

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

**GRAVES HASTALIĞINDA STATİK VE DİNAMİK PUPİLLOMETRİ
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

DR. ZEYNEP KAYA ORHAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

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

**GRAVES HASTALIĞINDA STATİK VE DİNAMİK PUPİLLOMETRİ
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

DR. ZEYNEP KAYA ORHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. AHMET ÖZKAĞNICI

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Nazmi Zengin, Prof. Dr. Mehmet Okka, Prof. Dr. Hürkan Kerimoğlu, Prof. Dr. Günhal Şatırtav Akdeniz, Prof. Dr. Refik Oltulu, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen ve Doç. Dr. Selman Belviranlı, Doç. Dr. Enver Mirza, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Adam'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma ortamımı güzelleştiren, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma;

Yoğun çalışma temposunda dahi desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda servis, ameliyathane, poliklinik ve birimlerde çalışan hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren eşim Kürşad'a, anneme, sevgili kardeşlerime,

Minnet, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunar; içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Kaya Orhan

Konya, 2024

ÖZET

GRAVES HASTALIĞINDA STATİK VE DİNAMİK PUPİLLOMETRİ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada Graves hastalığında statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin değerlendirilmesi, elde edilen parametrelerin Graves oftalmopatisi ve steroid tedavisi alma durumu ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde, Ocak 2017 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Graves oftalmopati açısından takip edilen 66 olgu ile 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Graves hastalığı bulunan olgularda pupillometri değerleri oküler tutulumu olmayan, oküler tutulumu bulunup steroid almayan ve oküler tutulum nedeniyle steroid tedavisi alan olmak üzere 3 gruba ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Nörolojik hastalıklar, travma gibi başka bir nedene bağlı optik sinir hastalığı, glokom ve pupiller anormallikler (sineşi, anizokori) gibi durumlar ile pupil mekaniğini etkileyen sistemik ilaç kullanım öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Statik ve dinamik pupillometri ölçümleri bilgisayarlı otomatize kantitatif pupillometri cihazı kullanılarak yapıldı. Olguların retina sinir lifi kalınlığı ölçümleri optik koherens tomografi kullanılarak gerçekleştirildi. Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences 20.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında statik pupillometri parametreleri (skotopik pupil çapı, mezopik pupil çapı, düşük fotopik pupil çapı ve yüksek fotopik pupil çapı) açısından anlamlı fark saptanmadı. Dinamik pupillometri parametreleri açısından steroid alan grupta (Grup I) PK (pupil kontraksiyonu) amplitüdü 1.66 ± 0.37 mm, steroid almayan ve oküler tutulumu olan grupta (Grup II) 1.60 ± 0.36 mm, oküler tutulumu olmayan grupta (Grup III) 1.92 ± 0.35 mm iken kontrol grubunda (Grup IV) 2.05 ± 0.38 mm olarak ölçüldü. Grup I ve Grup II'nin PK amplitüdü Grup IV'deki değerlerden düşüktü (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.001$). Grup II'nin PK amplitüdü de Grup III'ten daha düşüktü ($p=0.002$). Grup I'in PK hızı 5.63 ± 0.91 mm/s, Grup II'nin 5.42 ± 1.03 mm/s, Grup III'ün 6.32 ± 0.89 mm/s iken Grup IV'de ise 6.58 ± 0.84 mm/s olarak bulundu. Grup I ve II'nin PK hızının Grup IV'e göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.001$). Grup II'nin PK hızı, Grup

III'den daha düşüktü ($p=0.012$). Grup I'de PD (pupil dilatasyonu) hızı 1.76 ± 0.36 mm/s, Grup II'de 1.59 ± 0.33 mm/s, Grup III'de 2.09 ± 0.38 mm/s iken Grup IV'de ise 2.05 ± 0.55 mm/s olarak ölçüldü. PD hızı açısından karşılaştırıldığında; Grup II'de, Grup III ve Grup IV'e göre daha düşük değerler ölçüldü ($p=0.001$, $p=0.006$). Grup I'in PD hızı Grup III'e göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0.03$). Grupların RNFL ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Graves oftalmopatinin statik pupillometri parametrelerini etkilemediği, bununla birlikte belirli dinamik pupillometri parametreleri üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu söylenebilir. Daha kapsamlı çalışmalar gerekmele birlikte klinik çalışmalarda pupillometrik inceleme yapılırken, graves oftalmopatisinin dinamik pupillometri parametrelerindeki olumsuz etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Graves Hastalığı, Graves Oftalmopati, Pupillometri, Tiroid Oftalmopati, Pupilla, Optik Sinir

ABSTRACT

INVESTIGATION OF STATIC AND DYNAMIC PUPILLOMETRIC PARAMETERS IN GRAVES' DISEASE

Purpose: This study aimed to evaluate static and dynamic pupillometry measurements in Graves' disease and to examine the relationships of the obtained parameters with Graves' ophthalmopathy and steroid treatment.

Materials and Methods: The study included 66 cases followed for Graves' ophthalmopathy and 28 healthy control subjects at the Necmettin Erbakan University Medical Faculty Hospital's Ophthalmology Clinic between January 2017 and May 2023. Pupillometry values in cases with Graves' disease were divided into 3 groups: those without ocular involvement, those with ocular involvement but not receiving steroids, and those receiving steroid treatment due to ocular involvement and compared with the healthy control group. Cases with neurological diseases, optic nerve disease due to other causes such as trauma, glaucoma, pupillary abnormalities (synechiae, anisocoria), or a history of using systemic drugs affecting pupil mechanics were excluded from the study. Static and dynamic pupillometry measurements were performed using a computerized automated quantitative pupillometry device. Retinal nerve fiber layer thickness measurements were conducted using optical coherence tomography. The data obtained from the research were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0.

Results: No significant difference was detected between the groups in terms of static pupillometry parameters (i.e. scotopic pupil diameter, mesopic pupil diameter, low photopic pupil diameter, and high photopic pupil diameter). In terms of dynamic pupillometry parameters, PK (pupil contraction) amplitude was 1.66 ± 0.37 mm in the group receiving steroids (group I), 1.60 ± 0.36 mm in the group not receiving steroids and with ocular involvement (group II), and 1.92 ± 0.35 mm in the group without ocular involvement (group III). while in the control group (group IV) it was measured as 2.05 ± 0.38 mm. PK amplitude of group I and group II was lower than the healthy group ($p=0.006$, $p=0.001$, respectively). PK amplitude of group II was also lower than group III ($p = 0.002$). The PK rate of group I was 5.63 ± 0.91 mm/s, group II was 5.42 ± 1.03 mm/s, group III was 6.32 ± 0.89 mm/s, while it was 6.58 ± 0.84 mm/s in healthy individuals. The PK rate of

Groups I and II was found to be lower than the healthy group ($p=0.004$, $p=0.001$, respectively). PK rate of Group II, III. was lower than the group ($p = 0.012$). PD (pupil dilation) speed was measured as 1.76 ± 0.36 mm/s in group I, 1.59 ± 0.33 mm/s in group II, 2.09 ± 0.38 mm/s in group III, and 2.05 ± 0.55 mm/s in healthy subjects. When compared in terms of PD speed; Lower values were measured in group II than in group III and the control group ($p = 0.001$, $p = 0.006$). PD rate of group I was significantly lower than group III ($p = 0.03$). No significant difference was detected between the RNFL averages of the groups.

Conclusion: In the presented study, it was demonstrated that Graves' ophthalmopathy does not affect static pupillometry parameters; however, it has a negative impact on certain dynamic pupillometry parameters. Although more comprehensive studies are required, the negative effect of Graves ophthalmopathy on dynamic pupillometry parameters should be taken into consideration when performing pupillometric examination in clinical studies.

Keywords: Graves' Disease, Graves' Ophthalmopathy, Pupillometry, Thyroid Ophthalmopathy, Pupil, Optic Nerve

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Graves Hastalığı	3
2.1.1. Graves Hastalığının Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Graves Hastalığının Etiyolojisi	3
2.1.3. Graves Hastalığının Patogenezi	4
2.1.4. Graves Hastalığının Kliniği	4
2.1.5. Graves Hastalığının Tanısı	5
2.1.6. Graves Hastalığının Tedavisi	5
2.2. Graves Oftalmopati	6
2.2.1. Graves Oftalmopatinin Epidemiyolojisi	6
2.2.2. Graves Oftalmopatinin Etiyolojisi	6
2.2.3. Graves Oftalmopatinin Patogenezi	8
2.2.4. Graves Oftalmopatinin Kliniği	9
2.2.5. Graves Oftalmopatinin Sınıflandırılması	12
2.2.6. Graves Oftalmopatinin Tanı ve Takibinde Görüntüleme Yöntemleri	13
2.2.7. Graves Oftalmopatinin Tedavisi	14
2.2. Pupillometri	19
2.2.6. Pupillometrinin Klinikte Kullanımı	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hasta Grupları	25
3.2. Gruplar	25
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27

5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

TABLÖLAR

Tablo 1. Graves hastalığındaki histopatolojik değişimler ve neden olduğu klinik sonuçları	8
Tablo 2. Graves hastalığında göz kapağı belirtileri	9
Tablo 3. Klinik aktivite skoru	12
Tablo 4. EUGOGO graves oftalmopati hastalık ciddiyeti sınıflandırması	13
Tablo 5. Hastaların sosyo-demografik özellikler ve klinik bilgi dağılımı	27
Tablo 6. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı	28
Tablo 7. Gruplara göre statik pupillometrik parametrelerin ortalamaları arasında fark durumu değerlendirmesi	29
Tablo 8. Gruplara göre dinamik pupillometrik parametrelerin ortalamaları arasında fark durumu değerlendirmesi.....	31
Tablo 9. Gruplarda yer alan olguların Hertel ekzoftalmometre ölçüm ortalamaları	32
Tablo 10. Gruplarda yer alan olgularda RNFL ölçüm ortalamaları.....	33
Tablo 11. Gruplarda yer alan olguların yaşları ile statik pupillometrik parametreler arası ilişkinindeğerlendirilmesi.....	33
Tablo 12. Gruplarda yer alan olguların yaşları ile dinamik pupillometrik parametreler arasındaki ilişkinindeğerlendirilmesi.....	34
Tablo 13. Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile statik pupillometrik parametreler arasındaki ilişkinindeğerlendirilmesi.....	35
Tablo 14. Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile dinamik pupillometrik parametreler arası ilişkinin değerlendirilmesi.....	36

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bilateral üst kapak retraksiyonu ve Kocher belirtisi olan bir olgu.....	10
Şekil 2. Periorbital ödem ve kızarıklığı olan bir olgu	10
Şekil 3. Proptozis gelişen bir olgu.....	11
Şekil 4. Skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik aydınlatma koşullarında elde edilen statik pupillometri analiz sonuçları.	22
Şekil 5. Otomatize kantitatif pupillometri ölçümlerinin yapıldığı cihaz.....	23
Şekil 6. Optik Koherens Tomografi Cihazı.....	24
Şekil 7. OKT yazılımlarında retina sinir lifi kalınlık ölçüm görüntüleri.....	24

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBZ	: Karbimazol
EUGOGO	: European Group On Graves Orbitopathy
GAG	: Glikozaminoglikan
GH	: Graves hastalığı
GO	: Graves oftalmopati
IFN	: İnterferon
KAS	: Klinik aktivite skoru
MS	: Multipl skleroz
µm	: mikrometre
mm	: milimetre
ms	: milisaniye
MMI	: Metimazol
MR	: Manyetik rezonans
OCT	: Optik koherens tomografi
OF	: Orbita fibroblastları
PD	: Pupil dilatasyonu
PK	: Pupil kontraksiyonu
PTU	: Propiltiourasil
RA	: Romatoid artrit
RAI	: Radyoaktif iyot
RNFL	: Retina sinir lifi kalınlığı
TBAb	: Tiroid bloke edici antikor
TSAb	: Tiroid uyarıcı antikor
TSH	: Tiroid salgılayıcı hormon
TRAb	: TSH reseptör antikoru
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Graves hastalığı (GH) tiroid bezinin hiperfonksiyonu ile karakterize, tiroid bezinin en sık otoimmün hastalığıdır. Graves hastalığında en sık tiroid tutulumu görülse de hastalık birçok organda patolojiye yol açabilir (1). Graves hastalığı genellikle tirotoksikoz, infiltratif orbitopati ve dermatopati kliniği ile karakterizedir. Bu bulgulara daha az sıklıkta akropati de eşlik edebilir (2).

GH kliniğinden genel olarak hipertiroidi sorumludur. Yaygın olarak çarpıntı, sinirlilik, terleme, sıcağa karşı intolerans, huzursuzluk, kilo kaybı, iştah artışı, kadınlarda düzensiz menstrüasyon ve ishal belirtileri görülür. Klinik bulgular arasında taşikardi, istirahat tremoru, sıcak nemli cilt, hiperrefleksi gibi hipertiroidi bulguları saptanabilir. Graves hastalığında hipertiroidinin neden olduğu bulguların dışında GH'ne özgü tiroid orbitopatisi veya tiroid dermopatisi görülebilir (3-6).

Graves oftalmopati (GO) tiroid göz hastalığı olarak da bilinen otoimmün bir tablodur. GH'nin tiroid dışı en sık belirtisidir. Sıklıkla hipertiroidizm eşlik eder. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %10'unda ötiroidi ve hipotiroidi tablosuna rağmen GO görülmektedir. GO'da klinik ve bulgular hastalığın aktif ya da inaktif dönemde olmasına göre değişmektedir. En sık başvuru nedenleri gözlerde yabancı cisim hissi, sulanma, batma, yanma, fotofobi, gözde basınç hissi, ağrı, çift görme ve bulanık görme semptomlarıdır(4,5). GO'ya bağlı optik nöropati görme kaybına yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Optik sinir fonksiyonlarının incelenmesinde ışık refleksleri büyük önem taşımaktadır. Klinisyen gözlemine dayalı oftalmolojik muayenelerde pupil fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler fark edilemeyebilir.

