

EGE TIP



ayın kitabı

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE TANI, TEDAVİ ve YÖNETİM

Sayı
149

Editör
Prof. Dr. Melis Palamar Onay

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE TANI, TEDAVİ ve YÖNETİM

EDİTÖR

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

149

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE TANI, TEDAVİ ve YÖNETİM

EDİTÖR

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

e-ISBN: 978-605-338-406-9

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 06.06.2023
tarih ve 10 sayılı kararı ile yayınlanmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 52149

Ege Üniversitesi Yayınları

Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi

Bornova -İzmir

Tel: 0 232 342 12 52

E-posta: basimveyayinevisbm@mail.ege.edu.tr

Yayın Link

<https://basimveyayinevi.ege.edu.tr>

Yayın Tarihi: 05.07.2023

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Prof. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta : egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Demirkılınc Biler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüseyin Onay

Multigen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

Prof. Dr. Mehmet Erdoğan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Naim Ceylan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özer Makay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tiroid ilişkili orbitopati çeşitli şikayet ve bulgularla ortaya çıkabilen ve toplumda sık görülen bir hastalıktır. Erken dönemde tanınıp etkin tedavi uygulanması, gelişebilecek oküler morbiditelerin önlenmesini sağlamaktadır. Hastalık aktivasyonu ile oluşabilecek komplikasyonlar kalıcı körlük ile sonuçlanabilmektedir. Multidisipliner yaklaşımla erken tanı ve doğru tedavinin prognoz üzerine etkisi büyük önem taşımaktadır.

Tiroid ilişkili orbitopatiye ait klinik bulgular görüntüleme yöntemleriyle bir arada değerlendirilmektedir. Hastaların Graves hastalığı tanısı aldığı andan itibaren, orbitopati bulguları olmasa da multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmesi ve bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi prognoz açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle kaleme aldığımız bu kitapta, tiroid ilişkili orbitopatide şikayet ve bulguları, tanı yöntemlerini, tedavi seçeneklerini ve yönetim basamaklarını açıklamanın yanı sıra multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamayı amaçlamaktayız.

Bu bağlamda Ayın Kitabı serisinin basımına olanak sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu Başkan ve üyelerine ve Yayın Bürosu çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Melis PALAMAR ONAY
İzmir, 2023

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1: Giriş ve Orbita Anatomisi 1

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Bölüm 2: Tiroid İlişkili Orbitopatide Patofizyoloji, Epidemiyoloji ve Genetik..... 9

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. Hüseyin Onay

Bölüm 3: Tiroid İlişkili Orbitopatide Semptomlar ve Klinik Bulgular 23

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Doç. Dr. Elif Demirkılınç Biler

Bölüm 4: Muayene Yöntemleri ve Tiroid İlişkili Orbitopatiye Klinik Yaklaşım 45

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Doç. Dr. Elif Demirkılınç Biler

Prof. Dr. Mehmet Erdoğan

Bölüm 5: Tiroid İlişkili Orbitopatide Radyolojik Görüntüleme..... 55

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. Naim Ceylan

Bölüm 6: Tiroid İlişkili Orbitopatide

Sınıflandırma 61

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Doç. Dr. Elif Demirkılınç Biler

Bölüm 7: Tiroid İlişkili Orbitopatide Tedavi

Yöntemleri..... 67

Dr. Seray Şahin

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Doç. Dr. Elif Demirkılınç Biler

Prof. Dr. Mehmet Erdoğan

Prof. Dr. Serra Kamer

Prof. Dr. Özer Makay

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE ORBİTA ANATOMİSİ

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Hipertiroidizmin en yaygın şekli olan Graves hastalığı, IgG otoantikörlerinin tiroisitlerde bulunan tiroid stimulan hormon reseptörünü (TSH-R) hedef alarak aşırı tiroid hormonu üretimini indüklediği otoimmün bir durumdur. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili ortaya çıkabilmektedir (1).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıkları yaygın görülen durumlardır. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni olan Graves hastalığı yaşam boyunca kadınların yaklaşık %3'ünü etkilerken erkeklerin %0,5'ini etkilemektedir (2).

Tiroid ilişkili orbitopati; tiroid oftalmopati, Graves orbitopati olarak da isimlendirilen, sık görülen, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Tek taraflı ve bilateral proptozisin erişkinlerde görülen en sık nedenidir. Potansiyel olarak görmeyi tehdit eden bir durum olup, Graves hastalığının normal anatomi ve görünümde bozulmaya sebep olan perioküler bileşenidir. Tipik olarak Graves hastalığı gibi hipertiroidizmde görülse de primer hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi ve ötiroidi durumlarda da ortaya çıkabilmektedir (3–5).

Tiroid ilişkili orbitopatinin en sık görüldüğü hipertiroidi ile birlikte ortaya çıkma oranı %86,2 olarak bildirilmiştir. Hipotiroidi durumunda %10,4 oranında, ötiroidi de ise %7,9 oranında ortaya çıktığı bildirilmiştir (6).

Graves hastalığına sebep olan otoimmünitenin, tiroid dışında görülen en sık ve en ciddi yansıması Tiroid ilişkili orbitopati gelişimidir. Tiroid ilişkili orbitopatide ortaya çıkan semptom ve bulgular, orbital bağ dokunun inflamasyonu, ekstraoküler kasların inflamasyonu ve fibrozisi, adipogenez ile ilişkilidir. Tendonlar genellikle tutulmaz. Mononükleer inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların infiltrasyonu ekstraoküler kasların interstisyel dokularını ve en sık alt ve medial rektus kaslarını içermektedir (7).

Graves hastalığı; kilo kaybı, terleme, ısı intoleransı, sinirlilik, çarpıntı, artan bağırsak aktivitesi, halsizlik, yorgunluk gibi belirtilerle karşımıza gelmektedir. Tiroid bezinde büyüme, tremor, palmar eritem, nemli ve sıcak bir cilt görülmektedir (5).

Tiroid ilişkili orbitopati belirtileri, endokrin hastalıktan önce veya sonra ortaya çıkabilmesine karşın belirtiler hastaların %80'inde endokrin hastalıktan 18 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Tiroid ilişkili orbitopati ve Graves hipertiroidisi her yaşta gelişebilmektedir ancak sıklıkla kadınlarda ve yaşamın 3-5. dekadlarında ortaya çıktığı gösterilmiştir (8,9). Tanı anında 50 yaşın üzerindeki bireylerde ve erkeklerde tiroid ilişkili orbitopatinin şiddeti daha kötü olma eğilimindedir. Tiroid ilişkili orbitopati, Graves hastalığı bulunanların yaklaşık yarısında görülmektedir (9-11).

Tiroid ilişkili orbitopati için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bir hastada Graves hastalığı bulunduğunda orbitopati gelişmesinde başlıca risk faktörü sigara kullanımı olarak belirtilmiş ve içilen sigara sayısı ile risk orantılı bulunmuştur. Ayrıca, kontrolsüz tiroid fonksiyonları, ileri yaşta Graves hipertiroidisi tanısı alma, uzun süreli Graves hastalığı, radyoaktif iyot tedavisi gibi faktörler de risk faktörleri arasında bulunmaktadır (12).

Tiroid ilişkili orbitopati genellikle iki fazlı bir seyir izlemektedir. Aktif – ilerleyici faz yaklaşık olarak 3 sene sürmekte, sonrasında inaktif – stabil faz görülmektedir.

Oftalmik semptom ve bulgular kuru göz belirtileri gibi hafif bulgulardan görmeyi tehdit eden korneal ülserasyon, kompresif optik nöropati gibi şiddetli bulgulara değişkenlik göstermektedir. Hastaların mevcut bulgularına göre destek tedaviden cerrahi tedavi yönetimine ilerleyen seçenekler mevcuttur. Farklı klinik prezantasyonlar nedeniyle ayırıcı tanıda da çeşitli hastalıklar bulunmaktadır (9).

2. ORBİTA ANATOMİSİ

Orbita yapısı; glob, ekstraoküler kaslar, adipoz doku, vasküler yapılar, sinirler, lakrimal yapıları içeren kemik kaviteden oluşmaktadır. Orbita boşlukları birbirinden nazal kavite ve etmoid sinüsler aracılığıyla ayrılır. Orbita boşluğu tabanı orbita riminden oluşan, apeksi optik kanala uzanan dörtgen piramit şeklindedir. Orbitanın medial ve lateral duvarı arasındaki açı 45 derecedir. Sinir ve kaslar apeksten geçerek; öne ve laterale doğru uzanırlar. Orbita 35-40 mm yüksekliğinde, 40 mm genişliğinde ve 40-50 mm derinliğinde olup; hacmi 30 cc'dir. Yaklaşık 1/5'ini (6 cc) göz küresi oluşturur. Optik sinirin intraorbital kısmı 25 mm olup, glob ile optik kanal arası mesafeden daha uzundur (18 mm) bu durum da optik sinirde aşırı gerilme olmadan proptozis gelişimine izin verir (13).

2.1. Kemiksi Orbita

Globu çevreleyen ve travmalardan koruma sağlayan **kemiksi orbita**; *frontal kemik, zigomatik kemik, maksiller kemik, etmoid kemik, sfenoid kemik, lakrimal kemik, palatin kemik* olmak üzere **7 kemikten** oluşmaktadır (13).

Orbita tavanı; frontal kemik ve sfenoid kemiğin küçük kanadından oluşur, orbitayı anterior kraniyal fossadan ve beynin frontal lobundan ayırır (5).

Orbita medial duvarı; maksiller, lakrimal, etmoid ve sfenoid kemikten oluşur. Lakrimal fossaya lakrimal kese

yerleşmiştir. Nazalde etmoid ve sfenoid sinüsler ile komşuluk yapar (13).

Orbita tabanı; zigomatik, maksiller ve palatin kemiklerden oluşur. Orbita tabanı orbitayı maksiller sinüsten ayırır (7).

Orbita lateral duvarı frontal kemik, zigomatik kemik ve sfenoid kemiğin büyük kanadından oluşur. Temporal fossa ve orta kraniyal fossayı orbitadan ayırır (13).

Gözü ve bağ dokularını besleyen vasküler yapılar ve sinirler; orbitada fissürler içerisinde seyreder. *Superior orbital fissür*, sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatları arasında bulunur ve kraniyal kavite ile orbitayı birbirine bağlar. İçerisinden 3, 4, 6. kraniyal sinirler, frontal sinir, lakrimal sinir, nazosilyer sinir ve superior oftalmik ven geçer. *Inferior orbital fissür*, orbita ile pterigopalatin fossa ve infratemporal fossa arasındaki bağlantıyı sağlar. Orbita tabanı ve lateral duvarı arasında yer alır ve içerisinden maksiller sinir, zigomatik sinir, pterigopalatin ganglion, inferior oftalmik ven geçmektedir (5).

2.2. Ekstraoküler Kaslar

Medial rektus, lateral rektus, superior rektus, inferior rektus, superior oblik, inferior oblik, levator palpebra superior olmak üzere **7 adet ekstraoküler kas** bulunmaktadır (14).

Zinn halkası, *superior ve inferior orbital tendonlardan* oluşan **4 rektus kasının orijini**ni oluşturan yapıdır. *Üst tendon* superior rektus ile lateral ve medial rektuslara katılırken, *alt tendon* inferior rektus ile lateral ve medial rektuslara katılır. Levator palpebra superior kası, orbita apeksinde, Zinn halkasının üzerinde *sfenoid kemiğin küçük kanadından* köken alır (13).

Superior oblik kas, *sfenoid kemik periostundan* köken alır. Inferior oblik kas orijini, orbita tabanı anteromedial köşesinde, önde maksiller kemiğin köşesindedir. Inferior

oblik kas orijinininden itibaren arkaya, laterale ve superiora doğru uzanarak globa girer (13).

Rektus kasları glob üzerinde ön yüzeye yapışırlar. Medial rektus kasından başlayıp sırasıyla inferior rektus, lateral rektus ve medial rektus kasları insersiyoları limbustan uzaklaşır ve bu hayali bir çizgi olan **Tillaux spiralin**i oluşturur. Kas insersiyolarının lokalizasyonu ve ora serrata ilişkisi klinik açıdan önem taşımaktadır (14).

Superior oblik kas, trokleadan geçtikten sonra superior rektus insersiyosu altında superiorda skleraya yapışır. Inferior oblik kas ise skleraya inferotemporal kadranda yapışır (13).

2.2.1. Ekstraoküler Kasların Dolaşımı

Ekstraoküler kasların vasküler beslenmesi, *oftalmik arterin muskuler dalları*, *infraorbital arter* ve *lakrimal arter* ile gerçekleşir. **Oftalmik arter muskuler dalları** ön siliyer arterler olarak her rektus kasının ön yüzeyinde devam eder ve majör arteriyel dolaşım ile anastomoz yaparak skleraya girer ve ön segmentin beslenmesini sağlar. Lateral rektus beslenmesinin bir kısmı **lakrimal arter** aracılığıyla sağlanır. Inferior oblik ve inferior rektus beslenmesinin bir kısmını **infraorbital arter** sağlar (5, 13, 14).

2.2.2. Ekstraoküler Kasların İnnervasyonu

Okülomotor sinir (3. kranial sinir) alt ve üst dallara ayrılarak innervasyonu sağlar. Üst dallar *levator palpebra superior* ve *superior rektusu* innerve ederken, alt allar *inferior rektus*, *medial rektus* ve *inferior oblik kaslarını* innerve etmektedir.

Superior oblik kas, troklear sinir (4. kranial sinir) tarafından innerve edilmektedir. *Lateral rektus kası* ise abduzens siniri (6.kranial sinir) ile innerve olur (13, 14).

2.3. Orbita Vasküler Dolaşımı

Orbita yapıları; internal karotid arterin bir dalı olan oftalmik arter tarafından beslenir. Oftalmik arter; optik kanal içinde,

optik sinirin inferiorunda seyreder. İlk dalı santral retinal arterdir. Optik sinir inferiorundaki seyri boyunca kısa ve uzun posterior siliyer arter dallarını verir (13).

Optik sinir çevresindeki dairesel alandan yaklaşık 16-20 kısa posterior siliyer arter ve 6-10 kısa siliyer sinir globa girer. Optik sinirin her iki yanında horizontal meridyen düzleminde 2 uzun siliyer sinir ve 2 uzun posterior siliyer arter skleraya girer ve majör arteriyel dolaşım halkasında sonlanmak üzere suprakoroidal boşlukta öne doğru ilerler (13).

Posterior siliyer arterler oftalmik arterden köken alır ve tüm uveayı, siliyoretinal arterleri, sklerayı, kornea kenarını ve komşuluğundaki konjonktivanın beslenmesini sağlar (5).

Anterior siliyer arterler de oftalmik arterden köken alırlar. Superior, inferior, medial rektus kaslarını besler. Anterior siliyer arterler rektus kaslarının yüzeyinde ilerler, uzun posterior siliyer arterlerle majör arteriyel dolaşım halkasında anastomoz yaptıkları yerde rektusların insersiyolarının önünden sklerayı delerek ilerler (5).

Vorteks venleri; koroid, siliyer cisim ve irisin venöz dolaşımını sağlar. Genellikle her kadranda bir veya daha fazla ven bulunur ve rektus kasları arasında, limbustan 14-25 mm uzaklıkta dışarı çıkarlar. Vorteks venleri gözden ayırıldıktan sonra orbital venöz sisteme katılırlar (13).

KAYNAKLAR

1. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. Indian J Ophthalmol. 2012;60(2):87–93.
2. Vitti P, Laszlo H. Thyroid Diseases Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Italy, Springer International Publishing, 2018;1-763.
3. Garrity JA BR. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol. 2006;142:147–53.
4. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadırmaz EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol. 1996;121:284–90.

5. Salmon JF. KANSKI'S Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. 9th ed. Cambridge, Elsevier, 2020;1-956.
6. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: A systematic review of the literature. *Syst Rev.* 2020;9:201.
7. Rosa Jr. RH. American Academy of Ophthalmology 2019-2020 Basic and Clinical Science Course, Section 04: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. San Francisco USA, American Academy of Ophthalmology, 2020;1-393.
8. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22:385–90.
9. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom [Internet].* 2017;100(1):20–5.
10. Kendler DL, Lippa J, Routman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:197–201.
11. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid- associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol.* 1993;38:367–72.
12. Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian Thyroid- associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2711–20.
13. Brar VS. American Academy Of Ophthalmology. 2019-2020 BCSC (Basic and Clinical Science Course), Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco USA, American Academy of Ophthalmology; 2019; 1-546.
14. Dutton JJ. Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy. 2nd ed. USA, Elsevier, 2011;1-262.

BÖLÜM 2

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE PATOFİZYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüseyin Onay

Multigen Genetik Hastalıklar
Değerlendirme Merkezi

1. TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATI PATOFİZYOLOJİSİ

Graves hastalığı ve tiroid ilişkili orbitopatiyi başlatan faktörler tam olarak aydınlatılmamış olsa da orbital inflamatuvar hastalığın tiroid fonksiyonlarındaki bozukluktan ziyade otoimmün zeminde geliştiği düşünülmektedir.

Tiroid ilişkili orbitopatinin henüz net olarak tanımlanmayan bir çevresel faktör maruziyeti sonucunda genetik duyarlı kişilerde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Graves hastalığı bulunan kişilerden, tiroid ilişkili orbitopati gelişmeyen ve oküler tutulumu olan kişiler arasında genetik ve immünolojik bir fark olup olmadığı üzerinde araştırmalar devam etmektedir (1).

Graves hastalığı ve tiroid ilişkili orbitopatinin tetiklenmesi emosyonel veya fiziksel stres (majör cerrahi, enfeksiyon, miyokard infarktüsü, ayrılık, yas vs.) durumlarıyla ilişkili olabilmektedir. Hipertiroidi ve orbitopati belirtileri aynı anda veya yıllar içinde farklı dönemlerde ortaya çıkabilmektedir. Diyetle iyot alımı ve tütün dumanı maruziyeti ortaya çıkmasında bilinen belirgin risk faktörleri arasındadır (1).

Tiroid ilişkili orbitopati, tiroid bezi hücrelerine ve orbital fibroblastlara karşı reaksiyona giren bir antikorun, artan glikozaminoglikan sekresyonu ve suyun ozmotik emilimi ile ilişkili, ekstraoküler kasların, interstisyel dokuların, orbital yağın ve lakrimal bezlerin inflamasyonuna yol açtığı otoimmün reaksiyonu içerir. Kaslar başta olmak üzere orbita içeriğinin hacminde, normal boyutlarının sekiz katına kadar artış gerçekleşebilir. Göziçi basıncında sekonder yükselme olabilir ve optik sinir kompresyonu gelişebilir. Kas liflerinde gerçekleşen dejenerasyon, restriktif miyopati ve diplopi ile sonuçlanan fibrozise yol açar (2).

