

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD OFTALMOPATİSİ OLAN HASTALARIN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE ÇEKİLEN RETİNA SİNİR LİFİ,
MAKÜLA VE OPTİK DİSK FİMLERİNİN KONTROL
GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. OSMAN SAYIN
UZMANLIK TEZİ

SAMSUN, 2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD OFTALMOPATİSİ OLAN HASTALARIN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE ÇEKİLEN RETİNA SİNİR LİFİ,
MAKÜLA VE OPTİK DİSK FİMLERİNİN KONTROL
GRUBUYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. OSMAN SAYIN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURŞEN ARITÜRK

SAMSUN, 2014

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan aileme, beraber yürümeye söz verdiğim mutluluk kaynağı eşim ve dünyalar tatlısı kızıma,

Eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ' ye, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ' ye, Doç.Dr. İnci GÜNGÖR' e, Yrd. Doç.Dr. Ertuğrul CAN' a, Yrd.Doç.Dr. Adem GÜL' e, Yrd.Doç.Dr. Özlem EŐKI YÜCEL'e, Öğr.Grv.Dr. Leyla NİYAZ'a ve emekli olan ya da kliniğimizden ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. İhsan ÖGE' ye, Prof.Dr. Dilek ERKAN' a, Doç.Dr.Ümit BEDEN' e, Doç.Dr. Barış SÖNMEZ' e,

Aynı yolda yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu sırasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Nurşen ARITÜRK' e şükran duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Saygılarımla...
Dr. Osman SAYIN
Samsun, 2014

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid ilişkili oftalmopati	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Patofizyoloji	3
2.1.3 Klinik Bulgular, Hastalığın Seyri, Aktivitesi ve Ciddiyeti	6
2.1.4 Klinik Aktivite Skoru	8
2.1.5 Tanıda Görüntüleme Yöntemleri	11
2.1.6 Tedavi	11
2.2. Optik sinir başı yapısı	15
2.2.1 Retina Sinir Lifi Tabakası	16
2.2.2 Optik Sinir Akson Fizyolojisi	16
2.2.3 Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları	17
2.3 Optik Koherens Tomografi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Optik Koherens Tomografi İle Filmlerin Çekilmesi	21
3.2 Sonuçların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

TİO: Tiroid İlişkili Oftalmopati

GH: Graves Hastalığı

EUGOGO: “European Group on Graves Ophthalmopathy” çalışma grubu

OKT:Optik Koherens Tomografi

GO: Graves Oftalmopati

MR: Manyetik Rezonans

BT: Bilgisayarlı Tomografi

GAG: Glikozaminoglikan

KAS: Klinik Aktivite Skoru

DON: Distiroid Optik Nöropati

RSLK: Retina Sinir Lifi Kalınlığı

GİB: Göz İçi Basıncı

TABLolar	SAYFA
Tablo.1- NOSPECS sınıflaması	9
Tablo.2- Klinik Aktivite Skoru Kriterleri	10
Tablo.3- EUGOGO Çalışma Grubunun GO Hastalık Ciddiyeti Sınıflandırması	10
Tablo.4- Tiroid oftalmopati demografik ve oküler özellikleri	23
Tablo.5- Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol göz OKT parametre sonuçları	24
Tablo.6- Sağ ve sol göz değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	25
Tablo.7- Hasta ve kontrol grubunun OKT parametrelerinin karşılaştırılması	27
Tablo.8- Propitoz derecelerine göre yapılan grupta hasta ve kontrol grubunun RSLK, makula ve disk parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo.9- Hertel ekzoftalmometre değerlerine göre grupların OKT parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	31

ÖZET

AMAC: Tiroid ilişkili oftalmopatisi (TİO) olan hastalarda göz içi basınç değişiklikleri ve optik koherens tomografi (OKT) ile çekilen retina sinir lifi, maküla ve optik disk filmlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Oküloplastik Birimi'ne üniversitemiz Dahiliye Endokrinoloji Bölümü tarafından tiroid patolojisi tanısı konularak göz tutulumu için gönderilen ve TİO'si olan 66 hastanın 132 gözü ve tamamen sağlıklı 36 bireyin 72 gözü alındı. Çalışmaya alınan tüm gözlerin en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, renkli görme, biyomikroskopik ön segment muayenesi, "Goldmann Aplanasyon Tonometresi" ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, dilate fundus muayenesini içeren detaylı oftalmoskopik muayenesi yapıldı. Hertel ekzoftalmometre ile propitoz derecesi belirlendi. OKT ile optik disk, peripapiller retina sinir lifi ve maküla filmleri çekildi. Tüm değerler hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Tiroid hastalığı tanısı koyulmasından oftalmopati görülen zamana kadar geçen süre, NOSPECS ve klinik aktivite skoru ile değerler arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan tüm gözlerde görme keskinliği snellen eşeli ile 10/10 (logMAR=0) olup renkli görme, ön ve arka segment muayene bulguları doğal idi. TİO ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). TİO ve kontrol grubunda GİB ortalamaları sırasıyla 14.3 ± 2.7 mmHg, 12.9 ± 1.9 mmHg, propitoz değerleri ise sırasıyla 19.1 ± 3.0 mm, 15.2 ± 1.2 mm olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). TİO ve kontrol grubunun ortalama retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) sırasıyla ortalama 98.3 ± 29.4 µm, 101.7 ± 30.4 µm olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p>0.05$), ortalama maküla kalınlığı sırasıyla ortalama 239.3 ± 29.8 µm, 246.6 ± 31.8 µm olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$). TİO ve kontrol grubunda ortalama RSLK ve ortalama maküla kalınlık değerleri açısından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tüm gözler değerlendirildiğinde TİO grubunda kontrol grubuna göre alt RSLK ve tüm maküla değerlerinde incelleme, disk alanında ve C/D alan oranında ise artış olduğu saptandı ($p<0.05$). Tiroid hastalığı tanısı

koyulmasından oftalmopati görülen zamana kadar geçen ortalama süre, NOSPECS ve klinik aktivite skoru ile değerler arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.

SONUÇ: TİO olan hastalarda GİB, disk alanı ve C/D alan oranında artış saptanırken maküla ve peripapiller RSLK değerlerinde azalma görülmektedir. NOSPECS, klinik aktivite skoru ve oftalmopati gelişene kadar geçen süre değerleri etkilememektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Tiroid ilişkili oftalmopati, retina sinir lifi kalınlığı, optik disk, maküler kalınlık, optik koherens tomografi

ABSTRACT

PURPOSE: Comparison of intraocular pressure changes and retinal nerve fiber, macula and optic disc films taken by optic coherence tomography (OCT) between patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) and control group.

MATERIAL AND METHOD: 132 eyes of 66 patients who were sent to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Oculoplastics Unit for ocular involvement from Internal Medicine Endocrinology Department with a diagnosis of thyroid pathology and 72 eyes of 36 healthy controls were included in the study. All the eyes included in the study received detailed ophthalmoscopic examination which included best-corrected visual acuity, color vision, biomicroscopic anterior segment examination, intraocular pressure (IOP) measurement with “Goldmann Applanation Tonometry” and dilated fundus examination. Proptosis level was determined through Hertel exophthalmometer. Optic disc, peripapillary retinal nerve fiber and macula films were taken with OCT. All the values were compared between the patient and the control group. Correlation was checked between the values and the time that passed between the diagnosis and occurrence of ophthalmopathy, NOSPECS and clinical activity score.

FINDINGS: All the eyes in the study had a visual acuity of 10/10 (logMAR=0) with Snellen scale and their color vision, posterior and anterior segment examination findings were normal. No statistically significant difference was found between the TAO and control group in terms of demographic characteristics ($p>0.05$). For TAO and control groups, IOP mean values were 14.3 ± 2.7 mmHg, 12.9 ± 1.9 mmHg while proptosis values were 19.1 ± 3.0 mm, 15.2 ± 1.2 mm, respectively and the differences were statistically significant ($p<0.05$). Mean values for retinal nerve fiber thickness (RNFT) of TAO and control groups were 98.3 ± 29.4 μ m, 101.7 ± 30.4 μ m respectively, however, the difference was not significant ($p>0.05$) while mean values for macula thickness were 239.3 ± 29.8 μ m, 246.6 ± 31.8 μ m respectively and the difference was statistically significant ($p=0.000$). TAO and control group did not have a statistically significant difference in right and left eyes in terms of RNFT and mean macula thickness values ($p>0.05$). When all the eyes were examined, it was found that TAO group had thinning in lower RNFT and all macula values and an increase in disc area and C/D area ratio

when compared with the control group ($p < 0.05$). No significant correlation was found between the values and the time that passed between the diagnosis of thyroid and occurrence of ophthalmopathy, NOSPECS and clinical activity score.

RESULT: In patients with TAO, an increase was found in IOP, disc area and C/D area ratio while a decrease found in the macula and peripapillary RNFT values. NOSPECS, clinical activity scores and the time up to the development of ophthalmopathy do not affect the values.

KEY WORDS: thyroid-associated ophthalmopathy, retinal nerve fiber thickness, optic disc, macular thickness, optical coherence tomography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid ilişkili oftalmopati (TİO) orbital dokuların otoimmün kökenli inflamasyonudur. Oftalmopati hipo-hiper-ötiroid tiroid bozukluklarında göz ve çevre dokuların etkilenmesi sonucu izlenmektedir. Graves hastalığının (GH) en sık ve en önemli tiroid dışı bulgusudur. Göz tutulumu sıklıkla hipertiroidi ile birlikte izlenmekle beraber, ötiroid (oftalmik graves) veya kronik otoimmün tiroidite(Hashimoto tiroiditi) bağlı durumlarda da görülebilmektedir. Tek ya da çift taraflı etkilenim olabilir. Yapılan çalışmalarda TİO'nun, Graves hastalığı (%90) Hashimoto tiroiditi(%3) gibi otoimmün hastalıklara bağlı olduğu gösterilmiştir (17).

TİO'nun hücresele düzeyde patofizyolojisi araştırılmakta olup otoimmünite sorumlu tutulmaktadır. Hastalık patogenezinde orbita içi dokuların hedef olduğu kompleks immün bir reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Bu kronik inflamatuvar süreçte, orbita fibroblastlarının kendilerine özgü yüzey reseptörleri ve fenotipik özellikleri ile ilgili rol oynadığı ve immün cevabı yönettiği gösterilmiştir (60).

TİO; kornea, retina, optik sinir gibi görmeyi sağlayan yapıları etkileyerek görme problemlerine yol açarken kapak, ekstraoküler kas, retroorbital yumuşak doku gibi yapıları etkileyerek fiziksel görünümü bozup kişinin sosyal hayatını daolumsuz etkileyebilmektedir.

“European Group on Graves Orbitopati (EUGOGO)” adıyla bilinen grup 1999 yılında 9 Avrupa merkezi tarafından oluşturulmuştur. EUGOGO, endokrinoloji, göz uzmanları, epidemiyoloji ve radyoloji uzmanlarından oluşan bir gruptur. TİO'ya multidisipliner yaklaşımı amaçlamaktadır.

Oftalmopati gelişimini engelleyecek etkin bir tedavinin bulunmaması, günümüzde TİO'ya yaklaşımın daha çok semptomatik olmasına yol açmıştır. Tiroid patolojisi tedavi edilse dahi gözdeki bazı değişiklikler kalıcı olmakta ve göze cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

Retina sinir lifi tabakası ve optik sinir tutulumu görme üzerine direkt etkili olduğu için tiroid oftalmopatisinde dikkat edilmesi gereken bölgelerin başında gelmektedir. Çalışmamızda tiroid oftalmopatisi olan olgularda göz içi basınç değişiklikleri ile birlikte, optik koherens tomografi (OKT) yapılarak retina sinir lifi kalınlığı, maküla ve optik sinir başında olası değişiklikler araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid İlişkili Oftalmopati

TİO, gözün inflamatuvar hastalığı olup graves oftalmopati (GO), infiltratif oftalmopati, tiroid orbitopati, tiroid göz hastalığı gibi farklı şekillerde adlandırılabilir. TİO sıklıkla hipertiroidizmin eşlik ettiği otoimmün bir tablodur. Guatr ve ekzoftalmus arasındaki ilişkiyi 1786 yılında Hillier Parry, 1835 yılında Robert Jamer Graves ve 1840 yılında Carl von Basedow göstermiştir (13). Bilateral ekzoftalmus olgularının %85'inde, unilateral ekzoftalmus olgularının %50'sinde saptanan GO erişkinlerdeki proptozisin en sık nedenini oluşturmaktadır. GO, Graves hastalığının (GH) en sık tiroid dışı tutulumunu oluşturmakta olup aynı zamanda erişkinlerde en sık izlenen orbital inflamasyondur (33).

Tiroid disfonksiyonu (hipertiroidi ve hipotiroidi) olan hastalarda orbitopati, ötiroid olanlara göre daha ciddi seyretmektedir. Hastalığın en uygun yönetimi tiroid disfonksiyonu ve orbitopati bulgularının multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilip tedavi edilmesinden geçmektedir (127).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tirotoksikoz prevalansı bayanlarda %0,5-%0,2 arasında iken bu oran erkeklerin 10 katıdır. Yıllık insidans bayanlarda %0,4 ve erkeklerde %0,1'dir. TİO'de kadın/erkek oranı hafif ciddiyetteki GO'da 9/3 iken, orta ciddiyetteki GO'da 3/2 ve ciddi GO'da ise 1/4 olarak saptanmıştır (102). TİO insidansı, kadınlarda ve erkeklerde 4. ve 6. dekatta artış göstererek bimodal bir dağılım göstermektedir (65).

Graves hastalarının klinik olarak %50'sinde göz bulguları izlenmektedir. Geri kalan %50'lik bölümü ise subklinik olgular oluşturmakta ve bu olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) tetkikleri ve klinik muayene bulguları ile oküler tutulum ortaya çıkartılabilmektedir. Oküler tutulum asimetric olmakla birlikte genellikle bilateral izlenmektedir, ancak %15'e varan oranlarda tek taraflı tutulum da saptanabilmektedir (36).

GH'nin patogenezinde çevresel ve kalıtsal etkenler rol oynamaktadır. GO ile sigara kullanımı arasında önemli bir ilişki mevcuttur . GO izlenmeyen Graves hastalığı olgularında sigara içme oranı % 1,7 iken, bu oran GO ile birlikteliğinde %7,7 olarak saptanmıştır (111) .

Sigaranın immün reaksiyonlardaki tetikleyici rolünün yanında, orbita bağ dokusunda da artışa neden olduğu MR bulguları ile gösterilmiştir. Yine benzer şekilde in vitro ortamlarda orbita fibroblastlarında adipogenezis ve hyaluronik asit yapımında da artışa neden olduğu gösterilmiştir (20,129).

GH'nın patogeneğinde genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Etkilenen bireylerde, %20 ile %60 arasında değişen oranlarda tiroid yönünden pozitif aile hikayesi mevcuttur. Hastalığın tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme oranı %50–60 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran %30 olarak saptanmıştır (15). GO prevalansının Asya ırkına oranla Avrupa ırkında daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar varken Malezya ile Kafkas ırkı arasında eşit olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (68,133). GO gelişiminde çevresel faktörler ağır basmakla birlikte genetiğin etkisi bulunmakadır. GH'ya sahip bireylerde sağlıklı popülasyona göre bazı human lökosit antijenlerinin (HLA) daha yüksek oranda saptandığı bilinmektedir. HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501 pozitifliği hastalık açısından uyarıcı, HLA DR β 1*07 ise koruyucudur (107).

Son yapılan çalışmalarda, CD40 reseptörü, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve protein thyrosine phosphatase-22 (PTPN-22) ile ilgili genler araştırılmaktadır. IL-1 ve IL-1RA genlerinin GO patogeneğinde rolü olduğu gösterilmiştir (139). CTLA-4 geninin ise, T lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunda rol alan bir negatif regülatörü kodladığı bulunmuştur. CTLA-4 geninde sorun olan farelerde letal lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir (142). PTPN-22 ise T hücre aktivasyonunda rol alan bir diğer negatif regülatördür (48).

İlerlemiş yaş (>60)(102), stres (119), Hodgkin hastalığı nedeniyle boyuna radyasyon tedavisi almış olmak (50), lityum (18) gibi bazı ilaçlar ve interferon- α (140) GO gelişimine sebep olan diğer risk faktörleri olarak gösterilmiştir.

