T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GRAVES HASTALARINDA GÖZ KAPAĞI VE OKÜLER YÜZEY DİJİTAL ANALİZİNİN HASTALIĞIN KLİNİK AKTİVİTE VE ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ YERİ VE KULLANILABİLİRLİĞİN İNCELENMESİ

Seda Ürkmez

İSTANBUL 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GRAVES HASTALARINDA GÖZ KAPAĞI VE OKÜLER YÜZEY DİJİTAL ANALİZİNİN HASTALIĞIN KLİNİK AKTİVİTE VE ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ YERİ VE KULLANILABİLİRLİĞİN İNCELENMESİ

Dr. Seda Ürkmez

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Semra Tiryaki Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince teorik bilgi, klinik deneyim ve engin tecrübeleriyle eğitimime büyük katkı sağlayan, bana her zaman yol gösteren ve ayrıca kliniğimizde hepimiz için akademik bir ortam yaratmak için elinden gelenin hep daha fazlasını yapan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Semra Tiryaki Demir'e,

Tez sürecimin başından sonuna her aşamasında desteğini yanımda hissettiğim, okuloplasti bilimindeki deneyimi ve rehberliği ile çalışmama yön veren, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli tez yardımcı danışmanım Uzm. Dr. Zeynep Zahide Güllülü'ye,

Doç. Dr. Turgay Uçak'a, Doç. Dr. Ayşe Yağmur Kanra'ya, Doç. Dr. Çağrı Türker'e, Doç. Dr. Ceylan Uslu'ya, Doç. Dr. Burcu Dirim'e, Doç. Dr. Ceren Yeşilkaya'ya, Uzm. Dr. Delil Özcan'a, Uzm. Dr. Mehmet Egemen Karataş'a, Uzm. Dr. Sümeyra Yeşiltaş'a, Uzm. Dr. Ecrin Biner'e, Uzm. Dr. Sevde Akçay'a, Uzm. Dr. Mehmet Can Özen'e, Uzm. Dr. İzlem Yıldız'a, Uzm. Dr. Damla Bektaşoğlu'na ve bugüne kadar eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve hep güzel hatırlayacağım diğer uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimde hasta grubumun oluşmasında çok büyük katkısı olan, hastalarımızın yönlendirilmesi ve multidisipliner takip sürecinde desteklerini sağlayan Endokrinoloji Kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a, birlikte çalıştığı uzman hekimlerine bu zorlu hasta grubunun yönetiminde sağladıkları iş birliği, özveri ve katkıları için ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgisi ve sabrıyla beni her zaman destekleyen anneme, babama, kardeşlerime ve tüm aileme; yoğun çalışma temposuna rağmen hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen servis, poliklinik, ameliyathane ve diğer birimlerde görev yapan hemşire, sekreter, teknisyen ve tüm sağlık personeline, minnet, sevgi ve saygılarımla içten teşekkür ederim.

Dr. Seda Ürkmez

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
KISALTMALAR ..... **vi**
GÖRSELLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. GÖZ KAPAĞI VE ORBİTA ANATOMİSİ 3
2.1.1. ORBİTA ANATOMİSİ 3
2.1.2. ORBİTAL YAĞ DOKUSU 5
2.1.3. ÜST GÖZ KAPAĞI ANATOMİSİ 6
2.1.3.1. Orbital Septum 7
2.1.3.2. Üst Göz Kapağı Retraktörleri 7
2.1.3.3. Tars 9
2.1.3.4. Konjonktiva 9
2.1.3.5. Kantal Tendonlar 9
2.1.3.6. Göz Kapağı Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri 10
2.2. GRAVES ORBİTOPATİSİ 10
2.2.1. Tanım ve Genel Bilgiler 10
2.2.2. Epidemiyoloji 11
2.2.3. Risk Faktörleri 12
2.2.4. Patofizyoloji 13
2.2.5. Graves Oftalmopatide Klinik Bulgular ve Klinik Seyir 14
2.2.6. GO Tanı ve Klinik Değerlendirme 17
2.2.7. GO Tanısında Kullanılan Tetkikler 23
2.2.7.1. Laboratuvar tetkikleri 23
2.2.7.2. Görüntüleme yöntemleri 24
2.2.7.3. Görüntü analizi ve yapay zeka temelli incelemeler 25
2.2.7.4. Dokümentasyon 26

2.2.8. Graves Orbitopatide Tedavi 27

2.2.8.1. Genel Öneriler 27

2.2.8.2. Hafif Evre Hastalık Tedavisi 27

2.2.8.3. Orta-Şiddetli ve Aktif Evre Hastalığın Tedavisi 27

2.2.8.3.1. Birinci Basamak Tedavi, Steroidler 28

2.2.8.3.2. İkinci basamak tedaviler 28

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 29

3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 29

3.2. İstatistiksel Yöntem 36

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 53

6. SONUÇLAR 79

7. KAYNAKLAR 81

KISALTMALAR

GH: Graves Hastalığı

GO: Graves Orbitopati

TSHR: Tiroid Sitümulan Hormon Reseptörü

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

FT4: serbest T4 hormon değeri

FT3: serbest T3 hormon değeri

Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz antikoru

Anti-TG: Tiroglobulin antikoru

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

DON: Distiroid Optik Nöropati

KAS: Klinik Aktivite Skoru

USG: Ultrasonografi

EUGOGO: Avrupa Graves Orbitopati Grubu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

EOK: Ekstraoküler Kas

GİB: Göz içi basınç

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

MATLAB: Matriks Laboratuvarı

GÖRSELLER DİZİNİ

Görsel 1: Orbital boşluğu çevreleyen kemik duvarların gösterimi

Görsel 2: Orbikülaris kası ve pretarsal, preseptal ve orbital bölümleri

Görsel 3: Göz kapağı iskeletini oluşturan tendon ve ligaman gibi anatomik yapılar

Görsel 4: Üst göz kapağının horizontal anatomik kesiti

Görsel 5: GO Patogenezi şematik gösterimi

Görsel 6: Kapak Aralığı Ölçümü

Görsel 7: Kapak Refle Mesafesi-1 Ölçümü

Görsel 8: Oküler Yüzey Alanı Ölçümü

Görsel 9: Üst (solda) ve Alt (sağda) Kapak Uzunluğu Ölçümü

Görsel 10: Bezier Curve Eğrisi Çizimi

Görsel 11: Göz Hareketlerinin Ölçümü, sırası ile yukarı, sağ, sol ve aşağı yön

Görsel 12: Proptozis ölçümü

Görsel 13: İmageJ yazılımı ile yapılan ölçüm sonuçlarının tablo örneği

Görsel 14: Çalışmamızdan bir hastanın üst ve alt göz kapağı Bezier eğrileri koordinatları ile ilişkili dikey (Y) ve temporal (X) sapma değerlerinin MATLAB yazılımı ile grafiksel gösterimi

TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: NOSPECS Sınıflaması

Tablo 2: VİSA İnflamatuvar İndex sınıflaması

Tablo 3: Klinik Aktivite Skorlaması (EUGOGO 2021 Klinik uygulama kılavuzuna göre)

Tablo 4: EUGOGO hastalık şiddet sınıflaması

Tablo 5: Graves hastalarında klinik ve anamnez bulgularının dağılımı

Tablo 6: Orbitopati varlığına göre katılımcıların klinik ve biyokimyasal özellikleri dağılımı

Tablo 7: Hastaların EUGOGO Hastalık Şiddeti evrelemesine göre klinik ve biyokimyasal özellikleri dağılımı

Tablo 8: Orbitopati kliniği saptanan gözlerin muayene bulguları dağılımı

Tablo 9: Orbitopati varlığına göre katılımcıların ölçülen klinik parametrelerin dağılımı

Tablo 10: Orbitopati varlığına göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların EUGOGO Hastalık Şiddeti evrelemesine göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Çalışmaya dahil edilen gözlerin Hertel değeri ile İmageJ ile elde edilen kapak metrik parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 13: KRM1, KRM2, KA ve proptozis değerlerinin klinik ölçümler ile dijital ölçümler arasındaki ilişkisi

Tablo 14: Klinik ve dijital proptozis ölçümleri arasındaki uyumluluğun ROC analizi sonuçları

Tablo 15: Orbitopati saptanan gözlerde retraksiyon ve proptozis muayene bulgularına göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Orbitopati saptanan hastalarda göz hareket dereceleri ile KAS, TSİ ve TSHRB düzeylerinin ilişkisi

Grafik 1: Graves Hastalığı ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Göz kapağı kurvatürünün Bezier eğrileri ile orbitopati durumuna göre karşılaştırılması

Grafik 3: KRM1 ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi

Grafik 4: KRM2 ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi

Grafik 5: KA ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi

Grafik 6: Proptozis ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi

Grafik 7: Klinik ve dijital (İmageJ) proptozis ölçümleri arasındaki uyumluluğun ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Graves Hastalığında orbitopati kliniği durumuna göre hastaların göz kapağı morfolojik parametreleri ve göz hareketlerinin dijital görüntü analizi ile objektif olarak değerlendirilebilmesi ve klinikte kullanılabilirliğinin incelenmesi; ayrıca proptozis ve retraksiyon gibi bulguların göz kapağı morfolojisi üzerindeki etkilerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, kesitsel ve gözlemsel tasarıma sahip tez çalışmasına, Graves Hastalığı tanısı konan 104 hasta, 41 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların muayenesinde değerlendirilen KRM1, KRM2 ve KA ve Hertel ekzoftalmometre ile proptozis ölçümleri kaydedildi. Hastalar, muayene bulguları temel alınarak orbitopati durumlarına göre sınıflandırıldı. Orbitopati saptanan hastaların EUGOGO hastalık şiddeti evrelemesi ve KAS skoru belirlendi. Tüm katılımcıların yüz fotoğrafları aynı göz hekimi tarafından standart koşullarda çekildi. Fotoğraf görüntüsü üzerinden göz kapağının morfolojik parametreleri, göz hareketi ve proptozis miktarı ImageJ yazılımı aracılığıyla değerlendirildi. Elde edilen veriler MATLAB ortamına aktarılarak kapak kurvatür ilişkili parametreler belirlendi. Klinik muayene ve İmageJ ile elde edilen ölçümler birbiriyle uyumluluk açısından karşılaştırıldı. İmageJ ile elde edilen verilerin klinik aktivite ve hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırıldı. Göz kapağı morfolojisinin, proptozis ve retraksiyon bulguları ile olan ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Klinik muayenede ölçülen KRM1 ve proptozis değerlerinin, dijital ölçümler ile yüksek düzeyde uyumlu olduğu izlendi ($p<0,05$, $p<0,05$). Dijital ölçüm yöntemiyle hesaplanan proptozis değerlerinin %90,7 sensitivite ve %91,0 spesifiteye sahip olduğu gösterildi. Orbitopati izlenen hastalarda, dijital ölçüm yöntemi ile elde edilen kapak metrik değerleri, göz kapağı kurvatürü ve oküler motiliteye ilişkin parametrelerde belirgin morfolojik değişiklikler saptandı ($p<0,001$). Elde edilen göz kapağı metrik parametreleri Hertel ölçümleri ile korelasyon gösterdi ($p<0,005$). İmageJ ile elde edilen KRM1, superior skleral show, kapak aralığı, üst kapak dikey ve temporal sapma değerleri, orta-şiddetli evre hasta grubunda anlamlı yüksek izlendi ($p=0,034$)($p<0,001$)($p=0,022$)($p=0,004$)($p=0,006$). Göz hareketlerinin değerlendirilmesinde addüksiyon, elevasyon, abdüksiyon dereceleri orta-şiddetli hasta grubunda anlamlı şekilde düşük izlenmekle birlikte ($p<0,001$), addüksiyon ve elevasyon hareket dereceleri ile KAS skoru arasında negatif korelasyon saptandı. Orbitopati saptanan hastalarda retraksiyon ve proptozis bulgularının kapak morfolojisi üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelendiğinde, izole retraksiyonun grubunda superior skleral show KRM1, üst kapak dikey sapma değerleri

(p=0,003)(p<0,001)(p<0,001); izole proptozis grubunda inferior skleral show, KRM2, alt kapak dikey sapma ve alt kapak uzunluğu anlamlı şekilde daha yüksek izlendi **(p=0,016)(p<0,001)(p<0,001)(p<0,001).**

Sonuç: İmageJ yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen dijital görüntü analizi ile göz kapağı morfolojik özelliklerinin objektif veriler ile değerlendirilebileceği ve elde edilen göz kapağı metrik parametrelerinin klinik muayeneye tamamlayıcı nitelikte veriler sunabileceği görülmüştür. Orbitopati saptanan hastalarda kapak morfolojisinde meydana gelen değişikliklerin dijital ölçüm yöntemleriyle objektif biçimde değerlendirilebildiği izlenmiştir. Ayrıca, elde edilen bulgular, retraksiyon ve proptozisin farklı kapak bölgelerinde karakteristik morfolojik etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmada belirtilen ölçüm yönteminin standardizasyonunun sağlanması durumunda, bu yaklaşımın yarı otomatik veya tamamen otomatik derin öğrenme tabanlı yapay zeka algoritmalarıyla entegre edilerek gelecekte okuloplasti pratiğinde kullanılabilir hale gelmesi mümkün görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Graves orbitopati, Dijital görüntü analizi, proptozis, retraksiyon, göz kapağı metrik parametreleri*

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to objectively evaluate eyelid morphological parameters and ocular motility in patients with Graves' disease according to the presence and severity of orbitopathy using digital image analysis, to assess the clinical applicability of this method, and to investigate the effects of findings such as proptosis and eyelid retraction on eyelid morphology.

Material and Method: This prospective, cross-sectional, and observational thesis study included 104 patients diagnosed with Graves' disease and 41 healthy controls. KRM1, KRM2, palpebral fissure height, and proptosis measurements obtained via Hertel exophthalmometry were recorded during clinical examination. Patients were classified according to orbitopathy status based on clinical findings. The EUGOGO disease severity staging and CAS scores were determined for patients with orbitopathy. Standardized frontal facial photographs were captured by the same ophthalmologist for all participants. Eyelid morphological parameters, ocular motility, and proptosis were assessed on these images using the ImageJ software. All data were transferred to the MATLAB environment to compute curvature-related eyelid parameters. Clinical examination findings and ImageJ-based measurements were compared for agreement. The relationship between ImageJ-derived measurements and clinical activity/severity was analyzed, and the impact of proptosis and retraction on eyelid morphology was examined.

