

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI OLAN OLGULARDA ARKA  
SEGMENT YAPILARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE  
ANALİZİ**

DR. HÜLYA HANLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2016**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI OLAN OLGULARDA ARKA  
SEGMENT YAPILARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE  
ANALİZİ**

DR. HÜLYA HANLIOĞLU  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. AHMET ÖZKAĞNICI

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan canım aileme, eğitim süresince ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta çok değerli hocalarım Prof. Dr. M. Kemal Gündüz ve Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tezimin istatistik analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen'e, birlikte yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde birlikte çalışmaktan mutlu olduğum değerli hemşire, sağlık teknisyeni ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Hülya Hanlıoğlu

Konya, 2016

## ÖZET

**AMAÇ:** Tiroid disfonksiyonu olan, klinik olarak oftalmopatisi olan veya olmayan hastaların rutin göz muayenesi ardından, optik koherens tomografi (OKT) ile arka segment yapılarının analizi ile kontrol grubunun karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Peripapiller retina sinir lifi kalınlığındaki (RSLK) incelenen, erken dönemde distroid optik nöropatinin (DON) bulgusu olabileceği düşünülerek henüz oftalmopati gelişmemiş otoimmün tiroid hastaları (OTH) çalışmaya dahil edildi.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, Nisan 2015-Ekim 2016 arasında Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine, üniversitemiz Endokrinoloji bölümü tarafından otoimmün tiroid hastalığı tanısı konmuş 35 oftalmopatisi olmayan otoimmün tiroid hastası (OTH), 9 TİO hastası ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Sağ gözler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların en iyi düzeltilmiş görme kekinliği, renkli görme, biyomikroskopik ön segment muayenesi, göz içi basıncı (GİB), fundus muayenesini içeren detaylı oftalmoskopik muayenesi yapıldı. Hertel ekzoftalmometre ile proptozis derecesi belirlendi. OKT ile peripapiller retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) analizi yapıldı. Tüm değerler otoimmün tiroid hastalığı (OTH), tiroid ilişkili oftalmopati (TİO) ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** OTH grubunun 30'u kadın, 5'i erkek, TİO grubunun 7'si kadın, 2'si erkek, kontrol grubunun 25'i kadın, 10'u erkekti. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, görme keskinliği, sferik ekivalan (SE) değeri ve GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Proptozişi değerlendirmek için yapılan Hertel ekzoftalmometre ölçümleri TİO grubunda ortalama  $19.22\pm 1.71$  mm, kontrol ve OTH grubunda sırasıyla ortalama  $15.14\pm 1.64$  mm ve  $15.74\pm 1.72$  mm idi. TİO grubu ile diğer gruplardaki Hertel ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlıydı ( $p<0.001$ ). OTH grubunun inferior, süperior, nasal, temporal kadranların ortalama peripapiller RSLK sırasıyla  $132.76\pm 15.02$   $\mu$ ,  $126.89\pm 16.83$   $\mu$ ,  $77.09\pm 12.09$   $\mu$ ,  $75.23\pm 10.0$   $\mu$ , TİO grubunun  $118.56\pm 20.59$   $\mu$ ,  $121.78\pm 33.81$   $\mu$ ,  $78.44\pm 16.44$   $\mu$ ,  $73.00\pm 17.83$   $\mu$ , kontrol grubunun ise  $134.84\pm 17.12$   $\mu$ ,  $125.03\pm 16.99$   $\mu$ ,  $76.46\pm 11.99$   $\mu$ ,  $77.49\pm 10.37$   $\mu$  ölçüldü. TİO grubunun inferior peripapiller RSLK ortalamaları diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı incelmışti ( $p<0.05$ ). Kontrol hastalarında Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile peripapiller RSLK pearson korelasyon analiziyle karşılaştırıldığında temporal peripapiller RSLK ile Hertel ölçümleri arasında negatif anlamlı korelasyon bulundu

( $p=0.019$ ,  $r= -0.395$ ). TİO'nin NOSPECS skorlaması ve Hertel ekzoftalmometre ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.002$   $r=0.874$ ).

**SONUÇ:** TİO olan hastalarda Hertel ekzoftalmometre ölçümlerinde artış saptanırken, inferior peripapiller RSLK değerlerinde azalma görülmektedir. Kontrol hastalarının temporal RSLK ile hertel ölçümleri arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur. TİO hastalarının NOSPECS skorlaması ve hertel ekzoftalmometre ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid ilişkili oftalmopati, otoimmün tiroid hastalığı, retina sinir lifi kalınlığı, optik koherens tomografi, Hertel ekzoftalmometre.



## ABSTRACT

**PURPOSE:** To compare the results of optical coherence tomography (OCT) with posterior segment analysis following routine eye examinations with the control group of patients with or without clinical ophthalmopathy with thyroid dysfunction. Concluding that the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) may be an early finding of dysthroid optic neuropathy (DON), autoimmune thyroid patients that have not yet developed ophthalmopathy have been included in the study.

**MATERIALS and METHODS:** Between April 2015 and October 2016, 35 non-ophthalmologic autoimmune thyroid patients and 9 TIO patients who were referred to the Meram Medical School Ophthalmology Outpatient Clinic diagnosed with autoimmune thyroid disease by the Department of Endocrinology and 35 healthy volunteers were included in the study. Right eyes were included in the study. Detailed ophthalmoscopic examination including best corrected visual acuity, color vision, biomicroscopic anterior segment examination, intraocular pressure (IOP), and fundus examination were performed in all cases. The proptosis grade was determined using the Hertel exophthalmometer. Peripapillary retinal nerve fiber thickness analysis was performed with OCT. All values were compared between autoimmune thyroid disease (ATD), Thyroid associated ophthalmopathy (TIO) and control group.

**RESULTS:** There were 30 females and 5 males in ATD group, 7 females and 2 males in TAO group and 25 females and 10 males in the control group. No statistically significant difference was found between the three groups in age, sex, axial length, visual acuity, spherical equivalent (SE) value, and IOP ( $p>0.05$ ). Hertel exophthalmometer measurements for evaluating the proptosis were  $19.22\pm 1.71$  mm in the TAO group and  $15.14\pm 1.64$  mm and  $15.74\pm 1.72$  mm respectively in the control and in the ATD group. The difference in Hertel measurements between the TAD group and the other groups was statistically significant ( $p<0.001$ ). The mean peripapillary RNFL thickness of the inferior, superior, nasal and temporal quadrants of the OTH group were  $132.76\pm 15.02$   $\mu$ ,  $126.89\pm 16.83$   $\mu$ ,  $77.09\pm 12.09$   $\mu$ ,  $75.23\pm 10.01$   $\mu$ , of the TAO group  $118.56\pm 20.59$   $\mu$ ,  $121.78\pm 33.81$   $\mu$ ,  $78.44\pm 16.44$   $\mu$ ,  $73.00\pm 17.83$   $\mu$ , and of the control group  $134.84\pm 17.127$   $\mu$ ,  $125.03\pm 16.99$   $\mu$ ,  $76.46\pm 11.99$   $\mu$ ,  $77.49\pm 10.37$   $\mu$ , respectively. The inferior peripapillary RNFL averages of the TIO group were statistically significant when compared to the other two groups ( $p<0.05$ ). There was a significant negative correlation between temporal

peripapillary RNFL and Hertel measurements in control patients with Pearson correlation analysis ( $p=0.019$ ,  $r = -0.395$ ). There was a significant positive correlation between the NOSPECS scoring and Hertel exophthalmometer measurements in the TIO group with Pearson correlation analysis ( $p = 0.002$ ,  $r = 0.874$ ).

**CONCLUSION:** In patients with TAO, an increase in the Hertel exophthalmometer measurements was observed, whereas a decrease in inferior peripapillary RNFL values were detected. In the control group, there was a significant negative correlation between temporal RNFL and Hertel exophthalmometer measurements. There was a significant positive correlation between NOSPECS score and Hertel exophthalmometer measurements of TAO patients.

**KEY WORDS:** Thyroid-associated ophthalmopathy, autoimmune thyroid disease, retinal nerve fiber thickness, optical coherence tomography, Hertel exophthalmometer.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Tiroid İlişkili Oftalmopati (TİO) .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Patofizyoloji .....	4
2.1.3. Klinik.....	5
2.1.4. Sınıflama .....	6
2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri .....	8
2.1.6. Tedavi.....	8
2.1.6.1. Hafif Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi .....	9
2.1.6.2. Orta-Ağır Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi.....	10
2.1.6.3. Görmeyi Tehdit Eden Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi.....	12
2.2. Optik Sinir Başı .....	13
2.2.1. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT).....	13
2.2.2. Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları .....	14
2.2.2.1. Optik Sinirin Hasarında Mekanik Faktörler .....	14
2.2.2.2. Optik Sinir Hasarında Vasküler Faktörler.....	15
2.2.2.3. Optik Sinir Hasarında Hücresel Faktörler .....	15
2.3. Retina sinir lifi tabakası analizi.....	15
2.3.1. Tarayıcı Lazer Polarimetri .....	15
2.3.2. Retina Tomografisi.....	16
2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT) .....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	20
3.1. Sonuçların İstatistiksel olarak değerlendirilmesi .....	21
4. BULGULAR .....	22

5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ.....	29
7. KAYNAKLAR.....	30



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2. 1.</b> NOSPECS Sınıflaması .....	7
<b>Tablo 2. 2.</b> Klinik Aktivite Skoru Kriterleri .....	7
<b>Tablo 2. 3.</b> EUGOGO GO Ciddiyet Sınıflandırması .....	8
<b>Tablo 4. 1.</b> Olguların demografik ve oküler özellikleri .....	22
<b>Tablo 4. 2.</b> Grupların RSLK ve proptozis açısından karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 4. 3.</b> Grupların RSLK ve Hertel ekzoftalmometre ölçümleri açısından alt grup analizi (Tukey-HSD testi).....	24
<b>Tablo 4. 4.</b> TİO grubunda NOSPECS skorlaması ile RSLK, AL ve proptozis karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 4. 5.</b> Kontrol grubunda Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile temporal RSLK karşılaştırılması.....	25

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Retina sinir lifi. ....	14
-------------------------------------	----



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DON</b>	: Distiroid Optik Nöropati
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>GİB</b>	: Göz İçi Basıncı
<b>GH</b>	: Graves Hastalığı
<b>GO</b>	: Graves Oftalmopati
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>OR</b>	: Orbital Radyoterapi
<b>OTH</b>	: Otoimmün Tiroid Hastalığı
<b>RSLK</b>	: Retina Sinir Lifi Kalınlığı
<b>RSLT</b>	: Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>SE</b>	: Sferik Ekivalan
<b>TİO</b>	: Tiroid İlişkili Oftalmopati

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid ilişkili oftalmopati (TİO) altta yatan nedenin açıklanmaya devam edildiği, otoimmün enflamatuvar bir hastalıktır. TİO, Graves hipertiroidizmi ile tipik olarak ilişkili olsa da aynı zamanda Hashimoto tiroiditinde de veya tiroid disfonksiyonu yokluğunda da ortaya çıkabilir. Retina sinir lifi tabakası ve optik sinir tutulumu görme üzerine direk etkili olduğu için TİO'de dikkat edilmesi gereken yerlerin başında gelmektedir.