2.1.2. Patofizyoloji

TİO'nun klinik bulguları sabit hacimdeki kemik orbita yapı içindeki orbita dokularında hacim artışının olması nedeniyle hacim fazlalığının bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır. Genişlemiş orbita dokuları globun öne doğru yer değiştirmesine sebep olmakta ve orbitadan venöz dışı akımı engellemektedir. Sitokinler ve inflamatuvar mediatörler ile birlikte bu değişiklikler ağrı, propitoz, periorbital ödem, konjonktival enjeksiyon ve kemozise sebep olmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik

rezonans(MR) görüntüleme yöntemleri ile çekilen filmlerde orbital yağ dokusu ve ekstraoküler kaslardaki etkilenmeler gösterilmiştir. Ekstra oküler kaslar hastalığın aktif olduğu erken dönemde sağlamdır ki bu da otoimmün yanıtın hedef bölgesi olmadığını gösterir. Aksine ekstra oküler kaslardaki genişleme perimisyal bağ dokusunda özellikle hyaluronik asit üzere glikozaminoaglikanların (GAG) ödem eşliğinde birikmesi sonucu olmaktadır. Orbita fibroblastları ile adipositlerde proliferasyon ve GAG sentezinde artış meydana gelmektedir. GAG'lar hidrofilik özelliklerinden dolayı bağ dokusundaki ödemin başlıca sebebidir. Hastalığın geç dönemlerinde inflamatuvar süreç gerilerken yerini fibrozise bırakmaktadır (41).

Proptozis ekstra oküler kaslardan ziyade orbita içi yağ ve bağ dokusu etkilenmesinin bir sonucudur. Yağ dokusundaki genişleme hyalüronik asit ilişkili ödem ve yeni farklılaşan yağ dokusu hücreleri sebebiyledir. Propitozis korneal eksojür ve ülserlere neden olup görmeyi tehdit edici boyutlara ulaşabilir (4).

Fibroblastlar belirgin fenotipik heterojenite gösterirler. Alt gruplarından biri hyalüronik asit ve inflamatuvar prostanoidler üretirken, preadiposit olarak adlandırılan diğer bir alt grup matür adipositlere farklılaşabilmektedir. İlki ekstra oküler kasları çevreleyen bağ dokusunda bulunurken preadipositler primer orbital yağ dokusu kompartmanlarında bulunur. Orbita içindeki fibroblastlar arasındaki bu fenotipik farklılık bazı hastalarda ekstra oküler kas tutulumu baskınken diğer hastalarda adipoz dokuda genişlemenin daha baskın olmasına yol açmaktadır (124).

Son yıllarda in vitro araştırmaların odağı TİO ile ilişkili inflamatuvar işlemin birincil hedefi olarak ekstraoküler kaslar/myozitlerden orbital fibroblastlara doğru kaymıştır. Bunun özel önemi orbital fibroblastların vücuttaki diğer yerlerden köken alan fibroblastlardan fenotipik olarak farklı olduklarının tanınmasıdır. Orbital fibroblastlar karakteristik yüzey reseptörü ekspresyonu, gangliositler ve proinflamatuvar genler aracılığıyla inflamatuvar işlemlerin şekillenmesinde aktif rol oynar. Vücuttaki diğer bölgelerdeki fibroblastların aksine, orbital fibroblastlar genellikle B hücrelerinde bulunan CD40 reseptörlerini eksprese eder. CD154 taşıyan T hücresiyle bağlandığında, interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve prostaglandin E₂ (PGE₂) içeren çeşitli fibroblast proinflamatuvar genlerinin ekspresyonu artmaktadır. Aynı zamanda hyalüronik asit ve GAG sentezi artmaktadır. GAG sentezindeki artış TİO patolojisinin temeli olarak bilinmektedir ve TİO hastalarından derive olan orbital fibroblastlarda aynı hastanın

abdominal fibroblastlarına göre 100 kat daha fazla bir oranda ortaya çıkmaktadır. Bu gen ekspresyonu artış kaskadı terapötik kortikostreoid düzeyinin katkısıyla azaltılmaktadır (60,88,135).

Tiroid stimüle edici hormon reseptörünün (TSH-R) rolü patogeneizde kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Vücutta hemen hemen tüm hücrelerde TSH-R ekspresyonu olduğu ispatlansa da, TSH-R kaynaklı sinyallere orbital fibroblastların benzersiz yanıtı, bu hücre popülasyonunda TSH-R mRNA sentezinin ortaya çıkmasına bağlı olabilir. Orbital fibroblastlardaki bu reseptörlerin artmış uyarılmasının adipogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir. Böylece TİO hastalarının orbital yağ kompartmanlarında genişleme uyarısı olmaktadır (60,88,135).

Son çalışmalarda fibroblastların da dahil olduğu bir çok hücre tipinin yüzeyinde bulunan insülin benzeri büyüme faktörünü tanıyan ve aktive eden bir immünglobulin (IgG) de tanımlanmıştır. Bu otoantikolar Graves hastalığı olan hastaların çoğunda bulunmuştur ve GAG, sitokinler ve kemoatraktanlar salgılanması için orbital fibroblastların uyarılması yoluyla orbital patogeneizde rol alıp konjesyon ve orbital inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Biyolojik ajanların kullanımı ile bu yolun araştırılması son zamanlarda ileri ve dirençli TİO hastalarının tedavisi için umut verici olmaktadır (60,88,135).

Sigara kullanımı ile GO arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Sigara kullananlarda hastalık daha ciddi seyretmektedir. Günlük içilen sigara sayısı ile GO gelişimi arasında doz-cevap ilişkisi dahi gösterilmiştir (11,104). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası sigara kullanan bireylerde hastalık ilerlemesi gözlenmiştir. Sigara kullanımı tedavi sonuçlarını kötüleştirmekle beraber iyileşme üzerine de olumsuz etki yapmaktadır (9,32). Sigaranın etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Orbita dokusunda meydana gelen iskeminin inflamasyonu indüklediği, bu şekilde orbita fibroblastlarından glikozaminoglikan (GAG) ve kollajen sentezinin tetiklendiği düşünülmektedir. Diğer bir görüş ise orbita dokularında düşük oksijen basıncına neden olarak bu tetiği çektiği ileri sürülmüştür (60).

2.1.3. Klinik Bulgular, Hastalığın Seyri, Aktivitesi Ve Ciddiyeti

TİO'da inflamasyon sonucu orbita yağ ve kas dokusunun hacmi artmakta ve bu yapılar orbita kemik yapısı içinde hapsolmaktadır. Sonuç olarak orbita içi basıncı artmakta ve bu klinikte ortaya çıkan semptom ve bulguların temelini oluşturmaktadır. TİO, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi, yüzeysel punktat keratit, kemozis ve konjonktival enjeksiyon gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterebilirken proptozis, ekstraokuler kaslarda fonksiyon bozuklukları, yumuşak doku tutulumu, kapak ödemi ve retraksiyonu, korneal ülser, göz içi basınç artışı ve optik sinir tutulumu gibi farklı klinik tablolar da bulunmaktadır (29).

Yumuşak dokututulumunda batışma, fotofobi, lakrimasyon, özellikle rektus kaslarının insersiyon bölgelerinde enjeksiyon, periorbital ödem, kemozis, kapak içine yağ prolapsusu, süperior limbik keratokonjonktivit, lakrimal bez infiltrasyonu ve sonucunda keratokonjonktivitis sikka görülebilmektedir. İstirahat veya hareket ile olan orbital ağrı, karünkül hiperemisi ve ödemi yumuşak doku tutulumu olarak görülen diğer bulgulardır.

Kapak retraksiyonu: Graves hastalarının %90'ında alt ve üst kapak retraksiyonu görülmekte olup en sık görülen klinik bulgudur (17). Üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır;

1.Fibrotik kontraktür: Levator kasında fibrozis sonucu üst kapak retraksiyonu veya inferior rektus kasında fibrozis sonucu alt kapakta retraksiyon görülmektedir.

2.Levator-üst rektus kompleksinin aşırı aktivitesi: Alt rektus fibrozisine sekonder olmakla birlikte tam tersine üst rektus fibrozisi sonucu alt rektus aşırı aktivitesine bağlı da olmaktadır.

3.Müller kasının aşırı aktivitesi: Tiroid hormon seviyelerinin yüksek olmasına bağlı sempatik stimülasyon artışı sonucu olmaktadır.

Propitoz: TİO hastalarında ikinci sıklıkta görülen klinik bulgudur. Orbita yağ ve kas dokusunda olan genişleme, orbitanın sınırlı yapısı ve önde septumun oluşturduğu anatomik bariyer sonucu aksiyel propitoz olarak kendini göstermektedir. Normal ekzoftalmik değerler yaş, ırk ve cinsiyete göre farklılık gösterse de 20 mm'den fazla bir ekzoftalmometrik değer veya iki göz arasında 2 mm'den fazla bir fark olması oftalmik tutulumu göstermektedir. Migliori ve arkadaşları üst sınırı beyaz erkeklerde 21.7, siyah

erkeklerde 24.7, beyaz kadınlarda 20.1, siyah kadınlarda 23 mm olarak tespit etmişlerdir(82).

Kapak retraksiyonuna propitozun eşlik etmesi korneanın açıkta kalma riskini daha fazla arttırmaktadır. Biyomikroskopik muayenede punktat epitelyal keratit, abrazyon, şiddetli vakalarda ülser oluşumu ve perforasyon görülebilmektedir (38).

Ekstraoküler kas tutulumu: Ekstraoküler kasların klinik olarak %25'e varan oranlarda tutulduğu gösterilmiştir. Kas tutulumu, göz hareketi ile olan ağrı ve kas insersiyolarına denk gelen bölgelerde konjonktival hiperemi görülmesi ile kendini belli etmektedir. TİO hastalığının aktif faz döneminde ekstraoküler kaslar tutulup kas hareketlerinde kısıtlanma görülmektedir. Tam olarak sebebi açıklanamasa da inaktif dönemde de kas tutulumu görülmekte olup hyalüronik asit ve kollajen depolanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (29,62).

Optik sinir tutulumu: TİO'de optik sinir tutulumu %5-7 oranında görülmekte ve uygun tedavi verilmediği zaman kalıcı körlükle sonuçlanmaktadır (90). Sınırlı orbita kemik yapısı içinde şişmiş ekstraoküler kasların orbita apeksinde optik sinir ve onun vasküler komponentleri üzerine direk bası etkisi oluşturması sonucunda aksoplazmik akım olumsuz etkilenmektedir. Genişlemiş orbita yağ dokusunun da benzer yolla optik sinir hasarı yaptığı saptanmıştır (61). Bununla birlikte nadir de olsa kas tutulumu olmadan optik sinir gerilmesine bağlı optik nöropati gelişebileceği de bildirilmiştir. Bulbus arkasındaki basınç artışı da patogeneizde önemli yer tutmaktadır. Propitoz, erken dönemde bu basıncın azalmasında rahatlatıcı görevi görmektedir. Propitozun engellendiği orbita semptomunun ve göz dışı kasların kısıtlayıcı durumlarında ise bulbus arkasında genişleyen dokuların sebep olduğu basınç artmaktadır (95). Sıklıkla bilateral görülen optik nöropatinin tek taraflı görülme sıklığı %22-31 arasındadır (90). Erken evrelerde görme korunabilirken hastalık ilerledikçe görme keskinliği değişen düzeylerde etkilenebilmektedir. Optik sinir tutulumunun erken evrelerinde dahi anormal görsel uyarılmış potansiyel cevabı saptanmıştır. Optik sinir tutulumunun erken tanısında anormal görsel uyarılmış potansiyel en duyarlı gösterge olarak düşünülmektedir. Optik sinir tutulumu olan hastaların %64-77'sinde renkli görmenin bozulduğu görülmektedir (80). Optik sinir tutulumu olan hastalar değerlendirildiğinde %47,4'ünde klinik muayenede normal optik sinir, %28,4'ünde kabarık veya hiperemik optik disk, %24,2'sinde soluk optik disk görülmektedir (80,90).

Göz içi basınç (GİB) yükselmesi: Tiroid patolojisi olan hastalarda glokom prevalansının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24). Çalışmaların bazılarında GİB yükselmesi gösterilmişken bazılarında ise değişmediği görülmüştür (21,87). GAG'lerin trabeküler sistem ve sonrasındaki dışa akım yollarında birikip aköz dışa akımı engelleyerek GİB'de artışa sebep olduğu düşünülmüştür (122). Tiroid patolojisi tedavi edilen hastalarda görülen GİB düşüşü de tiroid hastalığının GİB üzerine olan etkisini göstermektedir (123).

TİO, 6-18 ay süren aktif dönem sonrası inaktif dönemin görüldüğü bifazik bir hastalık süreci izlemektedir. Aktif dönemde immünmodulator tedavi ve radyoterapi immün kaskadı kırmak için kullanılmakta ve hastalığın yıkıcı etkilerini azaltmaktadır. Aktif dönem geçip hastalık stabil döneme girdiğinde orbital fonksiyon ve kozmetik için cerrahi seçenek düşünülebilir. Şiddetli korneal etkilenme veya optik sinir etkilenmesi düşünülen durumlarda ise aktif fazda da cerrahi tedavi uygulanmaktadır (29).

TİO'de en önemli konulardan bir tanesi de hastalığın sınıflamasıdır. Farklı zamanlarda farklı sınıflama sistemleri yapılsa da en çok bilinen ve geniş bir kullanım alanı olan TİO sınıflaması 1969 yılında Amerikan Tiroid Birliği tarafından oluşturulan zamanla modifiye edilen NOSPECS sınıflama sistemidir (13,147) (Tablo 1).

2.1.4. Klinik Aktivite Skoru

GO, akut inflamatuvar bir evreyi takiben kronik fibrotik faza geçmektedir. Aktif dönemde inflamasyon belirginken, inaktif dönemde inflamasyon gerileyip proptozis, şaşılık gibi rezidüel oküler bulgular görülmektedir. Aktif dönemde esas patoloji inflamasyon olduğundan immüsupresif tedavilere yanıt alınırken, inaktif dönemde yanıt alınmadığı için hastalığın hangi dönemde olduğu bilinmelidir.

Mourits ve arkadaşları 1989'da 'Klinik Aktivite Skoru' (KAS) sistemini ortaya atmışlardır (83,150). Orijinal skorlama sisteminde 10 kriter varken (83), daha sonra bu sayı 7'ye düşürülmüştür (35,84). Puanlama sisteminde, her kritere 1 puan verilmekte ve sonuç olarak 0-7 arasında değişen bir değer elde edilmektedir. KAS'ı 3'ten büyük olan olgularda, GO aktif olarak kabul edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. NOSPECS SINIFLAMASI

N (No sign) 0: Belirti, bulgu yok

O (Only sign, no symptom) 1: Sadece kapak retraksiyonu, lid lag, proptozis veya sabit bakış

S (Soft tissue swelling) 2: Yumuşak doku tutulumu (lakrimasyon, batışma, fotofobi)

0. Yok

1. Minimal (konjonktiva-kapak ödemi, konjonktival hiperemi, orbita yağ dokusunun fitiklaşması, kapak dolgunluğu, lakrimal bez-alt rektus dolgunluğu)

2. Orta (kemozis, lagoftalmus, kapak dolgunluğu)

3. Belirgin

P (Proptosis) 3: Proptozis

0. Yok (20 mm veya daha az)

1. Minimal (21-23 mm)

2. Orta (24-27 mm)

3. Belirgin (28 mm veya daha fazla)

E (Extraocular muscle) 4: Ekstraoküler kas tutulumu

0. Diplopi yok

1. Minimal (uç bakışlarda hareket kısıtlılığı)

2. Orta (Globu fikse etmeyecek kadar fakat belirgin hareket kısıtlılığı)

3. Belirgin (glob fiksasyonu)

C (Corneal involvement) 5: Kornea tutulumu

0. Yok

1. Punktat epitelyopati

2. Kornea ülserleri

3. Kornea nekrozu, perforasyonu

S (Sight loss) 6: Görme kaybı, distiroid optik nöropati

0. Yok

1. Minimal (Görme keskinliği 20/20 ile 20/60 arasında veya diskte solukluk)

2. Orta (Görme keskinliği 20/70 ile 20/200 arasında)

3. Belirgin (Görme keskinliği 20/200'ün altında)

Tablo 2. Klinik Aktivite Skoru Kriterleri

- Spontan retrobulber ağrı
 - Göz hareketleri ile ağrı
 - Göz kapağı kızarıklığı
 - Konjonktiva kızarıklığı
 - Kemozis
 - Karinkül ödemi
 - Göz kapağı ödemi
-

Tiroid ilişkili oftalmopati hafif düzeyde yumuşak doku tutulumundan görmeyi tehdit edici kornea ve optik sinir tutulumuna kadar geniş bir aralıkta göz ve çevre dokuları etkileyen bir hastalıktır. Tedavi planını belirlemede olan karışıklıkları gidermek amacıyla EUGOGO, GO hastalık ciddiyeti sınıflaması yapmıştır. GO hastalık ciddiyeti sınıflaması hafif, orta-ciddi, görmeyi tehdit eden GO olarak 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. EUGOGO Çalışma Grubunun GO Hastalık Ciddiyeti Sınıflandırması (6,150)

1. Görmeyi tehdit eden GO: Tiroide bağlı optik sinir tutulumu ve/veya ciddi kornea tutulumu
 2. Orta-ciddi GO: ≥ 2 mm kapak retraksiyonu, orta veya ileri düzeyde yumuşak doku tutulumu, sabit veya sabit olmayan diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerinin 3 mm ve üzerinde olan ekzoftalmus, orta düzeyde kornea tutulumunu içeren bulgulardan bir veya daha fazlasının mevcut olması
 3. Hafif GO: < 2 mm kapak retraksiyonu, hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu, ara ara olan diplopi veya diplopi olmaması, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerine göre 3 mm den az olan ekzoftalmus, lumbrikanlara cevap veren kornea tutulumunu içeren bulgulardan bir veya daha fazlasının mevcut olması
-

2.1.5. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

TİO hastalığına, klinik olarak tanı koyulabilse dahi, tanı ve tedavide görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Klinik bulgular dikkatli bir şekilde değerlendirilirse çoğu hastaya tanı koyulabildiğinden dolayı radyolojik görüntüleme yöntemleri her hasta için gerekli olmamaktadır. Ultrason, genişlemiş ekstraoküler kasları görüntülemeye yardımcı olmaktadır ancak orbital apekteki değişiklikleri göstermede yetersiz kalmaktadır. BT, orbital yağ dokusu, lakrimal bez, ekstraoküler kaslar, kemik orbita, sinüzoidal boşluklar ve optik sinir gibi yapıları değerlendirmede kullanılabilen en iyi yöntemlerdendir (115).

