



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

**TİROİD OFTALMOPATİLİ HASTALARDA
RETROBULBER KAN AKIMI İLE
KOROİDAL VE RETİNAL KAN DOLAŞIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE NUR ATICI

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2025



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

**TİROİD OFTALMOPATİLİ HASTALARDA
RETROBULBER KAN AKIMI İLE
KOROİDAL VE RETİNAL KAN DOLAŞIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE NUR ATICI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. MEHMET OKKA

KONYA – 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle bana rehberlik eden, akademik gelişimime büyük katkı sağlayan, kıymetli öneri ve bilimsel desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet OKKA'ya;

Klinik ve cerrahi açıdan iyi bir göz hekimi olmamız adına bizleri her daim cesaretlendiren; göz cerrahisi gibi öğrenme süreci uzun ve zorlu bir alanda özveriyle emek veren, sabır ve anlayışıyla mesleğimizi sevdiren çok değerli hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte görev yaptığım, her koşulda desteklerini hissettiğim, çalışma arkadaşlığından mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin yoğun temposunda özveriyle çalışan hemşire, sekreter ve tüm personelimize;

Her daim yanımda olan, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip kıymetli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emine Nur Atıcı

2025, Konya

ÖZET

Tiroid Oftalmopatili Hastalarda Retrobulber Kan Akımı ile Koroidal ve Retinal Kan Dolaşımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, tiroid oftalmopatili (GO) hastalarda retrobulber arteriyel ve venöz kan akım parametreleri ile retina ve koroid mikrosirkülasyonu arasındaki ilişkinin renkli doppler ultrasonografi (RDUS), optik koherens tomografi (OCT) ve optik koherence tomografi anjiyografi (OCT-A) yöntemleriyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu klinik araştırmaya toplam 158 hasta dâhil edilmiştir. Katılımcılar dört gruba ayrılmıştır: aktif GO (n = 34), inaktif GO (n = 38), oftalmopatisi olmayan Graves hastaları (n = 52) ve sağlıklı kontrol grubu (n = 34). Tüm olgulara ayrıntılı oftalmolojik muayene, Hertel ekzoftalmometresi ile glob pozisyonu ölçümü, OCT, EDI-OCT ve OCT-A görüntüleme yöntemleri uygulanmıştır. Renkli Doppler ultrasonografi ile Oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), santral retinal ven (SRV) ve posterior siliyer arter (PSA) akım parametreleri (pik sistolik hız [PSV], diyastol sonu hız [EDV] ve rezistif indeks [RI]) ölçülmüştür. Retinal damar yoğunluğu OCT-A ile, koroidal kalınlık ve koroidal vaskülarite indeksi (CVI) ise EDI-OCT yöntemiyle değerlendirilmiştir. Retrobulber ve mikrovasküler parametreler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleriyle incelenmiştir.

Bulgular: Aktif GO grubunda OA–PSV ve OA–EDV değerleri diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). SRA–PSV değerleri ise inaktif GO grubunda belirgin artış göstermiştir. SRV akım hızları aktif ve inaktif GO gruplarında sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Süperfişyel ve derin maküler kapiller pleksus damar yoğunlukları aktif GO grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0.05$). Temporal koroid kalınlığı (TCT) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p = 0.002$), en düşük değer Graves grubunda, en yüksek değer sağlıklı kontrol grubunda belirlenmiştir. CVI en yüksek oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda bulunmuştur ($p < 0.001$). Korelasyon analizlerinde, aktif GO grubunda SRA–PSV ile MAKSCP perifovea ($r = -0.44$; $p = 0.011$), OCT santral kalınlık ($r = -0.36$; $p = 0.043$), TCT ($r = -0.49$; $p = 0.005$) ve NCT ($r = -0.39$; $p = 0.024$) arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler saptanmıştır. SRA–RI ile CVI arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.39$; $p = 0.025$). SRV–EDV, MAKDCP perifovea, superior ve inferior hemisfer damar yoğunlukları ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r = 0.36-0.40$; $p < 0.05$). OA–EDV, MAKDCP perifovea ve superior hemisfer ile negatif korelasyon göstermiştir ($r \approx -0.37$; $p < 0.05$). İnaktif GO grubunda anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, aktif Graves oftalmopatisinde retrobulber hemodinamik değişikliklerin retina ve koroid mikrosirkülasyonunda ölçülebilir bozulmalarla birlikte seyrettiğini göstermektedir. İnaktif fazda kan akım parametrelerinin kontrol grubuna yaklaşması, inflamasyonun gerilemesiyle dolaşımın kısmen normale döndüğünü düşündürmektedir. RDUS ve OCT-A yöntemlerinin birlikte kullanılması, orbital ve mikrovasküler değişikliklerin bütüncül, noninvaziv değerlendirilmesinde yararlı bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Graves Oftalmopati, Retrobulber Kan Akımı, Renkli Doppler Ultrasonografi, Optik Koherence Tomografi Anjiyografi, Koroidal Vaskülarite İndeksi, Retinal Mikrosirkülasyon

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Retrobulbar Blood Flow and Choroidal and Retinal Circulation in Patients with Thyroid Ophthalmopathy

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between retrobulbar arterial and venous blood flow parameters and the microcirculation of the retina and choroid in patients with thyroid ophthalmopathy (GO), using color Doppler ultrasonography (CDUS) and optical coherence tomography angiography (OCT-A).

Materials and Methods: This prospective clinical study included 158 patients who were divided into four groups: active GO (n = 34), inactive GO (n = 38), Graves' disease without ophthalmopathy (n = 52), and healthy controls (n = 34). All participants underwent a detailed ophthalmologic examination, measurement of globe position using the Hertel exophthalmometer OCT, EDI-OCT, and OCT-A imaging methods. Color Doppler ultrasonography was used to measure the flow parameters (peak systolic velocity [PSV], end-diastolic velocity [EDV], and resistive index [RI]) of the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), central retinal vein (CRV), and posterior ciliary artery (PCA). Retinal vessel densities were assessed using OCT-A, while choroidal thickness and the choroidal vascularity index (CVI) were measured using enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT). Correlation analyses were performed to investigate associations between retrobulbar hemodynamic and microvascular parameters.

Results: In the active GO group, OA–PSV and OA–EDV values were significantly higher than in all other groups ($p < 0.05$), while SRA–PSV values were elevated in the inactive GO group. SRV flow velocities were higher in both GO groups compared to controls. Superficial and deep macular capillary plexus vessel densities were significantly reduced in the active GO group ($p < 0.05$). Temporal choroidal thickness (TCT) differed among groups ($p = 0.002$), being lowest in the Graves group and highest in healthy controls. CVI was highest in the Graves group ($p < 0.001$). In active GO, SRA–PSV showed negative correlations with MAKSCP perifovea ($r = -0.44$; $p = 0.011$), OCT central thickness ($r = -0.36$; $p = 0.043$), TCT ($r = -0.49$; $p = 0.005$), and NCT ($r = -0.39$; $p = 0.024$), while SRA–RI correlated inversely with CVI ($r = -0.39$; $p = 0.025$). SRV–EDV was positively correlated with deep capillary plexus parameters ($r = 0.36-0.40$; $p < 0.05$). No significant correlations were observed in the inactive GO group.

Conclusion: This study demonstrates that active Graves ophthalmopathy is associated with measurable microvascular impairment in retinal and choroidal circulation, accompanied by altered retrobulbar hemodynamics. The absence of correlations in the inactive phase suggests partial normalization of perfusion following resolution of inflammation. Combined use of CDUS and OCT-A provides an integrated, noninvasive approach for comprehensive evaluation of orbital and microvascular changes in GO.

Keywords: Graves Ophthalmopathy, Retrobulbar Blood Flow, Color Doppler Ultrasonography, Optical Coherence Tomography Angiography, Choroidal Vascularity Index, Retinal Microcirculation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GRAVES HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Graves Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Graves Hastalığının Patofizyolojisi.....	3
2.1.3. Tiroid Oftalmopatinin Tanımı.....	4
2.1.4. Tiroid Oftalmopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Tiroid Oftalmopatinin Patogenezi	6
2.1.6. Tiroid Oftalmopatinin Klinik Sınıflaması ve Aktivite Evreleri	7
2.1.7. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar	9
2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri	10
2.1.9. Tiroid Oftalmopatide Tedavi Yaklaşımları.....	12
2.2. ORBİTAL VE OKÜLER DOLAŞIMIN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	16
2.2.1. Orbital Arter ve Damar Yapısı	17
2.2.2. Venöz Dolaşım: Süperior ve İnférieur Oftalmik Venler.....	18
2.2.3. Otonom Regülasyon Mekanizmaları	18
2.3. RETROBULBER KAN AKIMI	18
2.3.1. Tanım ve Klinik	19
2.3.2. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	19
2.3.3. Retrobulber Kan Akımının Göz Hastalıklarındaki Rolü.....	20
2.4. KOROID VE RETİNA MİKROSİRKÜLASYONU	21
2.4.1. Koroidal Dolaşımın Anatomisi.....	21
2.4.2. Koroidal Kalınlığın Fizyolojik Değişkenleri	22
2.4.3. OCT ve EDI-OCT ile Koroidal Kalınlık Ölçümü.....	23
2.4.4. Retinal Mikrosirkülasyon ve OCT-Anjiyografi (OCT-A)	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE YERİ	27
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	27
3.3. OFTALMOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
3.4. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	28
3.4.1. <i>Optik Coherence Tomografi (OCT) ve EDI-OCT Ölçümleri</i>	28
3.4.2. <i>Optik Coherence Tomografi Anjiyografi (OCT-A)</i>	28
3.4.3. <i>Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)</i>	28
3.5. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME	28
3.6. ETİK ONAY	29
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR	30
4.1. TEMEL DAĞILIM ANALİZLERİ	30
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARI ARASINDA KARŞILAŞTIRMALI ANALİZLERİ	38
4.3. RETROBULBER KAN AKIMI İLE RETİNAL VE KOROIDAL DOLAŞIM ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ	46
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	65
KAYNAKLAR.....	68

TABLÖLAR

TABLO 1. KLİNİK AKTİVİTE SKORU (CAS).....	8
TABLO 2. EUGOGO GRAVES OFTALMOPATİ HASTALIK CİDDİYETİ SINIFLANDIRMASI	8
TABLO 3. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI	31
TABLO 4. GRUPLARA GÖRE DOPPLER PARAMETRELERİ DAĞILIMI.....	32
TABLO 5. MAKÜLER DAMAR YOĞUNLUKLARININ GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI	34
TABLO 6. PERİFOVEAL DAMAR YOĞUNLUKLARININ GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI.....	36
TABLO 7. KOROİDAL KALINLIK VE VASKÜLARİTE İNDEKSİNİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI	37
TABLO 8. GRUPLARA GÖRE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	38
TABLO 9. GRUPLARA GÖRE DOPPLER PARAMETRELERİ KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.....	40
TABLO 10. MAKÜLER DAMAR YOĞUNLUKLARININ GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.....	42
TABLO 11. PERİFOVEAL DAMAR YOĞUNLUKLARININ GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.....	44
TABLO 12. KOROİDAL KALINLIK VE VASKÜLARİTE İNDEKSİNİN GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.....	45
TABLO 13. İNAKTİF GRAVES OFTALMOPATİSİ (GO) GRUBUNDA RETROBULBER AKIM PARAMETRELERİ İLE MAKÜLER VE KOROİDAL DOLAŞIM ARASINDAKİ KORELASYONLAR...	46
TABLO 14. AKTİF GRAVES OFTALMOPATİSİ (GO) GRUBUNDA RETROBULBER AKIM PARAMETRELERİ İLE MAKÜLER VE KOROİDAL DOLAŞIM ARASINDAKİ KORELASYON.....	47
TABLO 15. GRAVES (OFTALMOPATİSİZ) GRUBUNDA RETROBULBER AKIM PARAMETRELERİ İLE MAKÜLER VE KOROİDAL DOLAŞIM ARASINDAKİ KORELASYON	49
TABLO 16. SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNDA RETROBULBER AKIM PARAMETRELERİ İLE MAKÜLER VE KOROİDAL DOLAŞIM ARASINDAKİ KORELASYON	51
TABLO 17. AKTİF VE İNAKTİF GRAVES OFTALMOPATİSİ (GO) GRUPLARINDA SEÇİLMİŞ PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI	52
TABLO 18. AKTİF GO VE GRAVES (OFTALMOPATİSİZ) GRUPLARINDA KORELASYON ANALİZİ	53

ŞEKİLLER

Şekil 1	Optik Koherens Tomografi Cihazı	24
Şekil 2	EDI-OCT ile Koroidal Kalınlık Ölçümü	36
Şekil 3	OCT-A Yüzeysel Kapiller Pleksus Görünümü ve Ölçümleri	37
Şekil 4	OCT-A Derin Kapiller Pleksus Görünümü ve Ölçümleri	37
Şekil 5	Gruplara Göre Serum TSH Düzeylerinin Dağılımı ve Anlamlı İkili Farklar (Dunn Testi)	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°	Derece
±	Artı/Eksi
µm	Mikrometre
BT	Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography)
CAS	Klinik Aktivite Skoru (Clinical Activity Score)
cm/sn	Santimetre/Saniye
EDI-OCT	Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme Optik Coherence Tomografi (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography)
EDV	Diyastol Sonu Hız (End Diastolic Velocity)
ETA	Avrupa Tiroid Derneği (European Thyroid Association)
GAG	Glikozaminoglikan (Glycosaminoglycan)
GO	Graves Oftalmopati (Graves Ophthalmopathy)
HLA-DR	İnsan Lökosit Antijeni-DR (Human Leukocyte Antigen-DR)
IFN-γ	İnterferon-gama (Interferon-gamma)
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (Insulin-like Growth Factor 1)
IGF-1R	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor)
IL-1β	İnterlökin-1 beta (Interleukin-1 beta)
IL-2	İnterlökin-2 (Interleukin-2)
IL-2R	İnterlökin-2 Reseptörü (Interleukin-2 Receptor)
IOV	İnferior Oftalmik Ven (Inferior Ophthalmic Vein)
IV	İntravenöz
MHz	Megahertz (Megahertz)
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
NO	Nitrik Oksit
NO SPECS	NOSPECS Sınıflaması (NOSPECS Classification)
OA	Oftalmik Arter
OCT	Optik Coherence Tomografi (Optical Coherence Tomography)
OCT-A	Optik Coherence Tomografi Anjiyografisi (Optical Coherence Tomography Angiography)
PI	Pulsatil İndeks (Pulsatility Index)
POAG	Primer Açık Açılı Glokom (Primary Open-Angle Glaucoma)
PSA	Posterior Siliyer Arter (Posterior Ciliary Artery)
PSV	Pik Sistolik Hız (Peak Systolic Velocity)
RDU	Renkli Doppler Ultrasonografi (Color Doppler Ultrasonography)
RI	Rezistif İndeks (Resistive Index)
SOV	Süperior Oftalmik Ven

SRA	Santral Retinal Arter
SS	Standart Sapma
T3	Triiyodotironin (Triiodothyronine)
T4	Tiroksin (Thyroxine)
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (Transforming Growth Factor- β)
Th1	Tip 1 Yardımcı T Lenfosit (T Helper 1)
Th2	Tip 2 Yardımcı T Lenfosit (T Helper 2)
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α (Tumor Necrosis Factor- α)
TO	Tiroid Oftalmopati (Thyroid Ophthalmopathy)
TPO	Tiroid Peroksidaz (Thyroid Peroxidase)
TSH	Tiroit Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
TSHR	TSH Reseptörü (TSH Receptor)
TSI	Tiroit Stimülan İmmüoglobulin (Thyroid Stimulating Immunoglobulin)
V-mean	Ortalama Akım Hızı (Mean Flow Velocity)

1.GİRİŞ

Graves hastalığı (GH), otoimmün bir tirotoksikoz formu olup, tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne karşı gelişen antikorların tiroid folikül hücrelerinde uyarıcı etki göstermesi sonucu ortaya çıkar. Bu otoantikorların etkisiyle tiroid hormonlarının aşırı üretimi, sistemik metabolizmanın hızlanmasına ve hipermetabolik tabloya yol açar. Graves hastalığı, hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve toplumda yaklaşık %1–2 oranında görülür. Kadınlarda erkeklere göre 5–10 kat daha sık olup, genellikle 30–50 yaş aralığında ortaya çıkar (1, 2). Graves hastalığının en karakteristik tiroid dışı bulgusu, tiroid oftalmopatisi veya diğer adıyla Graves orbitopatisidir (GO). Tiroid oftalmopatisi, orbital bağ ve kas dokularında immün aracılı inflamasyon, glikozaminoglikan (GAG) birikimi ve fibroblast proliferasyonu ile seyreden kompleks bir hastalıktır. Hastalık, orbitada yumuşak doku volümünde artışa neden olarak, proptozis, periorbital ödem, diplopi, kapak retraksiyonu ve optik nöropati gibi bulgulara yol açar. GO, Graves hastalarının yaklaşık %25–50'sinde gelişir ve olguların %3–5'inde görme kaybına neden olabilecek ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (3, 4).

Tiroid oftalmopatisi, Graves hastalığına eşlik eden sistemik otoimmün yanıtın orbital dokularda da hedef bulmasıyla ortaya çıkan immünolojik bir süreçtir. Hastalığın temel patofizyolojik mekanizması, TSH reseptörüne (TSHR) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörüne (IGF-1R) karşı gelişen antikorların orbital fibroblastları aktive etmesiyle başlar. Bu fibroblastlar, inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) etkisiyle diferansiye olarak yağ hücrelerine dönüşür ve aşırı miktarda hyaluronan üretir. Ortamda biriken glikozaminoglikanlar su tutulumunu artırarak orbital basıncı yükseltir. Bunun sonucunda ekstraoküler kaslar ve orbital yağ dokusu hipertrofik hale gelir, orbital volüm artışıyla birlikte venöz dönüş kısıtlanır ve optik sinir sıkışması gelişebilir. İnflamatuvar sürecin aktif fazı, hiperemi, ödem ve hücrel infiltrasyonla karakterizedir. Bu dönem, yüksek klinik aktivite skoruna (Clinical Activity Score, CAS \geq 3) sahip olgularla tanımlanır. Zamanla inflamasyon yerini fibrotik doku artışına bırakır ve hastalık inaktif faza geçer. İnaktif dönemde fibrozis baskındır; bu da hareket kısıtlılığı ve diplopinin kalıcı hale gelmesine neden olabilir (5-7).

Orbital dolaşım, iç karotis arterin bir dalı olan oftalmik arter (OA) tarafından sağlanır. OA, santral retinal arter (SRA), posterior siliyer arter (PSA) ve supraorbital arter gibi dallara ayrılır. Retina ve koroid, oksijen açısından yüksek metabolik aktiviteye sahip

dokular olup perfüzyon basıncı değişikliklerine karşı oldukça hassastır. Retrobulber kan akımı, orbital damarlardaki perfüzyonun dinamik bir göstergesidir. Tiroid oftalmopati olgularda orbital basıncın artması ve venöz dönüşün engellenmesi, retrobulber damarlarda direnç indekslerinin (RI, PI) değişmesine neden olur. Bu değişikliklerin noninvazif biçimde saptanmasında Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) önemli bir rol oynamaktadır. RDUS ile ölçülen pik sistolik hız (PSV), end diyastolik hız (EDV) ve bunlardan türetilen rezistif indeks (RI) ve pulsatil indeks (PI) parametreleri, orbital kan akımı hakkında kantitatif bilgi sağlar (8, 9). Koroid, gözdeki en yüksek kan akımına sahip dokudur ve retina dış tabakalarının metabolik gereksinimlerini karşılar. Koroidal kalınlık ve perfüzyon, göz içi basıncı, sistemik kan basıncı, otonom sinir sistemi aktivitesi ve inflamatuvar süreçlerden etkilenir. Graves oftalmopatisinde orbital venöz dönüşün azalması ve inflamasyonun oluşturduğu doku ödemi, koroidal kalınlıkta artışa neden olabilir. Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme–Optik Koherence Tomografi (EDI-OCT), bu değişiklikleri yüksek çözünürlükle ölçme olanağı sunar. Literatürde aktif ve inaktif GO hastalarında ortalama koroidal kalınlıkların sağlıklı kontrollerden anlamlı biçimde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu artışın, özellikle aktif fazdaki inflamasyon ve venöz tıkanıklığa bağlı hemodinamik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (10, 11). Retinal mikrosirkülasyon ise Optik Koherence Tomografi Anjiyografi (OCT-A) kullanılarak değerlendirilebilir. Çalışmalarda, aktif GO hastalarında maküler vasküler yoğunluğun, inaktif ve kontrol gruplarına göre azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, inflamatuvar aktivite sırasında retinal mikrovasküler perfüzyonun geçici olarak azaldığını desteklemektedir (12). Tiroid oftalmopatisinde orbital dokuların değerlendirilmesinde radyolojik ve optik yöntemler birlikte kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kas kalınlığı ve orbital yağ volümünü gösterirken; RDUS, OCT ve OCT-A fonksiyonel ve mikrovasküler parametrelerin değerlendirilmesine olanak tanır. Bu yöntemlerin birlikte kullanımı, inflamatuvar aktivitenin objektif olarak ölçülmesine ve hastalık progresyonunun izlenmesine olanak sağlar (13, 14).

Tiroid oftalmopatisi, inflamatuvar ve vasküler mekanizmaların iç içe geçtiği kompleks bir hastalıktır. Retrobulber kan akımı, orbital venöz dönüş ve mikrosirkülasyon dinamikleri, hastalık aktivitesiyle yakın ilişki göstermektedir. Literatürde retrobulber hemodinamik parametrelerle koroidal ve retinal mikrosirkülasyon arasındaki ilişkiyi birlikte değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu bağlamda, bu çalışmada, aktif ve inaktif Graves oftalmopatisi olan hastalarda retrobulber kan akım parametreleri ile koroidal kalınlık ve

retinal mikrosirkülasyonun karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Graves Hastalığı

2.1.1. Graves Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Graves hastalığı, tiroid bezinin difüz büyümesi (guatr) ve aşırı hormon üretimiyle seyreden, otoimmün kaynaklı bir hipertiroidizm tablosudur. Bu hastalıkta vücutta oluşan TSH reseptörüne karşı olan otoantikolar tiroid bezini sürekli uyararak yüksek düzeyde tiroid hormonu salınımına yol açar. Sonuçta sinirlilik, taşikardi, terleme, kilo kaybı gibi hipertiroidi semptomları ve diffüz guatr gelişir (15). Epidemiyolojik olarak Graves hastalığı her yaşta görülse de en sık orta yaş erişkinlerde ortaya çıkar; kadınlarda erkeklere oranla belirgin olarak daha yaygındır (16). Yeni tanı alan Graves hipertiroidisi olgularında insidansın, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3.9:1 oranında olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda kadınlarda yıllık görülme sıklığının yaklaşık 15–20/100.000, erkeklerde yaklaşık 3–5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (15). Coğrafi bölgelere ve iyot alım durumuna göre prevalans değişebilir; iyot yeterli toplumlarda otoimmün hipertiroidi daha sık karşımıza çıkmaktadır (17). Ayrıca ileri yaş ve erkek cinsiyet, Graves hastalığında daha ciddi seyir ve komplikasyon riskinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (18, 19).

2.1.2. Graves Hastalığının Patofizyolojisi

Otoimmünite ve TSH Reseptör Antikorları: Graves hastalığının temelinde, bağışıklık sisteminin tiroid bezine karşı immün tolerans mekanizmasındaki bozulma yatmaktadır. Özellikle tiroid foliküler hücre yüzeyindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı uyarıcı otoantikoların oluşması hastalığın ayırt edici özelliğidir. Fizyolojik koşullarda hipofizden salgılanan TSH hormonu tiroidi kontrol ederken, Graves hastalığında gelişen otoantikolar TSH reseptörüne bağlanarak sürekli uyarı oluşturur ve bunun sonucunda tiroid hormonlarının aşırı üretimi gerçekleşir. Bu otoantikoların varlığı tiroid hücre proliferasyonu ve hormon salınımını artırarak hipertiroidi tablosunu oluşturur. Aynı zamanda bu antikolar dolaşım yoluyla orbita dokularına ulaşarak oradaki hücrelerde de etki gösterir. Nitekim orbital fibroblastların yüzeyinde de TSH reseptörleri bulunmakta olup, bu sayede TSHR otoantikoları orbital dokuları hedef alabilmektedir (20, 21).

Graves hastalığı gelişiminde, genetik yatkınlık ve immünolojik mekanizmalar iç içe geçmiştir. Aile ve ikiz kardeş çalışmaları, Graves hastalığı ve ilişkili oftalmopati riskinin %60-80 oranında genetik faktörlerle belirlendiğini göstermektedir. Özellikle HLA-DR antijenleri, CTLA-4, PTPN22, IL-2R gibi immün regülasyonda görev alan gen varyantları hastalığa yatkınlık oluşturabilir (20, 21).

Sitokinler, Fibroblast Aktivasyonu ve Ekstrasellüler Matriks Birikimi: Otoimmün süreç yalnızca tiroid bezini değil, orbitadaki yumuşak dokuları da hedef alır. Dolaşımdaki TSHR otoantikörlerinin orbital dokulara bağlanmasıyla orbital fibroblastlar aktive olur ve yoğun bir sitokin salınımı tetiklenir. Aktive T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar orbital bölgeye göç eder; bu inflamatuvar hücre infiltrasyonu orbitada bir immün yanıt odağı oluşturur. Erken aktif evrede özellikle T helper-1 (Th1) tipi sitokinler (IFN- γ , IL-2, TNF- α gibi) baskındır ve şiddetli enflamasyonu sürdürür; hastalık inaktif döneme geçerken Th2 tipi yanıt (IL-4, IL-5 gibi) ön plana çıkarak daha fibrotik bir iyileşme sürecine katkıda bulunur. İnfiltrate olan lenfosit ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler orbital fibroblastları uyararak onların proliferasyonunu ve farklı hücre tiplerine dönüşümünü sağlar. Orbital fibroblastlar bu uyarılar altında ekstrasellüler matriks komponentleri ve glikozaminoglikan (GAG) üretmeye başlar. Özellikle hyalüronik asit gibi hidrofilik GAG'ların aşırı birikimi, orbital dokularda ödem ve hacim artışına yol açar. Ayrıca fibroblastların miyofibroblast fenotipine farklılaşarak kollajen gibi matriks proteinlerini depo etmesi, dokularda fibrozis gelişimine neden olur. Bu süreçte meydana gelen inflamatuvar infiltrasyon, de novo adipogenez, GAG birikimi ve fibrozis; Graves oftalmopatisinin (GO) başlıca patolojik değişikliklerini oluşturur (7, 19, 21).

2.1.3. Tiroid Oftalmopatinin Tanımı

Tiroid oftalmopati aynı zamanda Graves oftalmopatisi (GO), orbital bağ ve kas dokularında immün aracılı inflamasyon, glikozaminoglikan (GAG) birikimi ve fibroblast proliferasyonu ile seyreden kompleks bir hastalıktır. Hastalık, orbitada yumuşak doku volümünde artışa neden olarak, proptozis, periorbital ödem, diplopi, kapak retraksiyonu ve optik nöropati gibi bulgulara yol açar (3, 4).

GO, Graves hastalarının yaklaşık %25–50'sinde gelişir. Genellikle tiroid bezinin aşırı çalıştığı dönemde veya sonrasında göz tutulumunun belirtileri ortaya çıkar. Bununla birlikte, GO her zaman hipertiroidi ile eşzamanlı olmayabilir: Bazı hastalarda ötiroid durumda ya da nadiren Hashimoto tiroiditi gibi hipotiroidili hastalarda da tiroid oftalmopati

gelişebilmektedir. Bu nedenle, tiroid fonksiyonlarının normal olduğu veya tiroidin az çalıştığı durumlarda dahi orbitopatinin görülebileceği akılda tutulmalıdır (7, 20, 21).