Tiroid ilişkili orbitopati, henüz patogenezi tam olarak aydınlatılmayan, kompleks otoimmün bir hastalıktır. Altta yatan moleküler mekanizma çok yönlüdür. Ekstraoküler kasların ve orbital yağın boyutundaki artış, orbital fibroblastlar, sitokinler, immün hücreler, otoantikolar, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Tiroid ilişkili orbitopatide hangi antijenlerin yer aldığı sorusu hala bilinmemektedir ancak hipertiroidizm ile ilişkisi nedeniyle, tiroid ve orbital dokunun ortak bir antijeni paylaştığı varsayılmaktadır. Bu antijenler tiroglobulin, TSH reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) reseptörü veya ekstraoküler kas antijenleri olabilir (3, 4).

Graves hastalığı, tiroid stimulan immunglobulinler (TSI) olarak bilinen, tirotropin stimulan reseptör (TSH-R) otoantikolarının neden olduğu, düzensiz tiroid bezi aktivitesi ile ilişkili yaygın görülen otoimmün bir durumdur. Sağlıklı kişilere kıyasla, retrobulber dokuda orbital fibroblastlardan TSH-R aşırı ekspresyonu gerçekleşmektedir. Bu otoantikolar tiroid bezinin büyümesine ve ardından tiroid hormonlarının aşırı üretimine neden olurlar (5–8).

Tiroid ilişkili orbitopatinin patolojik değişiklikleri, proptozis ve kronik periorbital ödem ile sonuçlanan, ekstraoküler kaslarda genişleme ve orbital yağ dokusunda artış ile oluşmaktadır. Etkilenen dokuların histolojik incelemesinde, ödem,

lenfositik infiltrasyon, fibrozis, ekstaoküler kaslarda glikozaminoglikan birikimi görülmektedir (6, 9). Graves hastalığında görülen değişikliklerin TSI aracılığıyla meydana geldiği bilinmektedir ancak tiroid ilişkili orbitopati gelişiminde potansiyel otoantijenlerin ve yardımcı uyarıcı moleküllerin rol oynadığı düşünülmektedir (6).

Yapılan araştırmalarda, tiroid ilişkili orbitopatide orbital fibroblastların birincil otoimmün hedef olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler, hücre yüzey reseptörleri bulundurlar ve CD8+ T lenfosit hücreleri CD40 ilişkili sinyal yolağıyla orbital fibroblastları aktive ederler (10).

Orbital fibroblastlar

Tiroid ilişkili orbitopati patogenezinde önemli rol oynayan hücrelerdir. Meydana gelen orbital otoimmüniteye, ekstaoküler kas hücrelerine kıyasla daha büyük katkı sağlamaktadır. Bu hücreler, IL-1 β , CD40 ligandı (CD154), lökoregulin, IGF-1 ve trombositlerden türetilen büyüme faktörü gibi inflamatuvar sitokinlere karşı güçlü tepki gösterirler. Bu faktörlerin çoğu için aynı kökenli reseptörler fibroblast yüzeyinde tespit edilmiştir (1).

Bu hücreler, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, RANTES, IL-8 ve IL-16 dahil olmak üzere tiroid ilişkili orbitopati oluşumunda yer alan birkaç anahtar sitokinin önemli kaynaklarıdır. Orbital fibroblastların ürettiği IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10 gibi faktörler de inflamatuvar süreçleri kontrol altına almaya çalışan frenleyici sistem olarak görev yapmaktadır (1).

Orbital fibroblastlar kemik iliği kökenli progenitör hücrelerden oluşmaktadır. Fibrosit olarak bilinen bu hücreler, monosit ve B hücre kökenlidir. Graves hastalığında periferik kan dolaşımında monositlerden fibrosit oluşumu 5 kat artmıştır. Tiroid ilişkili orbitopatide fibrositlerin orbital dokuya sızdığı ve doku yeniden şekillenmesine katılan fibroblastlara dönüştüğü düşünülmektedir (6, 11, 12).

Graves hastalığı ve tiroid ilişkili orbitopati gelişiminde ortak bir otoantijeni tanımlamak için önemli araştırmalar yapılmıştır. TSH-R, tiroid epitelinde bulunmasına ek olarak, diğer birçok dokuda da tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hem sağlıklı hem de Graves hastalığı bulunan kişilerde orbital bağ dokusunda TSH-R mRNA'yı bulmuşlardır. Fibrositler, TSH-R'ü tiroid epitel hücrelerine benzer seviyelerde eksprese eder; bununla birlikte, tiroid ilişkili orbitopatide fibrositlerin daha büyük bir kısmı bu reseptörü eksprese eder (11, 13).

TSH-R aktivasyonu üzerine, orbital fibroblastlar çoğalır ve proinflamatuvar sitokinleri ve hyaluronik asiti interstisyel boşluğa salgılar. Bu durum osmotik basınç gradyanı ile sonuçlanır ve kas lifleri arasında artan sıvı birikimine yol açar. Ek olarak, bazı orbital fibroblastlar olgun adipositlere farklılaşarak orbital yağ dokusunun genişlemesine neden olur. Bu döngü devam eder ve orbital konjesyon meydana gelebilir. Uzun süreli ödem; ekstraoküler kaslarda atrofi, fibrozis ve skleroza yol açar ve daha sonra restriktif şaşılığa neden olur (7, 8, 14).

Patogenezi tanımlamaya çalışan teorik modeller mevcuttur. Etkin rol oynayan hücreler ve meydana gelen değişimler özetlenmeye çalışılmıştır. Öne sürülen bu patofizyolojik mekanizmada; B ve T hücreleri ve CD34+ fibrositler orbitaya infiltre olur. Kemik iliğinden üretilen fibrositler, CD34+ fibroblastlarına farklılaşır ve bu da myofibroblastlara veya adipositlere farklılaşabilir. CD34+ fibroblastları, orbitada yerleşik CD34- fibroblastları ile birlikte yaşar. Bu hücreler birkaç farklı sitokin üretir. Orbitada mevcut olan fibroblastlar; mast hücreleri, lenfositler ve makrofajlar gibi hücrelere maruz kalınca sitokin eksprese ederler. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-16, TNF- α , RANTES, CD40 ligandı inflamasyon ve doku yeniden şekillenmesine yol açarlar. CD34+ fibroblastlar; tiroglobulin, tiroperoksidaz, sodyum iyodür kanalı ve TSH-R'ü eksprese ederler. İmmünglobulinler, tirotropin/insülin

benzeri büyüme faktörü reseptörü-1 kompleksini aktive eder ve bunu yaparken inflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu indükler. Ayrıca hyaluronan ve diğer glikozaminoglikanları da eksprese ederler. Bu glikozaminoglikanlar, hidrofilik ve hacimli yapıları nedeniyle içinde biriktikleri dokuları genişletme eğilimindedirler. Tiroid ilişkili orbitopatide, orbital doku hacminin genişlettikleri, globun öne doğru yer değiştirmesine ve optik sinirin sıkışmasına neden oldukları düşünülmektedir. Orbital yağ genişlemesi de novo adipogenez ile oluşmaktadır. Patogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (1, 6, 10, 15).

Sitokinler

Patogenezinde çok çeşitli inflamatuvar mediatörler rol oynamaktadır. Bunlara eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, lipoksinler), mitojenik büyüme faktörleri (IGF-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ve sitokinler dahildir. Tespit edilen sitokinler arasında IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IF- γ , TGF- β ve TNF- α bulunmaktadır. Bu faktörler hastalığın ilerlemesiyle değişen oranlarda inflamatuvar yanıtı oluştururlar. IL-1 reseptör antagonistleri ve IL-10 gibi sitokinler de inflamasyonu düzenleyip kontrol altına almada ve doku yeniden şekillenmesini sonlandırmada görev almaktadır (1).

Lenfositler

T ve B lenfositler patogenezde rol oynayan hücrelerdir. Hücre fonksiyonlarındaki denge ile immün aktivitenin hastalıkla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı belirlenir. Lenfositler haricinde mast hücreleri ve monositler de tiroid ilişkili orbitopatide sitokin salınımı ve doku yeniden şekillenmesinden sorumludur. Lenfositler CD40/CD40 ligand yolunda reseptörler aracılığıyla orbital fibroblastlarla etkileşim halindedir. Bu bağlantılar da potansiyel terapötik hedefleri oluşturmaktadır (1).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)

Yapılan çalışmalarda tiroid stimülan hormon (TSH) ve IGF-1 arasındaki sinyal yolu ilişkisi tanımlanmıştır. TSH-R ve IGF-1 reseptörünün kompleks protein yapısında olduğu ve orbital fibroblastlar ile tiroid epitelinde bulunduğu gösterilmiştir. IGF-1 reseptörü, TSH-R tarafından aktive edilerek orbital fibrositlerde hyaluronan üretimini indükler ve sinerjistik etki gösterirler. Orbita dokusunda gerçekleşen bu yolaklarda agonist etkilerin tam mekanizması henüz belirsizdir (16).

1.1. Risk Faktörleri

Tiroid ilişkili orbitopati gelişiminde tanımlanan risk faktörleri; sigara kullanımı, tiroid fonksiyon bozukluğu, radyoaktif iyot tedavisi olarak belirtilmiştir (17).

1.1.1. Sigara

Yapılan birçok çalışmada sigara kullanımı tiroid ilişkili orbitopatinin gelişmesinde ve kötüleşmesinde risk faktörü olarak bildirilmiştir. Graves hastalığı tanısı aldıktan sonra sigara kullanımı, tiroid ilişkili orbitopati gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla tedaviye yanıt da daha düşük bulunmuştur. Sigara kullanımının orbitopati gelişiminde rol oynama mekanizması tam bilinmemektedir ve çalışmalar devam etmektedir. Graves hastalığı tanısı alan bireylerde sigara kullanımının bırakılması ilk adım olmalıdır (6, 18, 19).

1.1.2. Radyoaktif iyot

Radyoaktif iyot tedavisi genellikle Graves hastalığı ilişkili hipertiroidi tedavisinde kullanılmaktadır. Uygulanan radyoaktif iyot molekülleriyle tiroid folikül hücrelerinde nekroz, atrofi ve fibrozis gelişir. Tedavi sonrasında TSH-R antikorlarında ve TSI miktarında geçici artış izlenir. Yapılan çalışmalar uygulanan bu tedavinin orbitopati gelişimi ve

ilerlemesi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Radyoaktif iyotun neden olduğu doku hasarı tiroid antijenlerinin salınımına ve TSH-R antikorlarının artışına neden olmaktadır. Tiroid ilişkili orbitopati ilerlemesini nasıl bir mekanizmayla tetiklediği günümüzde tam olarak bilinmemektedir (6, 20, 21).

1.2. Tiroid ilişkili Orbitopatide Orbital Patolojik Değişiklikler

Orbita yapısı; birçok vasküler doku ve sinir yapıları, kas dokusu, yağ ve bağ dokusunu içeren koni şeklinde kemiksi bir alandır ve yakın komşuluklar nedeniyle bu yapılarda gerçekleşen genişlemeler normal anatomide değişim yaratarak fonksiyon bozukluklarına sebep olmaktadır (1).

Tiroid ilişkili orbitopati, genellikle ilk olarak inflamasyon ve lokal konjesyona bağlı değişimlerle karşımıza çıkmaktadır. Başvuruda ilk semptomlar oküler ağrı, irritasyon, kuru göz ilişkili olmaktadır. Bu bulgu ve semptomlar; karakteristik doku yeniden şekillenmesinin başladığını göstermektedir. Glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit birikimi, orbital yağ dokusunda genişleme doku yeniden şekillenmesinin başlıca nedenidir (1).

Hyaluronik asit; sülfatlanmamış, çekirdek protein içermeyen, kompleks şekerler arasında bol bulunan bir maddedir. Diğer glikozaminoglikanlardan farklı olarak hücre zarında sentezlenmektedir. Hidrofilik yapısı ve molekül şekli nedeniyle biriktikçe orbita içeriğinde dramatik bir genişlemeye sebep olmaktadır. Doğrudan hyaluronik asit birikiminden kaynaklanan hacimsel genişlemenin yanı sıra de novo adipogenezi tetiklemesiyle de hacim artışına sebep olduğu düşünülmektedir (1).

Tiroid ilişkili orbitopatide yağ dokusunda genişleme ve kas hacminde artış ile birlikte globun öne doğru yer değiştirmesiyle klinik olarak hastalarda proptozis izlenmektedir. Ayrıca orbitadan venöz drenaj bozulabilir. Gelişen konjesyon ve komşu dokularda hacimsel artış nedeniyle optik sinir basısı ile optik nöropati tablosu görülebilmektedir (1).

Ektraoküler kasların doğal mimarisi, hastalığın geç dönemlerinde fibrozis gelişene kadar korunmaktadır. Fibrozis ile birlikte oküler motilitede azalma meydana gelir ve bu aşamada hastalık geri dönüşümsüz kabul edilmektedir. Kaslarda genişleme, kas lifleri arasında fibroblastların girmesi ve hyaluronik asit üretimiyle lifler arasında su birikimine yol açması sonucu oluşmaktadır. Kaslarda gözlenen bu değişimler göz hareketlerine kısıtlılığa neden olabilir. Ayrıca artan kas hacmi diğer orbital dokulara, optik sinire baskı yapabilmektedir (1).

Orbita içeriğindeki değişiklikler haricinde, tiroid ilişkili orbitopati gelişen kişilerde üst yüz yarısında inflamasyon görülmektedir. Bu değişiklikler hafif hiperemi ile sınırlı olabilir veya subkutan hyaluronik asit birikimi nedeniyle belirgin ödem ile kendini gösterebilir. Göz kapaklarının etkilenmesiyle ödem veya hareketliliğinde bozulma meydana gelebilmektedir. Kapak işlevselliğindeki anormallikler oküler yüzeyin açıkta kalmasına neden olabilir (1).

Gerçekleşen biyokimyasal ve anatomik değişimler sonucu oküler yüzey etkilenmektedir. En erken belirtiler arasında göz kuruluğu karşımıza çıkmaktadır. Değişen oranlarda gerçekleşen proptozis sonucu lagofthalmus görülebilir. Oküler yüzeyde bariyer oluşturan gözyaşı film tabakası içeriği ve miktarı tiroid ilişkili orbitopatide değişmektedir bu da yüzey epitelinin korunmasında zayıflamaya yol açar. TSI'lerin TSH-R aracılığı ile lakrimal bez asiner hücreleri üzerindeki etkisi ile gözyaşı üretiminde değişiklikler oluşmaktadır. Prolinden zengin proteinler, anneksin, sistatinler gibi yüzey koruması ve inflamasyon modülasyonunda yer alan faktörlerin seviyeleri değişmektedir. Ayrıca inflamatuvar mediatörler daha fazla bulunur. Gözyaşı buharlaşma hızının artması ile osmolarite artışı gerçekleşir. Bu faktörler klinik olarak yabancı cisim hissi, irritasyon ve gözde kızarıklığa yol açarak kuru göz semptomları yaratan inflamasyona sebep olmaktadır. Bu semptomlar tiroid ilişkili orbitopatide ilk semptomlar arasında görülebilmektedir ve hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir. Yetersiz tedavi

durumda görmeyi azaltacak kornea değişikliklerine sebep olabilir (1).

2. EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Tiroid ilişkili orbitopati, orbitayı etkileyen en yaygın hastalıktır. Graves hastalarının kapak bulguları dahil edilmediğinde yaklaşık %25'inde görülürken, kapak bulguları da incelendiğinde yaklaşık %40'ında gelişmektedir. Tiroid ilişkili orbitopati hastaları, orbitopati izlenmeyen Graves hastalarından daha ileri yaştadır (3, 22, 23).

Tiroid ilişkili orbitopati insidansı kadınlarda 16/100.000 iken, erkeklerde 3/100.000 olarak bildirilmiştir. İsveç'te yapılan daha yakın tarihli prospektif bir çalışmada, Graves hipertirodi insidansı 21/100.000 olarak saptanmış ve bunların %20,1'inde göz tutulumu olduğu bildirilmiştir. Tiroid ilişkili orbitopati insidansı 4,2/100.000 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda Asyalılara kıyasla Avrupalılarda tiroid orbitopati gelişme riskinin 6,4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (3, 24–26).

Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) yaptıkları araştırmada, Avrupa genel popülasyonunda Graves orbitopati prevalansını 90 ile 155/100.000 arasında olabileceğini bildirmişlerdir. ABD çalışmalarında prevalans yaklaşık 250/100.000 olarak saptanmıştır. Asya'da tahmini prevalans oranları ise 100 ile 300/100.000 arasında bildirilmiştir. Değişkenlik coğrafi koşullar ve iyot farklılığından oluşmaktadır (27, 28).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 26.804 hastanın verileri değerlendirilmiş ve Graves hipertiroidizmi bulunan hastalarda orbitopati prevalansının %40 olduğu bildirilmiştir (29). Orta – şiddetli tiroid orbitopati formları ise vakaların %5-6'sını oluşturmaktadır. Hipertiroidizmin erken tanı ve tedavisi ile değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, klinik anlamlı tiroid ilişkili orbitopati prevalansının düşebileceğini düşünülmektedir (26).

Tiroid ilişkili orbitopati tüm yaşlarda ortaya çıkabilen bir hastalıktır ancak 3-5. dekadındaki kadınları daha sık etkilemektedir. Hastalık seyri ise erkeklerde ve tanı anında

50 yaşın üzerinde olan bireylerde daha kötü izlenmektedir (24, 30, 31).

Tiroid ilişkili orbitopati yaşa göre bimodal dağılım göstermektedir. Kadınlarda 40-44 yaş ve 60-64 yaş, erkeklerde ise 45-49 yaş ile 65-69 yaş iki pik dönemini oluşturmaktadır. Kadınlarda ortalama 39 yaş civarında, erkeklerde 43 yaş civarında gelişmektedir (32, 33).

Hastaların yaşı, orbitopati şiddetini etkileyen bir faktördür ve ileri yaşta daha şiddetli olma eğilimi gösterir (26).