Son yıllarda özellikle göz arka segment yapılarının değerlendirilmesinde optik koherens tomografi (OKT) kullanımı yaygın hale gelmiştir. OKT, uygulanabilirliğinin basitliği yanısıra non invaziv, yüksek derecede hassas ve yaklaşık 8-10 mikrona kadar çözünürlükte ölçüme olanak verdiği için son derece avantajlıdır.

Çalışmada peripapiller RSLK'ndaki incelenen, erken dönemde distiroid optik nöropatinin (DON) bulgusu olabileceğini düşünerek (Wei 2011) henüz oftalmopati gelişmemiş otoimmün tiroid hastaları (OTH) çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada tiroid disfonksiyonu olan, klinik olarak oftalmopatisi olan veya olmayan hastaların rutin göz muayenesi ardından, optik koherens tomografi ile arka segment yapılarının analizi ile kontrol grubunun karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Tiroid İlişkili Oftalmopati (TİO)

TİO, gözün inflamatuvar bir hastalığı olup graves oftalmopati, infiltratif oftalmopati, tiroid orbitopati, tiroide bağlı göz hastalığı gibi değişik isimlerle adlandırılabilir. TİO sıklıkla hipertiroidizmin eşlik ettiği otoimmün bir tablodur. Guatr ve ekzoftalmus arasındaki ilişkiyi 1786 yılında Hillier Parry, 1835 yılında Robert Jamer Graves ve 1840 yılında Carl von Basedow göstermiştir (Bartley 1994). Bilateral ekzoftalmus olgularının %85'inde, unilateral ekzoftalmus olgularının %50'sinde saptanan TİO erişkinlerdeki proptozezin en sık nedenini oluşturmaktadır. TİO, graves hastalığında en sık tiroid dışı tutulum olmakla birlikte erişkinlerde en sık izlenen orbita inflamasyonudur (El-Kaissi 2004).

Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) bulunan kişilerde göz şikayetleri ile sık karşılaşılmakta, ancak olguların çoğunda hafif veya orta şiddette klinik oftalmopati görülmektedir. Az sayıda olguda ise optik nöropati veya kornea perforasyonu neticesinde görme kaybına kadar giden ağır oftalmopati izlenmektedir. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konur. Tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikoları ve orbita görüntüleme yöntemleri ise tanıya yardımcıdır.

Tiroid disfonksiyonu (hipertiroidi ve hipotiroidi) olan hastalarda oftalmopati, ötiroid olanlara göre daha ciddi seyretmektedir. Hastalığın en uygun yönetimi tiroid disfonksiyonu ve oftalmopati bulgularının multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilip tedavi edilmesinden geçmektedir (Stan 2010).

Günümüzde oftalmopati gelişimini engelleyecek bir tedavi yönteminin bulunmaması hastalığın tedavisinde özellikle hafif olgularda semptomatik yaklaşımı gündemde tutmaktadır. Ancak, orta veya ağır TİO olgularında birden fazla tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerekebilir. Bu hastaların yakından takip edilmesi ve tedavilerinin doğru sırayla uygulanması çok önemlidir.

Klinik oftalmopati, tiroid fonksiyon bozukluğu için uygulanabilecek tedavi seçenekleri ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte, bu nedenle endokrinolog ve oftalmolog işbirliğiyle hastanın takip edilmesi gerekmektedir.

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Tirotoksikoz prevalansı kadınlarda %0.5-%0.2 arasında iken bu oran erkeklerin 10 katıdır. Yıllık insidans kadınlarda %0.4 ve erkeklerde %0.1'dir. TİO'de K/E oranı hafif derecedeki oftalmopatiye 9/3, orta derecedeki oftalmopatiye 3/2, ciddi oftalmopatiye 1/4 olarak saptanmıştır (Perros 1993). TİO insidansı, kadınlarda ve erkeklerde 4. ve 6. dekatta artış göstererek bimodal bir dağılım göstermektedir (Kerr 1998).

Graves hastalarının klinik olarak %50'sinde göz bulguları izlenmektedir. Geri kalan %50'lik bölümü ise subklinik olgular oluşturmakta ve bu olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) tetkikleri ve klinik muayene bulguları ile oküler tutulum ortaya çıkarılabilmektedir. Oküler tutulum asimetrik olmakla birlikte genellikle bilateraldir, ancak %15 oranında tek taraflı tutulum da saptanabilmektedir (Forbes 1986).

TİO'nin patogenezinde çevresel ve kalıtsal etkenler rol almaktadır. TİO ile sigara kullanımı arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Graves oftalmopati (GO) izlenmeyen Graves hastalığı olan olgularda sigara içme oranı %1.7 iken, bu oran GO ile birlikteliğinde %7.7 olarak saptanmıştır (Prummel 1993).

Sigaranın immun reaksiyonlardaki tetikleyici rolünün yanı sıra orbita bağ dokusunda da artışa neden olduğu MR bulguları ile gösterilmiştir. İn vitro ortamlarda orbita fibroblastlarında adipogenez ve hyalüronik asit yapımında da artışa neden olduğu gösterilmiştir (Carrasco 2005, Cawood 2007).

Genetik faktörlerin de patogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Otoimmun tiroid hastalığı olan bireylerde %20-60 arasında değişen oranlarda tiroid yönünden pozitif aile hikayesi mevcuttur. Hastalığın tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme oranı %50-60 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran %30 olarak saptanmıştır (Brix 2001).

Graves hastalığı (GH) için duyarlılığa neden olan çeşitli gen lokusları TİO gelişimi açısından da risk oluşturmaktadır. Bunlardan bazıları insan lökosit antijeni (HLA), sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA-4), tiroid stimulan hormon reseptör (TSHR) geni ve daha az yaygın olarak tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve interferon- $\lambda$  (IFN- $\lambda$ ) dır. Uzun yıllar boyunca HLA genotipi birçok hastalığa yatkınlıkta en önemli genetik belirteç olarak kabul edilmiştir. Kafkas toplumunda HLA-DRB1\*03, DRB1\*04 ve DRB1\*07 genotiplerinin GH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, öyle ki bu genotipler TİO için yatkınlık ya da koruyucu etki gösterebilirler (Bednarczuk 2007).

Son zamanlarda, Asya toplumunda 499 Tayvanlı Graves hastasında yapılan 6 klasik HLA lokusu ile ilgili bir çalışma Çin ve diğer Asya toplumlarını inceleyen çalışmalar belirlenen alellerin Kafkasyalılar'ın alellerinden tamamen farklı olduğunu göstermiştir. Asyalıların kendi toplumlarında en önemli gen HLA-DPB1\*05:01 olup bundan başka GH için yatkınlığa neden olan ya da koruyucu 6 tane alel (B\*46:01, DPB\*05:01, DRB\*12:02, DRB1\*16:02, DQB1\*03:02 ve DRB1\*15:01) daha bulunmuştur (Chen 2011).

### **2.1.2. Patofizyoloji**

GO'nun klinik bulguları, retrobulber fibroadipoz dokuda artış ve ekstraoküler kaslarda meydana gelen şişme nedeniyle oluşan, orbita hacim fazlalığının bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır. Orbita dokuları ve kaslar, lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilmekte, glikozaminoglikan (GAG) sentezinde artış ve orbita fibroblastları ile adipositlerde proliferasyon meydana gelmektedir. GAG'lar hidrofilik özelliklerinden dolayı hem bağ dokusundaki hem de kaslardaki ödemin başlıca sorumlusudur.

Orbitanın rijit yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer nedeniyle hücre proliferasyonu, inflamatuvar infiltrasyon ve ödem kaynaklı artmış olan orbita hacmi, intraorbital basınç artışına, ekzoftalmusa, çift görme ve şaşılığa neden olan ekstraoküler kas disfonksiyonlarına ve periorbital ödem, konjonktivada hiperemi ve kemozis gibi yumuşak doku bulgularına yol açmaktadır. Proptozis, görmeyi tehdit edebilir boyutlara ulaşabilen korneal ekspozi ve ülserlere neden olabilir. Artmış kas hacmi, özellikle orbita septumunun sıkı ve proptozisin daha sınırlı olduğu olgularda optik sinir kompresyonuna (DON) neden olabilmektedir. Orbita inflamasyonu ve anatomik değişiklikler, venöz konjesyona neden olabilmekte ve buna bağlı olarak periorbital ödem ve kemozis izlenebilmektedir. Takip süresince ekstraoküler kaslarda ve orbita fibroadipoz bağ dokusunda inflamasyon gerileyip fibrozis oluşmakta ve olgularda şaşılık ortaya çıkmaktadır. Ekstraoküler kaslardaki tutulum genellikle asimetriktir; inferior ve medial kaslar daha sık etkilenir.

GH, uyarıcı otoantikorların tiroid foliküler hücrelerindeki tiroid stimulan hormon reseptörlerine (TSH-R) bağlanmasıyla meydana gelen bir otoimmünite hastalığıdır. Çeşitli TSH-R bağlayıcı otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu proteinler, tiroid hormon sentezini stimüle etmekte ve tiroide hipofiz tarafından uygulanan negatif geri besleme mekanizmasını engellemektedir (Clague 1976).

T-hücre aktivasyonu üzerinde CTLA-4 geninin baskılayıcı etkilerinin öğrenilmesi CTLA-4 mutasyonunun abartılı T-hücre aktivasyonuna neden olarak otoimmünite gelişmesine yol açma olasılığını artırmıştır. TİO'da inflamasyon patogeneğinde T hücreleri tarafından retrobulber dokuların infiltrasyonu önemli bir rol oynadığından, TİO gelişimi ile CTLA-4 geninin mutasyonu ilişkilendirilmiştir (Takahashi 2010).

### 2.1.3. Klinik

**Kapak retraksiyonu:** TİO hastalarının %90'ında alt ve üst kapak retraksiyonu görülmekte olup, en sık klinik bulgudur (Burch 1993). Canlı bakışta (staring) karakteristik lateral çekilme olur ve sabit bakış ile kapakta oluşan dalgalanma (Dalrymple belirtisi) hastaya öfkeli bir görünüm verir. Bu, gözün aşağıya doğru rotasyonunda üst göz kapağının geride kalması (lid lag, Von Graefe belirtisi), yukarı bakışta belirgin kapak hiperfonksiyonu (Kocher işareti) ve uykuda yetersiz kapak kapanması (lagofthalmus) ile ilişkilidir. Palpebral fissür, pupil ışık refleksinden kapak kenarına kadar (marjin-refleks mesafesi) milimetre cinsinden ölçülür. Eğer kapak kenarı sklera açığa çıkacak şekilde limbusun hemen üzerinde veya daha yukarıda ise, üst kapak retraksiyonu mevcuttur. Levator kasındaki fibrozis, inferior rektus fibrozisine sekonder superior rektus fibrozisi, levator-superior rektus kompleksinin aşırı aktivitesi veya Müller kasının aşırı aktivitesi sonucu üst kapak, inferior rektus kasındaki fibrozis sonucu alt kapak retraksiyonu görülmektedir.