Results: KRM1 and proptosis values measured clinically demonstrated a high degree of concordance with digital measurements **($p<0.05$, $p<0.05$).** Proptosis values computed using the digital method showed 90.7% sensitivity and 91.0% specificity. In patients with orbitopathy, significant morphological alterations were detected in eyelid metric parameters, eyelid curvature values, and ocular motility parameters obtained via digital image analysis **($p<0.001$).** Eyelid metric parameters correlated with Hertel measurements **($p<0.005$).** ImageJ-derived KRM1, superior scleral show, palpebral fissure height, upper eyelid vertical deviation, and temporal deviation values were significantly higher in the moderate–severe disease group **($p=0.034$; $p<0.001$; $p=0.022$; $p=0.004$; $p=0.006$).** Ocular motility assessment revealed that adduction, elevation, and abduction values were significantly reduced in the moderate–severe group **($p<0.001$),** and adduction and elevation degrees exhibited a negative correlation with CAS scores. When evaluating the effects of retraction and proptosis separately, superior

scleral show, KRM1, and upper eyelid vertical deviation values were significantly higher in the isolated retraction group **(p=0.003; p<0.001; p<0.001);** whereas inferior scleral show, KRM2, lower eyelid vertical deviation, and lower eyelid length were significantly higher in the isolated proptosis group **(p=0.016; p<0.001; p<0.001; p<0.001).**

Conclusion: Digital image analysis using ImageJ software allows objective evaluation of eyelid morphological characteristics, providing complementary data for clinical assessment. In patients with orbitopathy, significant morphological alterations were observed in both upper and lower eyelids, which could be objectively quantified using digital methods. The findings indicate that retraction and proptosis exert distinct, region-specific morphological effects on the eyelids. Standardization of the proposed measurement method may enable future integration of this approach with semi-automatic or fully automated deep learning–based artificial intelligence algorithms, potentially expanding its applicability in oculoplastic practice.

Keywords: *Graves' orbitopathy, digital image analysis, proptosis, eyelid retraction, eyelid metric parameters*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves orbitopatisi (GO), Tiroid Göz Hastalığı veya Tiroid İlişkili Oftalmopati olarak da bilinen, otoimmünite kaynaklı inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulgularında, orbital kas ve yağ dokusunda hyaluronik asit, glikozaminoglikan ve kollajen birikimi ile genişlemesi sonucunda proptozis, retraksiyon, periorbital kızarıklık, ödem, çift görme ve bazen de distiroid optik nöropati nedeniyle görme kaybına kadar ilerleyebilecek ciddi bulgular izlenebilir.(1)

Graves orbitopatisinin klinik seyri, hastalık şiddetinin zamana göre değişimini gösteren Rundle eğrisi ile tanımlanmıştır. Buna göre, yaklaşık 6-18 ay süren inflamatuvar aktivitenin izlendiği aktif faz, ardından inflamasyonun gerileyip bulguların stabilize olduğu fakat fibrotik değişiğimlerin izlendiği inaktif faz olmak üzere iki fazlı bir seyir izlediği ortaya konmuştur (2). Kliniğin bu fazları klinik aktivite kavramı ile değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmede günümüzde EUGOGO kılavuzlarında yayınlanan Klinik Aktivite Skorlama (KAS) sistemi ile kabul görmüştür (3).

Orbitopati gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörü olarak, sigara kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek serum kolesterol düzeyleri, tiroid fonksiyon bozukluğu süresi ve şiddeti, radyoaktif iyot tedavisi ve yüksek antikor seviyeleri literatürde çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Orbitopati gelişimi ile ilişkili olan bu faktörlerin ayrıca hastalık klinik şiddetinin de kötüleşmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (4–7).

Hastaların göz kapağı konfigürasyonu ve oküler yüzeydeki değişiklikler rutin muayenede periorbita ve kapağın görünümü, kapak hareketi, kapak kapanma yeterliliği gözlemsel olarak değerlendirilir ve ardından KRM1 (kapak refle mesafesi 1), KRM2 (kapak refle mesafesi 2), KA (kapak aralığı) , skleral show miktarı, göz hareketi kısıtlılığı ve proptozis miktarı gibi bulgular nicel olarak değerlendirilir (8). Bununla birlikte, göz kapağı ve oküler yüzey bulgularının gözlemsel olarak değerlendirilmesi, gözlemciden gözlemciye değişebilen yorumsal farklılıklara açık olup, belirli bir düzeyde öznel değerlendirme içermektedir. Öte yandan, nicel ölçümlere dayalı parametrelerin kullanımı bulguların değerlendirilmesini ne kadar objektif hale getirmiş olsa da bu yöntemlerin de gözlemciler arası veya tekrarlanan ölçümler arasında hata payı içerebilmektedir (9). Bu nedenle, ölçüm sonuçlarının güvenilirliği açısından, değerlendirmeyi yapan klinisyenin GO takibinde deneyimli olması ve hastanın muayene sırasında kooperasyonunun sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Graves olgularında orbital kas ve yağ dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikler, BT ve MRG yöntemleri ile objektif ve nicel biçimde değerlendirilebilmektedir. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemlerinin erişilebilirliğinin kısıtlı olması, yüksek maliyetleri ve tekrarlanabilirliğinin güç olması klinik kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Hastaların fotoğraflarının dijital görüntü analizine dayanan çalışmalarda, orbitopati saptanan olgularda göz kapağı ve oküler yüzey metrik parametrelerinde belirgin değişiklikler izlenmiş ve bu parametrelerin belirli klinik muayene bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır (10,11). Her ne kadar bu dijital ölçüm yöntemleriyle elde edilen gözlemciler arası ve tekrarlayan ölçümler arasındaki uyumun yüksek olduğu belirtilmiş olsa da klinik muayenede manuel olarak elde edilen ölçümler ile dijital ölçüm sonuçları arasında farklılıklar bildirilmiştir. Bu farklılıkların olası nedenleri olarak, fotoğraf çekim prosedürünün standardize edilememesi, hastanın kooperasyonuna olan bağımlılık sayılabilir. Ayrıca mutlak değer olarak kabul edilen muayenedeki manuel ölçümlerin mi dijital ölçümlerin mi daha doğru veri sağladığı tartışmalıdır. Bu nedenle bu yöntemlerin uygulanabilirliğini değerlendirmek için iyi tasarlanmış, prospektif, çok merkezli kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı, GO hastalarında göz kapağı ve periorbital bölgedeki morfolojik değişiklikleri dijital görüntü analizi yöntemleriyle nicel olarak değerlendirmek ve proptozis, kapak retraksiyonu gibi klinik bulguların göz kapağı geometrisi üzerindeki etkilerinin ayrı ayrı incelenmesidir. Ayrıca, dijital görüntü analizi ile elde edilen ölçüm parametrelerinin, rutin klinik muayene alınan ölçümler ile uyumluluğunun araştırılması hedeflenmiştir. Bununla birlikte, klinik muayenede kapak uzunluğu, oküler yüzey alanı gibi nicel olarak ölçülemeyen veya kapak kurvatüründeki değişiklikler gibi subjektif yoruma dayalı bulgular İmageJ tabanlı analiz yöntemi kullanılarak objektif biçimde değerlendirilmiştir. Ek olarak, klinik muayenenin kilit basamaklarından biri olan proptozis değerlendirilmesinde, altın standart yöntem olarak kabul edilen Hertel ekzoftalmometri ile alınan değer ile dijital ölçüm değerleri karşılaştırılmış; dijital ölçüm yönteminin sensitivite ve spesifite değerlerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Dijital görüntü analizi ile elde edilen bu tüm parametreler farklı klinik gruplar arasında karşılaştırılmış ve bu yöntemin okuloplasti pratiğinde kullanılabilirliği ile klinik katkı potansiyeli, mevcut literatür eşliğinde tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÖZ KAPAĞI VE ORBİTA ANATOMİSİ

2.1.1 ORBİTA ANATOMİSİ

Orbita, üst yüz iskeletini orta yüz bölgesinden ayıran; göz küresi, ekstraoküler kaslar, sinir, yağ doku ve kan damarlarını içeren boşluklu kemik yapıdan oluşmaktadır. Orbitanın ön kısmındaki açıklığa orbital rim adı verilir. Bu açıklık dikey eksende yaklaşık 35 mm, yatak eksende 40 mm uzunluğunda olmakla birlikte yaklaşık 30 cm^3'lük bir hacime sahiptir (12). En geniş çevre, orbital kenarın iç kısmında yer alan lakrimal reses düzeyindedir. Medial orbital rimden apekse olan mesafe yaklaşık 45 mm, lateral orbital rimden apekse olan mesafe ise yaklaşık 1 cm daha kısadır (13).

Orbital duvarı oluşturan yapılar, etmoid, frontal, lakrimal, maksilla, palatin, sfenoid ve zigomatik olmak üzere toplam yedi kemikten oluşur. Orbitanın tavanı, frontal kemiğin orbital parçası ve sfenoid kemiğin küçük kanadından meydana gelir ve anterior kranial fossa ile frontal sinüsle komşuluk gösterir. Temporal kenarda gözyaşı bezinin orbital lobunun bulunduğu *fossa glandula lacrimalis* yer alır. Superonazal kenarın yaklaşık 5 mm gerisinde, superior oblik kas tendonunun orjin aldığı *troklear fossa* yer alır.

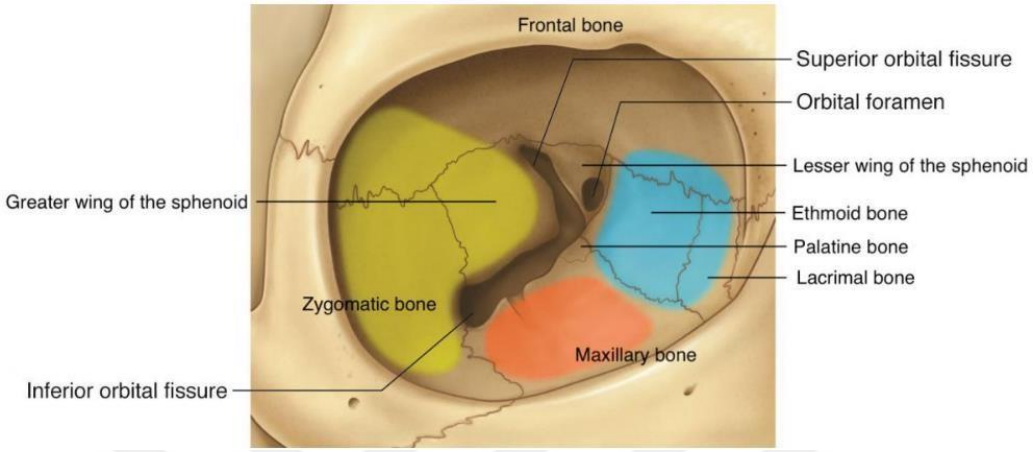
Tavanın ön kısmında, içinden supraorbital damar ve frontal sinirin geçtiği *supraorbital foramen* ile supratroklear damar ve frontal sinirin supratroklear dallarının geçtiği *supratroklear foramen* yer alır. Orbitanın en kalın ve en güçlü duvarı olan lateral duvar, zigomatik kemiğin frontal çıkıntısı ve sfenoid kemiğin büyük kanadı tarafından oluşturulur ve posteriorda *medial kranial fossa* ile komşuluk gösterir. Lateral orbital duvarın ön kısmında ve zigomatik kemiğin frontal çıkıntısında *Whitnall tüberkülü* adı verilen küçük bir kemik çıkıntı bulunur. Lateral kantal tendon, levator aponevrozun lateral boynuzu, lateral rektus kasının check ligamanı ve *Lockwood ligamenti* bu tüberküle tutunur.

Medial duvar, sfenoid kemiğin küçük kanadı, ethmoid kemiğin orbital parçası, lakrimal kemik ve maksiller kemiğin frontal çıkıntısı tarafından oluşturulur ve nazal kavite, ethmoid ve sfenoid sinüs ile komşuluk gösterir. Medial duvarda bulunan etmoid kemiğe ait *lamina papyracea*, orbitanın en ince ve hassas duvarını oluşturur.

İnferior (taban) duvarı, maksiller, palatin ve zigomatik kemik tarafından oluşturulur. İnfraorbital arter, ven ve trigeminal sinirin maksiller dalının içinden geçtiği infraorbital kanal

bu duvarda bulunmaktadır (14). Konik yapıdaki orbitanın tepe kısmı apeks adını alır ve bu bölgede optik foramen, superior ve inferior orbital fissürler ve Zinn halkası gibi önemli yapılar bulunmaktadır.

Görsel.1 Orbital boşluğu çevreleyen kemik duvarların gösterimi



Posterior duvarda, sfenoid kemiğin küçük ve büyük kanatları superior orbital fissür ile birbirinden ayrılır. Fissürün superiorundan lakrimal, frontal ve troklear sinirler geçerken, inferiorundan okülomotor sinirin superior ve inferior dalları, abducens siniri, trigeminal sinirin oftalmik dalı, sempatik sinir lifleri ve superior oftalmik ven geçmektedir. Lateral ve taban duvarı arasında yer alan inferior orbital fissür, sfenoid, maksilla ve palatin kemikleri tarafından sınırlanır. Bu fissürden trigeminal sinirin maksiller dalı, zigomatik sinir ve inferior oftalmik venin pterygoid pleksusa uzanan dalları geçmektedir (14).

Zinn halkası, orbita apeksinde yer alan ve dört rektus kasının ortak tendinöz tutunma noktasını oluşturan bir yapıdır. Bu halka, optik sinirin dural kılıfı ile devamlılık göstermektedir (15). Optik kanal, 8-10 mm uzunluğunda olup, sfenoid kemiğin küçük kanadı içerisinde yer alır. Optik foramen, bu kanalın orbitaya açılan uç kısmıdır ve optik sinir, oftalmik arter ve sempatik pleksus gibi önemli yapıları ihtiva eder. Optik foramenden çıkan optik sinirin intraorbital segmenti, yaklaşık 3-4 mm çapında ve 3 cm uzunluğunda S şeklinde bir kıvrıma sahiptir. Bu özellik, gözün öne hareketine ve dönmesine olanak tanıyarak aşırı gerilim oluşmasını engeller. Optik sinir, pia mater, araknoid ve dura mater tarafından çevrelenmiştir. Dura mater, apeks seviyesinde Zinn halkası ile birleşir ve optik kanal periostu ile devamlılık gösterir. Bu bölgede orbital duvarları saran periostal yapı (periorbita) da dura mater ile birleşim göstermektedir.

Periorbita, anterior yönde ise orbital septum ile devamlılık gösterir. Orbital septum ise arcus marginalis'ten başlayarak göz kapaklarına uzanır ve orbita içeriğini koruyan fibröz bağ dokusundan oluşur (14).