BT bulguları arasında orbita yağ hacim artışı, lakrimal bezde büyüme, tendon tutulumu olmadan ekstraoküler kaslarda genişleme, orbita apeksinde optik sinir kompresyonu yer almaktadır (23). Heterojen bir grupta yapılan çalışmada BT, TİO hastalarının %85'inde ekstraoküler kaslardaki tutulumu göstermiştir (34).

MR, TİO hastalarında kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku tutulumunu göstermede daha iyi olup optik sinir ve ekstraoküler kasların ayrıntılı görüntülenmesinde kullanılmaktadır (44).

2.1.6. Tedavi

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

Graves hastalarının çoğunun özel tedavi gerektirmeyen hafif şiddette oftalmopatisi vardır. Şiddetli olmayan TİO'da sıklıkla spontan gerileme görülür. TİO hastalarının %3-5 oranında az bir kısmında ise hastalık şiddetli olup hayat kalitesini etkilemektedir (12,42).

TİO'da tedavi kararı hastalık aktivitesi ve şiddetine göre belirlenmektedir. Görmeyi tehdit eden optik sinir tutulumu veya korneal ülser, perforasyon gibi sonuçlar doğuracak olan belirgin propitoz olması tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Diplopi olması TİO şiddetini gösteren bulgulardan bir tanesi olup hastanın hayat kalitesini etkilemektedir. Belirgin konjestif bulgular olmadan yumuşak doku tutulumu olması ise hastalığın hafif seyrettiğini göstermekte olup agresif tedavi gerektirmemektedir (73).

TİO'da tedavi kararı vermeden önce değerlendirilmesi en önemli durumlardan birisi de hastalığın aktivitesidir. TİO, aktif faz denilen ilerleyici bir dönem ile başlayıp sonrasında inaktif döneme geçmektedir. İnaktif dönemde propitoz, kaslarda meydana gelen fibrozise bağlı şaşılık gibi residü bulgular görülmektedir. Hastalık aktivitesini belirlemek için klinik aktivite skorlama sistemi kullanılmaktadır (83).

TİO aktivitesi, hastalık şiddeti ile aynı anlama gelmemektedir. Şiddetli rezidü oküler bulgular olmasına rağmen hastalık aktif dönemde olmayabilir. Oftalmopati bulguları şiddetli değilse, hastalık aktif dönemde bile olsa, agresif medikal ve cerrahi tedavi tercih edilmemektedir. Aktif dönemde, TİO hastaları özellikle kortikosteroid/orbital radyoterapi gibi medikal tedaviden fayda gördüğü için şiddetli oküler tutulum olduğu zaman hastalığın aktivitesini belirlemek önemlidir. İnaktif dönemde medikal tedavi etkisiz olup cerrahi tedavi uygulanmaktadır (8,148).

2.1.6.1. Görmeyi Tehdit Eden Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi

Görmeyi tehdit eden TİO sıklıkla optik sinir tutulumu ile birlikte görülmekte olup distiroid optik nöropati olarak (DON) belirtilmektedir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulmalar, glob sublüksasyonu, korneal opasite, glob fiksasyonu, koroidal katlantılar, optik sinir başında ödem gibi klinik muayene bulguları TİO hastalığının şiddetli olduğunu göstermektedir (6,116).

Distiroid optik nöropati, sistemik steroid, cerrahi tedavi veya her ikisi ile birlikte de tedavi edilebilir. Orbital radyoterapi bu tedavilere yardımcı olarak kullanılmakta olup DON'da primer olarak tercih edilmemektedir (6). Yüksek doz intravenöz puls kortikosteroid tedavisi oral veya retrobulber steroid tedavisine göre daha etkili olup yan etkisi daha azdır (12,59). Yüksek doz intravenöz kortikosteroid sonrası 1-2 hafta içinde optik sinir fonksiyonlarında iyileşme görülmektedir (47). Sistemik steroid tedavisi çok hızlı kesilirse relaps görülebilmekte olup tedavide dikkat edilmelidir (12). Dekompresyon cerrahisi DON'da hızlı bir iyileşmeye sebep olmakla birlikte ciddi yan etki profili bulunmaktadır. Bununla birlikte, kortikosteroid ve eşlik eden şaşılık cerrahileri tedavide sıklıkla yeterli olup dekompresyon cerrahisine nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (123).

2.1.6.2. Orta-Ağır Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi

Aseptomatik TİO hastaları hariç orta-ağır TİO hastalarının çoğu tedaviye gereksinim duymaktadır. Klinik aktivite skoru 3 ve üzeri olan orta-ağır TİO hastalarına immünmodulator tedavi vermek gerekirken, inaktif TİO hastaları ise rehabilitasyon cerrahilerinden fayda görmektedir (6). Orta-ağır TİO hastalarında cerrahi dışı tedavi yöntemleri olarak kortikosteroid, orbital radyoterapi, somatostatin analogları, azotiopürin, immünglobulinler kullanılmaktadır.

Kortikosteroid tedavi: Kortikosteroidlerin TİO'da oral, lokal(retrobulber, subkonjonktival) veya intravenöz kullanım alanları vardır. Oral steroid tedavisinin başlangıç dozu 80-100 mg prednizon (1mg/kg) veya eşdeğeri olup tedaviye yüksek dozla başlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, özellikle yumuşak doku değişiklikleri, yeni başlayan ekstraoküler kas tutulumu ve DON bulguları olan hastaların oral steroid tedavisine %33-63 oranında cevap verdiği ve tedaviden fayda gördüğu gösterilmektedir (7,53,64,109). TİO, steroid dozu azaltılırken veya kesildiğinde tekrar alevlenme gösterme eğiliminde olduğu için uyanık olunmalıdır. Steroide bağlı yan etki sık görülmekte olup tedaviye uzun süre devam edilen durumlarda özellikle osteoporoz riskine karşı bifosfonat kullanılmaktadır (26).

Retrobulber veya subkonjonktival steroid tedavisi oral tedaviye göre daha az etkili olmaktadır (74). İntravenöz steroid tedavisi ise oral tedaviye göre daha etkili olmaktadır (70,92,151). İntravenöz steroidler oral formlara göre daha iyi tolere edilse (56,76) de yüksek kümülatif dozlarda hayatı tehdit eden akut karaciğer hasarı olgularına rastlanmaktadır (77,145). Kümülatif dozla ilgili yapılan çalışmalarda bir tedavi süresince 8 g metilprednizolon tedavisinin güvenli olduğu belirtilmektedir (66).

Orbital radyoterapi: Yapılan çalışmalarda orbital radyoterapiye %60 yanıt alındığı belirtilmektedir (12). Tedavide, 20 Gy kümülatif dozun 2 haftalık süre zarfında on doz halinde verildiği protokol en yaygın kullanılan uygulama şeklidir (10). 20 haftalık süre zarfında haftada 1 Gy uygulanan alternatif protokolün ise eşit etkinlik ve daha iyi tolerans gösterdiği belirtilmektedir (57). Daha yüksek dozlarda etkinliğin artmadığı saptanıp, 10 Gy kümülatif dozun ise standart 20 Gy rejimi ile aynı etkinliği gösterdiği belirtilmektedir (89). Son zamanlarda yapılan iki randomize klinik çalışma, orbital radyoterapi ile sham radyoterapiyi karşılaştırmakta ve orbital radyoterapinin

diplopi ve göz kaslarının hareketlerini düzeltmede daha etkin olduğunu göstermektedir (85,110). Orbital radyoterapinin uzun dönem sonuçları halen araştırılmakta olup özellikle 35 yaş altında kanserojen etkisine dikkat edilmelidir (75,78). Orbital radyoterapi alan hastalarda daha erken yaşta katarakt gelişebilmektedir. Retinal mikrovasküler değişikliklere, özellikle eşlik eden şiddetli hipertansiyon ve diyabetik retinopati hastalığı olan hastalarda rastlanmaktadır. Bu hastalarda radyoterapi kontraendikedir (138,149). Retinopati bulguları olmasa da diyabet hastalığı olanlarda, kanıtlar az olsa da, orbital radyoterapi sonrası retinal değişiklikler görülebildiği için diyabet hastalığı radyoterapi için relatif kontraendike olan durumlardandır (75,141).

Steroid ve orbital radyoterapinin kombine uygulandığı durumlarda ayrı ayrı uygulandığı durumlardan daha etkili olduğu gösterilmektedir (7,72).

Tedavide kullanılan somatostatin analogları (22,28,128,146), azotiopürin (103) ve immünglobulinlerin (1,53) etkili oldukları görülmektedir. Oral steroid ile kombine siklosporin tedavisinin ayrı ayrı kullanıma göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (54,108). Etanersept, ritüksimab gibi immünmodülatör ilaçlar ile yapılan randomize klinik çalışmalar olmamakla birlikte TİO tedavisinde etkinliği gösterilmektedir (99,118).

Orta-ağır TİO'da uygulanan cerrahi yöntemler; orbita dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, kaş-kapak cerrahileridir. Orbital dekompresyon cerrahisi için hastalığın 6 ay inaktif olması beklenmelidir. Aktif hastalığı devam eden hastalarda ise steroid tedavisine cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalar ile inaktivasyon sürecinin beklenmesi halinde görme fonksiyonun zarar göreceği hastalara dekompresyon cerrahisi uygulanmaktadır (6). Orbital dekompresyon cerrahilerinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilse de cerrahi tekniklerin birbirine olan üstünlükleri gösterilmemektedir (19,79,117).

Diplopi ve kapak fonksiyonlarının düzeltilmesi ekstraoküler kas ve kapak cerrahileri ile mümkündür. İnaktif dönemde yapılan cerrahilerden en iyi sonuçlar alınmaktadır. Rehabilitasyon cerrahisinden en iyi sonuç TİO hastalığı inaktif durumda iken alınmaktadır. TİO'nun uzun süredir devam etmesi rehabilitasyon cerrahisine kontraendikasyon oluşturmamaktadır (5).

2.1.6.3 Hafif Tiroid İlişkili Oftalmopati Tedavisi

Kortikosteroid ve orbital radyoterapi hafif TİO hastalığında etkin tedaviler olmakla birlikte riskleri faydalarından çok olduğu için her vakada rutin uygulanmamaktadır. TİO hastalığı kendini sınırlayıcı olduğu için hastaların büyük bir kısmında yakın takip ve gerekirse suni gözyaşı tedavisi yeterli olmaktadır (85,110).

TİO hastalarının bir kısmında hafif kapak retraksiyonu, yumuşak doku tutulumu veya ekzoftalmus sosyal hayatı olumsuz etkilemekte ve tedavi ihtiyacı doğmaktadır. Böyle hastalarda kar-zarar hesabı doğru yapılmalı ve hasta ile konuşarak tedavide doğru tercih bulunmalıdır (55,152)

2.2. Optik Sinir Başı Yapısı

Retina gangliyon hücre aksonları retinanın iç tabakalarından geçip optik sinir başında bir araya gelerek gözü terk ederler ve optik sinirin orbita içi kısmını oluştururlar. Optik sinir başı özellikle glokom hastalarında aksonal hasarın görüldüğü temel bölümdür. Bu bölgede aksonlar 90° açı yaparak orbita içi optik siniri oluştururlar. Glokom patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar aksonlardaki değişiklikler üzerine yoğunlaşmış olsa da, glial hücreler, bağ dokusu ve optik sinir başının damarsal yapısı da aksonların hayat döngüsü içinde önemli yer tutar.

Ön optik sinir anatomisine baktığımızda, optik sinir başı lamia kribroza ile olan ilişkisine göre iki bölge olarak değerlendirilmektedir. Aksonlar optik sinir başında yol alırken bu bölgelerde farklılıklar gösterir. Aksonlar lamina kribrozadan sonra myelinli hal alırlar, göz içi basıncı kaynaklı akson üzerindeki basınç azalır. Glokom hastalarında özellikle bu basınç farkı büyük boyutlarda görülür.

Optik sinir başı, klinik olarak görülen haliyle optik disk, gangliyon hücre aksonlarının skleral kanaldan çıkış açıklığını oluşturan noktasıdır. Sklera, kişiden kişiye farklılık gösterse de yaklaşık olarak 1,75mm yüksekliğinde ve 1,50mm genişliğindeki bu açıklığın sınırlarını meydana getirir. Optik diskin dikey çapı 0.95mm ile 2.9mm (ortalama 1.85-1.95mm) arasında olup yatay çapı ise 0.9mm ile 2.6mm (ortalama 1.70-1.80mm) arasındadır (14). Optik sinir başına düşen akson sayısı 777 bin ile 1 milyon 679 bin arasında değişmektedir (51,52).

Sağlıklı gözde nöral rim kalınlığı en genişten en dar olacak şekilde şöyle sıralanır; alt, üst, nazal ve temporal kadran. Nöral rim 360° devamlılık gösterir. Fokal incelme, çentiklenme ve hemoraji görülmez. Alt ve üst nöral rim konturları birbirine benzemektedir.

2.2.1. Retina Sinir Lifi Tabakası

Optik sinir aksonlarını iç retina tabakalarından köken alan gangliyon hücreler oluşturur. Periferik retinadan gelen lifler optik sinirin periferik kısmında seyrederken daha proksimalden gelen lifler optik sinir merkezinde seyrederek (49). Retinal glial hücreler aksonların etrafını sararak retina sinir lifi tabakasının organizasyonuna katkıda bulunurlar.

2.2.2. Optik Sinir Akson Fizyolojisi

Aksonlar optik sinir içinde uzanan pasif kablo varyasyonlarıdır. Aksiyon potansiyeli oluştururlar, ileti görevi yaparlar ve kendi yapılarının devamını sağlarlar. Tüm nöronlarda olduğu gibi gangliyon hücresi, akson boyunca ve sinaps bölgesinde olan değişimlerden haberdar olmak zorundadır ve bunun için bir mekanizmaya ihtiyaç vardır. Bu, aksonal taşıma denilen enerji bağımlı kompleks bir yapı ile sağlanır (45). Bu sayede moleküller hücre gövdesine (retrograd) ve hücre gövdesinden (ortograd,anterograd) taşınırlar. Aksonal taşıma mikrotübül, nöroflaman ve mikroflamandan aksonal iskelet sayesinde olur (136). Ortograd taşıma ile sinaptik veziküller ve plazma membran bileşikleri gibi membran bağlı veziküller akson ucuna taşınır. Retrograd taşıma ile lizozom, pinositik veziküller, yıkılmış multivezikül parçaları hücre gövdesine taşınır. Mitokondriler her iki yönde de gidebilir. Aksonal taşımada kinezin, dinein ve mikrotübül ilişkili protein 1C (MAP-1C) gibi proteinler görev almaktadır (100).

Yapılan çalışmalarda göz içi basıncındaki akut yükselmelerin ortograd ve retrograd taşımayı inhibe ettiği gösterilmektedir. Benzer şekilde kronik göz içi basınç yükselmesi aksoplazmik akımı bozmakta, mitokondri ve organellerin özellikle lamina kribroza düzeyinde birikmesine neden olmaktadır (112,113).

Aksonal taşımanın kesintiye uğraması akson ve gangliyon hücre ölümüne neden olmaktadır. Ortograd taşımanın kesintiye uğraması ile akson ucu ve sinapsın devamlılığı

için gerekli olan maddeler taşınmamaktadır. Retrograd taşımanın kesintiye uğraması ile nöron hücre devamlılığı için gerekli olan trofik faktörler taşınmamakta ve geribildirim mekanizmasının bozulması sonucu hücre ölümü gerçekleşmektedir. İskemi, fiziksel baskı ve toksinler aksonal taşımayı etkileyen diğer faktörlerdir.

2.2.3. Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları

Optik sinir hasarı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu glokom hastalarında yapılmakta olup hasar mekanizmalarının açığa çıkarılmasında önemli olmuştur. Glokom hastalarında özellikle optik diskin vertikal kutuplarında hasar daha çok görülmektedir. Retina gangliyon hücre kaybında apoptoz sorumlu tutulmaktadır. Altta yatan mekanizmalar ise lamina kribroza düzeyindeki direkt mekanik etki sonucu akson hasarı ve iskemi olmak üzere kabaca iki grupta incelenmektedir.