Klinikte pupillaların boyutu, şekilleri, simetrik olup olmadığı, ışığa tepkileri gözlemlenerek pupillalar değerlendirilir. Pupil ışık refleksindeki değişiklikler, pupillerin boyutu ve anizokori gibi durumların değerlendirilmesi çok sayıda hastalığın tanı ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Oluşturulan farklı aydınlatma koşullarında pupil çapının ölçüldüğü ve pupillanın ışığa karşı yanıtlarının kaydedildiği yöntem pupillometri olarak tanımlanır. Kızılötesi aydınlatma kaynakları ve yüksek çözünürlüklü kamera sistemleri yardımıyla pupil yanıtının ölçülmesi amacıyla otomatik pupillometreler

geliştirilmiştir. Pupillometre kullanılarak skotopik, mezopik veya fotopik uygun görsel koşullar altında hem statik hem de dinamik ölçümler yapılabilir (7).

Klinik çalışmalarda pupillometri yaygın olarak kullanılmaktadır. Graves hastalarında yapılan bir çalışmada GO hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre pupil kontraksiyonlarında gecikme olduğu ve pupil dilatasyon hızlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (8).

Bu tez çalışmasında Graves hastalığında statik ve dinamik pupillometrik parametrelerin ölçülmesi, elde edilen pupillometrik parametrelerin Graves oftalmopatisi ve steroid tedavisi alma durumu ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı (GH), TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikorların patogeneizde rol aldığı, diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Öncelikle tiroid bezi olmak üzere birçok organı etkilemektedir. Bununla birlikte klinik belirti ve bulgulardan çoğunlukla hipertiroidizm sorumludur (1). Graves hastalığı sıklıkla tirotoksikoz, guatr, orbitopati ve dermatopati ile karakterizedir. En sık ekstratiroidal tutulumu Graves oftalmopatidir (2).

2.1.1. Graves Hastalığının Epidemiyolojisi

Graves hastalığı klinik olarak en sık görülen hipertiroidizm nedenidir. Graves hastalığı her yaş grubunda görülmekle birlikte sıklıkla 30-60 yaş arası kadınlarda daha sık görülür. GH görülme riski kadınlarda %3, erkeklerde %0,5 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 5-10 kat fazla görülür. Hastaların %60'ında hipertiroidi görülür. Tiroid hastası bireylerin %10'unda yaşamlarının bir döneminde GH gelişme riski vardır (1, 10, 11).

2.1.2. Graves Hastalığının Etiyolojisi

Graves hastalığı genetik olarak hastalığa yatkın kişilerde çevresel ve endojen etkenlere maruziyet sonucu oluşmaktadır. Çevresel risk faktörleri arasında sigara kullanımı, yüksek düzeyde iyot maruziyeti, stres, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar (amiodaron, interferonlar (IFN), lityum) bulunmaktadır (12, 13). İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde, tiroid hastalıkları sıklıkla otoimmün kaynaklıdır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi GH etyolojisinde de genetik yatkınlık önemli risk faktörüdür. Ailesinde GH bulunanlarda hastalık görülme sıklığı artmaktadır. GH etyolojisinde HLA-B8, HLA-DR3, CD25, CD40, CTLA-4 ve PTPN22 genleri sorumlu tutulmuştur (14-17). GH etyolojisinde bulunan bazı genlerle tip 1 diyabetes mellitus (DM), multipl skleroz (MS) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda sorumlu tutulan genlerin benzer olduğu gösterilmiştir (12).

2.1.3. Graves Hastalığının Patogenezi

GH patogenezinde tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörüne karşı gelişen ve aynı şekilde davranan, TSH reseptör antikoru (TRAb) sorumludur. TRAb immünglobülin G yapısında bir antikordur ve TSH reseptörünü sürekli ve düzensiz olarak stimüle eder (18). TSH reseptörünün yaptığı gibi TRAb öncelikle TSH reseptörünün amino terminal bölgesine bağlanarak siklik adenozin monofosfat sinyal yolu üzerinden tiroid hormonu üretimine ve tiroid bezi proliferasyonuna neden olur. Bu antikolar hipotalamus-hipofiz kontrol sisteminden bağımsız tiroid hormonu üretimini uyarırlar. TRAb'ler etkilerine göre tiroid uyarıcı antikolar (TSAb), tiroid bloke edici antikolar (TBAb), nötr antikolar şeklinde üçe ayrılırlar. TSAb, hipertiroidizmle ilişkili olan antikor iken, genel olarak TRAb'ler Graves hastalığının patogeneziyle ve tiroid bezi dışındaki belirtilerle ilişkilidir. TSAb, TSH reseptörüne bağlanarak tiroid proliferasyonu, büyümesi ve tiroid hormonlarının (T4 ve T3) salgılanmasına yol açar. Bu antikoların yanında GH olan hastalarda tiroglobulin ve tiroperoksidaza yönelik antikolar da sıklıkla saptanır (2, 13, 19).

2.1.4. Graves Hastalığının Kliniği

Klinik hipertiroidizmin ciddiyetine ve süresine ve hastanın yaşına da bağlı olarak değişebilir. Spontan remisyon genellikle görülmez. Graves hastalığında sıklıkla çarpıntı, terleme, kilo kaybı, sinirlilik, halsizlik, sıcak intoleransı, iştah artışı, kaslarda güçsüzlük, adet düzensizliği, diyare ve uykusuzluk gibi hipertiroidizm kliniği görülmektedir. Graves orbitopatisi (GO), GH'nin tiroid dışı en sık belirtisidir. Retroorbital dokuların otoimmün inflamasyonu sonucu ortaya çıkar. GO'nun en yaygın belirtileri egzoftalmi, konjonktivada kızarıklık, ekstraoküler kas disfonksiyonu, üst göz kapağı retraksiyonudur. Periorbital ödem, diplopi, açıkta kalmaya bağlı keratopati, optik nörit gibi belirtiler görülebilir. Orbitopati görülme sıklığı %40'tır ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Klinik olarak göz tutulumu saptanmayan olgularda %70 oranında radyografik olarak göz tutulumu saptanabilir. GH'nin tiroid dışı daha az yaygın belirtisi ise genellikle alt ekstremitelerde pretibiyal bölgede görülen tiroid dermatiti olup sıklıkla ciddi orbitopati ile birliktelik gösterir. GH'de ayrıca nadir de olsa akropati görülebilir (3-6).

2.1.5. Graves Hastalığının Tanısı

Graves hastalığında tanı klinik semptom ve bulgular, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin bütüncül değerlendirilmesiyle konulur. Hipertiroidi semptom ve bulguları olan hastalarda laboratuvar testlerine başvurulur. Hipertiroididen şüphelenildiğinde tarama amaçlı TSH ölçümü yapılabilir. Güçlü klinik şüphe durumu varsa serum TSH, sT4, sT3 birlikte bakılmalıdır. GH'de TSH düşük ve serbest T3 ve T4 yüksek beklenir (20). Laboratuvar testlerinden TRAb düzeyine bakılabilir. TRAb pozitifliği mevcut Graves tanısını destekler, bununla birlikte nadir de olsa erken dönem Graves hastalığında negatif görülebilir. TRAb düzeyi GH'de tanı, takip ve tedavi yanıtı açısından değerlidir (21). Şüpheli durumlarda ayırıcı tanıda teknesyumlu (99mTc) tiroid sintigrafisi veya radyoaktif iyot uptake testi (I-131 uptake testi) kullanılabilir. GH'de sintigrafide artmış diffüz tutulum görülür (22). Ultrasonografide tiroid hacminde artış, diffüz hipoekojenite ve Doppler ultrasonografide parankim kanlanması artışı görülmesi GH tanısını destekler. (23).

2.1.6. Graves Hastalığının Tedavisi

Graves hastalığında tedavi yaklaşımı tiroid hormon sentezinin azaltılması ve semptomlarının tedavisine yöneliktir. Hormon sentezini azaltmaya yönelik tedavi olarak antitiroid ilaçlar verilebilir. Radyoaktif iyot bir diğer tedavi seçeneğidir. Kontrolü sağlanamayan dirençli olgularda tiroidektomi gibi cerrahi yöntemlere başvurulabilir. Tedavi hastaya ve hastalığın klinik şiddetine göre belirlenir.

Semptomatik tedavide beta-blokerler adrenerjik sistemin neden olduğu belirtilerin önlenmesinde kontraendikasyon yoksa başlanmalıdır. Beta-blokerlerden propranolol ayrıca periferdeki T4'ün T3'e dönüşümünü azalttığı için ön planda tercih edilmektedir. Beta blokerlerin kontraendike olduğu durumlarda kalp atış hızının kontrolü için verapamil, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri kullanılabilir (18, 24, 25).

Tiyonamidler grubundan propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI), karbimazol (CBZ) isimli antitiroid ilaçlar, tiroid hormon sentezini azaltırlar. Tiyonamidler tiroid peroksidazı inhibe ederek T3 ve T4 sentezini engeller. Metimazol gebeliğin ilk trimesteri dışında hastalarda ilk tercih edilecek ilaçtır. Günlük doz gereksinimi ve yan etkisinin az olması, ilacın etki süresinin uzun olması metimazolün avantajlarıdır. PTU diğer antitiroid ilaçlardan farklı olarak periferdeki T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe etmektedir. Bu nedenle tiroid fırtınasında özellikle tercih edilir. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde ve metimazole karşı alerjik yan etki geliştiği durumlarda PTU kullanılmalıdır (25, 26).

RAİ tedavisi radyasyonun tiroid bezine yaptığı doğrudan hasar ile kalıcı olarak tiroid hormon yapımını baskılayan tedavi yöntemidir. Antitiroid ilaç ile remisyon sağlanamayan veya antitiroid ilaçlara yan etki gelişmiş hastalarda, cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgularda (pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği gibi yüksek cerrahi riskli hastalar) tercih edilebilir (18). RAİ tedavisi alan hastalarda tiroid yıkımından dolayı depolanan tiroidlerin kana karışır, kısa süreliğine TRAb yüksekliği gelişir. Bu durum hafif ve geçici oftalmopati gelişimine neden olur (26). Bu nedenle özellikle sigara içen, başlangıç tiroid hormon düzeyleri ve TRAb antikoru yüksek vakalarda işlem öncesi steroid tedavisi verilerek RAİ yapılması önerilir (27).

Cerrahi tedavi tiroid bezinin bası semptomlarına neden olan büyüdüğü durumlarda (80gr ve üstü), 4 cm ve üstü nodülü varlığında, ciddi tiroid kanser şüphesi durumunda, soğuk nodül varlığında, GH'ye ek paratiroid adenomu bulunanlarda, şiddetli GO'su bulunanlarda ve gebelik planlayan hastalarda uygulanır. Cerrahi öncesi hastalar antitiroid ilaçlar ile ötiroid duruma getirildikten sonra cerrahi uygulanır (6, 25).

2.2. Graves Oftalmopati

Graves oftalmopati (GO) tiroid göz hastalığı olarak da bilinen otoimmün bir tablodur. Sıklıkla hipertiroidizm eşlik eder. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %10'unda ötiroidi veya hipotiroidi tablosuna rağmen GO görülmektedir.

2.2.1. Graves Oftalmopatinin Epidemiyolojisi

GO kadınlarda, erkeklere oranla daha fazla görülür. GO yıllık insidansı; kadınlarda 16/100.000, erkeklerde 3/100.000 olarak bulunmuştur. 50 yaş üzerindeki hastalarda GO daha ciddi tutulum gösterir. Hastalık insidansı her iki cinsiyette bimodal dağılım göstermektedir. Kadınlarda 40-44 yaş ve 60-64 yaş arasında, erkeklerde 45-49 ve 65-90 yaş arasında hastalık daha sık görülür (28). Çocuklarda GO daha nadir görülür ve hafif seyreder. Tedavi ihtiyacı da erişkin popülasyona göre daha azdır (29).

2.2.2. Graves Oftalmopatinin Etiyolojisi

Graves oftalmopatinin etiyolojisi multifaktöriyel olup çevresel ve kalıtsal birçok faktör bulunmaktadır. Sigara, yaş ve cinsiyet, genetik faktörler, tiroid hormon düzeyi, TSH reseptör antikör düzeyi başlıca risk faktörleridir (30, 31).

Graves oftalmopati açısından en yüksek riskli yaş grubu, 40-50 yaş ve 60-70 yaş aralığında bulunan bireylerdir, bu yaş aralıklarında hastalık bimodal dağılım gösterir. Yaşla birlikte oftalmopatinin şiddetinde artış gözlenir (32). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi GO kadınlarda daha sık gözlenir. Kadınlarda otoimmün hastalıkların daha sık görülmesinde östrojen fazlalığından ve immün yanıtın daha güçlü olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (33).