2.1.2. ORBİTAL YAĞ DOKUSU

Orbita yağ dokusu, yerleşim yerine bağlı olarak retrobulbar ve peribulbar olmak üzere iki ana kısımda incelenmektedir. Retrobulber kısım orbita apeksinden anteriora doğru göz küresine uzanır ve orbital yağ dokunun büyük bir kısmını oluşturur. Anteriora uzanan yağ dokusu, ince şeritler halinde üst ve alt göz kapaklarının yağ dokusu ile devamlılık gösterir. Anterior bölgede superolaterale uzanan yağ dokusu lakrimal bezin orbital bölümü ile, superomediale uzanan kısmı ise superior oblik kasının tendonu ve levator aponevrozunun medial boynuzu ile komşuluk yapar.

Orbita apeksinde intrakonal bölgedeki yağ dokusu ile ekstrakonal bölgenin yağ dokusu birbirinden ayrılmıştır. Orbita apeksindeki yağ doku, az sayıda ince fibröz septalar ile uzun eksenleri orbital duvarlara paralel seyreden geniş lobüllere ayrılmış durumdadır. Kaslar ile orbital duvarlar arasında ise kalın fibröz septalar ile sıkı paketli küçük yağ lobülleri bulunmaktadır. Üst göz kapağındaki yağ dokusu ile orbital yağ dokusu arasında, ince fibröz şeritler aracılığıyla anatomik bir devamlılık bulunduğu görülmüştür (16).

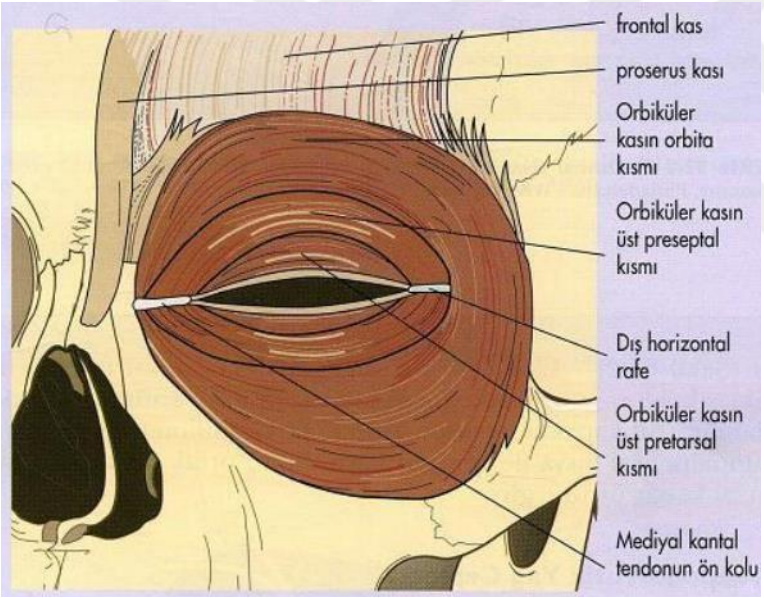
Üst göz kapağındaki yağ dokusu; preaponevrotik (santral) ve medial yağ yastığı olarak iki kısımdan oluşur. Preaponevrotik yağ dokusu yüksek karotenoid içeriği nedeniyle koyu sarı renkte görünür ve levator aponevrozunun önünde yer alır (17). Preaponevrotik yağ yastığı ince membranöz bir zar tarafından kese gibi sarılıdır ve bu zar küçük kan damarları ve supraorbital sinirin terminal dallarını içerir. Medial yağ yastığı, levator aponevrozunun medial boynuzu, orbital kenar ve superior oblik kasının tendonu tarafından sınırlanan bölgede bulunur ve soluk beyaz renkte görünür.

Alt göz kapağında bulunan yağ yastıkları, medial, santral ve lateral olmak üzere üç kısımda incelenir. Medial ve santral kısım inferior oblik kası ile birbirinden ayrılmaktadır. Burada bulunan yağ dokuları da üst göz kapağında olduğu gibi orbital yağ dokusu ile anatomik bağlantı gösterir (18).

2.1.3. ÜST GÖZ KAPAĞI ANATOMİSİ

Göz kapağı, deri altında yağ tabakasının olmaması ve vücudun en ince derisine (~2 mm) sahip olması ile benzersiz bir dokudur. Üst ve alt göz kapakları, kapak aralığını çevreleyerek iç ve dış kantuslarda birleşmektedir. Erişkin bireylerde göz kapağının yatay eksende uzunluğu 30 mm, pupil orta hattından geçen dikey eksende kapak açıklığı ise yaklaşık 10 mm'dir. Her iki kapakta da maksimum konkavite farklı bölgelerde görülmektedir. Üst göz kapağında maksimum konkavite, pupil orta hattının iç, alt göz kapağında ise dış kısmında yer almaktadır. Primer bakış pozisyonunda üst kapak limbusu 1-3 mm kadar örtmektedir. Üst göz kapağının pozisyonu, protraktör ve retraktör kaslar arasındaki dengeye bağlıdır. Üst göz kapağı, superior limbus hizasında veya onun üzerinde yerleşim gösterdiğinde retraksiyon varlığından bahsedilir (19). Alt kapak kenarı ise alt limbus hizasında veya çok yakın yerleşim göstermektedir.

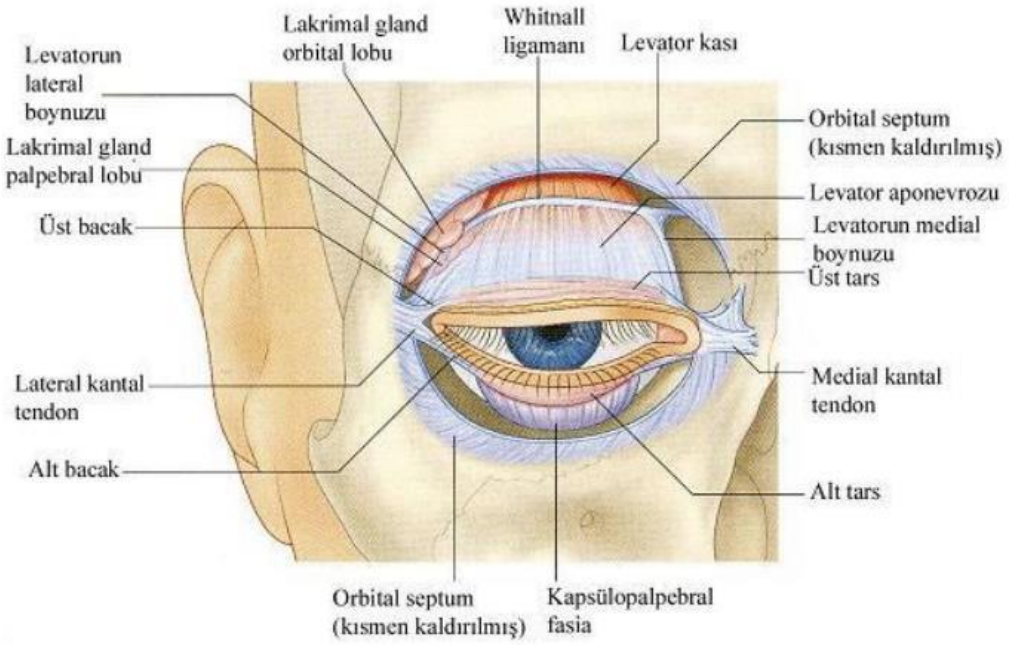
Görsel 2. Orbikülaris kası ve pretarsal, preseptal ve orbital bölümleri



Orbikülaris kası, anatomik olarak pretarsal, preseptal ve orbital olmak üzere üç ana bölümde incelenir. Palpebral kısımlar (pretarsal ve preseptal), göz kapağının istemsiz hareketlerinde rol oynarken; orbital kısım ise zorlayıcı hareketlerden sorumludur. Pretarsal kas, dış kantal tendondan başlayıp iç kantusa doğru uzanım gösterir ve yapışma yerinde derin ve yüzeyel lifler olarak ikiye ayrılır. Yüzeyel lifler, medial kantal tendonun ön parçasını oluştururken, derin lifleri posterior lakrimal kreste yapışarak arka kısmını meydana getirir. Üst ve alt kapağın pretarsal orbikülaris kas lifleri, lateral kantal bölgede birleşerek lateral kantal tendonu oluşturur. Orbikülaris kasının preseptal parçası ise medial kantal tendondan başlayarak lateral

palpebral rafeyi oluşturur. Orbikülaris kasın orbital parçası, frontal ve maksiller kemiğin orbital çıkıntılarından ve medial kantal tendonun anterior kolundan orijin alıp lifleri ile orbita çevresinde uzanım göstermektedir.

Görsel 3. Göz kapağı iskeletini oluşturan tendon ve ligaman gibi anatomik yapılar



Göz kapağı kenarı, konjonktivanın mukozal yüzeyi, orbikülaris kası (arka lamel) ve kutanöz epitelin (ön lamel) birleşiminden meydana gelmektedir. Mukokutanöz bileşke, *meibomian* bez açıklıklarının posteriorunda yer alır. Kirpikli kenar, punktum medialinden lateral kantusa doğru uzanır ve sınırları oldukça belirgindir (20). Göz kapağı kenarında, *meibomian* bezleri salgılarının dışarı atılması, kirpik pozisyonunun korunması gibi görevleri olan Riolan kası, orbikülaris kasına göre daha posterior yerleşimlidir ve gri çizgiyi oluşturmaktadır. Gri çizgi, kapağın ön-arka lamelini birbirinden ayırmaktadır.

2.1.3.1. Orbital Septum

Orbital septum, ince ve çok katmanlı fibröz bir tabaka olup, arcus marginalis seviyesinde üst ve alt orbital kenarların periostundan köken alır. Üst göz kapağında, levator aponevrozu ile üst tarsal kenarın 2-5 mm üzerinde birleşip devam eder. Alt göz kapağında ise tarsın alt kenarında veya hemen altında kapsülopalpebral fasya ile birleşir. Orbita yağ dokusu septumun arka kısmında ve levator aponevrozunun üzerinde yerleşim göstermektedir (20).

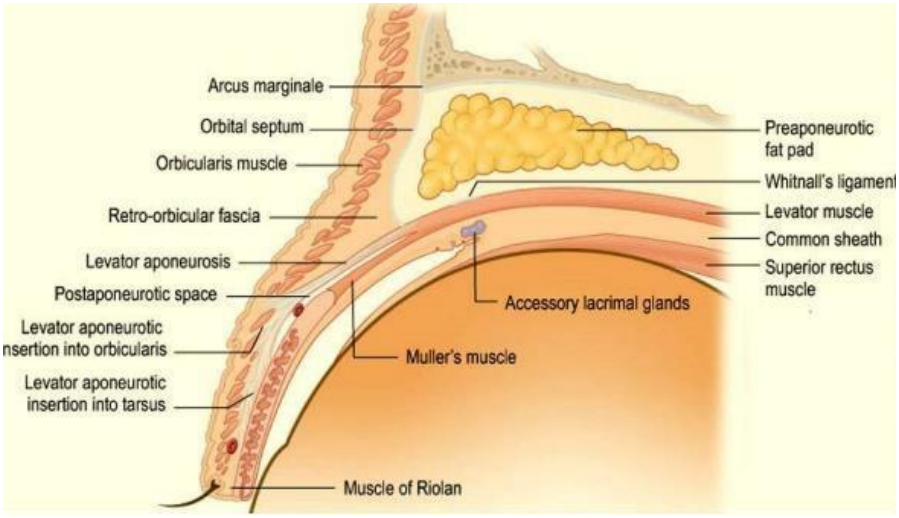
2.1.3.2. Üst Göz Kapağı Retraktörleri

Göz kapağının retraktör kasları; üst kapakta levator palpebra superioris kası, onun aponevroz uzantısı ve Müller kası; alt kapakta ise kapsülopalpebral fasya ve inferior tarsal kas olarak tanımlanmaktadır. Levator kası, orbita apeksinde yer alan Zinn halkasının hemen üst kısmında, sfenoid kemiğin küçük kanadına ait periosttan orijin alır. Levator kasının kontraktil bölümü yaklaşık 40 mm, aponevrotik uzantısı ise 14-20 mm uzunluğundadır. Levator kası ile aponevrozunun geçiş bölgesinde veya hemen üzerinde, kası çevreleyen elastik liflerden oluşan *Whitnall ligamenti* yer almaktadır. Bu ligament, medialde trokleayı saran fasyaya, lateralde ise lakrimal bez fasyasına uzanım göstererek lateral orbital tüberkülün yaklaşık 10 mm yukarısına yapışır. Levator kompleksi için hareket ve destek noktası olan bu ligament, üst göz kapağı ve superior orbital dokular için askı görevi sağlar (21).

Levator aponevrozu, tarsın üst kenarına yaklaşırken lateral ve medial boynuz olmak üzere iki yönde uzantı verir. Lateral boynuz, lakrimal bezi orbital ve palpebral loblara ayırarak sıkı bir şekilde lateral orbital tüberküle tutunur. Daha ince olan medial boynuz ise posterior lakrimal krest ve medial kantal tendonun posterior kısmına zayıf bağlantılarla tutunur.

Superior tarsal kas olarak da bilinen Müller kası, Whitnall ligamenti seviyesinde levator kasının alt yüzeyinden orjin alır ve yaklaşık 12-15 mm uzanım gösterdikten sonra tarsın üst kenarına yapışır. Sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan düz kas liflerinden oluşur ve üst göz kapağında yaklaşık 2-3 mm kaldırma etkisi sağlar. Kasın posterior kısmı, özellikle üst tarsal sınır üzerinde konjonktivaya sıkı bir şekilde bağlıdır.

Görsel 4. Üst göz kapağının horizontal anatomik kesiti



Alt göz kapağı retraktörleri, aşağı bakış sırasında alt kapağın inferior yöndeki hareketinden sorumludur. Alt kapakta yer alan kapsülopalpebral fasya, üst kapaktaki levator aponevrozunun karşılığı olarak sayılabilir. Bu fasya, inferior rektus kasının kılıfına ait terminal kas liflerinden orijin alır. İnferior oblik kasını çevrelerken ikiye ayrılan bölümü tekrar birleşerek Lockwood ligamanını oluşturur. Buradan anteriora doğru uzanarak; inferior konjonktival fornikse ve deriye lifler gönderir. Ayrıca orbital septum ile birleşerek inferior tarsal kenara tutunur. Alt göz kapağında bulunan inferior tarsal kas, Müller kasının karşılığı olarak sayılabilir. Yapısal olarak daha az gelişmiş olan bu kas, kapsülopalpebral fasyanın posteriorunda seyreder ve düz kas lifleri en çok inferior forniks bölgesinde bulunur (22).

