil edildi. Hastaların 23'ü kadın, 13'ü erkek idi. Kontrol grubundaki olguların 13'ü erkek, 10'u kadın idi. Hasta grubun yaş ortalaması 40±13 yıl (19-75), kontrol grubun 37±15 yıl (18-70) idi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	Toplam Olgu Sayısı	Kadın	Erkek	Yaş
Hasta grubu	36	23	13	40±13 yıl (19-75)
Kontrol grubu	23	10	13	37±15 yıl (18-70)

Hasta grubundaki tüm olguların görme keskinlikleri bilateral tam idi. Tüm olguların ışık refleksi bilateral pozitif iken sadece 2 olguda rölatif afferent pupil defekti izlendi. Hiç bir hastada renkli görme bozukluğu yoktu. 3 olguda göz hareket kısıtlılığı, 2 olguda da şaşılık tespit edildi. Göz içi basıncı sadece bir olguda yüksek ölçüldü. 2 hastada diplopi mevcuttu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında görme keskinliği, ışık refleksi ve renkli görme test sonuçları karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2, 4.3).

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol grupların sağ göz bulguları

OD	Görme keskinliği	Renkli görme	Işık refleksi	RAPD	PP şaşılık	GİB artışı	GH kısıtlılığı	Diplopi
Hasta grubu	1.0	12/12	+	2 olgu	2 olgu	1 olgu	3 olgu	2 olgu
Kontrol grubu	1.0	12/12	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol grupların sol göz bulguları

OS	Görme keskinliği	Renkli görme	Işık refleksi	RAPD	PP şaşılık	GİB artışı	GH kısıtlılığı	Diplopi
Hasta grubu	1.0	12/12	+	2 olgu	2 olgu	1 olgu	3 olgu	2 olgu
Kontrol grubu	1.0	12/12	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Hasta grubuna yapılan Hess perdesinin sağ göz MR'ta 7, solda MR'ta 5; sağ göz İR'ta 6, sol göz İR'ta 4; sağ ve sol göz LR'ta 4; sağ göz SR'ta 4, sol SR'ta 7; sağ göz SO'te 4, sol göz SO kasın 3'ünde hareket kısıtlılığı tespit edildi. Bu teste İO kasında hasta grubunun her iki gözünde kısıtlılık tespit edilmedi. Kasların etkilenme sıklığı sırasıyla MR, SR, İR, LR, SO olarak tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta grubun Hess perdesindeki kısıtlılığın sağ ve sol göz dağılımları

HESS PERDESİ	OD						OS					
	MR	İR	LR	SR	IO	SO	MR	İR	LR	SR	IO	SO
Kısıtlılık (+)	7	6	4	4	-	4	5	4	4	7	-	3
Kısıtlılık (-)	29	30	32	32	36	32	31	32	32	29	36	36

Binoküler görme alanı haritasında 11 hastada diplopi pozitif. Klinik olarak sadece bu hastalardan 2'sinde diplopi vardı. Klinik olarak diplopi olan bu hastalar EUGOGO'ya göre şiddetli evrede olan hastalardı. Binoküler GA diplopi pozitif olan hasta grubu ile kontrol grubu istatistiksel analizinde sol İR kesitsel alanı daha geniş olduğu görüldü (p=0,028). Sol SO uzun çapı, sol İO uzun çapı ve sağ İO uzun çapının hasta grubunu kontrol grubuna göre daha geniş olduğu görüldü. (p=0,016, p=0,012, p=0,027). Binoküler görme alanı haritasında diplopi olan hastalar ile

kontrol grubunun EOK sinyallerinin istatistiksel analizinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark tespit edilmedi.

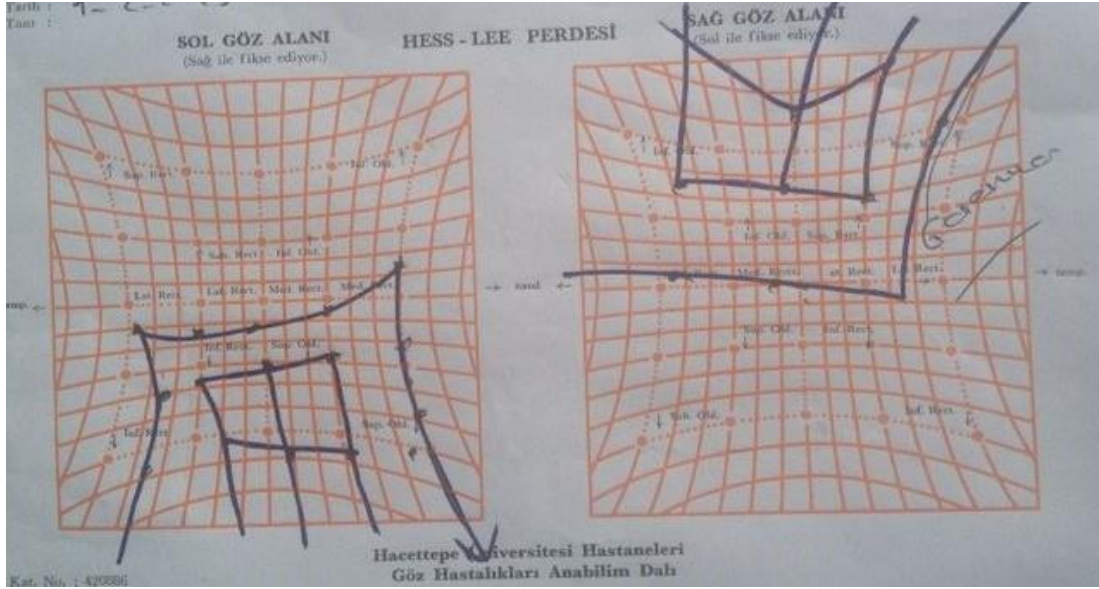
KAS'a göre 2 hasta 10 puanda EUGOGO'ya göre şiddetli evre grubundaydılar; diğer 34 hasta $KAS \leq 3$ puanda olup, EUGOGO'ya göre hafif evre grubundaydılar.

Sinoptoforda primer pozisyonda 18 hastada vertikal kayma olduğu görüldü; 17 gözde ise ezotropeya, 31 gözde ekzotropeya tespit edildi.