2.1.4. Tiroid Oftalmopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Tiroid oftalmopati aynı zamanda Graves oftalmopatisi (GO), toplumda nadir görülen bir durumdur; genel popülasyonda insidansı kadınlarda yıllık yaklaşık 16/100.000, erkeklerde 3/100.000 olarak bildirilmiştir (16, 22).

GO gelişiminde genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyiciler rol oynar. Ailevi ve ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalar, genetik yatkınlığı yüksek oranda desteklemektedir (16). HLA sınıf II alelleri, immun yanıt düzenleyici genlerdeki polimorfizmler ve TSH reseptör gen varyantları bu yatkınlıkta öne sürülen genetik faktörlerdir. Bunun yanında epigenetik mekanizmalar ve bağırsak mikrobiyota farklılıkları gibi yeni faktörlerin de GO patogenezinde katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (22, 23).

En önemli modifiye edilebilir risk faktörü ise sigara kullanımınıdır. Sigara içen Graves hastalarında oftalmopati gelişme riskinin içmeyenlere göre belirgin şekilde arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Sigara, orbital fibroblastlarda reaktif oksijen türleri üretimini tetikleyerek oksidatif strese ve doku hasarına yol açar; bu da otoimmün inflamasyonu şiddetlendirir. Klinik olarak sigara kullanan Graves hastalarında, kullanmayanlara kıyasla daha sık ve ağır GO geliştiği, özellikle ekzoftalmi ve diplopi riskinin sigara dozu ile arttığı bildirilmektedir. Ayrıca sigaranın, uygulanan tedavilere yanıtı azalttığı da gösterilmiştir. Dolayısıyla, aktif sigara içiminin varlığı GO için güçlü bir risk faktörü olup hastalara sigarayı bırakmaları önerilir (23, 24).

Graves hipertiroidisinin tedavisinde kullanılan radyoaktif iyot ablasyonu (RAİ), tiroid oftalmopatisi gelişimi açısından tartışmalı bir risk faktörüdür. RAİ tedavisi bazı olgularda göz bulgularını tetikleyip kötüleştirebilir. Tiroid bezini harap eden RAİ, dolaşıma bir anda fazla miktarda tiroid antijeni ve hormon salınmasına yol açarak immün reaksiyonu alevlendirebilir. Antitiroid ilaçlarla karşılaştırma yapılan bir çalışmada, RAİ alan Graves hastalarında oftalmopati progresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle orta-ağır aktif GO olgularında RAİ yerine öncelikle ilaç veya cerrahi tedavi düşünülür; RAİ verilecekse de profilaktik kortikosteroid kullanımı göz tutulumu riskini azaltmak için önerilmektedir (5, 24).

Selenyum minerali, tiroid hormonlarının aktif formuna dönüşümünde rol alan antioksidan bir elementtir ve en yüksek konsantrasyonda tiroid bezinde bulunur. Avrupa’da hafif aktif Graves orbitopatisi olan hastalarda yapılan çift kör bir çalışmada, selenyum

takviyesinin 6 ay süreyle verilmesinin, plaseboya kıyasla hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde artırdığı ve oftalmopatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu etki, selenyumun orbital dokularda oksidatif stresi azaltması ve immün cevabı modüle etmesiyle açıklanmaktadır. Bu nedenle selenyum eksikliği olan bölgelerde yaşayan Graves hastalarında, özellikle hafif düzeyde aktif TO varlığında, selenyum desteğinin yararlı olabileceği düşünülmektedir (5, 24).

2.1.5. Tiroid Oftalmopatinin Patogenezi

Tiroid oftalmopati, Graves hastalığındaki otoinflatuar süreçte oluşan antikorların orbitayı hedef alması sonucu meydana gelir. Patogeneizde temel olarak, orbital bağ ve yağ dokularında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, orbital fibroblastların anormal aktivasyonu, yağ dokusunda volüm artışı, ekstraselüler matriks ve GAG birikimi rol oynamaktadır. Bu süreçlerin ayrıntıları şöyledir:

Orbital Fibroblastlar ve Glikozaminoglikan (GAG) Sentezi: Orbita içinde yer alan fibroblastlar, tiroid oftalmopatinin merkezi efektör hücreleridir. Bu hücreler yüzeylerinde hem TSH reseptörü hem de IGF-1 reseptörü ekspres eder ve dolaşımdaki otoantikorların hedefi haline gelir. Otoantikorların ve T hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle orbital fibroblastlar aşırı miktarda GAG üretmeye başlar. GAG'lar (özellikle hyalüronik asit), su tutucu özellikleriyle orbital dokularda şiddetli ödem ve hacim artışına yol açar. Bu ödem, göz kapaklarında şişme, konjonktival kemozis ve periorbital şişlik gibi yumuşak doku bulgularına neden olur. Ayrıca fibroblastlar miyofibroblast fenotipine farklılaşarak kollajen gibi matriks proteinlerinin birikimini artırır; bunun sonucunda kronik evrede orbital dokularda fibrozis gelişir. Fibroblast aktivasyonunun bir diğer sonucu ise, bu hücrelerin farklılaşarak yağ hücrelerine dönüşmesidir. Bu çift yönlü farklılaşma potansiyeli, orbitada hem yağ dokusu artışı hem de bağ dokusunda skarlaşma olarak kendini gösterir (7, 20, 21).

Adipogenez ve İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu: Tiroid oftalmopatide orbitadaki fibroblastlar yağ hücrelerine dönüşerek orbital yağ dokusunu artırır. Özellikle ekstraoküler kaslar etrafındaki ve orbital septum arkasındaki yağ dokusunun genişlemesi, göz küresinin öne doğru itilmesine (proptozis) katkı yapar. Aynı zamanda, orbita bağ dokusuna yoğun bir lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu olur. Göz çevresinde T ve B lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar birikir. Bu hücreler, fibroblastları daha fazla GAG ve sitokin üretimine sevk ederek inflamasyonu sürdürür, böylelikle kısır döngü oluşur. Aktif inflamasyon döneminde histopatolojik olarak T hücresi ağırlıklı bir infiltrasyon izlenir;

özellikle CD4⁺ T helper hücreleri orbital dokuda bulunur ve salgıladıkları sitokinlerle hem fibroblastları hem de damarsal endoteli etkiler. Bu inflamatuvar süreç aylar içinde yavaşlayıp remisyona girerken, T hücre profili Th1'den Th2'ye kayar ve fibrotik değişiklikler ön plana çıkar. İnflamasyonun başlangıç döneminde ortaya çıkan orbital venöz konjesyon da patogenezin önemli bir parçasıdır; göz venlerindeki kan akımının yavaşlaması periorbital ödem ve konjestif bulguları artırır (19, 21).

Yukarıdaki mekanizmaların sonucunda orbital dokularda ekstraoküler kasların volümü artar, orbital yağ dokusu genişler. Bu değişiklikler sonucunda göz küresi öne doğru itilerek proptozis gelişimine neden olur; göz kapaklarını açan ve kapatan kaslar da etkilenebildiği için tipik kapak retraksiyonu ve lid lag (kapak gecikmesi) bulguları ortaya çıkar. Ekstraoküler kasların inflamasyon ve fibrozisle kalınlaşması, göz hareketlerinde kısıtlılık ise diplopi ile sonuçlanır. Ağır vakalarda orbital apeks çevresindeki şişlik ve skarlaşma, optik sinir üzerinde baskı yaratarak görme kaybına yol açabilen distiroid optik nöropati (DON) gelişmesine neden olabilir (5, 19). Özetle, otoimmün süreçlerin tetiklediği inflamasyon, ödem, yağ doku artışı ve fibrozis, tiroid oftalmopatinin klinik ve radyolojik bulgularını açıklayan temel patolojik mekanizmaları oluşturmaktadır.

2.1.6. Tiroid Oftalmopatinin Klinik Sınıflaması ve Aktivite Evreleri

Tiroid oftalmopatide hastalığın değerlendirilmesinde klinik aktivite ve hastalığın şiddeti ayrı ayrı önem taşır. Bu amaçla çeşitli sınıflama ve skor sistemleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanlardan biri Klinik Aktivite Skorudur (Clinical Activity Score, CAS). Hastalığın tedavi planlamasında ve takibinde yol göstericidir (5).

Klinik Aktivite Skoru (CAS): Özellikle hastalığın aktivitesini, yani inflamasyonun varlığını ölçmeye yönelik geliştirilmiş bir klinik skorlama sistemidir. Mourits ve arkadaşlarının 1989'da tanımladığı bu kriterler, gözde inflamasyon bulgularının sayısına dayalı bir puanlama yapar. Değerlendirilen başlıca 7 bulgu şunlardır: (1) Spontan orbital ağrı, (2) Göz hareketleriyle ağrı, (3) Göz kapaklarında kızarıklık (eritem), (4) Konjonktival konjesyon (diffüz kızarıklık), (5) Kemozis (konjonktival ödem), (6) Karunkül veya plica semilunaris'de inflamasyon (şişlik/kızarıklık), (7) Göz kapaklarında ödem veya dolgunluk. İlk muayenede bu 7 bulgudan her birinin varlığı 1 puan kabul edilerek 0–7 arası bir CAS hesaplanır. Takip eden vizitlerde ek olarak son birkaç ay içinde proptozisde belirgin artış (>2 mm), görme keskinliğinde azalma (≥ 1 sıra Snellen) ve göz hareket kısıtlılığında artış ($\geq 5^\circ$) gibi progresyon kriterleri de değerlendirmeye katılarak toplam puan 10 üzerinden hesaplanabilir. CAS değeri 3 veya üzeri ise hastalığın aktif inflamatuvar fazda olduğu kabul

edilir (25). CAS skoru özellikle tedavi ihtiyacının belirlenmesinde kullanılır (5, 21) (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik Aktivite Skoru (CAS)

1. Son 4 haftadır mevcut spontan bulber veya retrobulber ağrı
2. Son 4 haftadır olan göz hareketleri ile ağrı
3. Göz kapağı kızarıklığı
4. En az bir kadranı kapsayan konjonktiva kızarıklığı
5. Kemozis
6. Karünkül ve/veya plika ödemi
7. Göz kapağı ödemi

Graves hastalığının yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım ihtiyacından hareketle, dokuz Avrupa merkezinin katılımıyla European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) oluşturulmuştur. Endokrinoloji ve oftalmoloji uzmanlarının yanı sıra, klinik epidemiyoloji ve radyoloji alanlarından da araştırmacıların yer aldığı bu grup, Graves oftalmopatisi hastalarını klinik açıdan hafif, orta-ağır ve görmeyi tehdit eden çok ağır formlar olmak üzere üç kategoriye ayırmaktadır. Bu sınıflandırmanın, tedavi planlamasında özellikle yararlı olduğu bildirilmiş olup hem medikal hem de cerrahi tedavi seçiminde hastalığın şiddeti belirleyici bir kriter olarak kullanılmaktadır (Tablo 2) (26)

Tablo 2. EUGOGO Graves Oftalmopati Hastalık Ciddiyeti Sınıflandırması

Hafif	Orta-Ağır	Görmeyi tehdit eden
Hafif-orta düzeyde yumuşak doku şişliği	Belirgin yumuşak doku şişliği	Sabit diplopi
Proptozis < 25 mm	Proptozis > 25mm	Optik sinir tutulumu
Diplopi olmaması veya intermittan diplopi	Sabit olmayan diplopi	
Kornea ve optik sinir tutulumu olmaması	Korneada punktat boyanma	

2.1.7. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

Graves ilişkili oftalmopatinin klinik spektrumu, hafif bulgulardan hayatı tehdit eden komplikasyonlara dek uzanır. En sık görülen bulgu kapak retraksiyonudur. Vakaların yaklaşık %90'ına varan oranında saptanan bu bulgu, sıklıkla bilateral olsa da asimetric olabilir. Üst kapağın iris üzerinde sklera görünür şekilde geri çekilmesi Dalrymple belirtisi olarak adlandırılırken, aşağı bakışta üst kapağın hareketinin gecikmesi Von Graefe belirtisi olarak tanımlanır. Kapak retraksiyonu, sempatik hiperaktivite, inferior rektus kasının kısılması ve fibrozisi ya da levator kasının fibrozisle kısılıp aşırı çekmesi gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. Sonuçta hastanın bakışında sürekli şaşkın veya öfkeli bir ifade oluşur ve skleral belirginlik artar. Kapak retraksiyonuna sıklıkla periorbital ödem ve konjonktival ödem eşlik eder; özellikle sabahları belirgin olan kapak ve konjonktiva şişliği yumuşak doku tutulumunu gösterir. Konjonktival damarlar genişleyerek konjonktival hiperemi meydana gelir. Bu bulgular yumuşak doku inflamasyonunun tipik belirtileridir (25, 27).

Hastalığın en çarpıcı bulgularından biri de proptozis gelişmesidir. Orbital içeriğin hacminin artması nedeniyle göz küresi öne doğru yer değiştirir. Normal popülasyonda Hertel ekzoftalmometresi ile ölçülen ortalama değerler 12–20 mm civarı iken, Graves oftalmopatisi hastalarda bu değer 21 mm'yi aşabilir. Proptozis, hastada kozmetik sorunların yanı sıra kornea kuruması ve diplopi gibi fonksiyonel sorunlara da yol açar. Göz küresinin öne doğru çıkmasıyla lagofthalmi sık görülür, bu da korneanın sürekli açık kalmasına ve ekspojur keratopatiye neden olur. Korneada aşınma olursa epitel defektleri ve korneal erozyonlar gelişebilir, tedavi edilmezse tablo keratit oluşumuna kadar ilerleyebilir. Ağır vakalarda kornea perforasyonu, nadir de olsa görülebilecek bir komplikasyondur (7).

Ekstraoküler kas tutulumuna bağlı bulgular, Graves oftalmopatisinin bir diğer karakteristik özelliği arasında yer alır. İnflamasyon nedeniyle kalınlaşan ve fibrotik hale gelen ekstraoküler kaslar, özellikle alt rektus ve medial rektus kasları, göz hareketlerini kısıtlar. Sonuçta hastaların yaklaşık %20-30'unda değişik derecelerde şaşılık ve diplopi ortaya çıkar (7, 20, 21).

Tiroid oftalmopatinin en ciddi komplikasyonu distiroid optik nöropati (DON) olarak bilinen optik sinir tutulumudur. Bu durum hastaların %3–5 gibi küçük bir bölümünde gelişse de ortaya çıktığında acil tedavi gerektiren görme tehdit edici bir tablodur. Optik nöropati, özellikle orbital apeks bölgesindeki şişlik ve fibrozisin optik siniri sıkıştırmasıyla veya orbital damarların basısına bağlı optik sinirin kanlanmasıyla bozulmasıyla meydana gelir. Belirti olarak görme keskinliğinde ağrısız azalma, renkli görme kaybı, afferent pupil defekti ve optik disk ödemi veya solukluğu saptanabilir. DON gelişen hastalarda acil olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve gerekirse cerrahi dekompresyon yapılmalıdır (27).

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid oftalmopatinin tanı ve takibinde klinik muayene esastır, ancak bazı durumlarda görüntüleme yöntemleri de kritik rol oynar. Özellikle atipik vakalarda ayırıcı tanı, orbital yapıların değerlendirilmesi, hastalığın aktivite düzeyinin belirlenmesi ve cerrahi planlama için farklı görüntüleme modalitelerinden yararlanılır. Bu hastalarda sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri şunlardır:

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Orbita ve çevre yapıları değerlendirmede ileri radyolojik teknikler olan BT ve MRG yaygın olarak kullanılır. BT, yüksek rezolüsyonlu kemik detayını göstermesi ve hızlı çekim sağlaması nedeniyle orbital yapılarda kalsifikasyon, kemik dehissensi ve sinüs patolojilerini de içeren bilgileri sunar. Tiroid oftalmopatisinde BT ile özellikle rektus kaslarının genişlemesi, orbital yağ dokusunun hacmi ve optik sinir kanalındaki daralma net olarak görüntülenebilir. BT'nin dezavantajı yumuşak doku kontrast çözünürlüğünün sınırlı olması ve radyasyon maruziyetidir. MRG ise yumuşak doku detayını BT'ye göre daha üstün gösteren, radyasyon içermeyen bir yöntemdir. MRG ile ekstraoküler kaslardaki ödem ve inflamasyon yüksek sinyal olarak seçilebilir; aktif enflamasyon ile kronik fibrozis ayırımında faydalıdır. Özellikle T2 ağırlıklı ve kontrastlı incelemeler, kasların aktif dönemde ödemli olduğunu, inaktif dönemde ise kontrast tutulumunun azaldığını göstererek hastalığın aktif/pasif ayrımı hakkında bilgi verebilir. Ayrıca optik sinirin sıkışma durumu, orbital apeksin durumu MRG ile daha iyi değerlendirilir. Hem BT hem MRG tümör, vasküler anomaliler gibi diğer orbital patolojilerin dışlanmasında da gereklidir (7, 20, 28).

Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS): Orbital ultrasonografi (USG), yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak göz ve orbita yapılarını değerlendiren pratik bir yöntemdir. A-tarama ultrason, tek boyutlu olarak ses dalgalarının yansımalarına göre doku yoğunluğunu ölçmeye yarar ve ekstraoküler kasların kalınlaşmasını, retrobulber

fibrotik dokuyu saptamada duyarlıdır. Aktif dönemde kas dokusunda ödem ve hücre infiltrasyonuna bağlı olarak A-taramada kas içi eko yoğunluğunda azalma görülebilir; inaktif dönemde fibrozis ile reflektivite artabilir. B-tarama ultrason ise iki boyutlu görüntü sağlar; orbitadaki genişlemiş kaslar, optik sinir kılıfı ve hatta ciddi proptozisi olanlarda göz arkası mesafe bu yöntemle ölçülebilir. Ultrasonun avantajı kolay, hızlı ve yatakbaşı yapılabilir olmasıdır; dezavantajı ise orbital apeks ve kemik yapıların tam görülememesidir. Tiroid oftalmopatide ultrason daha çok göz kaslarının kalınlığını takip etmede ve optik sinir kılıf çapını değerlendirmede kullanılır (25).

Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ise orbita içi damarların kan akımını non-invaziv olarak ölçmeye yarar. Bu yöntemde B-mod ultrason görüntüsü üzerinde damar içi akım renk kodlarıyla eş zamanlı gösterilir hem akım yönü hem de hız bilgisi elde edilir. Tiroid oftalmopatide orbital dolaşımın değerlendirilmesi, hastalığın patogenezindeki venöz konjesyon ve arteriyel akım değişikliklerini saptamak açısından önemlidir. Renkli Doppler ile oftalmik arter, santral retinal arter, posterior siliyer arterler, superior ve inferior oftalmik venlerdeki akım hızları ölçülebilir. Özellikle superior oftalmik ven çapında genişleme ve akım hızlarında azalma, aktif dönemde venöz tıkanma belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Arterlerde ise genellikle peak sistolik hız (PSV) ve diyastol sonu hız (EDV) değerlerinde artış veya azalma olup olmadığı ile direnç indeksinin (RI) değişimi incelenir. Çalışmalar, aktif Graves oftalmopatili gözlerde oftalmik arter akım hızlarında artış ve direnç indeksinde düşme gibi değişiklikler saptamış; tedaviyle birlikte bu değerlerin kısmen normale dönebildiğini göstermiştir (20). Doppler ölçümleri ile elde edilen bu objektif veriler, orbital kan akımındaki konjesyon veya hiperemi düzeyini yansıtarak hastalığın aktivitesine dair ek bilgi sunabilir.

Optik Koherens Tomografi (OCT), Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) ve Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme–Optik Koherens Tomografi (EDI-OCT): Optik koherens tomografi (OCT), gözün retinal ve koroidal tabakalarını mikron düzeyinde kesitler halinde görüntülemeye yarayan, ışık interferometrisine dayalı bir teknolojidir. Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme–Optik Koherens Tomografi (EDI-OCT) spektral alanlı bir OCT cihazının göze yakın yerleştirilmesi ile elde edilen ters görüntüdeki artan alan derinliğinden yararlanan bir görüntüleme tekniğidir; koroidin kalınlığı ölçülebilir. OCT-Anjiyografi (OCT-A), retina ve optik disk dolaşımını haritalandırarak kılcal damar yoğunluğunu ve kan akımını gösterebilen yeni bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 1) (7, 20, 21).



Şekil 1. Optik Koherens Tomografi Cihazı

(SD-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).

2.1.9. Tiroid Oftalmopatide Tedavi Yaklaşımları

Graves oftalmopatili hastaların tedavisinde amaç, aktif inflamasyonu kontrol altına almak, semptomları hafifletmek, görme tehdit eden durumları önlemek ve kalıcı sekelleri düzeltmektir. Tedavi stratejisi hastalığın aktivite ve şiddet derecesine göre belirlenir. Aktif ve hafif seyirli olgularda destekleyici önlemler yeterli olabilirken, aktif-orta/ağır olgularda immüsupresif tedaviler gerekir. İnaktif dönemde ise gerekirse cerrahi girişimlerle sekeller düzeltilir.

Medikal Tedavi: Aktif inflamasyonu baskılamak ve immün reaksiyonu yatıştırmak için ilk seçenek kortikosteroid tedavisidir. Sistemik kortikosteroidler, Graves oftalmopati de halen en etkili medikal tedavi olarak kabul edilir. Mekanizma olarak güçlü antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin yanı sıra fibroblastların GAG üretimini azaltıcı etkileri de vardır. Orta veya şiddetli aktif GO'da yüksek doz kortikosteroid tedavisi endikedir. Tercihen intravenöz pulse metilprednizolon uygulanır, çünkü IV pulse tedavi aynı kümülatif dozdaki oral tedaviye kıyasla daha yüksek yanıt oranı ve daha az yan etki göstermiştir (29). Steroid tedavisine yanıt, genellikle 1–2 hafta içinde yumuşak doku bulgularında gerileme, göz hareketlerinde rahatlama, proptoziste duraklama veya gerileme şeklinde ortaya çıkar. Yüksek doz steroid genellikle 6–12 hafta uygulanır; IV metilprednizolon total dozunun 8 g'ı aşmaması önerilir çünkü daha yüksek kümülatif dozlarda hepatotoksisite bildirilmiştir. Steroid kullanımı sırasında yan etkilerin takibi açısından kan şekeri, kan basıncı, kemik sağlığı gibi parametreler düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Aktif GO'nun hafif formlarında ise semptomların hafifletilmesi ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması açısından destekleyici yaklaşımlar daha çok tercih edilir. Bunlara örnek olarak; periorbital ödemin azaltılması için uyurken başın yüksekte olacak şekilde pozisyonlanması, göz kuruluğu ve yabancı cisim hissinin giderilmesi için lubrikan damla veya jel kullanımı, lagofthalmus bulunan olgularda gece göz bandı uygulanması verilebilir (27, 30).

Kortikosteroidlere yetersiz yanıt veren ya da yan etki nedeniyle kullanılmayan olgularda, immünomodülatör ve biyolojik ajanlar gündeme gelmiştir. Son yıllarda bu alanda çeşitli tedaviler araştırılmıştır:

Mikofenolat Mofetil (MMF) ve Azatioprin gibi steroid ihtiyacını azaltıcı immünsüpresif ajanlar, aktif GO tedavisinde kullanılmıştır. Bu ajanlar T ve B lenfosit proliferasyonunu baskılayarak etki eder. Özellikle MMF'nin orta-aktif Graves oftalmopatisinde tek başına veya düşük doz steroid ile kombinasyonunun, inflamasyon kontrolünde etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Siklosporin A: T hücre fonksiyonlarını baskılayan bu ajan, tek başına çok etkili olmamakla birlikte steroidlerle kombine kullanılarak etkinliği artırılabilir. Steroid + siklosporin kombinasyonunun, şiddetli GO'da tek başına steroidle kıyasla biraz daha iyi sonuç verdiğini gösteren çalışmalar mevcut olsa da nefrotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli takip gerektirir (31, 32).

Rituksimab: B lenfosit yüzey antijeni CD20'ye karşı monoklonal antikordur. Graves oftalmopatinin otoimmün doğası göz önüne alındığında B hücrelerinin baskılanmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve rituksimab çeşitli çalışmalarda test edilmiştir. Bir meta-

analize göre rituksimab, özellikle hastalığın erken döneminde verildiğinde klinik aktivite skorunu düşürmede ve TSHR otoantikör düzeyini azaltmada yarar sağlamış; ancak proptozis gerilemesi üzerine etkisi kısıtlı kalmıştır. Bazı çalışmalarda rituksimab alan hastaların önemli bir kısmında hastalığın inaktif faza geçtiği rapor edilse de birkaç hastada psödotümör benzeri alevlenme görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle rituksimab kullanımı konusunda farklı görüşler vardır; güncel kılavuzlar rituksimabı daha çok diğer tedavilere dirençli ve aktif ciddi olgularda, deneyimli merkezlerde önerir (30, 32).

Tocilizumab: IL-6 reseptörünü bloke eden bir monoklonal antikördür. GO'da IL-6, orbital dokularda inflamasyon ve fibroziste rol alan bir sitokindir. Özellikle kortikosteroide dirençli orta-ileri GO vakalarında tosilizumab denenmiştir. Yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, aylık tosilizumab infüzyonu alan hastaların %90'ından fazlasında 1 yıl sonunda hastalığın inaktif döneme girdiği, CAS skorlarının ve proptozisin belirgin azaldığı bildirilmektedir. Bu umut verici sonuçlar ışığında, tosilizumab da ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul görmeye başlamıştır. Ancak maliyetli bir ilaçtır ve enfeksiyon riski gibi yan etkiler açısından seçim iyi yapılmalıdır (27, 29, 31).

Teprotumumab: Tiroid oftalmopatisi tedavisinde son yıllarda en dikkat çekici gelişmelerden biri teprotumumab adlı biyolojik ajanın kullanıma girmesidir. Teprotumumab, IGF-1 (İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü 1) reseptörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikördür. Orbital fibroblastlar üzerindeki IGF-1 reseptörlerini bloke ederek, TSH reseptörü ile ortak sinyal yollarını kesintiye uğratar. Bu ilaçla yapılan iki büyük randomize kontrollü çalışma, teprotumumab'ın aktif ve orta-şiddetli Graves orbitopatisinde proptozisi belirgin derecede azalttığını, inflamatuvar bulgulara iyileşme ve diplopide düzelme sağladığını göstermiştir. 2020 yılında ABD FDA onayı alan teprotumumab, şu an için TED (Thyroid Eye Disease) tedavisinde özel endikasyonla kullanılan ilk biyolojik ilaç konumundadır. 8 dozluk IV infüzyon kürü şeklinde uygulanır. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'inde proptoziste en az 2 mm'lik gerileme ve CAS'da düşüş elde edilmiştir. Etkinliğinin yüksek oluşu devrim niteliğinde olsa da ilacın fiyatının çok yüksek oluşu ve bazı hastalarda yanıt alınamaması gibi sorunlar vardır. Teprotumumab aktif dönemde, diğer tedavilere dirençli veya çok yüksek riskli olgularda imkân varsa kullanılabilen bir seçenektir (7, 32).

Cerrahi Tedavi: Cerrahi girişimler genellikle hastalığın inaktif döneminde veya acil durumlarda görmeyi korumak amacıyla uygulanır. Aktif inflamasyon sürerken cerrahi yapılması sonuçları olumsuz etkileyebileceğinden, mümkünse enflamasyonun yatışması beklenir. Cerrahi tedaviler üç ana grupta toplanır:

Orbital Dekompresyon: Şiddetli proptozisi olan veya optik nöropati gelişen hastalarda orbita içi basıncı azaltmak için yapılan cerrahidir. Bu işlemde orbital kemik duvarlarından birkaçı çıkarılarak ya da orbital yağ dokusunun bir kısmı eksize edilerek orbitadaki yapılar için daha fazla hacim yaratılır. Böylece göz küresi geriye doğru çekilir ve optik sinir üzerindeki bası azalır. Akut görme kaybı riski olan DON olgularında acil olarak orbital dekompresyon gerekebilir ve bu işlem görmeyi kurtarabilir. Proptozisin kozmetik ve korneayı tehdit eden düzeyde olduğu vakalarda da inaktif dönemde dekompresyon yapılarak göz daha normal pozisyona alınır. Günümüzde endoskopik sinüs cerrahisi ile birlikte minimal invaziv dekompresyon teknikleri de kullanılmaktadır (27, 29, 30).