Sigara GO için en güçlü ve değiştirilebilir risk faktörüdür. GO bulunan olguların sigara içme oranı, GO saptanmayan GH'lerin yaklaşık 5 katı kadardır (34). Sigara içen kişilerde, doza bağlı olarak hastalık sıklığı ve şiddetinde artış gözlenir. Sigara dumanına maruziyet de GO gelişimini olumsuz etkiler (35). Sigaranın ayrıca tedavi sonrası nüks oranını artırdığı ve tedaviye cevabı geciktirdiği gösterilmiştir. Sigara doz bağımlı olarak oksidatif stresi ve orbitada gelişen hipoksiyi artırarak immün reaksiyonu tetikler. Sonuç olarak orbital fibroblastlar adipogenezis ve glikozaminoglikan (GAG) sentezini artırarak orbita bağ dokusunu büyütür. Sigaranın GO hastalarında dozdan bağımsız şekilde diplopi ve ekzoftalmus oranını artırdığı gösterilmiştir (36, 37).

Genetik faktörler diğer otoimmün hastalıklarda olduğu GO'da da önemli yer tutar. HLA geni ile GO gelişimi arasında ilişki olduğu bulunmuştur. HLA-B8, DR3 ve DQA1-0501'in hastalık açısından risk faktörü, HLA DRB1-07'nin ise hastalık açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir (38). GO hastalarında PPAR- γ ve adiponektin genlerinde ekspresyon artışı saptanmıştır (23). Bu genleri hedef alan tedavilerin geliştirilmesiyle GO'de adipogenezisin durdurulabileceği öngörülmektedir (39).

GO etiyolojisinde tiroid hormon düzeyleri oftalmopati açısından önem arz eder. Tiroid hormon düzeylerinin kısa sürede antitiroid ilaç tedavisi ile baskılanması ve ötiroid durumun sağlanması GO progresyonu açısından önemlidir (40). Hipertiroidi tanısı alan hastalarda oftalmopatinin gelişiminde ilk 18 ay en riskli dönemdir. Oftalmopatinin erken dönemindeki hastaların %90'ı hipertiroidi tablosu ile gelir. Bununla beraber hastaların %10'unda ötiroid ya da hipotiroidi olmasına rağmen GO geliştiği bildirilmiştir (41).

RAİ tedavisi alan hastalarda antijen salınımında artış gelişmekte ve artan TRAb antikorları nedeniyle immün reaksiyon tetiklenmektedir. Nadir de olsa bu nedenle GO gelişimi veya GO progresyonunda artış görülebilir. Bu nedenle ötiroidi sağlanamamış ve işlem öncesi TRAb antikor seviyeleri yüksek seyreden hastalara steroid tedavisi altında

RAİ yapılması önerilir. Şiddetli GO olgularında tek başına RAİ tedavisi yerine yüksek doz kortikosteroid ile kombinasyonu, ya da acil dekompresyon cerrahisi önerilir (42).

2.2.3. Graves Oftalmopatinin Patogenezi

Graves oftalmopati organa spesifik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir. GO gelişiminde rol oynayan antijen tespit edilememiştir. Bununla birlikte suçlanan antijenin tiroid ve orbitada ortak olduğu düşünülmektedir. TSH reseptörü, tiroglobulin, büyüme faktörü (IGF-1) reseptörü ve ekstraoküler kas antijenleri GO gelişiminde rol oynadığı düşünülen antijenlerdir (43).

GO'de orbita dokuları ve kasları enflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilir. Enflamasyon sonucunda glikozaminoglikan (GAG) ve kollajen sentezinde artış olmaktadır. Özellikle orbita fibroblastları (OF) otoimmünün yanı sıra hedef hücrelerdir. Otoimmün reaksiyon sonucunda OF'ler adipositlerde proliferasyona neden olur. Artan GAG ve kollajen miktarı nedeniyle ozmotik basınç artmakta ve bu nedenle dokuda su tutulumuna neden olmaktadır. Kaslarda ve bağ dokusundaki ödemin nedeni su tutulumundaki artışa bağlanmaktadır (44). GO'nun klinik bulguları, orbital fibroadipoz dokuda artış ve ekstraoküler kaslardaki ödem, büyüme sonucu ortaya çıkar. Sonuç olarak yüksek basınç nedeniyle venöz drenajda azalmaya bağlı konjesyon ve periorbital ödem ortaya çıkar (45). GO gelişimindeki histopatolojik değişimler ve neden olduğu klinik sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Graves hastalığındaki histopatolojik değişimler ve neden olduğu klinik sonuçları

Histopatoloji	Klinik Sonucu
	Restriktif myopati
Kollajen sentezi	Kapak retraksiyonu
	Fibrozis
	Ödem
Glikozaminoglikan birikimi	Kas kalınlaşması
	Proptozis
Adiposit artışı	Artmış yağ dokusu
	Proptozis

2.2.4. Graves Oftalmopatinin Kliniği

GO'da klinik ve bulgular hastalığın aktif ya da inaktif dönemde olmasına göre değişmektedir. En sık başvuru nedenleri gözlerde yabancı cisim hissi, sulanma, batma, yanma, fotofobi, gözde basınç hissi, ağrı, çift görme, bulanık görme semptomlarıdır. Gözde ağrı sık görülen semptomlardandır (46).

GO'da görülen en sık bulgu üst kapak retraksiyonudur. Bunun dışında konjonktival hiperemi ve kemozis, lakrimal bez infiltrasyonu, perioküler ödem ve kızarıklık gibi inflamasyon bulguları saptanabilir. Proptozis, restriktif myopati ve optik nörit görülebilir (46).

GO'da göz kapağındaki şekil veya fonksiyon bozuklukları literatürde ayrı ayrı tanımlanmıştır. Primer pozisyonda kapaklarda oluşan retraksiyon Dalrymple bulgusu olarak adlandırılır. Alt göz kapağı retraksiyonu Colier belirtisi olarak isimlendirilir. Normal şartlar altında aşağı bakışta göz kapakları globu takip eder ve örter. GO'ya bağlı üst göz kapaklarında patolojik gecikme (lid lag) gerçekleşir ve kapaklar globu takip edemez. Bu duruma Von Graefe belirtisi adı verilir. Hastanın dikkatli sabit bakış esnasında korkmuş görünümü Kocher belirtisi olarak tanımlanır. Graves hastalığında göz kapağı belirtiler Tablo 2'de gösterilmiştir (10).

Tablo 2. Graves hastalığında göz kapağı belirtileri (10)

Göz Kapağı Belirtisi	Açıklama
Dalrymple belirtisi	Üst göz kapağı retrakte olup limbusun üstünde sklera görünür hale gelir, açıklığı artan kapak aralığı nedeniyle eksojor keratit gelişir (Müller kası hiperfonksiyonu)
Von Graefe belirtisi	Göz aşağı bakarken üst göz kapağı retrakte olur (Müller kası hiperfonksiyonu)
Gifford belirtisi	Üst göz kapağı kolay çevrilemez (ödeme bağlı)
Stellwag belirtisi	Göz kırpmaların seyrelmesi
Kocher belirtisi	Sabit bakış



Şekil 1. Bilateral üst kapak retraksiyonu ve Kocher belirtisi olan bir olgu (47)



Şekil 2. Periorbital ödem ve kızarıklığı olan bir olgu (47)

GO'da görülen en sık ikinci bulgu proptozisdir. Erişkinlerde tek taraflı ya da bilateral ekzoftalmusun en sık nedeni GO'dur. GO tanısı alan hastaların %60'a yakınında proptozis mevcuttur (48). Çoğu olguda simetriktrir. Retrobulber ağrı kliniği ile kendini gösterebilir. Proptozisin nedeni orbita yağ ve bağ dokusundaki artış kaynaklıdır. Proptozis tanısı ve takibi Hertel ekzoftalmometri ölçüm tekniği ile yapılır. Daha kesin sonuç için orbita BT ve orbita MR'ı gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Normal ekzoftalmik değerler her ne kadar cinsiyet, yaş ve ırka göre farklılık gösterse de iki göz arasında 2 mm'den fazla farkın olması veya 20 mm'den daha fazla ekzoftalmometrik değerin saptanması proptozis olarak değerlendirilmelidir. Medikal tedavi başarısı düşük olup, hastaların %70'inde proptozis kalıcılık gösterir. Kapak retraksiyonu proptozis nedeniyle ilerlediği için kornea açıkta alır. Bu nedenle kalıcı proptozis hastalarında kuru göz şikayetinden korneal ülsera kadar farklı hastalık tabloları görülebilir (49-51).



Şekil 3. Proptozis gelişen bir olgu (47)

Graves oftalmopati hastalarının %30-50'sinde ekstraoküler kas tutulumu görülür. En sık inferior rektus kası (%60) tutulur. Medial rektus (%25), süperior rektus (%10) ve lateral rektus tutulumu da görülebilir (52). Göz hareketinde ağrı olması tutulumun göstergesidir. Kas tutulumunun ilk evrelerinde kaslarda ödem ve inflamasyon görülürken, ileri evrelerde kas dokusunda fibrozis oluşarak kalıcı şaşılık ortaya çıkabilmektedir. Sinir paralizisinden dolayı da kas hareket kısıtlılığı gelişebileceği için ayırıcı tanıda zorlu düksiyon testi yapılabilir. GO'da zorlu düksiyon testi pozitifdir. Tiroid disfonksiyonundan ortalama 5 yıl sonra GO bulguları görüldüğü bildirilse de hastalar ilk semptom olarak diplopi ve şaşılık ile kliniğe başvurabilmektedir (53).

Optik nöropati görme kaybına yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Özellikle ileri yaş ve erkek cinsiyetin GO'da optik nöropati gelişimi açısından risklidir (54). Bilateral tutulum daha sık izlenir. Başlangıçta kıvrımlı yapısı nedeniyle kompanse edilebilse de proptozis arttıkça sinir gerilerek optik nöropati ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte orbita apeksindeki ekstraoküler kaslarda ve bağ dokuda meydana gelen hacim artışı da optik sinire ve besleyici damarlara bası oluşturur. Bu basının da optik sinirin kanlanması azalttığı ve optik sinire hasar verdiği düşünülmektedir (55).

GO hastalarında glokom görülme sıklığı %1-13 arasında bulunmuştur. GAG birikimi ve fibrozisin göz içi basınç artışına neden olduğu düşünülmektedir (56). İleri yaş, erkek cinsiyet, ekzoftalmi varlığı ve yüksek klinik aktivite skorunun glokom gelişimi açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (57).

2.2.5. Graves Oftalmopatinin Sınıflandırılması

Graves oftalmopatinin şiddet ve aktive düzeylerini belirleyen birçok sınıflandırma bulunmaktadır. Sınıflandırma yöntemleri hastalığın belirti ve klinik bulguları dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Werner tarafından 1969 yılında klinik belirti ve bulgulara göre geliştirilen “NOSPECS” sınıflaması 1977 yılında revize edilerek uzun süre kullanılmıştır. Bu sınıflama hastalık aktivitesi, hastalığının seyri, tedavi gereksinimi, tedaviye yanıt durumu gibi faktörleri değerlendirmede yetersiz kalması nedeniyle yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuştur (58).

Mouritis ve arkadaşları tarafından 1989’da ‘Klinik Aktivite Skoru’ (KAS) (36) sistemi geliştirilmiştir. NOSPECS sınıflamasına üstünlüğü aktif inflamatuvar ve durağan fibrotik fazı ayırt edebilmesidir. İlk skarlama sisteminde 10 kriter varken (59), sonrasında 7’ye düşürülmüştür (60, 61). Yumuşak dokudaki inflamasyon göstergeleri olan ağrı, kızarıklık, ödem ve fonksiyon kaybı değerlendirilir. Puanlama sisteminde her kritere 1 puan verilmektedir. KAS 4 ve üzeri olgularda GO aktif olarak değerlendirilir (61).

Tablo 3. Klinik aktivite skoru (61)

-
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. Karünikül ve/veya plika ödemi
 7. Göz kapağı ödemi
-

Graves hastalığına multidisipliner bir yaklaşım geliştirilmesi amacıyla Avrupa'daki 9 merkez tarafından 1999’da EUGOGO (European Group on Graves Orbitopati) kurulmuştur. EUGOGO, klinik epidemiyolojistlerden, klinisyenlerden (endokrinoloji ve göz uzmanları) ve radyoloji uzmanlarından oluşturulmuştur (62). EUGOGO, GO hastalarını hafif, orta-ağır, çok ağır (görmeyi tehdit eden) olarak 3 farklı gruba ayırmaktadır. Bu sınıflama sistemi tedavi planlamasında başarılı bulunmuştur. Medikal ve cerrahi tedavi kararında hastalığın şiddetini göz önünde bulundurur.

Tablo 4. 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	
	Optik sinir tutulumu olmaması	

2.2.6. Graves Oftalmopatinin Tanı ve Takibinde Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, tüm hastalar için gerekmemektedir. Çoğunlukla klinik bulgular yardımıyla GO tanısı konulabilmektedir. Özellikle tek taraflı ya da asimetrik tutulumun olduğu şüpheli olgularda klinik tanıyı kesinleştirmek amacıyla görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Asimetrik veya ünilateral GO olgularında, tümörler, vasküler anomaliler (kavernöz sinüs trombozu, karotikokavernöz fistül, subaraknoid ve subdural kanama) ve granülomatoz hastalıklar gibi proptozis, ödem ve diplopi yapabilen diğer durumların ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. GO hastalığında cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirme için de görüntüleme kullanılmaktadır (63).