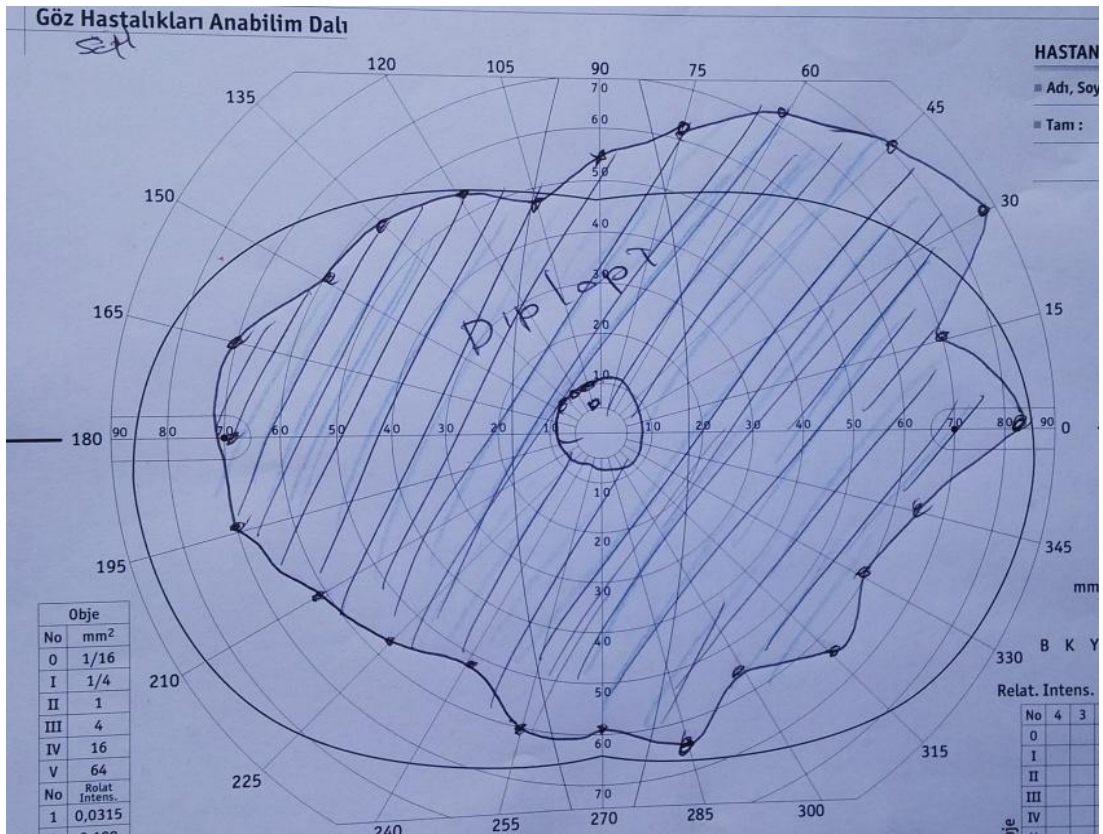
Sinoptoforda sadece 2 hastada torsiyon saptandı ve bu hastalar EUGOGO'ya göre ileri evre hastalardı. EUGOGO'ya göre hafif evrede ($KAS \leq 3$) olan diğer hastalarda torsiyon saptanmadı.

VAKA-29

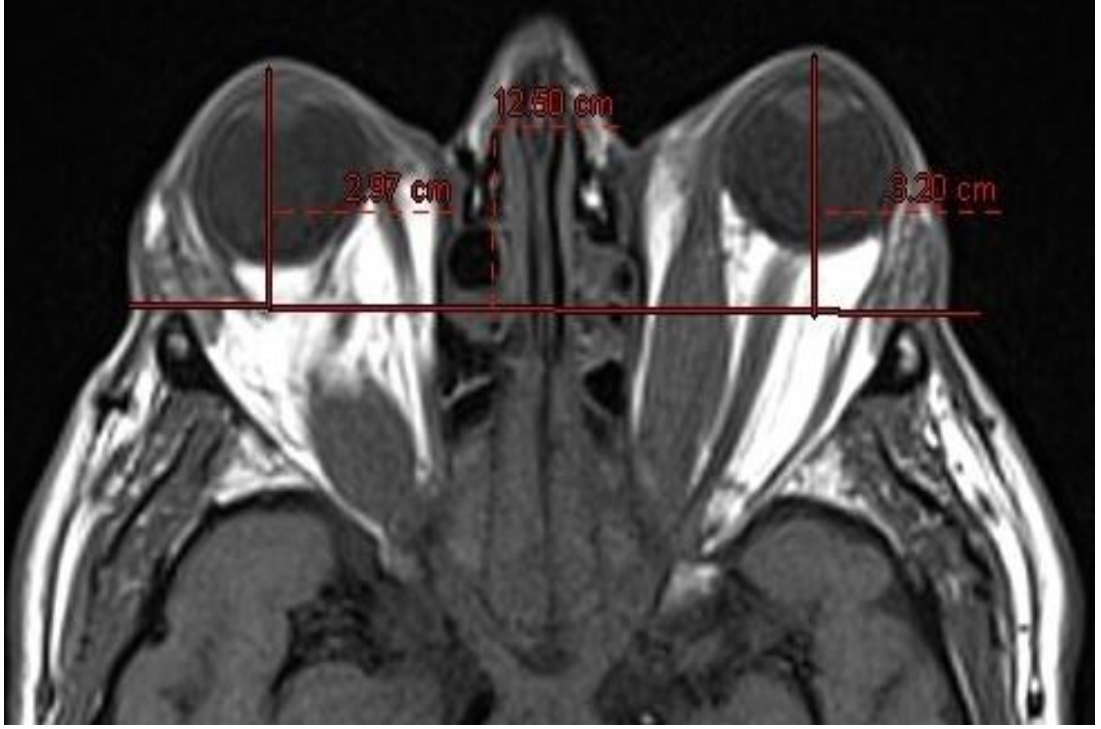
Görme keskinlikleri her iki gözde Snellen eşeli ile 1.0 düzeyindeydi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde her iki gözde ekzoftalmus mevcuttu, konjonjontiva hiperemik, korneada yaygın punktat epitel defektleri, ön kamara normal derinlikte, pupil ortada düzgün ve nükleer sklerozu mevcuttu. Dilatasyonlu fundus muayenesinde disk, makula görülebilen retina doğaldı. Göz hareketlerinde her iki gözde bütün bakış yönlerinde -3,-4 kısıtlılığı bulunmaktaydı. Hertel ekzoftalmometre ile ekzoftalmus sağda 28, solda 31 mm olarak ölçüldü. GİB sağda ve solda 24 mm Hg(Appl) olarak ölçüldü. Binököler görme alanı haritasında merkezide tutan geniş diplopi sahası mevcuttu.