Tiroid ilişkili orbitopati sıklığı kadınlarda daha fazla olmasına rağmen, hastalık şiddeti arttıkça erkeklerde görülme oranı da artmaktadır. Hafif şiddette hastalık için kadın/erkek oranı 9,3/1 iken, orta şiddette 3,2/1 ve ağır hastalıkta 1,4/1 oranlarında bildirilmiştir (22, 23, 32).

Tiroid ilişkili orbitopati çoğunlukla bilateral gelişir ancak asimetrik veya tek taraflı etkilenme de görülebilmektedir. Asimetrik tutulumun nedeni tam olarak bilinmemekte, kemiksi orbitanın yapısındaki veya vasküler yapılarıdaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ancak tek taraflı tutulum görüldüğü zaman ayırıcı tanı açısından dikkatli olmak gerekmektedir (34).

Tiroid ilişkili orbitopati hastalarında normal popülasyona göre myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklar 50 kat fazla görülmekte ve daha kötü prognoz göstermektedir (35).

Graves hastalığına yatkınlık oluşturan bazı gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; TSH reseptörü, tiroglobulin, *CTLA-4*, *CD25*, HLA-DR β -Arg74, *PTPN22*, *CD40* olarak bildirilmiştir. Epigenetik faktörlerin de hastalık başlatma ve ilerletmede rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Graves hastalığının patogenezinde genetik faktörler rol oynayabilir. Etkilenen bireylerin %20-60'ında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir. Graves hastalığı olan hastalarda, sağlıklı bireylere göre belirli HLA alelleri daha sık ekspres edilir. HLA-B8, DR3 ve DQA1*0501 haplotipleri hastalığa duyarlılığı artırabileceği ve HLA-DR β 1*07 koruma sağlayabileceği bildirilmiştir. Akaishi ve ark. (37) 81 Brezilyalı tiroid orbitopati hastasında ve 161 sağlıklı bireyde

sınıf II MHC HLA alellerinin sıklığını inceledikleri çalışmada majör ekstraoküler kas tutulumu olan tiroid ilişkili orbitopati hastalarının HLA-DRB1*16 alleli frekansının daha yüksek olduğunu, minör ekstraoküler kas tutulumu olan hastaların HLA-DRB1*03 alleli frekansının daha yüksek olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir (3, 36, 37). Graves hastalığına genetik yatkınlık kadar önemli olan bir konu da Graves orbitopatisine genetik yatkınlık olup olmadığı sorusudur. Stasiak ve ark. (38) tarafından yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada 70 Graves orbitopati hastası, 91 orbitopati olmayan Graves hastası ve 2217 sağlıklı kontrol olgusunda, Yeni Nesi Dizi Analizi temelli HLA dizi analizi gerçekleştirilmiştir (38). Yapılan analizler sonucunda Graves orbitopatisi ile belirli HLA alelleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. HLAA*01:01, -A*32:01, -B*37:01, -B*39:01, -B*42:01, -C*08:02, C*03:02, DRB1*03:01, DRB1*14:01 ve DQB1*02:01 alellerinin Graves orbitopatisi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada HLA-C*04:01, -C*03:04, -C*07:02 ve -DRB1*15:02 alellerinin de koruyucu aleller olarak saptanmıştır (38). Bu sonuçlar Graves orbitopatisine yaklaşımda, olgu bazlı hassas tıp uygulamaları açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Vitti P, Laszlo H. Thyroid Diseases Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Springer International Publishing. 2018. 763 p.
2. Salmon JF. KANSKI'S Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. 9th ed. Cambridge, Elsevier, 2020;1-956.
3. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. Indian J Ophthalmol. 2012;60(2):87–93.
4. Garrity JA, Bahn R. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol. 2006;142:147–53.
5. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362:726–38.

6. Wang Y, Tooley AA, Mehta VJ, Garrity JA. Thyroid Orbitopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(2):137–79.
7. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22:385–90.
8. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuro-Ophthalmol.* 2014;34:177–85.
9. Crisp M, Starkey KJ, Lane C et al. Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3249–55.
10. Smith TJ. Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:388–97.
11. Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ et al. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:430–8.
12. Smith T. Potential role for bone marrow-derived fibrocytes in the orbital fibroblast heterogeneity associated with thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol.* 2010;162:24–31.
13. Gillespie EF, Papageorgiou KI, Fernando R et al. Increased expression of TSH receptor by fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy leads to chemokine production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:740–6.
14. Papageorgiou KI, Hwang CJ, Chang SHH et al. Thyroid-associated periorbitopathy: eyebrow fat and soft tissue expansion in patients with thyroid-associated orbitopathy. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:319–28.
15. Wang Y, Smith T. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1735–48.
16. Tsui S, Naik V, Hoa N et al. 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.* 2008;181:4397–405.
17. Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: Therapy in the active phase. *J Neuro-Ophthalmology.* 2014;34(2):186–97.
18. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs

- lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:477–81.
19. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med*. 1998;129:632–35.
 20. Ponto K, Zang S, Kahaly G. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010;20:785–93.
 21. Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P et al. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;16:537–43.
 22. Wiersinga WM BL. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855–60.
 23. Perros P K-TP. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998;8:423-5.
 24. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendal-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid- associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol*. 1993;38:367–72.
 25. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Topping O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:899–905.
 26. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML (2020) Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front. Endocrinol*. 2020;11:615993
 27. Perros P, Hegedus L, Bartalena L et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:72.
 28. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:273–9.
 29. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol*. 2020;93(4):363-74.

30. Kendler DL, Lippa J RJ. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:197–201.
31. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2017;100(1):20–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tceo20>
32. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:511-7.
33. Kozaki A, Inoue R, Komoto N, Maeda T, et al. Proptosis in dysthyroid ophthalmopathy: a case series of 10,931 Japanese cases. *Optom Vis Sci.* 2010;87:200–4.
34. Bartalena L TM. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2009;360:994–1001.
35. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach. 3th ed. Basel, Karger, 2017;1-358.
36. Lee HBH, Rodgers IR, Woog JJ. Evaluation and management of Graves' orbitopathy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39:923–42.
37. Akaishi PM, Cruz AA, Silva FL, et al. The role of major histocompatibility complex alleles in the susceptibility of Brazilian patients to develop the myogenic type of Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2008;18:443-7.
38. Stasiak M, Zawadska-Starczewska K, Tymoniuk B, Stasiak B LA. Significance of HLA in the development of Graves' orbitopathy. *Genes Immun.* 2023;24:32-8.

BÖLÜM 3

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Demirkılınc Biler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tiroid ilişkili orbitopatinin klinik bulguları arasında ***göz kapağı retraksiyonu, periorbital ödem, proptozis, restriktif miyopati, ekspojur keratopati ve kompresif optik nöropati*** bulunur (1).

Klinik belirtilerin değişim gösterdiği hastalığın **aktif evresi** genellikle *6 ile 24 ay* arasında sürer ve tipik olarak kendi kendini sınırlar (%13 hastada 2 yıldan sonra tutulum mevcut). Birçok hastada, hastalığın kronik evresine girdiğinde kalıcı sekeller mevcuttur (2).

Tiroid ilişkili orbitopati vakalarının yaklaşık %80'inde hipertiroidizm eşlik etmektedir. Ancak başlangıcı hipertiroidi başlangıcıyla birlikte görülmeyebilir. Tiroid disfonksiyonundan önce, tiroid disfonksiyonu ile eş zamanlı veya tedavi sonrası ötiroid durumda iken orbitopati ortaya çıkabilir (3).

Yeni tanı Graves hastalığında, eşlik eden tiroid ilişkili orbitopati varlığı %20-40 hastada hafif-inaktif, %5,5 hastada orta-ciddi aktif seviyede iken, %0,3 hastada kompresif optik

nöropati ve görme kaybı mevcuttur. Oftalmolojik sorunlar genellikle bilateral ve asimetriktir (2,3).

En sık semptomlar ekzoftalmus, kapak retraksiyonu, diplopi, ağrı ve rahatsızlık hissi, epifora, fotofobi, bulanık görme, kuruluk-batma ve göz arkasında basınç hissidir. Hastaların %70'inde ise subklinik tutulum izlenir. Ayrıca oküler hipertansiyon ve glokom riski bu hastalarda; episkleral venöz basınç artışı, gergin kas etkisi ve trabeküler ağda GAG birikimi nedeniyle artmıştır (1).

Oküler bulgular temel olarak şu başlıklar altında toplanabilir:

1. KAPAK RETRAKSİYONU

Tiroid ilişkili orbitopatide en sık görülen belirti kapak retraksiyonudur ve hastaların yaklaşık %90-98'ini etkilemektedir. Önemli bir tanı kriteridir. Sıklıkla dikkatli bakış sırasında belirginleşmektedir. **Kocher bulgusu** olarak isimlendirilmiştir (Resim-1). Primer bakış pozisyonundaki kapak retraksiyonu **Dalrymple bulgusu** olarak isimlendirilmiştir. **Kocher bulgusu**, dikkatli fiksasyon esnasında belirginleşen korkmuş bakış ifadesini tarifler. Aşağı bakış esnasında üst göz kapağının glob hareketinin gerisinde kalması *kapak gecikmesi (lid lag)* olarak tanımlanır ve **Von Graefe** bulgusu olarak isimlendirilmiştir (1, 4, 5).



Resim-1. Kapak retraksiyonu

Üst göz kapağının retraktörleri Müller kası ve levator palpebra superior kasıdır. Kapak retraksiyonu gelişimi multifaktördür. Yüksek tiroid hormon seviyelerine

sekonder Müller kası üzerinde artmış sempatik uyarı, levator kasında kontraksiyon, lakrimal bez fasyası ile levator aponörozunu arasında skar gelişimi, ipsilateral sıkı yapışık inferior rektusa karşı koymak için levator kasının aşırı çalışması kapak retraksiyonunu oluşturan sebepler arasında sayılabilir (6, 7).

Levator da gelişen fibrotik kontraktür, üzerindeki dokulara adezyona sebep olur ve aşağı bakışta artan kapak retraksiyonu izlenir (1).

Kapak retraksiyonu daha sık olarak üst kapakta izlenir ancak alt kapakta da görülmektedir. Alt kapak retraksiyonu tiroid orbitopati hastalarının yaklaşık %49'unda izlenmektedir (8).

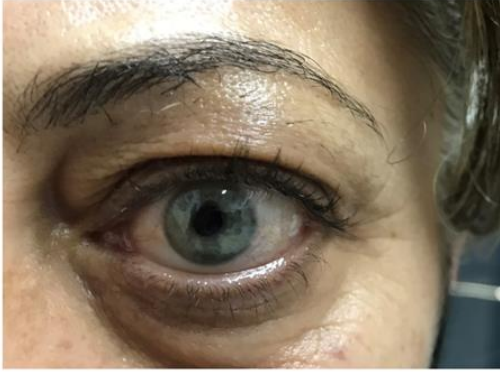
Normalde üst kapak kenarı korneoskleral limbusun 1-2 mm altında izlenir. Üst kapak kenarı limbus seviyesinde veya sklerayı görünür yapacak şekilde üzerinde yerleşim gösterdiği zaman kapak retraksiyonundan şüphelenilir. Bu durum **skleral şov** olarak adlandırılmıştır (Resim-2) (1, 9).



Resim-2. Skleral şov, üst kapak kenarı limbusun 2 mm üzerinde

Alt göz kapağı da normalde limbus seviyesinde yerleşim gösterir. Sklera limbusun altında görünür olduğunda alt kapak retraksiyonundan şüphelenilir. Kapak retraksiyonu

izole olarak veya şiddetini belirginleştiren proptozis ile birlikte bulunabilir (Resim-3) (1).



Resim-3. Alt kapak retraksiyonu, skleral şov

Üst kapak retraksiyonunda kapağın değişen konturu; kapak temporal yarısında normal pozisyonuna göre yükselme ile sonuçlanır ve **lateral flare** olarak isimlendirilmiştir. Tiroid orbitopati için patognomonik bir özelliktir. Lakrimal bez fasyası ve levator aponörozunu arasında oluşan skar nedeniyle meydana gelir (10).

Üst kapak retraksiyonunun en sık nedenleri; tiroid ilişkili orbitopati, superior rektus gerileme ve kontralateral ptozis olarak sayılabilir (9).

Göz kapağı retraksiyonu estetik değişiklikler nedeniyle sosyal problemlere yol açabilmektedir. Ayrıca ekspoze keratopatisine sebep olması nedeniyle hastaların yaşam kalitesini etkilemekte ve görmeyi tehdit etmektedir (11).

Muayene sırasında göz kapağı retraksiyonunu ve asimetrisini değerlendirmek için klinik ölçümler yapılabilir. Kornea ışık refleksi ile üst göz kapağı orta noktası arasındaki mesafe marjin refleks mesafesi (margin reflex distance-MRD1) üst kapak retraksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir. MRD1 normalde 4-5 mm'dir ve üst kapak retraksiyonu olan hastalarda artar (9, 12).

Midpupil ile üst göz kapağı kenar mesafesi (MPLD) de kapak retraksiyonu değerlendirmede önemlidir ve 5,3 mm'den büyük olması retraksiyon varlığını gösterir (9,13).

Göz kapağı retraksiyonu, kuru göz semptomlarından lagoftalmusa ve ardından ekspojuv keratopatisine kadar kornea ve oküler yüzey hastalığına neden olabilir. Ekspojuv keratopatisi kornea ülserasyonu ve perforasyonuna ilerleyebilir. Bu nedenle, göz kapağı hastalığının yönetimi görme düzeyini korumak için önem taşımaktadır. Üst göz kapağı retraksiyonunun tedavisi, alatta yatan nedeni düzeltmeyi amaçlar. Hafif üst göz kapağı retraksiyonu vakalarında, korneal ekspojuvordan kaynaklanan irritasyonu gidermek için suni gözyaşları, merhemler veya punktum tıkaçları kullanılarak oküler lubrikasyon sağlanabilir. Tiroid ilişkili orbitopatide hafif göz kapağı retraksiyonu zamanla kendiliğinden düzelebilir (9).

Retraksiyonun devam etmesi durumunda oküler yüzey için bir risk oluşturuyorsa cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Cerrahi teknikler arasında greft kullanılarak veya greftsiz kapak retraktörlerinin serbestleştirilmesi veya geriletilmesi prosedürleri bulunmaktadır. Lagoftalmusa bağlı gelişen korneal ülserasyon gibi durumların varlığında tarsorafı uygulanabilir (9).

Üst göz kapağı retraksiyonunda cerrahi tedavi uygulanması için ölçümlerin en az 6 ay boyunca stabil olması önerilmektedir. Stabilite sağlanmıyorsa veya hastanın cerrahi tedavi istemediği durumlarda medikal tedavi seçenekleri de mevcuttur. Medikal tedavide transkonjonktival botulinum toksin enjeksiyonu, triamsinolon asetonid enjeksiyonu, hyaluronik asit enjeksiyonu uygulamaları da yapılmaktadır (9, 14).

2. YUMUŞAK DOKU TUTULUMU

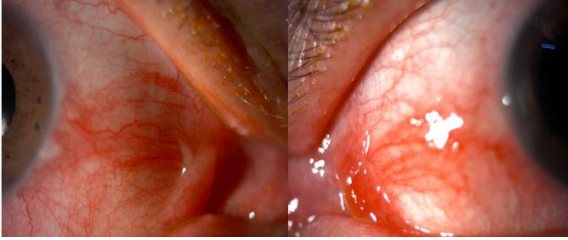
Yumuşak doku inflamasyonu tiroid ilişkili orbitopatinin erken bulgusudur. Yabancı cisim hissi, batma, fotofobi, sulanma, kapak ve konjonktivada hiperemi, ödem, bulanık görme, retrobulber rahatsızlık hissi gibi belirtileri bulunmaktadır. Periorbital ödem, konjonktival hiperemi, kemozis ve superior

limbik keratokonjonktivit bulgular arasındadır (Resim-4 ve 5) (1).

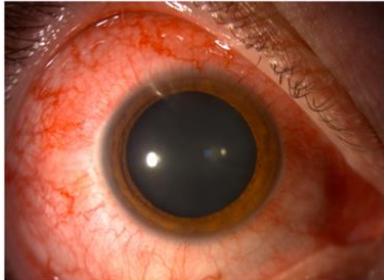
Artmış inflamasyon nedeniyle epibulber hiperemi izlenir. Horizontal kasların insersiyolarında artmış fokal hiperemi görülebilir (Resim-6) (1).



Resim-4. Tiroid orbitopati ile ilişkili kapak ödemi, konjonktival hiperemi ve proptozis izlenen hasta



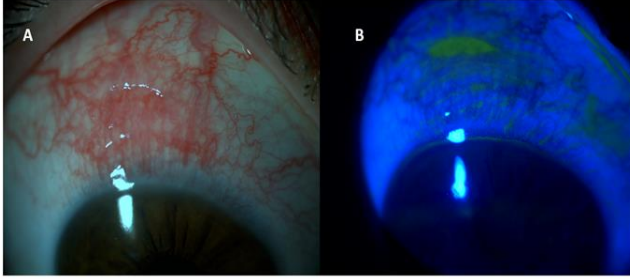
Resim-5. Her iki gözde epibulber hiperemi ve karünkül ödemi



Resim-6. Tiroid orbitopatide artan inflamasyon sonucu konjonktival hiperemi

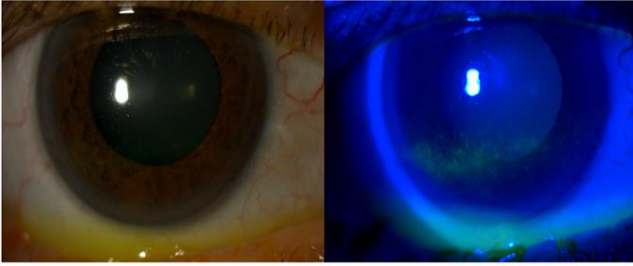
Periorbital ödem, orbital septum arkasındaki ödem ve infiltrasyon sonucu oluşur. Retroseptal yağ dokusunun göz kapaklarına prolapsusu ve septum arkasındaki infiltrasyon nedeniyle gerçekleşir. Periorbital ödem aynı zamanda venöz dolaşımında bozulma ve konjesyona da sebep olarak ön segment bulgularını kötüleştirir (1, 15).

Superior limbik keratokonjonktivit üst tarsal konjonktivada papillalar, üst bulber konjonktiva hiperemisi, limbusta papiller hipertrofi, punktat epitelyopati ve üst korneada filamanlarla karakterizedir. Superior limbik keratokonjonktivit saptanan tüm hastalar tiroid fonksiyonları yönünden araştırılmalıdır (Resim-7) (15).