2.2.6.1. Orbital Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Rutinde en sık kullanılan orbital görüntüleme yöntemidir. Çekim süresinin kısa, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle tercih edilir. Kemik yapıyı iyi gösterir. En önemli dezavantajı GO hastalarında aktif inflamasyonu göstermekte yetersiz kalmasıdır. Kontrastlı çekimlerde iyot varlığı tirotoksikoz tablosunda GO alevlenmesine neden olabileceğinden, bu hastalarda kontrastlı çekim önerilmemektedir (64). Graves oftalmopatide BT bulguları (65):

- Ekstraoküler kas hacminde artış,
- Ekstraoküler kaslar içinde düşük dansiteli alanlar (Fokal lenfosit ve mukopolisakkarit birikimine bağlı olduğu düşünülüyor),
- Orbital yağda artma,
- Göz kapaklarında ödem,
- Proptozis,
- Optik sinirin kompresyonu

2.2.6.2. Orbital manyetik rezonans (MR)

En önemli avantajı yumuşak dokuyu ayrıntılı ve hassas biçimde göstermesidir. GO'da hem aktif inflamatuvar hastalığın gösterilebilmesi ve hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde altın standarttır (66). Optik sinir ve ekstraoküler kasların detaylı görüntülenmesinde ve tutulumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (67). Tedavi öncesi ve sonrası MR görüntüleri karşılaştırılarak tedavi yanıtı değerlendirilmektedir (66).

2.2.6.3. Ultrasonografi (USG)

GO'da kullanılan noninvaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemidir. GO'da ekstraoküler kas kalınlığı ölçülebilmekte, ödem ya da fibrozis nedenli kaslarda oluşan reflektivite azalmasını gösterebilir. Bununla birlikte hastalığın klinik seyrini ve tedavi yanıtını değerlendirmede yetersizdir (68). USG ile orbitanın sadece 2/3 ön kısmı değerlendirilebilir, apeks görüntülenemez. Bu nedenle optik nöropati şüphesinde kullanılmaz (69).

2.2.7. Graves Oftalmopatinin Tedavisi

GO tedavisinde öncelikle değiştirilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi önerilmektedir. Sigara kullanımı hem hastalığın şiddetini artıran, hem de tedavi yanıtını azaltan en önemli risk faktörüdür. Günlük tüketilen sigara sayısı bile GO progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (70). GO'nun doğru yönetimi için en kısa sürede ötiroidizm sağlanmalı ve tiroid hormon seviyelerinde dalgalanma olmaması için önlem alınmalıdır. Tiroid fonksiyon bozukluğunun tedavisinde iyatrojenik hipotiroidi oluşturmamaya özen gösterilerek antitiroid ilaçlar ile kontrolün sağlanması önerilmektedir.

Hastalara genel tedavi yaklaşımı uygulandıktan sonra şiddet ve aktivite sınıflandırması yapılarak uygun spesifik tedavi belirlenir. GO yönetiminde EUGOGO grubu tarafından oluşturulan kılavuzda hastalık şiddeti ve aktivitesine göre tedavi yaklaşımları belirlenmiştir (40).

2.2.7.1. Hafif graves oftalmopati tedavisi

Hastalara risk faktörlerine yönelik genel tedavi yaklaşımı uygulandıktan sonra hafif GO'da esas yaklaşım destek tedavileri uygulanmasıdır.

- Periorbital ödemin azaltılmasına yönelik baş elevasyonda olacak şekilde yatma (71)
- Gözde kuruluk ve yabancı cisim semptomlarına yönelik lubrikan damla ve jel kullanma (72)
- Fotofobiden korunma amaçlı güneş gözlüğü kullanma
- Lagoftalmus nedeniyle gece göz bandı takmak (71)
- Konjonktival kızarıklık ve kemozis tedavisinde göz damlası uygulanması
- Kapak retraksiyonunun tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu yapılabilir. Ayrıca retraksiyon müller kasının sempatik aktivitesinden kaynaklandığı için α -bloker göz damlası da kullanılabilir.
- Diplopi şikayeti olan hastalara prizmatik gözlükler önerilebilir. Ayrıca ekstraoküler kaslara yapılan botulinum toksin enjeksiyonu diplopide etkilidir.

Destek tedavide antioksidanların faydalı olduğu düşünülmektedir. Antioksidan özelliği bilinen selenyumun 6 ay boyunca 200 mg/gün kullanımının hafif GO hastalarında oküler semptomlarda azalma ve progresyonda yavaşlama sağladığı bildirilmiştir (73).

2.2.7.2. Orta-şiddetli Graves oftalmopati tedavisi

Orta-şiddetli GO evresinde hastalığın kliniğine göre medikal tedavi, orbital radyoterapi veya cerrahi tedavi planlanır. KAS' a göre hastalığın aktif ya da inaktif olduğu ayrımı yapılır. Aktif hastalara medikal tedavi ve orbital radyoterapi uygulanabilir (59). İmmünoşüpresif tedaviye akut inflamasyon evresinde ivedilikle başlanması önerilir. İmmünoşüpresif tedavinin hastalığa bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (74).

Steroid tedavisi

Hastalığın aktif döneminde en önemli tedavi basamağı olup lokal, oral veya iv yoldan uygulanabilir. Yüksek doz sistemik glukokortikoidlerin güçlü antienflamatuvar ve immünosüpresif etkileri vardır. Lokal uygulama enflamasyonu yeterli düzeyde baskılamadığı ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle nadir kullanılır (75). Sistemik steroid aktif orta veya şiddetli GO'da ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir (40). Yumuşak dokudaki enflamasyonu azaltır, ekstraoküler kas ve optik sinir tutulumuna etkilidir. Proptozise etkisi kısıtlıdır. Oral steroid tedavisi etkili olmasına rağmen, tercihen iv olarak uygulanırlar. Steroid tedavisine ilk 2-3 hafta 1-15 mg/kg/gün veya 60-80 mg/gün olacak şekilde başlanır. Tedavi 4-5 ay sürdürüldükten sonra, steroid dozu kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılır (76). Oral tedavinin etkinliği intravenöz tedaviye oranla daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada oral steroid tedavisinin etkinlik düzeyi %56, intravenöz steroid tedavisinin etkinlik düzeyi %79 olarak bulunmuştur (77). İntravenöz tedavi ayrıca oral tedaviye göre daha az yan etkiye ve daha kısa tedavi süresine sahiptir (78).

EUGOGO ilk 6 haftada 500 mg/hafta, sonraki 6 haftada ise 250 mg/hafta intravenöz metilprednizolon tedavisini önermektedir. En yaygın protokol, 12 haftalık infüzyonlar halinde verilen kümülatif 4.5 gramlık metilprednizolon tedavisidir. 4.5 gram steroid tedavisine rağmen yeterli yanıtın alınamadığı durumlarda steroid dozu 8 grama kadar artırılabilir. Yıllık bazda 8 gramın üstünde steroid tedavi gereksiniminde tedaviye bağlı yan etkilerden (karaciğer toksisitesi, kardiyovasküler ve serebrovasküler inme vb) dolayı alternatif tedavilere geçilmesi önerilir (79). Görmeyi tehdit eden GO haricinde, tek iv dozlar 0,75 gramı aşmamalı, ardışık günlük tedavilerden kaçınılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet, karaciğer yetmezliği ve ciddi kardiyak hastalığı bulunanlarda iv steroid tedavisi önerilmez (80).

GO'da lokal (subkonjonktival veya parabolber) glukokortikoid uygulaması da yapılmaktadır. Bir çalışmada metilprednizolon asetatın retrobulber enjeksiyonları, orbital kobalt radoterapisi ile kombine edilmiş fakat sistemik steroid tedavisi kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (81). İnferior lateral kadrana triamsinolon asetat enjeksiyonlarının (40 mg'lık 4 haftalık enjeksiyon) diplopiyi ve ekstraoküler kas boyutunu azalttığı bildirilmiştir (82). Üst göz kapağı retraksiyonunun tedavisinde de üst göz kapağı subkonjonktival

triamsinolon enjeksiyonunun etkili olduğu rapor edilmiştir (83). Bununla birlikte, lokal glukokortikoid tedavisinde göz içi basınç artışı, orbital lipomatöz ve retrobulber hemoraji gibi yan etki riskleri bulunmaktadır (84-85).

Orbital radyoterapi

Radyasyonun antienflamatuvar etkisi nedeniyle GO hastalarında orbital radyoterapi kullanılmaktadır. GO hastalarında steroid tedavisinin yetersiz veya kontrendike olduğu olgularda tek başına kullanılır. Steroid tedavisi ile kombine edilerek de kullanılabilir. Kombine tedavinin monoterapiden daha etkin olduğu gösterilmiştir (86). Orbital dokuyu infiltre eden özellikle lenfositler başta olmak üzere immün hücrelerde ve orbital fibroblastlarda programlı hücre ölümü gerçekleştirir (87). Bu nedenle hastalığın aktif döneminde uygulanır. Steroid yanıtı aktif orta veya ağır GO'da orbital radyoterapi ilk tedavi seçeneğidir (88). Genelde tedavi yaklaşımı 2000 Gy'lik total dozun radyasyonun yan etkilerini azaltmak için 10 ayrı seansa bölünerek 2 haftada uygulanmasıdır. Yüksek ve düşük doz radyasyonu etkinlik açısından değerlendiren bir çalışmada aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmış, radyoterapi dozunun GO için 2,4 Gy'yi geçirilmemesi tavsiye edilmiştir (89). Ekstraoküler hareket bozukluğu ve diplopsi olan olgularında orbital radyoterapi daha etkili sonuç verir. Orbital radyoterapi; hipertansif ve diyabetik retinopati gibi durumlarda radyasyona bağlı retinopati ve optik nöropati komplikasyonları nedeniyle kullanılmamalıdır. Radyasyon nedeniyle katarakt da gelişebilmektedir (90).

İmmünosüpresan ve immünomodülatör tedaviler

GO'nun patogenezinde otoimmün reaksiyonların rol oynaması nedeniyle hedefe yönelik tedavi arayışları sürmektedir. Siklosporin, siklofosfamid ve azatioprin gibi çeşitli immünosüpresif ajanlar ve ayrıca ciamexone gibi immünomodülatör ilaçlar GO tedavisinde kullanılmıştır. Siklosporin, orbitopati tedavisinde sıklıkla kullanılır. Sitotoksik T lenfositleri aktive eder. Monosit ve makrofajların antijen sunumunu inhibe ederek sitokin üretimini baskılar. Oral steroid tedavisine kombine edilmesi KAS skorunda daha etkili azalmaya, proptozis ve diplopi kliniğinde belirgin iyileşme sağlar. Ayrıca steroid tedavisinin bırakılmasından sonra gelişen nüksleri azaltır (91). GO tedavisi amacıyla kullanılan diğer immünosüpresan ve immünomodülatör ajanlar aşağıda belirtilmiştir:

- İmmünoşüpresif ajanlar: Mikofenolat mofetil, siklosporin, azatioprin, siklofosfamid ve (91)
- Teprotumumab: IGF-1 reseptörünü inhibe eden monoklonal antikor (92)
- Rituksimab: B lenfositlerdeki CD20 reseptörünü inhibe eden monoklonal antikor (93)
- İnfliksimab ve etanersept: Anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α) monoklonal antikor (94)

2.2.7.3. Görmeyi tehdit eden Graves oftalmopatinin tedavisi

GO'da optik nöropati acil tedavi gerektiren klinik bir durumdur. Geri dönüşsüz görme kaybına neden olmaktadır. Tedavide yüksek dozlarda intravenöz steroid tedavisi verilir. EUGOGO protokolüne göre ilk 3 gün 500-1000 mg ya da ilk hafta gün aşırı 500-1000 mg /gün intravenöz pulse metilprednizolon tedavisi önermektedir. Tedaviye yanıt alınırsa intravenöz pulse metilprednizolona haftada bir 500 mg, kümülatif doz 8 gram şeklinde devam edilebilir (95,96). Tedaviye yanıt yoksa ya da klinik kötüleşme görülen durumlarda acil orbita dekompresyon cerrahisi önerilmektedir. Korneal ülser, erozyon gibi komplikasyonların önüne geçmek için blefarorafi, tarsorafi, kapak uzatma, ekstraoküler kas gerilmesi vb. cerrahi yöntemler uygulanabilir (96).

2.2.7.4. Graves oftalmopatide cerrahi tedaviler

GO'nun her evresinde cerrahi müdahale gereksinimi doğabilir. Cerrahi tedavi için bulguların en az 6 ay stabil seyretmesi ve hastalığın inaktif dönemde olması gerekir. Semptomlara yönelik cerrahide öncelikle sırasıyla orbita dekompresyonu, şaşılık tedavisi ve son olarak kapak cerrahisi tercih edilmelidir (62, 97).

Dekompresyon cerrahisi steroid tedavisine yanıtı olmayan GO'da ivedilikle düşünülmelidir. Gözde açık kalmaya bağlı keratopati gelişen hastalar, kozmetik açıdan belirgin ekzoftalmusu olan hastalara da dekompresyon cerrahisi uygulanabilir. GO'da optik sinire genişlemiş ekstraoküler kasların yaptığı bası sonucu kompresif optik nöropati gelişebilir. Kompresif optik nöropati gelişmesi durumunda iv kortikosteroidleri takiben eksternal radyoterapi veya orbita dekompresyon cerrahisi uygulanması önerilmektedir. Acil cerrahi dışındaki olgularda cerrahi için hastalığın inaktif dönemde olması gerekmektedir (96, 98).

Şaşılık cerrahisi GO'nun inaktif döneminde fibrozise sekonder meydana gelen hareket kısıtlılığı ve diplopinin tedavisi amacıyla yapılır. Sıklıkla inferior ve medial rektus kası tutulduğu için zıt bakış yönünde (yukarı ve dışa bakışta) diplopi olur. Cerrahide hedef primer pozisyonda binoküler tek görme sağlanması ve okuma pozisyonunda diplopinin düzeltilmesine yöneliktir.