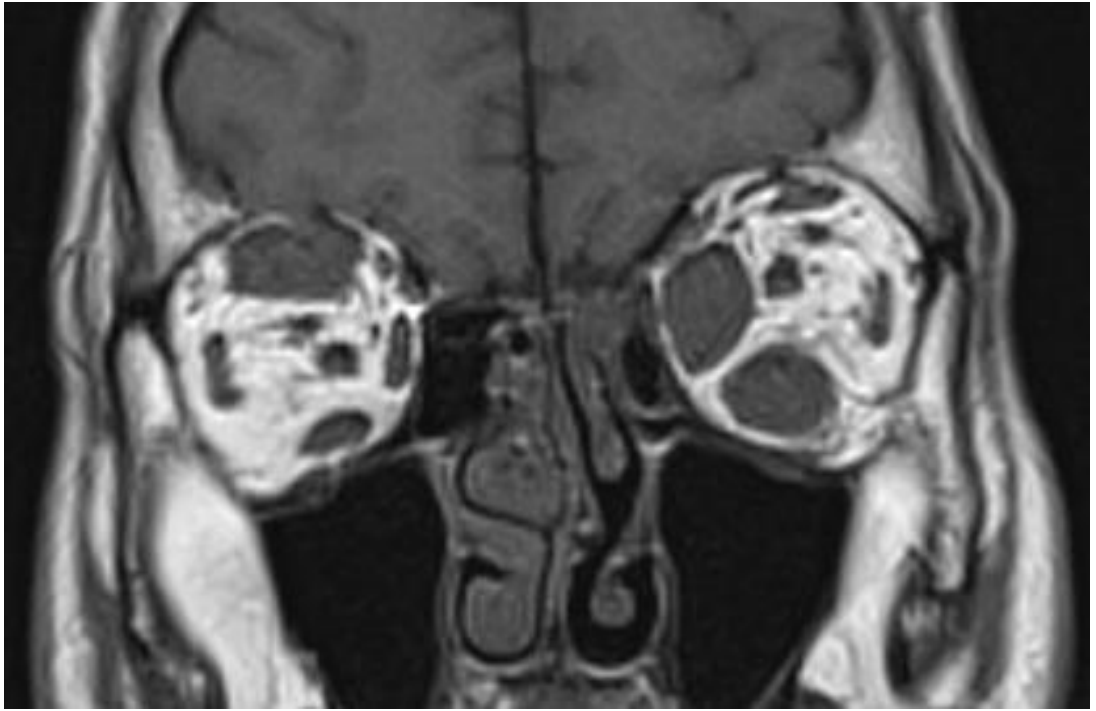
Resim 4.1. Vaka-29'un Hess perdesi



Resim 4.2. Vaka-29'un binoküler görme alanındaki diplopi sahası



Resim 4.3. Vaka-29'un MRG'da ekzoftalmus ölçümü



Resim 4.4. Vaka-29'un MRG'da koronal kesitteki EOK'lardaki asimetrik genişlemesi

Hasta grubunda MRG’da ölçülen ekzoftalmus sağ gözde 1.99 ± 0.27 cm, sol gözde 2.04 ± 0.29 cm, kontrol grubunda MRG’da ölçülen ekzoftalmus sağ gözde 1.88 ± 0.13 cm, sol gözde 1.85 ± 0.15 cm’idi (Tablo 4.5).

Hasta grubu ile kontrol grubun MRG’da ölçülen ekzoftalmus miktarları karşılaştırıldığı sol gözler arasında istatistiksel analizde anlamlı fark bulundu ($p<0.003$). Sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p<0.150$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grupların sağ göz MRG ekzoftalmus dağılımları

OD	Hasta	Kontrol	p
MRG EKZOFTALMUS	1.99 ± 0.27	1.88 ± 0.13	0,150

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupların sol göz MRG ekzoftalmus dağılımları

OS	Hasta	Kontrol	p
MRG EKZOFTALMUS	2.04 ± 0.29	1.85 ± 0.15	0,003

Hasta grubu ile kontrol grubun MRG ekzoftalmus ve Hertel ekzoftalmometre ile ölçülen ekzoftalmus ölçümleri aynı taraf gözler ile karşılaştırıldığı istatistiksel analizinde anlamlı fark saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.7, 4.8).

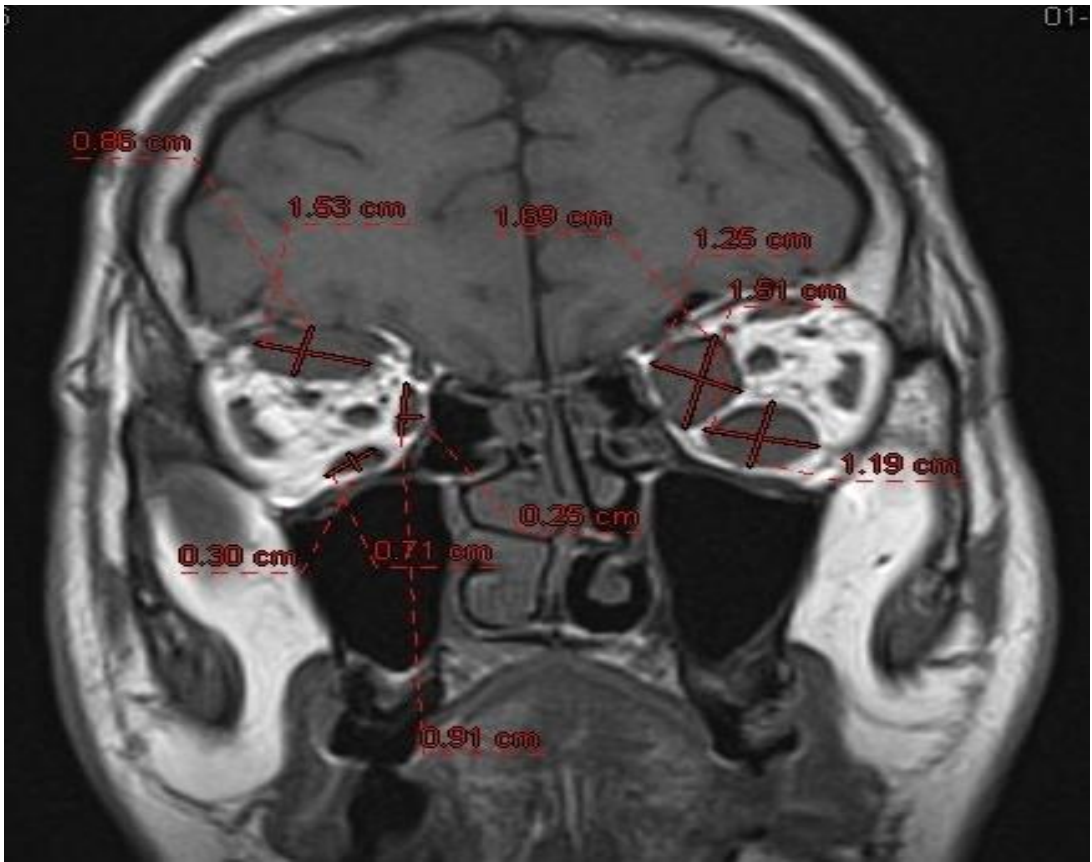
Tablo 4.7. Hasta grubun sağ gözlerin MRG ve Hertel ekzoftalmus dağılımları

OD	MRG Ekzoftalmus	Hertel Ekzoftalmus	p
HASTA GRUBU	19.98 ± 2.70	18.38 ± 1.54	<0.01

Tablo 4.8. Hasta grubun sol gözlerin MRG ve Hertel ekzoftalmus dağılımları

OS	MRG Ekzoftalmus	Hertel Ekzoftalmus	p
HASTA GRUBU	20,42±2,97	19,12±1,45	<0,01

Sağ gözün MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların hasta grubu ile kontrol grubunun kısa çapların sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,23$, $p>0,44$, $p>0,15$, $p>0,67$, $p>0,55$, $p>0,13$) (Tablo 4.9).