2.1.3.3. Tars

Tars, göz kapaklarına yapısal destek sağlayan sert bağ dokusundan oluşmaktadır. Üst göz kapağında bulunan tars yaklaşık 10-11 mm, alt göz kapağında ise 4 mm uzunluğunda izlenmektedir. Genellikle 1 mm kalınlığında olup medial ve lateral kantal tendonlar aracılığı ile periosta sıkı bir şekilde tutunur (14).

2.1.3.4. Konjonktiva

İnce, saydam müköz membran özelliği gösteren konjonktiva, göz kapaklarının arka yüzü (palpebral) ile skleranın ön yüzünü (bulbar) örter. Kapak kenarındaki mukokutanöz bileşkede göz kapağı derisi ile, limbusta kornea epiteli ile devam eder. Bulber konjonktiva, forniks seviyesinde katlantılı bir yapı gösterir ve orbital septuma gevşek bir şekilde bağlanır. Limbusun yaklaşık 3 mm gerisinde tenon kapsülü ile birleşir ve altında bulunan skleraya yapışıklıklar gösterir. İç kantusta yer alan plika semilunaris ve karünkül de kısmen konjonktiva tarafından oluşturulur. Lakrimal karünkül, plikanın medialinde yer alan, yağ bezleri ve kıl folikülleri bulunduran modifiye bir cilt dokusudur (23).

2.1.3.5. Kantal Tendonlar

Göz kapağı açıklığının konfigürasyonu, medial ve lateral kantal tendonlar ile bunlara tutunan tarsal plaklar tarafından şekillendirilmektedir. Medial kantal tendonun anterior ve posterior lakrimal krestten orijin alan iki parçası, lakrimal kese temporalinde birleşip tekrar ikiye ayrılarak tarsa tutunur. Lateral kantal tendon ise, tarsa tutunan superior ve inferior parçalarının birleşmesi ile oluşur ve lateral orbital tüberküle sıkı bir şekilde tutunur. Lateral kantal tendon

genellikle medial kantal tendona göre 2 mm daha yukarıda sonlanır; bu da palpebral fissürün laterale doğru hafif yukarı eğimli görünmesine neden olmaktadır (24).

2.1.3.6. Göz Kapağı Damarları, Lenfatikleri ve Sinirleri

Göz kapağı, damarsal açıdan oldukça zengin bir yapıya sahiptir ve beslenmesi internal karotid arter ve eksternal karotid arter olmak üzere iki ana kaynaktan sağlanmaktadır. Bu iki damar sistemi arasında yer alan geniş kollateral ve anastomotik bağlantılar, üst ve alt göz kapaklarında marjinal ve periferal damar arklarını oluşturur. Üst göz kapağında yer alan marjinal damar arkı, tarsın önünde ve kapak kenarının yaklaşık 2 mm yukarısında bulunur. Periferal damar arkı ise tarsın üstünde, levator aponevrozu ile Müller kası arasında yer alır. Alt göz kapağında ise tarsın alt sınırında yerleşim gösteren genellikle tek bir arteriyel ark bulunur.

Göz kapağının venöz drenajı, temel olarak preseptal ve postseptal olmak üzere iki sistemde incelenebilir. Preseptal bölgede, medialde anguler ven aracılığıyla fasiyal vene ve ardından internal jugular vene drene olurken; lateralde, süperfisiyel temporal ven yoluyla eksternal jugular vene drene olur. Postseptal bölgede ise orbital venlere, daha derin dalları pterygoid pleksusa drene olur.

Lenfatik drenaj, damarlar ile paralel seyir göstermekte olup bölgesel olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Medial bölge, submandibular lenf nodlarına; lateral bölge ise önce yüzeyel preauriküler lenf nodlarına, ardından derin servikal lenf nodlarına drene olur.(20)

2.2. GRAVES ORBİTOPATİSİ

2.2.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Graves orbitopati (GO), Graves hastalığına (GH) bağlı gelişen, orbitanın otoimmün inflamatuar bir hastalığı olup en sık görülen ekstratiroidal bulgusudur ve kendine özgü klinik bulgularla karakterizedir. GO, sıklıkla hipertiroidi ile birlikte izlenmekle birlikte, hipotiroidi veya herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu olmaksızın da ortaya çıkabilir (25). Oküler tutulumun seyri, her zaman tiroid fonksiyon bozukluğunun şiddeti veya tiroid hastalığının tedavi süreci ile doğrudan paralellik göstermeyebilir (20).

Klinik tutulum sıklıkla bilateral izlenmekle birlikte unilateral ve asimetrik olarak da izlenebilmektedir. GO olgularının yaklaşık %40'ından fazlasında, hastalığın erken evrelerinde ışığa hassasiyet, sulanma, batma gibi oküler yüzey ile ilişkili semptomlar izlenmektedir. Bunun yanı sıra, hastalığın ilerleyen dönemlerinde, göz hareketleri ile ortaya çıkan ağrı, sıklıkla

sabahları artan ve gün içinde değişim gösteren çift görme ve görmede azalma gibi bulgular da ortaya çıkabilir (26).

Klinik muayenede proptozis, göz çevresinde ağrı gibi bulguların ayırıcı tanısı yapılmalı, tanının kesinleştirilemediği durumlarda BT veya MRG ile orbital görüntüleme yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile ekstraoküler kaslarda tendon tutulumu olmaksızın fusiform genişleme ve orbital yağ doku hacminde artış gibi bulgular, GO açısından oldukça tipiktir. Ayrıca, tanıya yardımcı olarak TRAb, fT3, fT4 gibi laboravtuvar testleri de değerlendirilebilir (25).

Orbitopati saptanan hastaların, Graves Hastalığı konusunda deneyimli bir endokrinolog ve oftalmolog tarafından multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gereklidir. Uygun tedavi seçimi kişiye özgü olmalı ve ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye dayanmalıdır. Oküler semptomların başlangıç döneminde ve hastalığın hafif evresinde dahi yapılan klinik değerlendirilme, hastalığın erken tanınması, progresyonla ilişkili risk faktörlerinin azaltılması ve hastaların bilgilendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Graves hastalığı (GH), gelişmiş ülkelerde hipertiroidizmin en sık görülen nedeni olarak kabul edilmekte olup, insidansı 100.000 kişi başına 20–50 vaka, tahmini prevalansı ise 1.000 kişide 1,3–6,4 vaka olarak bildirilmektedir (27). Kadınlarda erkeklere göre 5–10 kat daha sık görülmektedir. Hastalık gelişiminde, genetik faktörler yaklaşık %79, çevresel faktörler ise %21 oranda katkı sağladığı bildirilmektedir (28).

GO, cinsiyetler arasında farklı insidans oranları gösteren, nispeten nadir bir hastalıktır. Erkeklerde tahmini insidans 100.000'de 0,5–0,9, kadınlarda ise 100.000'de 2,7–3,3 olarak bildirilmektedir. Son yıllarda hastalığın prevalans ve insidansında azalma eğilimi bildirilmiş olsa da, bu bulgu literatürde tartışmalıdır (29). Bununla birlikte, GO yaş açısından bimodal bir dağılım göstermektedir. Kadınlarda en sık 40–44 ve 60–64 yaş aralıklarında görülürken, erkeklerde bu dağılım 45–49 ve 65–69 yaş aralıklarında izlenmektedir (26).

GO, çoğunlukla hipertiroidi ile birlikte görülmekle birlikte, daha nadir olarak kronik otoimmün tiroidit (*Hashimoto* tiroiditi) ile de ilişkilendirilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, GO tanısı anında hastaların %73,5'inde hipertiroidi, %14,9'unda ötiroidi, %11,6'sında ise hipotiroidi saptanmıştır (29). GO hastalarının büyük çoğunluğu hafif (%77) veya orta-şiddetli

(%22) evrede olup, görmeyi tehdit eden (%1) tutulum ise nadiren görülmektedir. Başlangıçta hafif evrede olan hastaların %2,4'ünde hastalık orta–şiddetli evreye ilerlerken, %58'inde tam remisyon geliştiği bildirilmiştir (30). Ayrıca, orta–şiddetli veya görmeyi tehdit edici evredeki hastaların, hafif evredeki hastalara kıyasla daha ileri yaşta olduğu ve erkek cinsiyetin daha şiddetli orbitopati ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir (5). Pediatrik GH olgularında orbitopati bulgularının, erişkin olgulara kıyasla daha nadir izlendiği, daha hafif seyirli olduğu ve daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (31).

2.2.3. Risk Faktörleri

Sigara kullanımı, hem orbitopati gelişme riski ve hastalığın daha şiddetli seyretmesi açısından en iyi bilinen değiştirilebilir risk faktörüdür. Güncel bir meta-analiz çalışmasında, sigara kullanımının orbitopati gelişme riskini yaklaşık 2.4 kat arttırdığı bildirilmiştir (4). Laboratuvar ortamında yapılan bir çalışmada, hipoksik koşullarda kültüre edilen orbital fibroblastlarda adipogenezis artışı gözlenmiş; bu durum sigaranın klinik bulguların ilerlemesi ve şiddetlenmesindeki rolüne dair olası bir açıklama sunmuştur (32). Ayrıca pasif sigara maruziyetinin de orbitopati bulgularını kötüleştirebileceği vurgulanmaktadır.

Literatürde ileri yaş ve erkek cinsiyetin GO gelişimi için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (33). Stein ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, statin tedavisinin GO gelişme riskini azalttığı; dolayısıyla yüksek serum kolesterol değerlerinin orbitopati gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (6). Benzer şekilde, total kolesterol değeri yüksek olan GO hastalarında KAS skorunun da belirgin olarak yüksek olduğu izlenmiştir (7).

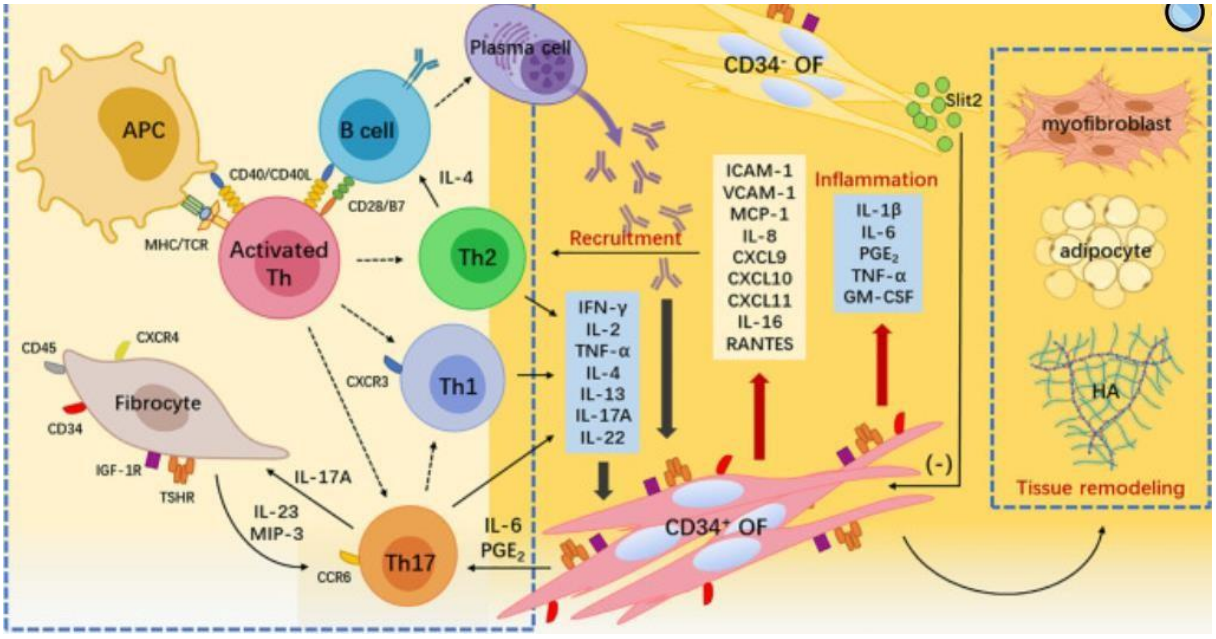
Hipertiroidi ve hipotiroidi gibi tiroid hormon düzeyinde sapmaların ve düzensizliklerin izlenmesi, GO gelişimi ve progresyonu ile ilişkili saptanmıştır (34). Ayrıca, TSHRAb ve TSİ düzeylerinin yüksek olması, GO gelişme riskini arttırmakla birlikte, hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir (35). Anti-TPO düzeyinin tanı sırasında düşük olmasının ise, GO gelişiminde ek bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (36).

Radyoaktif iyot (RAİ) kullanımı, GH için kullanılan mevcut diğer antiroid tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında, GO gelişmesinde bir risk faktörü olduğu ve mevcut klinik durumu kötüleştirebileceği izlenmiştir (37). Ek olarak, tiroid dermopatisi saptanan hastalarda orbitopati bulgularının daha sık izlendiği ve hastalık şiddeti ile belirgin bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (38).

2.2.4. Patofizyoloji

GO patogenezinde, orbital bağ dokusundaki immünolojik ve hücresel etkileşimler merkezi bir rol oynamaktadır. Orbita bağ dokusunda yapılmış dizi analizi ve akım sitometrisi çalışmalarına göre, GO patolojisinde T ve B lenfositler, antijen sunan hücreler, orbital fibroblastlar, endotelyal hücreler ve adipositlerin aktif rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle TSH reseptörüne karşı self-toleransın bozulması, bu reseptörün antijen sunan hücreler ve B lenfositleri tarafından tanınmasına neden olur. Bu süreçte aktive olan T hücreleri ve salınan sitokinler de, TSH reseptörüne karşı otoantikor üretimini uyararak gelişmiş immun yanıtı pekiştirir (39). Laboratuvar çalışmalarında, GO hastalarının orbital doku ve fibroblast kültürlerinde TSHR mRNA ve protein düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (40). TSHRAb'nın orbital fibroblastları tanıyıp uyarması sonucunda, hidrofilik glikozaminoglikan üretimi artmakta ve miyofibroblastların yağ hücrelerine farklılaşması gerçekleşmektedir. Bu değişiklikler, ekstraoküler kaslar ve orbital yağ dokusunun hacminde artışa yol açmakta ve ilerleyen zamanda orbital bağ dokuda fibrozis gelişimine neden olmaktadır.