Göz kapağı retraksiyonuna neden olan genel olarak 3 neden vardır. Bunlar Müller kasının artan sempatik aktivitesi, levator kasının fibrozisi ve proptozisin mekanik etkisidir. Hafif olgularda cerrahi olarak müllerektomi yapılarak sağlanan 1-1,5mm'lik düşme yeterlidir. Proptozise sekonder gelişen kapak retraksiyonunda adjuvant lateral kantal ilerletme tekniği uygulanarak kapakta horizontal gevşeklik artışı sağlanır. Alt kapak retraksiyonu ve proptozis görülen hastalarda öncelikle dekompresyon cerrahisi önerilir (99).

2.2. Pupillometri

Klinikte pupillaların boyutu, şekilleri, simetrik olup olmadığı, ışığa tepkileri gözlemlenerek pupillalar değerlendirilir. Pupil ışık refleksindeki değişiklikler, pupillerin boyutu ve anizokori gibi durumların değerlendirilmesi çok sayıda hastalığın tanı ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Oluşturulan farklı aydınlatma koşullarında pupil çapının ölçüldüğü ve pupillanın ışığa karşı yanıtlarının kaydedildiği yöntem pupillometri olarak tanımlanır. Kızılötesi aydınlatma kaynakları ve yüksek çözünürlüklü kamera sistemleri yardımıyla pupil yanıtının ölçülmesi amacıyla otomatik pupillometreler geliştirilmiştir. Bu araçlar ile pupil çapı noninvazif bir şekilde ve nicel olarak ölçülebilir. Pupillometri kullanılarak skotopik, mezopik veya fotopik uygun görsel koşullar altında hem statik hem de dinamik ölçümler yapılabilir (7). Bu sayede pupiller sadece aydınlık koşullarda değil, karanlık ya da loş ortamda da değerlendirilebilmektedir. Otomatik bir pupillometre muayene eden kişiden bağımsız olarak pupildeki değişikliği sayısal veri olarak ifade eder. Bu sayede hem pupil büyüklüğü hem de büyüklüğündeki farklılıkları objektif olarak saptanabilir (100).

2.2.6. Pupillometrinin Klinikte Kullanımı

Klinik çalışmalarda pupillometri yaygın olarak kullanılmaktadır. Graves hastalarında yapılan bir çalışmada GO hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre pupil kontraksiyonlarında gecikme olduğu ve pupil dilatasyon hızlarının daha düşük olduğu

saptanmıştır (8). Primer açık açılı glokom hastalarında yapılan bir çalışmada glokom evresinde ilerleme ile birlikte pupilla fonksiyonlarında da değişimlerin gözlemlendiği bildirilmiştir (9). Yapılan bir çalışmada retinopatisi olmayan iyi kontrollü Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda, pupil kontraksiyon amplitüdünün benzer yaştaki sağlıklı olgulara göre düşük olduğu saptanmıştır (101). Bir başka çalışmada Tip II diabetes mellituslu hastalarda pupillometri ile otonom nöropatinin saptanabileceği bildirilmiştir (102). Amiloidoz hastalarında pupillometri ile otonom nöropati düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (103).

Pupillometri, sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen pupil genişleme ve daralma derecesini ölçmesi nedeniyle dolaylı olarak santral ve otonomik sinir sistemini de tetkik etmeye imkan sağlamaktadır. Bu nedenle pupilometri; romatoid artrit, Sjögren sendromu, dermatomikoz, polinöropati gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır (104). Migren hastalığında otonom fonksiyon bozukluğunu saptamada ve Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonları yansıtmada belirleyici olduğu bildirilmiştir (105). Pupillometri nöroşirurji ve anesteziyoloji gibi birçok klinik branşta kullanım alanı bulmuştur (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

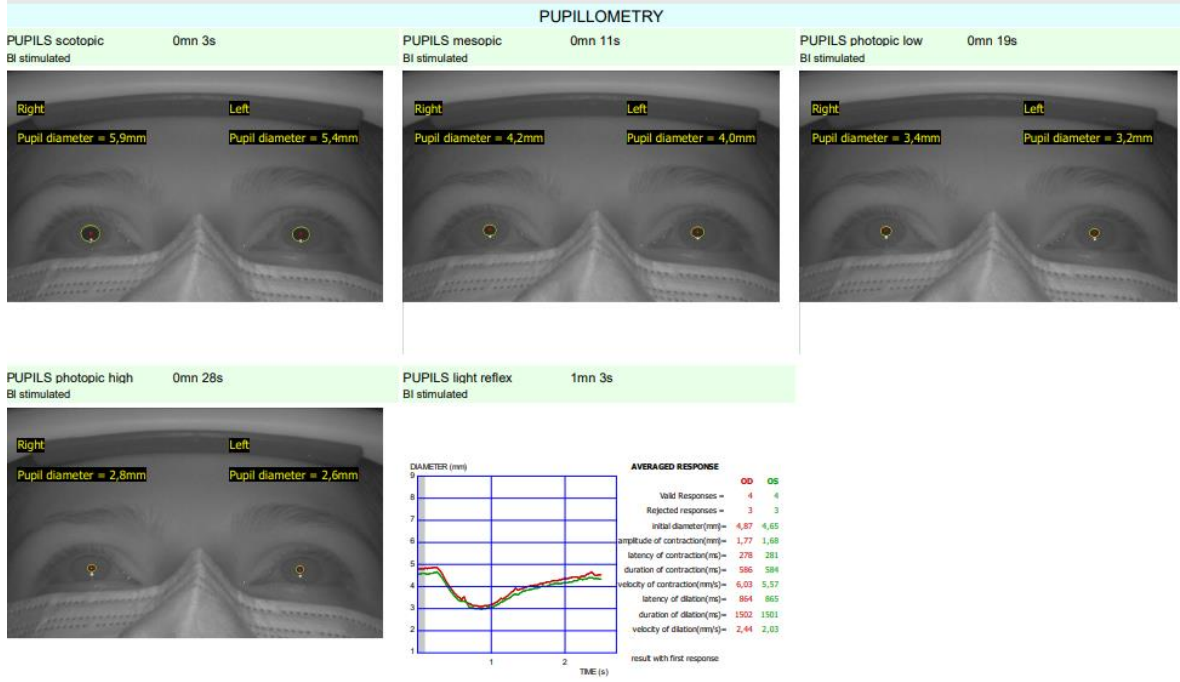
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvurarak, Ocak 2017 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Graves oftalmopati açısından takip edilen 94 olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (16.06.2023 tarih ve 2023/4390 karar sayılı) etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden prosedürün açıklanmasını takiben aydınlatılmış onam alındı.

On sekiz yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar ile nörolojik hastalıklar, travma gibi başka bir nedene bağlı optik sinir hastalığı, glokom ve pupiller anormallikler (sineşi, anizokori) gibi durumlar ile pupil mekanizmasını etkileyen sistemik ilaç kullanım öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Statik ve dinamik pupillometri ölçümleri bilgisayarlı otomatize kantitatif pupillometri cihazı (MonPackOne®, Vision Monitor System, Metrovision, Fransa) kullanılarak yapıldı (Şekil 5). Cihazın kızılötesi aydınlatma ve sensör sistemi sayesinde tam karanlık ortamda pupilla çapları kaydedildi. 632 nm dalga boyundaki kırmızı, 523 nm dalga boyundaki yeşil ve 465 nm dalga boyundaki mavi ışık yayan diot kaynaklarını birleştiren tam alanlı bir beyaz ışık uyararı da farklı aydınlatma koşullarındaki ölçümler için kullanıldı. Pupilla yanıtları cihazda bulunan yüksek çözünürlüğe sahip kamera sistemi ile kaydedildi.

Ölçüm işlemi esnasında testi uygulayan araştırmacıdan kaynaklanabilecek hataları en aza indirmek amacıyla cihazın otomatik algılama modu etkinleştirildi. Pupillometri ölçümleri esnasında, bireylerin fiksasyon stabilitesini değerlendirmek için test alanının ortasına yerleştirilen bir hedefe odaklanmaları sağlandı. Ardından, cihazın otomatik yazılımı kullanılarak statik ve dinamik pupillometri ölçümleri gerçekleştirildi ve analiz edildi.

Statik pupillometri ölçümleri için skotopik (0,1 cd/m²), mezopik (1 cd/m²), düşük fotopik (10 cd/m²) ve yüksek fotopik (100 cd/m²) aydınlatma ortamlarında pupilla çapları kaydedildi.



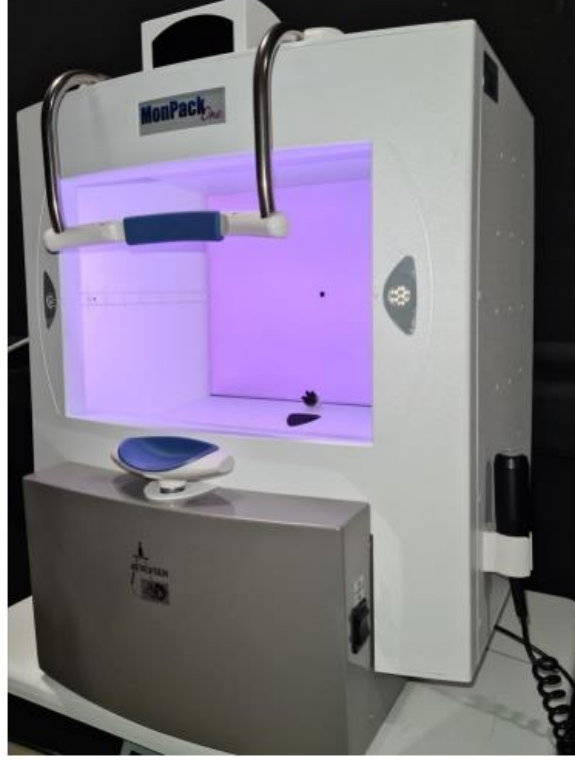
Şekil 4. Skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik aydınlatma koşullarında elde edilen statik pupillometri analiz sonuçları.

Pupillometri ölçümleri tüm olgularda aynı kişi tarafından yapıldı. Beş dakikalık karanlık adaptasyonu sonrasında, karanlık bir ortamda beyaz ışık uyarını uygulanarak yaklaşık 90 saniye süresince dinamik pupillometri ölçümleri yapıldı ve aşağıdaki 8 parametre kaydedildi:

- 1- Başlangıç pupil çapı: Flaş uyarını öncesindeki istirahat pupil çapı (mm)
- 2- Pupil kontraksiyon amplitüdü: İstirahat halindeki pupil çapı ile maksimum pupil kontraksiyonu esnasında ölçülen pupil çapı arasındaki fark (mm)
- 3- Pupil kontraksiyon latansı: Flaş uyarını uygulanmasıyla pupil kontraksiyonunun başlaması arasındaki gecikme süresi (ms)
- 4- Pupil kontraksiyon süresi: Pupil kontraksiyonunun başlangıcı ile sona ermesi arasında geçen süre (ms)
- 5- Pupil kontraksiyon hızı: Pupil kontraksiyonu esnasındaki maksimum hız (mm/s)
- 6- Pupil dilatasyon latansı: Pupil kontraksiyonunun sonlanması ile pupil dilatasyonunun başlaması arasındaki gecikme zamanı (ms)
- 7- Pupil dilatasyon süresi: Pupil dilatasyonunun başlaması ile sonlanması arasındaki süre

(ms)

8- Pupil dilatasyon hızı: Pupil dilatasyonu esnasındaki maksimum hız (mm/s).

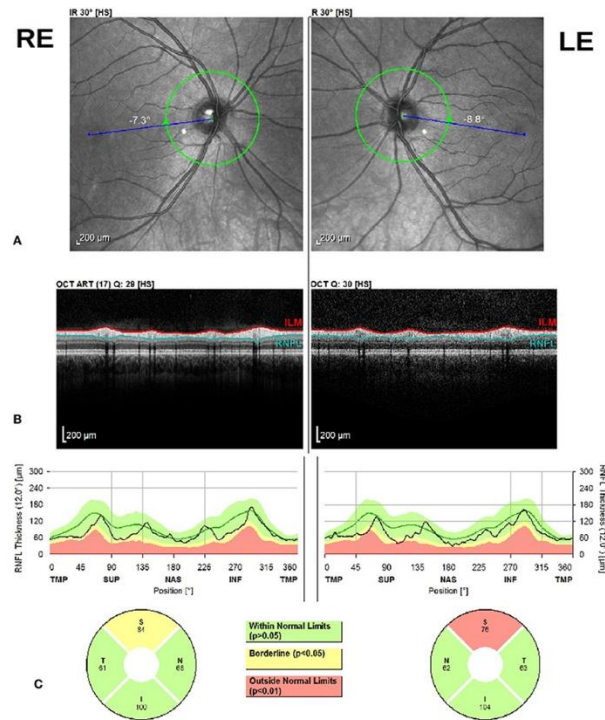


Şekil 5. Otomatize kantitatif pupillometri ölçümlerinin yapıldığı cihaz
(MonPackOne® Vision Monitor System, Metrovision, Fransa)

Retina sinir lifi kalınlığı (RNFL) ölçümleri optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 6).



Şekil 6. Optik Koherens Tomografi Cihazı
(SD-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).



Şekil 7. OKT yazılımlarında retina sinir lifi kalınlık ölçüm görüntüleri

3.1. Hasta Grupları

Olgular steroid alan, steroid almayan ve oküler tutulumu olan, oküler tutulumu olmayan ve kontrol grubu olarak 4 grubu ayrıldı. Kontrol grubu dışındaki tüm olguların GH tanısı mevcuttu. GH tanısı ve oküler tutulum tanısı için klinik muayene yapıldı ve orbita MR kullanıldı. Çalışma grubundaki tüm hastalar aynı hekim tarafından değerlendirildi. Gruplar klinik tutulum ve aldıkları tedavi rejimi dikkate alınarak oluşturuldu.