Resim-7. Superior limbik keratokonjonktivit A: superior bulber konjonktival hiperemi ve limbal papiller hipertrofi; B: florescein boya ile punktat epitelyopati ve konjonktival boyanma

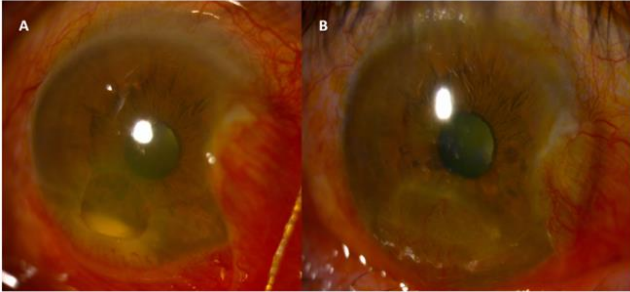
Tiroid ilişkili orbitopatili hastalarda yaygın görülen diğer bir bulgu ise lagofthalmustur. Birçok hastada ekspozura bağlı olarak yabancı cisim hissi, fotofobi, lakrimasyon, irritasyon oluşmaktadır (Resim-8). Gözyaşı buharlaşmasının artışı nedeniyle bu semptomlar görülmektedir. Bunun sebebi olarak da göz kırpmaya hareketinin yetersizleşmesi ile kapak retraksiyonu ve proptosis sonucu oluşan interpalpebral mesafenin artışı gösterilebilir (16, 17).



Resim-8. Lagofthalmus ilişkili ekspoju keratopati

3. EKSPÖJUR KERATOPATİ

Ekspoju keratopati, oküler yüzeyin uzun süre açıkta kalmasına bağlı gelişen kornea hasarını tanımlamaktadır. Ekspoju keratopati sonucunda mikrobiyal keratit, ülserasyon, skar gelişimi ve buna bağlı görmede azalma oluşabilir (Resim-9) (18).



Resim-9. Tiroid ilişkili orbitopatiye bağlı gelişen ekspoju keratopati.
A: epitel defekti ve keratit odağı; B: infiltrasyonun korneal skar ve vaskülarizasyon ile iyileşmesi

Normal fonksiyon ve anatomiye sahip bireylerde gözyaşı film tabakası ve göz kapakları, nonkeratinize epitele sahip avasküler kornea yüzeyini travmalara ve mikroorganizmalara karşı korumaktadır (19, 20).

Gözyaşı film tabakası **3 katmandan** oluşur. Meibomian bezlerden salgılanan **lipid tabaka**, en üst katmanı oluşturmaktadır ve *lubrikasyon, gözyaşı film tabakası stabilizasyonu, iyi bir refraktif yüzey* oluşturmaya görevlidir. **Aköz tabaka** orta katmanda yerleşmiştir ve lakrimal bez tarafından üretilir. Protein, sitokinler, büyüme faktörleri, elektrolit, oksijen, glukoz içeriği zengindir. *Lubrikasyon, antimikrobiyal savunma, beslenme, debrislerin mekanik olarak temizlenmesi* gibi görevleri bulunmaktadır. **Müsinöz tabaka** ise korneal ve konjonktival hücreler tarafından salgılanarak aköz tabakayı stabilize eder. Gözyaşı filminin kornea epiteline tutunmasını sağlar (19, 20).

Sağlam göz kırpma refleksi, normal göz kırpma hızı ve uyurken göz kapaklarının tam kapanması gözyaşı film tabakasının yeterli dağılımını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Bu fonksiyonlarda herhangi bir bozulma epitel defektlerine neden olabilir. Normal kornea epiteli sıkı bağlantılar sayesinde bariyer görevi görmektedir. Bu sıkı bağlantıların bozulmasıyla mikroorganizma penetrasyonları gerçekleşir (18, 19).

Lagoftalmus, göz kapaklarının tam kapanma yeteneğinin bozulmasıdır. Bu nedenle göz kırpma sırasında veya uykuda gözün bir kısmı açık kalır ve hasar görebilir. Çeşitli etiyolojilere bağlı gelişebilir. Fasiyal sinir paralizi, göz kapağı disfonksiyonu, postoperatif skar dokusu gelişimi, fizyolojik lagoftalmi (nokturnal lagoftalmus) ve ilaç etkisine bağlı olarak gerçekleşebilir (18).

Tiroid ilişkili orbitopatide ekspoju keratopatisi sık görülen bir tablo olup, proptozis, kemozis ve göz kapak retraksiyonu gelişmesiyle ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid göz hastalığı bulunan kişilerde göz kırpma refleksinde bozulma ve korneal sinirlerde disfonksiyon gelişebilir. Bu da ekspoju keratopatisi gelişimini daha da arttırmaktadır (18, 21).

Ekspojur keratopatisi tanısı, hastanın anamnezi alınarak semptomlarının sorgulanması ve oftalmolojik muayene ile bulguların belirlenmesi sayesinde konmaktadır. Hastalar gözde yabancı cisim hissi, yanma, sulanma artışı, intermitan bulanık görmeden şikâyet ederler (22).

Standart tedavide suni gözyaşı kullanımı, geceleri lubrikan jel kullanılması önerilmektedir. Prezervan içeren ajanların inflamasyonu artırıcı etkisi ve gözyaşı tabakasını bozması nedeniyle prezervansız suni gözyaşı preparatları tercih edilmelidir. Punktum tıkaçları da tedavide düşünülebilir. Ekspojur keratopatisinin nedeni lagoftalmus ise, göz kapağını kapatmaya yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Cerrahi strip ile geceleri göz kapaklarını bantlama, salinle ıslatılmış gazlı bez ile pansuman, tarsorafı seçenekler arasındadır (18).

Görmeyi tehdit eden komplikasyonlar açısından ekspojur keratopatisinin zamanında tedavisi önem göstermektedir. Korneal abrazyon, ülserasyon, mikrobiyal keratit, skar gelişimi yetersiz tedavi sonucunda karşımıza çıkmaktadır. Altta yatan etiyolojik neden saptanmalı ve uygun tedavi yöntemi uygulanmalıdır.

4. PROPTOZİS

Ekzoftalmus, kemiksi orbita içeriğindeki artışa bağlı olarak tek veya her iki gözün orbita içinden öne doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanır (Resim-10 ve 11). En sık tiroid ilişkili orbitopatide ortaya çıkmaktadır. Düzensiz tiroid fonksiyonu olan hastalarda gözden kaçabilmektedir. Mevcut görme düzeyini korumak ve arttırmak için proptozisin erken tanı ve tedavisi önem göstermektedir (23).



Resim-10. Tiroid orbitopatili hastada kapak ödemi, kapak retraksiyonu ve proptozis



Resim-11. Ekzoftalmus

Erişkinlerde ortaya çıkan tek taraflı veya bilateral proptozisin en yaygın nedeni Graves oftalmopati gibi tiroid ilişkili göz hastalıklarıdır. Çocuklarda proptozis için en yaygın neden orbital selülit iken bilateral ekzoftalmi lösemi veya nöroblastoma bağlı olabilir. (23)

Ekzoftalmi etiyolojileri; **inflamasyon** (tiroid ilişkili göz hastalığı, IgG4 ilişkili hastalık, orbital selülit, sarkoidoz), **orbital invazyon** (kapiller hemanjiom, nöroblastom, lösemi, lenfoma, mukosel, metastatik tümörler), **venöz konjesyon** (orbital varisler, karotiko-kavernöz fistül, kavernöz sinüs

trombozu), **yabancı madde** (*travma*) olarak sınıflandırılır (24).

Tiroid ilişkili orbitopatide proptozis gelişiminden sorumlu mekanizma; ekstraoküler kaslarda genişleme, orbital adipoz dokuda artış, retroorbital boşlukta anormal hyaluronik asit birikimi ve ödem gelişmesi olarak açıklanmıştır. Kompresif optik nöropatiye koruyucu etkisi olan ve aslında bir nevi spontan dekompresyon yaratan proptozis genellikle kalıcıdır ve hipertiroidi tedavisine cevap vermez (25).

Proptozis ile başvuran bir hastada ayırıcı tanıya yönelik tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri, hemogram, böbrek fonksiyon testlerini içeren tarama testleri yapılmalı ve radyolojik görüntüleme ile incelenmelidir. BT ve MRG; kitle, yabancı cisim, enfeksiyon varlığını saptamada değerli görüntüleme yöntemleridir. Kesin tanı için doku biyopsisi gerekebilir (23, 26, 27).

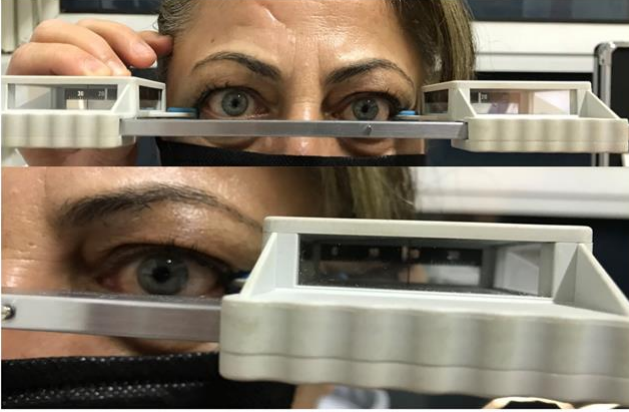
Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, travma, neoplazi ayırıcı tanıda bulunması gereken hastalıklardır. Tiroid ilişkili orbitopati, preseptal ve orbital selülit, karotiko-kavernöz fistül gibi vasküler malformasyonlar, kapiller hemanjiom, nöroblastom, lenfoma, psödötümör, metastatik tümörler ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında sayılabilir (23, 28).

Proptozisın yönü olası patolojiyi aydınlatılabilir. Kavernöz hemanjiomlar ve optik sinir tümörleri gibi intrakanal yerleşimli lezyonlar aksiyel proptozise neden olurken ekstrakanal lezyonlar eksantrik proptozise neden olurlar (1).

Tiroid ilişkili orbitopatide proptozis %90 oranında bilateral izlenir. Ağır proptoziste kapakların tam kapanmamasına bağlı olarak ekspoju keratopati, korneal ülserasyon ve perforasyon gelişebilir. Üst kapak retraksiyonu proptozis ile karıştırılabilir ve objektif tanı için ekzoftalmometre ile ölçüm yapılmalıdır (15).

Proptozisın şiddeti lateral orbital kenara yerleştirilen plastik cetvel ile veya korneal apekslerin aynalarda görüntülenerek

oküler protrüzyon derecesinin skaladan okunduğu Hertel ekzoftalmometre ile ölçülebilir (Resim-12) (1).



Resim-12. Proptozisin ekzoftalmometre ile ölçümü

Psödoproptozis ise fasiyel asimetri, globun aşırı büyümesine neden olan yüksek miyopi, buftalmus gibi durumlarda, ipsilateral kapak retraksiyonu varlığında ve kontralateral enoftalmustan kaynaklanabilir (1).

5. EKSTRAOKÜLER KAS DİSFONKSİYONU- RESTRIKTİF MİYOPATİ

Tiroid göz hastalığı aktif inflamasyon fazını takip eden fibrotik evre ile sonlanmaktadır. Tiroid ilişkili orbitopati aktif evresinde, TSH-R'ne sahip olan orbital fibroblastlar, T hücreleri ve otoantikorlar ile aktive edilir. Aktivasyon ile T hücreleriyle etkileşime girerek, adipositlere ve myofibroblastlara farklılaşırlar. Fibroblastlar orbita hyaluronan içeriğini de arttırarak yumuşak dokuda ödeme sebep olurlar (29).

IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyon fazında baskındır. Kronik fibrotik fazda ise IL-4, IL-5, IL-13

gibi sitokinler baskındır. Fibroblastların kollajen sentezini uyarırlar ve orbital yumuşak doku ve rektus kaslarında fibrotik değişikliklere neden olurlar (29–31).

Ekstraoküler kaslarda restriktif miyopati, tiroid ilişkili orbitopati hastalarının yaklaşık %20'sinde görülür. Aktif faz esnasında kaslarda gelişen inflamasyon ve ödem veya kronik fazda gerçekleşen kaslarda fibrotik değişiklikler sonucu oluşmaktadır (32, 33). Ekstraoküler kaslarda gelişen ödem ve lenfosit infiltrasyonu sebebiyle sıklıkla sabahları ortaya çıkan ve çoğunlukla hafif ve geçici olan diplopi atakları izlenebilir. Kronik fazda ise fibrozis, skar ve restriksiyon esas problemdir.

Restriktif miyopati geliştiğinde hastalarda en rahatsız edici semptom diplopi varlığıdır (31, 33). Yine fibrotik kasın globa basısı nedeniyle, kas yönüne bakış sırasında göz içi basıncında artış izlenmesi bir diğer önemli bulgudur. Tiroid orbitopatide en sık etkilenen ekstraoküler kaslar **“I'M SLOW”** kısaltması ile akılda tutulabilir. Sırasıyla;

- İnfierior rektus
- Medial rektus
- Superior rektus
- Levator palpebra superior
- Lateral rektus
- Oblik kas

Restriksiyon gelişmesi diplopi ile sonuçlanır. Göz addüksiyonda iken yukarı bakamama *“çift elevatör felci”* gerçekleşebilir (34).

Tiroid ilişkili orbitopati tipik olarak her iki gözü de etkilemektedir ancak semptom ve bulgular asimetric olabilir. Hastaların yaklaşık %30,9'unda asimetric tutulum saptandığı bildirilmiştir (35). Hastalarda diplopi saptandığı zaman ayırıcı tanıda çeşitli hastalıklar değerlendirilmelidir. Kraniyal sinir paralizileri, miyozit ve idiyopatik orbital inflamasyon gibi inflamatuvar hastalıklar, aralıklı çift görme ve

pitozise sebep olan myastenia gravis, kronik progresif eksternal oftalmopleji, intraorbital kitle, ekstraoküler kas travmaları ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıklar arasında sayılabilir (36).

Diplopi varlığında tiroid ilişkili orbitopati ile oküler myasteni hastalarında, diplopinin yorgunluk ve pitoz ile ilişkili olması myastenia gravis düşündürürken, tiroid ilişkili orbitopati hastalarında değişen derecelerde göz kapağı retraksiyonu, proptozis ve konjonktival hiperemi varlığıyla myastenia gravisten ayırt edilebilir. Myastenik hastaların %5'inde tiroid göz hastalığı da olabilir ve bu nedenle hastalar, diplopi için tetkik edilirken sıklıkla serolojik testlerle birlikte değerlendirilir (37).

Tiroid ilişkili orbitopati özellikle asimetrik olduğunda idiyopatik orbital inflamasyon ile karıştırılabilir. Yapılan görüntülemelerde, tiroid orbitopatide tendon tutulumu olmadan kas genişlemesi izlenirken ve idiyopatik orbital inflamasyonda tüm orbital içeriğin inflamasyonunun görülmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Kranial sinir paralizileri klinik muayenede değerlendirilebilecek karakteristik belirti ve ölçümlere sahiptir. Pitozis ve anizokori izlenmesi okülomotor sinir felçlerinde, pozitif Parks Bielschowsky testi troklear sinir felçlerinde ve ezotrophia abduzens felcinde karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojiye bağlı olarak, kranial nöropatiler sıklıkla zamanla düzelir ve yapılan görüntülemelerde ekstraoküler kaslarda genişleme izlenmez (37).

Primer pozisyonda ve okuma pozisyonunda diplopisi olmayan hastalara izlem önerilebilir. Diplopisi olan, bakış kısıtlılığı ve buna bağlı anormal baş pozisyonu bulunan hastalarda şaşılık ameliyatı yapılması planlanıyorsa, akut faz sonlanmış olmalı ve kayma açısı en az 6 ay boyunca sabit kalmalıdır. Yönetimde hastanın sigara kullanımını bırakması ve tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesi de çok önemli bir basamaktır (36-38).

6. OPTİK NÖROPATİ

Tiroid ilişkili orbitopatide optik nöropati, optik sinir disfonksiyonundan kaynaklanan ve kalıcı görme kaybına neden olabilen ciddi bir komplikasyonudur. Çoğu vaka bir dereceye kadar geri dönüşümlüdür ve doğru tanı ve uygun tedavi önem göstermektedir. Tiroid orbitopati ilişkili optik nöropatiyi erken evrelerinde tanımak zor olabilir, bu nedenle tiroid ilişkili orbitopati hastaları klinikte takip edilirken yüksek risk altındakiler tanınmalı ve doğru tanı ile uygun tedavi için multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir (39).

Nörologlar, endokrinologlar ve oftalmologlar tarafından takip edilen tiroid ilişkili orbitopati hastalarında, gerçekleşen tiroid bozukluğunun myastenia gravis, idiyopatik orbital inflamasyon, kranial sinir felçleri, orbital apeks sendromu ve karotiko-kavernöz fistüller gibi diğer nörolojik hastalıkları taklit edebilen diplopi veya optik nöropati ile ortaya çıkabileceği bilinmelidir (37, 40).

Orbitada gerçekleşen patofizyolojik mekanizmalar, ekstraoküler kaslarda glikozaminoglikanların birikmesiyle sonlanır. Bu inflamasyon ve birikim, ekstraoküler kasların genişlemesine ve ardından optik sinirin sıkışmasına, gözde proptozis gelişmesine ve ekspojur keratopatisine neden olarak sonuçta görsel bütünlükte bozulmaya sebep olmaktadır (37, 40).

Tiroid ilişkili orbitopatide optik nöropati gelişiminde en çok kabul edilen mekanizma; ekstraoküler kasların genişleyerek apikal optik sinire veya dolaşımına kompresyon oluşturmaları ve aksoplazmik akımı bozması olarak açıklanabilir (40).

Tiroid orbitopati ilişkili optik nöropati olgularının yaklaşık %5'inde yapılan görüntülemelerde apikal sıkışıklık çok az izlenmekte veya hiç bulunmamaktadır. Bunun yerine proptozis ile optik sinirde gerilme izlenir. Tüm sinirler kritik bir gerilme kuvvetine sahiptir, bu gerilme kuvvetinin üzerinde aksonlarda hasar ve kan akımında bozulma izlenir. Bu nedenle optik sinirde gerilme izlenen vakalarda orbital

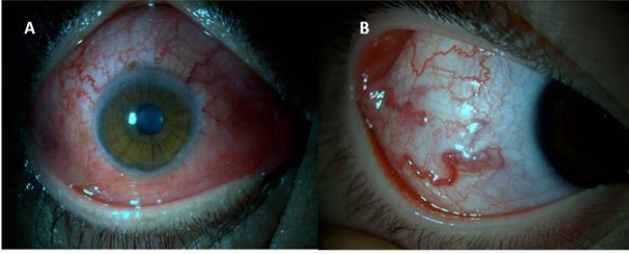
dekompresyon ile proptozisin hızla düzeltilmesi önerilmektedir (40).