2.2.3.1. Optik Sinir Hasarında Mekanik Faktörler

Lamina kribroza tabakası basınç artışı nedeniyle arkaya doğru rotasyon yapmakta, porların hizası değişmekte, bunun sonucu olarak gerek aksonlar üzerine direkt baskı gerekse de aksoplazmik taşımanın bozulması sonucu akson hasarı görülmektedir (114). Retrograd aksoplazmik taşıma retina gangliyon hücre gövdelerine nörotrofik faktörlerin taşınması için gereklidir. Bu yolun etkilenmesi de gangliyon hücre hasarını tetiklemektedir (27).

Lamina kribrozanın en ince olduğu yer akson hasarının en fazla görüldüğü yerdir. Bunda ince olan laminanın göz içi basınç artışına daha dayanıksız olması ve daha kolay rotasyona maruz kalması etkili olmaktadır. Tüm bunlara rağmen mekanik teori akson hasarı ve aksoplazmik taşımanın kesintiye uğramasını tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

2.2.3.2. Optik Sinir Hasarında Vasküler Faktörler

Optik sinir başının kanlanmasına etki eden sistemik faktörlerin sinir hasarı üzerine de etkileri olmaktadır. Optik sinir başının daha az kanlanması sonucu sinir hasarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sistemik kan basıncı ile göz içi basıncı arasındaki fark olan perfüzyon basıncının düşük olması optik sinir hasarının daha fazla olmasına neden olmaktadır (63).

Kan basıncında gün içinde meydana gelen fluktuasyonlar da sinir hasarına katkıda bulunmaktadır. Hemodinamik şok, nokturnal hipotansiyon gibi durumlarda optik sinir başında kanlanmanın azaldığı gösterilmektedir. Raynaud hastalığı gibi vasküler vazospazm görülen hastalıklarda da optik sinir başı kanlanması etkilenmektedir (16,30).

2.2.3.3. Optik Sinir Hasarında Hücresel Faktörler

Astrositler gangliyon hücreleri ile yakın ilişkisi olan yapılardır. Skleral kanal içinde astrositler laminer yolaklar oluşturup aksonları kollajen yapılardan ayırırlar. Adezyon molekülleri ve bazal membran depozitleri arasında optik sinir başının yapısal bütünlüğüne destek olurlar. Astrositler, aksonların birbiri ile olan bağlantısı ve hücre dışı iyon konsantrasyonunun devamını sağlar. Retina gangliyon hücre hayatının devamı için astrositlerin varlığına ihtiyaç duyulduğu gösterilmektedir (96,134).

Astrositler mekanik kuvvetlere karşı hassastırlar ve dış ortam stres faktörleri fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Bunun sonucu olarak astrosit fonksiyon bozukluğu görülmekte ve akson hasarı meydana gelmektedir. Astrositler, nitrik oksit sentaz enzimi içermekte olup glokom gibi bazı hastalıklarda enzim aktivitesinde artış olmakta ve sonucunda nörotoksik etkili nitrik oksit oluşmaktadır (91). Glutamat artışının da akson hasarını tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Optik sinir hasarında diğer hücresel faktörler de rol oynamaktadır. Çalışmalar retina gangliyon hücresine karşı oluşan antikörlerin da akson hasarında rolü olduğunu göstermektedir. Anormal hümmoral bağışıklık gangliyon hücre hasarını tetiklemektedir (143).

2.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen tıbbi görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan yaklaşık 800nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultrasona benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır.

Tüm klinik olarak uygulanan OKT sistemlerinde ışık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot (superluminescent diode, SLD) lazer kullanılmaktadır. 800nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte ve bu sırada ışın ayırıcı olarak adlandırılan yarı

saydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafesi değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı da göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir.

İlk OKT makineleri Michaelson interferometre kullanarak reflektivite farklılıklarını kuantifiye eder. Yüksek reflektif dokular (retina sinir lifi tabakası, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası) parlak renklere (kırmızıdan beyaza), düşük reflektif dokular (vitreus, retina dış nükleer tabakası) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji) ise koyu renklere (mavi-siyah) gösterilmektedir. Bunlar düşük koherens interferometre (time-domain) olarak bilinir. Son zamanlarda kullanıma giren spektral(fourier) domain cihazlar daha yüksek çözünürlüklü ve daha hızlı görüntü alma özelliğine sahiptir. Time domain OKT'de çözünürlük 10 mikron, spektral domain OKT'de ise 5 mikrondan küçüktür. Stratus OKT'nin dokudaki çözünürlüğü 8-10 mikrondur. Günümüzde OKT maküla, vitreoretinal ara yüzey, optik sinir ve retina sinir lifi yapılarını incelemeye tanı ve tedavide sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2012-2013 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda prospektif olarak yürütüldü. Dünya Tıp Birliği Helsinki Ekim 2008 bildirgesine sadık kalınarak çalışmaya alınan tüm olguların yazılı onamı alındı ve çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.10.2013 tarih ve 2013/379 karar no ile etik onay alındı.

Çalışmaya üniversitemiz "Dahiliye Endokrinoloji Bölümü" tarafından tiroid patolojisi tanısı konularak göz tutulumu için kliniğimize gönderilen hastalardan oftalmopatisi olan 66 hasta ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubu, refraksiyon kusuru dışında herhangi bir göz patolojisi olmayan ve her iki gözünün görmesi tashihli veya tashihsiz tam düzeyinde olup, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuna benzer olan sağlıklı gönüllülerden, hasta yakınlarından ve refraksiyon kusuru için gelen hastalardan seçildi. Her iki grupta da; önemli düzeyde görme kaybı olan, yüksek miyop (>-5), yüksek hipermetrop ($>+3$), optik disk anomalisi, vitreoretinal ara yüzey hastalığı, retinanın damarsal ve dejeneratif hastalıkları olanlar, kornea veya lens opasitesi olanlar, oküler cerrahi öyküsü olanlar, görme alanını etkileyebilecek nörolojik hastalığı olanlar, travma öyküsü olan, ambliyopi, şaşılık, üveit, keratit gibi ön ve arka segment hastalığı olan, topikal veya sistemik steroid kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olguların ayrıntılı tıbbi öykü, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, renkli görme, biyomikroskopik ön segment muayenesi, "Goldmann Aplanasyon Tonometresi" ile oturur pozisyonda göz içi basınç ölçümü, dilate fundus muayenesini içeren detaylı oftalmoskopik muayenesi yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgularda "Hertel Ekzoftalmometre" ile propitoz derecesi belirlendi. Bunun için oturur pozisyondaki hasta ile aynı seviyede olacak şekilde tam karşısına oturuldu. Hertel ekzoftalmometresinin kare şeklindeki köşeleri hastanın her iki göz temporal orbital rim bölgesine yerleştirildi. Hastanın sağ gözü muayene edilirken hastadan muayene eden doktorun sol gözüne bakması istendi ve bu sırada ekzoftalmometre üzerinde korneal tepe noktasına karşılık gelen çizgi belirlenip o çizginin olduğu yer milimetre cinsinden propitoz değeri olarak alındı. Tiroid ilişkili oftalmopati hastalarının oftalmik tutulumları NOSPECS sınıflamasına göre skorlandırıldı. Hastaların NOSPECS skoru 2.4 ± 0.9 idi (minimum:1 maksimum:5). Olguların tümünde bilateral TİO mevcut idi.

Çalışma grubuna alınan hastaların “Hertel Ekzoftalmometre” ile yapılan ölçüm değerlerine göre 21mm ve 21mm’den büyük ve iki göz arasında 2mm’den fazla fark olanlara gruplandırma yapıldı;1. grup 21-23mm olanlar, 2. grup >23 mm olanlar, 3. grup iki göz arasında 2 mm’den fazla fark olanlar olarak. Ölçüm değerleri, her üç grup arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. OKT ile ayrıca TİO olan çalışma grubundaki hastaların gözleri ile kontrol grubunun gözleri karşılaştırıldı, sağ ve sol gözler arasındaki fark araştırıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tiroid hastalığı tanısı koyulmasından oftalmopati görülen zamana kadar geçen süre, NOSPECS ve klinik aktivite skoru ile değerler arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

3.1. Optik Koherens Tomografi (OKT) ile filmlerin çekilmesi

Çalışmaya alınan tüm olguların her iki gözlerinin OKT ile çekimleri yapıldı. Bunun için her iki gruptaki olguların ayrıntılı göz muayeneleri yapıldıktan sonra her iki gözleri de 10 dk. arayla 2 kez sikloplejin damla ile dilate edildikten 30 dk. sonra filmleri çekildi. OKT çekimleri için Stratus OKT (Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Dublin, USA) cihazı kullanıldı ve optik sinir başı(optik disk), peripapiller retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) ve maküler kalınlık çekimleri yapıldı. Çekimler aynı teknisyen tarafından 3 kez yapıldı. OKT ile ölçümlerde sinyal gücü 7 ve üzeri olan ölçümler değerlendirmeye alındı.

Optik sinir başı ve RSLK çekimlerinde merkezi optik disk santraline gelecek şekilde OKT kesit fikse edilerek çekim gerçekleştirildi. Optik sinir başı (OSB) ölçümleri “Fast Optic Disk” protokolü, 6 radyal tarama paterninde yapıldı. OSB parametreleri otomatik olarak hesaplandı. Cup/disk (C/D) horizontal, C/D vertikal, disk alanı, rim alanı, C/D alanı olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

Retina sinir lifi analizi, “Fast RNFL Thickness” protokolü, 3.4 dairesel tarama paterninde yapıldı. Ortalama RSLK ve alt, üst, nazal, temporal olarak dört ana kadranda ortalama RSLK değerlendirildi.

Maküla ölçümlerinde “Fast Macular Thickness” protokolü kullanılarak 6 mm çapındaki maküler alan değerlendirildi. Ortalama maküla kalınlığı, santral ve dört ana kadranda ortalama kalınlıkları değerlendirildi (alt, üst, nazal, temporal).

3.2. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, II, USA) paket programında bilgisayarına aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken değişkenler ortalama \pm standart sapma, sayı (%) ile yazıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında değerlerin normal dağılımlarına bakılıp, uyanlara Paired-Samples T testi, normal dağılıma uymayanlara logaritmik dönüşüm yapılıp tekrar bakıldıktan sonra, uymayanlara Wilcoxon Rank testi uygulandı. $P < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara Student T testi, uymayanlara Mann-Whitney U uygulandı.

Cinsiyet ve yaş normal dağılıma uyduğundan dolayı, cinsiyet oranları için Pearson ki kare testi, yaş oranları için ise Student T testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya tiroid oftalmopati tanısı konulan 66 hastanın 132 gözü ve 36 sağlıklı gönüllünün 72 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması TİO ve kontrol grubu için sırasıyla 40.1 ± 12.6 (minimum:12, maksimum:73), 38.3 ± 9.7 (minimum:13, maksimum:69) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). TİO olan grubun 43'ü kadın (%65.2), 23'ü erkek (%34.8), kontrol grubununun 25'i kadın (%69.4), 11'i erkek (%30.6) idi. İki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve oküler özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Tiroid oftalmopati demografik ve oküler özellikleri

	TİO grubu	Kontrol grubu	P değeri
Olgu sayısı(n/göz)	66(132 göz)	36(72göz)	
Yaş (ort±SD,yıl)	40.1 ± 12.6	38.3 ± 9.7	0.469
Yaş aralığı(min-mak)	12-73	13-69	
Cinsiyet			0.660
Kadın	43(%65.2)	25(%69.4)	
Erkek	23(%34.8)	11(%30.6)	
Görme keskinliği (Snellen, logMAR)	10/10, 0	10/10, 0	>0.05
Propitoz değerleri (ort±SD mm)	19.1 ± 3.0	15.2 ± 1.2	0.000
GİB	14.3 ± 2.7	12.9 ± 1.9	0.011
NOSPECS skoru	2.4 ± 0.9	-	

GİB: Göz içi basınç (ort±SD, mmHg)

Çalışmaya alınan TİO grubundaki hastaların 49'unda (%74.4) Graves hastalığı, 12'sinde (%18.1) nodüler guatr, 5'inde (%7.5) ise Hashimoto tiroiditi tanısı koyulmuştu.

Çalışmaya alınan TİO ve kontrol grubunun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği snellen eşeli ile 10/10 (logMAR=0) olup iki grup arasında fark yoktu. TİO ve kontrol grubundaki olguların tümünde renkli görme, ön ve arka segment muayene bulguları doğal idi.

Propitoz için yapılan ölçümlerde hertel ekzoftalmometre değerleri TİO grubunda ortalama 19.1 ± 3.0 mm idi. Sağ ve sol gözde sırasıyla ortalama 19.1 ± 3.0 mm, 19.2 ± 3.0 mm olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p > 0.05$). Kontrol

grubunda ortalama 15.2 ± 1.2 mm idi. Sağ ve sol gözde ise sırasıyla ortalama 15.2 ± 1.1 mm, 15.1 ± 1.3 mm olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p > 0.05$). TİO ve kontrol grubundaki hastaların Hertel ekzoftalmometre değerlerine bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasındaki ve sağ ve sol gözlerin birbiri ile karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 4 ve 6).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol göz OKT parametre sonuçları

	Hasta grubu		P değeri	Kontrol grubu		P değeri
	Sağ göz	Sol göz		Sağ göz	Sol göz	
Hertel (mm)	19.1 ± 3.0	19.2 ± 3.0	>0.05	15.2 ± 1.1	15.1 ± 1.3	>0.05
GİB	14.3 ± 2.6	14.3 ± 2.7	>0.05	13.0 ± 1.9	12.7 ± 2.0	>0.05
RSLK	99.9 ± 29.3	96.7 ± 29.4	>0.05	102.8 ± 29.7	100.7 ± 31.1	>0.05
Nazal	79.2 ± 16.4	80.0 ± 16.1	>0.05	83.7 ± 16.2	81.5 ± 16.5	>0.05
Alt	124.9 ± 14.8	116.5 ± 17.8	0.000	130.6 ± 20.4	123.3 ± 18.3	0.021
Üst	123.4 ± 18.3	125.3 ± 17.1	>0.05	123.9 ± 13.0	128.9 ± 18.5	>0.05
Temporal	72.1 ± 15.4	65.1 ± 10.7	0.000	73.0 ± 14.4	69.0 ± 16.1	>0.05
Maküla (ort \pm SD, μ m)	238.6 ± 29.7	240.0 ± 30.0	>0.05	245.6 ± 27.9	247.6 ± 35.3	>0.05
Santral	190 ± 23.6	191.7 ± 23.9	>0.05	203.3 ± 31.1	203.9 ± 27.3	>0.05
Nazal	260.6 ± 13.7	262.0 ± 15.4	>0.05	266.1 ± 12.0	264.5 ± 18.5	>0.05
Alt	248.9 ± 11.4	249.8 ± 12.2	>0.05	252.9 ± 10.0	253.9 ± 10.2	>0.05
Üst	254.0 ± 14.2	256.1 ± 14.5	0.031	260.0 ± 10.0	261.3 ± 11.4	>0.05
Temporal	239.9 ± 12.5	240.6 ± 13.4	>0.05	245.1 ± 10.6	254.6 ± 50.2	>0.05
C/D oranı (horizontal)	0.49 ± 0.17	0.48 ± 0.17	>0.05	0.44 ± 0.16	0.44 ± 0.18	>0.05
C/D oranı (vertikal)	0.42 ± 0.14	0.42 ± 0.15	>0.05	0.39 ± 0.14	0.39 ± 0.16	>0.05
Disk alanı (mm ²)	2.56 ± 0.49	2.61 ± 0.51	>0.05	2.31 ± 0.34	2.30 ± 0.35	>0.05
Rim alanı (mm ²)	1.85 ± 0.52	1.94 ± 0.51	>0.05	1.82 ± 0.41	1.80 ± 0.45	>0.05
C/D alan oranı	0.26 ± 0.14	0.24 ± 0.13	>0.05	0.20 ± 0.13	0.21 ± 0.13	>0.05

GİB: Göz içi basınç (ort \pm SD, mmHg)

RSLK: Retina sinir lifi kalınlığı (ort \pm SD, μ m)