3.2. Gruplar

- **Grup I (Steroid alan):** Grupta oküler tutulum nedeniyle steroid tedavisi alan toplam 20 hasta bulunmaktadır.
- **Grup II (Steroid almayan ve oküler tutulumu olan):** Grup oküler tutulumu olan fakat steroid tedavisi almayan toplam 17 hastadan oluşmaktadır.
- **Grup III (Oküler tutulumu olmayan):** Bu Grup oküler tutulumu olmayan 29 GH bulunan olgudan oluşmaktadır.
- **Grup IV (Sağlıklı):** Herhangi bir hastalığı bulunmayan 28 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmaktadır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak verildi.

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin medyan, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenleri tanımlarken sayı ve yüzde değerler kullanıldı.

Bağımsız dört grup ortalamaları karşılaştırmak için One Way ANOVA test istatistiği ve gruplar arasında fark anlamlı bulunduğunda ikili karşılaştırmalar ise Tukey test istatistiği kullanıldı.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanıldı.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Sürekli ölçümlerde veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik testler kullanıldı.

Sürekli ölçümler arasında ilişki değerlendirmesi Pearson korelasyon katsayısı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Olguların sosyo-demografik ve klinik özellikler dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Çalışmaya toplam 94 olgu dahil edildi. Olguların %60.6'sı kadın, %39.4'ü erkek iken yaşları minimum 18 maksimum 65 yaş ortalama ve sapma değeri 41.2±11.5 yıl, medyan yaş değeri 41 yıl olarak bulundu.

Olguların %21.3'ünü steroid alan, %18.1'ini steroid almayan ve oküler tutulumu olan, %30.9'unu oküler tutulumu olmayan hastalar ve %29.8'ini sağlıklı kontrol grubu oluşturdu.

Tablo 5. Olguların sosyo-demografik özellikler ve klinik bilgi dağılımı

		n	(%)
Cinsiyet	Kadın	57	60.6
	Erkek	37	39.4
Grup	Steroid Alan (Grup I)	20	21.3
	Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan (Grup II)	17	18.1
	Oküler Tutulumu Olmayan (Grup III)	29	30.9
	Sağlıklı (Grup IV)	28	29.8

Grupların yaş ve cinsiyet açısından dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir. Grup I’in yaş ortalaması 46.6 ± 12.2 yıl, Grup II’nin 46.3 ± 11.1 yıl, Grup III’ün 40.6 ± 10.8 yıl iken Grup IV’ün (kontrol grubu) yaş ortalaması ise 43.7 ± 6.3 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bulunmadı ($p^* = < 0.001$).

Grup I’in %60’ı ($n=12$), Grup II’nin %41.2’si ($n=7$), Grup III’ün %72.4’ü ($n=21$) ve Grup IV’ün %60.7’si ($n=17$) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p^{**} > 0.05$).

Tablo 6. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı

		Grup I n=20	Grup II n=17	Grup III n=29	Grup IV n=28	p değeri
Yaş(yıl) (Ort+SD)		46.6±12.2	46.3±11.1	40.6±10.8	43.7±6.3	0.34*
Cinsiyet (n,%)	Kadın	12(60)	7(41.2)	21(72.4)	17(60.7)	0.23**
	Erkek	8(40)	10(58.8)	8(27.6)	11(39.3)	

*One Way ANOVA test |**Ki-Kare test |Grup I: Steroid alan,Grup II:Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan, Grup III:Oküler Tutulumu Olmayan, Grup IV:Sağlıklı (Kontrol Grubu)

Gruplarda yer alan olguların statik pupillometri parametrelerinin ölçüm değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Statik pupillometrik parametre değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Gruplara göre statik pupillometrik parametrelerin ortalamaları arasında fark durumu değerlendirmesi

	Grup I n=20 (Ort+SD)	Grup II n=17 (Ort+SD)	Grup III n=29 (Ort+SD)	Grup IV n=28 (Ort+SD)	p değeri
Sağ skotopik pupil çapı (mm)	6.51±0.63	6.29±0.98	6.79±0.79	6.82±0.75	0.14
Sağ mezopik pupil çapı (mm)	5.28±0.83	4.72±0.84	5.39±0.79	5.31±0.85	0.11
Düşük fotopik pupil çapı (mm)	4.13±0.54	3.77±0.72	4.13±0.69	4.10±0.84	0.23
Yüksek fotopik pupil çapı (mm)	3.33±0.43	3.16±0.45	3.23±0.38	3.39±0.82	0.32

One Way ANOVA test |Grup I: Steroid alan, Grup II: Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan, Grup III: Oküler Tutulumu Olmayan, Grup IV:Sağlıklı (Kontrol Grubu)

Gruplarda yer alan dinamik pupillometri parametrelerinin ölçüm değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Grup I'de sağ kontraksiyon amplitüdü 1.66 ± 0.37 mm, Grup II'de 1.60 ± 0.36 mm, Grup III'te 1.92 ± 0.35 mm iken Grup IV'te 2.05 ± 0.38 mm olarak ölçüldü. Bu sonuçlardan, gruplara göre sağ kontraksiyon amplitüdü ortalamaları arasında anlamlı fark bulundu ($p^* = < 0.001$). Sağ kontraksiyon amplitüdü ortalamalarında anlamlı farklılık ise; Grup I ile Grup IV arasında, Grup II ile Grup III arasında ve Grup II ile Grup IV arasındaydı (sırasıyla $p^{**} = 0.006$, $p^{**} = 0.027$, $p^{**} = 0.001$).

Grup I'de sağ pupil kontraksiyon hızı 5.63 ± 0.91 mm/s, Grup II'de 5.42 ± 1.03 mm/s, Grup III'te 6.32 ± 0.89 mm/s iken Grup IV'te ise 6.58 ± 0.84 mm/s olarak ölçüldü. Bu sonuçlardan, gruplara göre sağ pupil kontraksiyon hızı ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ($p^* = < 0.001$). Sağ pupil kontraksiyon hızı ortalamalarında anlamlı farklılık ise; Grup I ile Grup IV arasında, Grup II ile Grup III ve Grup IV arasında olarak bulundu (sırasıyla $p^{**} = 0.004$, $p^{**} = 0.012$, $p^{**} = 0.001$).

Grup I'de sağ pupil dilatasyon hızı 1.76 ± 0.36 mm/s, Grup II'de 1.59 ± 0.33 mm/s, Grup III'te 2.09 ± 0.38 mm/s iken Grup IV'te 2.05 ± 0.55 mm/s olarak bulundu. Bu sonuçlardan, gruplara göre sağ pupil dilatasyon hızı ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ($p^* = < 0.001$). Sağ pupil dilatasyon hızı ortalamalarında Grup I ile Grup III arasında, Grup II ile Grup III arasında ve Grup II ile Grup IV arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p^{**} = 0.03$, $p^{**} = 0.001$, $p^{**} = 0.006$).

Tablo 8. Gruplara göre dinamik pupillometrik parametrelerin ortalamaları arasında fark durumu değerlendirmesi

	Grup I n=20 (Ort+SD)	Grup II n=17 (Ort+SD)	Grup III n=29 (Ort+SD)	Grup IV n=28 (Ort+SD)		
Pupillometrik ölçümler					p değeri*	p değeri** 1vs2 1vs3 1vs4 2vs3 2vs4 3vs4
Sağ Başlangıç Pupil çapı (mm)	5.76±0.62	5.38±0.85	5.99±0.77	6.05±1.06	0.08	-
Sağ Pupil Kontraksiyon Amplitüdü (mm)	1.66±0.37	1.60±0.36	1.92±0.35	2.05±0.38	<0.001	0.96 0.08 0.006 0.002 0.001 0.79
Sağ Pupil Kontraksiyon Latansı (ms)	240.35±76.97	234.47±82.53	241.45±62.56	246.91±57.73	0.84	-
Sağ Pupil Kontraksiyon Süresi (ms)	598.85±138.56	618.88±144.66	626.17±99.64	605.12±109.65	0.88	-
Sağ Pupil Kontraksiyon Hızı (mm/s)	5.63±0.91	5.42±1.03	6.32±0.89	6.58±0.84	<0.001	0.91 0.06 0.004 0.012 0.001 0.84
Sağ Pupil Dilatasyon Latansı (ms)	839.2±112.65	853.35±122.69	867.62±79.67	849±80.12	0.73	-
Sağ Pupil Dilatasyon Süresi (ms)	1539.85±268.03	1569.35±191.56	1577.79±124.44	1594.53±145.11	0.86	-
Sağ Pupil Dilatasyon Hızı (mm/s)	1.76±0.36	1.59±0.33	2.09±0.38	2.05±0.55	<0.001	0.65 0.03 0.17 0.001 0.006 0.91

*One Way ANOVA test | **Tukey, |Grup I: Steroid alan, Grup II: Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan, Grup III: Oküler Tutulumu Olmayan, Grup IV: Sağlıklı (Kontrol Grubu)

Grup I’de sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçüm ortalaması 21.9 ± 2.98 mm, Grup II’de 19.12 ± 2.59 mm, Grup III’te 14.65 ± 3.22 mm iken Grup IV’te 15.13 ± 3.85 mm olarak saptandı. Bu sonuçlardan, gruplara göre sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçümü ortalamaları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p^* \leq 0.001$). Sağ göz Hertel ekzoftalmometre ortalamalarında anlamlı farklılık ise; Grup I ile Grup III ve Grup IV arasında, Grup II ile Grup III ve Grup IV arasında bulundu (sırasıyla $p^{**}=0.001$, $p^{**}=0.001$, $p^{**}=0.001$ ve $p^{**}=0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplarda yer alan olguların Hertel ekzoftalmometre ölçüm ortalamaları

	Grup I n=20 (Ort+SD)	Grup II n=17 (Ort+SD)	Grup III n=29 (Ort+SD)	Grup IV n=28 (Ort+SD)		
					p değeri*	p değeri**
						1vs2 1vs3 1vs4
						2vs3 2vs4 3vs4
Hertel Ölçümü (mm) (Sağ göz)	21.9±2.98	19.12±2.59	14.65±3.22	15.13±3.85	<0.001	0.06 0.001 0.001 0.001 0.001 0.87

*One Way ANOVA test | **Tukey, |Grup I: Steroid alan, Grup II: Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan, Grup III: Oküler Tutulumu Olmayan, Grup IV: Sağlıklı (Kontrol Grubu)

Grupların retina sinir lifi kalınlığı ölçümleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Gruplarda yer alan olguların sağ gözlerinden elde edilen RNFL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p^* > 0.05$).

Tablo 10. Gruplarda yer alan olgularda RNFL ölçüm ortalamaları

	Grup I n=20 (Ort+SD)	Grup II n=17 (Ort+SD)	Grup III n=29 (Ort+SD)	Grup IV n=28 (Ort+SD)	p değeri
RNFL(μm) (Sağ göz)	99.8±12.03	105.29±8.83	104.86±8.21	105.38±8.71	0.25

One Way ANOVA test, |Grup I: Steroid alan, Grup II: Steroid Almayan ve Oküler Tutulumu Olan, Grup III: Oküler Tutulumu Olmayan, Grup IV: Sağlıklı (Kontrol Grubu)

Gruplarda yer alan olguların yaşları ile statik pupillometrik parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 11’de gösterilmiştir. Yaş ile Sağ skotopik pupil çapı arasında negatif yönlü 0.47 korelasyon katsayılı, sağ mezopik pupil çapı arasında negatif yönlü 0.38 korelasyon katsayılı, düşük fotopik pupil çapı arasında negatif yönlü 0.36 korelasyon katsayılı, yüksek fotopik pupil çapı arasında da negatif yönlü 0.35 korelasyon katsayılı anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Yaş arttıkça statik pupillometrik parametre ölçümlerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Tablo 11. Gruplarda yer alan olguların yaşları ile statik pupillometrik parametreler arası ilişkinin değerlendirilmesi

Pupillometrik Parametreler	Yaş (yıl)	
	r	p
Skotopik pupil çapı (mm)	-0.47	<0.001
Mezopik pupil çapı (mm)	-0.38	<0.001
Düşük fotopik pupil çapı (mm)	-0.36	0.001
Yüksek fotopikpupil çapı (mm)	-0.35	0.001

Pearson korelasyon testi, r: korelasyon katsayısı

Gruplarda yer alan olguların yaşları ile dinamik pupillometrik parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 12’de gösterilmiştir. Yaş ile sağ başlangıç pupil çapı ölçümü arasında negatif yönlü 0.47 korelasyon katsayılı, sağ pupil kontraksiyon amplitüdü arasında negatif yönlü 0.40 korelasyon katsayılı, sağ pupil kontraksiyon hızı arasında negatif yönlü 0.40 korelasyon katsayılı, sağ pupil dilatasyon hızı arasında da negatif yönlü 0.26 korelasyon katsayılı anlamlı ilişki var idi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$). Yaş arttıkça dinamik pupillometrik parametre değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Tablo 12. Gruplarda yer alan olguların yaşları ile dinamik pupillometrik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Pupillometrik Parametreler	Yaş (yıl)	
	r	p
Sağ Başlangıç Pupil çapı (mm)	-0.47	<0.001
Sağ Pupil Kontraksiyon Amplitüdü (mm)	-0.40	<0.001
Sağ Pupil Kontraksiyon Latansı (ms)	-0.07	0.85
Sağ Pupil Kontraksiyon Süresi (ms)	-0.02	0.75
Sağ Pupil Kontraksiyon Hızı (mm/s)	-0.40	<0.001
Sağ Pupil Dilatasyon Latansı (ms)	-0.11	0.59
Sağ Pupil Dilatasyon Süresi (ms)	-0.16	0.11
Sağ Pupil Dilatasyon Hızı (mm/s)	-0.26	0.009