Optik nöropati, tüm tiroid ilişkili orbitopati hastalarının %5 ile 8'inde görülmektedir. Kompresif optik nöropati sadece miyopati olan hastalarda ortaya çıkmaktadır ve miyopatik hastalığı olan kişilerde optik nöropati gelişme riski 3 katına çıkmaktadır. Miyopatik tiroid ilişkili orbitopati, ileri yaş ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Kompresif optik nöropati gelişiminde sigara kullanımı, immünsupresyon yaratan durumlar ve eşlik eden komorbiditeler bildirilen risk faktörleri arasında sayılabilir (39,41).

Tiroid ilişkili orbitopatide gelişen optik nöropatinin ayırıcı tanısında toksik, enfeksiyöz, inflamatuvar, iskemik, travmatik, paraneoplastik ve kompresif nedenler ön planda düşünölmelidir (42).

İdiyopatik orbital inflamasyon diplopiye sebep olabilmekte ve akut tiroid ilişkili optik nöropatide görölene benzer şekilde disk ödeminin izlendiğı optik nörite de sebep olabilmektedir. Orbital apeks sendromu, tiroid göz hastalığına benzer olarak oftalmopleji, kemozis, konjonktival hiperemi, proptozis ile prezente olmaktadır. Orbital apeks sendromu trigeminal sinirin oftalmik dalını da içerir ve bu nedenle tiroid ilişkili orbitopatiden farklı olarak alın bölgesinde parestezi ve azalmış göz kırpma refleksi izlenebilir. Karotiko-kavernöz fistöl ve tiroid ilişkili orbitopatide benzer olarak kemozis, proptozis, yüksek göziçi basıncı, konjonktival hiperemi sıklıkla gözlenir. Pulsatil tinnitus, pulsatil ekzoftalmus ve orbital üfürüm ile tiroid orbitopatiden ayrılmaktadır. Tirbüşon şeklinde damarların varlığı da karotiko-kavernöz fistöle işaret etmektedir (Resim-13) (37).

Tiroid ilişkili optik nöropati nedeni ile hastalar, akut santral görme kaybı veya diskromatopsi ile başvurabilirler. Rölatif afferent pupil defekti (RAPD) hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur. Asimetrik hastalık varlığında izlenir. Renk görme ve kontrast duyarlılıkta azalma belirgindir.



Resim-13. Karotiko-kavernöz fistül A: kemozis, proptozis, konjonktival hiperemi B: tırbüşon şeklinde damarlar

Görme alanı testinde parasantral, arkuat, altitudinal defektler izlenebilir. İnferior defektler superior defektten daha sık izlenmektedir. Optik koherens tomografi (OKT) görüntülerinde sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve ganglion hücre kompleksinde incelleme saptanmaktadır. Bu yapısal değişiklikleri fonksiyonel kayıp öncesinde saptamak için OKT yararlı bir araç olabilir (40, 43).

Optik diskte ödem ve hiperemi izlenmesi optik nöropatide spesifik bir bulgudur ancak tüm hastalarda görülmeyebilir. Optik nöropati gelişen hastaların çoğunda restriktif miyopatiye bağlı olarak diplopi gelişmiştir. İnflamasyon nedeniyle konjestif yumuşak doku belirtileri de belirgin olarak izlenir (39, 44).

Elektrofizyolojik testlerden patern görsel uyarılmış potansiyel testi optik sinirin bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılabilir. P dalgası amplitüdünde azalma ve latansında artış ortaya çıkabilir (45).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tiroid ilişkili optik nöropati tanısı koyma ve kompresif etiyoloji ile gerilmeye bağlı optik nöropatiyi ayırt etmek için sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tiroid ilişkili orbitopatinin aktivasyonu BT'de ekstraoküler kaslarda kontrast artışı, T2 ağırlıklı MRG'de artmış sinyaller

yoluyla değerlendirilir. BT taramaları, hızlı uygulanma ve kemik anatomiyi MRG'e göre daha iyi göstermeleri nedeniyle cerrahi planlamada tercih edilmektedir (39, 46).

Yapılan görüntülemelerde medial rektus ve superior kas grubunda genişleme izlenmesi, Zinn halkasından geçerken optik sinire yakınlığı nedeniyle optik nöropati insidansını arttırmaktadır. Tiroid ilişkili optik nöropatide tanımlanan ve spesifik olmayan diğer radyolojik bulgular arasında optik sinir kılıfında gerilme, superior oftalmik vende dolum artışı, intrakraniyal yağ prolapsusu sayılabilir (39, 46).

KAYNAKLAR

1. Salmon JF. KANSKI'S Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. 9th ed. Cambridge, Elsevier, 2020;1-956.
2. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362:726–38.
3. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. J Endocrinol Invest. 1988;11:615-9.
4. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol. 1996;121:284-90.
5. Velasco e Cruz AA, De Olivera VM. The effect of Mullerectomy on Kocher sign. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2001;17:309–15.
6. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: Use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin Endocrinol. 2001;55:283-303.
7. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. Ophthalmic Surg. 1986;17:216-20.
8. Naik MN, Vasanthapuram V. Demographic and clinical profile of 1000 patients with thyroid eye disease presenting to a Tertiary Eye Care Institute in India. Int Ophthalmol. 2021;41(1):231-6.

9. Wong AS, O. MSP, FACS P, Patel U. Upper Eyelid Retraction [Internet]. Eyewiki. 2022. Available from: https://eyewiki.aao.org/Upper_Eyelid_Retraction
10. Koornneef L. Eyelid and orbital fascial attachments and their clinical significance. *Eye*. 1988;2:130-4.
11. Osaki TH, Monteiro LG, Osaki MH. Management of eyelid retraction related to thyroid eye disease. 2022 [cited 2022 Nov 20]; Available from: www.e-tjo.org
12. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic Criteria for Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(6):792-5.
13. Nerad JA, Carter KD AM. Section 5 - Disorders of the Eyelid: Blepharoptosis and Eyelid Retraction. *Oculoplastic Reconstr Surgery*. 2021;101–29.
14. Luo LH, Gao LX, Wang W, et al. Triamcinolone acetonide deep fornix injection for the treatment of upper eyelid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Chin J Ophthalmol*. 2020;56(7):524-9.
15. Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Turkish J Ophthalmol*. 2017 Apr 1 [cited 2022 Nov 20];47(2):94–105.
16. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(2):87–93.
17. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol*. 1983;61:108–16.
18. Danielle Trief, MD MSc, Vatinee Y. Bunya, MD, MSCE, Michael T Yen, MD, Seong Lee M. Exposure Keratopathy [Internet]. American Academy of Ophthalmology Eyewiki. 2022. Available from: https://eyewiki.org/Exposure_Keratopathy#cite_note-2
19. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. 3rd ed. New York, Elsevier, 2011;1-2080.
20. Holland E, Mannis M, Lee WB. *Ocular Surface Disease : Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. 1st ed. USA, Elsevier/Saunders, 2013;1-472.
21. Shaheen, B. S., Bakir, M. & Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(3):263–85.

22. Gerstenblith AT, Rabinowitz MP. The Wills eye manual :office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. 6th ed. Cleveland, Wolters Kluwer, 2012;1-471.
23. Butt S, Patel BC. Exophthalmos. [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559323>
24. Rene C. Update on orbital anatomy. Eye (Lond). 2006;20(10):1119-29.
25. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol. 2006;142:147–53.
26. Kligenstein A, Hintschich C. [Diagnostic Management of Exophthalmos]. Klin Monbl Augenheilkd. 2017;234(1):53-8.
27. Lefebvre DR, Reinshagen KL, Yoon MK, et al. An 18-Year-Old Man with Diplopia and Proptosis of the Left Eye. N Engl J Med. 2018;379(25):2452-61.
28. Irvine AR. Exophthalmos from the standpoint of the ophthalmologist. Calif Med. 1954;80(2):75-7.
29. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. J Neuro-Ophthalmol. 2014;34:177–85.
30. Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: Therapy in the active phase. J Neuro-Ophthalmology. 2014;34(2):186–97.
31. Choi JH, Noh H, Kim YD, Woo KI. Prognostic factors of restrictive myopathy in thyroid eye disease. Sci Rep. 2021;11(1):1–8.
32. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. Intern Med (Tokyo, Jpn). 2014;53:353–60.
33. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G et al. Public health relevance of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:145–52.
34. Gandhi R, Durairaj VD, Shah K. Thyroid Eye Disease. [Internet] American Academy of Ophthalmology Eyewiki. 2022. Available from: https://eyewiki.aao.org/Thyroid_Eye_Disease
35. Perros P, Zarkovic MP, Panagiotou GC, et al. Asymmetry indicates more severe and active disease in Graves'

- orbitopathy: results from a prospective cross-sectional multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1717–22.
36. Boisvert CJ, Gustafson K. Strabismus in Thyroid Eye Disease. [Internet] American Academy of Ophthalmology Eyewiki. 2022. Available from: https://eyewiki.org/Strabismus_in_Thyroid_Eye_Disease
 37. Johnson BT, Jameyfield E, Aakalu VK. Optic neuropathy and diplopia from thyroid eye disease: Update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(1):116–21.
 38. Triantafilou D, Donny WS. Hypotropia in Thyroid Eye Disease [Internet]. American Academy of Ophthalmology Eyewiki. 2022. Available from: https://eyewiki.org/Hypotropia_in_Thyroid_Eye_Disease
 39. Dolman PJ. Evaluating graves orbitopathy. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 26(3):229–48.
 40. Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021;44(3):421–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01361-y>
 41. Blandford AD, Zhang D, Chundury RV PJ. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol*. 2017;12(2):111–21.
 42. Osborne B, Balcer LJ. Optic Neuropathies [Internet]. UpToDate Wolters Kluwer, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/optic-neuropathies>
 43. Wu Y, Tu Y, Wu C, et al. Reduced macular inner retinal thickness and microvascular density in the early stage of patients with dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis*. 2020;10(7):16–9.
 44. McKeag D, Lane CM, Lazarus JH et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:455–8.
 45. Agarwal A, Khanam S. Dysthyroid Optic Neuropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564299>
 46. Giacconi JA, Kazim M RT et al. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2002;18(3):177–82.

BÖLÜM 4

MUAYENE YÖNTEMLERİ VE TIROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİYE KLİNİK YAKLAŞIM

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Demirkılınc Biler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Erdoğan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Bir hastada tiroid ilişkili orbitopati varlığından şüphelenildiği zaman ve tiroid orbitopati hastalarının takibinde oftalmolojik muayene detaylı olarak yapılmalıdır. Muayeneye anamnez ile başlanarak hastaların semptomlarına göre ek değerlendirmeler yapılmalıdır.

1. ANAMNEZ

Tüm oftalmolojik patolojilerde muayenenin ilk aşaması detaylı anamnez almak olmalıdır. Muayeneye hastaların şikâyeti sorgulanarak başlanmalıdır. Hastalar proptosis, kapak ödemi, yabancı cisim hissi, irritasyon, bulanık görme, ağrı, diplopi gibi şikayetlerle başvurabilir. Şikayetlerinin ne zaman başladığı ve şiddetinde bir değişiklik olup olmadığı sorgulanmalıdır (1).

Ağrı varlığı, ani başlayan ve hızlı ilerleyen klinik daha çok enfeksiyöz ve inflamatuvar patolojileri ön planda düşündürmektedir. Tümörler ise genellikle sinsi seyir göstererek kronik bulgularla başvurlar (1).

Ekzoftalmus, kapak retraksiyonu, kapak ödemi gibi bulguların varlığında hastalardan eski fotoğrafları istenerek güncel hali ile karşılaştırma yapılması progresyon analizine yardımcı olmaktadır (1).

Eşlik eden patolojilerin varlığı da ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır. Isı artışı, ödem, hiperemi gibi bulgular inflamatuvar ve enfeksiyöz patolojileri ön planda düşündürmelidir. Diplopi ve göz hareketlerinde ağrının eşlik ettiği proptozis durumunda ise öncelikle tiroid ilişkili orbitopati gibi inflamatuvar patolojiler akla gelmelidir (1).

Hastalarda iyi iştaha rağmen kilo kaybı, artmış bağırsak aktivitesi, terleme, ısıya tahammülsüzlük, sinirlilik, çarpıntı, güçsüzlük, yorgunluk gibi belirtiler mevcut olabilir detaylı olarak sorgulanmalıdır (1).

Hastanın daha önce radyoaktif iyot tedavisi görmesi ve sigara içme durumu mutlaka sorgulanmalıdır. Aile bireyleri ve akrabalar arasında hastalık sıklığı artmaktadır, bu durum sorgulanmalıdır. Hastalığın ortaya çıkmasında iyot maruziyeti, postpartum dönem ve stres önemli yer tutar bu nedenle bu durumların varlığı belirlenmelidir (2).

Hastanın sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve geçirilmiş cerrahi öyküsü ile ilgili detaylı anamnez alınmalıdır.

2. MUAYENE

Tiroid ilişkili orbitopati hastalarının detaylı sistemik ve oftalmolojik muayeneleri tanı ve takiplerde mutlaka yapılmalıdır. Güncel muayene bulguları kaydedilerek önceki muayenelerle karşılaştırılmalı ve progresyon açısından izlenmelidir. Hipertiroidisi olan hastalarda artmış katekolamin duyarlılığı nedeniyle taşikardi, titreme, terleme, gözde kapak gecikmesi ve canlı bakış durumu ortaya çıkmaktadır (3).

Proptozis, ağrı, iritasyon, kapak ödemi gibi şikayetlerle başvuran hastalarda guatr varlığında tiroid ilişkili orbitopatiden şüphelenilmeli, rutin hemogram, biyokimya testleri istenmeli, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları (Anti-T, Anti-TPO, TRab) ile değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda hasta endokrinolojiye konsülte edilmelidir.

Hastaların görme keskinliği, biyomikroskop ile ön ve arka segment muayenesi, renk görme ve göz hareketleri değerlendirilmeli, görme alanı testi yapılmalıdır.

2.1. Genel Sistemik Muayene

Hipertiroidizmin belirtileri olan muayenede lastik silgi kıvamında diffüz tiroid genişlemesi (guatr; derece 1, 2, 3), ince el tremoru (yüksek frekanslı, düşük amplitüdü), palmar eritem, sıcak nemli cilt açısından hastalar değerlendirilmelidir. Parmaklarda clubbing (tiroid akropaşi), subperiosteal kemik formasyonu; çomaklaşma ve onikoliz (tırnakların yataklarından ayrılması) görülebilir (1, 4).

Sistemik muayenede pretibial miksödem saptanabilir. Bacağın anterior kısmında ayak dorsumuna uzanan yüksek plaklarla karakterize infiltratif bir dermopatidir. Diz seviyesine kadar görülmektedir, diz üzerine çıkmaz, ciltte portakal kabuğu görünümü vardır ve deri parmaklar arasında sıkıştırılmaz. Cilt muayenesinde vitiligo ve alopesi görülebilir (1, 4).

Kardiyovasküler sistem muayenesinde sinüs taşikardisi, atrial fibrilasyon, prematür ventriküler atımlar ve yüksek atımlı kalp yetmezliği tablosu izlenebilir (1).

2.2. Oftalmolojik Muayene

2.2.1. Eksternal Muayene

Ekzoftalmus, lagoftalmus açısından orbita yapıları değerlendirilmeli, her iki göz kapağı ve periorbita birbirine karşılaştırılmalıdır. Kapak konfigürasyonu ve apozisyonları

değerlendirilmelidir. İnterpalpebral aralık (İPA) cetvel yardımıyla ölçülmelidir (Resim-1).



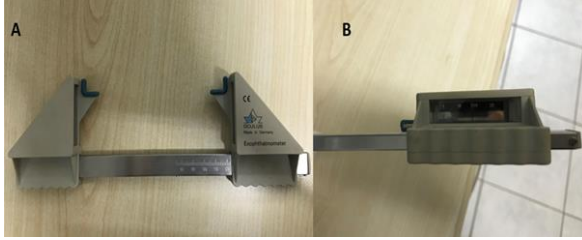
Resim-1. Kapak retraksiyonu izlenen hastada interpalpebral aralık ölçümü

Normalde üst kapak kenarı, limbus superiorunu 2 mm örtmektedir. Kapak kenarı sklerayı görünür yapacak şekilde limbus kenarında veya üzerinde olduğunda skleral şov olarak isimlendirilir ve kapak retraksiyonundan şüphelenilir. Alt göz kapağı da inferior limbusla aynı hizada yerleşim gösterir. Limbus hizasının altında izlendiğinde aynı şekilde kapak retraksiyonu düşünülür.

2.2.2. Ekzoftalmometre (Hertel)

Tiroid ilişkili orbitopatiye bağlı önemli bir bulgu hastalarda proptozis gelişimidir. Ekzoftalmometre, lateral orbita rimi ile kornea ön yüzeyi arası mesafeyi ölçer (Resim-2). Normal değeri erkeklerde 16,5-21,5 mm; kadınlarda 15,5-20 mm arasındadır. Bu değerlerin altı enoftalmus, üstü ise ekzoftalmus olarak tanımlanır. Her iki göz arasında 2 mm'nin üzerinde fark olması da anormal olarak kabul edilir. Hem normal pozisyonda hem de Valsalva sırasında ölçülebilir. Bilateral proptozis varlığı tiroid orbitopati,

lenfoma, lösemi ve metastatik lezyonları düşündürmelidir (1, 5).



Resim-2. Ekzoftalmometre

2.2.3. Pupil Işık Refleksi

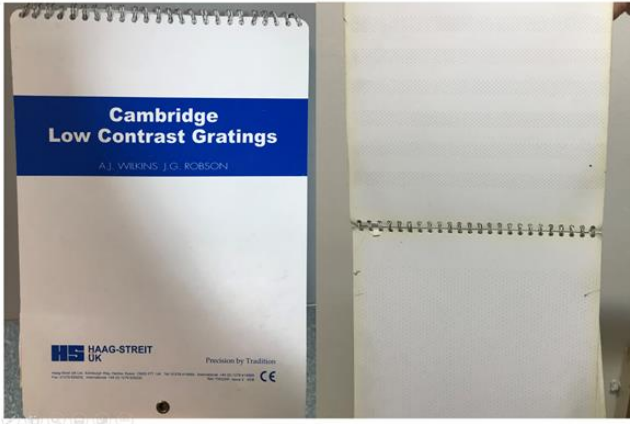
Ekstraoküler kaslarda genişleme, retrobulber adipöz doku artışı ve hyaluronik asit birikimi ile gelişen optik sinir basısı sonucunda rölatif afferent pupilla defekti (RAPD) görülebilir.