Resim 4.5. Vaka-29'un MRG'da koronal kesitteki EOK'ların çap ölçümleri

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grupların sağ göz kısa çap dağılımları

OD	Hasta grubu Kısa çap	Kontrol grubu Kısa çap	p
MR	0,40	0,37	0,23
İR	0,47	0,42	0,15
LR	0,34	0,29	0,44
SR	0,35	0,33	0,67
SO	0,29	0,26	0,13
İO	0,24	0,23	0,55

Sol gözün MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların hasta grubu ile kontrol grubunun kısa çaplarının karşılaştırıldığı istatistiksel analizde sırasıyla anlamlı fark saptanmadı ($p>0,34$, $p>0,83$, $p>0,06$, $p>0,35$, $p>0,23$, $p>0,31$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grupların sol göz kısa çap dağılımları

OS	Hasta grubu Kısa çap	Kontrol grubu Kısa çap	p
MR	0,39	0,37	0,34
İR	0,46	0,40	0,06
LR	0,34	0,35	0,83
SR	0,36	0,34	0,35
SO	0,28	0,26	0,31
İO	0,24	0,22	0,23

Sağ gözün MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların hasta grubu ile kontrol grubun uzun çaplarının sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark sadece İO kasında saptandı ($p>0,63$, $p>0,49$, $p>0,24$, $p>0,59$, **$p>0,001$** , $p>0,15$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupların sağ göz uzun çap dağılımları

OD	Hasta grubu Uzun çap	Kontrol grubu Uzun çap	P
MR	0,92	0,91	0,63
İR	0,86	0,82	0,24
LR	0,95	0,91	0,49
SR	0,84	0,86	0,59
SO	0,57	0,52	0,15
İO	0,62	0,79	0,001

Sol gözün MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların kısa çapları hasta grubu ile kontrol grubu sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark sadece SO kasında saptandı ($p> 0,55$, $p> 0,94$, $p> 0,20$, $p> 0,59$, $p> 0,002$, $p> \mathbf{0,001}$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grupların sol göz uzun çap dağılımları

OS	Hasta grubu Uzun çap	Kontrol grubu Uzun çap	P
MR	0,90	0,92	0,55
İR	0,86	0,80	0,2
LR	0,96	0,94	0,94
SR	0,86	0,86	0,59
SO	0,58	0,50	0,001
İO	0,60	0,74	0,002

Hasta grubunun sağ ve sol gözlerinin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların uzun çapların sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,72$, $p>0,17$, $p>0,67$, $p>0,53$, $p>0,27$, $p>0,20$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta grubun sağ ve sol göz uzun çap dağılımları

	Hasta grubu Uzun çap OD	Hasta grubu Uzun çap OS	P
MR	0,92	0,90	0,72
İR	0,86	0,86	0,67
LR	0,95	0,96	0,17
SR	0,84	0,86	0,53
SO	0,57	0,58	0,20
İO	0,62	0,60	0,27

Hasta grubunun sağ ve sol gözlerinin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların kısa çapları sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,30$, $p>0,05$, $p>0,63$, $p>0,34$, $p>1,00$, $p>0,70$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hasta grubun sağ ve sol göz kısa çap dağılımları

	Hasta grubu Kısa çap OD	Hasta grubu Kısa çap OS	P
MR	0,40	0,39	0,30
İR	0,47	0,46	0,63
LR	0,34	0,34	0,05
SR	0,35	0,36	0,34
SO	0,29	0,28	0,70
İO	0,24	0,24	1,00

Hasta grubu ile kontrol grubu sağ gözlerin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların kesitsel alanının sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,39$, $p>0,32$, $p>0,18$, $p>0,72$, $p>0,12$, $p>0,11$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grupların sağ gözlerin kesitsel alan dağılımları

	Hasta grubu Kesitsel alan OD	Kontrol grubu Kesitsel alan OD	P
MR	0,28	0,27	0,39
İR	0,32	0,27	0,18
LR	0,26	0,20	0,32
SR	0,22	0,22	0,72
SO	0,13	0,10	0,11
İO	0,12	0,14	0,12

Hasta grubu ile kontrol grubu sol gözlerin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların kesitsel alanının sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,49$, $p>0,71$, $p>0,13$, $p>0,32$, $p>0,30$, $p>0,32$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grupların sol gözlerin kesitsel alan dağılımları

	Hasta grubu Kesitsel alan OS	Kontrol grubu Kesitsel alan OS	P
MR	0,27	0,26	0,49
İR	0,31	0,26	0,13
LR	0,79	0,24	0,71
SR	0,24	0,22	0,32
SO	0,12	0,10	0,32
İO	0,12	0,13	0,30

Hasta grubun sağ ve sol gözlerin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kasların kesitsel alanının sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde sadece sol LR'ün kesitsel alanın daha büyük olduğu saptandı ($p>0,11$, $p>0,01$, $p>0,72$, $p>0,12$, $p>0,71$, $p>0,74$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta grubun sağ ve sol gözlerin kesitsel alan dağılımları

	Hasta grubu Kesitsel alan OD	Hasta grubu Kesitsel alan OS	p
MR	0,28	0,27	0,11
İR	0,32	0,31	0,72
LR	0,26	0,79	0,01
SR	0,22	0,24	0,12
SO	0,13	0,12	0,74
İO	0,12	0,12	0,71

Hasta grubu ile kontrol grubun sağ gözlerinin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kaslarının sinyal intensitelerinin sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark sadece SO kasında saptandı. ($p> 0,36$, $p> 0,73$, $p> 0,10$, $p> 0,36$, $p> 0,83$, $p> 0,01$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta ve kontrol grupların sağ gözlerin sinyal intensite dağılımları

Sinyal intensitesi	MR	İR	LR	SR	SO	İO
Hasta Grubu OD	3,52	4,08	3,61	3,74	4,11	3,28
Kontrol Grubu OD	3,54	3,43	3,65	3,44	3,43	3,15
p	0,36	0,10	0,73	0,36	0,01	0,83

Hasta grubu ile kontrol grubun sol gözlerin MR, LR, İR, SR, İO ve SO kaslarının sinyal intensitelerinin sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,95$, $p > 0,73$, $p > 0,16$, $p > 0,12$, $p > 0,42$, $p > 0,09$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hasta ve kontrol grupların sol gözlerin sinyal intensite dağılımları

Sinyal intensitesi	MR	İR	LR	SR	SO	İO
Hasta Grubu OS	3,49	4,03	3,68	3,79	3,97	3,45
Kontrol Grubu OS	3,56	3,50	3,83	3,46	3,51	3,19
p	0,95	0,16	0,73	0,12	0,09	0,42

Hasta grubun sağ ve sol gözlerin MR, LR, İR, SR, İO ve kaslarının sinyal intensitelerinin sırasıyla karşılaştırıldığı istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,87$, $p > 0,13$, $p > 0,93$, $p > 0,66$, $p > 0,79$, $p > 0,56$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hasta grubun sağ ve sol gözlerin sinyal intensite dağılımları

Sinyal intensitesi	MR	İR	LR	SR	SO	İO
Hasta OD	3,52	4,08	3,61	3,74	4,11	3,28
Hasta OS	3,49	4,03	3,68	3,79	3,97	3,45
p	0,87	0,93	0,13	0,66	0,56	0,79

5. TARTIŞMA

GO'nun MRG bulguları birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. MRG bulguları ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar arasında tutarlılık bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Graves hastalarının ilk başvuru anındaki klinik durumunu tespit etmeye çalıştık. Daha önceki çalışmalarda orbital görüntüleme ile hastaların büyük kısmında EOK'larda genişleme olduğu görülmüştür ancak çalışmada EOK çapları ile hareket kısıtlılığı arasında ilişki sadece MR ve İR kaslarında anlamlı çıkmıştır [71]. Chen ve ark. çalışmasında ise bütün EOK kasların çapı ile hareket kısıtlılığının ilişkili olduğu söylenmiştir [72]. Çalışmamızda EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalarda sadece sol SO kasının uzun çapında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Bu sonuca neden olarak çalışmamızdaki hastaların çoğunun EUGOGO'ya hafif evrede olmaları düşünüldü.