Göz içi basıncı TİO hastalarında ortalama 14.3 ± 2.7 mmHg idi. Sağ ve sol gözde sırasıyla ortalama 14.3 ± 2.6 mmHg, 14.3 ± 2.7 mmHg idi. Sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5). Kontrol grubunda GİB ortalama 12.9 ± 1.9 mmHg idi. Sağ ve sol gözde sırasıyla ortalama 13.0 ± 1.9 mmHg, 12.7 ± 2.0 mmHg olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 5). GİB değerleri açısından TİO olan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama GİB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.011$) (Tablo 4). Ayrıca TİO ve kontrol grubunun sağ ve sol gözleri birbiriyle karşılaştırıldığında da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Sağ ve sol göz değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Sağ göz		P değeri	Sol göz		P değeri
	Hasta	Kontrol		Hasta	Kontrol	
Hertel (mm)	19.1±3.0	15.2±1.1	0.000	19.2±3.0	15.1±1.3	0.000
GİB	14.3±2.6	13.0±1.9	0.016	14.3±2.7	12.7±2.0	0.003
RSLK	99.9±29.3	102.8±29.7	>0.05	96.7±29.4	100.7±31.1	>0.05
Nazal	79.2±16.4	83.7±16.2	>0.05	80.0±16.1	81.5±16.5	>0.05
Alt	124.8±14.8	130.6±20.4	>0.05	116.5±17.8	123.3±18.3	>0.05
Üst	123.4±18.3	123.9±13.0	>0.05	125.3±17.1	128.9±18.5	>0.05
Temporal	72.1±15.4	73.0±14.4	>0.05	65.1±10.7	69.0±16.1	>0.05
Maküla (ort±SD, µm)	238.6±29.7	245.6±27.9	0.010	240.0±30.0	247.6±35.3	0.011
Santral	190±23.6	203.3±31.1	0.018	191.7±23.9	203.9±27.3	0.025
Nazal	260.6±13.7	266.1±12.0	0.044	262.0±15.4	264.5±18.5	>0.05
Alt	248.9±11.4	252.9±10.0	>0.05	249.8±12.2	253.9±10.2	>0.05
Üst	254.0±14.2	260.0±10.0	0.017	256.1±14.5	261.3±11.4	>0.05
Temporal	239.9±12.5	245.1±10.6	0.021	240.6±13.4	254.6±50.2	0.016
C/D oranı (horizontal)	0.49±0.17	0.44±0.16	>0.05	0.48±0.17	0.44±0.18	>0.05
C/D oranı (vertikal)	0.42±0.14	0.39±0.14	>0.05	0.42±0.15	0.39±0.16	>0.05
Disk alanı (mm ²)	2.56±0.49	2.31±0.34	0.010	2.61±0.51	2.30±0.35	0.002
Rim alanı (mm ²)	1.85±0.52	1.82±0.41	>0.05	1.94±0.51	1.80±0.45	>0.05
C/D alan oranı	0.26±0.14	0.20±0.13	>0.05	0.24±0.13	0.21±0.13	>0.05

RSLK: Retina sinir lifi kalınlığı (ort±SD, µm)

GİB: Göz içi basınç (ort±SD, mmHg)

OKT ile ölçülen peripapiller RSLK tablo 5 ve 6’te verilmiştir. TİO grubunun sağ gözünde nazal, alt, üst ve temporal kadranların ortalama RSLK sırasıyla $79.2 \pm 16.4 \mu\text{m}$, $124.8 \pm 14.8 \mu\text{m}$, $123.4 \pm 18.3 \mu\text{m}$, $72.1 \pm 15.4 \mu\text{m}$, sol gözünde $80.0 \pm 16.1 \mu\text{m}$, $116.5 \pm 17.8 \mu\text{m}$, $125.3 \pm 17.1 \mu\text{m}$, $65.1 \pm 10.7 \mu\text{m}$, kontrol grubunun ise sağ gözünde ortalama $83.7 \pm 16.2 \mu\text{m}$, $130.6 \pm 20.4 \mu\text{m}$, $123.9 \pm 13.0 \mu\text{m}$, $73.0 \pm 14.4 \mu\text{m}$, sol gözünde ortalama $81.5 \pm 16.5 \mu\text{m}$, $123.3 \pm 18.3 \mu\text{m}$, $128.9 \pm 18.5 \mu\text{m}$, $69.0 \pm 16.1 \mu\text{m}$ ölçüldü. Sağ ve sol göz ortalama RSLK, TİO grubunda sırasıyla ortalama $99.9 \pm 29.3 \mu\text{m}$, $96.7 \pm 29.4 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise sırasıyla ortalama $102.8 \pm 29.7 \mu\text{m}$, $100.7 \pm 31.1 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p > 0.05$). TİO grubunun temporal ve alt RSLK ortalamalarının sağ ve sol göz arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 5). Kontrol grubunun RSLK değerlerine bakıldığında, alt RSLK ortalamalarının sağ ve sol göz arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.021$). Hasta ve kontrol grubunda diğer RSLK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Sağ gözlerin hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırması ile sol gözlerin hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmasında RSLK açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 6). Kontrol ve hasta grubundaki hastaların her iki gözü birlikte değerlendirilip RSLK açısından karşılaştırıldığında ise sadece alt RSLK hasta ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama $120.7 \pm 16.8 \mu\text{m}$, $127.0 \pm 19.6 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Maküla değerleri açısından bakıldığında hasta grubunun sadece maküla üst kısım kalınlığı ortalamaları sağ ve sol gözde sırasıyla $254.0 \pm 14.2 \mu\text{m}$, $256.1 \pm 14.5 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.031$) (Tablo 5). Kontrol grubunun sağ ve sol göz maküla değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sağ göz ortalama maküla kalınlığı ile santral, temporal, üst ve nazal kadran kalınlıkları incelendiğinde hasta grubunda kalınlık ortalamaları sırasıyla $238.6 \pm 29.7 \mu\text{m}$, $190 \pm 23.6 \mu\text{m}$, $239.3 \pm 12.5 \mu\text{m}$, $254.0 \pm 14.2 \mu\text{m}$, $260.6 \pm 13.7 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $245.6 \pm 27.9 \mu\text{m}$, $203.3 \pm 31.1 \mu\text{m}$, $245.1 \pm 10.6 \mu\text{m}$, $260.6 \pm 10 \mu\text{m}$, $266.1 \pm 12 \mu\text{m}$ olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 6). Sol göz ortalama maküla kalınlığı ile santral ve temporal kadran kalınlıkları incelendiğinde hasta grubunda kalınlık ortalamaları sırasıyla $240.0 \pm 30.0 \mu\text{m}$, $191.7 \pm 23.9 \mu\text{m}$, $240.6 \pm 13.4 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $247.6 \pm 35.3 \mu\text{m}$, $203.9 \pm 27.3 \mu\text{m}$, $254.6 \pm 50.2 \mu\text{m}$ olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 6). Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların her iki gözü birlikte

değerlendirildiğinde; ortalama maküla kalınlığı ve santral, alt, üst, temporal ve nazal kadran maküla kalınlık ortalamalarına bakıldığında hasta grubunda sırasıyla 239.3±29.8µm, 190.9±23.7µm, 249.4±11.8µm, 255.1±14.4µm, 240.0±12.9µm, 261.3±14.5µm, kontrol grubunda sırasıyla 246.6±31.8µm, 203.6±29.1µm, 253.4±10.0µm, 260.9±10.6µm, 249.9±36.4µm, 265.2±15.5µm olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=132 göz)	Kontrol grubu (n=72 göz)	P değeri
RSLK	98.3±29.4	101.7±30.4	>0.05
Nazal	79.6±16.2	82.6±16.3	>0.05
Alt	120.7±16.8	127.0±19.6	0,043
Üst	124.3±17.7	126.4±16.1	>0.05
Temporal	68.6±13.7	71.0±15.3	>0.05
Maküla (ort±SD, µm)	239.3±29.8	246.6±31.8	0.000
Santral	190.9±23.7	203.6±29.1	0,003
Nazal	261.3±14.5	265.2±15.5	0,021
Alt	249.4±11.8	253.4±10.0	0,016
Üst	255.1±14.4	260.9±10.6	0,003
Temporal	240.0±12.9	249.9±36.4	0,001
C/D oranı (horizontal)	0.48±0.17	0.44±0.17	>0.05
C/D oranı (vertikal)	0.42±0.14	0.39±0.15	>0.05
Disk alanı (mm ²)	2.58±0.50	2.31±0.34	0,000
Rim alanı (mm ²)	1.89±0.52	1.81±0.043	>0.05
C/D alan oranı	0.25±0.14	0.21±0.13	0,030

RSLK: Retina sinir lifi kalınlığı (ort±SD, µm)

Optik disk değerleri açısından bakıldığında hasta ve kontrol grubunda değerler açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubu sağ göz disk alanı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda sağ göz disk alanı ortalaması 2.56±0.49mm², kontrol grubunda ise 2.31±0.34mm² olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Sol göz disk alanı ortalamasına bakıldığında ise hasta

grubunda $2.61 \pm 0.51 \text{mm}^2$, kontrol grubunda $2.30 \pm 0.35 \text{mm}^2$ olup aradaki fark anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 6). Sağ ve sol göz arasında diğer disk değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Kontrol ve TİO grubundaki hastaların her iki gözü birlikte değerlendirilip disk alanı ve C/D alan oranına bakıldığında hasta grubunda sırasıyla ortalama $2.58 \pm 0.50 \text{mm}^2$, 0.25 ± 0.14 , kontrol grubunda sırasıyla ortalama $2.31 \pm 0.34 \text{mm}^2$, 0.21 ± 0.13 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Hertel değerlerine göre propitoz değerleri 21mm ve üzerinde olan ve iki göz arasında 2mm'den fazla fark olan toplam 47 hasta üç gruba ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. TİO olan hasta grubu sınıflamasında 1. grupta (21-23mm) 33, 2. grupta ($>23\text{mm}$) 10, 3. grupta ($>2\text{mm}$ fark) 4 göz bulunmaktaydı. Göz içi basınç değerleri açısından bakıldığında GİB ortalamaları; grup 1'de $15.1 \pm 2.4 \text{mmHg}$, grup 2'de $16.3 \pm 2.0 \text{mmHg}$, grup 3'te $17.0 \pm 4.5 \text{mmHg}$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubu ve 3 grubun göz içi basınç ortalaması sırasıyla $12.9 \pm 1.9 \text{mmHg}$, $15.5 \pm 2.5 \text{mmHg}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.000$) (Tablo 8). Üç grubun ayrı ayrı kontrol grubu ile GİB değerleri açısından karşılaştırmasında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.000$) (Tablo 9). TİO gruplarının birbiri ile GİB değerleri açısından karşılaştırmasında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). GİB ile propitoz değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Grup 2'de iyi derecede pozitif korelasyon ($r = 0.68$, $p = 0.27$), grup 3'te önemsiz derecede pozitif korelasyon ($r = 0.19$, $p > 0.05$) bulundu.

Üç grubun (47 göz) kontrol grubu (72 göz) ile karşılaştırılmasında TİO grubunda ortalama, nazal, alt, üst ve temporal kadran RSLK'sı sırasıyla ortalama $97.9 \pm 28.6 \mu\text{m}$, $82.1 \pm 14.0 \mu\text{m}$, $120.0 \pm 17.5 \mu\text{m}$, $122.8 \pm 19.0 \mu\text{m}$, $66.9 \pm 10.0 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise sırasıyla $101.7 \pm 30.4 \mu\text{m}$, $82.6 \pm 16.3 \mu\text{m}$, $127.0 \pm 19.6 \mu\text{m}$, $126.4 \pm 16.1 \mu\text{m}$, $71.0 \pm 15.3 \mu\text{m}$ idi. Alt RSLK karşılaştırılmasında $p = 0.05$ olup diğer RSLK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Propitöz derecelerine göre yapılan grupta hasta ve kontrol grubunun RSLK, maküla ve disk parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (47 göz)	Kontrol grubu (72 göz)	P değeri
GİB	15.5±2.5	12.9±1.9	0.000
RSLK	97.9±28.6	101.7±30.4	>0.05
Nazal	82.1±14.0	82.6±16.3	>0.05
Alt	120.0±17.5	127.0±19.6	0.05
Üst	122.8±19.0	126.4±16.1	>0.05
Temporal	66.9±10.0	71.0±15.3	>0.05
Maküla (ort±SD, µm)	240.4±31.8	246.6±31.8	0.021
Santral	187.9±23.8	203.6±29.1	0.004
Nazal	252.6±17.7	265.2±15.5	>0.05
Alt	251.2±12.1	253.4±10.0	>0.05
Üst	257.4±15.0	260.9±10.6	>0.05
Temporal	252.9±19.1	249.9±36.4	>0.05
C/D oranı(horizontal)	0.49±0.19	0.44±0.17	>0.05
C/D oranı (vertikal)	0.44±0.16	0.39±0.15	>0.05
Disk alanı (mm ²)	2.54±0.51	2.31±0.34	0.003
Rim alanı (mm ²)	1.77±0.58	1.81±0.43	>0.05
C/D alan oranı	0.29±0.16	0.21±0.13	0.009

RSLK: Retina sinir lifi kalınlığı (ort±SD, µm)

GİB: Göz içi basınç (ort±SD, mmHg)

Üç grubun kontrol grubu ile maküla değerleri açısından karşılaştırılmasında hasta grubunda ortalama maküla kalınlığı ile santral, nazal, alt, üst ve temporal maküla kalınlık ortalamaları sırasıyla 240.4±31.8µm, 187.9±23.8µm, 252.6±17.7µm, 251.2±12.1µm, 257.4±15.0µm, 252.9±19.1µm, kontrol grubunda ise sırasıyla ortalama 246.6±31.8µm, 203.6±29.1µm, 265.2±15.5µm, 253.4±10.0µm, 260.9±10.6µm, 249.9±36.4µm idi. Santral ve ortalama maküla kalınlıkları karşılaştırılmasında, santral maküler kalınlık kontrol grubuna göre daha ince olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer maküla değerlerinde anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Üç grubun kontrol grubu ile disk parametreleri açısından karşılaştırılmasında hasta grubunda C/D horizontal oranı, C/D vertikal oranı, disk alanı, rim alanı, C/D alan oranı sırasıyla 0.49 ± 0.19 , 0.44 ± 0.16 , $2.54\pm 0.51\text{mm}^2$, $1.77\pm 0.58\text{mm}^2$, 0.29 ± 0.16 olup kontrol grubunda sırasıyla 0.44 ± 0.17 , 0.39 ± 0.15 , $2.31\pm 0.34\text{mm}^2$, $1.81\pm 0.43\text{mm}^2$, 0.21 ± 0.13 idi. C/D alan oranı ($p=0.009$) ve disk alanı ($p=0.003$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken diğer disk değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Hertel ekzoftalmometre değeri 21-23 olan 1. gruptaki 33 göz RSLK açısından değerlendirildiğinde ortalama, nazal, alt, üst ve temporal RSLK sırasıyla ortalama $99.2\pm 29.2\mu\text{m}$, $83.9\pm 15.0\mu\text{m}$, $121.7\pm 16.7\mu\text{m}$, $125.0\pm 19.3\mu\text{m}$, $67.0\pm 10.8\mu\text{m}$ olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9). Maküla kalınlıklarına bakıldığında ortalama, santral, üst, nazal, alt ve temporal maküla kalınlık ortalamaları sırasıyla $239.5\pm 32.9\mu\text{m}$, $184.5\pm 25.5\mu\text{m}$, $257.6\pm 15.6\mu\text{m}$, $253.4\pm 17.6\mu\text{m}$, $250.4\pm 12.4\mu\text{m}$, $252.1\pm 19.4\mu\text{m}$ olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece ortalama ve santral maküla kalınlığı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilirken, diğer maküla kalınlıkları açısından anlamlı bir fark görülmedi. Disk parametreleri değerlendirmesinde C/D horizontal oranı, C/D vertikal oranı, disk alanı, rim alanı, C/D alan oranı 1. grupta sırasıyla 0.51 ± 0.16 , 0.47 ± 0.15 , $2.66\pm 0.48\text{mm}^2$, $1.83\pm 0.61\text{mm}^2$, 0.31 ± 0.17 olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında C/D vertikal oranında anlamlı artış ($p=0.013$), disk alanında anlamlı artış ($p=0.000$), C/D alan oranında anlamlı bir artış saptanırken ($p=0.003$) diğer disk parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Hertel ekzoftalmometre değeri >23 olan 2. gruptaki 10 göz RSLK açısından değerlendirildiğinde ortalama, nazal, alt, üst ve temporal RSLK sırasıyla ortalama $95.4\pm 23.7\mu\text{m}$, $76.9\pm 8.9\mu\text{m}$, $114.7\pm 8.9\mu\text{m}$, $118.7\pm 14.6\mu\text{m}$, $70.3\pm 6.4\mu\text{m}$ olup kontrol grubu ile (72 göz) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Maküla kalınlıklarına bakıldığında ortalama, santral, üst, nazal, alt, temporal maküla kalınlık ortalamaları sırasıyla $240.8\pm 30.1\mu\text{m}$, $193.4\pm 18.7\mu\text{m}$, $255.6\pm 15.1\mu\text{m}$, $250.2\pm 16.8\mu\text{m}$, $252.3\pm 12.2\mu\text{m}$, $251.6\pm 21.0\mu\text{m}$ olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Disk parametreleri değerlendirmesinde C/D horizontal oranı, C/D vertikal oranı, disk alanı, rim alanı, C/D alan oranı 2. grupta sırasıyla 0.43 ± 0.28 , 0.33 ± 0.18 , $2.15\pm 0.53\text{mm}^2$, $1.49\pm 0.52\text{mm}^2$,