2.2.4. Renkli Görme ve Kontrast Duyarlılık

Optik sinir tutulumu yapan tiroid ilişkili orbitopati, görme azalması olmadan da optik sinir fonksiyonunu yansıtan renkli görme ve kontrast duyarlılıkta bozulmaya sebep olabilir. Özellikle şüpheli optik nöropati varlığında ayırıcı tanı açısından yararlı olup hastaların takip muayenelerinde renkli görme ve kontrast duyarlılık ölçümü yapılmalıdır (Resim-3 ve 4).



Resim-3. Renkli görme testi levhası



Resim-4. Kontrast duyarlılık testi levhası

2.2.5. Oküler Motilite

Tiroid ilişkili orbitopatide oküler motilite; başlangıçta inflamatuvar ödem, geç dönemde fibrozis nedeniyle kısıtlanır. Şaşılık muayenesi, Hirschberg ışık testi ve örtme-açma testleri ile yapılmalıdır. Diplopi varlığında Hess perdesi, paralitik-restriktif patolojileri ayırması yönünden faydalı olmaktadır. Göz hareketleri; dört ana bakış yönünde Kestenbaum limbus testi ile objektif olarak değerlendirilmelidir (Resim-5). Mekanik kısıtlılıktan şüpheleniliyorsa zorlu düksiyon testi ile mevcut bir restriksiyon ortaya konabilir. Göz hareketleri ile ağrı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Elevasyon kısıtlılığı; superior rektus paralizisini taklit eder ve inferior rektus fibrotik kontraktürü nedeniyle gerçekleşir. Abdüksiyon kısıtlılığı; medial rektus kası fibrozisine bağlı olabilir ve 6. kranial sinir paralizisini taklit eder. Depresyon kısıtlılığı; superior rektus fibrozisine sekonder olarak ve addüksiyon kusuru da lateral rektus fibrozisi ile gelişmektedir (1). Diffüz hareket kısıtlılığı ne kadar fazla ise,

kasların o kadar kalınlaştığı ve optik nöropati ihtimalinin de o kadar arttığı unutulmamalıdır.



Resim-5. Sol gözde elevasyon kısıtlılığı olan hastanın göz hareketlerinin Kestenbaum limbus testi ile değerlendirilmesi

2.2.6. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

Tiroid ilişkili orbitopatide optik sinir basısına bağlı olarak veya proptozis, kapak retraksiyonu ve ekspozer keratopatisine sekonder komplikasyonlarla görme azalması meydana gelebilir. Bunu saptamak için her muayenede hastaların görme keskinliği değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır. Optik nöropati gelişen hastalar santral görme kaybı ile başvururlar (1).

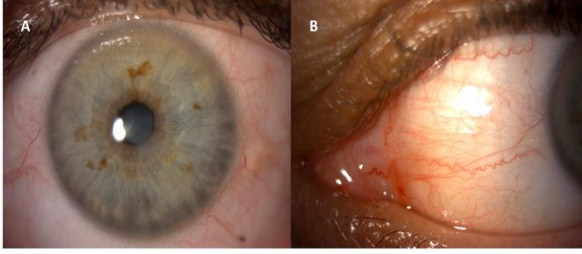
2.2.7. Göziçi Basıncı

Primer bakış pozisyonunda ve yukarı bakışta göziçi basıncı Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülmelidir. Tiroid ilişkili orbitopatili hastalarda restriktif miyopati ve proptozise sekonder olarak yukarı bakışta göziçi basıncı artışı görülebilir. Fibrotik inferior rektusun oküler kompresyon etkisine bağlı olarak artış gerçekleşir (1).

2.2.8. Biyomikroskop ile Ön Segment Muayenesi

Epibulber hiperemi, venöz konjesyon bulguları, kemozis açısından bulber konjonktiva incelenmeli, kapak ödemi,

retroseptal yağ prolapsusu açısından değerlendirilmelidir (Resim-6). Superior limbik keratokonjunktivit mevcut olabilir. Ekspojur keratopatisine bağlı korneal abrazyonları değerlendirmek için floressein boya ile muayene yapılmalıdır (1).



Resim 6. Tiroid ilişkili orbitopatili hastanın ön segment bulguları A: konjunktiva hiperemisi ve limbal arka belirginleşme; B: karünkül ödemi

2.2.9. Fundus Muayenesi

Tiroid ilişkili optik nöropati gelişen hastalarda; kronik dönemde optik sinir basısına bağlı olarak atrofi gelişebilir. Optik nöropati tablosunda ise optik disk genellikle normal izlenir (1).

2.2.10. Görme Alanı

Hastalar santral görme kaybı ile başvurabilir. Yapılan görme alanı testlerinde santral veya parasantral görme alanı defektleri, altitudinal, arkuat defektler izlenebilir. Görme alanı kaybı sinir lifi hasarı ile kombine olabilir ve artmış göziçi basıncıyla birlikte tanı sırasında primer açık açılı glokomla karışabilir (1).

2.2.11. Görsel Uyarılmış Potansiyel (Visual Evoke Potential – VEP)

Elektrofizyolojik testlerden patern görsel uyarılmış potansiyel testi optik sinirin bütünlüğünü değerlendirmek için

kullanılabilir. P dalgası amplitüdünde azalma ve latansında artış ortaya çıkabilir (6).

KAYNAKLAR

1. Salmon JF. KANSKI'S Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. 9th ed. Cambridge, Elsevier, 2020;1-956.
2. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(2):287-304.
3. Subekti I PL. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones.* 2018;50(2):177-82.
4. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65.
5. Lanier VC. The surgical treatment of exophthalmos. A review. *Plast Reconstr Surg.* 1975;55(1):56-64.
6. Agarwal A, Khanam S. Dysthyroid Optic Neuropathy. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564299>*

BÖLÜM 5

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Naim Ceylan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

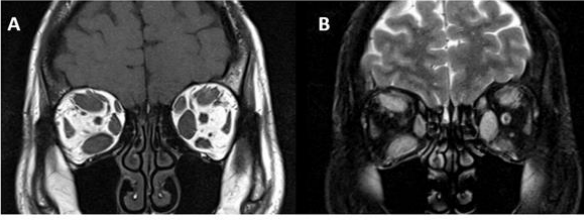
Tiroid ilişkili orbitopati tanısında ve hastalığın yönetiminde orbital görüntüleme önemli rol oynamaktadır. Tiroid orbitopati veya tiroid ilişkili optik nöropati tanısı koyarken dikkatli bir oftalmolojik muayene, laboratuvar testleri, orbital görüntülemeler yapılmalı ve hepsi bir arada değerlendirilmelidir. Tedavide, cerrahi planlama sırasında ve tiroid miyopatisinin progresyonunu göstermede yardımcı olmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi (US), doppler görüntüleme, nükleer tıp görüntülemelerinin tiroid ilişkili orbitopatide yeri vardır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için de görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır (1).

Tiroid ilişkili orbitopatide yapılan orbital görüntülemeler sayesinde ekstraoküler kas tutulumu gösterilerek hastalığın aktif-inflamatuvar dönemi ile inaktif-fibrotik evresi ayırt edilebilir. Optik nöropati geliştirme riski yüksek olan hastalarda yapılan görüntülemelerle erken dönemde tanı konarak uygun tedavi sağlanmasıyla kalıcı görme kaybı önlenabilmektedir (2, 3).

Ekstraoküler Kaslar

Ekstraoküler kas büyümesi, intraoperatif, radyografik olarak ve postmortem çalışmalarda gözlemlenen tiroid ilişkili orbitopatinin ayırt edici özelliğidir (4). Çoğu zaman değişiklikler kolaylıkla saptanır ancak; bir kasın hacimsel olarak büyüüp büyümediğinin belirlenmesi, özellikle simetrik hafif hastalık varlığında zor olabilmektedir. Kas tutulumu açısından, klinik miyopatinin en sık alt rektus kasını, ardından medial, üst ve lateral rektus kaslarını tuttuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, herhangi bir ekstraoküler kas tutulabilmektedir. Birden fazla kas tipik olarak aynı anda tutulur ve sıklıkla asimetrik olmasına rağmen hastaların %76-90'ında bilateral hastalık bulunur (1, 5). Lateral rektus kasının tek izole tutulumu tiroid orbitopatide beklenen bir durum değildir.

Klasik olarak, anterior tendon insersiyosunda korunma ile ekstraoküler kaslarda gövde kesiminde genişleme gerçekleşir (Resim-1). Bu özellik, tiroid ilişkili orbitopati hastalığını diğer miyozit formlarından ayırmaya yardımcı önemli bir bulgu olmakla beraber patognomonik bir bulgu değildir ve her durumda gerçekleşmeyebilir. Karakteristik biyokimyasal ve klinik bulgularla birlikte hastalık için destekleyici bulgu niteliğindedir (6). Akut inflamasyon döneminde lenfosit ve mukopolisakkarit depozisyonu ile ilişkili olarak kasların özellikle gövde kesimlerinde BT görüntülerde düşük dansiteli alanlar ve MRG T2A görüntülerde yüksek sinyal değişiklikleri izlenir. Kronik dönemde ise fibrozis gelişimi ile beraber ekstraoküler kaslarda yağlı infiltrasyona bağlı değişiklikler gözlenir. Radyolojik olarak tiroid orbitopatinin karışabileceği durumlar psödötümör, Wegener gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar ve lenfoma olup bunların ayırımında diğer bulgularla birlikte klinik önemli yer almaktadır.



Resim-1. Koronal kesit MRG'de apikal sıkışıklık ve ekstraoküler kaslarda genişleme A: T1 ağırlıklı MRG, B: T2 ağırlıklı MRG

Yağ dokusu

Yağ dokusunda genişleme olması tiroid ilişkili orbitopatinin temel özellikleri arasındadır. Ancak bazı hastalarda kas baskın hastalık mevcutken bazı hastalarda da yağ baskın hastalık özelliği görülmektedir. Lipojenik veya tip 1 hastalarda önemli kas büyümesi veya disfonksiyonu görülmez. Her ne kadar her iki durum herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de kas baskın hastalık yaşlı hastalarda ve yağ baskın hastalık genç hastalarda daha sık görülür (7).

Yağ dokusunun hipertrofisi ve hiperplazisi bu bölmenin genişlemesinden sorumlu olsa da orbital yağ hacmindeki artış superior oftalmik venin sıkışmasından kaynaklanan venöz tıkanıklığın bir sonucu olarak, bu fenotip için alternatif bir etiyoloji olduğu öne sürülmüştür. Klinik olarak, kaş, galeal, premalar bölge ve yanak yağının genişlemesi de tanımlanmıştır. Yağ doku artışı görüntüleme yöntemleri kullanılarak tespit edilebilir (1, 8). BT ve MRG görüntülerde bu yağ dokusu artışına bağlı olarak orbital septumda öne yer değişikliği, optik sinirde gerilme (tenting) ve ekstraoküler kaslarda yaylanma bulguları izlenebilir. Özellikle koronal kesitlerde orbital apeks düzeyindeki optik sinir basısı değerlendirilir.

Ekzoftalmus

Ekstraoküler kas büyümesi, tiroid ilişkili orbitopatinin temel bir radyografik anormalliği iken, ekzoftalmus radyografik

olarak doğrulanabilen yaygın bir klinik bulgudur. Bu amaçla birçok yöntem önerilmiştir. Bunlardan biri, midorbital aksiyel bir bölümdeki her zigomatik kemiğinin ön uzantıları arasında bir referans çizgisinin izlenmesini içerir. Bu çizgiden glob posterioruna olan mesafe ölçülebilir. Bu mesafe normalde >10 mm olarak tanımlanırken, daha küçük mesafeler ekzoftalmusu gösterir (Resim-2) (5).



Resim-2. Sagittal kesit MRG'de ekstraoküler kaslarda genişleme ve ekzoftalmus A: T1 ağırlıklı MRG, B: T2 ağırlıklı MRG

Orbita kemikleri

Tiroid ilişkili orbitopatide, orbital kemiklerin yeniden şekillenmeye uğradığı bilinmektedir. Etmoidin lamina papiraseasının bükülmesi, bitişik medial rektus kasının genişlemesine ve/veya göziçi basıncının yükselmesine karşı adaptif bir yanıtı temsil edebilir. BT veya MRG'de medial duvarın eğilmesi, her ikisi de hastalık şiddetinin göstergeleri olan diplopi ve tiroidik optik nöropati ile ilişkilidir (1).

Superior oftalmik ven

Tiroid ilişkili orbitopatili hastalarda venöz konjesyon nedeniyle superior oftalmik venin sıklıkla genişlediği belirtilir ve tiroidik optik nöropati gelişen hastalarda daha yaygın olabilir. Ekstraoküler kasların genişlemesiyle oluşan venöz drenajın obstrüksiyonu ile yumuşak dokuda genişleme ve ekzoftalmus gelişmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (1, 5).

Lakrimal bez

Orbital yağ kasların genişlemesiyle lakrimal bez genellikle öne doğru yer değiştirir ve tiroid orbitopatide lakrimal bez boyutunda artış izlenebilir. Gerçekleşen boyut artışı; venöz staz ve lenfositik infiltrasyon ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan görüntülemelerde lakrimal bez dansitesi karşılaştırılarak aktif ve inaktif hastalık değerlendirilebilir (1, 5).

KAYNAKLAR

1. Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of graves myopathy: Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. J AAPOS [Internet]. 2018;22(4):256.e1-256.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.06.002>
2. Kirschl E, von Arx G, Hammer B. Imaging in Graves' orbitopathy. Orbit. 2009;28(4):219-25.
3. Giaconi JA, Kazim M, Rho T PC. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002;18(3):177-82.
4. Feldon SE WJ. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: a quantitative computed tomography study. Arch Ophthalmol. 1982;100:1266-9.
5. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. Radiology. 1990;177:675-82.
6. Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Witing AS. Computed tomographic features of nonthyroid extraocular muscle enlargement. Ophthalmology. 1989;96:1038-47.
7. Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy. Eur Thyroid J. 2013;2:14-21.
8. Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, Bahn RS. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:930-5.

BÖLÜM 6

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE

SINIFLANDIRMA

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Demirkılınc Biler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Hem hastalık aktivitesinin hem de tiroid ilişkili orbitopatinin ciddiyetinin sınıflandırılması, tedavi kararı verilmesinde yardımcı olmaktadır. Tiroid ilişkili orbitopati sınıflaması en yaygın olarak aktiviteye veya inflamasyon derecesine ve yumuşak doku tutulumunun derecesini ifade eden ciddiyete göre sınıflandırılır (1).

Tiroid ilişkili orbitopatileri karakterize etmek için bir sınıflama sistemi ilk olarak 1969 yılında Werner tarafından yapılmıştır. Klinik şiddetini sınıflandırmak amacıyla “**NOSPECS**” olarak kısaltılan belirteçler 0 ile 6 arasında derecelendirilmiştir (Tablo-1) (2).

- **No signs or symptoms**
- **Only signs**
- **Soft tissue involvement**
- **Proptosis**
- **Extraocular muscle involvement**
- **Corneal involvement**
- **Sight loss/visual acuity**

NOSPECS, hastalık aktivitesini yeterince karakterize edemeyebilir ve bu nedenle günümüzde daha az kullanılmaktadır. Bu sınıflama ayrıca klinisyene tedavinin ne zaman gerekli olduğu konusunda rehberlik etmemekte ve tedavi sonuçlarını ön görmemektedir (1,2).

VISA (*Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance/Exposure*) sınıflandırma sistemi bulguları kaydetmek ve tedavi kararına rehberlik sağlamak için geliştirilmiştir. Bu sınıflama sistemi hem hastalık aktivitesini hem de şiddetini değerlendirir. VISA sisteminde, maksimum **20 puanlık** şiddet derecesi, bağımsız olarak derecelendirilen 4 sistemin puan toplamıdır (3).

- **Görme:** 1 puan
- **İnflamasyon:** 10 puan
- **Şaşılık:** 6 puan
- **Ekspozur:** 3 puan

İnflamatuvar indeksi <4/10 olan hastalar konservatif olarak tedavi edilirken, skorları 10 üzerinden 5'in üzerinde olan hastalar daha agresif bir şekilde tedavi edilirler.

Tiroid ilişkili orbitopati aktivasyonunu değerlendirme amacıyla çok sayıda sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ise **CAS** sınıflandırmasıdır. İmmünespresif tedavi sonucu açısından yüksek prediktif değere sahiptir. CAS sınıflamasında puanlama klasik inflamasyon belirtilerine dayanmaktadır (1).

- **Kemozis**
- **Kapak ödemi**
- **Kapak eritemi**
- **Konjonktiva eritemi**
- **Karünkül ödemi**
- **Primer bakış pozisyonunda ağrı**
- **Göz hareketleri ile ağrı**

Sıralanan 7 bulgudan 3'ü mevcut olan hastalarda tiroid ilişkili orbitopati aktif olarak kabul edilmektedir. Takip edilen hastalarda bunlara ek olarak 3 bulgu daha sıralanabilir (Tablo-2).

Tiroid orbitopati şiddetini **EUGOGO** aşağıda sıralanan bulguların varlığına göre tanımlamıştır; (4) (Tablo-3)

- **Kapak açıklığı**
- **Ekzoftalmus**
- **Subjektif diplopi**
- **Kas tutulumu**
- **Korneal tutulum**
- **Optik sinir tutulumu**

Tiroid ilişkili orbitopati şiddetini ayrıca; ***görmeyi tehdit eden tiroid orbitopati***, ***orta – şiddetli tiroid orbitopati*** ve ***hafif tiroid orbitopati*** olarak derecelendirmiştir (Tablo-4).

- Görmeyi tehdit eden; tiroidik optik nöropati veya korneal tutulum → **acil müdahale**
- Orta – şiddetli; günlük yaşamı etkileyen bulgular → **immunsupresif veya cerrahi tedavi**
- Hafif

Yapılan sınıflandırma sistemleri tiroid orbitopatili hastalar için tedavi kararının yönlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Sınıflandırma sistemlerinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Ancak günümüzde en sık kullanılan hastalık aktivitesini ve şiddetini değerlendirmek için sırasıyla; **CAS ve EUGOGO sınıflandırma** sistemleri kullanılmaktadır (1).