Genç ve yaşlı popülasyonlarda EOK çapı ile hareket kısıtlılığı arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi genç popülasyonda orbital yağ doku ekspansiyonu, 40 yaş üstü yaşlı popülasyonda EOK genişlemesi görülmektedir. Yaşlı popülasyonda diplopi ve hareket kısıtlılığı daha fazla görünmektedir [73,74]. Diplopi aktif hastalık bulgusu olarak değerlendirilmemelidir. Kronik evrede de hastalarda diplopi olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 2 hastada MRG'da EOK'ların boyutlarında artış olmamasına rağmen diplopi olduğu görülmüştür. Buna neden olarak MRG'da kas fonksiyonun bozukluğuna neden olacak erken kas değişikliklerini tespit edemediği yada kas ödeme veya kas kalınlaşmasına yol açabilen başka bir mekanizmanın olabileceği söylenmiştir [75]. Çalışmamızda klinik olarak diplopi olan hastalar EUGOGO'ya göre ileri evredeydiler ve MRG'da belirgin kas tutulumu vardı.

Literatürde bütün GO'lu hastaların %10-15'inde sadece orbita konnektif doku ve yağ doku hacim artışı olduğu görülmüş. Çalışmamızda orbita yapılarının hacimleri değerlendirilmediği için böyle bir ayırım yapılamamıştır [76].

EOK zengin damar ağı nedeniyle, kontrast sonrası yağ baskılı MRG'larda akut ödematöz faz normal kişiler ile karşılaştırılmış, çalışmalarda sinyal intensitesi T1,T2 ve short tau inversion recovery (STIR) sekanslarında ölçülmüş. STIR

sekansları yağ doku sinyallerini baskıladığı için patolojik dokuların daha detaylı değerlendirilmesini sağlamaktadır. T2 ve STIR sekanslarında aynı taraflı temporal kasa göre karşılaştırılmıştır. Temporal kas EOK'lar ile yapısal benzerliği, anatomik yakınlığı ve yanlış inflamasyonu engellemek amacıyla sinyal yoğunluk oranı belirlemesi için en ideal kas olduğu için, sinyal intensitesi değerlendirilirken referans seçilmektedir. Çalışmamızda referans olarak aynı taraflı temporal kas sinyal intensitesi seçildi. $KAS \geq 4$ olan hastalarda sinyal intensitesi anlamlı sonuç çıkmaktadır [76]. Çalışmamızda $KAS \leq 3$ olduğu için ilişki saptanmamış olabilir. Yapılan bir çalışmada $KAS \geq 4$ olan hastalarda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıksada, aktif hastalarda sadece sinyal intensitesine bakılarak hastaların yanlış grublandırıldığı söylenmiştir. EOK'lar arasında İR ile temporal kasın kontrastsız minimal ve kontrastlı maksimum sinyal yoğunluğunun en fazla etkili olduğu görülmüş. Literatürde klinik ve MRG değerlendirme ile en sık etkilenen kasın İR olduğu görülmüştür [76]. Çalışmamızda böyle bir ayırım yapılamadı.

Kasın su içeriği artışı hastalığın akut inflamatuvar fazda olduğunu göstermektedir. Hafif artmış veya azalmış veya normal EOK hacmi ile birlikte bütün MRG sekanslarındaki azalmış sinyal intensitesi kronik fazı göstermektedir. Çalışmamızda T2 sekanslarında sinyal intensitelerine bakıldı, EUGOGO'ya göre hafif evredeki hastaların sadece sağ göz SO kontrol grubuna göre sinyal intensiteside artış olduğu görüldü [76].

Çalışmalarda bütün EOK'ların kesitsel alanı ile KAS arasında korelasyon olmadığı görülmüş, sadece kesitsel alan ile klinik aktivitenin değerlendirilmesinin yeterli olduğu anlaşılmıştır. Kas kalınlığı ile klinik aktivite arasında da net bir ilişki kurulamaması, tek bir ölçüm metodunun olmaması ile açıklanmıştır. Ekzoftalmus, palpebral açıklık ve subjektif diplopi varlığı gibi hastalık bulguları ile korele olduğu görülmüştür [77]. Kesitsel ölçümde LR alan ve hacim değerlendirilmesinin en farklı olduğu EOK'dır. Kaslarda fibrozis ve yağ dejenerasyonu nedeniyle hacim artışı olabilmektedir ancak KAS etkilenmemektedir. Bu nedenle kronik GO'da KAS ile aktivite korelasyonunun zayıf olduğu görülmüştür. Uzun süreli GO'da MRG STIR sekanslarında klinik aktivite ile inflamatuvar değişiklikler gösterilememiştir. Çalışmamızda KAS ile EOK kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu ilişki

sadece iki hastamızda pozitif olarak saptandı. Bu hastalarda EUGOGO'ya göre ileri evre hastalardı.

EOK'ların hacim ve alan ölçümlerini karşılaştıran çalışmalarda istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu nedenle kesitsel alan ölçümü daha kolay olduğu ve daha az zaman gerektiği için MRG'da kesitsel alan ölçümünün yeterli olabileceği söylenmiştir. Klinik olarak GO saptanmayan hastaların MRG'larında EOK'larda hacim ve kesitsel alan ölçümlerinde artış olduğu görülmüştür.

Mayer ve ark. EOK kesitsel alan ölçüm noktasında maksimum inflamasyonun KAS ile zayıf korelasyon gösterdiğini söylemiştir [78]. Bunu destekleyecek bir çalışmada da EOK'ların izole kesitsel alan ölçümün yapıldığı noktadaki hastalık aktivitesini değerlendirmede yeterli olamayacağı, MRG'lar farklı T1 ve T2 kesitlerindeki KAS değişikliği ile korele olduğu görülmüştür [77]. Literatürde KAS ile hastalık aktivitesini değerlendirmenin bazı hastalarda yetersiz olabileceği söylenmiştir. Buna neden olarak uzun süreli GO'lu hastaların fibrotik fazda olmaları gösterilmiştir. EOK'lardaki yağ dejenerasyonu ve fibrozis nedeniyle hacim artışının KAS'a etkisi olmasada, bu hastalarda inflamasyon dışlanamamaktadır. Yapılan başka bir çalışmada da sinyal intensitesi ile KAS arasında ilişki bulunamamış ancak literatürdeki daha önceki çalışmalarda bu ilişki pozitif bulunmuştur. Hasta sayısının azlığı veya hastaların kronik evrede olması bu sonuca neden olmuştur. Bu çalışmada hastaların muhtemelen inaktif faz nedeniyle T2 STIR sekansların uzun süreli GO'lu hastalarda klinik aktiviteyi ve inflamasyonu değerlendirecek sensitivitesinin olmadığını görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hasta grubun KAS<3 altında olması nedeniyle anlamlı fark saptanmadı [77].