Şaşılık Cerrahisi: Kalıcı ekstraoküler kas kısıtlılığı ve diplopsi olan hastalarda, inaktif dönemde gerekirse şaşılık ameliyatları planlanır. En sık tutulan alt rektus ve medial rektus kaslarındaki kontraktür ve fibrozis, gözde deviasyona yol açar. Cerrahide ilgili kasların rezeksiyon işlemi yapılarak gözlerin hizalanması hedeflenir. Ancak GO'ya bağlı şaşılıkta cerrahi zordur çünkü kaslar sert ve kısalmıştır; çoğu zaman tam düzelme sağlanamaz ama diplopi alanı daraltılır. Prizmatik camlarla çözülmeyen çift görmeler için, orbital dekompresyon sonrası gerekiyorsa şaşılık cerrahisi ikinci basamak olarak yapılır(30).

Kapak Cerrahileri: Göz kapaklarındaki sekelleri düzeltmek ve korneayı korumak amacıyla uygulanır. Üst kapak retraksiyonu için Müller kası rezeksiyonu veya levator kasında gerileme operasyonları yapılır. Alt kapak retraksiyonunda ağız mukozası grefti ile kapağın desteklenmesi gibi teknikler kullanılabilir. Ayrıca orbital yağ birikimine bağlı üst kapak dolgunluğu ya da alt kapaklarda şişlik varsa estetik amaçlı düzeltmeler gerekebilir. Kapak cerrahileri genellikle en son aşamada, diğer tedaviler tamamlandıktan sonra gerçekleştirilir. Bunun nedeni, proptozis ve şaşılık düzeltildikten sonra kapak pozisyonlarının daha stabil hale gelmesidir. Kapak cerrahisi ile hem görünüm iyileştirilir hem de lagofthalmus düzeltilerek kornea korunur (7, 20).

Radyoterapi: Orbital radyoterapi, düşük dozlu X-ışını tedavisi uygulanması esasına dayanır. Özellikle aktif orta derece Graves oftalmopatisinde, kortikosteroid tedavisine ek olarak radyoterapinin ek fayda sağlayabileceği uzun yıllardır araştırılmıştır. Radyoterapinin etkisi, orbita dokularındaki T-lenfosit gibi inflamatuvar hücreleri baskılaması ve fibroblastların GAG üretimini azaltması ile ilişkilendirilir. Klasik olarak toplam 20 Gy doz, 10 seansa bölünerek verilir. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, orbital radyoterapinin tek başına CAS skoru, proptozis veya kapak retraksiyonu üzerinde anlamlı üstünlüğü gösterilmezken, diplopi üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (20). Yani radyoterapi özellikle ekstraoküler kasların hareketini iyileştirmede faydalıdır. Bu nedenle güncel yaklaşımda,

aktif ve diplopsi belirgin vakalarda veya steroid direnci olduğunda radyoterapi, steroid ile kombine edilebilecek bir tedavi olarak düşünülür. IV metilprednizolon tedavisine yeterli yanıt alınamayan olgularda, radyoterapi eklenmesiyle inflamasyonun daha iyi kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Radyoterapinin etkisi haftalar içinde ortaya çıkar; steroid kadar hızlı değildir ancak uzun vadede fibrozisi de azaltıcı etkisi olabilir. Diyabetik retinopati, genç yaş (< 35) ve gebelik durumlarında orbital radyoterapi kontraendikedir. Doğru endikasyonu olan vakalarda uygulandığında ise ciddi yan etki riski düşüktür; nadiren katarakt veya retina hasarı rapor edilmiştir (20).

Destek Tedavileri: Hastalığın her aşamasında semptomatik ve destekleyici önlemler önemlidir. Tüm hastalara sigarayı bırakması kuvvetle önerilir, çünkü sigara hem hastalığı alevlendirmekte hem tedaviyi güçleştirmektedir. Göz kuruluğunu önlemek için suni gözyaşı damlaları gün içinde sık uygulanmalı, gece göz kapanmıyorsa gözler bantlanarak korunmalı ve merhem kullanılmalıdır. Başın yatarken yükseltilmesi, sabahları görülen periorbital ödem azaltabilir. Işığa hassasiyeti olan ve gözleri açıkta kalan hastalar için güneş gözlüğü kullanımı rahatlatma sağlar. Diplopsi olan hastalar geçici olarak prizmatik gözlükler kullanabilir. Kornea riskine karşı gerektiğinde geçici tarsorafi düşünülebilir. Aktif dönemde hastalar yakın takip edilmeli, görme azlığı, şiddetli ağrı gibi alarm bulgularında hemen değerlendirilmelidir (7, 20, 21, 29).

Tedavi planı, hastalığın aktivite ve şiddetine göre kişiye özgü belirlenmelidir. Hafif aktif olgularda destek tedavisiyle izlem yeterli iken, orta-ağır aktif olgularda önce medikal immünsüpresyon düşünülür (20). Aktif dönem kontrol altına alındıktan sonra sekel kalmış problemlere yönelik cerrahiler yapılır (önce dekompresyon, sonra şaşılık, en son kapak cerrahisi sırasıyla). Görme kaybı riski varsa acil steroid ve cerrahi girişimler gündeme gelir (30).

Graves oftalmopatisi tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir; endokrinolog, göz hastalıkları uzmanı ve gerekirse radyasyon onkoloğu ve plastik cerrahın ortak takibiyle optimal sonuçlara ulaşmak mümkündür.

2.2. Orbital ve Oküler Dolaşımın Anatomisi ve Fizyolojisi

Orbital arteriyel dolaşım, internal karotis arterinin bir dalı olan oftalmik arter ile başlar. Oftalmik arter optik sinirle birlikte optik kanal üzerinden yörüngeye girer ve burada dallanarak göze ve orbita yapılarına kan sağlar. Bu dallar arasında santral retinal arter ile posterior siliyer arterler en önemlilerindedir ve oküler dokuların perfüzyonunda kilit rol

oyunlar. Orbital venöz drenaj ise başlıca süperior ve inferior oftalmik venler aracılığıyla gerçekleşir; bu venler orbitanın kanını kranial venöz sinüslere taşır (33, 34).

2.2.1. Orbital Arter ve Damar Yapısı

Oftalmik Arter (OA): Internal karotis arterinin kavernoöz sinüs distalinden çıkan ilk dalıdır. Optik sinirle birlikte orbita girişinden geçerek göze ulaşır ve iki temel dallanma grubu oluşturur: optik dallar ve orbital dallar. OA'nın optik dalları arasında santral retinal arter ve siliyer arterler bulunur; orbital dalları ise lakrimal arter, etmoidal arterler ve kas dalları gibi yapıları içerir. OA'nın seyirinde ilk verdiği dal genellikle santral retinal arterdir.

Santral Retinal Arter (SRA): Oftalmik arterin ilk dalı olup retina iç katmanlarının tek arteriyel besleyicisidir. Optik sinirin dura kılıfı içinde ilerleyerek göz küresine girer ve retina içerisinde hem üst hem alt temporal ve nazal dallara ayrılır. SRA, terminal (uç) arter yapısındadır; belirgin kollaterali olmadığından tıkanıklığı aniden ve geri dönüşsüz görme kaybına yol açabilir. Retina iç katmanlarının yaklaşık iç 2/3'lük kısmını beslerken, kalan dış 1/3'lük kısım koroid vasıtasıyla perfüze olur. SRA'nın dalları retina yüzeyinde seyrederek yüzeyel kapiller pleksusu oluşturur.

Posterior Siliyer Arterler (PSA): Oftalmik arterden çıkan ve sayıları kişiye göre değişen arterlerdir (33). Kısa posterior siliyer arterler (KPSA) optik sinir etrafından skleraya girerek koroid tabakasının ana besleyici damar kaynağını oluştururlar; koroidin yoğun kılcal ağı olan koryokapillaris ve aynı zamanda optik diski beslerler. KPSA'ların uç dalları dik açıyla koryokapillaris lobüllerine dağılarak retina dış tabakalarına oksijen iletimini sağlar. Uzun posterior siliyer arterler (UPSA) ise sklerayı delegecek şekilde arkadan girip koroid ile sklera arasında öne doğru ilerler ve siliyer cisim besler. UPSA'lar iris kökü çevresinde iris majör arteriyal halkasına katılır ve ön segment yapılarının beslenmesine katkı verir. Ayrıca oftalmik arterden çıkan anterior siliyer arterler, rektus kaslarına eşlik ederek öne doğru gelir ve UPSA'larla anastomoz yaparak iris majör arteriyal halkasına katılır. Böylece iris ve siliyer cisim hem UPSA'lar hem de anterior siliyer arterlerden zengin bir kollateral dolaşıma sahip olur.

Orbital arterlerin duvar yapısı genel arteriyel histolojiye benzer şekilde üç tabakalıdır (intima, media, eksterna) ve sistemik dolaşımdaki gibi otonom sinir inervasyonuna sahiptirler (34). Özellikle oftalmik arter ve dalları, sempatik sinir ağı ile çevrilidir ve bu sayede kan akımı tonusu sistemik otonomik durumlara yanıt verebilir. Öte yandan göz içi arterler metabolik otoregülasyona da tabidir; retina dokusunun değişen oksijen ihtiyacına göre lokal damar çapları ayarlanabilir (5).

2.2.2. Venöz Dolaşım: Süperior ve İnferior Oftalmik Venler

Göz ve orbita yapılarından venöz kanın drenajı başlıca süperior oftalmik ven (SOV) ve inferior oftalmik ven (IOV) aracılığıyla gerçekleşir. Süperior oftalmik ven, anguler ve supraorbital venlerin birleşmesiyle orbitanın ön üst kısmında oluşur; optik sinir boyunca seyrederek üst orbital fissür yoluyla kavernöz sinüse dökülür. SOV, orbitanın en büyük ve ana venöz çıkış yoludur; yüz bölgesi ile intrakraniyal dolaşım arasında valfsiz bir bağlantı oluşturur. Bu nedenle yüzdeki enfeksiyonlar SOV yoluyla kavernöz sinüse yayılabilir (32).

İnferior oftalmik ven (IOV), orbitanın alt ve medial yapılarından kan toplar. Orbitanın alt kısmında bir venöz ağdan başlar ve posteriora doğru ilerler. IOV, anatomiye göre değişmekle birlikte genellikle iki şekilde sonlanır: bir dalı orbitada SOV ile birleşerek kavernöz sinüse akar; diğer dalı alt orbital fissür civarından geçerek pterigoid venöz pleksusa drene olur (33). Böylece inferior ven, orbitadan yüzeysel ve derin yüzeysel venöz sistemler arasında bir bağlantı kurar. IOV de SOV gibi valfsizdir ve yüz ile kraniyal yapıların venöz dolaşımı arasında basınç değişimlerine açıktır. Vortex venleri adı verilen dört adet koroid drenaj veni de sklerayı Ekvator bölgesinde terk ederek SOV ve IOV'ye katılır; üst iki vortex veni SOV'ye, alt iki vortex veni ise genellikle IOV veya pterigoid pleksusa boşalır (35).

2.2.3. Otonom Regülasyon Mekanizmaları

Göziçi dolaşımı, sistemik otonom sinir sistemi ve lokal otoregülatuar mekanizmaların etkileşimiyle kontrol edilir. Retina dolaşımı büyük ölçüde metabolik otoregülasyon altındadır: Retinal damarlar, perfüzyon basıncındaki değişikliklere ve dokunun oksijen ihtiyacına lokal olarak cevap vererek çaplarını ayarlarlar. Nitekim retina dolaşımında sempatik tonusun etkisi minimal olup kan akımı esasen lokal endotelial ve metabolik faktörlerle düzenlenir(4). Buna karşın koroid dolaşımı, zengin sempatik inervasyona sahip olup otoeregülasyon yeteneği zayıftır veya yoktur. Yüksek akım hızlarına sahip koroid damarlarında sistemik kan basıncı değişiklikleri sempatik sinirler aracılığıyla dengelenir (36, 37).

2.3. Retrobulber Kan Akımı

Retrobulber kan akımı, göz küresinin arka kısmında seyreden oftalmik arter ve dalları ile buna eşlik eden venlerdeki dolaşımı ifade eder. Klinik olarak, retina ve optik sinirin perfüzyonu büyük ölçüde bu retrobulber arteriyel akıma bağlı olduğu için önem taşır. Optik sinir başı ve retina damar hastalıklarında veya orbital patolojilerde retrobulber kan akımında hemodinamik değişiklikler görülebilir. Retrobulber dolaşımın değerlendirilmesi, Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile non-invaziv olarak mümkün olup oftalmik arter, santral

retinal arter ve posterior siliyer arterler gibi damarlardaki kan akım hızlarını ölçmeye dayanır. Bu ölçümler, göz hastalıklarında dolaşım bozukluğunun tespitine ve tedavi etkinliğinin izlenmesine olanak sağlar (7, 20, 21).

2.3.1. Tanım ve Klinik

Retrobulber kan akımı terimi, göz arkasındaki büyük damarlardaki kan akışını ifade eder. Bu bölgedeki dolaşım, retina ve optik sinire ulaşan oksijen ve besin miktarını doğrudan etkiler. Özellikle optik sinir başı perfüzyonu, oftalmik arterden çıkan kısa posterior siliyer arterlerin sağladığı kollateral dolaşıma ve SRA akımına bağlıdır. Retrobulber arterlerde meydana gelen stenoz veya akım düşüklüğü, retina ve optik sinirin iskemik hasarına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle glokom, iskemik optik nöropati, diyabetik retinopati gibi hastalıklarda retrobulber dolaşımın değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Ayrıca Graves oftalmopatisi ve yüksek miyopi gibi orbita ve gözün yapısal özelliklerini değiştiren durumlarda da retrobulber kan akımında değişiklikler saptanabilmektedir. Klinik olarak, RDUS ile retrobulber akım ölçümleri yapılarak hastalıklardaki değerlerin hem normal referans değerler ile karşılaştırması hem de zaman içindeki değişimlerinin takibi gerçekleştirilebilir (38).

2.3.2. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Renkli Doppler ultrasonografi, hareket halindeki kan hücrelerinin Doppler kayma prensibiyle hızını ve akım yönünü ölçen, eşzamanlı B-mod görüntüyle damar lümenini gösteren bir tekniktir (39). Göz için RDUS, yüksek frekanslı lineer problar kullanılarak kapalı göz kapağı üzerinden uygulanır. İnceleme sırasında hasta sırtüstü yatar pozisyonda, gözler kapalı ve jel yardımıyla prob yerleştirilmiş halde iken, optik sinir arkasında seyreden hedef damarlar (OA, SRA, posterior siliyer arterler) görüntülenir (38). Ölçümlerde atardamar akımına ait çift fazlı Doppler dalga formları elde edilir. Bu dalga formundan çeşitli hız parametreleri ve direnç göstergeleri hesaplanır:

Pik Sistolik Hız (PSV): Sistol sırasında damardaki kan akımının ulaştığı en yüksek hız değeridir. Doppler spektrumunda en tepede ölçülen hız olup cm/sn cinsinden raporlanır (38). Örneğin sağlıklı bir oftalmik arterde PSV değerleri ortalama 30–40 cm/sn mertebesindedir.

Diyastol Sonu Hız (EDV): Kalp diyastolünün sonunda, damar içindeki akımın en düşük ancak halen ileri yönde olan hızıdır. EDV, periferik damar direncini yansıtır; düşük EDV yüksek direnç göstergesi olabilir. Normal OA'da EDV tipik olarak yaklaşık 10 cm/sn civarındadır (39).

Rezistif İndeks (RI): Sistolik ve diyastolik hızlar arasındaki farkın sistolik hıza oranı ile bulunur: $RI = (PSV - EDV) / PSV$. RI, periferik vasküler direncin kantitatif bir göstergesidir (38). Teorik olarak 0 ile 1 arasında değer alır; 1'e yaklaştıkça diastolik akımın azaldığı, yani distal dirençlerin yüksek olduğu anlaşılır (38).

Pulsatil İndeks (PI): Doppler dalgasında akım hızının pulsatilitesini gösteren bir diğer parametredir. $PI = (PSV - EDV) / V\text{-mean}$ formülüyle hesaplanır; burada V-mean dakik akım hızıdır. PI da RI gibi damar yatağının direnç özelliklerini yansıtır. Yüksek PI, sistol-diyastol farkının belirgin ve ortalama akımın düşük olduğunu gösterir. Oftalmik arterde normal PI yaklaşık 1.5-1.8 civarındadır (38).

RDUS ile ölçümlerin standartizasyonu önemlidir. Göz Doppler incelemelerinde 7.5–10 MHz'lik problar kullanılır ve açı düzeltilmesi yapılacaksa, Doppler açı değeri mümkün olduğunca 0°'ye yakın tutulur. Ölçümler sabah saatlerinde ve hastanın istirahat durumunda yapılmalı, göz küresine minimal bası uygulanarak artefakt akım engellenmelidir. Her bir damar için en az üç ardışık spektrum ortalaması alınarak PSV, EDV hesaplanır ve RI, PI formüllerle türetilir. Görüntüleme tekniği açısından, oftalmik arter genellikle optik sinirin nazal yanında, SRA optik sinir içinde, kısa posterior siliyer arterler ise optik disk çevresinde tespit edilir. Ayrıca aynı kişide takip ölçümleri mümkünse aynı cihaz ve protokolle gerçekleştirilmelidir. Bu standartlar sayesinde farklı çalışmalar arasında uyum sağlanır ve hasta izleminde güvenilir trend analizleri yapılabilir (7, 20, 38, 40, 41).

2.3.3. Retrobulber Kan Akımının Göz Hastalıklarındaki Rolü

Retrobulber hemodinamik değişiklikler, oftalmolojik hastalıklarda patogeneze ve hastalık seyriyle ilişkili bulunmuştur (43).

Graves hastalığına bağlı gelişen orbitopati, orbital dokularda inflamasyon ve volüm artışı ile karakterizedir. Aktif inflamasyon fazında retrobulber arterlerde kan akım hızlarının arttığına dair bulgular mevcuttur (42). Aktif evredeki Graves orbitopatisi hastalarında oftalmik arter ve SRA'nın maksimum akım hızlarının, inaktif evre veya sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (43). Bu artış, orbital dokulardaki hiperemi ve inflamatuvar vazodilatasyona bağlanabilir. Öte yandan, dolaşımın venöz komponentinde konjesyon gözlenir; Graves orbitopatisi olan hastalarda süperior oftalmik ven akım hızlarının sağlıklı bireylere göre belirgin ölçüde düşük bulunduğu, bunun da orbitada venöz staza işaret ettiği gösterilmiştir. Hastalığın ileri döneminde veya optik nöropati geliştiğinde, orbital basınç artışı arteriyel akımı kısıtlayarak OA ve SRA akım hızlarında azalmaya yol açabilir. Bu

yüzden Graves orbitopatisinde retrobulber Doppler bulguları, hastalığın aktif-konjestif fazını ve optik sinir basısının ciddiyetini yansıtmaması bakımından klinik önem taşır (44).

2.4. Koroid ve Retina Mikrosirkülasyonu

Gözün arka segmentinde retina ve koroid tabakaları, yoğun bir mikrodolaşım ağına sahiptir ve bu sayede fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine kadar tüm nöral yapıların metabolik ihtiyaçları karşılanır. Koroid dolaşımı, özellikle retina dış katmanlarının beslenmesinden sorumlu olup vücutta birim doku başına en yüksek kan akımına sahip damarsal yataklardan biridir. Retinal dolaşım ise iç retina katmanlarını besleyen daha ince kalibreli damar ağları şeklinde organize olmuştur. Retina ve koroidin bu çift dolaşım sistemi, yapısal ve fonksiyonel olarak farklı özellikler gösterir: Retina damarları oto-regülatif ve kan-retina bariyerine sahip iken koroid damarları fenestralı yapıda, yüksek akım düşük oksijen ekstraksiyon oranıyla sempatik kontrol altındadır (44).

2.4.1. Koroidal Dolaşımın Anatomisi

Koroid, sklera ile retina arasına yerleşmiş, göz küresinin arka segmentini saran ince bir damarsal tabakadır. Başlıca kan kaynağını kısa posterior siliyer arterler sağlar; bu arterler sklerayı optik sinir etrafından delip suprakoroidal aralıktan ilerleyerek koroid stromasına girer. Koroid içinde arteriyel dallar hiyerarşik bir düzende dallanır: İlk olarak Haller tabakası denilen dış koroid katmanında geniş kalibreli arterler ve venler bulunur; bu damarlar daha sonra Sattler tabakası denen orta kalibreli arter ve venlere ayrılır (22).En içte, koriokapillaris tabakası yer alır ki bu, fenestralı kılcal ağ şeklinde tek tabaka kapillerlerden oluşur (34).Koriokapillaris, Bruch membranı ve retinal pigment epitelinin hemen altında yaygın bir kılcal yatak oluşturur ve retina dış 1/3 kısmına difüzyonla oksijen ve besin iletir.Özellikle fovea altında koriokapillaris yoğunluğu en fazladır (bu bölge avasküler foveayı besler). Koriokapillaristen toplanan kan, daha büyük venüllere geçer ve nihayetinde koroidi yaklaşık dört bölgede terk eden vortex venlerine dökülür. Her bir kadranda birer tane olmak üzere 4 adet vortex veni, sklerayı ekvator civarında delerek süperior ve inferior oftalmik venlere katılır. Histolojik olarak koroid şu beş tabakaya ayrılarak tanımlanır (içten dışa): Bruch membranı, koriokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve supraakoroidal tabaka (34). Bruch membranı, koroidi retina RPE'sinden ayıran ince bir bazal membrandır; besin ve atık maddelerin geçişine izin verir (34, 45).

Koroid, zengin damarsal yapısının yanı sıra bağ dokusu ve içerisinde melanosit, fibroblast, düz kas hücreleri, immün hücreler barındırır. Düz kas benzeri non-vasküler hücreler özellikle Haller ve Sattler tabakasındaki damarlarda tonus değişimine katkıda

bulunur ve koroid kalınlığının hızlı şekilde değişebilmesini sağlar. Koroidin sempatik sinirlerce inerve olması, gerektiğinde bu düz kasların kasılarak koroid hacmini ve kan akımını düzenlemesiyle sonuçlanır. Parasempatik innervasyon da koroidde vazodilatör etki olarak görülebilir (7, 20, 21).

2.4.2. Koroidal Kalınlığın Fizyolojik Değişkenleri

Koroid kalınlığı (KK), bireyler arasında ve aynı bireyde zaman içerisinde önemli fizyolojik varyasyonlar gösterir. Normal erişkin gözde subfoveal koroid kalınlığı ortalama yaklaşık 300 µm düzeyinde olsa da pek çok faktöre bağlı olarak değişebilir. KK'yı etkileyen başlıca fizyolojik değişkenler şunlardır:

Yaş: Koroid kalınlığı yaşla birlikte incelmeye eğilimindedir. Çeşitli çalışmalarda, sağlıklı bireylerde dekad başına subfoveal koroid kalınlığında yaklaşık 10–20 µm'lik bir azalma saptanmıştır (46). Koroid stromasındaki damarlarda yaşlanmaya bağlı atrofi ve elastik doku kaybı, bu incelmeye ana sebebidir. Ayrıca yaşla birlikte koroid kan akımı da azalır, bu da retina dış katmanlarının perfüzyonunda azalmaya yol açabilir (47).

Refraksiyon ve Aksiyel Uzunluk: Gözün aksiyel boyu ve kırma kusurları koroid kalınlığını güçlü şekilde etkiler. Yüksek miyop gözlerde aksiyel uzunluk artışıyla orantılı olarak koroid belirgin şekilde incelir. Göz uzunluğu ile koroid kalınlığı arasındaki ters ilişki vardır (47).

Sirkadiyen Ritim: Koroid kalınlığı gün içerisinde ritmik değişimler sergiler. Genellikle gece saatlerinde koroid daha kalın, gündüz sabah erken saatlerde en ince haldedir. Bir çalışmada sağlıklı bireylerde koroid kalınlığının gece 2-4 arası zirve yapıp sabah saatlerinde minimuma indiği gösterilmiştir. Bu diurnal salınımın amplitüdü kişiden kişiye değişmekle birlikte gençlerde günde yaklaşık 30-40 µm'ye varan farklar saptanırken, yaşlılarda bu fark daha düşük olabilmektedir. Sirkadiyen değişimde otonom sinir sistemi ve hormonal ritimler rol oynar; gece parasempatik etkinliğin artmasıyla koroid damarlarının dilate olduğu, gündüz sempatik tonusla daraldığı düşünülmektedir (7, 20, 21, 48).

Vücut Pozisyonu ve Egzersiz: Akut postür değişiklikleri koroid kalınlığını etkileyebilir. Örneğin yatar pozisyondan ayağa kalkınca yerçekimi etkisiyle koroid hacminde hafif azalma, tekrar yatınca koroidin genişlemesi gözlenmiştir. Yoğun egzersiz sırasında sistemik kan basıncı artışı koroid damarlarını refleks olarak daraltabilir, bu da geçici incelmeye neden olabilir. Bu tür değişimler genellikle küçük çaplı ve geçicidir (48).

Cinsiyet: Bazı çalışmalar erkeklerde kadınlara göre daha kalın bir koroid olabileceğini, ancak bu farkın büyük ölçüde vücut yapısı ve aksiyel uzunluk farklarından

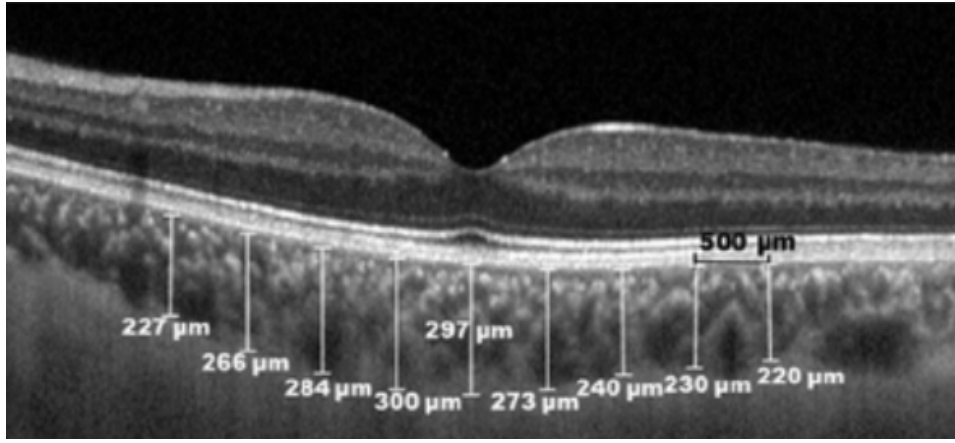
kaynaklanabileceğini belirtmiştir. 20'li yaşlardaki sağlıklı bireylerde erkeklerin ortalama subfoveal koroidi kadınlardan yaklaşık %18 daha kalın bulunmuştur. Ancak yaşla birlikte her iki cinsten de koroid incelendiğinden, ileri yaş gruplarında cinsiyet farkı minimal düzeydedir (47).

Kan Basıncı ve Hipoksi: Akut sistemik hipoksi koroid damarlarını dilate edip kalınlığı artırabilirken, hipertansiyon durumunda uzun dönemde koroidal damar duvarlarında hyalinizasyon ve daralma görülebilir. Ayrıca gece düşük tansiyon yaşayan glokom hastalarında koroid perfüzyonu azalabilir. Bu faktörler klinik değerlendirmede göz önüne alınmalıdır. Özellikle EDI-OCT ile ölçülen koroid kalınlığındaki değişikliklerin, gün içinde veya bireyler arası normal varyasyonlardan mı yoksa patolojik bir süreçten mi kaynaklandığını anlayabilmek için bu fizyolojik parametreler bilinmelidir (49). Örneğin sabah-ince akşam-kalın diurnal paterni normal kabul edilirken, bu paternin bozulması otonom disfonksiyon belirtisi olabilir. Sonuç olarak koroid kalınlığı dinamik bir özellik olup, yaş, refraksiyon, sirkadiyen ritim gibi etkenlerle belirlenen geniş bir normal değer aralığına sahiptir (7, 20, 21, 47).