Görsel 5. GO Patogenezi şematik gösterimi. (*TSHR'e karşı immün toleransın bozulması, bu reseptörün otoantijen olarak tanınmasına neden olur. Antijen sunucu hücreler TSHR epitoplarını sunarak yardımcı T hücrelerini(Th) aktive eder. Aktive olan Th hücreleri (IFN-γ, IL-4, IL-17A) sitokinker salgılayarak otoantikor üretimini ve dolayısıyla orbital fibroblast aktivasyonunu uyarır. Bu süreç, orbital inflamasyonun başlamasına neden olur. Aynı zamanda CD34+ fibrositler orbitaya göç eder ve burada fibroblastlara dönüşüp hyalüronik asit sentezler, adiposit veya miyofibroblastlara farklılaşarak orbital dokuda yeniden şekillenmeye yol açar* (41).*)*



TSHR'a benzer şekilde, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) de orbital fibroblastlarda önemli oranda eksprese edilir. Ancak GO hastalarından izole edilen immünoglobulinlerin IGF-1R'yi doğrudan aktive etmediğini gösteren güçlü kanıtlar olması ile primer otoantijen olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, TSHR ile IGF-1R arasında çapraz etkileşim olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Her iki reseptörün *β-arrestin-1* aracılığıyla yakın bağlantı içinde olduğu ve TSH ile IGF-1'in eşzamanlı aktivasyonunun orbital fibroblastlarda hyalüronik asit sentezini sinerjistik biçimde arttırdığı izlenmiştir (42).

GO'nun erken döneminde orbital dokulara makrofaj ve antijen spesifik T hücrelerinin infiltrasyonu gerçekleşir. Bu süreçte proinflamatuar sitokin salınımında uyarılma, $CD8^+$ T hücrelerinde proliferasyon, $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$ regülatör T hücrelerinde (Treg) baskılanma izlenmektedir (8). Yapılan çalışmalar, Th1 aracılı Tip 1 bağışıklık yanıtının hastalığın aktif fazında, Th2 aracılı Tip 2 bağışıklık yanıtının ise inaktif fazda daha baskın rol oynayabileceğini göstermektedir (43).

Hastalığın geç döneminde görülen fibrotik değişikliklerden ise orbital fibroblastlar sorumlu tutulmaktadır. TGF-β, CD90+ orbital fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü uyararak sitoplazmik aktin filamentlerinin ekspresyonunu arttırır. Bu dönüşüm süreci, fibroblastların kontraktil özelliklerine katkı sağlamakla birlikte fibrozis gelişimine yol açar. Ayrıca TGF-β aracılı sinyal yolakları, orbital fibroblastların ekstrasellüler matriks üretimini arttırırken, metalloproteinaz aktivitesini baskılayarak matriks yıkımını azaltır. Bu çift yönlü etki, dokunun yeniden şekillenmesine ve fibrotik skar oluşumuna zemin hazırlar ve böylece GO'nun klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına katkı sağlar (44).

2.2.5. Graves Oftalmopatide Klinik Bulgular ve Klinik Seyir

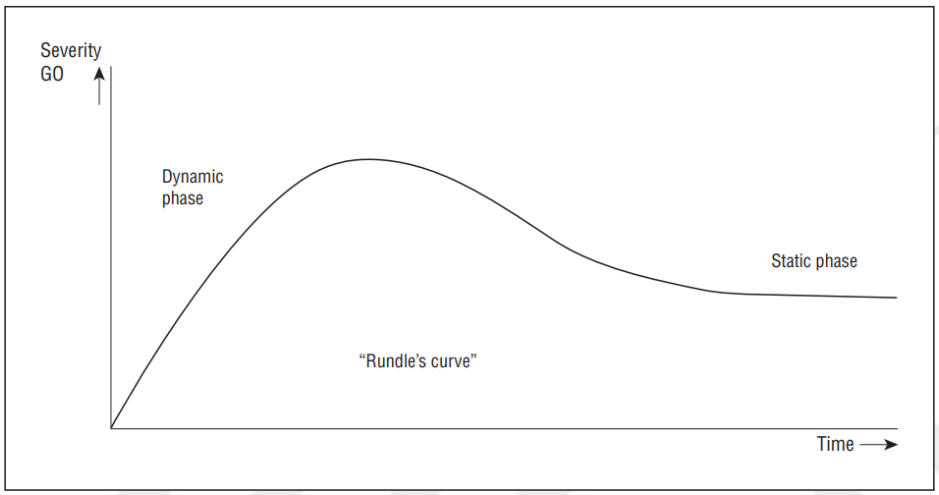
GO kliniği, temel olarak oto-inflamatuvar sürecin etkisiyle orbital kas ve yağ dokusunda glikozaminoglikan birikimi ve adipogenezis artışı ile kendini göstermektedir. Klinik olarak çoğu hastada yumuşak doku tutulumu ön planda olarak izlenmektedir. Bu durum; proptozis, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, periorbital eritem ve ödem gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir. Ekstraoküler kasların etkilenmesine bağlı olarak, göz hareketlerinde kısıtlılık, çift görme ve nadiren de olsa optik sinir üzerindeki basıya bağlı optik nöropati nedeniyle görme kaybı gelişebilir (45).

Hastalığın klinik seyrinde, progresif inflamatuvar faz ve bunu izleyen stabil postinflamatuvar faz izlenir. Bu klinik seyirin zamana göre bu değişimi, literatürde Rundle eğrisinde

tanımlanmıştır (Görsel 6). Bu eğriye göre, başlangıçtaki inflamatuvar faz genellikle 6-18 ay sürer ve bu süreçte klinik bulgular giderek kötüleşir. Bunu takiben inflamasyonun azaldığı, fibrotik değişikliklerin görüldüğü kronik postinflamatuvar faz izlenir (2).

Hastalarda orbital dokuların ve ekstraoküler kasların inflamasyonuna bağlı olarak göz hareketi sırasında ağrı hissedilebilir. Orbital dokuda basıncın artmasına bağlı olarak ise istirahat halinde göz arkasında baskı ve dolgunluk şeklinde ağrı hissedilebilir (8).

Görsel 6. Rundle Eğrisi (*Kalmann ve Mourits tarafından oluşturulmuştur* (46).)



Göz kapağı retraksiyonu, üst veya alt kapak kenarı ile korneal limbus arasında sklera-nın ortaya çıkması durumu olarak tanımlanır ve yaklaşık %57 görülme oranı ile GO'nun en sık izlenen klinik bulgusudur (47). Bu bulgu, tek taraflı veya bilateral olarak görülebilmektedir. Alt kapak retraksiyonu, orbita hacmi sığ olan veya orbita ve göz kapağına ait belirli genetik özellikleri bulunan sağlıklı kişilerde anatomik bir varyant olarak görülebilmektedir. Retraksiyon miktarına bağlı olarak, gözde rahatsızlık, yanma, batma hissinden ekspojur keratopatiye bağlı görme kaybına kadar bulgular izlenebilmektedir. Bununla birlikte, retraksiyon ile ilişkili olarak hastalarda sık görülen bir diğer bulgu olarak *temporal flare*; üst göz kapağının dış yarısında yukarı doğru kavislenme, konkavite artışının görülmesi ve kapak kontürünün bozulması olarak izlenir (20).

Retraksiyon gelişiminde, hastalığın hipertiroidi evresinde görülen sempatomimetik aktivitenin artışıyla Müller kasının α-adrenerjik uyarılması rol oynayabilmektedir. Fakat retraksiyonun tek taraflı da görülebilmesi, sadece bu mekanizma ile izah edilemeyeceğini göstermektedir (48). Yapılan histopatolojik bir çalışmada, Graves hastalarında müllerektomi

cerrahisi sonrası Müller kasının elektron mikroskobu ve histojik incelenmesinde, kasta fibrozis, yağ infiltrasyonu, artmış mast hücreleri ve fokal atrofi alanları görülmüş; makroskopik incelemesinde ise kasın büyümüş olduğu izlenmiştir (49). Alternatif bir mekanizma olarak levator kasının aşırı aktivitesi ve buna sekonder fibrozis gelişimi de öne sürülmektedir (19).

Proptozis, GO'da retraksiyondan sonra en sık görülen ikinci bulgudur ve Hertel ekzoftalmometresi ile ölçülür. Tek veya çift taraflı görülebilmekle birlikte her zaman hastalık şiddetiyle paralellik göstermeyebilir. Bununla birlikte, belirgin proptozisi olmayan hastalar, optik nöropati açısından yüksek risk taşıyabilmektedir. Çünkü, proptozis bulgusunun varlığı, retroorbital dokuların genişmesi ve basıncın yükselmesi ile birlikte göz kürelerinin öne doğru yer değiştirdiğini (self-dekompresyon) gösterir (50).

Proptozis, sıklıkla retraksiyona eşlik etse de retraksiyon olmaksızın da görülebilir. Birlikte izlendiklerinde proptozis varlığı oküler yüzeyin açıkta kalma miktarını arttırarak, retraksiyon ilişkili semptomları şiddetlendirebilir. Bu durum, irritasyon, batma hissi, fotofobi ve sulanma gibi semptomlarla birlikte, korneal açıkta kalmanın derecesine bağlı olarak kornea inferiorunda noktasal epitelyal erozyonlardan ülserasyona kadar değişebilen bulgularla kendini gösterebilir. Ayrıca, lakrimal bezin inflamasyonu, gözyaşı üretimi etkileyip kuruluk bulgularını şiddetlendirebilir (51).

Orbital dokuların hacimsel olarak genişlemesi sonucunda orbita içi basıncın artması, venöz drenajın bozulması ve salınan sitokin ve inflamatuar mediatörlerin etkisiyle göz çevresinde ağrı, periorbital kızarıklık ve ödem, konjonktival kızarıklık, kemozis ve karünkül ödemi gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir (1). Bu bulgular sabah saatlerinde, başın uzun süre aşağıda kalmasına bağlı olarak belirginleşebilir. Periorbital ödem, yaşa bağlı orbital septum zayıflığı sonucunda meydana gelen yağ doku fıtıklaşması ile benzerlik gösterebilir. Bu durumun ayırt edilmesi, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde önem taşır.

GO kliniğinde ekstraoküler kaslarda glikozaminoglikan birikimi sonucu kas hacminde artış ve ileri dönemde fibrotik değişiklikler izlenebilmektedir. Çalışmalar, ekstraoküler kas genişlemesinin, orbital yağ dokusundaki artıştan daha önce gerçekleştiğini bildirmektedir (52). Ekstraoküler kasların etkilenmesi ile göz hareketlerinde kısıtlılık, aralıklı çift görme gibi bulgular saptanabilmektedir. Fakat tutulumun başlangıcında genellikle göz hareketleri ile ağrı ve ilgili kasın insersiyosu üzerinde konjonktival kızarıklık ile kendini gösterir (51). Tüm rektus

kaslarında ve nadiren oblik kaslarda tutulum görülebilmekle birlikte, sırasıyla en sık tutulum inferior, medial, superior ve lateral rektus kaslarındadır.

Optik nöropati, olguların yaklaşık %6'sında görülebilen, orbital dokularda ödem ve apekste kalınlaşmış rektus kasları arasında optik sinirin beslenmesinin bozulmasıyla ortaya çıkan oldukça ciddi bir komplikasyondur. Klinik olarak görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma, ışık refleksinde zayıflama ve santral ya da parasantral görme alanı defektleri ile seyreder. Bununla birlikte fundoskopik incelemede optik disk görünümü normal, ödemli veya soluk olabilir. Bazı hastalarda koroidal katlantılar da görülebilmektedir (53).

Oküler hipertansiyon görülme sıklığı ise, oransal olarak %3 ile %24 arasında oldukça geniş bir aralıkta izlenmektedir (54). Göz içi basıncını arttırabilecek olası etyolojiler arasında; orbital konjesyona bağlı episkleral venöz basınç artışı, ekstraoküler kasların fibrozisi ve trabeküler ağda glikozaminoglikan birikimi sayılabilir (55).

2.2.6. GO Tanı ve Klinik Değerlendirme

Orbitopati varlığının değerlendirilmesinde kullanılan klinik tanı ve sınıflama sistemlerinden biri, Bartley tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır. Bu tanı kriterlerine göre; göz kapağı retraksiyon bulgusuna, proptozis, optik sinir tutulumu ilişkili muayene bulguları, tiroid hormon disfonksiyonu, restriktif miyopati ve ekstraoküler kas tutulumunun görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi gibi bulgulardan en az biri eşlik etmelidir. Eğer göz kapak retraksiyonu bulunmuyorsa tanı; proptozis, optik nöropati veya ekstraoküler kas tutulumunun tiroid hormon disfonksiyonu ile birlikte izlenmesi ve bu bulguları açıklabilecek diğer orbital patolojilerin dışlanması ile konmaktadır (56).

Günümüzde önerilen tanı yaklaşımı, Bartley'in tanı ve sınıflama sistemine benzemekle birlikte bazı yönleri ile farklılık göstermektedir. Buna göre GO tanısı; immün kaynaklı tiroid hormon disfonksiyonunun gösterilmesi, muayenede tipik oküler bulguların saptanması (göz kapağı retraksiyonu, proptozis, karünkül ödemi, restriktif şaşılık, dalgalı seyir gösteren kapak ödemi veya eritem gibi) ve görüntüleme bulgularında ekstraoküler kas tutulumunun gösterilmesi (herhangi bir rektus kasında tendon korunumlu fusiform kalınlaşma) bulgularından en az ikisinin gösterilmesi ile konmaktadır (20).

GH olguların çoğunluğu hipertiroidi döneminde başvurmakta olup, tiroid fonksiyon testlerinde saptanan yüksek değerler sıklıkla tanıyı desteklemektedir. Ancak orbitopati

bulgularının, ötiroid fazda da görülebilmesi nedeniyle, tiroid fonksiyon testlerinin normal olması, tanı kriterlerinde de belirtildiği üzere, orbitopati tanısını dışlamaz (34).

Klinik muayenede, görme keskinliği seviyesi, renkli görme düzeyi, göz içi basınç ölçümü, pupil ışık refleksleri, RAPD, göz hareketleri ve proptozis miktarı rutin olarak değerlendirilir. Tanı çoğunlukla klinik bulgular ve tiroid hormon fonksiyon testleri ile koyulabilmekle birlikte, TRAb ve TSİ düzeyleri tanıyı destekleyici serolojik parametreler olarak değerlendirilebilir. Muayene bulgularına göre optik nöropati şüphesi var ise görme alanı testi, orbita MR veya BT istenebilir.