Literatürde GO'lu hastalarda optik nöropati sıklığı %5 olarak tespit edilmiştir. Optik nöropati tanısı bozulmuş görme keskinliği, gecikmiş VEP cevabı, rölatif aferent pupil defekti ve renkli görme kaybı ile konulmaktadır [14]. Çalışmalarda optik nöropati ile EOK tutulumu şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Görüntüleme optik nöropati tanısını gösterebilir ama günümüzde erken nöropatinin yönetiminde rolü olmadığı görülmüştür. Optik nöropatili hastalarda 2 mm'den fazla ekzoftalmus, orbita apeksinde optik sinir kalabalıklaşması ve optik sinir çapının azaldığı görülmüştür. EOK'ların boyutları normal olsa da, optik sinir çapının azalması

yağ doku hacim artışına ikincil olabilmektedir. Bu durumda optik nörit için dikkatli olunmalıdır. Ekzoftalmus miktarı ile toplam EOK çapları arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda BT hacim ve ekzoftalmus arasında tespit edilmiştir [79]. Hertel ölçümlerinin normal olması kas boyutlarının normal olacağı anlamına gelmeyeceği belirtilmiştir [75]. Tedavi sadece erken dönemde etkili olduğu için, risk artışını tanımlayacak prognostik faktörlere ihtiyaç bulunmaktadır [71]. Çalışmamızda optik nöropati %6 tespit edildi ve bu hastalar EUGOGO'ya göre ileri evre hastalardı.

Çalışmalarda GO'da kısa kas çapı en fazla artan MR ve İR kaslarıdır. Normal gruptaki kas çapları, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Buna sebep olarak sosyoekonomik, etnik ve nütrisyonel faktörler etkili olabileceği söylenmiştir. Hacim ve kesitsel alan hesaplamaları bilgisayar yazılımlarına ihtiyaç duyduğu için EOK çaplarına odaklanılmıştır. Çalışmalarda GO'lu hastaların tedavi etkinliğini izlemek için kas hacmi yerine daha elverişli, pratik, uygun ve doğru parametreler araştırılmaktadır. Koronal alan ölçümlerinde SR ve İR'nin iyi korele olduğu ve en geniş transvers çapın LR ve MR ile güçlü korelasyon gösterdiği görülmüştür. MR kası için koronal alan ile kas hacmi iyi korelasyon göstermektedir. Koronal kesitsel alanlar uzun ve kısa kas çaplardan hesaplanmıştır. Bu çalışmada tek bir koronal kesitte kas hacimlerin ve LR için ise en geniş transvers çapın aynı amaç için uygun olabileceği söylenmiştir. EOK çap ve motilite restriksiyonu aktif hastalarda fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda EOK'ların uzun ve kısa çapları ve kesitsel alan hesaplamaları yapıldı. Kesitsel alan hesaplanması MRG'da koronal kesitte (uzun çap X kısa çap X π) / 4 formülü kullanıldı. Bu formülün kullanıldığı çalışmada LR ve MR koronal kesitlerdeki uzun ve kısa çaplar hesaplanmıştır. Çalışmada LR ve MR kasların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. İR ve SR kas grubunun en büyük çapı hasta grubunda istatistiksel analizde anlamlı yüksek çıksada bu kasların hacmi ile zayıf korelasyonu olduğunu söylenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda en büyük çapa göre değerlendirme yapılmadı. İO sagittal kesitlerde diğer EOK'lar koronal kesitlerde değerlendirildi. Sağlıklı kişilerde farklı yaş gruplarında kesitsel kas kalınlıkları ve hacmi arasında fark tespit edilmemiştir. Farklı çalışmalarda kesitsel kas alanları farklı hesaplanmıştır. Primer pozisyon'da MR, SR, İR ve SO normal gruba göre kesitsel alanda farklı bulunmuş, LR ve İO fark yokmuş.

Çalışmalarda koronal kesitler kullanılmıştır. LR kası hariç EOK kesitsel alanları ve hacimleri ise farklı sonuçlar çıkmış. Koronal kesitlerde LR ve oblik kaslar distorsiyone olmaktadır. Szucs-Farkas ve ark. LR hariç kesitsel alanlardan volüm hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Tedavinin kas şekli ve uzunluğuna etkisinin belli olmadığı söylenmiştir [9].

Yapılan bir çalışmada duksiyonlar değerlendirilerek kas fonksiyonlarına bakılmıştır. 592 kasın 394'ünün normal fonksiyon; 592 kastan 117'sinde anormal fonksiyon gösterdiği, MRG'da ise İR (37/198 sağ-43/198 sol), MR (33/198 sağ-42/198 sol) en sık etkilenen kaslar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda klinik değerlendirmede iki olgudaduksiyonların anormal olduğu görüldü. Çalışmamızda Hess perdesinde İO hariç bütün EOK'larda hareket kısıtlılığı mevcuttu. Etkilenme sıklığı sırasıyla MR, SR, İR, LR, SO' idi. Rektus kasları için etkilenme sıklığı literatür ile benzerdi şekildeydi.

Oblik kas tutulumu ile ilgili olarak literatürde çok az veri mevcuttur. Daha önce literatürde İO kas tutulumunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Sadece vaka bildiriminde Graves hastalığı öyküsü olan bir hastada İO tutulumu tespit edilmiş. Hasta sağ blefaropitozis şikayeti nedeniyle başvurmuş ve yapılan Hess perdesinde inferior oblik sahasında hareket kısıtlılığı olduğu görülmüş. Hastanın orbita MRG'de İO'da kalınlaşma tespit edilmiş. Hastaya 3 günlük pulse kortikosteroid tedavisi sonrası tekrarlanan Hess perdesinde İO hareket alanındaki kısıtlılığın düzeldiği; kontrol MRG'de İO kasın normal boyutlarda olduğu görülmüş. Bu vaka bildiriminde İO'in GO'de tutulumunun olabileceği söylenmiştir[26]. Çalışmamızda İO kas tutulumu saptanmadı.

Süperior oblik kas tutulumunu literatürde gösteren çalışmalar mevcuttur. SO tutulumu İR tutulumu ile birlikte olduğunda kliniği gizlenebilir. İR cerrahisi semptomatik intorsiyon ve A patern XT'ya neden olabilir. İR ile eş zamanlı SO tendon geriletmesi postoperatif dönemde A patern XT ve intorsiyon oluşumunu engellemektedir. SO kas tutulumu sıklığı bilinmemektedir [27]. Çalışmamızda hasta grubunda sol SO uzun çapı kontrol grubundan daha geniş olduğunu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda, MRG'da sinyal intensiteleri inflamatuvar aktivite ile korele olduğu görülmüştür. Aktif GO'lu hastaların sinyal intensiteleri yüksek çıkmaktadır. İnaktif hasta grupları ile kontrol grupları arasında farkın olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunda sol SO kas sinyal intensitesi kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Bu niceliksel değerler tedavi seçiminde faydalı olabileceği söylenmiştir ama klinik bulgular ile sinyal intensitesinin direk korele olmadığı da görülmüştür [80]. Bizim çalışmamızda da benzer bir klinik tablo bulunmaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubu normal veri tabanı oluşturmak içinde kullanıldı. Sağ ve sol gözler arasında istatistiksel analizde fark olmadığı görüldü. Szucs-Farkas ve ark. yaptıkları çalışma sonuçlarının çalışmamızdaki EOK'ların en uzun ve en kısa çapların sonuçları ile benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda SR kasın çap ölçümleri MRG'nin koronal kesitlerinde yapıldı ve levator palpebral kası ölçümlere dahil edilmedi. Szucs-Farkas ve ark. yaptığı çalışmada ise SR ve levator palpebral kası superior kas grubu şeklinde ölçümler dahil edilmiştir. Oblik kasların boyutları ile ilgili literatürde normal ölçüm verileri bulunmamaktadır. Normal sağlıklı kişilerde EOK çapları çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Buna neden olarak etnik farklılık, beslenme alışkanlıkları ve BT veya MRG'daki ölçüm yapılan kesitlerin farklı olması gösterilmiştir [9]. Daha geniş bir hasta serisi ile yapılacak ölçümler daha güvenilir olacaktır.