2.4.3. OCT ve EDI-OCT ile Koroidal Kalınlık Ölçümü

Optik Coherence Tomografi (OCT), göziçi dokuların mikron düzeyinde kesitsel görüntülenmesini sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel spektral-domain OCT cihazları retina katmanlarını çok yüksek çözünürlükle gösterse de derin koroid tabakasında sinyal zayıflaması nedeniyle sklera sınırına kadar görüntü almak zor olabilmektedir. Bu sorunu aşmak için Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme–Optik Koherence Tomografi (EDI) OCT tekniğini geliştirilmiştir (50). EDI-OCT’de cihazın odak noktası retina yerine koroide kaydırılır böylece koroid-sklera birleşimi görüntünün yüksek duyarlılıklı kısmına denk getirilir. Bu sayede koroidin tamamı, hatta kalınlığı 300 µm’yi aşan bölgeler dahi, net olarak ölçülebilir hale gelir (48). EDI-OCT ile alınan görüntülerde koroid kalınlığı, genellikle subfoveal bölgede ölçülür ve retinal pigment epitelinin dış yüzeyi ile skleranın iç yüzeyi arasındaki dik mesafe olarak tanımlanır (51). Manuel veya otomatik kaliperlerle ölçülen bu mesafe, koroidin anatomik ve fizyolojik durumunu niceliksel olarak ortaya koyar. Sağlıklı erişkinlerde subfoveal koroid kalınlığı çalışmalar arası küçük farklılıklar göstermekle birlikte ortalama yaklaşık 320–330 µm civarında bulunmuştur. Bu değer genç erişkinlerde biraz daha yüksek, ileri yaşlarda ise azalacak şekilde değişkenlik gösterir (46). EDI-OCT tekniği sayesinde, daha önce ultrason biyometrisi ile yaklaşık olarak değerlendirilebilen koroid kalınlığı artık yüksek hassasiyetle ve bölgesel haritalama

yapılarak incelenebilmektedir. EDI-OCT ölçümleri iyi bir tekrarlanabilirliğe sahiptir; farklı gözlemciler arası ölçüm farklılıkları genelde $\pm 10 \mu\text{m}$ içinde kalır. Bunu sağlamak için kesit görüntüsünün tam foveadan geçmesine, sinyal kalitesinin yeterli olmasına dikkat edilir (50). Klinik pratikte, koroid kalınlık ölçümü özellikle santral seröz koryoretinopati, yüksek miyopi, Graves orbitopatisi ve enflamatuar koroid hastalıkları gibi durumlarda değerli bilgiler sunar. EDI-OCT, bu hastalıklarda koroid damar yapısındaki değişimleri nesnel olarak ortaya koyarak tanı ve izlemede hekime yardımcı olur (Şekil 2) (7, 20, 21, 48).

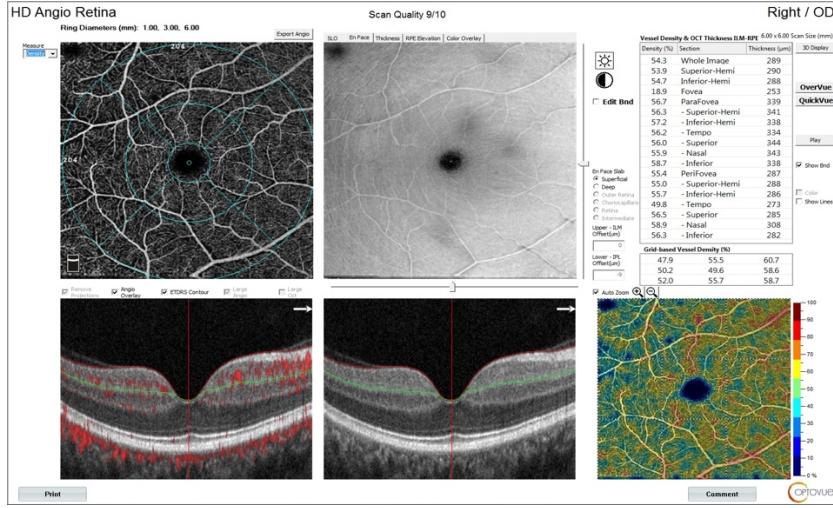


Şekil 2. EDI-OCT ile Koroidal Kalınlık Ölçümü

2.4.4. Retinal Mikrosirkülasyon ve OCT-Anjiyografi (OCT-A)

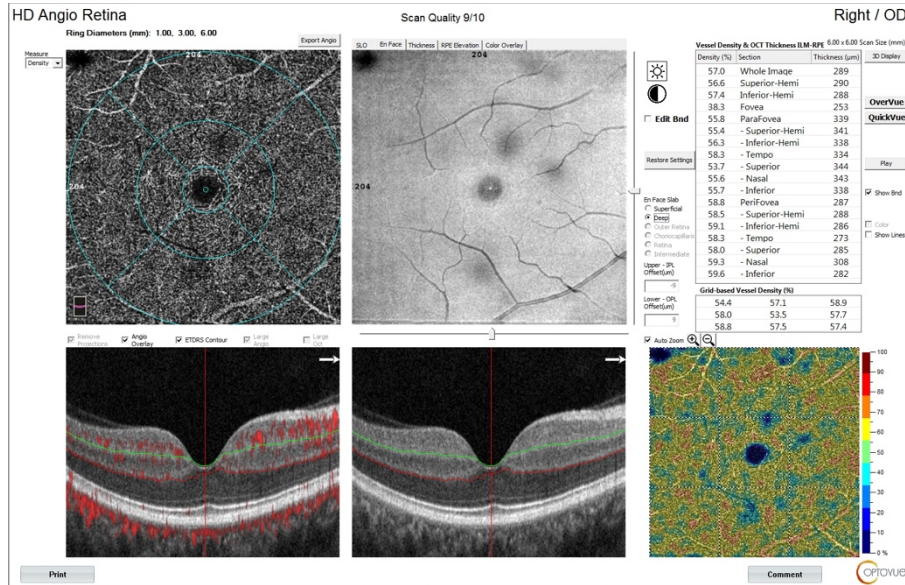
Retina, kan damarlarının oluşturduğu ince bir kılcal ağ ile iç katmanlarında beslenir. Retinal mikrosirkülasyon, oftalmik arterin bir dalı olan santral retinal arter tarafından sağlanan arteriyoller ve bunların oluşturduğu kapiller pleksuslardan meydana gelir (22). Santral retinal arter, optik disk kenarında üst ve alt dallara ayrıldıktan sonra retina yüzeyinde ilerler; bu esnada sinir lifi tabakası içinde kalan arterlerden kılcal damarlar çıkar. Histolojik olarak insan retina makülasında birden fazla kılcal ağ tabakası tanımlanmıştır (52):

Yüzeyel Kapiller Pleksus: Sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası içinde yer alır. Optik diskten periferiye doğru, arter ve venlere paralel uzanan bu pleksus, radyal şekilde tüm retina boyunca dağılım gösterir. Kılcal yoğunluğu, damarın seyrettiği alan etrafında örgü şeklindedir ve her arter-ven çevresinde kapillersiz zonlar bulunur. Yüzeyel pleksus büyük oranda SRA kaynaklıdır (Şekil 3) (22).



Şekil 3. OCT-A Yüzeysel Kapiller Pleksus Görünümü ve Ölçümleri

Derin Kapiller Pleksus: İç nükleer tabakanın üst ve alt sınırında konumlanan iki ayrı kapiller ağ şeklindedir. Bu pleksuslar daha ince ve sık anastomoz içeren ağ yapısındadır, adeta bir örümcek ağı görünümündedir (22). Özellikle fovea etrafında derin pleksus, fovea avasküler zonunu (FAZ) sınırlayacak şekilde halka biçimli yoğun bir ağ oluşturur. Derin pleksus, yüzeysel pleksusa dik kanal bağlantıları ile bağlıdır; böylece retina iç katmanlarının her seviyesine kılcal kan damarlarıyla beslenme sağlanır (Şekil 4) (52).



Şekil 4. OCT-A derin kapiller pleksus görünümü ve ölçümleri

Peripapiller Radyal Kapillerler: Optik sinir çevresinde, sinir lifi tabakasında yer alan uzunlamasına olan kapillerlerdir (22). Disk etrafından çıkan birkaç arteriyolden köken alır ve

optik disk etrafında radyal bir dağılım gösterir. Bu kapillerler kısa posterior siliyer arter kökenli olabilir ve normal retina kapillerlerinden farklı olarak birbirleriyle çok az anastomoz yaparlar (22).

OCT-Anjiyografi (OCT-A), retina ve koroid mikrovaskülatürünü görüntüleyen yeni nesil bir teknolojidir. Tipik bir maküla OCT-A taramasında cihaz farklı retina derinliklerine yönelik farklı segmentasyon uygular: Örneğin “yüzeysel kapiller pleksus” için iç sınırlayıcı tabaka (ILM)’dan iç nükleer tabaka (INL) sınırına kadar taranırken, “derin pleksus” için INL altından dış pleksiform tabaka (OPL)’ya kadar olan kısım analiz edilir. Her bir segmentte kılcal damarlar beyaz, akım olmayan bölgeler siyah olarak görüntülenir. Bu sayede yüzeysel ve derin retina kapiller ağları ayrı ayrı değerlendirilebilir. OCT-A ile elde edilen temel kantitatif parametreler, vasküler yoğunluk ve perfüzyon alanı gibi ölçümlerdir (22).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Yeri

Bu çalışma, prospektif, gözlemsel, tek merkezli bir klinik araştırma olarak planlandı. Araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküloplasti Birimi ve Radyoloji Anabilim Dalı iş birliğiyle yürütüldü. Çalışma protokolü, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındı.

3.2. Çalışma Grubu

Araştırmaya, Graves hastalığı tanısı almış ve oküloplasti polikliniğinde izlenmekte olan tiroid oftalmopati (GO) hastalar (n =72), göz polikliniğine başvuru yapan Graves tanısı almış ancak oftalmopatisi mevcut olmayan hastalar (n =52) ve sağlıklı gönüllüler (n =34) olmak üzere toplam 158 hasta dahil edildi, her bireyin her iki gözü değerlendirip sadece sağ göz ölçümleri incelmeye alındı.

GO grubu, aktif (n = 34) ve inaktif (n = 38) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, sistemik veya oküler hastalığı bulunmayan bireylerden oluşturdu.

Dışlama Kriterleri

Daha önce geçirilmiş intraoküler cerrahi, travma veya üveit öyküsü,

Diyabet mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler veya sistemik vasküler hastalık varlığı,

Kronik sigara kullanımı,

Göz içi basıncını veya retinal dolaşımı etkileyebilecek sistemik ilaç kullanımı.

Bu kriterlerden en az birini karşılayan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Oftalmolojik Değerlendirme

Tüm katılımcılara ayrıntılı bir oftalmolojik muayene uygulandı. Bu muayenede;

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli) ile ölçüldü,

Goldmann aplanasyon tonometresi ile intraoküler basınç değerlendirildi,

Biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi gerçekleştirildi.

Hastalığın aktivitesi, Clinical Activity Score (CAS) ölçeği kullanılarak değerlendirildi. CAS ≥ 3 olan olgular aktif, CAS < 3 olanlar inaktif grup olarak sınıflandırıldı.

3.4. Görüntüleme Protokolü

3.4.1. Optik Coherence Tomografi (OCT) ve EDI-OCT Ölçümleri

Koroidal kalınlık ölçümleri, Heidelberg Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Germany) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

Her olgu için nazal, foveal ve temporal bölgelerde koroidal kalınlık değerleri belirlendi.

Ölçümler, makula merkezinden ± 1500 μm mesafedeki nazal ve temporal alanlarda, foveal alandaki referans noktasına göre yapıldı.

EDI-OCT modu kullanılmadığından, tüm koroidal kalınlık değerleri manuel olarak Bruch membranı–sklera sınırı arası mesafe olarak ölçüldü. Ölçümler, iki bağımsız göz hastalıkları uzmanı tarafından, olgunun maskelenmiş kimlik bilgileriyle değerlendirildi.

3.4.2. Optik Coherence Tomografi Anjiyografi (OCT-A)

Retinal mikrosirkülasyon analizi, OCT-A (Carl Zeiss Meditec, USA) cihazı ile yapıldı. Her hastada maküler ve peripapiller vasküler yoğunluk parametreleri değerlendirildi. Süperfişyel kapiller pleksus (SCP), derin kapiller pleksus (DCP) ve foveal avasküler zon (FAZ) alanları otomatik analiz yazılımı ile ölçüldü. Görüntü kalitesi signal strength $\geq 7/10$ olan taramalar istatistiksel değerlendirmeye alındı.

3.4.3. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Retrobulber kan akımı ölçümleri, Siemens Healthineers (Germany) marka renkli Doppler ultrasonografi cihazı kullanılarak Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Tüm ölçümler, aynı radyolog tarafından, 7.5–10 MHz lineer prob yardımıyla yapıldı. Katılımcılar sırtüstü pozisyonda, baş 30° elevasyonda ve göz kapakları kapalı olacak şekilde konumlandırıldı.

Prob glob üzerine minimum basınç uygulanarak ölçüm yapıldı.

Her gözde aşağıdaki retrobulber damarlar değerlendirildi:

Santral retinal arter (SRA)

Posterior siliyer arter (PSA)

Süperior oftalmik ven (SOV)

Her damar için pik sistolik hız (PSV), end diyastolik hız (EDV), rezistif indeks (RI) ve pulsatil indeks (PI) parametreleri otomatik olarak hesaplandı.

Her ölçüm üç ardışık kardiyak sıklusta tekrarlandı ve ortalaması analizde kullanıldı.

3.5. Veri Toplama ve Değerlendirme

Her katılımcının demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri) ile oftalmolojik parametreleri standart veri formuna kaydedildi.

Retrobulber akım ve koroidal kalınlık parametreleri aktif, inaktif ve kontrol grupları arasında

karşılaştırıldı. Ayrıca, retrobulber kan akımı ile koroidal kalınlık ve retinal kapiller yoğunluk arasındaki korelasyon değerlendirildi.

3.6. Etik Onay

Araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Karar No: 2025/5802).

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programında analiz edildi. Sürekli değişkenler için dağılımın normalliği Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t-testi veya tek yönlü ANOVA, Normal dağılmayan değişkenler için Mann–Whitney U veya Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Spearman veya Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel dağılım analizleri

Çalışmaya toplam 158 hasta (sağ göz) dahil edilmiştir. Katılımcıların 38'u inaktif GO, 34'ü aktif GO, 52'si Graves hastalığı olup oftalmopatisi olmayan ve 34'ü sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm olguların yaş ortalaması 43.9 ± 8.7 yıl (24–76) olarak hesaplanmıştır. İnaktif GO grubunda ortalama yaş 43.7 ± 8.4 yıl (26–76), aktif GO grubunda 46.7 ± 9.2 yıl (29–65), Graves grubunda 44.5 ± 8.1 yıl (27–67), ve sağlıklı kontrol grubunda 39.5 ± 7.9 yıl (24–50) olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen grupların serum tiroid fonksiyon testleri incelenmiştir. Serum T3, T4 ve TSH düzeyleri her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İnaktif GO grubunda ortalama T3 düzeyi 3.54 ± 1.90 ng/mL, aktif GO grubunda 2.97 ± 0.56 ng/mL, Graves (oftalmopatisiz) grubunda 3.96 ± 2.80 ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 3.16 ± 0.36 ng/mL olarak tespit edilmiştir. T4 düzeyleri sırasıyla 1.53 ± 1.03 µg/dL, 1.21 ± 0.26 µg/dL, 1.43 ± 0.85 µg/dL ve 1.13 ± 0.12 µg/dL olarak hesaplanmıştır. TSH değerleri inaktif GO grubunda 4.55 ± 2.17 mIU/L, aktif GO grubunda 2.47 ± 1.01 mIU/L, Graves grubunda 3.70 ± 1.46 mIU/L ve sağlıklı kontrol grubunda 1.82 ± 0.57 mIU/L olarak bulunmuştur.

Serum tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, gruplar arasında T3, T4 ve TSH düzeylerinde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Ortalama T3 düzeyleri inaktif GO grubunda 3.54 ± 1.90 ng/mL, aktif GO grubunda 2.97 ± 0.56 ng/mL, Graves (oftalmopatisiz) grubunda 3.96 ± 2.80 ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 3.16 ± 0.36 ng/mL olarak saptanmıştır. T4 düzeyleri sırasıyla 1.53 ± 1.03 , 1.21 ± 0.26 , 1.43 ± 0.85 ve 1.13 ± 0.12 µg/dL olarak hesaplanmıştır. TSH düzeyleri inaktif GO grubunda 4.55 ± 2.17 mIU/L, aktif GO grubunda 2.47 ± 1.01 mIU/L, Graves grubunda 3.70 ± 1.46 mIU/L ve sağlıklı kontrol grubunda 1.82 ± 0.57 mIU/L olarak bulunmuştur. Hertel ekzoftalmometri ölçümleri aktif GO grubunda anlamlı şekilde yüksek (21.94 ± 2.23 mm) iken, inaktif GO grubunda 19.15 ± 2.72 mm, Graves grubunda 12.86 ± 2.21 mm ve kontrol grubunda 13.64 ± 1.88 mm olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gruplara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Grup	Hasta (n)	Kadın (n)	Erkek (n)	Yaş (Ort ± SS, Min–Maks)
İnaktif GO	38	24	14	43.7 ± 8.4 (24–76)
Aktif GO	34	10	24	46.7 ± 9.2 (29–65)
Graves (Oftalmopatisiz)	52	30	22	44.5 ± 8.1 (27–67)
Sağlıklı Kontrol	34	12	22	39.5 ± 7.9 (24–50)
Genel Toplam	158	76	82	43.9 ± 8.7 (24–76)

Serum Tiroid Fonksiyonları Ölçümlerinin Dağılımı

Parametre	İnaktif GO (n=38)		Aktif GO (n=34)		Graves (n=52)		Sağlıklı Kontrol (n=34)	
	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)
T3 (ng/mL)	3.54 ± 1.90	2.85 (2.70–3.31)	2.97 ± 0.56	2.73 (2.45–3.07)	3.96 ± 2.80	2.64 (2.24–3.11)	3.16 ± 0.36	3.10 (2.90–3.33)
T4 (µg/dL)	1.53 ± 1.03	1.23 (1.06–1.38)	1.21 ± 0.26	1.16 (1.04–1.32)	1.43 ± 0.85	1.24 (1.07–1.55)	1.13 ± 0.12	1.12 (1.04–1.21)
TSH (mIU/L)†	4.55 ± 2.17	1.34 (0.63–1.93)	2.47 ± 1.01	1.17 (0.44–2.13)	3.70 ± 1.46	1.28 (0.58–2.64)	1.82 ± 0.57	1.77 (1.41–2.21)
Hertel Ortalama (mm)	19.15 ± 2.72	19.5 (18.0–21.0)	21.94 ± 2.23	21.5 (20.0–23.0)	12.86 ± 2.21	13.0 (12.0–14.0)	13.64 ± 1.88	13.8 (12.0–15.0)

Ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) ve medyan (IQR: Q1–Q3) olarak sunulmuştur.

GO: Graves Oftalmopatisi; IQR: Interquartile Range; SS: Standart Sapma; TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

Çalışmaya dahil edilen olguların orbital renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) ölçümleri değerlendirilmiştir. Her hasta grubunda santral retinal arter, santral retinal ven, oftalmik arter ve posterior siliyer arter akım parametreleri incelenmiştir. Değerlendirmede her damar için peak sistolik hız (PSV), end diyastolik hız (EDV) ve rezistif indeks (RI) değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda, santral retinal arter, santral retinal ven, oftalmik arter ve posterior siliyer arterin PSV, EDV ve RI ölçümlerine ait ortalama, standart sapma ve medyan (IQR) değerleri belirlenmiştir. Gruplara ait bu dağılımlar Tablo 4'te sunulmuştur

Tablo 4. Gruplara Göre Doppler Parametreleri Dağılımı

Parametre	İnaktif GO		Aktif GO		Graves		Sağlıklı Kontrol	
	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)
Santral retinal arter – PSV cm/s	10.63 ± 3.03	10.80 (8.50–12.10)	8.48 ± 2.57	8.20 (7.30–9.60)	8.88 ± 3.76	8.10 (6.55–9.75)	8.77 ± 1.97	8.70 (7.40–10.20)
Santral retinal arter – EDV cm/s	2.43 ± 0.69	2.30 (1.90–2.80)	2.27 ± 0.67	2.10 (1.90–2.70)	2.37 ± 1.25	2.00 (1.80–2.40)	2.32 ± 0.65	2.00 (1.90–2.70)
Santral retinal arter – RI	0.76 ± 0.07	0.75 (0.71–0.82)	0.73 ± 0.10	0.75 (0.67–0.79)	0.74 ± 0.06	0.75 (0.69–0.79)	0.73 ± 0.07	0.74 (0.68–0.79)
Santral retinal ven – PSV cm/s	3.93 ± 1.55	3.70 (2.80–4.60)	3.15 ± 1.13	3.00 (2.30–3.50)	2.94 ± 1.06	2.90 (2.05–3.40)	2.92 ± 1.22	2.40 (2.00–3.70)
Santral retinal ven – EDV cm/s	2.91 ± 1.08	2.60 (2.00–3.50)	2.25 ± 0.92	2.10 (1.50–2.80)	2.10 ± 0.75	2.10 (1.50–2.40)	2.15 ± 0.63	2.00 (1.60–2.50)
Oftalmik arter – PSV cm/s	34.95 ± 16.21	31.60 (24.90–39.70)	38.71 ± 15.54	39.00 (26.60–44.20)	30.49 ± 10.53	28.50 (23.35–35.55)	29.99 ± 9.45	27.90 (22.60–34.40)
Oftalmik arter – EDV cm/s	9.21 ± 4.05	8.00 (6.70–10.50)	11.54 ± 3.73	11.60 (9.50–14.20)	8.61 ± 3.71	7.70 (5.90–10.35)	8.70 ± 3.62	8.10 (5.80–9.80)
Oftalmik arter – RI	0.73 ± 0.06	0.72 (0.69–0.77)	0.72 ± 0.08	0.73 (0.66–0.75)	0.71 ± 0.07	0.71 (0.67–0.76)	0.71 ± 0.08	0.73 (0.65–0.76)
Posterior siliyer arter – PSV cm/s	13.41 ± 5.98	11.55 (9.32–15.97)	11.87 ± 6.88	10.80 (7.50–13.20)	12.87 ± 7.35	10.70 (8.80–13.80)	10.95 ± 3.20	10.60 (8.50–12.40)
Posterior siliyer arter – EDV cm/s	3.05 ± 1.50	2.60 (2.10–3.68)	3.45 ± 2.35	2.80 (2.10–3.50)	3.29 ± 1.50	2.80 (2.10–3.90)	3.41 ± 1.70	2.90 (2.20–4.00)
Posterior siliyer arter – RI	0.76 ± 0.08	0.77 (0.71–0.81)	0.73 ± 0.09	0.75 (0.67–0.80)	0.73 ± 0.08	0.73 (0.70–0.79)	0.70 ± 0.09	0.72 (0.64–0.78)

Ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), medyan (IQR: Q1–Q3) GO: Graves SS: Standart Sapma; IQR: Interquartile Range; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks

Süperfisyal ve derin maküler kapiller pleksus (SCP ve DCP) damar yoğunlukları dört grup arasında karşılaştırılmıştır. Süperfisyal pleksus için genel alan (MAKSCP) ortalama değerleri inaktif GO grubunda 49.72 ± 2.94 , aktif GO grubunda 48.36 ± 5.23 , Graves grubunda 49.82 ± 4.14 ve sağlıklı kontrol grubunda 50.53 ± 5.21 olarak hesaplanmıştır. Foveal damar yoğunluğu sırasıyla 18.55 ± 5.08 , 21.73 ± 8.32 , 20.65 ± 8.22 ve 24.66 ± 8.41 ; parafoveal yoğunluklar 52.07 ± 4.84 , 49.20 ± 6.05 , 52.25 ± 5.31 ve 51.69 ± 7.33 olarak belirlenmiştir. Üst ve alt hemisfer (sup hem ve inf hem) bölgelerinde sırasıyla 50.84 ± 3.55 ve 51.23 ± 3.84 (inaktif), 49.16 ± 5.61 ve 48.37 ± 8.27 (aktif), 50.53 ± 4.81 ve 51.38 ± 4.77 (Graves), 51.21 ± 7.48 ve 50.73 ± 7.26 (kontrol) değerleri saptanmıştır. Diğer bölgesel alt parametrelerde de benzer dağılımlar gözlenmiştir. Derin maküler pleksus için genel alan (MAKDCP whole) ortalama değerleri inaktif GO grubunda 49.4 ± 6.5 , aktif GO grubunda 46.4 ± 6.2 , Graves grubunda 49.8 ± 6.0 ve sağlıklı kontrol grubunda 52.2 ± 6.8 olarak tespit edilmiştir. Foveal bölgede sırasıyla 35.3 ± 6.3 , 36.9 ± 7.6 , 36.4 ± 6.9 ve 44.8 ± 5.4 ; parafoveal bölgede ise 53.1 ± 5.4 , 50.8 ± 4.4 , 53.8 ± 4.8 ve 54.3 ± 6.0 değerleri kaydedilmiştir. Üst ve alt hemisfer (sup hem ve inf hem) damar yoğunlukları inaktif grupta 51.4 ± 6.4 ve 51.4 ± 6.1 , aktif grupta 49.5 ± 6.3 ve 49.5 ± 5.8 , Graves grubunda 51.4 ± 6.0 ve 52.0 ± 6.5 , sağlıklı kontrol grubunda 53.9 ± 6.6 ve 52.5 ± 8.2 olarak ölçülmüştür. Bu verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler **Tablo 5**'te sunulmuştur.