0.24±0.16 olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında rim alanında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken (p=0.036), diğer disk parametrelerinde anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Hertel ekzoftalmometre değerlerine göre grupların OKT parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol	1.grup (n=33)	P değeri	2.grup (n=10)	P değeri	3.grup (n=4)	P değeri
GİB	12.9±1.9	15.1±2.4	0.000	16.3±2.0	0.000	17.0±4.5	0.000
RSLK	101.7±30.4	99.2±29.2	>0.05	95.4±23.7	>0.05	93.0±33.7	>0.05
Nazal	82.6±16.3	83.9±15.0	>0.05	76.9±8.9	>0.05	80.5±15.9	>0.05
Alt	127.0±19.6	121.7±16.7	>0.05	114.7±8.9	>0.05	118.5±36.6	>0.05
Üst	126.4±16.1	125.0±19.3	>0.05	118.7±14.6	>0.05	114.7±27.3	>0.05
Temporal	71.0±15.3	67.0±10.8	>0.05	70.3±6.4	>0.05	58.2±5.6	>0.05
Maküla (ort±SD,µm)	246.6±31.8	239.5±32.9	0.019	240.8±30.1	>0.05	246.9±26.7	>0.05
Santral	203.6±29.1	184.5±25.5	0.002	193.4±18.7	>0.05	202.7±12.1	>0.05
Nazal	265.2±15.5	253.4±17.6	>0.05	250.2±16.8	>0.05	252.0±24.8	>0.05
Alt	253.4±10.0	250.4±12.4	>0.05	252.3±12.2	>0.05	255.7±10.8	>0.05
Üst	260.9±10.6	257.6±15.6	>0.05	255.6±15.1	>0.05	261.0±12.5	>0.05
Temporal	249.9±36.4	252.1±19.4	>0.05	251.6±21.0	>0.05	263.0±11.8	>0.05
C/D oranı (horizontal)	0.44±0.17	0.51±0.16	>0.05	0.43±0.28	>0.05	0.47±0.13	>0.05
C/D oranı (vertikal)	0.39±0.15	0.47±0.15	0.013	0.33±0.18	>0.05	0.43±0.10	>0.05
Disk alanı (mm ²)	2.31±0.34	2.66±0.48	0.000	2.15±0.53	>0.05	2.57±0.14	>0.05
Rim alanı (mm ²)	1.81±0.43	1.83±0.61	>0.05	1.49±0.52	0.036	2.00±0.22	>0.05
C/D alan oranı	0.21±0.13	0.31±0.17	0.003	0.24±0.16	>0.05	0.21±0.09	>0.05

RSLK: Retina sinir lifi kalınlığı (ort±SD, µm)

GİB: Göz içi basınç (ort±SD, mmHg)

Hertel ekzoftalmometre değeri iki göz arasındaki farkı >2 olan 3. gruptaki 4 göz RSLK açısından değerlendirildiğinde ortalama, nazal, alt, üst ve temporal RSLK sırasıyla ortalama 93.0±33.7µm, 80.5±15.9µm, 118.5±36.6µm, 114.7±27.3µm, 58.2±5.6µm olup kontrol grubu ile (72 göz) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli fark yoktu ($p>0.05$). Maküla kalınlıklarına bakıldığında ortalama, santral, üst, nazal, alt, temporal maküla kalınlık ortalamaları sırasıyla $246.9\pm 26.7\mu\text{m}$, $202.7\pm 12.1\mu\text{m}$, $261.0\pm 12.5\mu\text{m}$, $252.0\pm 24.8\mu\text{m}$, $255.7\pm 10.8\mu\text{m}$, $263.0\pm 11.8\mu\text{m}$ olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Disk parametreleri değerlendirmesinde C/D horizontal oranı, C/D vertikal oranı, disk alanı, rim alanı, C/D alan oranı 3. grupta sırasıyla 0.47 ± 0.13 , 0.43 ± 0.10 , $2.57\pm 0.14\text{mm}^2$, $2.00\pm 0.22\text{mm}^2$, 0.21 ± 0.09 olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında C/D vertikal oranı sırasıyla 0.47 ± 0.15 , 0.33 ± 0.18 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.016$). Disk alanı ise sırasıyla $2.66\pm 0.48\text{mm}^2$, $2.15\pm 0.53\text{mm}^2$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Diğer değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup 1 ve 3 ile grup 2 ve 3 RSLK, maküla ve disk değerleri açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tiroid hastalığı tanısı koyulmasından oftalmopati görülen zamana kadar geçen ortalama süre (15.4 ± 41.7 ay), NOSPECS ve klinik aktivite skoru ile değerler arasındaki korelasyona bakıldığında ise önemsiz derecede korelasyon olduğu görüldü ($r= 0.05-0.30$ arasında).

5.TARTIŞMA

Hipertiroidi ve oftalmopati birlikteliğinin ilk kez 1835 yılında Graves hastalığı olarak tarif edilmesinden günümüze kadar geçen sürede, gerek hastalığın patogenezinin anlaşılmasında, gerekse tedavisinde büyük aşamalar kaydedilmiştir. Günümüzde oftalmoloji pratiğinde önemli bir yer tutan tiroid ilişkili oftalmopatinin organa spesifik otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmekte ve bu otoimmün cevabın hücresel düzeyde moleküler patofizyolojisi halen araştırılmaktadır.

Tiroid ilişkili oftalmopati erişkinlerde izlenen propitozisin en sık nedenini oluşturmakta, aynı zamanda erişkinlerdeki en sık orbita inflamasyonu şekli olarak bilinmektedir. Otoimmünitenin hedef hücresi orbital doku ve göz dışı kaslardaki fibroblastlardır. Retrobulber dokulardaki hacim artışından fibroblast aktivasyonu sonucu yapımı artan GAG'lar sorumlu tutulmaktadır. Orbita apeksinde göz dışı kasların direk basısı sonucu optik nöropati, restriktif myopatiye bağlı diplopi, orbital hacim artışına bağlı propitoz, göz kapaklarının kapanmasındaki bozukluğa bağlı açıkta kalma keratopatisi görülebilmektedir.

Tiroid hormonları, renkli görme ve retinanın normal nöronal gelişimi açısından önemlidir. Retina tabakalarının oluşumu, iç mimarisi ve mekanizmaların devamı açısından gereklidir (105). Konjenital hipotiroidizmi olan tavşan modellerinde fotoreseptör ve gangliyon hücre tabakası kalınlığında anlamlı derecede azalma görülmüştür. Sonradan meydana gelen tiroid hormon bozukluklarının da GİB üzerine etkileri olduğu saptanmıştır (40).

TİO'de optik sinir tutulumu %5-7 oranında görülmekte ve uygun tedavi verilmediği zaman kalıcı körlükle sonuçlanmaktadır. Göz dışı kas tutulumu ve orbita fibroadipoz doku inflamasyonu, ilerleyici proptozise yol açmaktadır. Proptozis miktarı arttıkça optik sinir gerilmekle birlikte, kıvrımlı yapısı nedeniyle başlangıç aşamalarında olaydan etkilenmemekte, ancak ilerleyen süreçlerde optik nöropati ortaya çıkabilmektedir. Kas genişlemesinin orbita apeksinde meydana geldiği olgularda, optik sinir kompresyonu daha sık ortaya çıkmaktadır. Kompresif optik nöropati olan olgularda optik sinir başı kabarıklığının görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Bu

nedenden dolayı, optik nöropatiden şüphelenilen olgularda, fundus muayenesine ek olarak görme keskinliğinin, renkli görmenin, ışık reflekslerinin ve görme alanının değerlendirilmesi önemlidir. Bilateral kompresif optik nöropatisi olan olgularda, afferent pupil defektinin olmayabileceği veya çok zor tespit edilebileceği de akılda tutulmalıdır (61). Sıklıkla bilateral görülen optik nöropatinin tek taraflı görülme sıklığı %22-31 arasındadır. Optik sinir tutulumu olan hastalar değerlendirildiğinde %47,4'ünde klinik muayenede normal optik sinir, %28,4'ünde kabarık veya hiperemik optik disk, %24,2'sinde soluk optik disk görülmektedir (80,90). Bizim çalışmamızda TİO olan tüm hastaların yapılan fundus muayenelerinde normal disk görünümü saptanmış olup renkli görme ve görme keskinliklerinin klinik olarak etkilenmediği görülmektedir.

Tiroid ilişkili oftalmopatinin ciddiyet ve aktivite düzeyleri, hastaya yaklaşım ve tedavi planının belirlenmesinde önemlidir. Aktif ve orta-ciddi tutulumu olan hastalarda immüsupresif tedaviler uygulanırken, inaktif dönemde cerrahi tedavilerin uygulanması uygun olmaktadır. Hafif tutulumu olan hastalarda ise lokal oftalmolojik tedaviler yeterli olmaktadır. TİO hastalarının çoğunun özel tedavi gerektirmeyen hafif şiddette oftalmopatisi vardır. Şiddetli olmayan TİO'da sıklıkla spontan gerileme görülür. TİO hastalarının %3-5 oranında az bir kısmında ise hastalık şiddetli olup hayat kalitesini etkilemektedir (12,42). TİO'da tedavi kararı vermeden önce değerlendirilmesi gereken en önemli durumlardan birisi de hastalığın aktivitesidir. TİO, aktif faz denilen ilerleyici bir dönem ile başlayıp sonrasında inaktif döneme geçmektedir. Hastalık aktivitesini belirlemek için klinik aktivite skorlama (KAS) sistemi kullanılmaktadır (83). Çalışmamıza alınan TİO hasta grubunun KAS ortalaması $1,4 \pm 1,1$ olup KAS ortalaması 3'ün üzerinde olan 5 hastaya sistemik steroid tedavisi başlandı. Bu hastalarda OKT ölçümleri steroid tedavisinden önce yapılmıştır. Bu hastaların 3 tanesinde diplopi şikayeti olması üzerine yapılan orbita CT görüntülemesinde kas tutulumu olduğu görüldü. Hiçbir hastamıza cerrahi girişim önerilmedi.

Yapılan çalışmalarda TİO insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte ve 4. ve 6. dekatta artış göstererek bimodal dağılım göstermektedir (102). Bizim çalışmamızda da TİO grubunda kadınlar daha fazla sayıda ve yaş ortalaması 4. dekattadır.

Çalışmaya aldığımız grupları kendi içinde incelediğimizde, ortalama RSLK TİO grubunda $98.3 \pm 29.4 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $101.7 \pm 30.4 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. Kadranlara göre değerlendirildiğinde ortalama alt kadran RSLK TİO grubunda $120.7 \pm 16.8 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $127.0 \pm 19.6 \mu\text{m}$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, TİO grubunda alt ve temporal kadran ortalama RSLK değerleri sol gözde sağ göze göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince bulundu. Kontrol grubunda ise sol göz alt kadran ortalama RSLK miktarı sağ göze göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ince bulundu. Propitoz ve GİB değerleri açısından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen RSLK değerlerindeki farkın bu hastalarda TİO'nun GİB ve propitozdan başka faktörlere bağlı olarak aynı hastada gözleri farklı derecelerde etkilemesinden dolayı olabileceği düşünüldü. TİO sıklıkla bilateral tutulum göstermekle birlikte tutulumun asimetrik olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Orbital yapısal farklılıkların, asimetrik kan akımı, lenfatik drenaj veya doku genişlemesine yol açabileceği ve bunun sonucunda bilateral ama asimetrik tutulumun görülebileceği belirtilmektedir (126,153). Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda klinik olarak bilateral tutulum olmasına rağmen tutulumun asimetrik olabileceği ve buna bağlı olarak TİO grubunda iki göz arasındaki değerler arasında fark olabileceği düşünüldü.

Normal popülasyonlardaki RSLK değerlerine bakacak olursak, Varma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 52 olan 312 sağlıklı gönüllünün RSLK değerlerini incelediklerinde nazal, alt, üst ve temporal kadran RSLK ortalamalarını sırasıyla $109.3 \pm 19.1 \mu\text{m}$, $159.8 \pm 18.9 \mu\text{m}$, $157.7 \pm 17.8 \mu\text{m}$, $102.5 \pm 19.0 \mu\text{m}$ olarak ölçmüşlerdir (137). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda RSLK kalınlık ortalamalarının daha ince olduğu görülmektedir. Tariq ve arkadaşları yaş ortalaması 17 olan 1521 sağlıklı gönüllüyü incelediklerinde ortalama, nazal, alt, üst ve temporal kadran RSLK ortalamalarını sırasıyla $99.4 \pm 9.6 \mu\text{m}$, $74.3 \pm 12.8 \mu\text{m}$, $128.8 \pm 17.1 \mu\text{m}$, $124.7 \pm 15.7 \mu\text{m}$, $69.9 \pm 11.2 \mu\text{m}$ olarak bulmuşlardır (132). Bu değerlere baktığımızda ise bizim çalışmamızdaki kontrol grubu ile RSLK ortalamalarının yakın değerlerde olduğunu görmekteyiz. Liu ve arkadaşları ise 67 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada sağ ve sol göz arasında alt RSLK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (69). Benzer şekilde bizim kontrol grubumuzda da alt RSLK ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve farkın bu gruptaki hastaların herhangi bir oftalmolojik hastalık veya yüksek miyop/hipermetrop gibi refraksiyon bozukluğu olmadığı için fizyolojik olduğu düşünüldü. RSLK değerleri yaş, ırk ve

cinsiyete göre farklılık gösterebilmekte olup ülkemiz için normal değerleri saptayacak ileri çalışmalar yapılabilir.

Retinal gangliyon hücre ve aksonları maküla kalınlığının %30-35 kadarına katkıda bulunmaktadır. Gangliyon hücrelerinin yaklaşık %50'si fovea etrafındaki 4-5 mm'lik maküla bölgesinde bulunmaktadır. Maküla kalınlıklarının GİB'deki değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir. Tiroid patolojisi olan hastalarda glokom prevalansının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24). Çalışmaların bazılarında GİB yükselmesi gösterilmişken bazılarında ise değişmediği görülmüştür (21,87). Tiroid patolojisi tedavi edilen hastalarda görülen GİB düşüşü de tiroid hastalığının GİB üzerine olan etkisini göstermektedir (123). Deneysel glokom oluşturulan hayvan modellerinde fovea ve çevresinde gangliyon hücre hasarı gösterilmiştir (43,155). Sesar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada glokom filtrasyon cerrahisi sonrası GİB'deki düşüş sonucu maküler kalınlıklar 1 ay içinde artmaktadır. Bunun, GİB'deki ani düşüşe retinanın fizyolojik cevabı sonucu olduğunu düşünmüşlerdir (121). Tan ve arkadaşları da perimetrik glokom hastalarının maküla kalınlıklarının daha ince olduğunu saptamışlardır (130). Arvanitaki ve arkadaşları erken manifest glokom ve tedavisiz GİB ortalaması 17mmHg ölçülen glokom şüphesi olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdığında peripapiller RSLK değişikliği olmamasına rağmen hasta gruplarında üst kadranda daha fazla olmak üzere alt, nazal ve temporal kadranda ortalama maküla kalınlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye saptamışlardır (2). Bir başka çalışma ise glokom hastalarında en fazla alt maküla kalınlığında incelmeye olduğunu göstermiştir (131). Alt ve üst maküla kalınlıklarındaki lokalize incelmenin etkilenen gangliyon hücrelerinin retinotopik dağılımını yansıtabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da sağ gözlerin karşılaştırılmasında TİO grubunda santral, nazal, üst ve temporal kadranda ortalama maküla kalınlıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ince bulundu. TİO grubunun sol gözüne bakıldığında ise böyle bir incelmeye sadece santral ve temporal ortalama maküla kalınlıklarında görüldü. TİO grubu ile kontrol grubundaki gözleri (132 hasta gözü ve 72 kontrol gözü) karşılaştırıldığında TİO grubunda santral, alt, üst, temporal ve nazal maküla kalınlıklarının daha ince olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Propitoz derecelerine göre yapılan gruplamada ise TİO grubunda (47 göz) ve grup 1 de (33 göz) kontrol grubuna göre

sadece ortalama santral maküla kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye olduğu görüldü. Çalışmamızda maküla kalınlıklarındaki azalmanın TİO gruplarındaki GİB ve propitoz değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Orbita içeriğinin artmasına karşılık sabit orbita hacmi olması sonucu optik sinir hasarı olup bunun sonucunda gangliyon hücre hasarı olabileceği ve öncelikle maküla kalınlıklarında incelmeye kendini gösterebileceği düşünüldü. Benzer şekilde GİB'nin TİO gruplarında normal sınırlarda olsa dahi kontrol grubuna göre yüksek çıkmasının da gangliyon hücre hasarı ve maküler incelmeye sebep olabileceği, GİB artışı sonucu olan mekanik stresin retinal yapı ve retina iç dinamikleri nedeniyle makülayı peripapiller sinir liflerinden önce etkileyebileceği düşünüldü. Orbital yumuşak dokulardaki ödem sonucu görülen hipoksi ve iskeminin de optik sinir kompresyonu gelişmeden önce retinal değişikliklere neden olabileceği sebepler arasında düşünüldü. Erken ve ileri evre glokom olgularıyla kontrol grubunun karşılaştırılmasında hastalık şiddeti ile orantılı olarak maküla kalınlıklarında incelmeye olduğu çalışmalarda gösterilmiş olup perimaküler sinir lifi kalınlık ölçümlerinin erken glokom olgularında peripapiller sinir lifi kalınlıklarından daha kesin bir gösterge olabileceği ve bunun hastalık progresyonunun takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür (67).