Proptozis değerlendirilmesinde tarih boyunca Luedde, Mutch, Naugle ve Hertel ekzoftalmometri gibi birçok cetvel kullanılmıştır. Luedde ekzoftalmometresi, kullanımının kolay gibi görünmesiyle birlikte Hertel ekzoftalmometresinin aksine her iki gözün eşzamanlı ölçümüne olanak tanımamakta ve interorbital mesafeyi ölçmemektedir. Naugle ekzoftalmometresi, Hertel tasarımına dayanmakla birlikte farklı olarak hem üst hem alt orbital kenarları referans noktası olarak kullanır ve bu sayede lateral duvar bütünlüğü olmayan hastalarda da kullanılabilir. Hertel ekzoftalmometriye göre daha stabil ölçüm sağlasa da cetvelin pozisyonlandırılması deneyim gerektirdiği ve daha nadir kullanıldığı için normatif veri değerleri literatürde sınırlıdır (57).

Bu geliştirilmiş cetveller arasında günlük pratikte en sık kullanılan ve en kabul gören Hertel ekzoftalmometrisidir. Hertel ekzoftalmometresinin her iki gözü eşzamanlı değerlendirmesi, iki lateral orbital rim arasındaki mesafeyi ölçebilmesi gibi avantajları olsa da; gözlemciler arası tutarsızlık, paralaks okuma hataları, cihazın yatay düzlemde dönebilmesi, orbital rim üzerinde kayabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (9,58). Kashkouli ve ark. tarafından Hertel ölçümlerindeki gözlemciler arasındaki farklılıkların incelendiği çalışmada, iki farklı gözlemci arasında yapılan ölçümlerde yaklaşık ±1 mm sınırları içinde %60 oranında uyum saptanmıştır (59). Bununla birlikte, GO hastalarında proptozis ölçümü, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, progresyonun izlenmesi ve tedavi kararının alınmasında kilit öneme sahiptir. Bu nedenle ölçümlerin gözlemciler arasında ve aynı gözlemci tarafından tekrarlanan ölçümlerde doğru ve tutarlı olması, klinik yönetimin güvenilirliği açısından kritik bir gerekliliktir.

Birçok çalışmada da belirtildiği üzere, BT görüntüleri üzerinden ölçülen proptozis değerleri, klinik muayene ile iyi korelasyon göstermekte ve yüksek doğruluk sağlamaktadır (60).

Bununla birlikte, radyasyon maruziyeti, yüksek maliyet ve tekrarlanan ölçüm gerekliliği, bu yöntemin rutin klinik kullanımını sınırlamaktadır.

GO'da etkili bir takip ve tedavi planı oluşturulabilmesi için, hastalığın klinik evre ve hastalık şiddetinin doğru biçimde belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, literatürde çeşitli objektif sınıflandırma sistemlerinin geliştirildiği görülmüştür. İlk sınıflama sistemi, 1969 yılında Sidney Werner başkanlığındaki Amerikan Tiroid Derneği Komitesi tarafından NOSPECS adıyla geliştirilmiştir (61). NOSPECS sınıflaması, hastalığın klinik durumunun tanımlanmasında ve sınıflanmasında yararlı olmakla birlikte nispeten subjektif bir değerlerlendirme içermektedir. Bu nedenle Werner, 1977 yılında NOSPECS sınıflamasını revize ederek daha ayrıntılı bir versiyonunu yayınlamış ve dahil ettiği skorlama sistemi ile hastalığın şiddetine göre derecelendirme yapmıştır (62) **(Tablo 1).** Bununla birlikte, NOSPECS sınıflamasının, tedavi yanıtının gösterilmesinde belirli ölçüde fayda sağladığı gösterilmiş olsa da, sistemin inflamatuvar ve non-inflamatuvar evreleri birbirinden ayırt etmede yetersiz kaldığı bildirilmiştir (63).

Tablo 1. NOSPECS sınıflaması

Sınıf	Tanım	Evreleme
0 (N)	Belirti ve semptom yok	-
1 (O)	Belirti var, semptom yok	-
2 (S)	Yumuşak doku tutulumu	0: yok a) Minimal b) Orta c) Belirgin
3 (P)	Proptozis	0: yok a) Sınır değerden 3-4 mm artış b) 5-7 mm artış c) 8 ve üzerinde artış
4 (E)	Ekstraoküler kas tutulumu	0: yok a) Uç bakışlarda kısıtlılık b) Hareketle belirgin kısıtlılık c) Glob fiksasyonu
5 (C)	Korneal tutulum	0: yok

		a) Hafif kuruluk, punktat defektler b) Erozyon veya ülserasyon c) Nekroz ve perforasyon
6 (S)	Görme kaybı (Optik sinir tutulumu)	0: yok a) Disk solukluğu, görme alanı defekti veya vizyon aralığı 20/20-20/60 olması b) Ek olarak vizyon aralğının 20/70-20/200 olması c) Körlük, ışık persepsiyonu, vizyonun 20/200 den düşük olması

1989 yılında Mourits ve ark. tarafından, hastalığın aktivitesini değerlendirme amacıyla klinik pratikte her hekim tarafından kolaylıkla uygulanabilecek yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. Klinik aktivite skorlaması (KAS) adı verilen bu 10 maddelik sınıflama, 1997'de Mourits tarafından ilk başvuruda 7, sonraki muayenelerde 3 kriter değerlendirilecek şeklinde düzenlenmiştir. Skorlama temel olarak, göz kapağı ve konjonktivada kızarıklık, ödem ve göz çevresinde ağrı gibi inflamasyonla ilişkili muayene bulgularını ve takiplerde ortaya çıkabilecek görme keskinliğinde azalma ve proptoziste artış gibi bulguları içermektedir (64).

2006 yılında Dolman ve Rootman tarafından geliştirilen VISA skorlaması, klinik bulgu ve semptomlara dayanmakta birlikte hastalığın şiddetini değerlendirebilmektedir. Temel olarak görme fonksiyonu (V), inflamasyon ile ilişkili muayene bulguları (İ), göz hareketi ve diplopi durumu (S), görünüş ve göz yüzeyi maruziyeti (A) olmak üzere dört temel kriter değerlendirilir ve 0-20 puan arasında skorlandırılır. VİSA skorlamasının amacı kliniğin şiddetini ölçmeye dayanmakla birlikte klinik aktiviteyi değerlendirmede ve tedavi kararında kullanılmamaktadır. Bu nedenle aktiviteyi daha hassas değerlendirmek için bu skorlama ITEDS tarafından revize edilerek VISA İnflamatuvar İndex skorlaması geliştirilmiştir (65) **(Tablo 2).**

Tablo 2. VİSA İnflamatuvar İndex sınıflaması

VİSA İnflamatuvar İndex Skorlaması (4 ve üzeri skor aktif inflamasyonu gösterir)	
Bulgu veya semptom	Skor
Karünkül ödemi	0: Yok
	1: Var

Kemozis	0: Yok
	1: Konjonktiva gri çizginin gerisinde
	2: Konjonktiva gri çizginin önünde
Konjonktiva kızarıklığı	0: Yok
	1: Var
Göz kapağında kızarıklık	0: Yok
	1: Var
Göz kapağında ödem	0: Yok
	1: Var, fakat belirgin değil
	2: Göz kapağında belirgin şişkinlik mevcut
Retrobulbar ağrı (istirahatte)	0: Yok
	1: Var
Retrobulbar ağrı (göz hareketi sırasında)	0: Yok
	1: Var
Diürnal varyasyon	0: Yok
	1: Var

Güncel klinik uygulamada hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en güncel ve en sık kullanılan Klinik Aktivite Skorlaması, 2021'de Avrupa Graves Orbitopatisi Grubu'nun (EUGOGO) klinik uygulama kılavuzunda tanımlanmıştır. Bu sınıflama, içeriği bakımından Mourits tarafından geliştirilen KAS skorlaması ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

KAS skorlaması içindeki maddeler, hastalığın inflamatuvar süreci ile ilişkili muayene bulgularından oluşmaktadır. Göz hareketleri ile ağrı, spontan orbital ağrı, kemozis, karünkül ödemi ve proptoziste artış gibi muayene bulguları direkt olarak inflamatuvar aktivitenin bir sonucu olarak görülmektedir. Proptoziste artış, göz hareketlerinde azalma veya görme keskinliğinde azalma gibi bulguların saptanabilmesi için ise en az 2 ardışık muayene gerekmektedir (64). İlk başvuruda 7 maddelik, takip vizitlerinde 10 maddelik skorlama kullanılır ve skor ≥ 3/7 olduğunda hastalığın aktif evrede olduğu ifade edilir **(Tablo 3).** Muayene bulgularının skorlamaya nasıl dahil edileceği konusunda kararların daha objektif alınabilmesi amacı ile EUGOGO tarafından görsel bir atlas yayımlanmıştır (66).

Tablo 3. Klinik Aktivite Skorlaması (EUGOGO 2021 Klinik Uygulama Kılavuzuna göre)

	Kriter	Puan
İLK BAŞVURU		
1	Spontan orbital ağrı	1
2	Göz hareketleri ile ağrı	1
3	Göz kapaklarında kızarıklık	1
4	Konjonktivada kızarıklık	1
5	Göz kapağında şişlik	1
6	Konjonktivada şişlik (kemozis)	1
7	Karünkül ve plikada şişlik	1
TAKİP MUAYENELERİ (1-3 ay)		
8	Proptozis değerinde 2 mm ve üzeri artış	1
9	Göz hareketlerinde 8° ve üzerinde azalma	1
10	Görme keskinliğinde Snellen eşelinde 1 ve daha fazla sıra zalma	1
KAS < 3 ise İnaktif; KAS ≥ 3 ise aktif Graves orbitopatisi varlığından söz edilir.		

Orbitopati saptanan hastaların klinik şiddetini belirlemek ve buna göre tedavi yaklaşımını standardize etmek amacıyla, EUGOGO tarafından 2021 yılında oluşturulan sınıflamada hastalık şiddetini, hafif, orta-şiddetli ve görmeyi tehdit eden olarak 3 evrede tanımlamıştır. Bu sınıflama, KAS skorlaması ile birlikte değerlendirildiğinde, klinik yönetimde, tedavi algoritmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine katkı sağlayabilmektedir (3).

Bazı MR görüntüleme sekansları da hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı öngörmede faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yüksek maliyet ve erişilebilirliğin zor oluşu kullanımını sınırlamaktadır (67).

Tablo 4. EUGOGO Hastalık Şiddet Sınıflaması

Sınıf	Klinik Özellikler
Hafif GO	GO, kinik olarak hafif bir etkilenme gösterir ve cerrahi tedavi veya immünsüpresif tedavi gerekecek kadar belirgin değildir. Bu hastalarda genellikle aşağırdakilerden bir veya birkaçı bulunur;

	• Hafif kapak retraksiyonu (<2 mm) • Hafif yumuşak doku tutulumu • Irk ve cinsiyete göre proptozis <3 mm • Diplopi yok veya aralıklı, kornea tutulumu suni gözyaşı ile yönetilebilir.
Orta-Şiddetli GO	Görmeyi tehdit eden GO kliniği bulunmayan ancak günlük yaşamda belirgin etkilenme gösteren, immünmodülatör tedavi (aktif) ya da cerrahi tedavi (inaktif) gerektirebilen evredir. Bu hastalarda genellikle aşağıdakilerden iki veya daha fazlası bulunur; • Kapak retraksiyonu ≥ 2 mm • Orta veya şiddetli yumuşak doku tutulumu • Irk ve cinsiyete göre proptozis ≥ 3 mm • Sürekli veya aralıklı diplopi
Görmeyi tehdit eden GO	• Distiroid optik nöropati • Şiddetli korneal tutulum (ülser/perforasyon)

2.2.7. GO Tanısında Kullanılan Tetkikler

2.2.7.1. Laboratuvar tetkikleri

GH olgularının biyokimyasal değerlendirilme kapsamında tiroid hormonları (serbest T3, T4 ve TSH) ile birlikte tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHRAb), tirotropin reseptörü (TRAb), tiroid peroksidazı (TPOAb) ve tiroglobuline (TgAb) karşı gelişmiş olan antikor seviyeleri incelenebilmektedir. Özellikle TRAb düzeyinin bilinmesi, GH ayırıcı tanısında kritik bir rol oynamaktadır. Avrupa Tiroid Derneği (ETA) ve Amerikan Tiroid Derneği (ATA)'nin GH yönetimine yönelik kılavuzlarında, TSHRAb'nin, hastalığın tanısı ve tedavi sürecinin izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (68).

TRAb, fonksiyonel özelliklerine göre uyarıcı, bloke edici ve apoptotik olmak üzere üç alt tipe ayrılabilir. Uyarıcı TRAb, TSH'a benzer şekilde tiroid hücrelerini uyararak hipertiroidi durumuna neden olabilmekte; fakat TSH'dan farklı olarak negatif geri bildirim mekanizması ile baskılanamamaktadır. Buna karşın, bloke edici TRAb, TSH'in fizyolojik etkilerini engelleyerek hipotiroidiye yol açabilir (68). Uyarıcı TRAb, aynı zamanda TSİ olarak da kabul edilir ve GO gibi ekstratiroidal bulgular ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). TRAb

düzeyi ile GO gelişimi arasındaki ilişki birçok araştırmacı ve klinisyen tarafından kabul edilse de kliniğin takip sürecinde değişiminin yeri, en çok hangi semptomlarla ilişkili olduğu ve hastalığın seyrinde potansiyel prediktif değeri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ek olarak, hastalığın prognozu ile ilişkili olarak belirtilen serum total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyelerinin de araştırılması önerilmektedir (70).

2.2.7.2. Görüntüleme yöntemleri

GO hastalarında görüntüleme, klinik pratikte rutin olarak uygulanmamakla birlikte, tanıyı doğrulamak, asimetrik, tek taraflı, atipik olguların ayırıcı tanısının değerlendirilmesinde ve dekompresyon cerrahisi planlaması gibi özel durumlarda tercih edilebilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi, hızlı uygulanabilirliği ve yaygın erişilebilirliği nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Ayrıca ekstraoküler kas dokusundaki genişlemeyi, orbital apeks bölgesindeki sıkışmayı (*apical crowding*) göstermekte ve kemik duvarlar ile sinüslerin değerlendirilmesine olanak sağlayarak cerrahi planlamada açısından değerli bilgiler sunmaktadır. BT görüntülemelerinde izlenen en sık bulgu, ekstraoküler kaslarda iğ şeklinde *(fusiform)* kalınlaşma ve hacim artışıdır. Ekstraoküler kasların tutulumu genellikle inferior rektus kasından başlar ve ardından medial, superior ve lateral kaslar etkilenir. GO olgularında tipik olarak kas tendonlarının korunmuş olması, idiopatik orbital inflamasyondan ayırıcı tanısının yapılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, aktif evredeki hastaların kontrastlı orbital BT incelemelerinde, kas kılıfında kontrast tutulumu ve orbital yağ dokusunda heterojenite görünümü izlenebilirken, inaktif evrede ekstraoküler kaslar içinde düşük yoğunluklu, hipodens alanlar saptanabilir. Bununla birlikte, yalnızca bu bulgulara dayanarak hastalığın aktif ya da inaktif fazda olduğunu ayırt etmek çoğu zaman güç olabilir (71).