Tablo 5. Maküler Damar Yoğunluklarının Gruplara Göre Dağılımı

	Parametre	İnaktif GO		Aktif GO		Graves (Oftalmopatisiz)		Sağlıklı Kontrol	
		Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)
Süperfişyal Maküler Damar Yoğunlukları	MAKSCP	49.72 ± 2.94	50.3 (47.9–51.8)	48.36 ± 5.23	50.6 (46.2–52.5)	49.82 ± 4.14	50.7 (47.0–52.9)	50.53 ± 5.21	52.3 (48.2–53.7)
	MAKSCP fovea	18.55 ± 5.08	19.6 (15.2–21.1)	21.73 ± 8.32	21.1 (17.9–23.9)	20.65 ± 8.22	21.5 (13.8–24.7)	24.66 ± 8.41	22.3 (19.6–28.4)
	MAKSCP parafovea	52.07 ± 4.84	53.0 (49.8–54.6)	49.20 ± 6.05	50.7 (46.6–54.1)	52.25 ± 5.31	53.2 (49.1–56.2)	51.69 ± 7.33	53.5 (49.0–56.2)
	MAKSCP sup hem	50.84 ± 3.55	51.5 (49.1–53.2)	49.16 ± 5.61	51.0 (46.4–53.2)	50.53 ± 4.81	51.8 (47.6–54.0)	51.21 ± 7.48	52.9 (49.8–55.4)
	MAKSCP inf hem	51.23 ± 3.84	52.0 (49.1–54.0)	48.37 ± 8.27	51.5 (44.7–53.4)	51.38 ± 4.77	52.0 (48.8–54.5)	50.73 ± 7.26	52.8 (49.2–54.9)
	MAKSCP temp	51.23 ± 4.23	52.3 (49.4–53.9)	48.78 ± 6.54	51.3 (46.0–53.3)	51.00 ± 4.83	52.3 (48.5–54.1)	51.85 ± 6.31	53.2 (49.9–55.2)
	MAKSCP sup	49.67 ± 4.90	49.9 (46.8–53.8)	47.74 ± 7.04	49.0 (43.8–52.5)	49.28 ± 5.94	49.0 (45.9–54.0)	49.39 ± 8.38	50.7 (46.3–54.2)
	MAKSCP naz	49.48 ± 4.26	50.4 (47.3–52.7)	48.58 ± 6.28	51.0 (45.4–53.1)	49.85 ± 4.95	50.8 (47.0–53.5)	51.36 ± 5.86	52.7 (50.0–54.5)
	MAKSCP inf	53.74 ± 4.05	54.5 (52.5–56.4)	51.63 ± 6.75	53.5 (49.2–55.9)	53.96 ± 4.64	54.8 (52.3–57.2)	52.38 ± 8.45	54.6 (52.1–57.2)
	Derin Maküler Damar Yoğunlukları	MAKDCP whole	49.4 ± 6.5	50.2 (46.5–55.9)	46.4 ± 6.2	46.8 (41.8–51.8)	49.8 ± 6.0	50.7 (45.9–55.6)	52.2 ± 6.8
MAKDCP fovea		35.3 ± 6.3	36.0 (32.5–39.5)	36.9 ± 7.6	37.8 (33.8–41.9)	36.4 ± 6.9	36.4 (32.2–40.5)	44.8 ± 5.4	45.1 (41.3–48.9)
MAKDCP parafovea		53.1 ± 5.4	53.8 (50.6–57.1)	50.8 ± 4.4	51.5 (48.8–54.2)	53.8 ± 4.8	54.8 (50.1–57.1)	54.3 ± 6.0	55.8 (50.0–58.7)
MAKDCP sup hem		51.4 ± 6.4	51.1 (46.6–55.6)	49.5 ± 6.3	50.5 (46.6–54.3)	51.4 ± 6.0	52.8 (48.5–57.2)	53.9 ± 6.6	54.1 (49.4–58.8)
MAKDCP inf hem		51.4 ± 6.1	50.9 (46.9–54.4)	49.5 ± 5.8	51.0 (47.7–54.4)	52.0 ± 6.5	52.4 (47.8–55.9)	52.5 ± 8.2	54.0 (49.0–59.0)
MAKDCP temp		53.7 ± 4.8	53.1 (49.4–56.8)	50.8 ± 6.2	53.2 (46.0–53.2)	53.7 ± 5.6	55.3 (50.8–59.1)	53.3 ± 8.7	55.8 (49.9–61.0)
MAKDCP sup		50.6 ± 7.2	50.5 (45.6–55.3)	48.9 ± 6.8	49.8 (43.7–53.5)	50.8 ± 7.0	52.2 (46.4–56.5)	54.6 ± 6.0	54.2 (49.8–58.6)
MAKDCP naz		51.2 ± 6.7	50.6 (46.4–55.3)	49.9 ± 5.6	51.1 (45.8–52.0)	51.4 ± 6.2	52.2 (47.3–57.8)	53.0 ± 7.5	55.4 (48.4–59.9)
MAKDCP inf		50.2 ± 6.8	50.3 (46.0–53.7)	48.3 ± 6.0	49.9 (44.5–52.5)	50.9 ± 7.1	51.6 (45.8–55.8)	51.6 ± 9.3	53.3 (46.2–56.5)

Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) ve medyan (IQR: Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş; normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal–Wallis, normal dağılım gösterenlerde tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. GO = Graves Oftalmopatisi; MAKSCP = Maküla Süperfişyal Kapiller Pleksus; MAKDCP = Maküla Derin Kapiller Pleksus; sup = superior; inf = inferior; naz = nazal; temp = temporal; SS = Standart Sapma; IQR = Interquartile Range.

Perifoveal bölgede süperfisyal ve derin kapiller pleksus (SCP ve DCP) damar yoğunlukları dört grup arasında değerlendirilmiştir.

Süperfisyal perifoveal kapiller pleksus (MAKSCP) genel perifoveal damar yoğunluğu inaktif GO grubunda 50.54 ± 3.28 , aktif GO grubunda 49.09 ± 5.02 , Graves grubunda 50.73 ± 4.09 ve sağlıklı kontrol grubunda 51.43 ± 7.11 olarak bulunmuştur. Üst ve alt hemisfer (sup hem, inf hem) yoğunlukları sırasıyla inaktif GO grubunda 50.66 ± 3.53 ve 51.28 ± 3.86 , aktif GO grubunda 49.12 ± 5.46 ve 48.23 ± 8.37 , Graves grubunda 50.47 ± 4.93 ve 51.77 ± 4.55 , kontrol grubunda 50.95 ± 7.33 ve 50.92 ± 7.04 olarak kaydedilmiştir. Bölgesel alt alanlarda (temporal, superior, nazal, inferior) değerler 46.58 – 52.93 aralığında değişmiştir.

Derin perifoveal kapiller pleksus (MAKDCP) genel yoğunlukları inaktif GO grubunda 50.7 ± 6.6 , aktif GO grubunda 48.3 ± 6.8 , Graves grubunda 51.2 ± 6.7 ve kontrol grubunda 53.0 ± 7.8 olarak ölçülmüştür. Üst hemisferde 52.3 ± 6.0 , 49.7 ± 6.1 , 52.3 ± 6.1 ve 54.8 ± 5.8 ; alt hemisferde ise 52.4 ± 6.0 , 49.5 ± 5.9 , 52.8 ± 6.3 ve 53.4 ± 7.0 değerleri tespit edilmiştir. Diğer alt bölgelerdeki (temporal, superior, nazal, inferior) damar yoğunlukları da benzer düzeyde olup 48.1 – 54.8 aralığında seyretmiştir. OCT santral kalınlık ortalama değerleri inaktif GO grubunda 270.5 ± 28.0 μm , aktif GO grubunda 275.7 ± 26.2 μm , Graves grubunda 286.5 ± 35.9 μm ve kontrol grubunda 280.3 ± 13.2 μm olarak saptanmıştır.

Bu verilere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Perifoveal Damar Yoğunluklarının Gruplara Göre Dağılımı.

Parametre	İnaktif GO		Aktif GO		Graves		Sağlıklı Kontrol		
	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	
Süperfisyal Perifoveal Damar Yoğunlukları	MAKSCP perifovea	50.54 ± 3.28	50.8 (49.0–53.0)	49.09 ± 5.02	50.8 (47.1–52.9)	50.73 ± 4.09	51.8 (48.0–53.8)	51.43 ± 7.11	52.8 (50.0–55.0)
	MAKSCP sup hem	50.66 ± 3.53	51.0 (49.1–53.3)	49.12 ± 5.46	51.2 (45.7–53.3)	50.47 ± 4.93	51.6 (47.5–53.8)	50.95 ± 7.33	52.6 (48.8–54.9)
	MAKSCP inf hem	51.28 ± 3.86	52.0 (49.2–53.7)	48.23 ± 8.37	51.2 (45.6–53.6)	51.77 ± 4.55	52.8 (49.0–54.8)	50.92 ± 7.04	53.0 (49.2–55.1)
	MAKSCP temp	48.67 ± 5.36	49.3 (45.8–52.7)	46.58 ± 6.99	48.4 (42.7–51.3)	48.72 ± 5.48	49.0 (46.3–52.4)	50.12 ± 5.74	50.8 (46.6–53.6)
	MAKSCP sup	51.40 ± 3.87	52.1 (48.9–54.3)	50.08 ± 5.51	52.2 (46.4–54.1)	51.41 ± 5.41	52.4 (48.1–55.3)	51.36 ± 7.71	52.6 (49.3–55.6)
	MAKSCP naz	51.75 ± 4.97	53.0 (49.5–55.0)	50.50 ± 6.72	52.4 (48.3–54.7)	52.33 ± 5.28	53.4 (50.2–56.1)	52.93 ± 6.11	54.0 (51.2–57.0)
	MAKSCP inf	51.72 ± 4.12	52.6 (49.4–54.1)	49.19 ± 6.98	51.6 (45.8–53.5)	52.01 ± 4.96	53.1 (49.4–55.6)	51.15 ± 7.96	52.9 (50.7–55.6)
Parametre	İnaktif GO		Aktif GO		Graves		Sağlıklı Kontrol		
	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	Ort ± SS	Med (IQR)	
Derin Perifoveal Damar Yoğunlukları	MAKDCP perifovea	50.7 ± 6.6	50.5 (46.3–55.8)	48.3 ± 6.8	50.5 (42.1–53.7)	51.2 ± 6.7	51.6 (46.5–56.5)	53.0 ± 7.8	53.8 (48.5–58.8)
	MAKDCP sup hem	52.3 ± 6.0	52.2 (47.8–56.5)	49.7 ± 6.1	50.8 (45.9–54.0)	52.3 ± 6.1	54.1 (47.6–57.3)	54.8 ± 5.8	55.4 (50.5–59.1)
	MAKDCP inf hem	52.4 ± 6.0	53.8 (48.6–56.7)	49.5 ± 5.9	51.2 (45.6–53.8)	52.8 ± 6.3	53.8 (48.2–58.0)	53.4 ± 7.0	55.0 (50.0–59.0)
	MAKDCP temp	54.4 ± 5.2	55.5 (50.2–58.2)	51.4 ± 5.8	53.2 (47.8–54.7)	54.6 ± 5.3	56.4 (50.3–58.7)	54.8 ± 7.3	56.4 (52.2–59.2)
	MAKDCP sup	51.8 ± 6.7	51.9 (46.5–56.9)	49.1 ± 6.7	49.9 (43.4–54.6)	52.0 ± 7.0	53.6 (46.8–57.8)	54.8 ± 5.7	54.5 (50.4–59.0)
	MAKDCP naz	51.7 ± 6.1	52.0 (47.1–56.0)	49.7 ± 6.0	51.1 (46.4–53.4)	52.0 ± 6.1	53.0 (48.0–57.3)	54.1 ± 6.5	55.5 (50.1–59.3)
	MAKDCP inf	51.5 ± 6.6	52.5 (47.3–55.8)	48.1 ± 6.2	49.2 (44.2–52.9)	51.7 ± 7.0	53.2 (46.5–57.3)	53.0 ± 7.5	54.4 (49.0–58.5)
	OCT SANTRAL KALINLIK	270.5 ± 28.0	274.0 (254.8–284.2)	275.7 ± 26.2	266.0 (256.0–283.0)	286.5 ± 35.9	273.0 (262.0–295.0)	280.3 ± 13.2	278.0 (274.0–289.0)

Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) ve medyan (IQR: Q1–Q3) biçiminde sunulmuştur. Gruplar arası farklar, verilerin dağılımına göre Kruskal–Wallis veya tek yönlü ANOVA testiyle değerlendirilmiştir. GO = Graves Oftalmopatisi; MAKSCP = Maküla Süperfisyal Kapiller Pleksus; MAKDCP = Maküla Derin Kapiller Pleksus; OCT = Optik Koherens Tomografi; sup = superior; inf = inferior; naz = nazal; temp = temporal; SS = Standart Sapma; IQR = Interquartile Range.

Koroidal kalınlık ve vaskülarite indeksi parametreleri dört grup arasında değerlendirilmiştir. Subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) inaktif GO grubunda $355.8 \pm 92.2 \mu\text{m}$, aktif GO grubunda $385.2 \pm 86.5 \mu\text{m}$, Graves (oftalmopatisiz) grubunda $346.5 \pm 71.2 \mu\text{m}$ ve sağlıklı kontrol grubunda $386.5 \pm 75.8 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Temporal koroid kalınlığı (TCT) sırasıyla $303.9 \pm 100.2 \mu\text{m}$, $335.8 \pm 85.2 \mu\text{m}$, $276.4 \pm 77.6 \mu\text{m}$ ve $334.6 \pm 68.8 \mu\text{m}$; nazal koroid kalınlığı (NCT) ise $304.9 \pm 93.2 \mu\text{m}$, $301.8 \pm 92.3 \mu\text{m}$, $274.8 \pm 71.8 \mu\text{m}$ ve $313.7 \pm 70.9 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Koroidal vaskülarite indeksi (CVI) değerleri inaktif GO grubunda 0.44 ± 0.08 , aktif GO grubunda 0.47 ± 0.09 , Graves grubunda 0.53 ± 0.06 ve sağlıklı kontrol grubunda 0.44 ± 0.09 olarak belirlenmiştir.

Bu verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Koroidal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksinin Gruplara Göre Dağılımı

Parametre	İnaktif GO (n=38)	Aktif GO (n=34)	Graves (oftalmopatisiz) (n=52)	Sağlıklı Kontrol (n=34)
SFCT (μm)	355.8 ± 92.2 ; 344.5 (297–397)	385.2 ± 86.5 ; 384 (344.5–456)	346.5 ± 71.2 ; 350 (309.5–394.5)	386.5 ± 75.8 ; 372.5 (329–414)
TCT (μm)	303.9 ± 100.2 ; 297.5 (251.5–355)	335.8 ± 85.2 ; 316 (302–383)	276.4 ± 77.6 ; 280 (239.5–305)	334.6 ± 68.8 ; 337.5 (276–360.5)
NCT (μm)	304.9 ± 93.2 ; 281 (242–334.5)	301.8 ± 92.3 ; 296.5 (237–362.5)	274.8 ± 71.8 ; 276 (226–302)	313.7 ± 70.9 ; 310 (264–363.5)
CVI (μm)	0.44 ± 0.08 ; 0.40 (0.38–0.53)	0.47 ± 0.09 ; 0.45 (0.40–0.47)	0.53 ± 0.06 ; 0.56 (0.49–0.58)	0.44 ± 0.09 ; 0.40 (0.38–0.54)

Tüm koroidal kalınlık ölçümleri, Enhanced Depth Imaging–Optical Coherence Tomography (EDI-OCT) yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Tüm değerler ortalama \pm standart sapma ve medyan (IQR: Q1–Q3) formatında sunulmuştur. Kısaltmalar: GO = Graves oftalmopatisisi; SFCT = subfoveal koroidal kalınlık; TCT = temporal koroidal kalınlık; NCT = nazal koroidal kalınlık; CVI = koroidal vaskülarite indeksi.

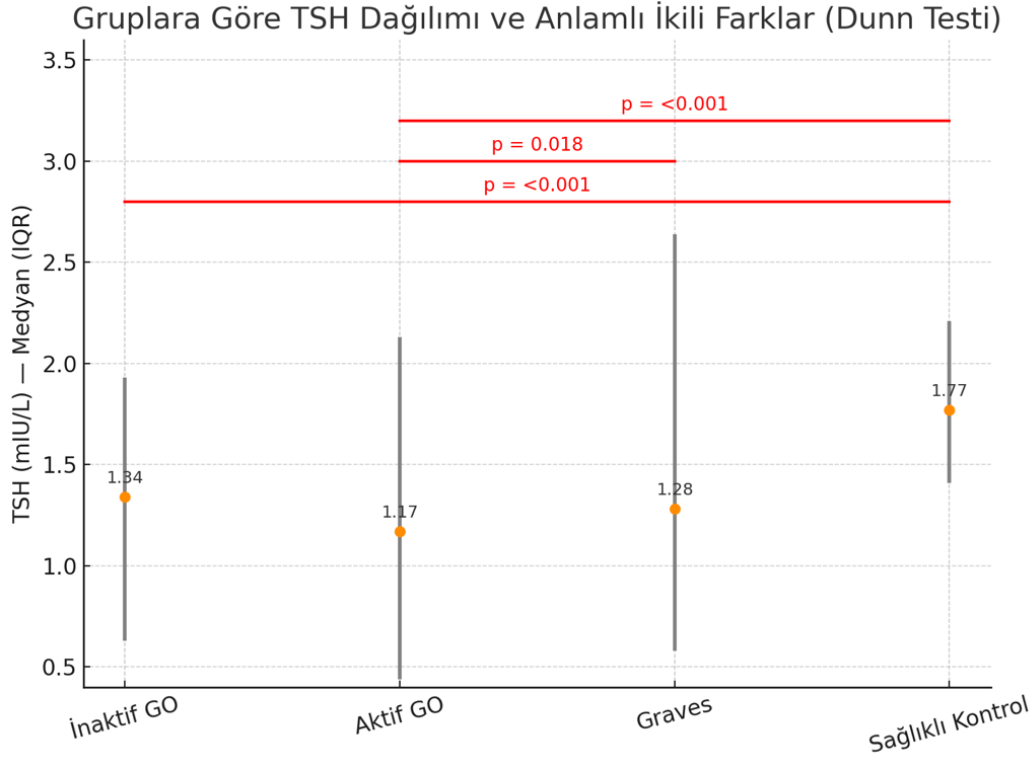
4.2. Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Analizleri

Çalışma grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımları karşılaştırılmıştır. Kadın oranı inaktif GO grubunda %63.2, aktif GO grubunda %29.4, Graves grubunda %57.7 ve sağlıklı kontrol grubunda %35.3 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.021$).

Yaş ortalamaları sırasıyla inaktif GO grubunda 43.7 ± 8.4 yıl, aktif GO grubunda 46.7 ± 9.2 yıl, Graves grubunda 44.5 ± 8.1 yıl ve sağlıklı kontrol grubunda 39.5 ± 7.9 yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş değişkeni açısından da anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.038$). Cinsiyet ve yaş dağılımlarına ilişkin bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Değişken	İnaktif GO (n=38)	Aktif GO (n=34)	Graves (n=52)	Sağlıklı (n=34)	Kontrol p
Kadın (n, %)	12 (63.2%)	5 (29.4%)	15 (57.7%)	6 (35.3%)	0.021*
Erkek (n, %)	7 (36.8%)	12 (70.6%)	11 (42.3%)	11 (64.7%)	—
Yaş (Ort \pm SS, yıl)	43.7 \pm 8.4 (24–76)	46.7 \pm 9.2 (29–65)	44.5 \pm 8.1 (27–67)	39.5 \pm 7.9 (24–50)	0.038*
T3 (ng/mL)	3.54 \pm 2.90	2.97 \pm 0.56	3.96 \pm 2.80	3.16 \pm 0.36	0.1768
T4 (μ g/dL)	1.53 \pm 1.03	1.21 \pm 0.26	1.43 \pm 0.85	1.13 \pm 0.12	0.1704
TSH (mIU/L) (IQR)†	Med 1.34 (0.63–1.17 1.93)	(0.44–1.28 2.13)	(0.58–1.77 2.64)	(1.41– 2.21)	0.0001*
Hertel	19.15 \pm 2.72	21.94 \pm 2.23	12.86 \pm 2.21	13.64 \pm 1.88	< 0.001



Şekil 5. Gruplara Göre Serum TSH Düzeylerinin Dağılımı ve Anlamlı İkili Farklar (Dunn Testi)

Her nOCTa, ilgili grubun medyan TSH (mIU/L) değerini, hata çubukları ise interkuartil aralığı (IQR: Q1–Q3) göstermektedir.

Kırmızı bağlantılar, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ikili farkları temsil etmektedir ($p < 0.05$).

Aktif Graves Oftalmopatisi (GO) ve sağlıklı kontrol grubu arasında, ayrıca inaktif GO ile sağlıklı kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Aktif GO ile Graves (oftalmopatisiz) grup arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p = 0.018$). Veriler medyan (IQR: Q1–Q3) olarak sunulmuştur.

Gruplar arası genel fark Kruskal–Wallis testi, ikili karşılaştırmalar Dunn post-hoc testi ile değerlendirilmiştir.

Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gruplarda orbital Doppler ultrasonografi (RDUSG) parametreleri değerlendirilmiştir. Her bir grupta santral retinal arter (SRA), santral retinal ven (SRV), oftalmik arter (OA) ve posterior siliyer arter (PSA) için peak sistolik hız (PSV), end diyastolik hız (EDV) ve rezistif indeks (RI) değerleri analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, SRA-PSV, SRV-PSV, SRV-EDV, OA-PSV ve OA-EDV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu parametrelerde ölçüm değerleri arasında grup farklılıkları belirgin olup, özellikle aktif GO grubunda değişkenlik gözlenmiştir. Diğer parametrelerde (SRA-EDV, SRA-RI, OA-RI, PSA-PSV, PSA-EDV, PSA-RI) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplara ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 9. Gruplara Göre Doppler Parametreleri Karşılaştırmalı Analizi

Parametre	İnaktif GO (n=38)	Aktif GO (n=34)	Graves (n=52)	Sağlıklı Kontrol (n=34)	p
Santral retinal arter – PSV cm/s	10.80 (8.50–12.10)	8.20 (7.30–9.60)	8.10 (6.55–9.75)	8.70 (7.40–10.20)	0.0024
Santral retinal arter – EDV cm/s	2.30 (1.90–2.80)	2.10 (1.90–2.70)	2.00 (1.80–2.40)	2.00 (1.90–2.70)	0.3222
Santral retinal arter – RI	0.76 ± 0.07	0.73 ± 0.10	0.74 ± 0.06	0.73 ± 0.07	0.3726
Santral retinal ven – PSV cm/s	3.70 (2.80–4.60)	3.00 (2.30–3.50)	2.90 (2.05–3.40)	2.40 (2.00–3.70)	0.0054
Santral retinal ven – EDV cm/s	2.60 (2.00–3.50)	2.10 (1.50–2.80)	2.10 (1.50–2.40)	2.00 (1.60–2.50)	0.0013
Oftalmik arter – PSV cm/s	31.60 (24.90–39.70)	39.00 (26.60–44.20)	28.50 (23.35–35.55)	27.90 (22.60–34.40)	0.0219
Oftalmik arter – EDV cm/s	8.00 (6.70–10.50)	11.60 (9.50–14.20)	7.70 (5.90–10.35)	8.10 (5.80–9.80)	0.0021
Oftalmik arter – RI	0.73 ± 0.06	0.72 ± 0.08	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.08	0.6932
Posterior siliyer arter – PSV cm/s	11.55 (9.32–15.97)	10.80 (7.50–13.20)	10.70 (8.80–13.80)	10.60 (8.50–12.40)	0.3763
Posterior siliyer arter – EDV cm/s	2.60 (2.10–3.68)	2.80 (2.10–3.50)	2.80 (2.10–3.90)	2.90 (2.20–4.00)	0.7928
Posterior siliyer arter – RI	0.76 ± 0.08	0.73 ± 0.09	0.73 ± 0.08	0.70 ± 0.09	0.1020

Ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), medyan (IQR: Q1–Q3) Verilerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler (PSV ve EDV) için Kruskal–Wallis testi, Normal dağılım gösteren değişkenler (RI) için tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. Anlamlı fark saptanan değişkenlerde çoklu karşılaştırmalar Tukey (parametrik) veya Dunn (non-parametrik) testiyle yapılmıştır. Anlamlılık sınırı: $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GO: Graves SS: Standart Sapma; IQR: Interquartile Range; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks

Maküla süperfisyal (MAKSCP) ve derin kapiller pleksus (MAKDCP) damar yoğunlukları gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Süperfisyal maküler damar yoğunlukları değerlendirildiğinde, genel alan (MAKSCP) için medyan değerler inaktif GO grubunda 50.3 (47.9–51.8), aktif GO grubunda 50.6 (46.2–52.5), Graves grubunda 50.7 (47.0–52.9) ve sağlıklı kontrol grubunda 52.3 (48.2–53.7) olarak hesaplanmıştır ($p = 0.143$). Foveal damar yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmış ($p = 0.016$) olup, kontrol grubunda en yüksek medyan değer gözlenmiştir. Parafoveal damar yoğunluğu da benzer şekilde anlamlı fark göstermiştir ($p = 0.004$). Üst ve alt hemisfer (sup hem, inf hem) bölgelerinde p değerleri sırasıyla 0.032 ve 0.049 olup gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur. Temporal ($p = 0.014$) ve nazal ($p = 0.005$) bölgelerde de anlamlı farklılık saptanırken, superior ve inferior kadrarlarda fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Derin maküler damar yoğunlukları incelendiğinde, genel alan (MAKDCP whole) değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir ($p = 0.0059$). Foveal bölge farkı daha belirgindir ($p < 0.001$). Parafoveal ($p = 0.0133$), superior hemisfer ($p = 0.0288$), inferior hemisfer ($p = 0.0134$), temporal ($p = 0.0130$) ve nazal ($p = 0.0393$) alanlarda da anlamlı fark saptanmıştır. Buna karşılık, superior bölge ($p = 0.1008$) ve inferior bölge ($p = 0.0119$) değerleri sınırda anlamlılık düzeyindedir.

Bu verilere ilişkin karşılaştırmalı istatistikler **Tablo 10'da** sunulmuştur.

Tablo 10. Maküler Damar Yoğunluklarının Gruplara Göre Karşılaştırmalı Analizi

	Parametre	İnaktif (n=38)	GO	Aktif (n=34)	GO	Graves(Oftalmopatisiz) (n=52)	Sağlıklı Kontrol (n=34)	p
	Süperfişyal Maküler Damar Yoğunlukları	MAKSCP	50.3 (47.9– 51.8)	50.6 (46.2– 52.5)	50.6 (46.2– 52.5)	50.7 (47.0–52.9)	52.3 (48.2– 53.7)	0.143
MAKSCP fovea		19.6 (15.2– 21.1)	21.1 (17.9– 23.9)	21.1 (17.9– 23.9)	21.5 (13.8–24.7)	22.3 (19.6– 28.4)	0.016	
MAKSCP parafovea		53.0 (49.8– 54.6)	50.7 (46.6– 54.1)	50.7 (46.6– 54.1)	53.2 (49.1–56.2)	53.5 (49.0– 56.2)	0.004	
MAKSCP sup hem		51.5 (49.1– 53.2)	51.0 (46.4– 53.2)	51.0 (46.4– 53.2)	51.8 (47.6–54.0)	52.9 (49.8– 55.4)	0.032	
MAKSCP inf hem		52.0 (49.1– 54.0)	51.5 (44.7– 53.4)	51.5 (44.7– 53.4)	52.0 (48.8–54.5)	52.8 (49.2– 54.9)	0.049	
MAKSCP temp		52.3 (49.4– 53.9)	51.3 (46.0– 53.3)	51.3 (46.0– 53.3)	52.3 (48.5–54.1)	53.2 (49.9– 55.2)	0.014	
MAKSCP sup		49.9 (46.8– 53.8)	49.0 (43.8– 52.5)	49.0 (43.8– 52.5)	49.0 (45.9–54.0)	50.7 (46.3– 54.2)	0.417	
MAKSCP naz		50.4 (47.3– 52.7)	51.0 (45.4– 53.1)	51.0 (45.4– 53.1)	50.8 (47.0–53.5)	52.7 (50.0– 54.5)	0.005	
MAKSCP inf		54.5 (52.5– 56.4)	53.5 (49.2– 55.9)	53.5 (49.2– 55.9)	54.8 (52.3–57.2)	54.6 (52.1– 57.2)	0.110	
Derin Maküler Damar Yoğunlukları	Parametre	İnaktif (n=38)	GO	Aktif (n=34)	GO	Graves (oftalmopatisiz) (n=52)	Sağlıklı Kontrol (n=34)	p
	MAKDCP whole	50.2 (46.5– 55.9)	46.8 (41.8– 51.8)	46.8 (41.8– 51.8)	50.7 (45.9–55.6)	53.0 (48.7– 56.7)	0.0059	
	MAKDCP fovea	36.0 (32.5– 39.5)	37.8 (33.8– 41.9)	37.8 (33.8– 41.9)	36.4 (32.2–40.5)	45.1 (41.3– 48.9)	<0.001	
	MAKDCP parafovea	53.8 (50.6– 57.1)	51.5 (48.8– 54.2)	51.5 (48.8– 54.2)	54.8 (50.1–57.1)	55.8 (50.0– 58.7)	0.0133	
	MAKDCP sup hem	51.1 (46.6– 55.6)	50.5 (46.6– 54.3)	50.5 (46.6– 54.3)	52.8 (48.5–57.2)	54.1 (49.4– 58.8)	0.0288	
	MAKDCP inf hem	50.9 (46.9– 54.4)	51.0 (47.7– 54.4)	51.0 (47.7– 54.4)	52.4 (47.8–55.9)	54.0 (49.0– 59.0)	0.0134	
	MAKDCP temp	53.1 (49.4– 56.8)	53.2 (46.0– 53.2)	53.2 (46.0– 53.2)	55.3 (50.8–59.1)	55.8 (49.9– 61.0)	0.0130	
	MAKDCP sup	50.5 (45.6– 55.3)	49.8 (43.7– 53.5)	49.8 (43.7– 53.5)	52.2 (46.4–56.5)	54.2 (49.8– 58.6)	0.1008	
	MAKDCP naz	50.6 (46.4– 55.3)	51.1 (45.8– 52.0)	51.1 (45.8– 52.0)	52.2 (47.3–57.8)	55.4 (48.4– 59.9)	0.0393	
MAKDCP inf	50.3 (46.0– 53.7)	49.9 (44.5– 52.5)	49.9 (44.5– 52.5)	51.6 (45.8–55.8)	53.3 (46.2– 56.5)	0.0119		

Veriler medyan (IQR: Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal–Wallis testiyle yapılmış, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

GO = Graves Oftalmopatisi; MAKSCP = Maküla Süperfişyal Kapiller Pleksus; MAKDCP = Maküla Derin Kapiller Pleksus; sup hem = superior hemisfer; inf hem = inferior hemisfer; naz = nazal; temp = temporal; IQR = Interquartile Range.