Tablo-1. NOSPECS Sınıflama Sistemi

Sınıf	Evre	Bulgular
0	N	Semptom ve bulgu yok
1	O	Sadece bulgu
2	S	Yumuşak doku tutulumu
	0	<i>Yok</i>
	a	<i>Hafif</i>
	b	<i>Orta</i>
	c	<i>Belirgin</i>
3	P	Proptozis ($\geq 3\text{mm}$)
	0	<i>Yok</i>
	a	<i>3-4 mm</i>
	b	<i>5-7 mm</i>
	c	<i>$\geq 8\text{ mm}$</i>
4	E	Ekstraoküler kas tutulumu (genellikle diplopi)
	0	<i>Yok</i>
	a	<i>Uç bakışlarda kısıtlılık</i>
	b	<i>Belirgin hareket kısıtlılığı</i>
	c	<i>Fikse glob</i>
5	C	Korneal tutulum (lagoftalmus nedeniyle)
	0	<i>Yok</i>
	a	<i>Punktat epitelopati</i>
	b	<i>Ülserasyon</i>
	c	<i>Perforasyon</i>
6	S	Görme kaybı (optik sinir tutulumu)
	0	<i>Yok</i>
	a	<i>Optik disk solukluğu veya görme alanı defekti, vizyon 20/20-20/60</i>
	b	<i>Vizyon 20/70-20/200</i>
	c	<i>Vizyon $< 20/200$</i>

Tablo-2. Klinik Aktivite Skoru Derecelendirme

Ağrı	1	Globda basınç hissi ve ağrı (<i>son 4 hafta</i>)
	2	Bakış yönlerinde ağrı (<i>son 4 hafta</i>)
Kızarıklık	3	Kapaklarda kızarıklık
	4	Konjonktivada en az 1 kadranı kaplayan kızarıklık
Ödem	5	Kapaklarda ödem
	6	Kemozis
	7	Karünkül ödemi
Fonksiyon bozukluğu	8	Proptoziste ≥ 2 mm artış (<i>1-3 ay takipte</i>)
	9	Herhangi bir yönde göz hareketinde ≥ 5 derece azalma (<i>1-3 ay takipte</i>) Görme keskinliğinde ≥ 1 Snellen sıra azalma (<i>1-3 ay takipte</i>)
	10	

Tablo-3. EUGOGO Hastalık Şiddeti Sınıflaması

Kapak açıklığı (<i>uzak fiksasyonda; mm</i>)
Göz kapaklarında ödem (<i>yok, orta, şiddetli</i>)
Göz kapaklarında hiperemi (<i>yok / var</i>)
Konjonktival hiperemi (<i>yok / var</i>)
Konjonktiva ödemi (<i>yok / var</i>)
Karünkül ve plika inflamasyonu (<i>yok / var</i>)
Ekzoftalmus (<i>Hertel ekzoftalmometre</i>)
Subjektif diplopi skoru (0= diplopi yok; 1= intermitan (<i>primer pozisyonda yorgunken veya uyandıığında</i>); 2= değişken (<i>ekstrem bakış pozisyonunda</i>); 3= sabit (<i>primer veya okuma pozisyonunda</i>))
Kas tutulumu (<i>derece</i>)
Kornea tutulumu (<i>yok / punktat keratopati / ülser</i>)
Optik sinir tutulumu (<i>en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, renkli görme, optik disk, rölatif afferent pupil defekti (yok / var), ayrıca optik sinir sıkışmasından şüpheleniliyorsa görme alanları</i>)

Tablo-4. EUGOGO Tiroid Orbitopati Şiddet Sınıflandırması

Görmeyi tehdit eden	Optik nöropati ve/veya kornea tutulumu Bu grupta acil müdahale uygulanmalıdır
Orta-şiddetli	Görmeyi tehdit eden hastalığı bulunmayan ancak immunsupresif (aktif hastalık) veya cerrahi (inaktif hastalık) uygulanması gereken hastalar Kapak retraksiyonu ≥ 2 mm, orta-şiddetli yumuşak doku tutulumu, ≥ 3 mm ekzoftalmus, sabit veya değişken diplopi
Hafif	Günlük yaşam üzerinde kısıtlı etkiye sahip olan, immunsupresif ve cerrahi tedavi gerektirmeyen hastalar Minör kapak retraksiyonu (< 2 mm), hafif yumuşak doku tutulumu, < 3 mm ekzoftalmus, geçici veya hiç diplopi olmaması, lubrikanlara yanıt veren ekspozur

KAYNAKLAR

1. Wang Y, Tooley AA, Mehta VJ, Garrity JA. Thyroid Orbitopathy. Int Ophthalmol Clin. 2018;58(2):137–79.
2. Werner SC. Classification of the eye changes of Grave's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1969;29:982–4.
3. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006;5:319–24.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016;5:9–26.

BÖLÜM 7

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Seray Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elif Demirkılınc Biler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Erdoğan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özer Makay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

1. SİSTEMİK İMMUNSUPRESİF VE ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ

1.1. Hafif Tiroid Orbitopati

Tiroid ilişkili orbitopatinin hafif formları genellikle suni gözyaşı, lubrikan jeller gibi semptomatik tedavi gerektirirler.

Ancak birçok hastada hafif semptomlar olsa da yaşam kalitelerinde bozulmalar görülmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda hafif tiroid orbitopatisi bulunan hastalarda selenyum takviyesinin antioksidan etki ile CAS'ı düşürdüğü, yaşam kalitesini arttırdığı, hastalık ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (1).

Selenyum ile ilgili yapılan çalışmalarda; selenyumun otoimmün tiroiditli olgularda inflamatuvar aktiviteyi azalttığı görülmüştür. Hafif selenyum eksikliği olan bölgelerde, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada hafif tiroid ilişkili orbitopatide, altı ay süreyle günde iki kez verilen 100 µg selenyum tedavisinin göz bulgularında iyileşmeye yardımcı olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Selenyum eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan tiroid ilişkili orbitopati hastalarındaki etkisi ise bilinmemektedir. Selenyum hafif tiroid ilişkili orbitopatili olgularda 6 ay süre ile kullanımı önerilmektedir (2).

1.2. Orta – Şiddetli Tiroid Orbitopati

Aktif evrede uygulanan en yaygın tedavi seçenekleri kortikosteroidler ve orbital radyoterapi tedavisidir (3).

1.2.1. Sistemik Kortikosteroidler

Oral kortikosteroidlerin iv kortikosteroidlere oranla tedavi yanıtı daha düşük bulunmuştur. Kortikosteroid alan hastalardan iv uygulananlarda yan etki daha az görülürken daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (4).

Orta – şiddetli tiroid ilişkili orbitopatide en yaygın uygulanan tedavi şeması **12 haftalık IV metilprednizolon** kullanılmasıdır. Ardışık **6 hafta** boyunca; **haftada tek doz 0,5 gr** metilprednizolon sonrasındaki **6 hafta** boyunca da **haftada tek doz 0,25 gr** metilprednizolon uygulanmaktadır (4).

Orta – şiddetli tiroid orbitopatide, son zamanlarda önerilen tedavi protokolü **IV metilprednizolon ve mikofenolat sodyum** kombinasyon tedavisinin birlikte uygulanmasıdır. **Mikofenolat sodyum**; inosin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonu (pürin sentezi) ile T ve B hücre proliferasyonunu azaltır. Diğer yandan fibroblast ve endotel hücre proliferasyonunu azaltırlar. Endotel hücre ve fibroblast yüzeylerinde adezyon moleküllerini azaltarak etki gösterirler. Tedavi protokolü; *haftada tek doz IV 0,5 gr metilprednizolon ve 0,72 gr/gün mikofenolat sodyum* 6 hafta süresince birlikte uygulanmasıdır. Yanıt tam olarak veya kısmi alındığında, 6 hafta boyunca *haftada tek doz 0,25 gr IV metilprednizolon tedavisi* devam edilirken beraberinde *0,72 gr/gün mikofenolat sodyum* 18 hafta süresince uygulanır. Kombinasyon tedavisi planlanan hastalarda ilk 6 hafta yanıt alınamaz ise veya kötüleşme olursa ikinci basamak tedavilere geçilir (2).

Orta – şiddetli tiroid orbitopatide **0,75 gr IV metilprednizolonun** 6 hafta boyunca haftada bir kez uygulanması şeklinde alternatif bir protokol de önerilmektedir. 6 hafta sonunda tam veya parsiyel yanıt alınırsa tedavi protokolüne 6 hafta daha **0,5 gr IV metilprednizolon** verilerek devam edilir. Aksi durumda ilk 6 haftada yanıt alınamaz ise veya görmede kötüleşme olursa ikinci basamak tedavilere geçilir (2).

Görmeyi tehdit eden tiroid ilişkili orbitopatide **IV metilprednizolon 0,5-1 gr/gün** dozda ardışık üç gün verilir. 1 hafta sonraki değerlendirmede tedavinin olumlu etkileri görüldüğünde haftalık **IV 0,5 gr metilprednizolon** tedavisine, kümülatif doz 8 gramı aşmayacak şekilde devam edilir. Aksine, başlangıçtaki tedavinin 1 hafta sonraki değerlendirmesinde yanıt yoksa veya görme kötüleştiyse acil dekompresyon cerrahisi planlanır (2).

Orta – şiddetli tiroid orbitopatide IV metilprednizolonun etkili ve nispeten güvenli bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir.

İstenmeyen metabolik etkiler daha az görülmüştür. Oral steroidlerle karşılaştırıldığında daha kısa süreli uygulanması nedeniyle yan etkilerin daha az olduğu düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin kullanım süresince karaciğer fonksiyon testleri, kan glukoz düzeyi, kan basıncı değerlendirilmesi yapılmalı, peptik ülseri önlemek için proton pompa inhibitörleriyle beraber kullanılmalı ve osteoporozu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (4, 5).

1.2.2. Lokal Kortikosteroidler

Sistemik steroidlerin komorbiditeler nedeniyle uygulanmadığı durumlarda lokal kortikosteroid tedavileri önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda peribulber triamsinolon asetat uygulamasının inflamatuvar belirtileri azalttığı gösterilmiştir. Uygun hastalarda lokal steroid uygulama seçeneği düşünülebilir. Ancak göziçi basıncı artışına sebep olabilmesi nedeniyle takiplerde dikkatli olunmalıdır (6).

1.2.3. Orbital Radyoterapi

Tiroid ilişkili orbitopatide orbital radyoterapinin yeri günümüzde araştırılmaya devam edilen bir konudur. Ortaciddi klinik evredeki hastalarda önerilen tedavi yöntemlerinden birisidir ve retroorbital T hücrelerini yok eder. Gözlemsel ve karşılaştırmalı klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (7). Orbital radyoterapi ile lokalize, hedefe yönelik tedavi uygulanırken, sistemik kortikosteroidlerin yan etkisinden kaçınılmaktadır (8). Ancak oküler radyasyon toksisitesi ile ilişkili endişeler oluşabilmektedir. Radyasyona bağlı ikincil tümör gelişimi riski nedeniyle çekinceler olmasına karşın, güncel literatürde ikincil ışınlama uygulanmış hasta serileri de dahil sekonder kanser gelişimi bildirilmemiştir (9). Radyasyon retinopatisi ve katarakt gelişimi potansiyel riskler arasındadır ancak güncel literatürde sadece teknik açıdan yetersiz ışınlamalar sonrası

rapor edilmiştir (8). Güncel teknik uygulamaları ve güvenli doz aralığını kullanan vaka serilerinde artmış bir toksisite bildirilmemektedir. Radyoterapi genellikle 10 fraksiyonda 20 Gy (1 Gray, 1 kg dokudan absorblanan 1 joule'lık enerji miktarı) olarak önerilir, 2 haftada uygulanır ancak daha düşük dozlarla da aynı etkinliğin elde edilebileceğini bildiren yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Görmeyi tehdit etmeyen tiroid ilişkili orbitopatide rolü vardır ve özellikle kas tutulumu ve diplopi varlığında tercih edilen ilk tedavi yöntemlerinden biridir. Göz kapağı retraksiyonunda etkisizdir (10, 11).

2. İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Tiroid orbitopatide birçok antiinflamatuvar, immunsupresif, immunmodulator tedavi ajanı tanımlanmıştır. İkinci basamak tedavi olarak orta – şiddetli tiroid orbitopatide 2. kür olarak toplam **7,5 gram** dozda IV **metilprednizolon** verilebilir. Siklosporin veya Azatioprin tedavisinin oral steroidlerle (5–7,5 mg/kg/gün, 50–100 mg/gün) kombine şekilde, tiroid orbitopati tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidlere kısmi yanıt alındığında kullanılabilir. Potansiyel yan etkileri arasında karaciğer ve böbrek toksisitesi, diş eti hiperplazisi bulunmaktadır (12, 13).

Rituksimab, B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine yönelik monoklonal antikordur. B hücrelerinin farklılaşma ve aktivasyonunu inhibe eder. Oluşmuş plazma hücrelerine etkisi yoktur. Tedavide tiroid ilişkili orbitopati süresi 12 aydan kısa olan ve optik nöropatisi olmayan vakalar seçilmelidir. Hem periferde hem de orbitada B hücre seviyesinin düşmesinde etkilidir fakat yan etkisi fazladır. Kendi başına optik nöropati sebebi olabilir, infüzyon reaksiyonu gelişebilir. Dozlar; 2 doz 1000 mg/ 2 haftada bir veya 500 mg tek doz veya 100 mg tek doz olarak çeşitli şekillerde bildirilmiştir. Kortikosteroid tedavisi başarısız olan orta – şiddetli, erken ve aktif tiroid ilişkili orbitopati hastalarında Rituksimab tedavide düşünülebilir. İkinci

basamak tedavide Teprotumumab (monoklonal IGF1 reseptör antikoru) ve Tocilizumab (IL 6 reseptör antikoru) da alternatif tedavi seçenekleridir (2).

3. GÜNCEL GELİŞEN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Graves hastalığında IGF-IR yolunu aktive eden immunglobulinler bulunmuştur. Ayrıca IGF-IR orbital fibroblastlarda T ve B hücrelerinde aşırı eksprese edilirler. IGF-IR inhibe edici antikorun IGF-1, tirotropin ve TSH'yi zayıflatması nedeniyle IGF-IR monoklonal antikoru üzerine çalışmalar başlamıştır. Teprotumumab isimli bu molekül IGF-IR inhibitör monoklonal antikordur. Bu molekül üzerine çalışmalar devam etmektedir (14). **Teprotumumab**, fibroblastlarda IGF-1 reseptörünü bloke ederek TSH sinyalizasyonunu inhibe etmektedir. FDA tarafından tiroid ilişkili orbitopatide onaylı olan tek biyolojik ajandır. Başlangıç 10 mg/kg iv, takiben 20 mg/kg iv (toplam 8 doz, 3 haftada bir) uygulanır. Yan etkiler arasında kas spazmları, alopesi, işitme kaybı, GIS semptomları görülebilmektedir (2).

Tocilizumab; anti-IL6 reseptör monoklonal antikordur. T ve B hücre aktivasyonunu inhibe ederler. Orbital pre-adipositleri inhibe ederek volüm artışını azaltırlar. Tedavi dozu; 8 mg/kg/ay IV (4 kez) veya 162 mg/sc/4-8 haftada bir (4 kez) şeklindedir. FDA onayı bulunmamaktadır (2).

4. DESTEK TEDAVİSİ VE MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

Sigara kullanımı tiroid ilişkili orbitopati gelişme riskini arttırmakta ve tiroid ilişkili orbitopatiyi kötüleştirir. Sigara içenler içmeyenlere kıyasla daha şiddetli hastalığa sahip olma eğilimindedir ayrıca tedavi yanıtını da azaltmaktadır. Bu nedenle hastalar mutlaka sigarayı bırakmaları yönünde teşvik edilmelidir.

Yatak başının yükseltilmesi, konjesyona bağlı ödem ve özellikle sabahları olan diplopi-ağrı gibi şikayetlerde etkilidir.

Proptozis ve göz kapağı retraksiyonu olan hastalarda sıklıkla kuru göz ve eksojur keratopatisi gelişmektedir. İlk basamak olarak koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı, lubrikan jeller uygulanmaktadır. Bu destek tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda tarsorafi uygulanabilir. Güneş gözlükleri veya fotokromatik camlar, fotosensitiviteyi azaltmaya yardımcı olmaktadır. Kapama tedavisi veya Fresnel prizmaları da şaşılığı olan hastalarda diplopiyi ortadan kaldırebilmektedir (3).

4.1. Yumuşak Doku Dolgu Enjeksiyonu

Kapak retraksiyonunun kesin tedavisi, cerrahi tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi yöntemler invazivdir ve kapak lamellerinin hasar görmesi veya skar oluşumu gibi potansiyel riskleri mevcuttur. Bu nedenle invaziv olmayan yöntemler alternatif tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Hyaluronik asit, perioküler bölgede güvenle kullanılmaktadır. Hyaluronik asit ürünleri kapak retraksiyonu ve lagofalmusta rekonstrüktif amaçla kullanılabilir. Transkutanöz veya transkonjonktival olarak uygulanmaktadır (15, 16).

Genel olarak hyaluronik asit dolgu maddeleri, üst ve alt göz kapağı retraksiyonu için güvenli ve etkili noninvaziv bir prosedür gibi görünmektedir. Özellikle kötü cerrahi adayı olan hastalarda yararlıdır. Hyaluronik asit dolgu maddelerinin hastalığın aktif döneminde daha etkili olduğu görülmektedir. Yan etkiler geçicidir ve tipik olarak eritem, ödem ve ekimozu içerir (15, 16).

4.2. Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Botulinum toksin A (BTA), nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını önleyen geri dönüşümlü parolitik etkileri olan bir nörotoksindir. Yapılan çalışmalarda tiroid ilişkili orbitopatili hastalarda semptomları ve göz kapağı görünümünü iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak mevcut olan

şaşılığı kötüleştirme ve pitozis gelişimi gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Tiroid ilişkili orbitopatinin inaktif döneminde ve transkutanöz olarak tedavi edilen hastalarda, aktif dönemdeki hastalara kıyasla daha uzun süreli etki gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle BTA, tiroid ilişkili orbitopatili hastalarda üst göz kapağı retraksiyonu için etkili ve geçici bir tedavi olabilir, ancak sonuçların tahmin edilmesi zor olabilmektedir (16–18).