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleri ile, proptozis varlığının ve derecesinin görüntü temelli dijital ölçüm teknikleri ile değerlendirilebilmesi de mümkün olmakta; bu yöntem, klinik muayene ile elde edilen proptozis değerlerini doğrulayan ve destekleyen tamamlayıcı bir ölçüm aracı olarak kullanılabilmektedir (72).

Manyetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku kontrastı açısından üstün bir yöntem olup, özellikle T2 ve STIR sekanslarında ekstraoküler kaslardaki ödem ve inflamasyonu göstermede etkilidir; ayrıca optik sinir ve lakrimal bez değerlendirmesinde de değerli bilgiler sunar (71). T2 ağırlıklı ve STIR sekanslarında, hastalığın aktif evresinde ekstraoküler kaslarda yüksek sinyal intensitesi ve kalınlaşma izlenir. Bu bulgu, inflamasyonun erken evrelerini

gösterebilir ve immünsüpresif tedaviye yanıtla gerileyebilir. İnaktif evrede ise kaslar kalınlığını korumakla birlikte, sinyal intensiteleri azalabilir veya normale dönebilir (73). Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemlerinin, ekstraoküler kaslardaki mikroyapısal değişiklikleri saptamada ve hastalığın aktivite durumunun ayırt edilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (74).

Ultrasonografi, MRG ve BT görüntülemelerine göre daha kolay erişilebilir, güvenli ve düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemi olarak GO değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Ekstraoküler kas kalınlığındaki artış ve ödem gibi değişikliklerin saptanmasında faydalı olsa da, diğer görüntülemelere kıyasla daha düşük doğruluk ve güvenilirlik sunduğu izlenmiştir (75). Ayrıca orbita apeksinin yeterli düzeyde değerlendirilememesi ve hastalık aktivitesi hakkında doğrudan bilgi sağlayamaması bir diğer önemli kısıtlılıklarıdır (76). Bununla birlikte, renkli Doppler USG kullanılarak, oftalmik arter, superior oftalmik ven ve santral retinal arter kan akım parametreleri analiz edilebilmekte ve bu parametrelerin KAS ile korelasyon gösterebildiği bildirilmiştir (77).

2.2.7.3. Görüntü analizi ve yapay zeka temelli incelemeler

Okuloplastik muayenede rutin klinik pratikte KRM1, KRM2, KA ve levator kas fonksiyonu gibi değerler el tipi cetvel ile manuel olarak ölçülmektedir. Ancak el tipi cetvel ile yapılan manuel ölçümler, özellikle kapak kontürünü etkileyen retraksiyon, lateral flare gibi bulguların nicel olarak değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Teknoloji ve yazılım alanındaki gelişmeler ile birlikte, göz kapağının morfolojik parametrelerin ve kurvatür değerlerinin dijital fotoğraf temelli ölçüm yöntemleri ile değerlendiren, literatürde birçok çalışma saptanmıştır. Bu yöntemlerde görüntü segmentasyonu, yani görüntünün belirli parçalara ayrılarak her pikselin veya bölgenin tanımlanması, işlemin temel basamağını oluşturur.

Güncel görüntü analiz yaklaşımlarında segmentasyon işlemi manuel, yarı otomatik veya tam otomatik biçimde gerçekleştirilebilir. Manuel segmentasyonda, ilgili klinisyen görüntüde analiz edilecek bölgeyi elle çizip işaretlerken; yarı otomatik segmentasyonda bir başlangıç noktası klinisyen tarafından manuel olarak belirlenir ve algoritma bu noktadan yola çıkarak sınırları otomatik belirler. Otomatik segmentasyonda ise işlenen yazılım tüm segmentasyonu kullanıcı müdahalesi olmadan gerçekleştirir (78). Derin öğrenme tabanlı otomatik segmentasyon yöntemi ile geliştirilmiş bir görüntü analizi çalışmasında, göz kapağı

ölçümlerinin klinisyen değerlendirmeleri ile yüksek uyum gösterdiği, sistemin tekrarlanabilir ve tutarlı sonuçlar üretebildiği gösterilmiştir (79).

Günümüzde, tıbbi görüntülerin analizinde kullanılabilecek birçok açık erişimli yazılım sistemleri geliştirilmiştir. Bu yazılımlar, görüntülerin segmentasyonu, ölçüm ve üç boyutlu rekonstrüksiyon gibi işlemleri kolaylaştırarak bilimsel çalışmalarda objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar sunabilmektedir. Bunlara örnek olarak; İmageJ, 3D Slicer, ve MAT-LAB modülleri sayılabilir (80,81).

İmage J yazılımı, National Institutes of Health (NIH,ABD) kurumu tarafından geliştirilen, kamuya açık bir görüntü işleme yazılımıdır. Görüntü üzerinden uzunluk ve alan hesaplama gibi işlemlerde, piksel aralığı milimetrik(mm) olarak belirtildiğinde belirtilen mesafe ve alanın ölçümlerini verebilmektedir (81).

Orbitopati kliniğinin yönetiminde, özellikle hastalığın inflamatuvar fazını daha objektif şekilde değerlendirebilmek amacıyla yapılan görüntü analizi temelli çalışmalarda; orbital BT görüntülerinin tek planda incelenmesi ile ekstraoküler kasların kalınlıkları, (82) üç boyutlu değerlendirme ile volümetrik hacim analizinin (83) değerlendirilebildiği görülmüştür. Ayrıca bu yöntemlerle elde edilen parametrelerin, hastalığın inflamatuvar fazını göstermede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir.

2.2.7.4. Dokümentasyon

Okuloplasti muayene pratiğinde, klinik muayeneye ek olarak göz ve göz çevresi dokuların görüntü temelli dokümentasyonu birçok açıdan avantajlar sağlamaktadır. Günümüzde dijital veriler, geniş saklama alanlarına sahip ortamlarda kolaylıkla saklanabilir ve istendiğinde hızlıca erişilebilir hale gelmiştir. Bu yöntem, hastaların anatomik ve fonksiyonel değişimlerinin objektif biçimde izlenmesine, ayrıca preoperatif durumun ve postoperatif sonucun kalıcı olarak belgelenmesine olanak tanımaktadır (84). GO kliniğinin progresif seyirli olması, inflamatuvar evrede muayene bulgularının belirginleşmesi ve sıklıkla sekel değişiklikler bırakması göz önüne alındığında, fotoğraf ile dokümentasyonun klinik uygulamalarda önemli bir yardımcı araç olabileceği söylenebilir.

2.2.8. Graves Orbitopatide Tedavi

Graves orbitopatisi tedavi planlamasında belirleyici olan temel faktörler, hastalığın tutulumun şiddeti ve klinik aktivite düzeyidir. Bu parametrelerin değerlendirilmesi, güncel

kılavuzlar doğrultusunda hastalığın sistematik biçimde sınıflandırılmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu doğrultuda, 2021 EU-GOGO kılavuzu, GO tedavisinde hastalığın evresi ve klinik aktivitesine göre yapılandırılmış, kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı önermektedir.

2.2.8.1. Genel Öneriler

Graves hastalığı tanısı alan hastalarda, klinik fenotipten bağımsız olarak ve orbitopati varlığına bakılmaksızın, orbitopati gelişimine katkı sağlayan risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik önerilerde bulunulmalıdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının, GO'nun klinik seyrini olumsuz yönde etkileyebilmesi nedeniyle hastaların hormonel durumlarının etkin bir biçimde kontrol altına alınması gerekmektedir (85). Ayrıca, GO gelişiminden tedavi yanıtına kadar tüm süreçlerde olumsuz etkisi kanıtlanmış olduğundan, sigara kullanımının tüm hastalarda kesin olarak bırakılması önerilmelidir (86). Bununla birlikte, yüksek kolesterol düzeyine sahip hastaların, uygun değerlendirme ve tedavi amacıyla iç hastalıkları ya da tercihen endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir. Orbitopati saptanan hastalarda ise, kuru göz semptomlarına yönelik olarak gün içinde suni gözyaşı damlaları ve gece yatmadan oftalmik jel kullanımı önerilebilir.

2.2.8.2. Hafif Evre Hastalık Tedavisi

Hafif şiddette tutulumu bulunan hastalarda, klinik bulgular sıklıkla kendiliğinden gerileme eğiliminde olduğundan, belli aralıklarla gözleme dayalı bir yaklaşım yeterli olabilmektedir. Selenyum düzeyi düşük olan bölgelerde yaşayan hastalara, günde iki kez 100 mg Selenyum takviyesi önerilmektedir. Bu tedavinin, semptomlarda rahatlama sağladığı ve klinik şiddetin ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu etkiler, tedavi sonlandırıldıktan altı ay sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir (87).

2.2.8.3. Orta-Şiddetli ve Aktif Evre Hastalığın Tedavisi

Orbitopati klinik seyrinde, başlangıçta inflamatuvar bulguların baskın olduğu aktif bir faz, ardından stabil bir plato dönemi izlenmektedir. Bu dönemi takiben hastalık, fibrotik değişimlerin izlendiği kısmen iyileşmiş inaktif evreye ilerler. Orta-şiddetli evre tutulumu olan hastalarda tedavinin temel amacı; aktif evre süresini kısaltmak, subjektif şikayetleri hafifletmek ve objektif oküler bulguları iyileştirmektir.

2.2.8.3.1. Birinci Basamak Tedavi, Steroidler

İntravenöz (IV) glukokortikoidler, orta-şiddetli evre hastalık grubunda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. En sık uygulanılan tedavi protokolü, toplam 4.5 gram metilprednizolonun 12 haftalık bir sürede verilmesi şeklindedir. İlk 6 hafta boyunca haftada bir 500 mg, sonraki 6 hafta boyunca ise haftada bir 250 mg olacak şekilde düzenlenir. Daha ağır vakalarda tedavi dozu toplam 7,5 grama kadar çıkabilmektedir. Yakın zamanda geçirilmiş hepatit, belirgin hepatik disfonksiyon, ağır kardiyovasküler hastalık ve ciddi psikiyatrik bozukluklar, IV kortikosteroid tedavisi için mutlak kontraendikasyon oluşturmaktadır. Tedavi sırasında ek olarak, kemik koruyucu amaçla kalsiyum ve D vitamini takviyeleri ile birlikte proton pompa inhibitörlerinin kullanılması önerilir. Tedaviye yanıt genellikle erken dönemde gözlenmekte olup, kısmi yanıt alınsa bile 12 haftalık protokolün tamamlanması önerilmektedir. Buna karşılık, tedavi altında klinik kötüleşme gözlenen hastalarda ikinci basamak tedavilere geçilmelidir (3). Tedavide glukokortikoidlerin uygulanmasında, oral yol her ne kadar etkili olsa da, İ.V. uygulamanın daha yüksek etkinlik ve daha iyi tolerabilite sağladığı gösterildiği için, tercihen İ.V. yoldan kullanılması önerilmektedir (88).

Retrobulber bölgeye lokal steroid enjeksiyonlarının, olası intraoküler basınç artışı, retrobulber hemoraji gibi komplikasyon riskleri nedeniyle yalnızca sistemik steroid tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda düşünülmesi gerektiği önerilmiştir (89).

2.2.8.3.2. **İkinci basamak tedaviler**

Glukokortikoid tedavisine yanıtsız veya yetersiz yanıt alınan orta-şiddetli ve aktif evre GO olgularında, hastanın genel durumu ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak ikinci basamak tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Bu seçenekler içinde; steroid tedavisine destek olarak siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil ve radyoterapi, tek başına kullanımda ise teprotumumab, rituximab ve tocilizumab gibi immünsüpresan tedaviler sayılabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, ikinci basamak tedavilerin steroidlerle kombinasyonunun, tek başına steroid tedavisine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (90–92).

Radyoterapi, tedavide tek başına kullanılmamakla birlikte, steroid tedavisine ek olarak kullanılabilmektedir. Radyoterapinin birincil etkisi, diplopi ve oküler hareket kısıtlılığında iyileşme olarak izlenmektedir. Literatürde, orbital radyoterapi ile İ.V. glukokortikoidlerin kombinasyonunun, tek başına glukokortikoidlere kıyasla göz hareketlerini iyileştirmede ve hastalığın klinik şiddetini azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (93).

Orta-şiddetli ve aktif evre GO hastalarında yapılan çok merkezli klinik bir çalışmaya göre, tek başına teprotumumab tedavisinin, özellikle proptozis ve diplopi bulgularında gerileme sağladığı, ayrıca yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşmeye katkı sağladığ ve birçok hastada bu etkilerin uzun süre korunduğu gösterilmiştir (94). Teprotumumab tedavisinin etkinliği gösterilmiş olsa da uzun dönem etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ve İ.V. steroid tedavisiyle karşılaştırılmalı olarak incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Birinci basamak tedaviye dirençli orta-şiddetli ve aktif evre hastalarda kullanılan tocilizumab tedavisinin ise KAS skoru ve proptozis üzerinde olumlu etkiler sağladığı, ayrıca inflamatuar bulguların gerilemesine katkı sağlayabildiği gösterilmiştir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, kesitsel ve gözlemsel klinik tez çalışması, Helsinki Bildirgesi prensiplerine bağlı kalarak tasarlanıp hazırlanmıştır. Çalışmanın protokolü **14.01.2025 tarihli 2877 nolu** kararla SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Ocak 2025- Ekim 2025 tarihleri arasında, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde takip edilen ve yeni tanı konulan GG olgularının klinik muayenesi, ilgili görüntüleme ve kan tetkikleri değerlendirildikten sonra SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne orbitopati bulgularının değerlendirilmesi için yönlendirilmiştir.