Perifoveal düzeyde süperfisyal ve derin maküler damar yoğunlukları gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Süperfisyal perifoveal kapiller pleksus (MAKSCP) genel alan medyan değerleri inaktif GO grubunda 50.8 (49.0–53.0), aktif GO grubunda 50.9 (47.3–52.9), Graves grubunda 51.9 (48.0–53.9) ve sağlıklı kontrol grubunda 52.8 (50.1–54.8) olarak saptanmıştır ($p = 0.089$). Üst hemisfer (sup hem) için medyan değerler sırasıyla 50.6, 51.1, 51.3 ve 52.3 ($p = 0.356$); alt hemisfer (inf hem) için 51.9, 51.0, 52.9 ve 51.6 ($p = 0.197$) olarak belirlenmiştir. Temporal, superior, nazal ve inferior bölgelerde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Derin perifoveal kapiller pleksus (MAKDCP) genel alan medyan değerleri inaktif GO grubunda 50.5 (46.3–55.8), aktif GO grubunda 50.5 (42.1–53.7), Graves grubunda 51.6 (46.5–56.5) ve kontrol grubunda 53.8 (48.5–58.8) olarak bulunmuş, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.0347$). Üst ve alt hemisfer değerleri sırasıyla 52.2, 50.8, 54.1, 55.4 ($p = 0.0288$) ve 53.8, 51.2, 53.8, 55.0 ($p = 0.0134$) şeklindedir. Temporal, nazal ve inferior bölgelerde de anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Superior bölge ise istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p = 0.1008$). OCT santral kalınlık medyan değerleri 266.0–278.0 μm aralığında olup, gruplar arası fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.0539$).

Bu verilere ilişkin karşılaştırmalı istatistikler **Tablo 11**'de sunulmuştur.

Tablo 11. Perifoveal Damar Yoğunluklarının Gruplara Göre Karşılaştırmalı Analizi

	Parametre	İnaktif (n=38)	GO	Aktif (n=34)	GO	Graves (oftalmopatisiz) (n=52)	Sağlıklı Kontrol (n=34)	<i>p</i>	
Süperfişyal Perifoveal Damar Yoğunlukları	MAKSCP perifovea (%)	50.8 53.0)	(49.0– 52.9)	50.9 52.9)	(47.3– 53.9)	51.9 53.9)	(48.0– 54.8)	(50.1– 54.8)	0.089
	MAKSCP sup hem (%)	50.6 52.8)	(47.6– 53.3)	51.1 53.3)	(46.3– 54.0)	51.3 54.0)	(47.5– 54.5)	(49.9– 54.5)	0.356
	MAKSCP inf hem (%)	51.9 53.0)	(49.1– 53.3)	51.0 53.3)	(44.3– 54.8)	52.9 54.8)	(48.7– 54.5)	(48.8– 54.5)	0.197
	MAKSCP temp (%)	49.1 51.0)	(43.2– 51.1)	48.4 51.1)	(43.0– 52.2)	48.6 52.2)	(45.4– 53.6)	(46.5– 53.6)	0.463
	MAKSCP sup (%)	50.6 53.5)	(48.6– 53.7)	52.2 53.7)	(46.3– 54.8)	51.7 54.8)	(48.0– 54.4)	(51.3– 54.4)	0.503
	MAKSCP naz (%)	52.0 55.8)	(50.0– 55.4)	52.8 55.4)	(49.2– 56.4)	53.5 56.4)	(49.6– 56.1)	(51.1– 56.1)	0.635
	MAKSCP inf (%)	52.7 53.5)	(49.3– 53.3)	51.6 53.3)	(44.4– 55.6)	53.2 55.6)	(49.2– 55.5)	(47.2– 55.5)	0.247
	Parametre	İnaktif Med (IQR)	GO Med (IQR)	Aktif Med (IQR)	GO Med (IQR)	Graves Med (IQR)	Sağlıklı Kontrol Med (IQR)	<i>p</i>	
Derin Perifoveal Damar Yoğunlukları	MAKDCP perifovea	50.5 55.8)	(46.3– 53.7)	50.5 53.7)	(42.1– 56.5)	51.6 56.5)	(46.5– 58.8)	(48.5– 58.8)	0.0347
	MAKDCP sup hem	52.2 56.5)	(47.8– 54.0)	50.8 54.0)	(45.9– 57.3)	54.1 57.3)	(47.6– 59.1)	(50.5– 59.1)	0.0288
	MAKDCP inf hem	53.8 56.7)	(48.6– 53.8)	51.2 53.8)	(45.6– 58.0)	53.8 58.0)	(48.2– 59.0)	(50.0– 59.0)	0.0134
	MAKDCP temp	55.5 58.2)	(50.2– 54.7)	53.2 54.7)	(47.8– 58.7)	56.4 58.7)	(50.3– 59.2)	(52.2– 59.2)	0.0130
	MAKDCP sup	51.9 56.9)	(46.5– 54.6)	49.9 54.6)	(43.4– 57.8)	53.6 57.8)	(46.8– 59.0)	(50.4– 59.0)	0.1008
	MAKDCP naz	52.0 56.0)	(47.1– 53.4)	51.1 53.4)	(46.4– 57.3)	53.0 57.3)	(48.0– 59.3)	(50.1– 59.3)	0.0393
	MAKDCP inf	52.5 55.8)	(47.3– 52.9)	49.2 52.9)	(44.2– 57.3)	53.2 57.3)	(46.5– 58.5)	(49.0– 58.5)	0.0119
	OCT SANTRAL KALINLIK	274.0 284.2)	(254.8– 283.0)	266.0 283.0)	(256.0– 295.0)	273.0 295.0)	(262.0– 289.0)	(278.0– 289.0)	(274.0– 289.0)

Veriler medyan (IQR: Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal–Wallis testiyle yapılmış, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. GO = Graves Oftalmopatisi; MAKSCP = Maküla Süperfişyal Kapiller Pleksus; MAKDCP = Maküla Derin Kapiller Pleksus; OCT = Optik Koherens Tomografi; sup hem = superior hemisfer; inf hem = inferior hemisfer; naz = nazal; temp = temporal; IQR = Interquartile Range.

Koroidal yapılar değerlendirildiğinde, temporal koroid kalınlığı (TCT) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p = 0.002$). Sağlıklı kontrol grubunda TCT medyan değeri [337.5 μm (276.0–363.8)] en yüksek bulunurken, Graves grubunda anlamlı düşüş gözlemlendi [280.0 μm (240.2–305.0)]. SFCT ve NCT ölçümlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.064$ ve $p = 0.119$, sırasıyla). Koroidal vaskülarite indeksi (CVI) açısından gruplar arası fark belirgindi ($p < 0.001$). Graves (oftalmopatisiz) grubunda CVI medyanı (%55.5 [49.0–58.0]) belirgin şekilde yüksek iken, diğer gruplarda daha düşük CVI düzeyleri izlenmiştir. Gruplara ait karşılaştırma analizleri Tablo analizleri Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Koroidal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksinin Gruplara Göre Karşılaştırmalı Analizi

Parametre	İnaktif GO	Aktif GO	Graves (oftalmopatisiz)	Sağlıklı Kontrol	p
SFCT (μm)	344.5 (294.5–402.5)	384.0 (336.8–456.0)	350.0 (312.2–393.2)	372.5 (329.0–416.5)	0.064
TCT (μm)	297.5 (247.8–356.5)	316.0 (302.0–387.5)	280.0 (240.2–305.0)	337.5 (276.0–363.8)	0.002
NCT (μm)	281.0 (240.0–339.2)	296.5 (228.0–363.8)	276.0 (228.5–302.0)	310.0 (262.5–364.8)	0.119
CVI (%)	40.0 (38.0–53.5)	45.0 (40.0–47.8)	55.5 (49.0–58.0)	39.5 (38.0–54.2)	<0.001

Tüm değerler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25.–75. persentil) formatında sunulmuştur. Veriler sağ ve sol göz değerlerinin birleşimiyle analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal–Wallis testi ile yapılmıştır. SFCT, TCT ve NCT ölçümleri mikrometre (μm) cinsindedir; CVI değerleri yüzde (%) olarak sunulmuştur.

4.3. Retrobulber Kan Akımı ile Retinal ve Koroidal Dolaşım Arasındaki Korelasyon Analizleri

İnaktif Graves oftalmopatisi (GO) grubunda yapılan korelasyon analizinde, santral retinal arter (SRA), santral retinal ven (SRV), oftalmik arter (OA) ve posterior siliyer arter (PSA) akım parametreleri ile maküler ve koroidal dolaşım göstergeleri (MAKSCP, MAKDCP, OCT santral kalınlık, SFCT, TCT, NCT, CVI) arasında istatistiksel olarak anlamlı veya sınırda anlamlı hiçbir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgulara ilişkin tüm korelasyon katsayıları ve p-değerleri Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 13. İnaktif Graves Oftalmopatisi (GO) Grubunda Retrobulber Akım Parametreleri ile Maküler ve Koroidal Dolaşım Arasındaki Korelasyonlar

Retrobulber Parametre	MAKSCP perifovea	MAKSCP sup hem	MAKSCP inf hem	MAKDCP perifovea	MAKDCP sup hem	MAKDCP inf hem	OCT Santral Kalınlık	SFCT	TCT	NCT	CVI
SRA-PSV	-0.10 (0.569)	-0.06 (0.744)	-0.08 (0.659)	-0.10 (0.574)	-0.08 (0.650)	-0.10 (0.567)	-0.05 (0.793)	-0.06 (0.737)	-0.04 (0.844)	-0.07 (0.680)	-0.23 (0.175)
SRA-EDV	-0.03 (0.858)	-0.02 (0.915)	-0.05 (0.778)	-0.03 (0.860)	-0.02 (0.913)	-0.05 (0.780)	0.04 (0.811)	0.00 (0.995)	0.07 (0.680)	-0.07 (0.675)	0.03 (0.860)
SRA-RI	0.13 (0.457)	0.10 (0.570)	0.12 (0.507)	0.13 (0.444)	0.12 (0.504)	0.14 (0.394)	0.08 (0.643)	0.01 (0.938)	-0.13 (0.441)	0.04 (0.811)	0.09 (0.610)
SRV-PSV	0.16 (0.341)	0.11 (0.543)	0.09 (0.616)	0.18 (0.283)	0.12 (0.494)	0.17 (0.311)	0.10 (0.576)	0.07 (0.691)	0.01 (0.952)	0.07 (0.676)	-0.06 (0.747)
OA-PSV	-0.18 (0.281)	-0.13 (0.442)	-0.14 (0.407)	-0.14 (0.403)	-0.11 (0.537)	-0.12 (0.493)	-0.09 (0.611)	0.16 (0.333)	0.08 (0.647)	0.03 (0.849)	0.06 (0.725)
OA-RI	-0.11 (0.534)	-0.02 (0.899)	-0.05 (0.768)	-0.16 (0.329)	-0.05 (0.770)	-0.07 (0.684)	-0.20 (0.227)	0.09 (0.618)	0.23 (0.165)	0.01 (0.956)	-0.04 (0.830)
PSA-RI	-0.21 (0.194)	-0.17 (0.304)	-0.18 (0.276)	-0.21 (0.194)	-0.15 (0.368)	-0.13 (0.448)	-0.14 (0.398)	0.05 (0.768)	0.25 (0.131)	0.16 (0.321)	-0.18 (0.281)

Verilerin dağılımı normalite açısından Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen değişken çiftlerinde Spearman korelasyon analizi, normal dağılım gösterenlerde ise Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) -1 ile +1 arasında olup ilişkinin yönünü ve gücünü ifade etmektedir. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir GO: Graves Oftalmopatisi; SRA: Santral Retinal Arter; SRV: Santral Retinal Ven; OA: Oftalmik Arter; PSA: Posterior Siliyer Arter; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks; MAKSCP: Maküla Süperfiyal Kapiller Pleksus; MAKDCP: Maküla Derin Kapiller Pleksus; SFCT: Subfoveal Koroidal Kalınlık; TCT: Temporal Koroidal Kalınlık; NCT: Nazal Koroidal Kalınlık; CVI: Koroidal Vaskülarite İndeksi; OCT: Optik Coherence Tomografi.

Aktif GO grubunda yapılan korelasyon analizinde, santral retinal arter (SRA), santral retinal ven (SRV), oftalmik arter (OA) ve posterior siliyer arter (PSA) akım parametreleri ile maküler ve koroidal dolaşım göstergeleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Santral retinal arter pik sistolik hızı (SRA-PSV), MAKSCP perifovea ($r = -0.44$; $p = 0.011$), OCT santral kalınlık ($r = -0.36$; $p = 0.043$), temporal koroid kalınlığı (TCT) ($r = -0.49$; $p = 0.005$) ve nazal koroid kalınlığı (NCT) ($r = -0.39$; $p = 0.024$) ile negatif yönlü anlamlı korelasyon göstermiştir. Santral retinal arter rezistif indeksi (SRA-RI), koroidal vaskülarite indeksi (CVI) ile negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.39$; $p = 0.025$). Santral retinal ven end-diastolik hızı (SRV-EDV), MAKDCP perifovea ($r = 0.39$; $p = 0.026$), MAKDCP superior hemisfer ($r = 0.40$; $p = 0.022$) ve MAKDCP inferior hemisfer ($r = 0.36$; $p = 0.040$) ile pozitif; SFCT ile ise negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.37$; $p = 0.034$). Oftalmik arter end-diastolik hızı (OA-EDV), MAKDCP perifovea ($r = -0.37$; $p = 0.034$) ve MAKDCP superior hemisfer ($r = -0.39$; $p = 0.026$) ile negatif korelasyon göstermiştir. Posterior siliyer arter rezistif indeksi (PSA-RI), temporal koroid kalınlığı (TCT) ($r = -0.38$; $p = 0.029$) ve nazal koroid kalınlığı (NCT) ($r = -0.38$; $p = 0.030$) ile negatif yönlü anlamlı ilişkiler sergilemiştir. Bu bulgulara ilişkin tüm korelasyon katsayıları ve p-değerleri Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. Aktif Graves Oftalmopatisi (GO) Grubunda Retrobulber Akım Parametreleri ile Maküler ve Koroidal Dolaşım Arasındaki Korelasyon

Retrobulber Parametre	MAKSCP perifovea	MAKSCP sup hem	MAKSCP inf hem	MAKDCP perifovea	MAKDCP sup hem	MAKDCP inf hem	OCT Santral Kalınlık	SFCT	TCT	NCT	CVI
SRA-PSV	-0.44 (0.011)*	-0.24 (0.185)	-0.29 (0.104)	-0.21 (0.260)	-0.25 (0.166)	-0.23 (0.212)	-0.36 (0.043)*	-0.33 (0.068)	-0.49 (0.005)*	-0.39 (0.024)*	0.04 (0.817)
SRA-EDV	-0.33 (0.070)	-0.12 (0.515)	-0.14 (0.448)	-0.01 (0.955)	-0.07 (0.699)	0.01 (0.945)	-0.14 (0.455)	0.11 (0.561)	-0.17 (0.354)	-0.07 (0.708)	-0.35 (0.052)
SRA-RI	-0.31 (0.090)	-0.16 (0.367)	-0.24 (0.186)	-0.14 (0.451)	-0.13 (0.498)	-0.07 (0.700)	-0.14 (0.461)	-0.09 (0.611)	-0.09 (0.617)	0.05 (0.785)	-0.39 (0.025)*
SRV-EDV	0.08 (0.662)	0.18 (0.321)	0.00 (0.998)	0.39 (0.026)*	0.40 (0.022)*	0.36 (0.040)*	-0.06 (0.728)	-0.37 (0.034)*	-0.22 (0.239)	0.15 (0.402)	-0.00 (0.997)
OA-EDV	-0.24 (0.184)	-0.24 (0.184)	-0.32 (0.081)	-0.37 (0.034)*	-0.39 (0.026)*	-0.34 (0.057)	-0.07 (0.693)	-0.06 (0.752)	-0.03 (0.877)	0.11 (0.556)	0.20 (0.275)
OA-RI	-0.22 (0.241)	-0.20 (0.287)	-0.31 (0.095)	-0.23 (0.212)	-0.27 (0.136)	-0.22 (0.239)	-0.18 (0.336)	-0.34 (0.059)	-0.23 (0.221)	0.06 (0.753)	-0.14 (0.461)
PSA-RI	-0.14 (0.468)	-0.09 (0.610)	-0.07 (0.704)	-0.18 (0.322)	-0.17 (0.343)	-0.09 (0.630)	-0.11 (0.548)	-0.32 (0.084)	-0.38 (0.029)*	-0.38 (0.030)*	-0.24 (0.183)

* işareti, $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu göstermektedir.

Verilerin dağılımı normalite açısından Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen değişken çiftlerinde Spearman korelasyon analizi, normal dağılım gösterenlerde ise Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) –1 ile +1 arasında olup ilişkinin yönünü ve gücünü ifade etmektedir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GO: Graves Oftalmopatisi; SRA: Santral Retinal Arter; SRV: Santral Retinal Ven; OA: Oftalmik Arter; PSA: Posterior Siliyer Arter; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks; MAKSCP: Maküla Süperfisyal Kapiller Pleksus; MAKDCP: Maküla Derin Kapiller Pleksus; SFCT: Subfoveal Koroidal Kalınlık; TCT: Temporal Koroidal Kalınlık; NCT: Nazal Koroidal Kalınlık; CVI: Koroidal Vaskülarite İndeksi; OCT: Optik Coherence Tomografi.

Graves (oftalmopatisiz) grubunda yapılan korelasyon analizinde, retrobulber akım parametreleri (SRA, OA, PSA) ile maküler ve koroidal dolaşım göstergeleri arasında seçici ve sınırlı düzeyde anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Santral retinal arter rezistif indeksi (SRA–RI), MAKDCP superior hemisfer ($r = -0.29$; $p = 0.036$) ile negatif korelasyon göstermiştir. Oftalmik arter pik sistolik hızı (OA–PSV), SFCT ile negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.30$; $p = 0.031$). Oftalmik arter end-diyastolik hızı (OA–EDV), OCT santral kalınlık ($r = 0.29$; $p = 0.041$) ve CVI ($r = -0.36$; $p = 0.006$) ile anlamlı ilişkiler göstermiştir; birincisi pozitif, ikincisi negatif yönlüdür. Oftalmik arter rezistif indeksi (OA–RI), MAKDCP perifovea ($r = 0.29$; $p = 0.040$), MAKDCP inferior hemisfer ($r = 0.28$; $p = 0.048$), NCT ($r = -0.30$; $p = 0.031$) ve CVI ($r = -0.34$; $p = 0.012$) ile anlamlı korelasyonlar sergilemiştir. Posterior siliyer arter rezistif indeksi (PSA–RI), CVI ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r = 0.27$; $p = 0.049$). Tüm korelasyon katsayıları ve p-değerleri Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Graves (Oftalmopatisiz) Grubunda Retrobulber Akım Parametreleri ile Maküler ve Koroidal Dolaşım Arasındaki Korelasyon

Retrobülber	MAKSCP	MAKSCP	MAKSCP	MAKDCP	MAKDCP	MAKDCP	OCT	SFCT	TCT	NCT	CVI
Parametre	perifovea	sup hem	inf hem	perifovea	sup hem	inf hem	Santral Kalınlık				
SRA–PSV	0.02 (0.903)	-0.10 (0.485)	0.03 (0.844)	-0.02 (0.877)	-0.14 (0.327)	-0.07 (0.632)	0.08 (0.589)	-0.30 (0.033)*	-0.14 (0.321)	-0.17 (0.237)	-0.17 (0.236)
SRA–EDV	0.25 (0.086)	0.08 (0.586)	0.20 (0.174)	0.25 (0.080)	0.09 (0.531)	0.18 (0.214)	0.07 (0.637)	-0.14 (0.331)	-0.13 (0.349)	-0.15 (0.289)	-0.26 (0.073)
SRA–RI	-0.16 (0.272)	-0.22 (0.106)	-0.18 (0.212)	-0.20 (0.171)	-0.29 (0.036)*	-0.18 (0.212)	-0.04 (0.787)	-0.27 (0.056)	-0.22 (0.112)	-0.11 (0.449)	-0.28 (0.050)
OA–PSV	0.13 (0.354)	-0.03 (0.854)	0.18 (0.214)	0.04 (0.773)	-0.07 (0.625)	0.11 (0.451)	0.21 (0.142)	-0.30 (0.031)*	-0.13 (0.342)	-0.19 (0.187)	-0.24 (0.092)
OA–EDV	0.27 (0.053)	0.06 (0.677)	0.18 (0.218)	0.21 (0.146)	0.06 (0.668)	0.22 (0.133)	0.29 (0.041)*	-0.16 (0.278)	-0.21 (0.144)	-0.24 (0.091)	-0.36 (0.006)*
OA–RI	0.24 (0.090)	0.17 (0.239)	0.18 (0.217)	0.29 (0.040)*	0.20 (0.166)	0.28 (0.048)*	0.20 (0.167)	-0.08 (0.584)	-0.22 (0.113)	-0.30 (0.031)*	-0.34 (0.012)*
PSA–RI	-0.21 (0.144)	-0.11 (0.421)	-0.18 (0.215)	-0.25 (0.082)	-0.18 (0.222)	-0.27 (0.051)	-0.13 (0.347)	0.09 (0.518)	0.21 (0.149)	0.25 (0.082)	0.27 (0.049)*

Verilerin dağılımı normalite açısından Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen değişken çiftlerinde Spearman korelasyon analizi, normal dağılım gösterenlerde ise Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) -1 ile +1 arasında olup ilişkinin yönünü ve gücünü ifade etmektedir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GO: Graves Oftalmopatisi; SRA: Santral Retinal Arter; SRV: Santral Retinal Ven; OA: Oftalmik Arter; PSA: Posterior Siliyer Arter; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks; MAKSCP: Maküla Süperfişyal Kapiller Pleksus; MAKDCP: Maküla Derin Kapiller Pleksus; SFCT: Subfoveal Koroidal Kalınlık; TCT: Temporal Koroidal Kalınlık; NCT: Nazal Koroidal Kalınlık; CVI: Koroidal Vaskülarite İndeksi; OCT: Optik Coherence Tomografi.

Sağlıklı kontrol grubunda yapılan korelasyon analizinde, retrobulber akım parametreleri ile maküler ve koroidal dolaşım göstergeleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Santral retinal arter end-diyastolik hızı (SRA–EDV), OCT santral kalınlık ($r = 0.41$; $p = 0.017$) ve SFCT ($r = 0.37$; $p = 0.032$) ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermiştir. Santral retinal arter rezistif indeksi (SRA–RI), MAKDCP perifovea ($r = -0.39$; $p = 0.024$), MAKDCP superior hemisfer ($r = -0.52$; $p = 0.002$), MAKDCP inferior hemisfer ($r = -0.41$; $p = 0.015$), TCT ($r = -0.39$; $p = 0.024$) ve NCT ($r = -0.36$; $p = 0.038$) ile negatif yönlü anlamlı korelasyonlar sergilemiştir. Oftalmik arter end-diyastolik hızı (OA–EDV), MAKSCP superior hemisfer ($r = 0.38$; $p = 0.030$), MAKDCP perifovea ($r = 0.43$; $p = 0.013$), MAKDCP inferior hemisfer ($r = 0.45$; $p = 0.008$) ve OCT santral kalınlık ($r = 0.35$; $p = 0.043$) ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermiştir. Oftalmik arter rezistif indeksi (OA–RI), SFCT ile negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.45$; $p = 0.008$). Posterior siliyer arter pik sistolik hızı (PSA–PSV), MAKDCP superior hemisfer ($r = 0.36$; $p = 0.041$) ile pozitif; posterior siliyer arter end-diyastolik hızı (PSA–EDV) ise MAKDCP superior hemisfer ($r = 0.36$; $p = 0.039$) ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermiştir. Tüm korelasyon katsayıları ve p-değerleri Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Sağlıklı Kontrol Grubunda Retrobulber Akım Parametreleri ile Maküler ve Koroidal Dolaşım Arasındaki Korelasyon

Retrobulber Parametre	MAKSC			MAKDC			OCT	SFCT	TCT	NCT	CVI
	P	P	sup P inf hem	P	P	sup P inf hem	Santral Kalınlık				
SRA-EDV	0.16 (0.374)	0.05 (0.784)	-0.03 (0.872)	0.14 (0.435)	-0.04 (0.835)	0.09 (0.637)	0.41 (0.017) *	0.37 (0.032) *	0.22 (0.219)	0.04 (0.817)	-0.13 (0.470))
SRA-RI	-0.30 (0.093)	-0.33 (0.058)	-0.13 (0.471)	-0.39 (0.024)*	-0.52 (0.002)*	-0.41 (0.015)*	-0.09 (0.623)	-0.33 (0.061)	-0.39 (0.024) *	-0.36 (0.038) *	0.03 (0.882))
OA-EDV	0.32 (0.068)	0.38 (0.030)*	0.29 (0.093)	0.43 (0.013)*	0.28 (0.109)	0.45 (0.008)*	0.35 (0.043) *	0.19 (0.306)	0.19 (0.307)	0.29 (0.089)	0.08 (0.647))
OA-RI	-0.14 (0.451)	-0.10 (0.584)	-0.12 (0.498)	-0.25 (0.154)	-0.21 (0.233)	-0.26 (0.139)	-0.08 (0.662) *	-0.45 (0.008)	-0.23 (0.194)	-0.31 (0.076)	0.09 (0.613))
PSA-PSV	0.10 (0.579)	0.25 (0.156)	-0.08 (0.662)	0.16 (0.368)	0.36 (0.041)*	0.14 (0.426)	-0.20 (0.280)	-0.18 (0.336)	-0.16 (0.369)	-0.02 (0.901)	-0.17 (0.328))
PSA-EDV	0.18 (0.321)	0.33 (0.059)	0.09 (0.613)	0.25 (0.162)	0.36 (0.039)*	0.28 (0.101)	-0.08 (0.668)	-0.18 (0.343)	-0.17 (0.353)	-0.15 (0.402)	-0.09 (0.631))
PSA-RI	0.01 (0.956)	0.20 (0.275)	-0.08 (0.673)	0.03 (0.871)	0.27 (0.132)	0.12 (0.505)	-0.29 (0.088)	-0.36 (0.040) *	-0.31 (0.078)	-0.20 (0.281)	-0.08 (0.679))

Verilerin dağılımı normalite açısından Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen değişken çiftlerinde Spearman korelasyon analizi, normal dağılım gösterenlerde ise Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) -1 ile +1 arasında olup ilişkinin yönünü ve gücünü ifade etmektedir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GO: Graves Oftalmopatisi; SRA: Santral Retinal Arter; OA: Oftalmik Arter; PSA: Posterior Siliyer Arter; PSV: Peak Sistolik Hız; EDV: End Diyastolik Hız; RI: Rezistif İndeks; MAKSCP: Maküla Süperfişyal Kapiller Pleksus; MAKDCP: Maküla Derin Kapiller Pleksus; SFCT: Subfoveal Koroidal Kalınlık; TCT: Temporal Koroidal Kalınlık; NCT: Nazal Koroidal Kalınlık; CVI: Koroidal Vaskülarite İndeksi; OCT: Optik Coherence Tomografi.