Pearson korelasyon testi r: korelasyon katsayısı

Statik pupillometrik parametreler ile sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçüm ortalamaları arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 13). Sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçümü ile statik pupillometrik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile statik pupillometrik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Pupillometrik Parametreler	Hertel Ölçümü (mm) (sağ göz)	
	r	p
Skotopik pupil çapı (mm)	-0.15	0.21
Mezopik pupil çapı (mm)	-0.09	0.59
Düşük fotopik pupil çapı (mm)	-0.11	0.31
Yüksek fotopik pupil çapı (mm)	-0.14	0.24

Pearson korelasyon testi r: korelasyon katsayısı

Dinamik pupillometrik parametreler ile sağ göz hertel ekzoftalmometre ölçüm ortalamaları arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 14). Sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçümü ile Sağ pupil kontraksiyon amplitüdü ölçümü arasında negatif yönlü 0.29 korelasyon katsayılı, sağ pupil kontraksiyon hızı arasında negatif yönlü 0.26 korelasyon katsayılı, sağ pupil dilatasyon hızı arasında da negatif yönlü 0.27 korelasyon katsayılı anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.02$, $p=0.02$). Sağ göz Hertel ekzoftalmometre ölçüm değeri arttıkça dinamik pupillometrik parametrelerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Tablo 14. Hertel ekzoftalmometre ölçümleri ile dinamik pupillometrik parametreler arası ilişkinin değerlendirilmesi

Dinamik Pupillometrik Parametreler	Hertel Ölçümü (mm) (sağ göz)	
	r	p
Sağ Başlangıç Pupil çapı (mm)	-0.09	0.38
Sağ Pupil Kontraksiyon Amplitüdü (mm)	-0.29	0.01
Sağ Pupil Kontraksiyon Latansı (ms)	-0.10	0.23
Sağ Pupil Kontraksiyon Süresi (ms)	-0.06	0.69
Sağ Pupil Kontraksiyon Hızı (mm/s)	-0.29	0.02
Sağ Pupil Dilatasyon Latansı (ms)	-0.16	0.19
Sağ Pupil Dilatasyon Süresi (ms)	0.008	0.91
Sağ Pupil Dilatasyon Hızı (mm/s)	-0.22	0.02

Pearson korelasyon testi r: korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Graves oftalmopatisi, GH'nin en sık görülen ekstratiroidal bulgusudur. GO'da görmeyi tehdit eden önemli komplikasyonlardan biri optik nöropatidir. Optik sinir fonksiyonlarının incelenmesinde ışık refleksleri büyük önem taşımaktadır. Ayrıca GH'de sempatik deşarjın pupiller fonksiyonları etkileyebileceği de rapor edilmiştir. Klinisyen gözlemine dayalı oftalmolojik muayenelerde pupilla fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler fark edilemeyebilir. Pupiller yanıtların değerlendirilmesi, hastalığın seyrini izlemek ve tedavi yanıtını değerlendirmek açısından önemlidir. Pupilometri, non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak klinik pratiğe önemli katkılar sağlamaktadır. Yeni nesil otomatik pupilometreler ile daha objektif ve nicel veriler elde edilebilmektedir. Literatürde GH'de pupillometri ölçümlerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmuş, bu çalışmalarda GO hastalarında pupiller yanıtların bozulduğu ve pupillerin reaktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak GH hastalarında GO ve oküler tutulum nedeniyle verilen steroid tedavisinin pupillometri parametrelerine etkisi araştırıldı. Çalışmada GO'da hastaları ile sağlıklı bireyler arasında statik pupiller parametreler arasında fark saptanmadı. Bununla birlikte steroid tedavisi almayan GO hastalarının sağlıklı bireylere göre daha düşük dinamik pupiller parametrelere sahip olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada yaş ile statik pupillometri parametreleri arasında (skotopik pupil çapı, mezopik pupil çapı, düşük fotopik pupil çapı ve yüksek fotopik pupil çapı) negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Tekin ve arkadaşlarının 155 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada olguların yaşı ile tüm statik pupillometri parametreleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir (111). Pupil boyutu ile yaş arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (112, 1113). Yaşın etkisinin özellikle skotopik koşullardaki pupil çapında daha belirgin olduğu gösterilmiştir (114). Yaşlanmaya bağlı sempatik sinir sisteminin aktivitesi azalırken, parasempatik sinir sistemi aktivitesi nispeten korunmaktadır. Bu durum, pupillayı genişleten sempatik sinirlerin etkinliğinin azalmasına ve daraltan parasempatik sinirlerin etkisinin görece artmasına yol açar. Skotopik koşullarda, pupil genişlemesi için sempatik sinirlerin daha aktif olması gerektiğinden, yaşla birlikte bu genişleme kapasitesi azalır. Ayrıca yaşla birlikte kas tonusu kaybı ve iris yapısındaki değişiklikler nedeniyle skotopik koşullarda yaşa bağlı pupil çapında daha fazla

azalmaya neden olmaktadır (114). Rickmann ve arkadaşları 245 sağlıklı birey üzerinde yaptığı bir araştırmada skotopik ve mezopik ortamda pupil boyutunda yaşa bağlı azalmanın fotopik ortama göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (115). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde yaş ile pupil çapındaki azalmanın skotopik koşullarda daha belirgin olduğu saptandı. Yaşa bağlı pupil boyutunda azalmanın en az olduğu ortamın fotopik koşullar olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada yaş ile dinamik pupillometri parametreleri yanıtları arasındaki ilişki incelendiğinde; başlangıç pupil çapı, pupil kontraksiyon amplitüdü, PK hızı ve PD hızı arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi. PK latansı, PK süresi, dilatasyon latansı ve PD süresi ile yaş arasında korelasyon saptanmadı. Bitsios ve arkadaşlarının 12 genç ve 14 yaşlı olguyu infrared pupillometre ile karşılaştırdığı çalışmada genç ve yaşlı bireylerde pupiller reflekslerin değişimlerini araştırmış ve yaşlı bireylerde pupilla çapının küçüldüğünü, karanlık refleks amplitüdü ve dilatasyon hızının azaldığını, ışık refleksi amplitüdü ve maksimum konstrikسیون hızının da düştüğünü bulmuşlardır. Ayrıca yaşlı bireylerde sempatik aktivitenin azaldığı belirtilmiştir. Sonuç olarak yaşlanma ile birlikte pupilla çapının küçüldüğü ve reflekslerin zayıfladığını, bu durumun sempatik yetersizliğe bağlı olduğu belirtilmiştir (116). Straub ve arkadaşları, kızılötesi pupillometri yöntemiyle 14-75 yaş arası 103 sağlıklı bireyde pupiller refleks parametrelerini incelemiş ve başlangıç pupil çapı, kontraksiyon hızı, kontraksiyon latansı ve dilatasyon hızının önemli ölçüde yaşla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yaşa bağlı parametrelerin detaylı bir şekilde analiz edilmesi, yaş grupları arasındaki farklılıkların belirlenmesi sağlanmıştır. Yaşla bağımsız parametreler ise yaş eşleşmesi olmayan çalışmalarda kullanılabilir olarak belirtilmiştir (117). Fotiou ve arkadaşlarının video pupillometri yardımıyla 100 sağlıklı birey üzerinde dinamik pupil yanıtlarını değerlendirdikleri çalışmada; PK latansı ve dilatasyon latansının yaştan etkilenmediğini, başlangıç pupil çapı, PK hızı ve kontraksiyon amplitüdünün ileri yaş grubunda önemli ölçüde azalmış olduğunu bildirmişlerdir (118).

Çalışmada hastaların %60.6'sı kadın, %39.4'ü erkekti. Çalışma grupları cinsiyet açısından normal dağılmakta idi. Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların %44.5'inin erkek, %55.5'inin kadın olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarında cinsiyet ile statik ve dinamik pupillometri ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (112). Bununla birlikte erkeklerin başlangıç pupil çapının daha büyük olduğunu gösteren çalışma bildirilmiştir (119). Demirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada statik pupillometri parametrelerinde cinsiyet açısından fark saptanmazken, dinamik pupillometri

parametrelerinden başlangıç pupil çapı, PK süresi, dilatasyon latansı ve PD süresinde cinsiyet açısından fark olduğu tespit edilmiştir (120). Çalışmamızdaki grupların cinsiyet açısından randomize dağılması nedeniyle, araştırmamızda cinsiyetin karıştırıcı faktör olmadığı düşünüldü.

Bu çalışmada GH bulunan olgular oküler tutulumu olmayan (Grup III), oküler tutulumu bulunup steroid almayan (Grup II) ve oküler tutulum nedeniyle steroid tedavisi alan (Grup I) olmak üzere 3 gruba ayrılarak sağlıklı kontrol grubu (Grup IV) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada olgu grupları ve kontrol grubu arasında statik pupillometri parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte oküler tutulumu olan grupların (Grup I ve II) PK amplitüdü Grup IV'ten düşüktü (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.002$). Grup II'nin PK amplitüdü de Grup III'ten daha düşüktü ($p=0.002$). Grup I ve Grup II'nin PK hızı Grup IV'ten düşüktü (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.001$). Grup II'nin PK hızı Grup III'ten daha düşüktü ($p=0.012$) PD hızı açısından karşılaştırıldığında; Grup II'de, Grup III ve sağlıklı Gruplara göre daha düşük değerler ölçüldü ($p=0.001$, $p=0.006$). Grup I'in PD hızı Grup III'e göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0.03$). Bunlarla birlikte Grup III ile Grup IV arasında hem statik hem de dinamik parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$). Bu sonuçlar ışığında oftalmopatinin olmadığı durumlarda izole GH varlığının pupillometre parametrelerini etkilemediği öngörülebilir. Bununla birlikte GO'da pupillometre parametreleri anlamlı şekilde bozulmuştur. GO'da pupiller disfonksiyondan inflamatuvar süreçler sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyona sekonder otonom sinir sistemi disfonksiyonu, artan orbita basıncı, orbital volüm artışı gibi nedenlere bağlı olarak GO hastalarında pupillometrik parametrelerin bozulduğunu düşünmekteyiz. Çalışmada GO hastalarına uygulanan steroid tedavisi ile pupillometrik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Steroid tedavisinin inflamasyonu azaltsa da pupiller yanıtları etkilemediği düşünüldü. Bununla birlikte gruplarda araştırılan olgu sayımız kısıtlıydı ve steroid tedavisi alan grubun tedavi öncesi pupillometri ölçümleri yapılmamıştı. Bu nedenle steroid tedavisinin pupillometrik parametrelere etkisinin araştırılmasında yeterli olgu sayısı sağlanarak, tedavi öncesi ve tedavi sonrası pupillometri ölçümlerinin karşılaştırılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Serbest ve arkadaşları 20 GO'lu hipertiroidi hastası (Grup 1), 20 GO'lu ötiroid hastası (Grup 2) ve 40 sağlıklı kontrol grubunda (Grup 3) statik ve dinamik pupillometri parametrelerini incelemişlerdir. Çalışmalarında dinamik pupil ölçümlerinde pupilla kontraksiyon latansı değeri Grup 1 ve 2'de Grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek, pupilla

dilatasyon hızı ise anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlardır. Statik pupil ölçümlerinde Grup 1 ve 2 ile Grup 3 arasında skotopik, mezopik ve düşük fotopik pupil çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptamışlardır. Sonuç olarak hipertiroid ve ötiroid GO hastalarında skotopik, mezopik ve düşük fotopik pupil çapları, pupil kontraksiyon latansı ve pupil dilatasyon hızı değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğunu göstermişlerdir (8). Higashi ve arkadaşları 1982 yılında elektronik videopupillografi kullanarak GH ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada; PK amplitüdü, PK hızı ve PD hızlarının GH grubunda önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır (121). Bununla birlikte Noh ve arkadaşları GH'de intraoküler kaslarının sempatik aşırı aktivitesini değerlendirdiği çalışmada 12 GH ve 12 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalışma yapmışlardır. Hastaların pupil boyutu ve akomodatif fonksiyonların kızılötesi optometre ve pupillometre yardımıyla değerlendirildiği çalışmada pupillometrik parametrelerde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte GH grubunda akomodatif yanıtların kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmadaki 5 hasta ötiroid hale geldikten 3 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde hastalardaki akomodatif yanıtların da düzeldiği saptanmıştır (122). Serbest ve Higashi'nin çalışmalarının aksine, Noh ve arkadaşlarının çalışmasında pupillometrik parametreler arasında anlamlı fark olmaması çalışmadaki olgu sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabilir.

Hreidarsson ve arkadaşları ise belirgin tirotoksikozlu 5 hasta ve uzun süreli şiddetli primer miksödemli 2 hastasında tedavi öncesinde ve sonrasında pupilla ölçümleri yapmışlardır. Sonuç olarak tedavi ile pupilla ölçümlerinin korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (123).

Biçer ve arkadaşları 55 ötiroid GH ve 55 sağlıklı kontrol grubu bireyde otomatik pupilometri ile statik (skotopik, mezopik, fotopik) ve dinamik pupillometri ölçümleri yapmışlardır. İki grup arasında tüm statik ve dinamik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı bildirmişlerdir. Araştırma sonucunda ötiroid hormon seviyelerine sahip hastaların pupilla parametrelerinin etkilenmediği sonucuna varılmıştır (124).