Çalışmamızda, optik disk parametrelerine bakıldığında TİO grubun hem sağ hem de sol göz disk alanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bulundu. Gruplardaki tüm gözleri ele aldığımızda da TİO grubunda kontrol grubuna göre disk alanı ve C/D alan oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu görüldü. Propitoz derecelerine göre yaptığımız gruplamada ise kontrol grubuna göre TİO grubunda disk alanı ve C/D alan oranı, grup 1'de ise vertikal C/D oranı, disk alanı ve C/D alan oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük saptandı. Grup 2'de ise sadece rim alanındaki incelmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ziered ve arkadaşları yaptıkları çalışmada glokom hastalarında C/D alan oranı, vertikal ve horizontal C/D oranı ve disk alanında kontrol grubuna göre artma, rim alanında ise azalma saptamışlardır. Ortalama RSLK değerlerinde ise alt ve üst kadranlarda daha fazla olmak üzere tüm kadranlarda incelmeye olduğunu göstermişlerdir (156). GİB'deki yükselmeye bağlı RSLK etkilenmesinin öncelikli olarak alt ve üst kadranlarda olduğu diğer çalışmalarla da gösterilmiştir (58,71,81,94,154). Poostchi ve arkadaşları glokom olmayan hastalarda akut GİB yükselmesi sonucu disk alanında büyüme saptamışlardır

(106). Çalışmamızda da GİB artışının disk alanı, C/D alan oranı vertikal ve horizontal C/D oranındaki büyümeden ve rim alanındaki incelmeden sorumlu olabileceği düşünüldü.

Tiroid ilişkili oftalmopatiye göz dışı kas tutulumu sonucu hem primer pozisyonda hem de yukarı bakış pozisyonunda GİB artışı izlenmektedir. Gergin ve fibrotik kasların globa bası yapması GİB’de artışa yol açmaktadır. Orbita içi içeriğin artması sonucu normal episkleral venöz basıncın üzerine çıkan retrobulber basınç venöz konjesyona sebep olup episkleral basıncı artırarak GİB artışına katkıda bulunmaktadır (39,97). GAG’ların trabekülum ve sonrasındaki aköz dışı akım kanallarında birikmesi de GİB artışına yol açmaktadır (46). Orbita dekompresyon cerrahisi yapılan hastalarda GİB’nin anlamlı derecede düştüğü görülmüştür (93). Çalışmamızda TİO olan hasta grubu ile kontrol grubunun gözleri karşılaştırıldığında TİO grubun her iki gözünde de ortalama GİB kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Şen ve arkadaşlarının yaptığı Graves hastalarının optik disk topografisi çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta grubunda GİB kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (120). NOSPECS sınıflama sistemine göre nispeten daha hafif vakalar çalışmaya alınmış olsa da, hasta grubunda GİB’deki artış orbita içi yapıların artmış hacim artışına bağlı olabilir. Çalışmamızda daha ileri evre hastalar değerlendirilseydi GİB artışı olmadan dahi iskemik stres oluşturan başka faktörlere bağlı optik sinir başı ve RSLK değerlerindeki değişikliklerin saptanması mümkün olabilirdi. Sağ ve sol gözlerin TİO grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında RSLK açısından anlamlı fark olmaması hastaların hastalıklarının hafif şiddette olmasından kaynaklı olabilir. Hasta sayısının daha fazla, TİO hastalarının NOSPECS sınıflama sistemine göre daha homojen dağıldığı farklı çalışmalar yapılırsa RSLK ve optik disk başı değişikliklerini saptamak mümkün olabilir. Chu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Graves hastalığına bağlı tiroid hormon bozukluğunda plazma ET-1 düzeylerini normal değerlerin üstünde saptamışlardır (25). Güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1 optik sinir başındaki kan akımını azaltıcı etki gösterebilmektedir. Parapapiller RSLK ET-1’in vazokonstriktör etkisi sonucu olan iskemik olaylardan etkilenmektedir. Glom yokluğunda dahi, parapapiller bölgede olan bu vasküler yetmezlik optik sinir başında bazı değişiklikleri tetikleyebilmektedir (86). Pasol ve arkadaşları da benzer şekilde Alzheimer, Parkinson, optik disk druzeni, kompresif optik nöropati, iskemik

optik nöropati, multiple skleroz gibi bazı non-glokomatöz optik nöropatilerde de RSLK'da incelme olabileceğini ve bu incelmenin glokomdan farklı olarak değişik kadranlarda görülebileceğinden bahsetmişlerdir (101).

Forte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves oftalmopatili ve oküler hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre RSLK'da azalma saptanmış ve bu azalmanın alt ve üst kadranlarda anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür (37). Bizim çalışmamızda da gözlerin TİO grubu ve propitoz derecesi 21mm'den fazla olan TİO gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmasında alt kadran ortalama RSLK miktarında anlamlı azalma görüldü. Fakat Forte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada graves oftalmopatili hasta grubuna GİB>23 olan hastalar alınmış olup bizim yaptığımız çalışmada GİB ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte normal sınırlar içinde idi. Forte ve arkadaşlarının çalışmalarında disk, cup ve rim alanında fark saptanmamıştı.

Öztürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yeni tanı koyulmuş primer hipotiroid hastaları tedavi öncesi ve tedaviden sonra hormon düzeylerinin normale geldiği zamana kadar takip etmişlerdir. Ortalama retinal kalınlık, GİB, C/D oranı ve RSLK'da tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (98). Bahçeci ve arkadaşları da benzer şekilde primer hipotiroid hastaları tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötiroid durumda karşılaştırdıklarında, GİB'de azalma olmasına rağmen ortalama RSLK değerlerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (3). Fakat her iki çalışmada da oftalmopati kliniği olmayan hastalar ele alınmıştır.

Wei ve arkadaşlarının graves oftalmopatisi olan hastalarda göz dışı kasların çapraz kesit alanı ile peripapiller RSLK ve görme fonksiyonu arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmada RSLK ile anlamlı korelasyon bulunmazken görme fonksiyonu ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (144). Göz dışı kaslardaki genişlemenin optik nöropatinin erken dönem bulgusu olabileceğini söylemişlerdir. Bununla birlikte göz dışı kasların tutulumu BT ile gösterilse dahi peripapiller RSLK kompresif optik nöropatinin erken bir göstergesi olmayabileceğini belirtmişlerdir (144). TİO'daki uzun süreli kompresif optik nöropatide peripapiller RSLK'yı araştırmak için daha ileri çalışmalar gereklidir. Bizim çalışmamızda hastalar erken evrede olup tipik RSLK etkilenmesi uzun süreli takip edilmemiştir.

6.SONUÇ

Tiroid ilişkili oftalmopatisi olan hastaların kontrol grubuna göre maküla kalınlıklarında ve retina sinir lifi kalınlıklarında incelme gözlenirken, göz içi basıncı, disk alanı ve C/D alan oranlarında ise artış saptanmıştır. Tiroid ilişkili oftalmopati hastalarının propitoz derecelerine göre yapılan gruplamasında da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Tiroid hastalığı tanısı koyulmasından oftalmopati görülen zamana kadar geçen ortalama süre, NOSPECS ve klinik aktivite skoru ile değerler arasında anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür.

7.KAYNAKLAR

- 1.Antonelli, A., Saracino, A., Alberti, B., Canapicchi, R., Cartei, F., Lepri, A., Laddaga, M., Baschieri, L., 1992. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta endocrinologica* 126, 13-23.
- 2.Arvanitaki, V., Tsilimbaris, M.K., Pallikaris, A., Moschandreas, I., Minos, E., Pallikaris, I.G., Detorakis, E.T., 2012. Macular retinal and nerve fiber layer thickness in early glaucoma: clinical correlations. *Middle East Afr J Ophthalmol* 19, 204-210.
- 3.Bahceci, U.A., Ozdek, S., Pehlivanli, Z., Yetkin, I., Onol, M., 2005. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol* 15, 556-561.
- 4.Bahn, R.S., 2003. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88, 1939-1946.
- 5.Baldeschi, L., Wakelkamp, I.M., Lindeboom, R., Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., 2006. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 113, 874-878.
- 6.Bartalena, L., Baldeschi, L., Dickinson, A.J., Eckstein, A., Kendall-Taylor, P., Marcocci, C., Mourits, M.P., Perros, P., Boboridis, K., Boschi, A., Curro, N., Daumerie, C., Kahaly, G.J., Krassas, G., Lane, C.M., Lazarus, J.H., Marino, M., Nardi, M., Neoh, C., Orgiazzi, J., Pearce, S., Pinchera, A., Pitz, S., Salvi, M., Sivelli, P., Stahl, M., von Arx, G., Wiersinga, W.M., 2008. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 18, 333-346.
- 7.Bartalena, L., Marcocci, C., Chiovato, L., Laddaga, M., Lepri, G., Andreani, D., Cavallacci, G., Baschieri, L., Pinchera, A., 1983. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 56, 1139-1144.
- 8.Bartalena, L., Marcocci, C., Pinchera, A., 1997. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 11, 521-536.
- 9.Bartalena, L., Marcocci, C., Tanda, M.L., Manetti, L., Dell'Unto, E., Bartolomei, M.P., Nardi, M., Martino, E., Pinchera, A., 1998. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Annals of internal medicine* 129, 632-635.
- 10.Bartalena, L., Marcocci, C., Tanda, M.L., Rocchi, R., Mazzi, B., Barbesino, G., Pinchera, A., 2002. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 12, 245-250.
- 11.Bartalena, L., Martino, E., Marcocci, C., Bogazzi, F., Panicucci, M., Velluzzi, F., Loviselli, A., Pinchera, A., 1989. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of endocrinological investigation* 12, 733-737.
- 12.Bartalena, L., Pinchera, A., Marcocci, C., 2000. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine reviews* 21, 168-199.
- 13.Bartley, G.B., 1994. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 92, 477-588.
- 14.Bengtsson, B., 1976. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 54, 804-818.
- 15.Brix, T.H., Kyvik, K.O., Christensen, K., Hegedus, L., 2001. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86, 930-934.
- 16.Broadway, D.C., Drance, S.M., 1998. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 82, 862-870.
- 17.Burch, H.B., Wartofsky, L., 1993. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine reviews* 14, 747-793.

- 18.Byrne, A.P., Delaney, W.J., 1993. Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 38, 635-637.
- 19.Carrasco, J.R., Castillo, I., Bilyk, J.R., Pribitkin, E.A., Savino, P.J., 2005. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 21, 188-191.
- 20.Cawood, T.J., Moriarty, P., O'Farrelly, C., O'Shea, D., 2007. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92, 59-64.
- 21.Centanni, M., Cesareo, R., Verallo, O., Brinelli, M., Canettieri, G., Viceconti, N., Andreoli, M., 1997. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 136, 595-598.
- 22.Chang, T.C., Liao, S.L., 2006. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of endocrinological investigation* 29, 413-422.
- 23.Char, D.H., Norman, D., 1982. The use of computed tomography and ultrasonography in the evaluation of orbital masses. *Surv Ophthalmol* 27, 49-63.
- 24.Cheng, H., Perkins, E.S., 1967. Thyroid disease and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 51, 547-553.
- 25.Chu, C.H., Lee, J.K., Keng, H.M., Chuang, M.J., Lu, C.C., Wang, M.C., Sun, C.C., Wei, M.C., Lam, H.C., 2006. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp Biol Med (Maywood)* 231, 1040-1043.
- 26.Compston, J., Cooper, A., Cooper, C., Francis, R., Kanis, J.A., Marsh, D., McCloskey, E.V., Reid, D.M., Selby, P., Wilkins, M., 2009. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 62, 105-108.
- 27.Cui, Q., So, K.F., Yip, H.K., 1998. Major biological effects of neurotrophic factors on retinal ganglion cells in mammals. *Biological signals and receptors* 7, 220-226.
- 28.Dickinson, A.J., Vaidya, B., Miller, M., Coulthard, A., Perros, P., Baister, E., Andrews, C.D., Hesse, L., Heverhagen, J.T., Heufelder, A.E., Kendall-Taylor, P., 2004. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 5910-5915.
- 29.Dolman, P.J., 2012. Evaluating Graves' orbitopathy. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* 26, 229-248.
- 30.Drance, S.M., Morgan, R.W., Sweeney, V.P., 1973. Shock-induced optic neuropathy: a cause of nonprogressive glaucoma. *The New England journal of medicine* 288, 392-395.
- 31.Dreyer, E.B., Zurakowski, D., Schumer, R.A., Podos, S.M., Lipton, S.A., 1996. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 114, 299-305.
- 32.Eckstein, A., Quadbeck, B., Mueller, G., Rettenmeier, A.W., Hoermann, R., Mann, K., Steuhl, P., Esser, J., 2003. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 87, 773-776.
- 33.El-Kaissi, S., Frauman, A.G., Wall, J.R., 2004. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Internal medicine journal* 34, 482-491.
- 34.Enzmann, D.R., Donaldson, S.S., Kriss, J.P., 1979. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *Journal of computer assisted tomography* 3, 815-819.
- 35.Feldon, S., 1993. Classification of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 3, 171.
- 36.Forbes, G., Gorman, C.A., Brennan, M.D., Gehring, D.G., Ilstrup, D.M., Earnest, F.t., 1986. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol* 7, 651-656.

37. Forte, R., Bonavolonta, P., Vassallo, P., 2010. Evaluation of retinal nerve fiber layer with optic nerve tracking optical coherence tomography in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmologica* 224, 116-121.
38. Frueh, B.R., Musch, D.C., Garber, F.W., 1986. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmic Surg* 17, 216-220.
39. Gamblin, G.T., Harper, D.G., Galentine, P., Buck, D.R., Chernow, B., Eil, C., 1983. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease--evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *The New England journal of medicine* 308, 420-424.
40. Gamborino, M.J., Sevilla-Romero, E., Munoz, A., Hernandez-Yago, J., Renau-Piqueras, J., Pinazo-Duran, M.D., 2001. Role of thyroid hormone in craniofacial and eye development using a rat model. *Ophthalmic research* 33, 283-291.
41. Garrity, J.A., Bahn, R.S., 2006. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 142, 147-153.
42. Gerding, M.N., Terwee, C.B., Dekker, F.W., Koornneef, L., Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., 1997. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 7, 885-889.
43. Glovinsky, Y., Quigley, H.A., Pease, M.E., 1993. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34, 395-400.
44. Goncalves, A.C., Gebirim, E.M., Monteiro, M.L., 2012. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)* 67, 1327-1334.
45. Grafstein, B., Forman, D.S., 1980. Intracellular transport in neurons. *Physiological reviews* 60, 1167-1283.
46. Haefliger, I.O., von Arx, G., Pimentel, A.R., 2010. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd* 227, 292-293.
47. Hart, R.H., Kendall-Taylor, P., Crombie, A., Perros, P., 2005. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 21, 328-336.
48. Heward, J.M., Brand, O.J., Barrett, J.C., Carr-Smith, J.D., Franklyn, J.A., Gough, S.C., 2007. Association of PTPN22 haplotypes with Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92, 685-690.
49. Hoyt, W.F., Luis, O., 1962. Visual fiber anatomy in the infrageniculate pathway of the primate. *Arch Ophthalmol* 68, 94-106.
50. Jackson, R., Rosenberg, C., Kleinmann, R., Vagenakis, A.G., Braverman, L.E., 1979. Ophthalmopathy after neck irradiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer treatment reports* 63, 1393-1395.
51. Jonas, J.B., Gusek, G.C., Naumann, G.O., 1988. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29, 1151-1158.
52. Jonas, J.B., Schmidt, A.M., Muller-Bergh, J.A., Schlotzer-Schrehardt, U.M., Naumann, G.O., 1992. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33, 2012-2018.
53. Kahaly, G., Pitz, S., Muller-Forell, W., Hommel, G., 1996. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical and experimental immunology* 106, 197-202.
54. Kahaly, G., Schrezenmeir, J., Krause, U., Schweikert, B., Meuer, S., Muller, W., Dennebaum, R., Beyer, J., 1986. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European journal of clinical investigation* 16, 415-422.
55. Kahaly, G.J., Petrak, F., Hardt, J., Pitz, S., Egle, U.T., 2005a. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clinical endocrinology* 63, 395-402.