4.3. Steroid Enjeksiyonu

Göz kapak retraksiyonunda kapağa enjekte edilen kortikosteroidlerin tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Akut göz kapak değişikliği olanlarda kronik semptomları olanlara kıyasla daha etkili bulunmuştur. Hastalığın aktif evresinde kapak retraksiyonu tedavisi için subkonjonktival kapak steroid enjeksiyonu tedavide kullanılabilir. Göziçi basıncı yükselmesine karşın muayenede dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, lokal steroid enjeksiyonlarının, tiroid ilişkili orbitopatinin erken inflamatuvar fazındaki hastalarda, doku yeniden şekillenmesinin başlangıcından önce etkili olabileceğini düşündürmektedir. Optimal tedavi rejiminin belirlenmesi için yapılacak prospektif çalışmalar yardımcı olabilir (6,16).

5. CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

5.1. Aktif Faz

Aktif evredeki hastalarda orbital dekompresyon cerrahisi, konservatif tedavilere dirençli korneal tutulum ve optik nöropati ile sonuçlanan proptozis nedeniyle yapılmaktadır. Kemik dekompresyonu orbital duvarlardan biri veya birkaçına uygulanabilmektedir. Orbital yağ doku eksizyonu da kemik dekompresyonu ile veya dekompresyonsuz yapılabilir. Yağ eksizyonları ile 0,5-1,5 ml, orbita kemik eksizyonları ile her duvar başına 2-4 ml olacak şekilde yeni

boşluk yaratılır. Öncelikli olarak dış +/- iç (dengeli) duvar dekompresyonları tercih edilmektedir. Ağır optik nöropati varlığında apikal dekompresyon uygulanabilir. Proptozisin derecesi, hastalığın ciddiyeti yaklaşımı belirlemeye yardımcı olmaktadır (19).

Tiroid ilişkili optik nöropatide amaç, orbital apekteki konjesyonu azaltmak ve optik sinir perfüzyonunu iyileştirmektir. Yanıt hızlıdır. Dekompresyon cerrahisi, endoskopik transnazal veya transsantral uygulanmaktadır. En sık karşılaşılan komplikasyon ise yeni gelişen diplopi görülmektedir. Ayrıca BOS sızıntısı, alt kapak entropiyonu ve dudak parestezisi de bildirilen yan etkiler arasındadır (19, 20).

Yine ekspozyer keratopati varlığında korneayı korumak adına lateral tarsorafı veya üst kapak levator geriletme cerrahileri de aktif fazda uygulanabilen diğer işlemlerdir.

5.2. Kronik Faz

5.2.1. Orbital Dekompresyon

Orbital dekompresyon klasik olarak tiroid ilişkili optik nöropati ve görmeyi tehdit eden korneal tutulum izlendiği zaman uygulanmaktadır ancak hastaların psikososyal ve yaşam kalitesini iyileştirme amacıyla kronik dönemde de uygulanabilmektedir. Stabil, kronik tiroid ilişkili orbitopati vakalarında dekompresyon cerrahisi kozmetikten ziyade rekonstrüktif olarak kabul edilebilir çünkü, cerrahi hem vizyon ve yaşam kalitesi hem de hastalığa bağlı oküler semptomları ele alır. Hastalar yüz görünümündeki iyileşmeden fayda görebilir ve kronik basınç hissi ve rahatsızlık şikâyeti olan birçok kişi dekompresyon ile semptomatik rahatlama gösterebilir. Hastalar, genel yaşam kalitelerinde ve psikososyal iyilik hallerinde önemli bir iyileşme gösterirler. EUGOGO tarafından, genellikle elektif rehabilite edici cerrahinin hastalık 6 ay boyunca stabil

kaldıktan sonra yapılması tavsiye edilir. Yaklaşımlar ve teknikler yine kişiye göre bireyselleştirilir hasta ve cerrahın tercihlerine bağlıdır (20, 21).

5.2.2. Şaşılık Cerrahisi

Tiroid ilişkili orbitopatide sıklıkla ekstraoküler kaslarda genişleme meydana gelir. Bu durum yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek şaşılık, diplopi ve anormal baş pozisyonları ile sonuçlanabilir. Ekstraoküler kas büyümesi genellikle öngörülemez ve asimetriktir, bu da tipik olarak inkomitan şaşılıkla sonuçlanır. Ana patogenezi miyoziti içerir, ardından restriktif bir şaşılık paterni ile sonuçlanan fibrozis gelir. Klinik olarak, medial ve alt rektus kasları en çok etkilenenler olma eğilimindedir ancak herhangi bir ekstraoküler kas tutulabilir. İnflamasyonun aktif fazı sırasında, diplopi tedavileri arasında Fresnel prizmaları, monoküler oklüzyon tedavileri yer alır. Botulinum toksini ayrıca geçici bir tedavi olarak kullanılır. İnflamasyon hafifledikçe, hastalarda rehabilite edici şaşılık cerrahisi düşünülebilir (22).

Tiroid ilişkili orbitopatide yaygın şaşılık paternleri, **alt rektus restriksiyonuna** sekonder **hipotropya** ve **medial rektus restriksiyonuna** sekonder **ezotropya** gelişmesidir. Orbital dekompresyon cerrahisinin şaşılığa ve diplopiye sebep olabilmesi ve göz pozisyonlarında değişiklik yaratabilmesi nedeniyle şaşılık cerrahisi dekompresyondan sonra yapılmalıdır (6, 22). Vertikal kas cerrahileri kapak pozisyonuna etki edebileceği için öncelikle şaşılık cerrahisi uygulanmalı, kapak retraksiyon onarımı sonrasında yapılmalıdır. Şaşılık cerrahisinin amacı, primer bakış pozisyonu ve okuma pozisyonunda tek binoküler görüş sağlamaktır. Şaşılık cerrahisi için en uygun zaman, sistemik hastalığın remisyonda olduğu ve oküler deviasyonun en az 6 ay boyunca sabit olduğu dönemdir (22, 23).

Restriksiyona bağlı şaşılık gelişen tiroid ilişkili orbitopati hastalarda temel cerrahi yaklaşım, restriktif kasın geriletilmesi prosedürüdür (23). Restriktif patolojilerin ciddiyetini anlamak ve doğrulamak için zorlu düksiyon testi yapılmalıdır. Normal şaşılık cerrahisinde bilinen düzeltme dereceleri genellikle geçerli olmayıp, etkilenen kaslar gergin ve fibrotik olduğu için sonuçların öngörülebilirliği daha düşüktür. şaşılık cerrahisi sonrası proptozis ve kapak retraksiyonu belirginleēebilir, birden çok cerrahi gerekebilir. Uygulanan cerrahi yöntem ile primer pozisyonadaki diplopi ortadan kalkarken, normal göz hareketleri nadiren yeniden kazanılmaktadır (23).

5.2.3. Kapak Retraksiyon Cerrahisi

Kapak retraksiyonu tiroid ilişkili orbitopatide sık görülen bir bulgu olup semptomları arasında görmede azalma, kuruluk, yabancı cisim hissi, fotofobi, yanma yer almaktadır. Üst kapak retraksiyonu potansiyel olarak ekspoşur keratopati ve ülserasyona sebep olması nedeniyle görmeyi tehdit edebilir. Ayrıca hastalar kozmetik açıdan rahatsızlık duyarlar. Göz kapak retraksiyonunun, sempatik uyarı ve kapakta tam kat fibrozis gelişiminden oluştuğu düşünölmektedir. Çeşitli cerrahi prosedürler tanımlanmış ancak bunların birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Hastanın durumu ve cerrahin deneyimine göre yönetilebilmektedir (24,25). Müller rezeksiyonu veya tam kat blefarotomi ile üst kapak retraktörlerinde geriletme cerrahi seçenekler olabilir.

5.3. Tiroid Cerrahisi

Graves hastalığında ilk tercih edilen tedavi yöntemi sıklıkla antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyot tedavisi olsa da (26,27) Amerikan ve Avrupa Tiroid Dernekleri'nin güncel kılavuzlarına ve Asya – Pasifik Graves Hastalığı Konsensus raporuna göre;

- Kanıtlanmış tiroid kanseri veya kanser kuşkulu nodülü olan olgularda
- 4 cm'den büyük nodülü olan olgularda
- Hava yolu obstrüksiyonu ya da disfaji gibi bası semptomlarına yol açan guatlarda
- 80 gramdan ya da 50 ml'den büyük guatlarda
- Altı ay içerisinde gebelik planlayan kadınlarda
- Antitiroid ilaçlarla hipertiroidizmi kontrol altına alınamayan gebe kadınlarda
- Tirotropin reseptör antikor (TRAb) düzeyinin çok yüksek olması durumunda
- Orta ve şiddetli tiroid ilişkili orbitopatisi olması durumunda
- Eşlik eden primer hiperparatiroidi varlığında
- Radyoaktif iyot tedavisinin kontrendike olduğu ya da verilemediği durumlarda
- Medikal tedaviye ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli durumlarda
- Sigara içen kişilerde
- Hasta isteği olması halinde cerrahi tedavi uygulanması tercih edilir.

Graves hastalığıyla beraber hastaların %44'ünde tiroid nodülü ve %6 hastada tiroid karsinomu bulunduğu gösterilmiştir (28). Tiroid bezine yönelik cerrahi tedavi, özellikle kanser ve kanser kuşkulu nodül varlığında seçilmelidir. Total tiroidektomi, yani gözle görülür bütün tiroid dokusunun alındığı durum ile göz bulgularında da iyileşme görülür. Orta ve şiddetli orbitopatisi olanlarda ve göz bulgularını kötüleştiren yüksek TRAb düzeylerinde de cerrahi tedavi ön planda düşünülmelidir (29, 30).

Komorbiditeleri nedeniyle ameliyatı kaldıramayacak olan hastalarda, son dönem kanser hastalarında ve yüksek volümlü cerraha ulaşamadığı durumlarda cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır (31, 32). Gebelik sırasında cerrahi, preterm

eylemi ve komplikasyon oranlarını arttırsa da 2. trimesterde seçilmiş vakalarda cerrahi uygulanabilmektedir (33).

Subtotal tiroidektomi ya da Hartley–Dunhill prosedürü, Graves tedavisinde kullanılabilirdiği söylenen yöntemlerden olsa da hem komplikasyon oranlarının total tiroidektomi ile benzer olması, hem de %8–28 arasında nüks / persistans görülmesi nedeniyle yapılmaması gerekir. Graves hastalığının nüks etmesi durumunda uygulanacak tekrarlayıcı ameliyat, komplikasyon riskini 3–10 kat arttırmaktadır (34). Graves hastalığı için uygulanması gereken cerrahi yaklaşım total tiroidektomidir (26, 27, 35–37). Tüm tiroid dokusunun rezeke edilmesi Graves hastalığının tedavisinde en etkin yöntemdir. Diğer tedavi modalitelerinin uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında, persistan veya nüks hipertiroidinin en az total tiroidektomiyle beraber görüldüğü gösterilmiştir (38).

Total tiroidektominin komplikasyonlarını minimize etmek için yüksek volümlü bir merkezde gerçekleştirilmesi gereklidir. Güncel bir çalışmada Graves hastalığının postoperatif hematoma riskini 1,65 kat ve hipokalsemi riskini 2,04 kat arttırdığı gösterilmiştir (39). Yüksek volümlü deneyimli bir merkezde kalıcı hipokalsemi riski %2'den, kalıcı rekürren laringeal sinir hasarlanması %1'den, tekrar girişim gerektiren kanama ihtimali ise %1'den az görülmektedir (40, 41).

KAYNAKLAR

1. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1920–31.
2. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):43-67.

3. Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: Therapy in the active phase. *J Neuro-Ophthalmology*. 2014;34(2):186–97.
4. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5234–40.
5. Marcocci C, Marinò M, Rocchi R et al. Novel aspects of immunosuppressive and radiotherapy management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:272–80.
6. Wang Y, Tooley AA, Mehta VJ, Garrity JA. Thyroid Orbitopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(2):137–79.
7. Prummel MF, Berghout A, Wiersinga WM et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342(8877):949–54.
8. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;95:1139–44.
9. Schaefer U, Hesselmann S, Mücke O et al. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:192–7.
10. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F et al. Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:853–60.
11. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292:692–716.
12. Bhatti M, Dutton J. Thyroid eye disease: therapy in the active phase. *J Neuroophthalmol*. 2014;34:186–97.
13. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1989;16:415–22.
14. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:1748–61.
15. Mancini R, Khadavi NM, Goldberg R. Nonsurgical management of upper eyelid margin asymmetry using hyaluronic acid gel filler. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011;27:1–3.

16. Grisolia ABD, Couso RC, Matayoshi S et al. Non-surgical treatment for eyelid retraction in thyroid eye disease (TED). *Br J Ophthalmol*. 2018;102:158-63.
17. Traisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction—a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:585–8.
18. Ebner R. Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol*. 1993;13:258–61.
19. Bradley EA, Garrity JA. Surgical Management of Graves' Ophthalmopathy. *The Endocrinologist* 1999;9(5):371-78.
20. Garrity JA, Fatourechi V, Bergstralh EJ et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:533–47.
21. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5:9–26.
22. Harrad R. Management of strabismus in thyroid eye disease. *Eye*. 2015;29:234–7.
23. Lee JY, Park KA, Woo KI et al. Surgical outcomes of unilateral recession-resection for vertical strabismus in patients with thyroid eye disease. *J AAPOS*. 2017;21:19–22.
24. Elner VM, Hassan AS, Frueh BR. Graded full-thickness anterior blepharotomy for upper eyelid retraction. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:67–73.
25. Evans J, Clark T, Zimmerman M et al. Rethinking our definition of postoperative success: a comparative analysis of three upper eyelid retraction repair techniques using novel metrics to capture functional and aesthetic outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2017;34:55–63.
26. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549–58.
27. Parameswaran R, de Jong MC, Kit JLW, Sek K, Nam TQ, Tang TV et al. Asian Graves Consortium Study. 2021 Asia-Pacific Graves' Disease Consortium Survey of Clinical Practice

- Patterns in the Management of Graves' Disease. *Endocrine*. 2023;79(1):135–42.
28. Shi HH, McHenry CR. Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and the risk of malignancy? *Am J Surg*. 2018;216(5):980–4.
 29. Bhargav PRK, Sabaretnam M, Kumar SC, Zwalitha S DN. Regression of Ophthalmopathic Exophthalmos in Graves' Disease After Total Thyroidectomy: a Prospective Study of a Surgical Series. *Indian J Surg*. 2017;79(6):521-6.
 30. Lantz M, Planck T, Asman P, Hallenberg B. Increased TRAB and/or low anti-TPO titers at diagnosis of graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(2):113-7.
 31. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenle MC, Lauberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
 32. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
 33. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa J. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*. 2009;144(5):399–406.
 34. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*. 2000;24(11):1335–41.
 35. Palit TK, Miller CC 3rd MD. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res*. 2000;90(2):161–5.
 36. Lin YS, Lin JD, Hsu CC, Yu MC. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J Surg Res*. 2017;220:112-8.

37. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up. *Br J Surg.* 2012;99(4):515-22.
38. Sjölin G, Holmberg M, Törring O, Byström K, Khamisi S, De Laval D, et al. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2019;29(11):1545-57.
39. Mohtashami S, Richardson K, Forest VI, Mlynarek A, Paybe RJ, Tamilia M, et al. Thyroidectomy for Graves' Disease Predicts Postoperative Neck Hematoma and Hypocalcemia: A North American cohort study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022;131(4):341-51.
40. Gaujoux S, Leenhardt L, Trésallet C, Rouxel A, Hoang C, Jublanc C, Chigot JP, et al. Extensive thyroidectomy in Graves' disease. *J Am Coll Surg.* 2006;202(6):868-73.
41. Abbas G, Dubner S, Heller K. Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck.* 2001;23(7):544-66.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

125. 2014 **Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı**
Editör: Prof. Dr. Handan AK
126. 2015 **Kanser Metabolizması**
Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127. 2015 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof. Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz ve Komplikasyon Yönetimi**
Editör: Uzm. Dr. Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**
Editör: Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ
141. 2021 **Perioperatif Kan Transfüzyonu**
Editör: Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN
142. 2021 **Mikrobiyota İçimizdeki Evren**
Editör: Prof. Dr. Özlem YILMAZ

143. 2021 **Glioblastomda Moleküler Mekanizmalar, Tanı ve Güncel Tedavi Yaklaşımları**
Editör: Doç. Dr. Erkin Özgiray
144. 2021 **COVID-19 Pandemisinin Tıp, Etik ve Sosyal Alanlardaki Etkilerine Bakış**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
145. 2021 **Spontan Pnömotoraks ve Tedavisi**
Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
146. 2021 **Oküler Yüze ve Dermatolojik Hastalıklar**
Editör: Doç. Dr. Melis Palamar ONAY
147. 2022 **Orbita Tümörleri**
Editör: Doç. Dr. Melis PALAMAR ONAY
148. 2022 **Robot Yardımlı Cerrahide Anestezi**
Editör: Prof. Dr. Işık ALPER

Ayın Kitaplarını;

https://basimveyayinevi.ege.edu.tr/tr-15096/tip_fakultesi_ayin_kitaplari.html

linkinden ulaşabilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail: egedergisi35@gmail.com

TİROİD İLİŞKİLİ ORBİTOPATİDE TANI, TEDAVİ ve YÖNETİM

Tiroid ilişkili orbitopati farklı şikayetler ve bulgularla ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Erken dönemde tanınıp etkin tedavi uygulanması gelişebilecek oküler morbiditelerin önlenmesini sağlamaktadır.

Tiroid ilişkili orbitopati hastaların multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmesi ve bütüncül değerlendirilmesi prognoz açısından önem taşımaktadır. Bu kitapta, tiroid ilişkili orbitopatinin tanı, tedavi ve yönetim seçeneklerini tartışmak, multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Tiroid ilişkili orbitopati hastaların takibinde bütüncül yaklaşımda bulunmak ve güncel tedavi seçeneklerinden haberdar olmak hastalığın en iyi şekilde yönetilmesinde büyük rol oynamaktadır. Bu kitapta, karşımıza çıkabilecek şikayet ve bulgular ile hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi konusunda yardımcı olmak ve güncel tedavi seçeneklerini açıklamak hedeflenmiştir.



e-ISBN: 978-605-338-406-9



9 786053 384069

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayın Kitapları Serisi