Bu çalışmada grupların RNFL ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte Grup I'in hertel ekzoftalmometre ölçüm değeri Grup III ve sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.001$). Grup II'nin hertelekzoftalmometre ölçüm değeri Grup III ve sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.001$, $p=0.001$). Oküler tutulumu olan iki grup arasında steroid tedavisi ile hertel ekzoftalmometre ölçüm değeri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup III

ile sağlıklı Grup arasında da hertel ekzoftalmometre ölçümü değeri açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Yu ve arkadaşlarının 20 aktif GO, 33 inaktif GO ve 29 sağlıklı kontrol grubunda optik koherens tomografi ile retina ve koroid varyasyonlarını araştırdığı çalışmada aktif GO hastalarının RNFL ortalamalarının diğer iki gruba göre daha kalın olduğu saptanmıştır (125). Meirovitch ve arkadaşları 21 GO hastası ve 41 sağlıklı bireyde OCT ile yaptığı çalışmada; GO hastalarında RSLT kalınlaşması ve iç makulada incelmeye olduğunu bildirmişlerdir. Ortalama RSLT kalınlığının da hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu tespit edilmiştir (126).

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar da mevcuttur. Gruplarda incelenen olgu sayısının nispeten az olması bir kısıtlılık olarak gösterilebilir. Çalışmanın retrospektif bir tasarıma sahip olması, veri toplama sürecinde standardizasyon eksikliklerine yol açabilmektedir. Bu durum, elde edilen bulguların gücünü sınırlandırmakta ve bulguların yorumu açısından dikkat edilmesi gereken bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma kapsamına dahil edilen sağlıklı kontrol grubunun seçimi sırasında katılımcıların sigara kullanımı, genetik yatkınlık gibi çevresel ve sistemik faktörlerden etkilenmiş olabileceği de dikkate alınması gereken bir durumdur. Bu nedenden dolayı Graves hastalığındaki olgu gruplarının statik ve dinamik pupillometrinin incelenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında GO bulunan olgularla sağlıklı bireyler arasında statik pupillometri parametreleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterildi. Bununla birlikte belirli dinamik pupillometri parametreleri açısından gruplar arasında fark saptandı. Oküler tutulumu olan grupların (steroid tedavisi alan ve almayan) PK amplitüdü ve PK hızı sağlıklı gruptan düşüktü. Bunlarla birlikte oküler tutulumu bulunmayan grupla, sağlıklı kontrol grubu arasında hem statik hem de dinamik parametreler açısından anlamlı fark olmadığı gösterildi. Yaş ile statik pupillometri parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Yaş ile dinamik pupillometri parametreleri yanıtları arasındaki ilişki incelendiğinde; başlangıç pupil çapı, pupil kontraksiyon amplitüdü, PK hızı ve PD hızı arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında sunulan çalışmada; Graves oftalmopatinin statik pupillometri parametrelerini etkilemediği, bununla birlikte belirli dinamik pupillometri parametrelerinde olumsuz etkiye neden olduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(6):599-607.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(1):3-4.
3. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93(4):363-74.
4. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):52.
5. Rotondi M, Virili C, Pinto S, Coperchini F, Croce L, Brusca N, et al. The clinical phenotype of Graves' disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases. *J Endocrinol Invest* 2020;43(2):157-62.
6. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American thyroid association and the European thyroid association. *Eur Thyroid J* 2022;11(6):6-21.
7. Zafar SF, Suarez JJ. Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal. *J Crit Care* 2014;29(4):599-603.
8. Serbest Ceylanoglu K, Sen EM, Sekeroglu MA. Static and dynamic pupillary features in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Optom* 2023;106(5):551-5.
9. Şimşek M, Koçer AM, Şen E, Elgin U. Primer açık açılı glokom hastalarında otomatik pupillometri ile ölçülen pupilla karakteristikleri: randomize klinik çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology* 2021;30(4).
10. Lang G. Göz hastalıkları el kitabı. Palme Yayıncılık, Ankara. 1991:423-5.
11. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):301-16.
12. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2019;94(6):1048-64.
13. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375(16):1552-65.

14. Heward JM, Allahabadia A, Daykin J, Carr-Smith J, Daly A, Armitage M, et al. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3394-7.
15. Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3182-6.
16. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007;17(10):949-61.
17. Mayans S, Lackovic K, Nyholm C, Lindgren P, Ruikka K, Eliasson M, et al. CT60 genotype does not affect CTLA-4 isoform expression despite association to T1D and AITD in northern Sweden. *BMC Med Genet* 2007;8:3.
18. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
19. Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor blocking antibodies. *Horm Metab Res* 2018;50(12):853-62.
20. DeGroot LJ. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDText.com, Inc; 2000.
21. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358(24):2594-605.
22. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(12):2514-25.
23. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1995;18(11):857-61.
24. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3671-7.

25. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
26. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
27. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, et al. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113(4):500-507.
28. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
29. Hayles AB, Kennedy RL, Beahrs OH, Wollner LB. Exophthalmic goiter in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19(1):138-51.
30. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):273-9.
31. Gough SC. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(2):255-66.
32. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129(8):632-5.
33. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2015;38(3):283-94.
34. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *Jama* 1993;269(4):479-82.
35. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a european questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005;153(4):515-21.
36. Szucs-Farkas Z, Toth J, Kollar J, Galuska L, Burman KD, Boda J, et al. Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. *Thyroid* 2005;15(2):146-51.

37. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(4):477-81.
38. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24(6):802-35.
39. Kumar S, Leontovich A, Coenen MJ, Bahn RS. Gene expression profiling of orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy: a potential role for secreted frizzled-related protein-1 in orbital adipogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4730-5.
40. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5(1):9-26.
41. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1443-9.
42. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360(10):994-1001.
43. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(2):87-93.
44. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy—Current understanding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(2):501-3.
45. 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.
46. Wang Y, Tooley AA, Mehta VJ, Garrity JA, Harrison AR, Mettu P. Thyroid orbitopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2018;58(2):137-79.
47. Mengeş D. Graves tanılı hastalarda oftalmopati ve klinik aktivitede IGG4 düzeyi. *T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi* 2024;16-19.
48. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid* 2008;18(12):1297-301.

49. Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 1984;98(4):438-42.
50. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2017;100(1):20-5.
51. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 1989;21(2):73-82.
52. El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J* 2004;34(8):482-91.
53. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current knowledge on Graves' orbitopathy. *J Clin Med* 2020;10.
54. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *American Journal of Ophthalmology* 1996;121(3):284-90.
55. McClellan KA. Vision-threatening thyroid orbital disease--the clinical features. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18(3):247-50.
56. Greenfield DS. Glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure. *J Glaucoma* 2000;9(2):190-4.
57. Şimşek T, Acaroğlu G, Çıtırık M, Elgin U, Çankaya AB, Kabataş N. Tiroid orbitopatiye ikincil glokomun görülme sıklığı ve risk faktörleri. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2009;387-92.
58. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1969;29(7):982-4.
59. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73(8):639-44.
60. Feldon S. Classification of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1993;3(2):171-.
61. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(1):9-14.
62. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-85.

63. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990;177(3):675-82.
64. Chaganti S, Mundy K, DeLisi MP, Nelson KM, Harrigan RL, Galloway RL, et al. Assessment of orbital computed tomography (CT) imaging biomarkers in patients with thyroid eye disease. *J Digit Imaging* 2019;32(6):987-94.
65. Markl A, Hilbertz T, Mann K. Graves' ophthalmopathy: standardized evaluation of computed tomography examinations; magnetic resonance imaging. *Graves' Ophthalmopathy*. 20: Karger Publishers 1989;38-50.
66. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly* 2009;139(43-44):618-23.
67. Gonçalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(11):1327-34.
68. Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(2):143-50.
69. Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(4):385-92.
70. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87(6):773-6.
71. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(3):521-36.
72. Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena). *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):594-601.
73. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364(20):1920-31.
74. Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clin Ophthalmol* 2009;3:543-51.

75. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):283-303.
76. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):325-37.
77. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: *Graves' orbitopathy*. Karger Publishers 2017:140-176.
78. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5234-40.
79. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4454-63.
80. Owecki M, Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 2006;28(2):73-5.
81. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987;27(1):33-42.
82. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1380-6.
83. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):261-70.
84. Gupta OP, Boynton JR, Sabini P, Markowitch W, Jr., Quatela VC. Proptosis after retrobulbar corticosteroid injections. *Ophthalmology*. 2003;110(2):443-7.
85. Huebert I, Heinicke N, Kook D, Boost KA, Miller CV, Mayer WJ, et al. Dual platelet inhibition in cases of severe retrobulbar hemorrhage following retrobulbar and peribulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(10):2092-101.
86. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management

of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 2005;11(5):322-30.

87. Montero Luis A, Hernanz de Lucas R, Hervás Morón A, Fernández Lizarbe E, Sancho García S, Vallejo Ocaña C, et al. Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clin Transl Oncol* 2008;10(6):334-46.

88. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(2):149-52.

89. Gerling J, Kommerell G, Henne K, Laubenberger J, Schulte-Mönting J, Fells P. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):182-9.

90. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004;111(8):1557-62.

91. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321(20):1353-9.

92. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, Kauh CY, Gupta S, Smith TJ, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1635-40.

93. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):33-40.

94. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 2005;19(12):1286-9.

95. Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(4):328-36.

96. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-g67.

97. Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R, Prummel MF, Wiersinga WM. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006;113(5):874-8.
98. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj* 2003;168(5):575-85.
99. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14(6):747-93.
100. Cortes MX, Siaron KB, Nadim HT, Ahmed KM, Romito JW. Neurological pupil index as an indicator of irreversible cerebral edema: a case series. *J Neurosci Nurs* 2021;53(3):145-8.
101. Tekin, K, Kiziltoprak, H, Yel, S, İnanç M, Koç M. Diyabetik çocuklarda statik ve dinamik pupillar parametrelerin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2019;28(2):71-76.
102. Özmen C. Tip II diabetes mellituslu hastalarda pupillometri yöntemi ile otonom nöropati saptanması: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi 2006:30-37.
103. Marques JH, Malheiro L, Malheiro J, Oliveira L, Menéres MJ, Beirão JM. Pupillometry: an objective test to assess endocular hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Ophthalmol* 2022;32(1):637-42.
104. Bertinotti L, Pietrini U, Del Rosso A, Casale R, Colangelo N, Zoppi M, et al. The use of pupillometry in joint and connective tissue diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:446-55.
105. El Haj M, Moustafa AA. Alzheimer's disease in the pupil: Pupillometry as a biomarker of cognitive processing in Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease: Understanding biomarkers, big data, and therapy*. San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press 2022. p. 77-85.
106. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102(2):217-29.
107. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):586-96.
108. Castillo MM, Mowatt G, Lois N, Elders A, Fraser C, Amoaku W, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye (Lond)* 2014;28(12):1399-406.

109. Aydın A, Bilge AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glokom-Katarakt* 2007;2(2): 77-82
110. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2010;15(5):625-32.
111. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. *Clin Exp Optom* 2018;101(5):659-65.
112. Hashemi H, Yazdani K, Khabazkhoob M, Mehravaran S, Mohammad K, Fotouhi A. Distribution of photopic pupil diameter in the Tehran eye study. *Curr Eye Res* 2009;34(5):378-85.
113. Hsieh YT, Hu FR. The correlation of pupil size measured by Colvard pupillometer and Orbscan II. *J Refract Surg* 2007;23(8):789-95.
114. Schröder S, Chashchina E, Janunts E, Cayless A, Langenbucher A. Reproducibility and normal values of static pupil diameters. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(2):150-6.
115. Rickmann A, Waizel M, Kazerounian S, Szurman P, Wilhelm H, Boden K, T. Digital pupillometry in normal subjects. *Neuro-Ophthalmology* 2017;41(1): 12-18.
116. Bitsios P, Prettyman R, Szabadi E. Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Ageing* 1996;25(6):432-8.
117. Straub RH, Thies U, Kerp L. The pupillary light reflex. 1. Age-dependent and age-independent parameters in normal subjects. *Ophthalmologica* 1992;204(3):134-42.
118. Fotiou DF, Brozou CG, Tsiptsios DJ, Fotiou A, Kabitsi A, Nakou M, et al. Effect of age on pupillary light reflex: evaluation of pupil mobility for clinical practice and research. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(1):11-22.
119. Bertrand AL, Garcia JBS, Viera EB, Santos AM, Bertrand RH. Pupillometry: the influence of gender and anxiety on the pain response. *Pain Physician* 2013;16(3):E257.
120. Demirci SF. Statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin yaş, aksiyel uzunluk ve refraktif değer ile ilişkilerinin incelenmesi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi* 2022;16-20
121. Higashi JT, Ishikawa S, Mukuno K, Watanabe A. Pupillary analyses in Graves' disease. *Jpn J Ophthalmol* 1982;26:213-23.
122. Noh JY, Nakamura Y, Ito K, Inoue Y, Abe Y, Hamada N. Sympathetic overactivity of intraocular muscles evaluated by accommodation in patients with hyperthyroidism. *Thyroid* 1996;6:289-93.

123. Hreidarsson A, Laurberg P. Evaluation of pupillary function in thyroid disease. *Acta Ophthalmologica* 1982;60(4):641-6.
124. Biçer GY, Önder ÇE, Zor KR. Pupillary response changes in Graves' disease. *Cukurova Medical Journal* 2022;48(2):361-8.
125. 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):1-5
126. Blum Meirovitch S, Leibovitch I, Kesler A, Varssano D, Rosenblatt A, Neudorfer M. Retina and nerve fiber layer thickness in eyes with thyroid-associated ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J* 2017;19(5):277-81.