**Proptozis:** TİO'nin en sık görülen ikinci bulgusudur. Orbitadaki yağ ve kas dokunun genişlemesinden kaynaklanır. Proptozis asimetrik olabilir ve ekzoftalmometre ile ölçülür, fotoğraflar ve bazen orbital görüntüleme yöntemleri ile belgelenebilir. Alt kapak genellikle limbus hizasındadır. Sklera altta görünür olduğunda alt kapak retraksiyonu mevcuttur ve genellikle artan proptozis ile ilişkilidir. Normal ekzoftalmik değerler yaş, ırk ve cinsiyete göre farklılık gösterse de 20 mm'den fazla bir değer veya iki göz arasında 2 mm'den fazla fark olması oftalmik tutulumu göstermektedir. Bir çalışmada üst sınır beyaz erkeklerde 21.7 mm, siyah erkeklerde 24.7 mm, beyaz kadınlarda 20.1 mm, siyah kadınlarda 23 mm olarak bulunmuştur (Migliori 1984).

**Ekstaoküler kas tutulumu:** Ekstraoküler kasların TİO'de %25 oranında tutulduğu gösterilmiştir. Göz hareketleri ile olan ağrı ve kas insersiyö bölgelerinde konjonktival hiperemi olarak kendini gösterir. TİO'de aktif dönemde kas hareketlerinde kısıtlılık olarak görülmekte ancak tam olarak nedeni açıklanamasa da inaktif dönemde de hyalüronik asit ve kollajen depolanmasına bağlı olarak kas tutulumu olmaktadır (Kendler 1993, Dolman

2012). En sık tutulan kas inferior rektus kası olup onu medial rektus kası takip eder (Feldon 1982).

**Optik sinir tutulumu:** TİO'de %5-7 oranında görülür. Tedavi verilmediği zaman körlükle sonuçlanabilmektedir (Neigel 1988). Orbita kemik yapı içinde şişmiş ekstraoküler kasların orbita apeksinde optik sinir ve onun vasküler komponentlerine direk bası sonucu aksoplazmik akım etkilenmektedir. Orbita yağ dokusunun genişlemesi de benzer yolla optik siniri olumsuz etkilemektedir (Kazim 2000). Propitoz, erken dönemde retrobulber basıncın azalmasında rahatlatıcıdır. Proptozisin engellendiği ekstraoküler kasların ve orbita septumunun kısıtlayıcı durumlarında ise retrobulber basınç artmaktadır (Nugent 1990). Sıklıkla bilateral olup, tek taraflı olma oranı %22-31 arasındadır (Neigel 1988). Optik nöropatinin erken teşhisinde anormal görsel uyarılmış potansiyel en duyarlı göstergedir. İleri yaş, erkek cinsiyet ve diyabet varlığı DON için predispozan faktörlerdir. Genellikle renkli görmede bozulma ve santral görmede azalma olur (McKeag 2007). Aferent pupil defekti optik nöropati için spesifiktir, ancak bilateral tutulum nedeniyle hastaların %50'sinde tespit edilemeyebilir. Aynı şekilde, disk ödemi mevcut olduğunda spesifik bir bulgu olmakla birlikte DON'de %40 oranında izlenmez (McKeag 2007, Neigel 1988).

**Göz içi basıncının yükselmesi:** Tiroid oftalmopatisi olan hastalarda normal popülasyona göre göz içi basıncının anlamlı olarak yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur (Cheng 1967). GAG'lerin trabeküler sistem ve sonrasındaki dışa akım yollarında birikip aköz dışa akımı engelleyerek GİB'de artışa sebep olduğu düşünülmüştür (Smith 1993). Tiroid patolojisi tedavi edilen hastalarda görülen GİB düşüşü de tiroid hastalığının GİB üzerine olan etkisini göstermektedir (Smith 1992).

#### **2.1.4. Sınıflama**

Çeşitli sınıflandırma sistemleri TİO'nun klinik bulgularının ciddiyetini derecelendirmede kullanıldı. Bulguların değerlendirildiği ilk sınıflama Dr. Werner'in NOSPECS sınıflamasıdır (Werner 1969), ( Tablo 2. 1).

**Tablo 2. 1.** NOSPECS Sınıflaması

0: Semptom veya bulgu yok
1: Kapak retraksiyonu
2: Yumuşak doku tutulumu (a: minimal, b: orta, c:belirgin)
3:Proptozis (a: minimal, b: orta, c:belirgin)
4: Ekstraoküler kas tutulumu (a: uç bakışta kısıtlılık, b: belirgin restriksiyon, c:glob fiksasyonu)
5:Korneal tutulum (a: punktat boyanma, b:ülserasyon, c: bulanıklık, nekroz,perforasyon)
6: Görme kaybı (optik nöropatiye bağlı) a: GK: 0.63-0.5, b: GK: 0.4-0.1, c: GK: 0.1-p(-)

TİO akut inflamatuvar evreden sonra kronik fibrotik faza geçmektedir. Aktif dönemde asıl patoloji inflamasyon olduğundan immunsupresif tedavilere yanıt alınırken inaktif dönemde yanıt alınmadığı için hastalığın hangi evrede olduğunun bilinmesi önemlidir.

Mourits ve arkadaşları 'Klinik Aktivite Skoru' (KAS) sistemini ortaya atmışlardır (Mourits 1989, Wiersinga 2006). Orjinal skorlama sisteminde 10 kriter varken, daha sonra bu sayı 7'ye düşürülmüştür (Feldon 1993, Mourits 1997). Puanlama sisteminde her kritere 1 puan verilmektedir. KAS 3'den büyük olgular aktif kabul edilmektedir (Tablo 2. 2).

**Tablo 2. 2.** Klinik Aktivite Skoru Kriterleri

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Göz hareketleri ile ağrı
3. Göz kapağında hiperemi
4. Konjonktivada hiperemi
5. Kemozis
6. Karinkül ödemi
7. Göz kapağı ödemi

“European Group on Graves Ophthalmopathy” (EUGOGO) çalışma grubu 2003 yılında, tiroid oftalmopati hastalarının tedavi planlanmasındaki karışıklıkları gidermek amacıyla oftalmopatinin ciddiyet derecesine göre hafif, orta-ciddi ve çok ciddi olmak üzere üç gruba ayırdığı bir sınıflandırma yayınlamışlardır (Prummel 2003), (Tablo 2. 3).

**Tablo 2. 3.** EUGOGO GO Ciddiyet Sınıflandırması

1. Görmeyi tehdit eden GO: Tiroide bağlı optik sinir tutulumu ve/veya ciddi kornea tutulumu
2. Orta-ciddi GO: $\geq 2$ mm kapak retraksiyonu, orta veya ileri düzeyde yumuşak doku tutulumu, diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerine göre ekzoftalmusun 3 mm ve üzerinde olması, orta düzeyde kornea tutulumu olması
3. Hafif GO: $< 2$ mm kapak retraksiyonu, hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu, ara ara olan diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal protrüzyon değerlerine göre ekzoftalmusun 3 mm'den az olması, lubrikanlarla düzelen kornea tutulumu

### 2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri

TİO klinik bulgular dikkatli incelendiğinde çoğu hastaya tanı koyulabildiğinden radyolojik görüntüleme her hasta için gerekli değildir. Ultrason genişlemiş kasları göstermede yardımcıdır ancak orbital apeksteki değişiklikleri göstermede yetersiz kalmaktadır.

BT ekstraoküler kaslar, orbital yağ dokusu, lakrimal bez, kemik, sinüzoidal boşluklar ve optik sinir gibi yapıları değerlendirmede kullanılabilir en iyi yöntemlerdendir (Regensburg 2011). Orbita yağ hacim artışı, lakrimal bezde büyüme, tendon tutulumu olmadan ekstraoküler kaslarda genişleme, orbita apeksinde optik sinir kompresyonu BT ile tespit edilmektedir (Char 1982). Bir çalışmada BT, TİO hastalarının %85'inde ekstraoküler kaslardaki tutulumu göstermiştir (Enzmann 1979).

MR, TİO hastalarında yumuşak doku tutulumunu göstermede daha iyi olup optik sinir ve ekstraoküler kasların ayrıntılı görüntülenmesinde kullanılmaktadır (Goncalves 2012).

### 2.1.6. Tedavi

TİO tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren ve endokrinoloji, oftalmoloji, radyoloji, ve nükleer tıp uzmanlarının katılımı ile olan bir süreçtir.

TİO olgularının çoğunda hastalık hafif seyirli olup, semptomatik tedavi vermek yeterlidir. Ancak orta ve ağır TİO hastalarında tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerekmektedir. Hastalığın aktif aşamasında mümkün olduğunca tedaviye erken başlanmalıdır. Şiddetli oküler tutulumu olan TİO hastaları aktif dönemde kortikosteroid ve orbital radyoterapi gibi tedavilerden çok fayda görürler. Cerrahi tedavi kronik fazda endikedir ve belirli bir sırayı

takip etmelidir. Dekompresyon cerrahisi ardından gerekirse şaşılık cerrahisi, en son olarak da kapak cerrahisi uygulanmalıdır.

Hipertiroidizm, TİO'de orbita tutulumunu şiddetlendirmekte, bu nedenle ötroidizmin hızlıca sağlanması ve devam ettirilmesi TİO tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Tiroid fonksiyonunun düzenlenmesinde medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi ile orbita inflamasyonunda şiddetlenme olabilmekte (Wall 1990, Prummel 2000), bu nedenle bazı tedavi protokollerinde radyoaktif iyot tedavisi süresince kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Tiroidektomi uygulanan olgularda antijenik uyarının ortadan kalkacağı ve bu sayede göz tutulumu şiddetinin azalacağı düşünülmektedir (Bartalena 1989).

Sigaranın birçok çalışmada TİO ile yakından ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Pfeilschifter 1996, Eckstein 2003). Hastalık şiddeti ile günlük içilen sigara miktarı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Sigarayı bırakanlarda TİO bulguları hafiflemektedir (Pfeilschifter 1996). Bu nedenle, hastalar sigara kullanımının riskleri konusunda uyarılmalı ve sigara bırakılması yönünde desteklenmelidir.

#### **2.1.6.1. Hafif Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi**

Kortikosteroid ve orbital radyoterapi (OR) hafif TİO'de etkin tedaviler olmakla birlikte riskleri faydalarından çok olduğu için her hastaya uygulanmamaktadır. TİO kendini sınırlayıcı olduğu için hastaların büyük bir kısmında yakın takip ve suni gözyaşı yeterli olmaktadır (Prummel 2004, Mourits 2000).

Yine de, hafif TİO olgularında dahi yaşam kalitesinde belirgin bir düşme olur ve bu olguların önemli bir bölümünde (%15-20) TİO bulguları ilerleyebilir (Eckstein A. 2011). Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma selenyum (sodyum selenit, 100 mg, günde iki 25 kez) ile 6 aylık tedavinin yaşam kalitesinin iyileşmesinde ve göz bulgularının düzelmesinde etkili olduğunu, hatta daha düşük oranlarda TİO progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Marcocci 2011). Selenyumun yararlı etkisi tedavi kesildikten sonra altı ay daha devam etmiştir. Ancak, çalışma selenyum eksikliğinin olduğu bir bölgede yürütülmüş, bu nedenle selenyumun yeterli olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda yararlı olup olmayacağı kesin değildir.