Sonuç olarak hastalarımızın çoğu EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalardı ve bu nedenle hastaların primer pozisyon'da kayma ve diplopi sıklığı düşük bulundu ve duksiyonları normal sınırlardaydı. EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalarda sinoptoforda torsiyon tespit edilmedi ancak EUGOGO'ya göre ileri evrede olan hastaların hepsinde torsiyon ve diplopi vardı. Hafif evrede olan hastaların ise 9'unda binoküler GA'nda merkezi tutmayan diplopi alanları mevcuttu. EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalarda radyolojik olarak ekstraoküler kas özellikleri (çap ve kesitsel alan) açısından sol SO kası uzun çapı dışında kontrol grubu ile arada anlamlı fark bulunmadı. Sol SO kası kalınlığı (uzun çap), hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yeni tanı Graves hastalarının tümünde EUGOGO'ya göre yapılan klinik sınıflamada değişik evrelerde oftalmopati varlığı görülmüştür. Hafif evrede olan hastalarda MRG'de ekstraoküler

kaslarda belirgin değişiklik saptanmamıştır. Yeni tanı Graves hastalarının ilk başvurusunda, klinik bulgu yok ise, oftalmopati varlığı açısından MRG değerlendirmesi gerekli gözükmemektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalarda PP'de kayma ve diplopi sıklığı düşük bulundu ve duksiyonlar normal sınırlardaydı.
- 2- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastalarda sinoptoforda torsiyon tespit edilmedi.
- 3- EUGOGO'ya göre ileri evrede olan hastaların hepsinde torsiyon ve diplopi vardı. Hafif evrede olan hastaların ise 9'unda binoküler GA'nda merkezi tutmayan diplopi alanları mevcuttu.
- 4- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastaların sol SO kasının uzun çapı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Sol SO uzun çapı, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 5- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastaların sol İO kasının uzun çapı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Sol İO uzun çapı, kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 6- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastaların sağ İO kasının uzun çapı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Sağ İO uzun çapı, kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 7- EUGOGO' ya göre hafif evrede olan hastaların sağ ve sol gözlerin kesitsel alanları incelendiğinde, sol LR kasının kesitsel alanının sağ LR kesitsel alanından daha büyük olduğu görüldü ve bu istatistiksel analizde anlamlı bulundu.
- 8- EUGOGO'ya göre hafif evrede olan hastaların Sağ SO kası sinyal intensitesi, kontrol grubunun sağ SO kas sinyal intensitesine göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 9- Hasta ve kontrol grupların sol göz MRG ekzoftalmus ölçümleri incelendiğinde, hasta grubunda MRG ekzoftalmus ölçümü daha yüksek idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

10- Hasta grubun sağ göz MRG ekzoftalmus ve hertel ekzoftalmometre ile ölçülen ekzoftalmus ölçümlerinin istatistiksel analizinde, MRG ekzoftalmus ölçümü daha yüksek idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

11- Kontrol grubunda ekstraoküler kas kalınlıkları için ortalama değer olarak;

<u>OD:(Kısa Çap) cm</u>	<u>OS: (Kısa Çap) cm</u>
MR= 0,37	MR=0,37
İR= 0,42	İR= 0,40
LR=0,29	LR=0,35
SR= 0,33	SR=0,34
SO=0,26	SO= 0,26
İO =0,23	İO= 0,22
<u>OD:(Uzun Çap) cm</u>	<u>OS: (Uzun Çap) cm</u>
MR= 0,91	MR=0,92
İR= 0,82	İR=0,80
LR=0,91	LR=0,94
SR=0,86	SR=0,86
SO=0,52	SO=0,50
İO =0,79	İO= 0,74

7. KAYNAKLAR

1. Burch, H.B. and L. Wartofsky, Graves' Ophthalmopathy: Current Concepts Regarding Pathogenesis and Management*. Endocrine Reviews, 1993. **14**(6): p. 747-793.
2. Coats, D.K., et al., Early strabismus surgery for thyroid ophthalmopathy. Ophthalmology, 1999. **106**(2): p. 324-329.
3. Bahn, R.S., et al., Thyrotropin Receptor Expression in Graves' Orbital Adipose/Connective Tissues: Potential Autoantigen in Graves' Ophthalmopathy 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(3): p. 998-1002.
4. Major, B., B. Busuttil, and A. Frauman, Graves' ophthalmopathy: pathogenesis and clinical implications. Australian and New Zealand journal of medicine, 1998. **28**(1): p. 39-45.
5. WO, K., The clinicopathologic basis of Graves' ophthalmopathy: A re view. European journal of ophthalmology, 2005. **15**(3): p. 315-323.
6. GILBARD, J.P. and R.L. FARRIS, Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. Acta ophthalmologica, 1983. **61**(1): p. 108-116.
7. Bothun, E.D., et al., Update on thyroid eye disease and management. Clin Ophthalmol, 2009. **3**: p. 543-51.
8. Kirsch, E., B. Hammer, and G. von Arx, Graves' orbitopathy: current imaging procedures. Swiss Med Wkly, 2009. **139**(43-44): p. 618-23.
9. Szucs-Farkas, Z., et al., Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? American Journal of Roentgenology, 2002. **179**(4): p. 1005-1010.

10. Utech, C.I., et al., MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 1995. **5**(3): p. 185-193.
11. Manji, N., et al., Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(12): p. 4873-4880.
12. Bartley, G.B., The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1994. **92**: p. 477.
13. Lazarus, J.H., Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. **26**(3): p. 273-9.
14. Bothun, E.D., et al., Update on thyroid eye disease and management. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 2009. **3**: p. 543.
15. PERROS, P. and P. KENDALL-TAYLOR, Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid*, 1998. **8**(5): p. 423-425.
16. Dickinson, A., *Clinical manifestations*. 2010.
17. Maheshwari, R. and E. Weis, Thyroid associated orbitopathy. *Indian journal of ophthalmology*, 2012. **60**(2): p. 87.
18. Kuriyan, A.E., R.P. Phipps, and S.E. Feldon, The eye and thyroid disease. *Current opinion in ophthalmology*, 2008. **19**(6): p. 499.
19. Kim, N. and M.P. Hatton. The role of genetics in Graves' disease and thyroid orbitopathy. in *Seminars in ophthalmology*. 2008. Informa UK Ltd UK.
20. Kavvoura, F.K., et al., Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(8): p. 3162-3170.