- 56.Kahaly, G.J., Pitz, S., Hommel, G., Dittmar, M., 2005b. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90, 5234-5240.
- 57.Kahaly, G.J., Rosler, H.P., Pitz, S., Hommel, G., 2000. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85, 102-108.
- 58.Kanamori, A., Nakamura, M., Escano, M.F., Seya, R., Maeda, H., Negi, A., 2003. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 135, 513-520.
- 59.Kauppinen-Makelin, R., Karma, A., Leinonen, E., Loyttyniemi, E., Salonen, O., Sane, T., Setälä, K., Viikari, J., Heufelder, A., Valimäki, M., 2002. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 80, 316-321.
- 60.Kazim, M., Goldberg, R.A., Smith, T.J., 2002. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. *Arch Ophthalmol* 120, 380-386.
- 61.Kazim, M., Trokel, S.L., Acaroglu, G., Elliott, A., 2000. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol* 84, 600-605.
- 62.Kendler, D.L., Lippa, J., Rootman, J., 1993. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 111, 197-201.
- 63.Kerr, J., Nelson, P., O'Brien, C., 1998. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 126, 42-51.
- 64.Kung, A.W., Michon, J., Tai, K.S., Chan, F.L., 1996. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 6, 381-384.
- 65.Lazarus, J.H., 2012. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* 26, 273-279.
- 66.Le Moli, R., Baldeschi, L., Saeed, P., Regensburg, N., Mourits, M.P., Wiersinga, W.M., 2007. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 17, 357-362.
- 67.Lederer, D.E., Schuman, J.S., Hertzmark, E., Heltzer, J., Velazques, L.J., Fujimoto, J.G., Mattox, C., 2003. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 135, 838-843.
- 68.Lim, S.L., Lim, A.K., Mumtaz, M., Hussein, E., Wan Bebakar, W.M., Khir, A.S., 2008. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 18, 1297-1301.
- 69.Liu, X., Huang, J., Ge, J., Ling, Y., Zheng, X., 2006. The study of retinal nerve fiber layer thickness of normal eyes using scanning laser polarimetry. *Yan Ke Xue Bao* 22, 175-183.
- 70.Macchia, P.E., Bagattini, M., Lupoli, G., Vitale, M., Vitale, G., Fenzi, G., 2001. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of endocrinological investigation* 24, 152-158.
- 71.Manassakorn, A., Nouri-Mahdavi, K., Caprioli, J., 2006. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and optic disk algorithms with optical coherence tomography to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 141, 105-115.
- 72.Marcocci, C., Bartalena, L., Bogazzi, F., Bruno-Bossio, G., Lepri, A., Pinchera, A., 1991. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *Journal of endocrinological investigation* 14, 853-860.
- 73.Marcocci, C., Bartalena, L., Marino, M., Rocchi, R., Mazzi, B., Menconi, F., Morabito, E., Pinchera, A., 2002. Current medical management of Graves ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 18, 402-408.
- 74.Marcocci, C., Bartalena, L., Panicucci, M., Marconcini, C., Cartei, F., Cavallacci, G., Laddaga, M., Campobasso, G., Baschieri, L., Pinchera, A., 1987. Orbital cobalt irradiation

- combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clinical endocrinology* 27, 33-42.
75. Marcocci, C., Bartalena, L., Rocchi, R., Marino, M., Menconi, F., Morabito, E., Mazzi, B., Mazzeo, S., Sartini, M.S., Nardi, M., Cartei, F., Cionini, L., Pinchera, A., 2003. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 88, 3561-3566.
76. Marcocci, C., Bartalena, L., Tanda, M.L., Manetti, L., Dell'Unto, E., Rocchi, R., Barbesino, G., Mazzi, B., Bartolomei, M.P., Lepri, P., Cartei, F., Nardi, M., Pinchera, A., 2001. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86, 3562-3567.
77. Marino, M., Morabito, E., Brunetto, M.R., Bartalena, L., Pinchera, A., Marocci, C., 2004. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 14, 403-406.
78. Marquez, S.D., Lum, B.L., McDougall, I.R., Katkuri, S., Levin, P.S., MacManus, M., Donaldson, S.S., 2001. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 51, 766-774.
79. McCormick, C.D., Bearden, W.H., Hunts, J.H., Anderson, R.L., 2004. Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for graves ophthalmopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 20, 347-351.
80. McKeag, D., Lane, C., Lazarus, J.H., Baldeschi, L., Boboridis, K., Dickinson, A.J., Hullo, A.I., Kahaly, G., Krassas, G., Marcocci, C., Marino, M., Mourits, M.P., Nardi, M., Neoh, C., Orgiazzi, J., Perros, P., Pinchera, A., Pitz, S., Prummel, M.F., Sartini, M.S., Wiersinga, W.M., 2007. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 91, 455-458.
81. Medeiros, F.A., Zangwill, L.M., Alencar, L.M., Bowd, C., Sample, P.A., Susanna, R., Jr., Weinreb, R.N., 2009. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 5741-5748.
82. Migliori, M.E., Gladstone, G.J., 1984. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 98, 438-442.
83. Mourits, M.P., Koornneef, L., Wiersinga, W.M., Prummel, M.F., Berghout, A., van der Gaag, R., 1989. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 73, 639-644.
84. Mourits, M.P., Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., Koornneef, L., 1997. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology* 47, 9-14.
85. Mourits, M.P., van Kempen-Harteveld, M.L., Garcia, M.B., Koppeschaar, H.P., Tick, L., Terwee, C.B., 2000. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 355, 1505-1509.
86. Mozaffarieh, M., Grieshaber, M.C., Orgul, S., Flammer, J., 2008. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 53, 479-505.
87. Munoz-Negrete, F.J., Rebolleda, G., Almodovar, F., Diaz, B., Varela, C., 2000. Hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 214, 347-349.
88. Naik, V., Khadavi, N., Naik, M.N., Hwang, C., Goldberg, R.A., Tsirbas, A., Smith, T.J., Douglas, R.S., 2008. Biologic therapeutics in thyroid-associated ophthalmopathy: translating disease mechanism into therapy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 18, 967-971.
89. Nakahara, H., Noguchi, S., Murakami, N., Morita, M., Tamaru, M., Ohnishi, T., Hoshi, H., Jinnouchi, S., Nagamachi, S., Futami, S., et al., 1995. Graves ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 196, 857-862.

90. Neigel, J.M., Rootman, J., Belkin, R.I., Nugent, R.A., Drance, S.M., Beattie, C.W., Spinelli, J.A., 1988. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* 95, 1515-1521.
91. Neufeld, A.H., Hernandez, M.R., Gonzalez, M., 1997. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 115, 497-503.
92. Ng, C.M., Yuen, H.K., Choi, K.L., Chan, M.K., Yuen, K.T., Ng, Y.W., Tiu, S.C., 2005. 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 medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 11, 322-330.
93. Norris, J.H., Ross, J.J., Kazim, M., Selva, D., Malhotra, R., 2012. The effect of orbital decompression surgery on refraction and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Eye (Lond)* 26, 535-543.
94. Nouri-Mahdavi, K., Hoffman, D., Tannenbaum, D.P., Law, S.K., Caprioli, J., 2004. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 137, 228-235.
95. Nugent, R.A., Belkin, R.I., Neigel, J.M., Rootman, J., Robertson, W.D., Spinelli, J., Graeb, D.A., 1990. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 177, 675-682.
96. Ogden, T.E., 1978. Nerve fiber layer astrocytes of the primate retina: morphology, distribution, and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17, 499-510.
97. Otto, A.J., Koornneef, L., Mourits, M.P., Deen-van Leeuwen, L., 1996. Retrobulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit. *Br J Ophthalmol* 80, 1042-1045.
98. Ozturk, B.T., Kerimoglu, H., Dikbas, O., Pekel, H., Gonen, M.S., 2009. Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC research notes* 2, 266.
99. Paridaens, D., van den Bosch, W.A., van der Loos, T.L., Krenning, E.P., van Hagen, P.M., 2005. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 19, 1286-1289.
100. Paschal, B.M., Vallee, R.B., 1987. Retrograde transport by the microtubule-associated protein MAP 1C. *Nature* 330, 181-183.
101. Pasol, J., 2011. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Current opinion in ophthalmology* 22, 124-132.
102. Perros, P., Crombie, A.L., Matthews, J.N., Kendall-Taylor, P., 1993. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clinical endocrinology* 38, 367-372.
103. Perros, P., Weightman, D.R., Crombie, A.L., Kendall-Taylor, P., 1990. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta endocrinologica* 122, 8-12.
104. Pfeilschifter, J., Ziegler, R., 1996. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical endocrinology* 45, 477-481.
105. Pinazo-Duran, M.D., Iborra, F.J., Pons, S., Sevilla-Romero, E., Gallego-Pinazo, R., Munoz, A., 2005. Postnatal thyroid hormone supplementation rescues developmental abnormalities induced by congenital-neonatal hypothyroidism in the rat retina. *Ophthalmic research* 37, 225-234.
106. Poostchi, A., Wong, T., Chan, K.C., Kedzlie, L., Sachdev, N., Nicholas, S., Garway-Heath, D.F., Wells, A.P., 2010. Optic disc diameter increases during acute elevations of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51, 2313-2316.
107. Prabhakar, B.S., Bahn, R.S., Smith, T.J., 2003. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrine reviews* 24, 802-835.
108. Prummel, M.F., Mourits, M.P., Berghout, A., Krenning, E.P., van der Gaag, R., Koornneef, L., Wiersinga, W.M., 1989. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *The New England journal of medicine* 321, 1353-1359.
109. Prummel, M.F., Mourits, M.P., Blank, L., Berghout, A., Koornneef, L., Wiersinga, W.M., 1993. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342, 949-954.

110. Prummel, M.F., Terwee, C.B., Gerding, M.N., Baldeschi, L., Mourits, M.P., Blank, L., Dekker, F.W., Wiersinga, W.M., 2004. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 15-20.
111. Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., 1993. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 269, 479-482.
112. Quigley, H., Anderson, D.R., 1976. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Investigative ophthalmology* 15, 606-616.
113. Quigley, H.A., Addicks, E.M., 1980. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19, 137-152.
114. Quigley, H.A., Addicks, E.M., Green, W.R., Maumenee, A.E., 1981. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 99, 635-649.
115. Regensburg, N.I., Wiersinga, W.M., Berendschot, T.T., Saeed, P., Mourits, M.P., 2011. Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 27, 236-240.
116. Rose, G.E., 2006. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of 'hydraulic' disease. *Eye (Lond)* 20, 1178-1185.
117. Rose, G.E., Lund, V.J., 2003. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic "imploding antrum" (silent sinus) syndrome. *Ophthalmology* 110, 819-826.
118. Salvi, M., Vannucchi, G., Campi, I., Curro, N., Dazzi, D., Simonetta, S., Bonara, P., Rossi, S., Sina, C., Guastella, C., Ratiglia, R., Beck-Peccoz, P., 2007. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 156, 33-40.
119. Salvi, M., Zhang, Z.G., Haegert, D., Woo, M., Liberman, A., Cadarso, L., Wall, J.R., 1990. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 70, 89-94.
120. Sen, E., Berker, D., Elgin, U., Tutuncu, Y., Ozturk, F., Guler, S., 2012. Comparison of optic disc topography in the cases with graves disease and healthy controls. *Journal of glaucoma* 21, 586-589.
121. Sesar, A., Cavar, I., Sesar, A.P., Geber, M.Z., Sesar, I., Laus, K.N., Vatauvuk, Z., Mandic, Z., 2013. Macular thickness after glaucoma filtration surgery. *Collegium antropologicum* 37, 841-845.
122. Smith, K.D., Arthurs, B.P., Saheb, N., 1993. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100, 1580-1584.
123. Smith, K.D., Tevaarwerk, G.J., Allen, L.H., 1992. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 27, 341-344.
124. Smith, T.J., Koumas, L., Gagnon, A., Bell, A., Sempowski, G.D., Phipps, R.P., Sorisky, A., 2002. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87, 385-392.
125. Soares-Welch, C.V., Fatourechi, V., Bartley, G.B., Beatty, C.W., Gorman, C.A., Bahn, R.S., Bergstralh, E.J., Schleck, C.D., Garrity, J.A., 2003. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients. *Am J Ophthalmol* 136, 433-441.
126. Soroudi, A.E., Goldberg, R.A., McCann, J.D., 2004. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 20, 224-225.
127. Stan, M.N., Bahn, R.S., 2010. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 20, 777-783.

- 128.Stan, M.N., Garrity, J.A., Bradley, E.A., Woog, J.J., Bahn, M.M., Brennan, M.D., Bryant, S.C., Achenbach, S.J., Bahn, R.S., 2006. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91, 4817-4824.
- 129.Szucs-Farkas, Z., Toth, J., Kollar, J., Galuska, L., Burman, K.D., Boda, J., Leovey, A., Varga, J., Ujhelyi, B., Szabo, J., Berta, A., Nagy, E.V., 2005. Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 15, 146-151.
- 130.Tan, O., Chopra, V., Lu, A.T., Schuman, J.S., Ishikawa, H., Wollstein, G., Varma, R., Huang, D., 2009. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 116, 2305-2314 e2301-2302.
- 131.Tan, O., Li, G., Lu, A.T., Varma, R., Huang, D., 2008. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 115, 949-956.
- 132.Tariq, Y.M., Li, H., Burlutsky, G., Mitchell, P., 2012. Retinal nerve fiber layer and optic disc measurements by spectral domain OCT: normative values and associations in young adults. *Eye (Lond)* 26, 1563-1570.
- 133.Tellez, M., Cooper, J., Edmonds, C., 1992. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clinical endocrinology* 36, 291-294.
- 134.Trivino, A., Ramirez, J.M., Salazar, J.J., Ramirez, A.I., Garcia-Sanchez, J., 1996. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision research* 36, 2015-2028.
- 135.Tsui, S., Naik, V., Hoa, N., Hwang, C.J., Afifiyan, N.F., Sinha Hikim, A., Gianoukakis, A.G., Douglas, R.S., Smith, T.J., 2008. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 181, 4397-4405.
- 136.Vallee, R.B., Bloom, G.S., 1991. Mechanisms of fast and slow axonal transport. *Annual review of neuroscience* 14, 59-92.
- 137.Varma, R., Skaf, M., Barron, E., 1996. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology* 103, 2114-2119.
- 138.Viebahn, M., Barricks, M.E., Osterloh, M.D., 1991. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol* 75, 629-632.
- 139.Villanueva, R., Inzerillo, A.M., Tomer, Y., Barbesino, G., Meltzer, M., Concepcion, E.S., Greenberg, D.A., MacLaren, N., Sun, Z.S., Zhang, D.M., Tucci, S., Davies, T.F., 2000. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 10, 791-798.
- 140.Villanueva, R.B., Brau, N., 2002. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 12, 737-738.
- 141.Wakelkamp, I.M., Tan, H., Saeed, P., Schlingemann, R.O., Verbraak, F.D., Blank, L.E., Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., 2004. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111, 1557-1562.
- 142.Waterhouse, P., Penninger, J.M., Timms, E., Wakeham, A., Shahinian, A., Lee, K.P., Thompson, C.B., Griesser, H., Mak, T.W., 1995. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4-4. *Science* 270, 985-988.
- 143.Wax, M.B., Tezel, G., Saito, I., Gupta, R.S., Harley, J.B., Li, Z., Romano, C., 1998. Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 125, 145-157.
- 144.Wei, Y.H., Chi, M.C., Liao, S.L., 2011. Predictability of visual function and nerve fiber layer thickness by cross-sectional areas of extraocular muscles in graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 151, 901-906
- 145.Weissel, M., Hauff, W., 2000. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 10, 521.

146. Wemeau, J.L., Caron, P., Beckers, A., Rohmer, V., Orgiazzi, J., Borson-Chazot, F., Nocaudie, M., Perimenis, P., Bisot-Locard, S., Bourdeix, I., Dejager, S., 2005. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90, 841-848.
147. Werner, S.C., 1969. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 68, 646-648.
148. Wiersinga, W.M., 1990. Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 1, 377-381.
149. Wiersinga, W.M., 2007. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 3, 396-404.
150. Wiersinga, W.M., Perros, P., Kahaly, G.J., Mourits, M.P., Baldeschi, L., Boboridis, K., Boschi, A., Dickinson, A.J., Kendall-Taylor, P., Krassas, G.E., Lane, C.M., Lazarus, J.H., Marcocci, C., Marino, M., Nardi, M., Neoh, C., Orgiazzi, J., Pinchera, A., Pitz, S., Prummel, M.F., Sartini, M.S., Stahl, M., von Arx, G., 2006. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 155, 387-389.
151. Wiersinga, W.M., Prummel, M.F., 2002. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 13, 280-287.
152. Wiersinga, W.M., Prummel, M.F., Terwee, C.B., 2004. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *Journal of endocrinological investigation* 27, 259-264.
153. Wiersinga, W.M., Smit, T., van der Gaag, R., Mourits, M., Koornneef, L., 1989. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic research* 21, 73-82.
154. Zangwill, L.M., Bowd, C., Berry, C.C., Williams, J., Blumenthal, E.Z., Sanchez-Galeana, C.A., Vasile, C., Weinreb, R.N., 2001. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 119, 985-993.
155. Zeimer, R., Asrani, S., Zou, S., Quigley, H., Jampel, H., 1998. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 105, 224-231.
156. Zeried, F.M., Osuagwu, U.L., 2013. Changes in retinal nerve fiber layer and optic disc algorithms by optical coherence tomography in glaucomatous Arab subjects. *Clin Ophthalmol* 7, 1941-1949.