### 2.1.6.2. Orta-Ağır Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi

Orta-ciddi TO olgularında tedavi yaklaşımı göz hastalığının aktif ya da inaktif fazda olmasına göre farklılık gösterir. Aktif hastalık ( $KAS \geq 3$ ) olan hastalarda tıbbi tedavi (antiinflamatuvar/immünsüpresif) önerilmelidir. Tersine, rehabilite edici cerrahi inaktif TİO hastalarında düşünülmemelidir.

**Kortikosteroid tedavi:** Kortikosteroidlerin TİO'de oral, lokal (retrobulber, subkonjonktival) veya intravenöz kullanım alanları vardır. Oral steroidler ile tedaviye yüksek dozlarla (60-100 mg/gün prednizon) başlanır, 2 veya 3 hafta boyunca devam edilir. Daha sonra doz yavaş yavaş azaltılır ve 4-5 ay sonra tedavi sonlandırılır. Oral steroidlerin tedaviye yanıt oranı %56 olarak bulunmuştur (Kahaly 2010). Oral tedavi, yumuşak doku şişliği, ekstraoküler kas genişlemesi gibi inflamatuvar bulgulara etkili iken, proptozis üzerindeki etkisi sınırlıdır. Steroidler azaltılırken ya da kesildikten sonra TİO bulgularında alevlenme olabilir. Yüksek doz oral steroid kullanımına bağlı ciddi yan etkiler (kilo alımı, hipertansiyon, diyabet vb.) görülebilir. Üç aydan uzun bir tedavi planlandığında, hastaya mutlaka anti-osteoporotik tedavi başlanmalıdır (Grossman 2010). Hastalar steroid dozunun azaltılması ya da kesilmesi esnasında oluşabilecek adrenal yetmezlik riski hakkında da bilgilendirilmelidir. Ayrıca, tedavinin son döneminde olan büyük bir travma, cerrahi ya da enfeksiyon durumunda kullanılan steroid dozu artırılmalıdır.

Retrobulber veya subkonjonktival steroid tedavisinin oral tedaviye göre etkinliği daha azdır (Marcocci 1987).

Intravenöz (iv) pulse tedavinin, kümülatif metilprednizolon dozunun 4.2 ile 12 g arasında değiştiği birçok randomize klinik çalışmada oral steroid tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Marcocci 2001, Machia 2001, Kahaly 2005, Aktaran 2007, Stiebel-Kalish 2009). İv tedaviye yanıt oranı % 79 olarak bulunmuştur (Kahaly 2010). Steroid yavaş olarak (60-90 dk.da) infüze edilmeli, tedavi sırasında nabız ve kardiyak ritm monitorize edilmelidir. İv steroid tedavisi çeşitli algoritmalarda uygulanmış, ancak kanıta dayalı bir tedavi rejimi henüz gösterilememiştir. Ancak, yaygın olarak kullanılan bir rejim 12 hafta metilprednizolon infüzyonundan (6 hafta boyunca haftada bir defa 0.5 g, ardından 6 hafta boyunca haftada bir defa 0.25 g) oluşmaktadır (Kahaly 2005). DON mevcut olmadığı takdirde tedavi seansları üst üste verilmemeli ve kümülatif doz 8 g'ı geçmemelidir. İv steroid tedavisi oral steroid tedavisinden daha iyi tolere edilmektedir, ancak kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlar ve akut karaciğer yetmezliği ile ilgili

ölüm dahil çok ciddi tedavi yan etkileri bildirilmiştir (Weissel 2000, Owecki 2006, Lendorf 2009). İv steroid ile ilgili bildirilen en sık yan etki genellikle asemptomatik olan karaciğer enzim yüksekliği olup, bu muhtemelen steroidlerin hepatositler üzerinde doğrudan doz bağımlı toksik etkisi ile ilgilidir (Marino 2005). Belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu (normalden 4 kat daha fazla karaciğer enzimleri), ciddi kardiyovasküler problemleri ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabeti olan hastalarda iv steroidler verilmemelidir. Ancak, başka bir tedavi seçeneği olmadığında, düşük doz steroid (haftada 250 mg pulse) verilebilir, bu şekilde yan etki sıklığı azaltılmış olur (Erstad 1989). Hastalar yan etkiler açısından dikkatle takip ve monitorize edilmelidir. Karaciğer enzimleri tedavi sırasında her iki haftada bir ölçülmelidir. Her pulse tedavi öncesinde hastalara EKG yapılmalıdır.

**Orbital Radyoterapi (OR):** İyonize radyasyon çift zincirli DNA kırıklarına yol açarak hücre ölümüne neden olur (Grudzenski 2010). Radyoterapi sonrasında fibroblast gen onarımı ile ilgili bir çalışmada tek bir hücre için ortalama letal dozun 5 Gy olduğunu gösterilmiştir (Grudzenski 2010). Lenfositler ise daha radyosensitiftir. Bu nedenle, radyoterapinin apoptozu indükleyerek veya lenfositler, makrofajlar ve orbita fibroblastlarının işlevlerini bozarak tedavide etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca radyoterapi, inflamatuvar ağrı ve ödem ile ilişkili olan nitrik oksit yoluna da müdahale ederek genel inflamasyonu baskılamaktadır (Montero 2008). Tedaviye yanıt %60 olarak tespit edilmiştir (Bartalena 2000). Tedavinin asıl faydası bozulmuş göz hareketleri üzerindedir. Randomize klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %44'ünün tedaviye olumlu yanıt verdiği rapor edilmiştir (Kahaly 2010). En sık kullanılan OR protokolü, 20 Gy kümülatif dozun 10 güne bölünerek 2 hafta içerisinde verilmesi şeklindedir. Daha düşük dozların (10 Gy) da eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmalarda, OR'nin oral steroid kadar etkili olduğu ve oral steroid ile kombine tedavisinin her iki tedavinin tek başına olduğundan daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Prummel 1993). Ancak OR ile iv steroid arasında benzer bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (Bartalena 1983).

OR, iyi tolere edilir ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Katarakt olası bir komplikasyonudur, ancak kümülatif dozun bölünmesi bu riski azaltır. Radyasyon retinopatisi son derece nadir görülmektedir. OR, 35 yaş altındaki hastalarda uzun dönemde kanser riski nedeniyle, hipertansiyon veya diyabetik retinopatisi olan hastalarda ise önceden var olan retina hasarının kötüleşmesi olasılığı nedeniyle kullanılmamalıdır (Wakelkamp 2004).

**Cerrahi yöntemler:** Orbita dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, kaş ve kapak cerrahileridir. Orbital dekompresyon cerrahisi için hastalığın 6 ay süre ile inaktif olması gerekmektedir. Aktif hastalığı devam eden hastalarda ise steroid tedaviye cevapsız veya tolere edemeyen hastalar ile, beklemekle görme fonksiyonunun zarar göreceği hastalara dekompresyon cerrahisi uygulanabilmektedir (Bartalena 2008). Orbital dekompresyon cerrahi tekniklerinin birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir (Rose 2003, McCormick 2004, Carrasco 2005). Diplopi ve kapak fonksiyonlarının düzeltilmesi ekstraoküler kas ve kapak cerrahileri ile mümkündür. İnaktif dönemde yapılan cerrahilerden en iyi sonuçlar alınmaktadır. Oftalmopatinin uzun süredir devam etmesi rehabilitasyon cerrahisi için kontrendikasyon oluşturmamaktadır (Baldeschi 2006).

### **2.1.6.3. Görmeyi Tehdit Eden Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi**

Tiroid oftalmopati, görmeyi tehdit ettiği zaman çok ciddi olarak tanımlanır (Bartalena 2008). Bu kategori DON veya ciddi kornea tutulumu olan hastaları içerir. Bu hastaların hemen tanınması önemlidir, çünkü hastalara acil müdahale gerekmektedir. Bir veya her iki gözde renkli görmede bozulma, açıklanamayan görme kaybı, belirgin korneal opasite ve papilödem varlığı hastada TİO'nin görmeyi tehdit eden bir formu olduğunu gösterebilir.

DON'si olan hastalarda ilk tedavi yüksek doz steroid olmalıdır (Bartalena 2008). Bu konuda kabul görmüş bir tedavi protokolü mevcut değildir. Yaygın olarak kullanılan rejim ardışık 3 gün boyunca İV 1g/gün metilprednizolon verilmesidir. Tedaviye iyi yanıt alınırsa, steroid (intravenöz ya da oral) ile tedaviye devam edilebilir. Yanıt alınmazsa ya da yetersiz olursa veya steroide bağlı ciddi yan etkileri ortaya çıkarsa, acilen orbita dekompresyonu yapılmalıdır (Hart 2005). Randomize kontrollü bir çalışmada, orbita dekompresyonunun ilk tedavi olarak uygulanmasının İV steroid tedavisinden daha faydalı olmadığı gibi, sonrasında steroide olan ihtiyacı da azaltmadığı rapor edilmiştir (Wakelkamp 2005).

Ciddi proptozis ve lagoftalmusu olan hastalarda, topikal lubrikanların sık kullanılması tavsiye edilir, ancak bu tedavi her zaman korneal ülserasyon, incelme ve perforasyonu önlemek için yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda, blefarorafı veya tarsorafı kornea iyileşmesini sağlamak için kullanılabilir (Akamizu 2000). Bu önlemlerin etkisiz kaldığı durumlarda orbita dekompresyonu gerekli olabilir (Baldeschi 2010).

## 2.2. Optik Sinir Başı

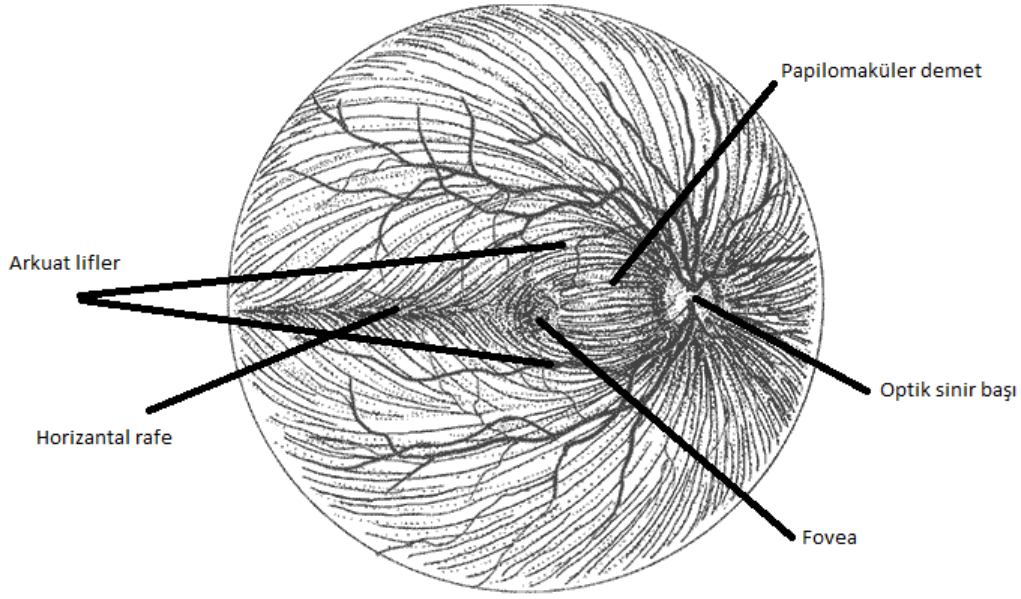
Retina gangliyon hücre aksonları retinanın iç tabakalarından geçip optik sinir başında bir araya gelerek gözü terk ederler ve optik sinirin orbita iç kısmını oluştururlar. Optik sinir başı özellikle glokom hastalarında aksonal hasarın görüldüğü asıl bölümdür. Bu bölgede aksonlar 90 derece açı yaparak orbita içi optik siniri oluştururlar. Aksonlar lamina kribrosadan sonra miyelinli hal alırlar ve bu sayede göz içi basıncından daha az etkilenirler.