Alt grup analizleri

Aktif GO grubunda yapılan korelasyon analizlerinde, oftalmik arter tepe sistolik hızı (OA–PSV) ile subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) arasında negatif yönlü orta düzeyde bir korelasyon izlendi ($r = -0.323$; $p = 0.063$). Bu ilişki sınırda anlamlılık göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. OA–PSV ile koroidal vaskülarite indeksi (CVI) arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($r = 0.140$; $p = 0.431$), OA–PSV ile makula derin kapiller pleksus perifoveal damar yoğunluğu (MAKDCP perifovea) arasında ise anlamlı olmayan zayıf negatif korelasyon ($r = -0.031$; $p = 0.862$) saptandı.

İnaktif GO grubunda, posterior siliyer arter end-diyastolik hızı (PSA–EDV) ile MAKDCP nazal ve temporal bölgeleri arasında hafif düzeyde negatif korelasyonlar gözlemlendi (nazal için $r = -0.210$; $p = 0.227$; temporal için $r = -0.242$; $p = 0.161$), ancak bu ilişkiler de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bu bulgulara ilişkin detaylı korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Aktif ve İnaktif Graves Oftalmopatisi (GO) Gruplarında Seçilmiş Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Grup	Değişken Çifti	r	p değeri
Aktif GO	OA–PSV ve CVI	0.140	0.431
Aktif GO	OA–PSV ve SFCT	-0.323	0.063
Aktif GO	OA–PSV ve MAKDCP perifovea	-0.031	0.862
İnaktif GO	PSA–EDV ve MAKDCP nazal	-0.210	0.227
İnaktif GO	PSA–EDV ve MAKDCP temporal	-0.242	0.161

Normal dağılım gösteren değişken çiftlerinde Pearson, göstermeyenlerde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) ve p değeri verilmiştir (istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$). OA–PSV = Oftalmik arter tepe sistolik hızı (peak systolic velocity); PSA–EDV = Posterior siliyer arter diyastol sonu hızı (end-diastolic velocity); CVI = Koroidal vasküler indeks (choroidal vascularity index); SFCT = Subfoveal koroid kalınlığı (subfoveal choroidal thickness); MAKDCP = Makula derin kapiller pleksus (macular deep capillary plexus).

Aktif GO grubunda oftalmik arter tepe sistolik hızı (OA–PSV) ile subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r = -0.32$; $p = 0.063$). OA–PSV ile koroidal vaskülarite indeksi (CVI) arasında zayıf pozitif korelasyon ($r = 0.14$; $p = 0.431$), OA–PSV ile makula derin kapiller pleksus perifoveal damar yoğunluğu (MAKDCP perifovea) arasında ise anlamlı olmayan minimal negatif korelasyon ($r = -0.03$; $p = 0.862$) izlenmiştir. Graves (oftalmopatisiz) grubunda OA–PSV ile CVI ($r = 0.09$; $p = 0.515$) ve SFCT ($r = 0.17$; $p = 0.240$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon eğilimi gözlenmiş, ancak bu ilişkiler de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. OA–PSV ile MAKDCP perifovea arasındaki ilişki ise zayıf düzeyde ve negatif yönde olup anlamlı bulunmamıştır ($r = -0.09$; $p = 0.534$). Her iki grupta da değerlendirmeye alınan değişken çiftleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlara ilişkin korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Aktif GO ve Graves (Oftalmopatisiz) Gruplarında Korelasyon Analizi

Grup	Değişken Çifti	r	p-değeri
Aktif GO	OA-PSV ve CVI	0.14	0.431
Aktif GO	OA-PSV ve SFCT	-0.32	0.063
Aktif GO	OA-PSV ve MAKDCP perifovea	-0.03	0.862
Graves (oftalmopatisiz)	OA-PSV ve CVI	0.09	0.515
Graves (oftalmopatisiz)	OA-PSV ve SFCT	0.17	0.240
Graves (oftalmopatisiz)	OA-PSV ve MAKDCP perifovea	-0.09	0.534

Değişkenlerin dağılım özelliklerine göre normal dağılım gösteren çiftlerde Pearson, göstermeyenlerde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Tüm korelasyonlar istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). GO = Graves oftalmopatisi; OA–PSV = Oftalmik arter tepe sistolik hızı (peak systolic velocity); CVI = Koroidal vasküler indeks; SFCT = Subfoveal koroid kalınlığı; MAKDCP = Makula derin kapiller pleksus.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada toplam 158 hastanın verileri incelenmiştir. Hastalar, aktif Graves oftalmopatisi olan (n=34), inaktif Graves oftalmopatisi olan (n=38), oftalmopatisi olmayan Graves hastalığı tanılı olan (n=52) ve sağlıklı kontrol (n=34) olmak üzere dört alt grupta değerlendirilmiştir. Hasta sayılarının dengeli biçimde dağılmış olması, gruplar arası karşılaştırmaların istatistiksel güvenilirliğini artırmıştır. Literatürde benzer tasarımlarda örneklem büyüklükleri genellikle 40–100 hasta aralığında bildirilmiştir. Örneğin Çalışkan ve ark. aktif ve inaktif tiroid oftalmopatisi olan 60 olguyu değerlendirmiş ve grup büyüklüklerinin benzer düzeyde olduğu bir tasarım kullanmıştır (11). Mevcut çalışma, benzer örneklem yapısıyla istatistiksel olarak yeterli güçte yürütülmüştür.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, inaktif GO grubunda kadın oranının (%63.2) erkeklere göre belirgin yüksek, aktif GO grubunda ise erkek oranının (%70.6) baskın olduğu görülmüştür. Bu bulgu, Graves oftalmopatisinin genel olarak kadınlarda daha sık ancak erkeklerde daha ağır seyrettiğini bildiren literatürle uyumlu bulunmuştur. Schuh ve EUGOGO kohort analizlerinde, kadın/erkek oranı yaklaşık 3:1 olmakla birlikte, erkek hastalarda proptozis ve optik nöropati sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (53). Aynı eğilim, bu çalışmada da aktif grup içinde erkeklerin baskın olmasıyla gözlenmiştir. Bu durum, erkek hastalarda orbital doku inflamasyonunun daha hızlı progresyon gösterebileceğini desteklemiştir.

Yaş dağılımı 24–76 yıl arasında değişmiş ve ortalama yaş 43.9 ± 8.7 yıl olarak hesaplanmıştır. Aktif grup ortalamasının 46.7 yıl ile daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, yaşın ilerlemesiyle hastalığın fibrotik ve aktif faz geçişlerinin daha belirgin hale geldiğini destekleyen klinik gözlemlerle paralellik göstermiştir. Sulima ve ark. tarafından sunulan derlemede, aktif orbital tutulumun en sık 40–60 yaş aralığında görüldüğü, bu yaş grubunda inflamatuvar yanıtın daha yoğun seyrettiği bildirilmiştir (54). Oeverhaus ve ark. çalışmasına göre yaşlı Graves oftalmopatisi hastalarında hastalık genellikle daha ağır seyirli olup, klinik aktivite skorları ve motilite kısıtlılıkları daha belirgindir; buna karşılık genç hastalar daha hafif klinik bulgularla başvurduğu bildirilmiştir (55). Bu tezdeki yaş profili, söz konusu uluslararası dağılımla uyumluluk göstermiştir.

Serum tiroid hormon düzeyleri değerlendirildiğinde, T3 ve T4 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamış, ancak TSH düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Aktif ve inaktif GO gruplarında TSH değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük seyretmesi, hastaların önemli bir bölümünün ötiroid veya tedavi sonrası

dönemde olduğunu göstermiştir. Bu durum, Graves oftalmopatisinin yalnızca tirotoksik fazla sınırlı kalmayıp ötiroid evrede de devam edebildiğini bildiren yayınlarla uyumlu bulunmuştur. Bazı çalışmalar, klinik aktivite skorunun tiroid fonksiyon parametreleriyle her zaman korele olmadığını, orbital tutulumun immünolojik aktiviteye daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (56, 57). Benzer şekilde, bu çalışmada da biyokimyasal ötiroidi durumunun orbital bulguların devamı için engel oluşturmadığı gözlenmiştir.

Hertel ekzoftalmometri ölçümleri, aktif GO grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (ortalama 21.9 ± 2.2 mm). İnaktif grupta değerler 19.1 ± 2.7 mm iken, Graves ve kontrol gruplarında sırasıyla 12.8 ± 2.2 mm ve 13.6 ± 1.9 mm olarak ölçülmüştür. Bu bulgu, aktif dönemde orbital ödem, ekstraoküler kas hipertrofisi ve venöz stazın proptozisi artırdığı yönündeki patofizyolojik bilgilerle uyum göstermiştir. Hertel ekzoftalmometri ölçümleri bağlamında, aktif evredeki Graves orbitopatili hastaların orbital dokuların ödemi, ekstraoküler kas hipertrofisi ve venöz stazına bağlı olarak ölçülen proptozis değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir; Lei ve ark. Çalışmasında erkeklerde ve ileri yaştakilerde proptozisin ortalama ölçüm değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (erkek: 19.94 ± 3.45 mm; kadın: 18.58 ± 3.31 mm) ve hastalık şiddetiyle korelasyon göstermiştir (58). Stoyanova ve ark.'nın çalışmasında, aktif hastalığı olanlarda Hertel ile ölçülen proptozis değerlerinin hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (59). Mevcut bulgular da aynı eğilimi yansıtmıştır.

Bu çalışmada yer alan demografik ve klinik değişkenlerin dağılımı, Graves oftalmopatisinin literatürde tanımlanan tipik epidemiyolojik ve klinik profilini yansıtmıştır. Kadın predominansı, orta yaş yoğunluğu, ötiroid fazda dahi sürebilen orbital bulgular ve aktif dönemde artmış proptozis değerleri, önceki çok merkezli çalışmalarla paralel bulunmuştur. Bu sonuçlar, örneklem grubunun temsil gücünün yüksek ve analizlerin bilimsel güvenilirliğinin yeterli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda tiroid oftalmopatili hastalarda retrobulber dolaşım ile retina ve koroid mikrodolaşımı arasındaki ilişkiler incelenmiştir. İnaktif GO, aktif GO, oftalmopatisi olmayan Graves hastalığı ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında belirgin hemodinamik ve mikrovasküler farklılıklar tespit edilmiştir. Retrobulber Doppler ölçümlerinde özellikle aktif GO grubunda oftalmik arter akım hızlarının yükseldiği saptanmıştır. Aktif fazdaki hastalarda OA'nın tepe sistolik ve diyastol sonu hızları, diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Santral retinal arter akımında ise

inaktif GO grubunun öne çıktığı görülmüştür; bu grupta SRA tepe sistolik hızı diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Venöz dolaşımında da değişiklikler izlenmiş; santral retinal vende aktif ve inaktif GO gruplarında venöz akım hızları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Buna karşılık, Doppler direnç indekslerinde gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Retina ve koroidin mikrodolaşımı incelemelerinde, aktif GO grubunda maküla kapiller damar yoğunluklarının azalması dikkati çekmiştir. Özellikle derin kapiller pleksus damar yoğunluğu aktif GO'lu gözlerde en düşük bulunmuş; sağlıklı kontrollerde ise en yüksek değerler gözlenmiştir. Süperfisyel pleksus damar yoğunluğu da benzer eğilim göstermiş, aktif GO grubunda parafoveal bölge dahil olmak üzere çeşitli alt bölgelerde anlamlı düşüşler görülmüştür. İnaktif GO grubunda maküler damar yoğunlukları, aktif gruba göre daha yüksek seyretmiş ve sağlıklılarla benzer bulunmuştur. Oftalmopatisiz Graves grubunda ise retina damar yoğunlukları genel olarak sağlıklı kontrol düzeyine yakın saptanmıştır.

Koroidin yapısal ve dolaşım parametreleri incelendiğinde, gruplar arasında bazı farklılıklar ortaya konmuştur. Subfoveal koroid kalınlığı ve nazal koroid kalınlığı açısından anlamlı grup farkı bulunmamış olmakla birlikte, temporal koroid kalınlığı oftalmopatisiz Graves grubunda belirgin şekilde düşük bulunmuş ve sağlıklı kontrollerde en yüksek değer ölçülmüştür. Koroidal vaskülarite indeksinde ise anlamlı bir grup farkı saptanmıştır; Graves oftalmopatisi olmayan grubunda diğer tüm gruplardan anlamlı ölçüde yüksek iken, inaktif GO ve sağlıklı gruplarında daha düşük oranlar gözlenmiştir. Ayrıca, aktif GO grubunun CVI medyanı inaktif gruptan bir miktar yüksek seyretmiş ancak her ikisi de oftalmopatisi olmayan Graves grubunun altında kalmıştır.

Retrobulber akım ile retinal/koroidal dolaşım arasındaki korelasyon analizleri de önemli bulgular sunmuştur. İnaktif GO grubunda hiçbir retrobulber parametre ile maküler damar yoğunlukları veya koroid ölçütleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, aktif GO grubunda belirgin korelasyonlar görülmüştür. Aktif fazda SRA akım hızının artması, maküla perifoveal kapiller yoğunluklarında azalma ve merkezi retina kalınlığında incelmeye ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde SRA direnç indeksindeki artışın koroidal vaskülarite indeksinde düşüş ile anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Öte yandan SRV end-diastolik hızının yükselmesi, derin kapiller pleksus yoğunluklarının artışı ile pozitif yönde ilişkili bulunmuş, ancak aynı durumda subfoveal koroid kalınlığında hafif bir azalma eğilimi görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise beklenebileceği üzere retrobulber akım ile retina/koroid dolaşım göstergeleri genellikle pozitif yönde uyum sergilemiş;

örneğin OA diyastolik akım hızının yüksek olduğu bireylerde maküla damar yoğunlukları ve retina kalınlıkları da göreceli olarak daha yüksek ölçülmüştür. Bu genel eğilimler, Graves oftalmopatisinin aktif döneminde retrobulber-periferik dolaşım ilişkisinin fizyolojik olmaktan çıkıp düzensiz hale geldiğini göstermektedir.

Graves oftalmopati hastalarda retrobulber dolaşıma ait Doppler bulguları literatürde uzun süredir araştırılmaktadır. Çalışmamızda aktif orbitopati grubunda oftalmik arter akım hızlarının belirgin artış gösterdiği saptanmıştır; bu bulgu, aktif inflamasyonun etkisiyle orbital arteriyel akımın arttığını bildiren önceki çalışmalarla uyumludur. Yanık ve ark.'nın klasik çalışmasında klinik aktivitesi yüksek GO hastalarında OA ve SRA'nın hem sistolik hem diyastolik akım hızlarının inaktif hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde yükseldiği, buna karşın OA direnç indeksinin düştüğü rapor edilmiştir (60). Benzer şekilde Alp ve arkadaşları da Graves orbitopati gözlerinde OA ve SRA hızlarının, yalnızca Graves hastalığı olup oftalmopati gelişmemiş ya da sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (61). Bu veriler, aktif inflamasyonun orbital arterlerde vazodilatasyon ve hiperemiye yol açtığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da aktif GO grubunda OA'daki belirgin hız artışı literatürle paralellik göstermiştir. Bununla birlikte, santral retinal arter bulgularımız literatürdeki bazı raporlardan kısmen ayrılmaktadır. Özellikle Yanık ve ark. aktif dönemde SRA hızlarının da arttığını bildirmişken (60), biz aktif grupta SRA-PSV'nin görece düşük kalıp inaktif grupta daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu farklılık, hasta popülasyonlarındaki sistemik durum farklılıklarından kaynaklanabilir. Nitekim Walasik ve arkadaşları, Graves hastalarında sistemik hipertiroidinin orbital damarlar üzerindeki etkisini vurgulayarak, tek başına tirotoksikozun bile SRA akım hızını artırıp diyastolik akımı azaltabildiğini göstermiştir (41). Çalışmamızdaki inaktif GO grubunun bir kısmının geçmişte hipertiroidi yaşamış ve damar yapılarında kalıcı değişiklikler gelişmiş olması muhtemeldir (62). Ayrıca aktif GO hastalarının sıklıkla yüksek doz kortikosteroid tedavisi alması, akut inflamasyonu baskılayarak dolaşıma etkisiyle SRA akımını normal sınırlarda tutmuş olabilir. Bu nedenle, literatürdeki bazı çalışmalar aktif fazda SRA akımının arttığını belirtse de diğer bazı araştırmalar aktif orbital basıncın arteriyel akımı kısıtlayabildiğini öne sürmüştür (61, 63). Örneğin, yakın tarihli bir çalışmada aktif dönemde OA ve SRA'nın ortalama sistolik ve diyastolik hızlarında azalma, direnç indekslerinde artma olduğu, inaktif dönemde ise bu parametrelerin düzeldiği rapor edilmiştir (63, 64) Bizim bulgularımız, aktif inflamasyonun özellikle orbital arteriyel yatağı etkilediğini göstermekte olup SRA akımındaki farklılığın ise muhtemelen hastalardaki

sistemik faktörler ve orbital kompresyon dinamiklerindeki farklılıkların bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Venöz dolaşım açısından literatürde en dikkat çekici bulgu superior oftalmik vende (SOV) akımının GO'de belirgin şekilde etkilenmesidir. Orbital venöz staz, Graves orbitopatisinin tipik bir özelliği olup aktif ya da fibrotik evrede SOV akımında yavaşlama, hatta durma veya tersine akım bildirilmiştir (41). Bu durum, konjonktival ödem, ekstraoküler kas genişlemesi ve proptozis gibi bulguların patogenezinde rol oynayabileceği gibi, optik nöropati gelişimiyle de ilişkili bulunmuştur (41). Çalışmamızda SOV doğrudan ölçülmemekle birlikte, santral retinal venden alınan Doppler sinyalleri venöz dolaşımdaki değişime dair fikir vermektedir. İnaktif GO grubunda SRV akım hızlarının sağlıklılara göre yüksek seyretmesi, venöz dönüş yollarında bir adaptasyon geliştiğini düşündürebilir. SOV'deki tıkanıklığa karşı kollateral dolaşımın artması veya ven çaplarının genişlemesi, lamina cribrosa seviyesindeki venöz akımı hızlandırmış olabilir. Ancak aktif grupta SRV hızları inaktif gruba göre daha düşüktü, bu da aktif inflamasyon sırasında venöz göllenmenin halen mevcut olduğunu gösterir niteliktedir. Literatürde SRV akımına dair doğrudan kıyaslama az olsa da SOV'deki konjesyonun varlığı dolaylı olarak retinal venöz çıkışın da etkilendiğini düşündürmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda orbital dekompresyon cerrahisi sonrasında SOV akımında belirgin düzelme olurken, eşzamanlı olarak OA ve SRA direnç indekslerinin de azaldığı bildirilmiştir (61, 63, 64). Bu bulgu, orbital basıncın düşürülmesinin venöz geri akımı rahatlattığı gibi arteriyel perfüzyonu da iyileştirdiğini göstermektedir. Bizim verilerimiz de aktif dönemdeki venöz sıkışmanın retina kan akımını sınırlayabileceğini, inaktif evrede ise kısmen telafi mekanizmalarının devreye girdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, Graves orbitopatisinde retinal mikrodolaşımın OCT anjiyografi ile değerlendirildiği sınırlı sayıdaki araştırmalara önemli katkılar sağlamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar, aktif GO'da maküla kapiller damar yoğunluklarının bariz biçimde azaldığını göstermiştir. Literatürde, inaktif dönem GO hastalarında bile retinal perfüzyonda azalma olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Mihailovic ve ark. yaptıkları OCTA çalışmasında, inaktif GO'lu gözlerin maküla süperfisyal kapiler pleksus damar yoğunluğunu sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (65). Yine peripapiller kılcal ağ yoğunluğunun da GO'lu hastalarda kontrol grubuna kıyasla azaldığı bildirilmiştir (65). Bu veriler, orbital hastalık aktivitesi düşük olsa dahi retina mikrovaskülatürünün etkilenebildiğini göstermektedir. Çalışmamızda aktif GO grubunda gözlenen daha belirgin düşüşler, hastalığın aktif inflamatuvar sürecinin retinal dolaşıma zarar verme potansiyelini teyit

etmektedir. Nitekim yakın tarihli derlemelerde aktif Graves orbitopatisi olan gözlerde hem süperfisyal hem derin kapiler pleksuslarda damar yoğunluğunun anlamlı ölçüde azaldığı vurgulanmıştır (65, 66). Bizim bulgularımız özellikle derin pleksustaki azalmanın belirgin olmasıyla literatüre yeni bir ayrıntı katmaktadır. Derin kapiller pleksus, retina metabolizmasının önemli bir bölümünü besler ve oksijen ihtiyacı yüksektir. Aktif orbital hastalıkta orbital basınç artışı ve mikrovasküler sıkışma, derin pleksus perfüzyonunu süperfisyal pleksusa kıyasla daha fazla bozuyor olabilir. Bu hipotez, çalışmamızda DCP'deki düşüşün yaygın ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmasıyla desteklenmiştir. Buna karşın inaktif GO grubumuzda maküler damar yoğunluklarının sağlıklı kişilerden farklı olmaması, aktif fazdaki hasarın kısmen geri dönebileceğini düşündürmektedir. Literatürde de inaktif evrede maküler perfüzyonun aktif döneme göre daha iyi olduğuna dair bulgular mevcuttur. Örneğin, Wang ve ark.'nın bir çalışmasında aktif fazda azalan maküla damar yoğunluklarının, inaktif fazda kısmen düzeldiği ancak tamamen normale dönmediği belirtilmiştir (66). Bizim inaktif grubumuzda değerler kontrol seviyesine yakın bulunsa da muhtemelen hasta sayısı ve hastalık süresi gibi etkenler sonuçları etkilemektedir. Yine de genel eğilim olarak GO sürecinde retinal mikrodamarlanmanın etkilendiği ve aktivite azaldıkça kısmen toparlanabildiği söylenebilir. Bu açıdan OCTA ile elde edilen veriler, GO'lu hastalarda retinal dolaşımın izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için değerli bir araç olarak literatürde de önerilmektedir (65).

Koroidin Graves hastalığı ve orbitopatisi sırasındaki değişimleri son yıllarda ilgi çeken bir konudur. Çalışmamızda koroidal kalınlık açısından gruplar arasında bariz farklar olmamakla birlikte, temporal koroid kalınlığında oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda belirgin bir incelmeye saptanmıştır. Bu bulgu, ilk bakışta literatürdeki genel kanıyla çelişebilir; çünkü çoğu çalışma, tiroid ilişkili göz hastalıklarında koroid kalınlığının artma eğiliminde olduğunu bildirmektedir (67). Bazı araştırmacılar aktif GO'lu olguların subfoveal koroidlerinin sağlıklı kişilere göre daha kalın olduğunu ve klinik aktivite skoru yükseldikçe koroidin de kalınlaştığını rapor etmişlerdir (67, 68). Keza göz içi basınç artışı ve ileri hastalık evrelerinde koroid ödemi nedeniyle kalınlık artışı gözlenebildiği belirtilmiştir. Ancak bu konuda tutarsız sonuçlar da mevcuttur; GO'lu hastalarda koroid kalınlığında anlamlı değişiklik saptamayan çalışmalar olduğu gibi, inaktif evrede dahi kalınlığın yüksek olduğunu bulanlar da vardır. Göz içi basınç artışı ve özellikle ileri evrelerde orbital venöz staz ile ilişkili koroid ödemi nedeniyle, GO hastalarında koroid kalınlığında artış gözlenebilmiştir; buna karşın bazı çalışmalar bu artışı doğrulamamış ya da inaktif dönemde

dahi kalınlığın yüksek olduğunu bildirmiştir (69-71). Ceylanoglu ve ark. inaktif GO hastalarında subfoveal koroid kalınlığının kontrollere kıyasla ortalama yaklaşık 20 µm daha fazla olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir (69). Benzer şekilde Kim ve ark. ve Dai ve ark.'nın bir çalışmasında da inaktif evrede hem koroid kalınlığı hem de vasküler oranların sağlıklı populasyondan yüksek bulunduğu belirtilmiştir (72, 73). Çalışmamızda aktif GO grubunda SFCT sağlıklılarından biraz yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı. Bu durum, örneklem büyüklüğümüz ve hastalarımızın özellikleriyle ilişkili olabilir. Aktif grup hastalarımızın bir kısmı tedavi altında olduğundan koroidal demleri sınırlı kalmış olabilir. Öte yandan, oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda total koroidal kalınlığın (TCT) belirgin şekilde düşük olması dikkat çekicidir. Bu kişilerde o sırada aktif endokrin hastalık kontrol altında olsa bile, uzun dönem tiroid disfonksiyonunun periferik dolaşım üzerindeki etkileri koroidde yapısal değişikliğe yol açmış olabilir. Özellikle Graves hastalarında uzun süreli hipertiroidiye bağlı koroidal damarlarda remodelasyon ve fibrozis gelişebileceği, bunun da belirli kadranlarda kalınlığı azaltabileceği düşünülebilir. Literatürde Graves hastalığı olup göz tutulumu olmayan bireylerde koroid kalınlığının genellikle sağlıklılarla benzer olduğu, ancak koroid içi damar-lümen oranında değişim olabileceği gösterilmiştir (74). Aksoy ve ark.'nın oftalmopatisi olmayan Graves hastalarını incelediği çalışmada, kontrol grubuna kıyasla koroid kalınlığında fark bulunmazken, koroidal vaskülarite indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Graves grubunda ort. %68, kontrol grubunda %66) (74). Bizim bulgumuz da Graves grubunda CVI'nin en yüksek olmasıyla bu sonucu desteklemektedir. Söz konusu çalışmada yüksek TRAb düzeylerinin CVI artışıyla korele bulunması otoimmün aktivitenin koroidal damarlanmayı etkileyebileceğine işaret etmektedir (74). Literatürde GO'lu olgularda koroidal vaskülarite indeksine dair ilk sistematik incelemelerde GO varlığında koroidin daha yüksek oranda damarsal alan içerdiğini ortaya koymuştur. Loiudice ve ark. 40 GO hastasıyla yaptıkları çalışmada GO grubunda CVI'nin sağlıklılara göre belirgin şekilde yüksek olduğunu, buna karşın subfoveal kalınlığın benzer kaldığını bildirmiştir (75). Bu sonuç, hastalığın koroidde damarsal dolgunluğu artırdığı ancak toplam kalınlık değişimi yaratmayabileceğini düşündürmektedir. Bizim alışmamızda da aktif ve inaktif GO gruplarının CVI değerleri kontrol grubuna kıyasla bir miktar yüksek seyretmiş, ancak en yüksek değerlerin oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda olması dikkat çekmiştir. Bu durum, sistemik hipertiroidinin etkisiyle koroidal damarların dilate olduğunu, ancak orbital hastalık varlığında ilave faktörlerin CVI'yi aşırı ykseltmeyip belirli bir seviyede tuttuğunu akla getirmektedir.