21. Epstein, F.H., R.S. Bahn, and A.E. Heufelder, Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(20): p. 1468-1475.
22. SMITH, T.J., R.S. BAHN, and C.A. GORMAN, Connective Tissue, Glycosaminoglycans, and Diseases the Thyroid*. *Endocrine Reviews*, 1989. **10**(3): p. 366-391.
23. Postema, P., et al., [111In-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. **79**(6): p. 1845-1851.
24. Fatourech, V., MEDICAL TREATMENT OF GRAVES'OPHTHALMOPATHY. *Ophthalmology Clinics of North America*, 2000. **13**(4): p. 683-691.
25. Gonçalves, A.C.P., E.M. Gebrim, and M.L. Monteiro, Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics*, 2012. **67**(11): p. 1327-1334.
26. Kakizaki, H., M. Zako, and M. Iwaki, Thyroid-associated inferior oblique myopathy. *Ophthalmology*, 2007. **114**(11): p. 2106-2106. e2.
27. Holmes, J.M., S.R. Hatt, and E.A. Bradley, Identifying masked superior oblique involvement in thyroid eye disease to avoid postoperative A-pattern exotropia and intorsion. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2012. **16**(3): p. 280-285.
28. Haefliger, I.O., G. von Arx, and A.R. Pimentel, Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2010. **227**(4): p. 292-3.
29. Dosso, A., et al., Anterior ischemic optic neuropathy in Graves' disease. *Journal of neuro-ophthalmology*, 1994. **14**(3): p. 170-174.

30. Trobe, J.D., J.S. Glaser, and P. Laflamme, Dysthyroid optic neuropathy: clinical profile and rationale for management. *Archives of ophthalmology*, 1978. **96**(7): p. 1199-1209.
31. Day, R.M. and F.D. Carroll, Optic nerve involvement associated with thyroid dysfunction. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1961. **59**: p. 220.
32. Feldon, S.E., S. Muramatsu, and J.M. Weiner, Clinical classification of Graves' ophthalmopathy: identification of risk factors for optic neuropathy. *Archives of ophthalmology*, 1984. **102**(10): p. 1469-1472.
33. Neigel, J.M., et al., Dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology*, 1988. **95**: p. 1515-1521.
34. Marcocci, C., et al., Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(20): p. 1920-1931.
35. Werner, S., Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *American journal of ophthalmology*, 1977. **83**(5): p. 725-727.
36. Mourits, M.P., et al., Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *British Journal of Ophthalmology*, 1989. **73**(8): p. 639-644.
37. Marcocci, C., M.A. Altea, and M. Leo, Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother*, 2012. **13**(6): p. 795-806.
38. Stiebel-Kalish, H., et al., Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(8): p. 2708-2716.
39. Träisk, F., Thyroid associated ophthalmopathy: Treatment for hyperthyroidism and evaluation of methods for measuring saccadic eye movements. 2009: Institutionen för klinisk neurovetenskap/Department of Clinical Neuroscience.

40. Terwee, C.B., et al., Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *British Journal of Ophthalmology*, 1998. **82**(7): p. 773-779.
41. Alsanea, O. and O.H. Clark, TREATMENT OF GRAVES'DISEASE: THE ADVANTAGES OF SURGERY. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2000. **29**(2): p. 321-337.
42. Menconi, F., et al., Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(5): p. 1653-1658.
43. Mourits, M.P. and I.V. Sasim, A single technique to correct various degrees of upper lid retraction in patients with Graves' orbitopathy. *British journal of ophthalmology*, 1999. **83**(1): p. 81-84.
44. Cirić, J., et al., [Treatment of Grave's ophthalmopathy with high doses of corticosteroids]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 1999. **128**(5-6): p. 179-183.
45. Aktaran, Ş., et al., Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *International journal of clinical practice*, 2007. **61**(1): p. 45-51.
46. Gursoy, A., et al., New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine*, 2006. **29**(3): p. 513-516.
47. Le Moli, R., et al., Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2007. **17**(4): p. 357-362.
48. Wiersinga, W., et al., Classification of the eye changes of Graves' disease. *Thyroid*, 1991. **1**(4): p. 357-360.

49. Kahaly, G., et al., Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation*, 1986. **16**(5): p. 415-422.
50. Campion, E.W., Desperate diseases and plasmapheresis. *The New England journal of medicine*, 1992. **326**(21): p. 1425.
51. Stan, M.N., et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(12): p. 4817-4824.
52. Wemeau, J., et al., Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. **90**(2): p. 841-848.
53. Kahaly, G., et al., Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical & Experimental Immunology*, 1996. **106**(2): p. 197-202.
54. Wakelkamp, I.M., et al., Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*, 2004. **111**(8): p. 1557-1562.
55. Marcocci, C., et al., Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. **88**(8): p. 3561-3566.
56. Samija, M., et al., The comparison of isodose plans: radiotherapy techniques in the treatment of thyroid opthalmopathy. *Collegium antropologicum*, 1999. **23**(1): p. 167-174.
57. Marcocci, C., et al., The course of Grave's ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY-OXFORD-*, 1999. **51**: p. 503-508.

58. Prummel, M.F., et al., A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. **89**(1): p. 15-20.
59. Finamor, F., et al., Pentoxifylline (PTX)--an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *European journal of ophthalmology*, 2003. **14**(4): p. 277-283.
60. McQueen, F., The use of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA)-the good news and the bad news. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 1997. **27**(2): p. 175-184.
61. Bartalena, L., C. Marcocci, and A. Pinchera, Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, 1997. **11**(3): p. 521-536.
62. Lopatynsky, M. and G. Krohel, Bromocriptine therapy for thyroid ophthalmopathy. *American journal of ophthalmology*, 1989. **107**(6): p. 680-681.
63. Patrinely, J.R., et al., Computed tomographic features of nonthyroid extraocular muscle enlargement. *Ophthalmology*, 1989. **96**(7): p. 1038-1047.
64. Minakaran, N. and D.G. Ezra, Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **5**.
65. Eckstein, A., M. Schittkowski, and J. Esser, Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012. **26**(3): p. 339-358.
66. Lorenz, B. and M.C. Brodsky, *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics: Strabismus - New Concepts in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. 2010: Springer.
67. McNab, A., Orbital decompression for thyroid orbitopathy. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology*, 1997. **25**(1): p. 55-61.

68. Guy, J.R., et al., Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology*, 1989. **96**(7): p. 1048-52; discussion 1052-3.
69. Garrity, J., et al., Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *American journal of ophthalmology*, 1993. **116**(5): p. 533-547.
70. Mourits, M.P. and L. Koornneef, Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *British journal of ophthalmology*, 1991. **75**(6): p. 344-347.
71. Dagi, L.R., et al., Correlation between extraocular muscle size and motility restriction in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 2011. **27**(2): p. 102-110.
72. Chen, Y.L., et al., Relationship of eye movement to computed tomographic findings in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta ophthalmologica*, 1994. **72**(4): p. 472-477.
73. Kazim, M., R.A. Goldberg, and T.J. Smith, Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. *Archives of ophthalmology*, 2002. **120**(3): p. 380-386.
74. Nunery, W., Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis. *Ophthalmol Clin North Am*, 1991. **4**: p. 73-87.
75. Nagy, E.V., et al., Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *European Journal of Endocrinology*, 2000. **142**(6): p. 591-597.
76. Kirsch, E.C., et al., Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy—a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology*, 2010. **52**(2): p. 91-97.
77. Rodriguez-Gonzalez, N., et al., Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves'

orbitopathy. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition), 2011. **86**(11): p. 351-357.

78. Mayer, E., et al., Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. European journal of radiology, 2005. **56**(1): p. 20-24.
79. Hallin, E.S. and S.E. Feldon, Graves' ophthalmopathy: II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. British journal of ophthalmology, 1988. **72**(9): p. 678-682.
80. Majos, A., et al., Magnetic Resonance evaluation of disease activity in Graves' ophthalmopathy: T2-time and signal intensity of extraocular muscles. Medical Science Monitor, 2007. **13**(1): p. 44-48.