Optik sinir başı, gangliyon hücre aksonlarının skleral kanaldan çıkış açıklığını oluşturan noktasıdır. Optik diskin dikey çapı 0.95 mm ile 2.9 mm (ortalama 1.85-1.95 mm) arasında olup yatay çapı ise 0.9 mm ile 2.6 mm (ortalama 1.70-1.80 mm) arasındadır (Bengtsson 1976). Optik sinir başına düşen akson sayısı 777 bin ile 1 milyon 679 bin arasında değişmektedir (Jonas 1988, Jonas 1992). Sağlıklı gözde nöral rim kalınlığı en genişten en dar olacak şekilde şöyle sıralanır: inferior, superior, nazal ve temporal kadran. Fokal incelme, çentiklenme ve hemoraji izlenmez.

### 2.2.1. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Retina sinir lifi tabakası 1.2 milyon civarında gangliyon hücresi aksonları, astrositler ve Müller hücre çıkıntılarında oluşmaktadır. Kalınlığı periferden optik diske doğru artış gösterir. Arka kutupta, peripapiller alanda ve özellikle optik diskin vertikal kutuplarında, ancak belli kalınlığa ulaştığında görünür hale gelir. RSLT, optik diskin inferior ve superiorunda en kalın, nazal ve temporalde ise en incedir. Yaşla beraber görünürlüğü azalır. Üst ve alt temporal yarıdan gelen sinir lifleri maküla çevresinden dolaşarak optik diske ulaşır. Bu lifler yatay meridyende birleşmez ve basamak oluşturur. Nazalden gelen lifler ise radyal olarak optik sinire girer. Maküladan gelen lifler yatay olarak makülopapiller demeti oluşturur. Nazal ve temporal sinir lifleri foveadan temporal periferik retinaya uzanan horizontal rafe hattında birbirleriyle temas halindedir (Şekil 2. 1).

RSLT oftalmoskopi, kırmızıdan yoksun fotoğraflama, OKT ve tarayıcı lazer polarimetre gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir. Kırmızıdan yoksun geniş açılı fundus fotoğrafında, retinal refle içerisinde parlak çizgilenmeler olarak görülür.



Şekil 2. 1. Retina sinir lifi.

### 2.2.2. Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları

Optik sinir hasarı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu glokom hastalarında yapılmakta olup hasar mekanizmasının açığa çıkarılmasında önemli olmuştur. Glokom hastalarında özellikle optik diskin vertikal kutuplarında hasar daha çok izlenmektedir. Retina gangliyon hücre kaybı nekrozdan ziyade apoptozis ile gerçekleşir. Bu hasardan birçok faktör etkili olmakla birlikte mekanizmalar kesin değildir. Muhtemelen lamina kribroza düzeyinde optik sinir başındaki retina sinir liflerine direkt mekanik etki ve optik siniri besleyen damarlara kısmen basıya bağlı olarak iskemi etkili olmaktadır.

#### 2.2.2.1. Optik Sinirin Hasarında Mekanik Faktörler

Lamina kribrosa tabakası basınç artışı nedeniyle arkaya doğru rotasyon yapmakta, porların hizası değişmekte, bunun sonucu olarak gerek aksonlar üzerine direkt bası gerekse de aksoplazmik taşımanın bozulması sonucu akson hasarı görülmektedir (Quigley 1981). Retrograd aksoplazmik taşıma retina gangliyon hücre gövdelerine nörofilik faktörlerin taşınması için gereklidir. Bu yolun etkilenmesi de gangliyon hücre hasarını tetiklemektedir (Cui 1998).

Lamina kribrosanın en ince olduğu yer akson hasarının en fazla görüldüğü yerdir. Bunda ince olan laminanın göz içi basınç artışına daha dayanıksız olması ve daha kolay

rotasyona maruz kalması etkilidir. Tüm bunlara rağmen mekanik teori akson hasarı ve aksoplazmik taşımanın kesintiye uğramasını tek başına açıklayamamaktadır.

#### **2.2.2.2. Optik Sinir Hasarında Vasküler Faktörler**

Optik sinir başının kanlanmasına etki eden sistemik faktörlerin sinir hasarı üzerine de etkileri olmaktadır. Optik sinir başının daha az kanlanmasının sonucu sinir hasarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sistemik kan basıncı ile göz içi basınç arasındaki fark olan perfüzyon basıncının düşük olması optik sinir hasarının daha fazla olmasına yol açmaktadır (Kerr 1998).

Kan basıncında gün içinde meydana gelen fluktuasyonlar da sinir hasarına katkıda bulunmaktadır. Hemodinamik şok, noktürnal hipotansiyon gibi durumlarda optik sinir başında kanlanmanın azaldığı gösterilmektedir. Raynaud hastalığı gibi vasküler vazospazm görülen hastalıklarda da optik sinir başı kanlanması etkilenmektedir (Broadway 1998, Drance 1973).

#### **2.2.2.3. Optik Sinir Hasarında Hücresel Faktörler**

Astrositler, gangliyon hücreleri ile yakın ilişkisi olan yapılardır. Skleral kanal içinde astrositler laminer yolaklar oluşturup aksonları kollajen yapılardan ayırırlar. Adezyon molekülleri ve bazal membran depozitleri arasında optik sinir başının yapısal bütünlüğüne destek olurlar. Astrositler, aksonların birbiriyle olan bağlantısı ve hücre dışı iyon konsantrasyonunun devamını sağlar. Bu nedenle gangliyon hücre hayatının devamı için astrositler gereklidir (Ogden 1978, Trivino 1996).

Astrositler mekanik kuvvetlere karşı hassastırlar ve dış ortam stres faktörleri fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Astrositler, nitrik oksit sentaz enzimi içermekte olup glokom gibi bazı hastalıklarda enzim aktivitesinde artış olmakta ve nörotoksik etkili nitrik oksit oluşmaktadır (Neufel 1997). Glutamat artışının da akson hasarını tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Dreyer 1996).

### **2.3. Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi**

#### **2.3.1. Tarayıcı Lazer Polarimetri**

Tarayıcı lazer polarimetri retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Polarize ışın sinir lifi tabakasından geçtiğinde aksonların birefrenjans (sarı-yeşil çift kırınım) özelliğinden dolayı faz kaymasına uğrar. Bu faz kayması veya diğer bir

deyimle gecikme sinir lifi tabakasının kalınlığı ile doğrusal bir bağlantı gösterir. Normal veri tabanının cihaza ilave edilerek geliştirilen analiz yazılımına GDx ismi verilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ön segment birefrenjansının sabit olarak değil de kişiye özel olarak dengelenmesiyle GDx'in normal ile glokomu ayırma kabiliyetinin arttığı bildirilmiştir (Schulze 2015, Farsad 2015). Bu ölçüm tekniğini kullanan NFA cihazı ile küçük pupilladan (>2 mm), 0.7saniyelik bir sürede görüntü alınır. NFA cihazında 780 nm polarize lazer ışını kullanılmaktadır. Bu nedenle hastayı rahatsız etmez ve pupillanın genişletilmesini gerektirmez. Tekrarlanabilirliği piksel başına 5-8 µ düzeyindedir.

Sinir lifi katının değerlendirilmesinde kullanılan tarayıcı lazer polarimetri ve optik koherens tomografinin tekrarlanabilirliğinin ve çözünürlüğünün yüksek olduğu, sinir lifi kalınlığının histolojik ölçümleri ile iyi korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Airaksinen 1994, Nakla 1999). Her ikisinin ortak avantajları, ölçümler için referans planına gereksinim duymamaları ve gözün optik çözünürlüğünden ve büyütmesinden etkilenmemeleridir. Ancak tarayıcı lazer polarimetrinin retardasyon ölçümleri gözün kornea, lens, peripapiller atrofi ve koryoretinal skar gibi polarizan yapılarından etkilenebilir. Klinik çalışmalarda duyarlılık ve özgünlükleri değişkendir (Üstündağ 2004).

### **2.3.2. Retina Tomografisi**

Retina tomografisi, arka segmentin üç boyutlu görüntülerinin elde edilmesinde ve analizinde kullanılan yeni bir teknolojidir ve özellikle optik sinir başının üç boyutlu görüntüsünün elde edilmesinde kullanılmaktadır. Elde edilen bilgilerin bilgisayar ortamında analizi ile optik sinir başı ve çukurluğun alanı, dikey ve yatay çukurluk/disk oranı, rim yüzey alanı, çukurluk/disk yüzey oranı, rim hacmi, ortalama ve en fazla çukurluk derinliği ve çukurluğun üç boyutlu görünümü hakkında fikir edinilebilmektedir (Zangwill 1997, Burk 2000).

Retina tomografisi bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopdur. Konfokal oftalmoskopide, 670 nm dalga boyunda diyot lazer tarayıcı yardımı ile retinadan çok sayıda optik kesit alınmakta ve uygun yazılım kullanılarak üç boyutlu bir görüntü oluşturulmaktadır. Retina yüzeyinin topografisi bugün için tarayıcı lazer oftalmoskopi prensibini kullanan Heidelberg Retina Tomografisi ve Tarayıcı Lazer Tomografi gibi cihazlarla yapılabilmektedir.

En önemli parametreler, yatay ve dikey çukurluk/disk oranı ile çukurluk/disk yüzey alanı oranıdır. Kullanılmakta olan veri tabanı normalin üst sınırı ile patolojinin alt sınırı arasında örtüşmektedir. Dolayısıyla yapılan bir ölçüm sınırda ise yorum güçleşmektedir. Bununla beraber belirli zaman aralıklarında tekrarlanan ölçümler özellikle çukurluğun büyüklüğünün artıp artmaması açısından çok değerlidir. Retina tomografisi basit bir yöntemdir, az zaman alır ve pupillanın genişletilmesini gerektirmez (Zangwill 1997).