Ayrıca aktif inflamasyon sırasında koroid stromasında ödem ve hücrel infiltrasyon olabileceği, bunun damarsal oranın kontrolsüz artmasını engelleyebileceği de düşünülebilir. Nitekim ağır aktif GO vakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve sızıntının koroidi kalınlaştırabileceği, stromal komponenti artırabileceği ileri sürülmüştür (73). Literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, Graves orbitopatisinde koroidal dolaşımın karmaşık bir etkileşim sergilediği anlaşılmaktadır. Hastalığın aktif döneminde koroid hem sistemik hemodinamik yükün hem de lokal orbital faktörlerin etkisi altındadır; inaktif dönemde ise sistemik etkinin baskın kalıp koroidal damarsal oranın yüksek seyrettiği, kalınlığın ise normale yaklaştığı görülmektedir. Bizim bulgularımız, koroidal değişimlerin de en az retinal değişimler kadar önemli olabileceğini ve literatürde bildirilenler değerler ile genel olarak uyumlu olduğunu göstermektedir.

Elde ettiğimiz bulgular, Graves oftalmopatisinde orbital hemodinami ile gözün mikro dolaşım arasındaki ilişkinin, hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu durumun altında yatan muhtemel mekanizmalar hem sistemik hem lokal düzeyde ele alınabilir. Graves hastalığının sistemik hipermetabolik durumu, kardiyovasküler sistemde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Artmış tiroid hormon düzeyleri kalp debisini, nabız basıncını ve doku perfuzyonunu yükseltir (40, 75-77). Literatürde, hipertiroidili hastalarda retinal kan akımının normalden yüksek seyrettiği, buna karşın göze gelen nabız basıncının artması nedeniyle oküler perfüzyon dalgalanmalarının oluştuğu bildirilmektedir (75, 77). Hipertiroidiye bağlı genel vazodilatasyon ve hiperkinetik dolaşım, orbital damarları da etkileyerek özellikle oftalmik arter ve dallarında akım hızlarını artırabilir (41, 62). Bu nedenle, Graves hastalarında göz tutulumu olmasa dahi koroid vaskülaritesinin artmış bulunması (CVI yükselmesi) sistemik etkilerin bir yansımasıdır. Çalışmamızdaki oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunun en yüksek CVI değerlerine sahip olması, bu görüşü doğrular niteliktedir. Bununla birlikte, hipertiroidinin damar duvarlarında yol açtığı yapısal değişiklikler de önemlidir. Kalıcı arteriyel yeniden biçimlenme (remodeling) ve endotel disfonksiyonu, tedavi sonrası ötiroid duruma geçilse bile bir süre daha devam edebilir (41). İnaktif GO grubundaki beklenmedik SRA hız yüksekliği, geçmiş hipertiroidi epizodlarının bıraktığı kalıcı etkiyle açıklanabilir. Aynı zamanda, uzun süre yüksek dolaşan tiroid uyarıcı immünoglobulinlerin doğrudan orbital damar reseptörlerine etki etmesi de olasıdır. Sistemik etkilerin bir diğer boyutu da kullanılan tedavilerdir. Aktif GO'da sıkça uygulanan intravenöz steroid tedavisinin endoteli stabilize edici ve anti-inflamatuvar etkisiyle, mikrodamar permeabilitesini azalttığı bilinmektedir. Bu, koroid stromasında

ödemi azaltıp koroid kalınlığını sınırlayabilir, aynı zamanda sistemik vazokonstrüktör etkileriyle hafif bir akım yavaşlaması da yapabilir. Bu nedenle aktif hastalarımızın bir kısmında sistemik tedavi, ölçülen akım değerlerini normalleştirmiş olabilir.

Graves orbitopatisinin aktif fazında orbital dokularda enflamasyon, ödem ve hacim artışı görülür. Ekstraoküler kasların ve orbital yağ dokusunun genişlemesi, özellikle apeks bölgesinde ve orbital septum alanında sınırlı bir hacimde gerçekleştiğinden, orbital kompartman basıncı belirgin şekilde yükselir. Bu yükselen basınç ilk etapta venöz dönüşü etkiler; SOV ve oftalmik venden akımın yavaşlaması veya duraklaması sıklıkla tarif edilmiştir (41). Venöz tıkanıklık sonucu kapiller yatakta hidrostatik basınç artar, dokularda transüda oluşur ve ödem daha da artarak kısır döngüye girer. Artmış orbital basıncın ikinci önemli etkisi, atardamar perfuzyonuna karşı artan dirençtir. Özellikle sert orbital apeks bölgesinden geçerek göz küresine ulaşan posterior siliyer arterler ve SRA, dıştan baskı altında kalarak lümen daralması yaşayabilir. Bunun bir sonucu olarak aktif evrede SRA ve PSA'da direnç indekslerinin yükseldiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (40, 63). Bizim aktif GO grubumuzda SRA-RI değerleri sağlıklıların biraz üzerinde olmasına karşın istatistiksel anlam kazanmadı; ancak korelasyon analizlerimizde aktif hastalarda SRA-RI yükseldikçe koroidal vaskülaritenin azaldığını gözlemledik. Bu, orbital basıncın koroid damarlarını kollabe etmesiyle açıklanabilir. Aktif dönemde koroid damarlarının hem dış basınçla sıkışması hem de inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile çevrelenmesi mümkündür (73). Sonuçta koroid içinde stromal alan artarken damarsal alanın oransal olarak azalabileceği ileri sürülmektedir. Literatürde aktif GO'da koroid stromal alanının arttığı, luminal alanın ise nispeten düşük kaldığı bildirilmiştir (78). Bu durum, bizim çalışmamızda aktif grupta CVI'nin Graves grubuna göre düşük kalmasıyla uyumludur. Özetle, aktif orbital enflamasyon koroid ve retina mikrodolaşımını iki yönlü etkiler: (1) Mekanik kompresyon ile arteriyel giriş ve venöz çıkışı azaltarak iskemi yaratır; (2) İnflamatuvar mediyatörler ve hücre infiltrasyonu ile damarlarda endotel hasarı ve permeabilite artışı oluşturur. Bu birleşik etki, maküler kapiler ağda fonksiyonel kayıplara yol açarak OCTA ile saptanan damar yoğunluğu düşüşlerine neden olur.

İnaktif evrede ise orbital basınç büyük ölçüde normale döner, ancak geride fibrotik değişiklikler kalır. Fibrozis, orbital dokularda sertlik artışı yaparak bir yandan venöz drenajı kalıcı olarak zorlaştırabilir, diğer yandan arter duvarlarında kalınlaşma ve lümen daralmasına yol açabilir. Lucknow grubunun çalışmasında, aktif fazda yükselen OA ve SRA direnç indekslerinin inaktif dönemde ancak kısmen düzeldiği, tam normale dönmediği belirtilmiştir (63). Bu, fibrotik süreçle ilişkili olabilir. Aynı zamanda inaktif dönemde

ekstraoküler kas hipertrofisinin sürmesi, özellikle üst rektus ve orbital apeks bölgesinde hala bir miktar basınç yaratabilir. Nitekim inaktif GO hastalarında bile normal popülasyona kıyasla ortalama göz içi basıncının biraz yüksek ve proptozisin devam etmekte olduğu bildirilmektedir (69). Bu durum retina ve optik disk perfüzyonunu etkileyebilir. Mihailovic ve arkadaşlarının inaktif GO çalışmasında, her ne kadar hastalar kliniğe inaktif kabul edilse de maküla ve optik sinir başı kılcal yoğunluklarının sağlıklılara kıyasla düşük kalması, muhtemelen bu artık etkilerin sonucudur (65). Bizim inaktif grubumuzda retina damar yoğunlukları normal görünmekle birlikte, bu hastaların nispeten hafif GO geçirmiş olması muhtemeldir. Daha ağır seyirli inaktif olgular incelenseydi, literatüre benzer şekilde kalıcı mikrovasküler kayıplar tespit etmek mümkün olabilirdi.

Elde ettiğimiz korelasyon bulguları da patofizyolojiye ışık tutmaktadır. Sağlıklı gözlerde bekleneceği üzere, göz içi perfüzyon arttıkça retina ve koroid dokularında beslenme iyi olduğundan kalınlık ve damar yoğunluğu artmaktadır. Bizim kontrol grubumuzda da OA-EDV ile maküla damar yoğunluğu arasında pozitif ilişki mevcuttur. Oysa aktif GO'da bu ilişki tersine dönmüştür; yani daha yüksek retrobulber akım değerleri ölçülen gözlerde, mikrodolaşım göstergeleri daha kötüydü (SRA-PSV yüksek olanlarda maküla yoğunluğu düşük, SRA-RI yüksek olanlarda CVI düşük gibi). Bunun olası açıklaması, aktif hastalıkta vücudun artmış bir damar debisi ile cevap vermesine karşın bu kan akımının etkili bir doku perfüzyonuna dönüşmemesidir. Orbital arterlerden yüksek hızla kan gelse de kılcal seviyede gerek mekanik basınç gerek endotelial hasar nedeniyle efektif perfüzyon azalmıştır. Dolayısıyla yüksek Doppler hızları bir paradoks olarak doku iskemisini maskeleyebilir. Aktif grupta SRV-EDV'nin DCP yoğunluğu ile pozitif korelasyonu ise benzer şekilde açıklanabilir; iyi venöz drenajı olan gözlerde kapiler perfüzyon da görece korunmuştur. Venöz tıkanıklığı fazla olanlarda ise kapiler kan akımı zorlanır ve yoğunluk düşer. Bu durum, venöz tıkanıklığın optik sinir üzerine baskı yaparak perfüzyonunu bozması şeklindeki mekanizmayla, distiroid optik nöropati riskini artırması bulgusuyla da tutarlıdır. Literatürde SOV akımındaki durgunluk ile optik nöropati gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (41). Bizim çalışma verilerimiz de orbital dolaşım ile retinal/koroidal dolaşım arasındaki dengenin bozulmasının, görme tehdit edici komplikasyonlara zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Aktif GO'da gözlenen negatif korelasyonlar, orbital kompartman sendromu benzeri bir tabloya işaret ederken; inaktif dönemde korelasyon olmaması dolaşımın heterojen bir şekilde normale döndüğünü düşündürür. Sağlıklı durumda ise arteriyel giriş ile kapiler yatak arasında uyum mevcuttur. Bu farklı paternler, klinik olarak

aktif inflamasyonun ve residual fibrozisin göz içi dolaşıma yansıyan izleri olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma, Graves oftalmopatili hastalarda makro-dolaşım ile mikro-dolaşım arasındaki ilişkiye odaklanarak literatüre yeni ve bütüncül bir bakış açısı kazandırmıştır. Daha önceki araştırmalar genellikle ya orbital Doppler bulgularını ya da OCTA ile mikrodamar değişikliklerini ayrı ayrı ele almıştır. Bizim çalışmamız ise aynı hasta grubunda her iki düzeyi birlikte inceleyerek aralarındaki etkileşimi ortaya koymuştur. Bu yönüyle, tiroid oftalmopatili gözlerde hemodinamik değişikliklerin sadece orbital seviyede kalmayıp retina ve koroid düzeyine uzandığını göstererek literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Özellikle aktif GO döneminde tespit ettiğimiz belirgin mikro-dolaşım bozuklukları ve bunların retrobulber akımlarla ters ilişki göstermesi, Graves orbitopatisinin bir vasküler hastalık boyutu olduğunu vurgulamaktadır. Bu bulgu, orbital doku hasarının yalnızca mekanik basınçla değil, aynı zamanda iskemik süreçlerle de ilerleyebileceği yönünde literatürdeki görüşleri desteklemektedir (63). Ayrıca derin kapiller pleksusun aktif dönemde daha fazla etkilenmesi, bu hasta grubunda şimdiye dek rapor edilmemiş bir detay olup literatürdeki OCTA çalışmalarını ileriye taşımaktadır.

Koroidal vaskülarite indeksi gibi yeni sayılabilecek bir parametreyi Graves hastalarında değerlendirmemiz de çalışmamızı özgün kılmaktadır. CVI değerlerinin farklı hasta alt gruplarında değişkenlik gösterdiğini saptayarak, sistemik ve lokal etkilerin koroid damar yapısını nasıl modüle ettiğine dair ipuçları elde ettik. Bu kapsamda, oftalmopatisi olmayan Graves hasta grubunun yüksek CVI değerleri literatürde ilk kez bizim çalışmamızda bu kadar net ortaya konmuştur. Bu sonuç, ileriki araştırmalarda Graves hastalarında CVI'nin otoimmün aktivite göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu gündeme getirebilir (74). Gelecekte daha geniş serilerle yapılacak çalışmalarda, tedavi öncesi ve sonrası CVI değişimleri izlenerek bu parametrenin klinik aktivite veya tedavi cevabını yansıtıp yansıtmadığı incelenebilir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, tiroid oftalmopatili hastalarda retrobulber arteriyel ve venöz dolaşım parametreleri ile retina ve koroid mikrosirkülasyonu arasındaki ilişkiler, renkli Doppler ultrasonografi ve OCTA teknikleri kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Aktif GO, inaktif GO, oftalmopatisi olmayan Graves hastalığı ve sağlıklı bireylerden oluşan dört farklı grup karşılaştırılmış; böylece hastalığın aktif ve inaktif dönemlerinin dolaşım üzerine etkileri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, orbital dolaşım parametrelerinin yalnızca retrobulber düzeyde değil, aynı zamanda retinal ve koroidal mikrovasküler yapılarda da ölçülebilir değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur. Çalışmamızın ana bulguları aşağıda özetlenmiştir:

Bu tez çalışması sonucunda elde edilen önemli bulgular:

- Hertel ölçümleri aktif GO grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu bulgu, orbital hacim artışının belirginliğini teyit etmiştir.
- Aktif Graves oftalmopatisi (GO) grubunda, oftalmik arterin (OA) tepe sistolik (PSV) ve diyastol sonu hız (EDV) değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- Santral retinal arterin (SRA) tepe sistolik hızı, inaktif GO grubunda diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Santral retinal venin (SRV) hem tepe sistolik hızı hem diyastol sonu hızı, inaktif GO grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- Oftalmik arterin EDV değerleri aktif GO grubunda en yüksek, Graves grubunda ise en düşük düzeyde saptanmıştır ($p < 0.05$).
- Süperfişyel maküler kapiller pleksus (SCP) damar yoğunluğu, aktif GO grubunda foveal ve parafoveal bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Özellikle fovea ($p = 0.016$) ve parafovea ($p = 0.004$) alanlarında belirgin düşüş tespit edilmiştir.
- Derin maküler kapiller pleksus (DCP) damar yoğunluğu, aktif GO grubunda sağlıklı kontrole göre anlamlı şekilde azalmıştır. Parafovea, superior ve inferior hemisferlerde bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).
- Koroidal kalınlık parametrelerinden yalnızca temporal koroid kalınlığı (TCT), gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0.002$). Oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda TCT en düşük, sağlıklı kontrol grubunda ise en yüksek bulunmuştur.

- Koroidal vaskülarite indeksi (CVI), oftalmopatisi olmayan Graves hastaları grubunda tüm diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu durum, sistemik hipertiroidinin koroid vasküler yapısı üzerinde doğrudan etkili olabileceğini göstermiştir.
- Aktif GO grubunda SRA–PSV ile MAKSCP perifovea, OCT santral kalınlık, TCT ve NCT değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur ($p < 0.05$).
- Aktif GO grubunda SRA–RI ile CVI arasında da negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.39$; $p = 0.025$), bu da artmış orbital dirençle birlikte koroidal vasküler oranın azaldığını göstermiştir.
- Aktif GO grubunda SRV–EDV ile DCP damar yoğunluğu (perifovea, superior ve inferior hemisferler) arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyonlar bulunmuştur ($p < 0.05$).
- Aktif GO grubunda OA–EDV ile DCP perifoveal ve superior hemisfer damar yoğunluğu arasında negatif korelasyonlar izlenmiştir ($p < 0.05$).
- Graves (oftalmopatisiz) grubunda OA–EDV ile CVI ve OA–RI ile nazal koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Özellikle OA–RI ile CVI arasında negatif korelasyon ($r = -0.34$; $p = 0.012$) izlenmiştir.
- Sağlıklı kontrol grubunda, SRA–EDV ile OCT santral kalınlık ($r = 0.41$; $p = 0.017$) ve SFCT ($r = 0.37$; $p = 0.032$) arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Ayrıca OA–EDV ile retinal damar yoğunlukları arasında anlamlı pozitif ilişkiler tespit edilmiştir.
- İnaktif GO grubunda retrobulber parametreler ile retina veya koroid mikrodolaşımı göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, inaktif evrede dolaşımın heterojen ve düzensiz şekilde normale döndüğünü göstermiştir.

ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar neticesinde;

1. Tiroid oftalmopatili hastalarda orbital hemodinamik değişikliklerin yalnızca aktif dönemde belirginleştiği görülmüştür. Bu nedenle hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik bulgulara ek olarak renkli Doppler ultrasonografi (OA, SRA, SRV parametreleri) ve OCT-A temelli mikrovasküler yoğunluk ölçümlerinin birlikte kullanılması önerilir.
2. Maküler damar yoğunluğu azalması ve koroidal vaskülarite indeksindeki değişimler, hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle OCT-A ve EDI-OCT görüntüleme yöntemlerinin rutin izlem protokolüne dâhil edilmesi ve aktivite takibinde CVI'nin yardımcı biyobelirteç olarak değerlendirilmesi önerilir.
3. Aktif fazda saptanan arteriyel hız artışı ve mikrovasküler yoğunluk azalması, orbital inflamasyonun mikrosirkülasyona olumsuz yansıdığını göstermiştir. Bu nedenle aktif dönemde erken tanı ve tedavi başlatılmasının, kalıcı mikrovasküler hasarın önlenmesinde önemli olabileceği düşünülmüştür.
4. Gelecekte yapılacak araştırmalarda, bu bulguların daha geniş örneklemlili, prospektif ve uzunlamasına çalışmalarla desteklenmesi; ayrıca tedavi öncesi ve sonrası mikrosirkülasyon değişimlerinin izlenmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine*. 2017;56(3):568-78,
2. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2025,
3. Bunevicius R, Prange Jr AJ. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS drugs*. 2006;20(11):897-909,
4. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G. Mechanisms in endocrinology: Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(1):R13-R8,
5. Şahlı E, Gündüz K. Tiroid Oftalmopati. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2017,
6. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(1):147-53. e2,
7. Phagoora J, Bakilwal S, Hamzhepour A, Kabariti M, Munarov J, Cho HY, et al. Graves Disease-A Comprehensive Review. *Physician's Journal of Medicine*. 2024;3(1),
8. Bahn R. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(10):773-8,
9. Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;37(2):101620,
10. Aksoy M, Simsek M, Apaydın M. Evaluation of choroidal circulation and stromal features in Graves' disease. *European Journal of Ophthalmology*. 2022;32(3):1680-6,
11. Çalışkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Current eye research*. 2017;42(3):484-90,
12. DEL NOCE C. Evaluation of retinal, choroidal and peripapillary vascular flow in patients with Thyroid Associated Ophthalmopathy (TAO) using Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A). 2022,

13. Lewis KT, Bullock JR, Drumright RT, Olsen MJ, Penman AD. Changes in peripapillary blood vessel density in Graves' orbitopathy after orbital decompression surgery as measured by optical coherence tomography angiography. *Orbit*. 2019;38(2):87-94,
14. Yu N, Zhang Y, Kang L, Gao Y, Zhang J, Wu Y. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*. 2018;2018(1):3529395,
15. Leporati P, Gropelli G, Zerbini F, Rotondi M, Chiovato L. Etiopathogenesis of Basedow's disease. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2015;54(05):204-10,
16. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2006;22(5):319-24,
17. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(3):273-9,
18. Trebillod M, Petignot S, Petrossians P. Thyroiditis. *Rev medicale Liege*. 2022;77:361-9,
19. Wémeau J-L, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélayoudom-Céphise F-L, editors. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'endocrinologie*; 2018: Elsevier.
20. Mallika P, Tan A, Aziz S, Alwi SS, Chong M, Vanitha R, et al. Thyroid associated ophthalmopathy—a review. *Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*. 2009;4(1):8,
21. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):52,
22. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015(1):249125,
23. Baeg J, Choi HS, Kim C, Kim H, Jang SY. Update on the surgical management of Graves' orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1080204,
24. ÇELİK T, KÖŞKER M. Tiroid Oftalmopatide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2014;23(2):111-20,
25. Neag EJ, Smith TJ. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of endocrinological investigation*. 2022;45(2):235-59,
26. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for

- the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology*. 2021;185(4):G43-G67,
27. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, Ankita, Kaur A, Saxena SK. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: current and future perspectives. *Current eye research*. 2020;45(11):1325-41,
28. Kowalik-Jagodzińska M, Sobol M, Turno-Kręcicka A. A Comparison of Observational Studies on Subfoveal Choroidal Thickness Measured with OCT according to the Level of Thyroid Eye Disease Activity-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(14).10.3390/jcm12144720,
29. Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Therapeutic advances in ophthalmology*. 2021;13:25158414211027760,
30. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2708-16,
31. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou L, Athanassiou P. Graves' Disease: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Aspects. 2025,
32. Wang L, Chen L. Emerging therapeutic approaches in graves' ophthalmopathy: an update on pharmacological interventions. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1647602,
33. Riva CE, Alm A, Pournaras CJ. Ocular circulation. *Adler's Physiology of the Eye*. 2011;11:243-73,
34. Lutty GA, Bhutto I, McLeod DS. Anatomy of the ocular vasculatures. *Ocular blood flow*: Springer; 2012. p. 3-21.
35. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(10):1245-8,
36. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in retinal and eye research*. 2008;27(3):284-330,
37. Luo X, Shen Y-m, Jiang M-n, Lou X-f, Shen Y. Ocular blood flow autoregulation mechanisms and methods. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015(1):864871,
38. Meng N, Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, et al. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e62723,

39. Khazaei H, Khazaei D, Ashraf D, Mikkilineni S, Ng JD. Overview of orbital ultrasonography. *survival*. 2022;9:10,
40. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(9):1027-30,
41. Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Mańczak M, Widłak J, Sudoł-Szopińska I. A Comparison of Doppler Flow Parameters in the Ophthalmic Artery and Central Retinal Artery in Patients With Graves' Disease and Toxic Nodular Goiter. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:707.10.3389/fendo.2019.00707,
42. Goel R, Shah S, Gupta S, Khullar T, Singh S, Chhabra M, et al. Alterations in retrobulbar haemodynamics in thyroid eye disease. *Eye*. 2023;37(17):3682-90,
43. Perri P, Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, D'Angelo S, Sebastiani A. Increased retinal blood flow in patients with active Graves' ophthalmopathy. *Current eye research*. 2007;32(11):985-90,
44. Kurioka Y, Inaba M, Kawagishi T, Emoto M, Kumeda Y, Inoue Y, et al. Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy. *European journal of endocrinology*. 2001;144(2):99-107,
45. Spaide RF. The choroid. *Pathologic myopia*: Springer; 2021. p. 139-59.
46. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(7):850-6,
47. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, Boland MV, Ramulu PY, Jampel HD, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1571-9,
48. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng C-Y, Keane PA, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Survey of ophthalmology*. 2016;61(5):566-81,
49. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(1):261-6,
50. Hussain MA, Bhuiyan A, Ishikawa H, Smith RT, Schuman JS, Kotagiri R. An automated method for choroidal thickness measurement from Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2018;63:41-51,

51. Cennamo G, Romano MR, Breve M, Velotti N, Reibaldi M, De Crecchio G. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye*. 2017;31(6):906-15,
52. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(1):45-50,
53. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, Baretic M, Bechtold D, Boschi A, et al. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). *British journal of ophthalmology*. 2024;108(2):294-300,
54. Sulima I, Mitera B, Szumowski P, Myśliwiec JK. Diagnosis of Graves' orbitopathy: imaging methods, challenges, and new perspectives. *Endokrynologia Polska*. 2025;76(5):469-77,
55. Oeverhaus M, Sander J, Smetana N, Bechrakis NE, Inga N, Al-Ghazzawi K, et al. How Age Affects Graves' Orbitopathy—A Tertiary Center Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(1):290,
56. Chung IY, Hardy TG, Khong JJ. Dysthyroid optic neuropathy: a case series at a tertiary ophthalmic referral centre. *Eye*. 2024;38(6):1168-72,
57. Kemchoknatee P, Thongsawangchai N, Srisombut T, Tangon D, Chantra S. Predictive factors of development of dysthyroid optic neuropathy among individuals with thyroid-eye disease. *European journal of ophthalmology*. 2024;34(3):834-42,
58. Lei C, Lyu X, Ren Y, Wei D, Zhang S, Zhang Y, et al. Clinical Features of Chinese Patients with Thyroid Eye Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*. 2025,
59. Stoyanova NS, Konareva-Kostianeva M, Mitkova-Hristova V. Hertel Exophthalmometry and Computed Tomography for the Evaluation of Exophthalmos in Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Open Journal of Ophthalmology*. 2020;10(2):164-73,
60. Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(8):375-80.10.1002/jcu.20154,
61. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1027-30.10.1136/bjo.84.9.1027,
62. Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, Read J, Elders A, Bain M, et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid*. 2005;15(7):718-24,

63. Ahuja S, Kaur A, Kumar M, Singh H, Singh V, Mittal M, et al. Study of Hemodynamics of Orbital Arterial Vasculature in Moderate-Severe Thyroid Associated Ophthalmopathy and its Correlation with Disease Activity.
64. Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, et al. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color Doppler imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(8):5612-7,
65. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, Hirscheider M, Termühlen J, Heiduschka P, et al. ALTERED RETINAL PERFUSION IN PATIENTS WITH INACTIVE GRAVES OPHTHALMOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Endocr Pract*. 2020;26(3):312-7.10.4158/ep-2019-0328,
66. Mozafar M, Fekrazad S, Amanollahi M, Samiee R, Jameie M, Pour EK, et al. Optical coherence tomography angiography measurements in thyroid eye disease: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2025,
67. Zhong S, He F, Fang S, Sun J, Li Y, Shuo Z, et al. Choroidal thickness in patients with thyroid-associated ophthalmopathy, as determined by swept-source optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2024;108(8):1081-7,
68. Zhu Y, Song Y, Cai Q, Zhou Y, Li J. A study on observing the central macular choroidal thickness of thyroid-associated ophthalmopathy patients with spectral-domain optical coherence tomography. [*Zhonghua yan ke za Zhi*] *Chinese Journal of Ophthalmology*. 2018;54(9):688-93,
69. Ceylanoglu KS, Eser NA, Sen EM. Choroidal structural evaluation in inactive Graves' ophthalmopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;39:103012.10.1016/j.pdpdt.2022.103012,
70. Dave TV, Natarajan R, Reddy RU, Kapoor AG, Dave VP, Kapoor A. Choroidal thickness in thyroid eye disease: comparison with controls and application in diagnosing non-inflammatory active disease. *Cureus*. 2021;13(11),
71. Muralidhar A, Singh S, Das S, Mondal K, Kumar B, Agarwal M, et al. Choroidal thickness in thyroid eye disease and its correlation with disease activity. *Indian journal of ophthalmology*. 2024;72(2):281-6,
72. Kim J, Yoon S, Baik S. Increase of central foveal and temporal choroidal thickness in patients with inactive thyroid eye disease. *BMC ophthalmology*. 2021;21(1):32,

73. Dai Y, Wang K, Zheng D, Li G, Wang K, Wang X, et al. Quantitative analysis of choroidal alterations in thyroid eye disease using swept-source OCT. *Frontiers in Physics*. 2023;11:1240728,
74. Aksoy M, Simsek M, Apaydın M. Evaluation of choroidal circulation and stromal features in Graves' disease. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(3):1680-6.10.1177/11206721211031406,
75. Loiudice P, Pellegrini M, Marinò M, Mazzi B, Ionni I, Covello G, et al. Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy: a cross-sectional study. *Eye and Vision*. 2021;8(1):18,
76. Agrawal R, Ding J, Sen P, Rousselot A, Chan A, Nivison-Smith L, et al. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index. *Progress in retinal and eye research*. 2020;77:100829,
77. Yeter V, Koçak N, Subaşı M, Parlak U. Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2023;58(1):27-33,
78. Wu H, Song Q, Zhang Y, Cheng R, Li Y, Su M, et al. Optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) for assessing thyroid-associated ophthalmopathy activity. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2025;53:104578,