Bu alanda son dönemde geliştirilen Heidelberg Retina Tomografisi (HRT II) tüm dikkatleri üzerine çekmiştir. HRT II'nin en önemli özellikleri derinlik ve görüntü çözünürlüğünün artmış olmasıdır. Bu yöntemde aynı zamanda disk kenarının işaretlenmesi için bazı kolaylıklar getirilmiştir. Bir diğer özellik ise yazılım olarak Moorfields regresyon analizinin geliştirilmesi olmuştur. Moorfields regresyon analizinde, optik disk 6 eşit sektöre ayrılmakta ve gerek sektörel ve gerekse global olarak disk ve rim ile ilgili veriler normal veri tabanı ile kıyaslanmakta ve hem bar grafik hem de sembollerle 'normal', 'sınırda' ve 'glokomlu' olarak değerlendirilmektedir. HRT II'nin en önemli özelliklerinden biri de takipte kullanılabilmesidir.

### **2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)**

OKT tekniği dokulardan yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. Yeni geliştirilen sistemlerde aksiyal çözünürlük 5-7  $\mu$  gibi oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle OKT girişimsel olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır.

OKT dokulardan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Göze temas etmeden ölçüm yapabilmesi, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır (Özdemir 2009). OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır. Oftalmoloji alanında retinanın kesitsel görüntülemesinin yanı sıra optik sinir incelemesi, retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ve ön segment görüntülemesi için de kullanılmaktadır.

OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın genliklerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A-

mod tarama olarak gösterilir. OKT ile örnek boyunca tarama yapılarak birçok A mod tarama elde edilir ve sinyal genlikleri gri veya renkli skalalarla gösterilebilir.

İlk geliştirilen time-domain OKT sistemlerinde saniyede 400 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 8-10  $\mu$  aksiyal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir. 2006 yılında spektral-domain (Fourier-domain) OKT sistemleri klinik kullanıma girmiştir. Spektral Domain (SD) OKT sistemleri ile saniyede 20000–52000 A-tarama yapılabilmekte ve dokuda 5-7  $\mu$  aksiyel çözünürlüğe ulaşılabilmektedir (Adhi 2013).

Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve RPE ışıkta saçılmaya yol açmakta ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir (Wu 2011). 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır (Ikuno 2010, Keane 2011). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir (Wu 2011).

Spaide ve ark. 2008 yılında spektral OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren EDİ (Enhanced Depth Imaging) OKT adını verdikleri yeni bir teknik tanımlamışlardır (Spaide 2008). Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera-koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır. Spectralis OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisine EDİ eklenmiş olup bu modda cihaz görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir (Wong 2011). Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif RPE'nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır.

Literatürde Spectralis OKT cihazına benzer şekilde diğer spektral OKT cihazları ile koroid kalınlığı ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar da yer almaktadır. Branchini ve ark.'nın çalışmasında Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ve RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA) cihazları ile yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin uyumlu olduğu ve cihazlar arasında tekrarlanabilirliğinin olduğu gösterilmiştir (Branchini 2012). Ayrıca yapılan çalışmalarda EDİ OKT tekniği ile farklı gözlemciler tarafından yapılan ve aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin uyumlu olduğu yani tekniğin tekrarlanabilir özellikte olduğu görülmektedir (Spaide 2008, Chhablani 2012, Manjunath 2010).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Nisan 2015-Ekim 2016 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında prospektif olarak yürütüldü. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda onay alındı. Hastalar ve sağlıklı gönüllüler aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya üniversitemiz dahiliye endokrinoloji bölümünden otoimmün tiroid hastalığı tanısı konup oftalmopati açısından polikliniğimize yönlendirilen 44 hasta ve kontrol grubu olarak 35 sağlıklı birey dahil edildi. Kontrol grubu, refraksiyon hariç herhangi bir oftalmolojik hastalığı olmayan tashihli veya tashihsiz görme düzeyi tam olan, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından hasta gruplar ile benzer olan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Her iki grupta da; önemli düzeyde görme kaybı olan, refraksiyon değeri +2.00-3.00 D arasında olmayan hastalar, glokom, ambliyopi gibi retina sinir lifi tabakası üzerinde etkisi olan hastalıkları olan olgular, steroid veya radyoaktif iyot tedavisi almış hastalar, radyoterapi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen olguların fundus muayeneleri doğaldı.

Tüm olguların ayrıntılı tıbbi hikayesi sorgulandı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment muayenesi, göz içi basıncı ölçümü, aksiyel uzunluk, dilate fundus muayenesini içeren oftalmolojik muayenesi yapıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Hertel ekzoftalmometre ile proptozis derecesine bakıldı. Bunun için oturur pozisyondaki hasta ile aynı pozisyonda olacak şekilde tam karşısına oturuldu. Hertel ekzoftalmometresinin köşeleri hastanın temporal orbital rimlerine gelecek şekilde yerleştirildi. Hastanın sağ gözü muayene edilirken muayene eden hekimin sol gözüne bakması söylendi. Ekzoftalmometre üzerinde kornea tepe noktasına gelen çizgi belirlenerek milimetre cinsinden proptozis derecesi belirlendi. Tiroid ilişkili oftalmopati sınıflaması NONSPECS skorlaması ile yapıldı.

Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile tüm olguların RSLT ölçümleri yapıldı. Çalışmada sağ gözlerden elde edilen veriler kullanıldı. Tüm OKT ölçümleri aynı teknisyen tarafından yapıldı.

### 3.1. Sonuçların İstatistiksel olarak değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi, elektronik ortamda SPSS paket programı (SPSS for Windows, version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin zetlenmesinde Frekans (Sayı), Yüzde (%), Aritmetik Ortalama±Standart Sapma kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımının karşılaştırılması Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile yapıldı. Verilerin hasta-kontrol grupları yönünden karşılaştırılmasında Tek-Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve bu testin ikincil testi olarak Tukey-HSD testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde,  $p<0.05$  olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya endokrinoloji bölümü tarafından otoimmün tiroid hastalığı tanısı konmuş ve oftalmopati açısından polikliniğimize konsülte edilen 44 hastanın 44 sağ gözü ve 35 sağlıklı gönüllünün 35 sağ gözü dahil edildi. 44 otoimmün tiroid hastasının 9'unda tiroid ilişkili oftalmopati mevcuttu. Yaş ortalaması oftalmopatisi olmayan otoimmün tiroid hastaları (OTH), TİO ve kontrol grubu için sırasıyla  $40.51 \pm 10.4$  yıl,  $38.56 \pm 10.9$  yıl,  $34.54 \pm 12.6$  yıl olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

OTH grubunun 30'u kadın (%85.7), 5'i erkek (%14.3), TİO grubunun 7'si kadın (%77.8), 2'si erkek (%22.2), kontrol grubunun 25'i kadın (%71.4), 10'u erkek (%28.6) idi. Üç grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Grupların demografik ve oküler özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 4. 1.** Olguların demografik ve oküler özellikleri

	OTH	TİO	Kontrol	P değeri
Olgu sayısı	35	9	35	
Yaş (yıl)	$40.51 \pm 10.41$	$38.56 \pm 10.9$	$34.54 \pm 10.9$	0.098
Cinsiyet				0.347
• Kadın	30 (%85.7)	7 (%77.8)	25 (%71.4)	
• Erkek	5 (%14.3)	2 (%22.2)	10 (%28.6)	
GK (Snellen)	10/10	10/10	10/10	$> 0.05$
SE (Sferik eşdeğer)	-0.06 D	-0.88 D	-0.34 D	0.107
GİB (Göz içi basıncı) (mm Hg)	$14.11 \pm 3.22$	$14.89 \pm 2.57$	$14.51 \pm 2.74$	0.733
AL (Aksiyel uzunluk) (mm)	$22.95 \pm 0.72$	$23.29 \pm 0.58$	$23.19 \pm 0.65$	0.227

OTH: Otoimmün tiroid hastalığı, TİO: Tiroid ilişkili oftalmopati.

OTH grubundaki hastaların 19'unda (%54.28) Graves hastalığı, 15'inde (%42.85) Hashimoto tiroiditi ve birinde (%2.85) nodüler hipertiroidi mevcuttu. TİO grubundaki

hastaların ise 8'ine (%88.89) Graves hastalığı, birine (%11.11) Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştu.

OTH, TİO ve kontrol grubunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile 10/10 (logMAR=0) olup, gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Hertel ekzoftalmometre değerleri TİO grubunda ortalama  $19.22 \pm 1.71$  mm idi. Kontrol ve OTH grubunda sırasıyla ortalama  $15.14 \pm 1.64$  mm ve  $15.74 \pm 1.72$  mm idi. TİO grubu ile diğer gruplardaki hertel ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2.** Grupların RSLK ve proptozis açısından karşılaştırılması

	OTH	TİO	Kontrol	p değeri
RSLK ( $\mu$ )				
• İ inferior	$132.76 \pm 15.02$	$118.56 \pm 20.59$	$134.84 \pm 17.127$	0.036
• Süperior	$126.89 \pm 16.83$	$121.78 \pm 33.81$	$125.03 \pm 16.99$	0.768
• Nazal	$77.09 \pm 12.09$	$78.44 \pm 16.44$	$76.46 \pm 11.99$	0.912
• Temporal	$75.23 \pm 10.01$	$73.00 \pm 17.83$	$77.49 \pm 10.37$	0.489
Proptozis (Hertel ekzoftalmometre) (mm)	$15.74 \pm 1.72$	$19.22 \pm 1.71$	$15.14 \pm 1.64$	$< 0.001$

OTH: Otoimmün tiroid hastalığı, TİO: Tiroid ilişkili oftalmopati.

OKT ile ölçülen peripapiller RSLK Tablo 4. 2.'de verilmiştir. OTH grubunun inferior, superior, nazal ve temporal kadrantların ortalama RSLK sırasıyla  $132.76 \pm 15.02 \mu$ ,  $126.89 \pm 16.83 \mu$ ,  $77.09 \pm 12.09 \mu$  ve  $75.23 \pm 10.01 \mu$ , TİO grubunun  $118.56 \pm 20.59 \mu$ ,  $121.78 \pm 33.81 \mu$ ,  $78.44 \pm 16.44 \mu$  ve  $73.00 \pm 17.83 \mu$ , kontrol grubunun ise  $134.84 \pm 17.127 \mu$ ,  $125.03 \pm 16.99 \mu$ ,  $76.46 \pm 11.99 \mu$  ve  $77.49 \pm 10.37 \mu$  ölçüldü. TİO grubunun inferior peripapiller RSLK ortalamaları diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4. 2 ve Tablo 4. 3). Ancak OTH ile kontrol grubunun peripapiller RSLK karşılaştırıldığında tüm kadrantlarda anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4. 2 ve Tablo 4. 3).

**Tablo 4.3.** Grupların RSLK ve Hertel ekzoftalmometre ölçümlerinin alt grup analizi (Tukey-HSD testi)

RSLK			P değeri
İnferior RSLK	kontrol	OTH	0.860
		TiO	0.028
	OTH	kontrol	0.860
		TiO	0.064
	TiO	kontrol	0.028
		OTH	0.064
Superior RSLK	kontrol	OTH	0.915
		TiO	0.895
	OTH	kontrol	0.915
		TiO	0.762
	TiO	kontrol	0.895
		OTH	0.762
Nazal RSLK	kontrol	OTH	0.976
		TiO	0.906
	OTH	kontrol	0.976
		TiO	0.955
	TiO	kontrol	0.906
		OTH	0.955
Temporal RSLK	kontrol	OTH	0.674
		TiO	0.530
	OTH	kontrol	0.674
		TiO	0.854
	TiO	kontrol	0.530
		OTH	0.854
Proptozis (Hertel ekzoftalmometre)	kontrol	OTH	0.303
		TiO	0.000
	OTH	kontrol	0.303
		TiO	0.000
	TiO	kontrol	0.000
		OTH	0.000

NOSPECS skorlamasına göre dokuz TİO hastasının 4'ü (%44.4) evre 2, 1'i (%11.1) evre 3, 4'ü (%44.4) evre 4 düzeyinde oftalmopatisi mevcuttu. Pearson korelasyon analizi ile TİO hastalarının NOSPECS skorlaması ile RSLK ve AL arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak NOSPECS skorlaması ve proptozis arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.002$ ,  $r=0.874$ ) (Tablo 4. 4).

**Tablo 4. 4.** TİO grubunda NOSPECS skorlaması ile RSLK, AL ve proptozezin karşılaştırılması

TİO	NOSPECS
RSLK	$p>0.05$
Aksiyel uzunluk (AL)	$p>0.05$
Proptoze (Hertel ekzoftalmometre)	$p=0.002$ $r=0.874$

Kontrol hastalarında Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile RSLK pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında temporal peripapiller RSLK ile Hertel ölçümleri arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p=0.019$ ,  $r= -0.395$ ) (Tablo 4. 5). Ancak diğer üç kadranda anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. 5.** Kontrol grubunda Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile temporal RSLK karşılaştırılması

Kontrol	Temporal RSLK
Hertel ekzoftalmometre	$P=0.019$ $r= -0.395$

## 5. TARTIŞMA

Hipertiroidiye bağlı oftalmopati ilk kez 1985 yılında Graves hastalığı olarak tanımlanmıştır. Tiroid ilişkili oftalmopatinin patogenezinin anlaşılmasında, gerekse tedavisinde büyük aşamalar kaydedilmiştir. Günümüzde oftalmoloji pratiğinde önemli bir yer tutan TİO'nin organa spesifik otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmekte ve bu otoimmün cevabın hücresel düzeyde moleküler patofizyolojisi halen araştırılmaktadır.

Erişkinde izlenen proptozisin ve orbital inflamasyonun en sık nedeni tiroid ilişkili oftalmopatidir. TİO'de otoimmunitenin hedef hücreleri ekstraoküler kaslardaki ve orbital yumuşak dokudaki fibroblastlardır. Fibroblast aktivitesi ile yapımı artan glikozaminoglikanlar, retrobulber dokulardaki hacim artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca ekstraoküler kasların orbita apeksinde direkt basısı ile DON, restriktif miyopatiye bağlı diplopi, orbitanın hacminin artmasına bağlı proptozis, göz kapaklarının kapanmasındaki bozukluğa bağlı açıkta kalma keratopatisi görülebilmektedir.

Patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte, TİO'nun otoimmün bir süreç olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem tiroide ve orbital dokuya ait ortak bir antijeni tanımaktadır. Orbitada bulunan fibroblastlar bu antijenin primer bölgesi gibi görünmektedir. Orbital fibroblastlarda TSH-R mRNA ekspresyonu olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (Spitzweg C. 1997, Crisp MS. 1997). Eğer gerçekten orbital TSH-R oftalmopatiden sorumlu ise, TSAb titrelerinin de bu tiroid ilişkili oftalmopatinin klinik bulguları ile bir dereceye kadar ilişkili olması beklenebilir. Bir çalışmada, klinik oftalmopati TSAb seronegatif olguların hiçbirinde bulunmazken, seropozitif olguların %20'sinde görülmüştür. Ayrıca TİO prevalansı ile otoantikör seviyeleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon gösterilmiştir (Vos XG. 2008).

Retina tabakalarının oluşumu ve mekanizmaların devamı açısından tiroid hormonları önemlidir (Pinazo-Duran 2005). Konjenital hipotiroidizmi olan tavşan modellerinde fotoreseptör ve gangliyon hücre tabakasında anlamlı derecede azalma görülmüştür. Ayrıca edinilmiş tiroid disfonksiyonlarının da göz içi basıncı üzerine etkileri olduğu saptanmıştır (Gamborino 2001).

Tiroid oftalmopatide %5-7 oranında görülen optik nöropati, tedavi verilmediği takdirde körlükle sonuçlanabilmektedir. Orbitadaki yumuşak doku inflamasyonu ve ekstraoküler kas tutulumu proptozise yol açmaktadır. Proptozis derecesi arttıkça optik sinir gerilmekte olup, kıvrımlı yapısı nedeniyle başta bulgu vermese de devam eden süreçte

optik nöropati oluşmaktadır. Kompresif optik nöropati hastalarında optik disk kabarıklığının oluşmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden hastaların fundus bulgularına ek olarak görme keskinliği, renkli görme, ışık reflekslerinin ve görme alanının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bilateral optik nöropatisi olan olgularda rölatif afferent pupil defektinin olmayacağı veya çok zor tespit edileceği unutulmamalıdır (Kazım 2000). Optik nöropati sıklıkla bilateraldir. Tek taraflı optik nöropati sıklığı %22-31 arasındadır. Optik sinir tutulumu olan hastalar değerlendirildiğinde %47.4'ünde klinik muayenede normal optik sinir, %28.4'ünde kabarık veya hiperemik optik disk, %24.2'sinde soluk optik disk görülmektedir (McKeag 2007, Neigel 1988). Bu çalışmada TİO olan tüm hastaların yapılan fundus muayenelerinde normal disk görünümü saptanmış olup renkli görme ve görme keskinliklerinin klinik olarak etkilenmediği görülmektedir.

Tiroid oftalmopatisinin ciddiyet ve aktivitesi tedavinin planlanmasında çok önemlidir. Aktif ve orta-ağır tutulumu olan hastalarda immünsupresif tedaviler uygulanırken, inaktif dönemde cerrahi tedavilerin uygulanması düşünülmelidir. Hafif tutulumu olan hastalarda ise lokal oftalmolojik tedaviler çoğu zaman yeterli olmaktadır. TİO hastalarının çoğunda özel tedaviye ihtiyaç duyulmayan hafif tutulum izlenir. Ancak %3-5 oranında az bir kısmında hastalık şiddetli olup hastaların hayat kalitesini etkilemektedir (Bartalena 2000, Gerding 1997). Yakın tarihli bir çalışmada da hafif tutulum yüksek oranda (%73.6) görülürken, çok ciddi tutulum nadirdi (%5.3) (Tanda 2013). Sasim ve ark'nın 2008 yılında yayınladıkları çalışmada, hastalık sıklıkla (%64) hafif bulgularla ortaya çıkmakla birlikte, çok ciddi tutulum oranı daha yüksek belirtilmişti (%9). Prummel ve ark ise, 2003 yılında yürüttükleri çok merkezli EUGOGO çalışmasında %40 oranında hafif, %32 oranında orta-ciddi ve %28 oranında çok ciddi tutulum rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ciddi tutulum oranının artmış olması EUGOGO merkezlerinin Avrupa'daki referans merkezleri olmasına ve bu nedenle daha komplike olgularla karşılaşılmasına bağlı olabilir. Bu çalışmada da benzer olarak 9 TİO hastasının dokuzunda da hafif düzeyde bilateral tutulum mevcuttu.

TİO insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte ve 4. ve 6. dekatta artış göstererek bimodal dağılım göstermektedir (Perros 1993). Bu çalışmada da TİO ve OTH grubunda kadınlar daha fazla sayıda ve yaş ortalaması 4. dekat civarındadır.

TİO sıklıkla bilateral tutulum göstermekle birlikte tutulumun asimetrik olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Orbital yapısal farklılıkların, asimetrik kan akımı,

lenfatik drenaj veya doku genişlemesine yol açabileceği ve bunun sonucunda bilateral ama asimetrik tutulumun görülebileceği belirtilmektedir (Soroudi 2004).

Çalışmaya alınan gruplar incelendiğinde, ortalama inferior peripapiller RSLK OTH grubunda  $132.76 \pm 15.01 \mu$ , TİO grubunda  $118.56 \pm 20.59 \mu$ , kontrol grubunda  $134.84 \pm 17.12 \mu$  olup aradaki fark TİO grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince bulundu ( $p < 0.05$ ). Peripapiller RSLK'nın benzer şekilde TİO hastalarında incelendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Forte 2010).

Wei ve ark'nın GO olan hastalarda ekstaoküler kasların çapraz kesit alanı ile peripapiller RSLK ve görme fonksiyonu arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmada RSLK ile anlamlı korelasyon bulunmazken görme fonksiyonu ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (Wei 2011). Ekstraoküler kaslardaki genişlemenin optik nöropatinin erken dönem bulgusu olabileceğini söylemişlerdir. Bununla birlikte göz dışı kasların tutulumu BT ile gösterilse dahi peripapiller RSLK kompresif optik nöropatinin erken bir göstergesi olmayabileceğini belirtmişlerdir (Wei 2011). Bu çalışmada RSLK'nın erken dönemde optik nöropatinin bulgusu olabileceği düşünülerek henüz oftalmopati gelişmemiş otoimmün tiroid hastaları da çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak oftalmopatisi olmayan otoimmün tiroid hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında peripapiller RSLK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yalnız, oftalmopati oluşmadan önce muayene edilen tiroid hastalarının uzun süreli takip edilmemesi ve hasta sayısının az olması bu çalışmanın eksik yönlerini oluşturmaktadır. Multidisipliner yaklaşımlarla erken dönemde TİO tanısı konulup, erken tedaviye başlanıldığı için ve dahil etme kriterlerine göre hastaların steroid ve radyoaktif iyot almamış olması gerektiğinden hasta sayısı gerekli düzeye ulaşmamıştır. DON'nin erken tespiti ve peripapiller RSLK'yı araştırmak için daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyim.

Öztürk ve ark'nın 2000 yılında yayınladıkları çalışmada yeni tanı koyulmuş primer hipotiroid hastaları tedavi öncesi ve tedaviden sonra hormon düzeylerinin normale döndüğü zamana kadar takip edilmişlerdir. Ortalama retinal kalınlık, GİB, C/D oranı ve RSLK'da tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bahçeci ve ark'nın da benzer şekilde 2005 yılında yayınlanan çalışmasında primer hipotiroid hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötiroid durumda karşılaştırdıklarında, GİB'de azalma olmasına rağmen ortalama RSLK değerlerinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Her iki çalışmada da bu çalışmaya benzer olarak oftalmopatisi olmayan hastalar araştırılmıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmaya oftalmopatisi olmayan 35 otoimmün tiroid hastası (OTH), 9 TİO hastası ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. OTH grubunun 30'u kadın (%85.7), 5'i erkek (%14.3), TİO grubunun 7'si kadın (%77.8), 2'i erkek (%22.2), kontrol grubunun 25'i kadın (%71.4), 10'u erkek (%28.6) idi. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, görme keskinliği, SE değeri ve GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan OTH grubundaki hastaların 19'unda (%54.28) Graves hastalığı, 15'inde (%42.85) Hashimoto tiroiditi ve birinde (%2.85) nodüler hipertiroidi mevcuttu. TİO grubundaki hastaların ise 8'ine (%88.89) Graves hastalığı, 1'ine (%11.11) Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştu.

Proptozi değerlendirmek için yapılan ölçümlerde Hertel ekzoftalmometre değerleri TİO grubunda ortalama  $19.22\pm 1.71$  mm idi. Kontrol ve OTH grubunda sırasıyla ortalama  $15.14\pm 1.64$  mm ve  $15.74\pm 1.72$  mm idi. TİO grubu ile diğer gruplardaki Hertel ölçümleri arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

OTH grubunun inferior, superior, nasal, temporal kadransların ortalama RSLK sırasıyla  $132.76\pm 15.02$   $\mu$ ,  $126.89\pm 16.83$   $\mu$ ,  $77.09\pm 12.09$   $\mu$ ,  $75.23\pm 10.01$   $\mu$ , TİO grubunun  $118.56\pm 20.59$   $\mu$ ,  $121.78\pm 33.81$   $\mu$ ,  $78.44\pm 16.44$   $\mu$ ,  $73.00\pm 17.83$   $\mu$ , kontrol grubunun ise  $134.84\pm 17.127$   $\mu$ ,  $125.03\pm 16.99$   $\mu$ ,  $76.46\pm 11.99$   $\mu$ ,  $77.49\pm 10.37$   $\mu$  ölçüldü. TİO grubunun alt RSLK ortalamaları diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Ancak OTH ile kontrol grubunun peripapiller RSLK karşılaştırıldığında tüm kadranslarda istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

Kontrol hastalarında Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile RSLK pearson korelasyon analiziyle karşılaştırıldığında temporal RSLK ile hertel ölçümleri arasında negatif anlamlı korelasyon bulundu ( $p=0.019$ ,  $r=-0.395$ ).

TİO hastalarının NOSPECS skorlaması ve Hertel ekzoftalmometre ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.002$ ,  $r=0.874$ ).

Sonuç olarak OKT, otoimmün tiroid hastalarında erken dönemde, henüz görme keskinliğinde azalma gelişmemişken oftalmik tutulumu belirlemek, takip ve tedavi açısından yol gösterici olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Airaksinen PJ, Vihanninjoki K, Tuulonen A. Polarimetric measurements of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101 (suppl): 107.
- Akamizu T, Kaneko H, Noguchi N, Kashii S, Nakao K. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2000; 10: 1123-4.
- Aktaran S, Akarsu E, Erbağci I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 45-51.
- Bahceci UA, Ozdek S, Pehlivanli Z, Yetkin I, Onol M. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 556-561.
- Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 391-407.
- Baldeschi L. Orbital decompression. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' orbitopathy; a multidisciplinary approach - Questions and Answers*. 2nd revised version. Karger Basel, 2010; 171-88.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioactive iodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349-52.
- Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol* 1983; 56: 1139-44.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 632-5.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J., Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga W.M. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333-346
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
- Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 477-588.
- Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R, Wall JR. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 3-19.
- Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 804-818.

- Boyle IT, Greig WR, Thomson JA, Winning J, McGirr EM. Effect of thyroid ablation on dysthyroid exophthalmos. *Proceedings of Royal Society of Medicine* 1969; 62: 19-23.
- Bozkurt B, Irkeç M, Gedik S, Orhan M, Erdener U, Tatlıpınar S, Karaagaoglu E. Effect of peripapillary chorioretinal atrophy on GDx parameters in patients with degenerative myopia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 411-4.
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 930-934.
- Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 862-870.
- Burch HB, Wartofsky L. Graves ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747-793.
- Burk RO, Vihanninjoki KB. Development of the standard reference plane for the Heidelberg Retina Tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 375-84.
- Carrasco JR, Castillo I, Bilyk JR, Pribitkin EA, Savino PJ. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005; 21: 188-191.
- Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy; a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 59-64.
- Char DH, Norman D. The use of computed tomography and ultrasonography in the evaluation of orbital masses. *Surv Ophthalmol* 1982; 27: 49-63.
- Chen PL, Fann CS, Chu CC, Chang CC, Chang SW, Hsieh HY, Lin M, Yang WS, Chang TC. Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves disease samples reveals major and novel HLA association alleles. *PLoS One* 2011; 6: e16635.
- Cheng H, Perkins ES. Thyroid disease and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1967; 51: 547-553.
- Clague R, Mukhtar ED, Pyle GA, et al. Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control function. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:550.
- Crisp MS, Lane C, Halliwell M, Wynford-Thomas D, Ludgate M. Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2003-5
- Cui Q, So KF, Yip HK. Major biological effects of neurotrophic factors on retinal ganglion cells in mammals. *Biol Signals Recept* 1998; 7: 220-226.
- Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 229-248.
- Drance SM, Morgan RW, Sweeney VP. Shock-induced optic neuropathy: a cause of nonprogressive glaucoma. *N Engl J Med* 1973; 288: 392-395.
- Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA, 1996. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 299-305.

- Eckstein A, Esser J. A temporal tarsorrhaphy increases the effect of lower lid lengthening in patients with Graves' orbitopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 887-91.
- Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-6.
- El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy; a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J* 2004; 34: 482-491.
- Erstad BL. Severe cardiovascular adverse effects in association with acute, high-dose corticosteroid administration. *DICP* 1989; 23: 1019-23.
- Farsad F, Stephan K, Gerasimos A, Maurice S. Optical Coherence Tomography, Scanning Laser Polarimetry and Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in retinal nerve fiber layer measurements of glaucoma patients. *Open Ophthalmol J* 2015; 9: 41-48.
- Feldon SE, Weiner JM. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy; a quantitative computed tomography study. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1266-9.
- Feldon S. Classification of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1993; 3: 171.
- Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest FT. Ophthalmopathy of Graves disease; computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 651-656.
- Forte R, Bonavolonta P, Vassallo P. Evaluation of retinal nerve fiber layer with optic nerve tracking optical coherence tomography in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmologica* 2010; 224: 116-121.
- Gamborino MJ, Sevilla-Romero E, Munoz A, Hernandez-Yago J, Renau-Piqueras J, Pinazo-Duran MD. Role of thyroid hormone in craniofacial and eye development using a rat model. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 283-291.
- Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased; measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7: 885-889.
- Goncalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 1327-1334.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkmann E, Saag KG. American college of rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515-26.
- Grudzinski S, Raths A, Conrad S, Rube CE, Löbrich M. Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14205-10.

- Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21: 328-36.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1151-1158.
- Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2012-2018.
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-40.
- Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' Orbitopathy; a multidisciplinary approach. Questions and Answers*. 2nd revised version, Karger; Basel, 2010; 120-58.
- Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliott A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 600-605.
- Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 197-201.
- Kerr J, Nelson P, O'Brien C. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 42-51.
- Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19: 1431-2.
- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 152-8.
- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy; results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3562-7.
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920-31.
- Marinò M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, Pollina LE, Campani D, Vitti P, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 280-4.

- McCormick CD, Bearden WH, Hunts JH, Anderson RL. Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for graves ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 347-351.
- McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo AI, Kahaly G, Krassas G, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Perros P, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Wiersinga WM. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy; a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 455-458.
- Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 438-442.
- Montero Luis A, Hernanz de Lucas R, Hervás Morón A, Fernández Lizarbe E, Sancho García S, Vallejo Ocaña C, Polo Rubio A, Ramos Aguerri A. Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 334-46.
- Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639-644
- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 9-14.
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy; randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-1509.
- Nakla M, Nduaguba C, Rozier M. Comparison of imaging techniques to detect glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (suppl): 397.
- Neigel JM, Rootman J, Belkin RI., Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, Spinelli JA. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* 1988; 95: 1515-1521.
- Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 497-503.
- Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-682.
- Ogden TE. Nerve fiber layer astrocytes of the primate retina: morphology, distribution, and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 499-510.
- Owecki M, Sowinski J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 2006; 28: 73-5.
- Ozturk BT, Kerimoglu H, Dikbas O, Pekel H, Gonen MS. Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC Res Notes* 2009; 2: 266.
- Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy; a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 367-372.

- Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy; impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 477-81.
- Pinazo-Duran MD, Iborra FJ, Pons S, Sevilla-Romero E, Gallego-Pinazo R, Munoz A. Postnatal thyroid hormone supplementation rescues developmental abnormalities induced by congenital-neonatal hypothyroidism in the rat retina. *Ophthalmic Res* 2005; 37: 225-234.
- Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves orbitopathy; the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 491-5
- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-54.
- Prummel MF. Graves' ophthalmopathy; diagnosis and management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2000; 27: 373-6.
- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15-20.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
- Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *IOVS* 1976; 15: 606-616.
- Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980; 19: 137-152
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 635-649.
- Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP. Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011; 27: 236-240.
- Rose GE, Lund VJ. Clinical features and treatment of late enophthalmos afterorbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic "imploding antrum" (silent sinus) syndrome. *Ophthalmology* 2003; 110: 819-826.
- Sasim IV, Berendschot TT, van Isterdael C, Mourits MP. Planning health care for patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1315-21.
- Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtman I, Hoffmann EM. Comparison of laser scanning diagnostic devices for early glaucoma detection. *J Glaucoma* 2015; 24(6): 442-7

- Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1580-1584.
- Smith KD, Tevaarwerk GJ, Allen LH. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1992; 27: 341-344.
- Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 224-225.
- Spitzweg C, Joba W, Hunt N, Heufelder AE. Analysis of human thyrotropin receptor gene expression and immunoreactivity in human orbital tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 599-607.
- Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20: 777-783.
- Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708-16.
- Takahashi M, Kimura A. HLA and CTLA4 polymorphisms may confer a synergistic risk in the susceptibility to Graves' disease. *J Hum Genet* 2010; 55: 323-6.
- Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1443-9.
- Trivino A, Ramirez JM, Salazar JJ, Ramirez AI, Garcia-Sanchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res* 1996; 36: 2015-2028.
- Üstündağ C. Primer Açık Açılı Glokomda Görüntüleme Yöntemleri. *T. Klinikleri Oftalmoloji* 2004; 13: 38-45
- Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 311-7.
- Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 323-8.
- Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557-62
- Wall JR, How J. *Graves' ophthalmopathy*. Blackwell Scientific, Boston (MA), 1990; 145-57.
- Wei YH, Chi MC, Liao SL. Predictability of visual function and nerve fiber layer thickness by cross-sectional areas of extraocular muscles in graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 901-906
- Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000; 10: 521-63

- Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 646-8.
- Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 387-389.
- Wiersinga, W.M., Smit, T., van der Gaag, R., Mourits, M., Koornneef, L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 73-82.
- Zangwill LM, Lima MDS, Weinreb RN. Confocal scanning laser ophthalmoscopy to detect glaucomatous optic neuropathy. In Schuman JS: *Imaging in glaucoma*. Slack Inc Thorofare, New York, 1997; 45-59.