3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

1) Graves Hastalığı tanısı alan hasta ve kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1) 18-60 yaş aralığında olan hastalar

2) Graves Hastalığı tanısı alan hasta ve kontrol grubunun çalışmadan dışlama kriterleri;

1. Gebelik
2. Yüksek refraksiyon kusuru (>±3,0 diyoptri) ve 2,5 diyoptri ve üzerinde astigmatizması olanlar
3. Glokom öyküsü olan veya antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar
4. Keratokonus veya dejeneratif-inflamatuar korneal hastalığı olanlar

5. Daha önce orbita veya göz kapağı cerrahisi geçirmiş olanlar
6. Pitozis, ektropion, dermatoşalazis gibi göz kapağına ait bir patolojisi bulunanlar
7. Orbita bölgesini etkileyen travma öyküsü bulunan hastalar
8. Orbitayı etkileyen enfeksiyöz, vasküler, neoplastik ya da inflamatuvar hastalığa sahip olan hastalar
9. Yeterli netlikte görüntü elde edilemeyen, görüntüde göz kapağı ve gri çizginin net olarak seçilmediği durumlar
10. Görmeyi azaltan ek retinal ve nöro-oftalmolojijk patolojiler
11. Ambliyopi bulunanlar

Tüm hastalara ve sağlıklı bireylere göz hekimi tarafından kapsamlı oftalmolojik muayene; refraksiyon ölçümü, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, aksiyel uzunluğu, ışık refleksi, İshihara testi ile renkli görme muayenesi ve ardından biyomikroskopi ve fundoskopi muayenesi yapılmıştır. Özgeçmişinde GH tanı süresi, geçirdiği cerrahi, kullanmış olduğu ilaçlar, Radyoaktif İyot tedavi öyküsü varlığı ve sigara içme durumu gibi demografik veriler sorgulanıp kaydedilmiştir.

Graves hastalarına ait olası orbitopati ile ilişkili muayene bulguları; kapak retraksiyonu, proptozis, lid lag, diplopi ve lagoftalmi varlığı, hareket kısıtlılığı, kapak, konjonktiva ve karünkül ödemi iki ayrı hekim tarafından değerlendirilmiştir. Klinik bulguların değerlendirilmesinde EUGOGO tarafından yayımlanan muayene atlası referans alınarak değerlendirilmiştir (96).

Okuloplastik muayene kapsamında, tüm hastaların ve sağlıklı bireylerin KA, KRM1, KRM2 ölçümleri, hastaların primer baş pozisyonunda cetvel yardımı manuel olarak yapıldı ve kaydedildi. Şaşılığı bulunan veya ortofori durumunu sağlayamayan hastalarda, ölçümler diğer gözün görme ekseni kapatılarak gerçekleştirildi. Hastaların bakışları uzağa fikse ettirilmiş, gözleri hizasında karşıdan penlight ışığı tutulmuştur. Üst göz kapağı kenarından pupil ışık reflesine olan uzaklık KRM1, pupil reflesinden alt kapak kenarına olan uzaklık KRM2, üst ve alt kapak kenarları arasında olan uzaklık KA, inferior ve superior limbus hizasından kapak kenarlarına olan uzaklık ise skleral show miktarı olarak kabul edildi.

Hareket kısıtlılığı, lateral versiyon ışık refleks testi ile değerlendirildi (97). Buna göre hastanın başı sabit olacak şekilde, hastanın her iki gözü arasına, yaklaşık 25-30 cm uzaklığından ışık devamlı olarak tutuldu. Ardından hastadan primer pozisyondan dokuz farklı kadrana,

bakabildiği en uca kadar bakması istenildi. Işığın yansımasının lokalizasyonuna göre her bir kasın işlevi hipofonksiyon durumunda -1 ile -4 arasında, hiperfonksiyon durumunda +1 ile +4 arasında derecelendirildi.

Proptozis değeri Hertel ekzoftalmometre (Oculus Inc, Almanya) ile ölçüldü. Ölçümde cetvelin iki ucu lateral orbital rime yerleştirdikten sonra kırmızı kılavuz çizginin, cetvelde yer alan boşluk ile üst üste hizalandıktan sonra, çizginin karşılık geldiği değer her göz için ayrı ayrı kaydedilip, 21 mm ve üzerindeki değerler proptozis olarak kabul edildi. Hastalar klinik bulgularına göre EUGOGO hastalık şiddeti evrelemesine göre değerlendirildi ve KAS skoru hesaplandı. Biyomikroskopik muayenenin yanında, korneal parametreler kornea topografisi (Oculus Pentacam, Wetzlar, Germany) ile; makula ve optik disk optik koherens tomografi (DRI OCT Triton, Swept Source) görüntüleme cihazları ile non-invaziv olarak değerlendirilerek ek patolojiler araştırılmıştır.

Tüm katılımcıların yüz fotoğrafları, aynı hekim tarafından, bir metre mesafeden, aynı odada ve uygun aydınlatma koşullarında, taraflarından izin alınarak çekildi. Fotoğraf çekimi sırasında, harekete bağlı artefaktları engellemek amacı ile hastalardan başını, biyomikroskobun alın ve çene desteğine yerleştirmeleri istendi. İki boyutlu fotoğraflarda piksel aralığının milimetre cinsinden uzunluk bilgisinin bulunmaması nedeniyle, piksel-milimetre dönüşümünü sağlamak amacıyla, hastaların alın ve şakak bölgelerine 1 cm çapında üç adet sticker yapıştırıldı. Horizontal hatta orbital rime denk gelen bölge cilt işaretleyici kalem ile işaretlendi.

Hastalardan primer bakış pozisyonunda kamera merceğinin merkezine odaklanmaları istendi. Ardından gözlerini başlarını oynatmadan sağ, sol, yukarı ve aşağıya bakabildikleri son noktaya kadar hareket ettirmeleri istendi. Aşağı bakış pozisyonlarında, kornea ve limbusun daha net görüntülenebilmesi için hastalardan parmakları ile göz kapaklarını kaldırması istendi. Son olarak, her iki göz ayrı ayrı olacak şekilde, yan profil görüntüleri, odak noktası kornea tepesi alınarak kaydedildi. Tüm fotoğraflar 12,3 megapiksel çözünürlüklü otomatik dijital kamera (Nikon D90 dijital kamera; Nikon, Tokyo, Japonya) kullanılarak çekildi. Diyafram, deklanşör hızı ve pozlama süresi ortam ışık koşullarına göre ayarlandı. Fotoğraflar, kişisel bilgisayara aktarılmış ve JPG formatında (6000 × 4000 piksel, 24 bit, RGB) olarak kaydedildi. Elde edilen tüm görüntüler, İmage J yazılımı kullanılarak değerlendirildi.

Bu çalışmada, görüntü üzerinden, KRM1, KRM2, KA, alt ve üst göz kapağı uzunluğu, kapak aralığı, oküler yüzey alanı, sağ sol yukarı ve aşağı olacak şekilde dört farklı yöndeki göz

hareket dereceleri, üst ve alt skleral show miktarı ve *Bezier* eğri analizi ile göz kapağı kurvatür analizi aşağıdaki görsellerde belirtildiği gibi değerlendirilmiştir. Yan profil görüntüleri üzerinden proptozis değeri ise işaretleyici kalem ile işaretlenen orbital rim kenarı ve kornea tepe noktası arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir.

Görsel 7. Kapak aralığı ölçümü (*Üst ve alt kapak kenarları arasından, pupil merkezinden geçen çizgi ile yapılan ölçüm.)*



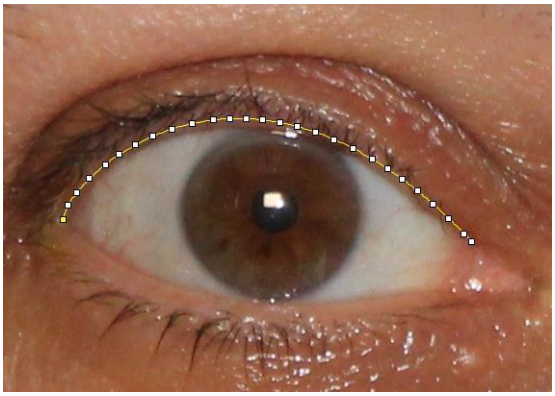
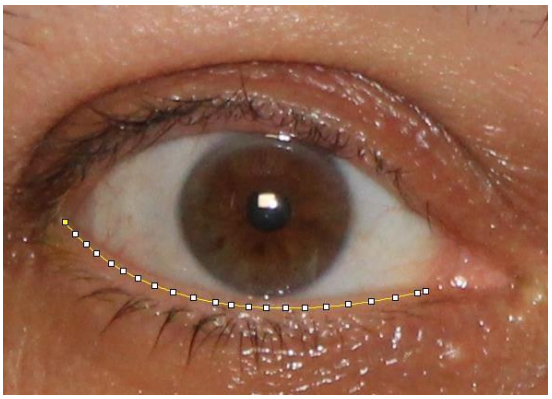
Görsel 8. Kapak refle mesafesi-1 ölçümü (*Üst kapak kenarı sınırı ile pupil ışık reflesi arasından geçen çizgi ile yapılan ölçüm.)*



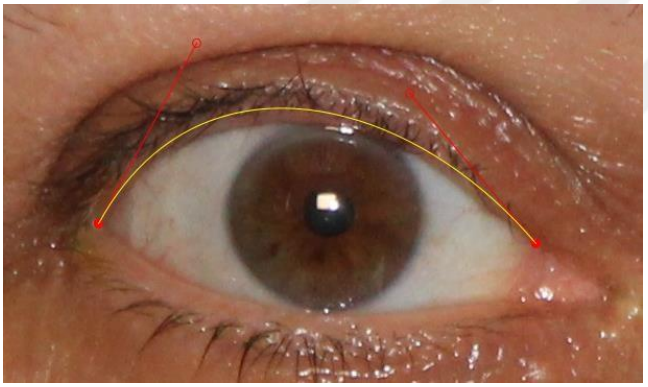
Görsel 9. Oküler yüzey alanı ölçümü (*Üst ve alt kapak kenarları sınırları arasında görünen korneal ve skleral yüzeylerin noktalar ile çevrelenmesiyle yapılan ölçüm.)*



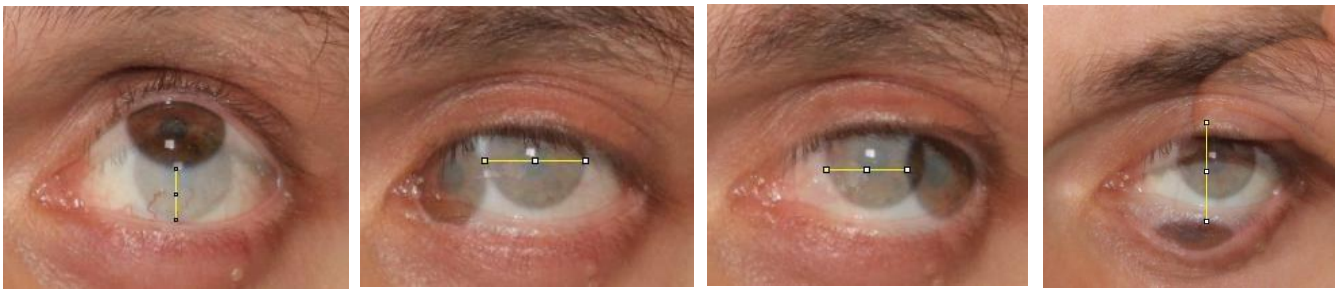
Görsel 10. Üst (solda) ve alt (sağda) kapak uzunluğu ölçümü (*Üst ve alt kapakta medial sınır punktum ve plika; lateral sınır lateral kantus tarafından oluşturulan, bu iki sınır arasında gri line üzerinden Bezier eğrisi çizilerek yapılan ölçüm.)*

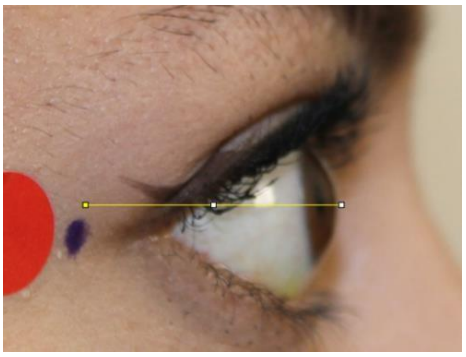
Görsel 11. *Bezier* Curve Eğrisi çizimi (*Eğriyi oluşturacak başlangıç ve bitiş noktaları belirlendikten sonra, göz kapağının gri line hattı üzerinden geçerek anatomik yapısına uygun eğrisel bir çizgi oluşturuldu.)*

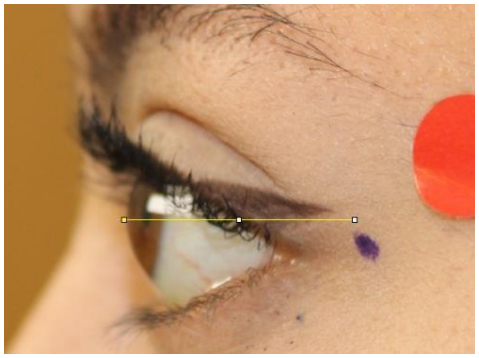


Görsel 13. Göz hareketlerinin ölçümü; sırası ile yukarı, sağ, sol ve aşağı yön. (*Primer bakış ve hareket pozisyonundaki görüntüler üst üste bindirilerek, korneal limbusun hareket mesafesi Lim metoduna* (98) *göre ölçüldü*.)



Görsel 14. Proptozis ölçümü (*Lateral orbital rim ile kornea tepe noktası arasında çizilen düz çizgi ile ölçüldü.)*





Görsel 15. İmage J yazılımı ile yapılan ölçüm sonuçlarının tablo örneği *(''Area'' çizgiler arasında kalan alanı, ''Min ve Max'' çizgilerin başlangıç ve son noktasının koordinatlarını, ''Angle'' çekilen çizginin yatay düzlem ile yaptığı açıyı, ''Length'' ise çizginin mm cinsinden uzunluğunu vermektedir.)*

File Edit Font Results

	Area	Mean	Min	Max	Angle	Length
1	0.318	95.877	41.333	254.333	-90	5.108
2	0.625	221.691	125.667	255.000	-90	10.092
3	0.632	52.297	21.000	154.667	-90	10.215
4	0.681	70.282	21.528	249.496	-90.318	11.043
5	0.632	65.398	21.661	254.202	-90.000	10.215
6	0.309	94.683	38.333	245.667	-90.000	4.969
7	0.282	88.831	32.667	254.667	-90.000	4.540
8	201.212	98.917	20.000	255.000	0.000	0.000

Göz hareketlerinin ölçümü, fotoğraf görüntüsü üzerinden Lim ve ark. tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak hesaplandı. Buna göre, hastanın farklı bakış pozisyonlarına ait %50 saydamlık oranında düzenlenen fotoğrafları, primer bakış pozisyonundaki görüntü üzerine, anatomik bölgelerin üst üste hizalanmasına dikkat edilerek sırayla yerleştirildi. Üst üste bindirilmiş bu fotoğraflarda, limbuslar arasındaki mesafe, mm cinsinden limbus testi kullanılarak ölçüldü. Ölçülen bu mesafeye göre gözün dört kardinal yöndeki hareket açısı, Lim ve ark.'ın tanımladığı yönteme uygun olarak aşağıdaki formül ile hesaplanıp kaydedildi:

$\alpha = \arcsin (D / r)$

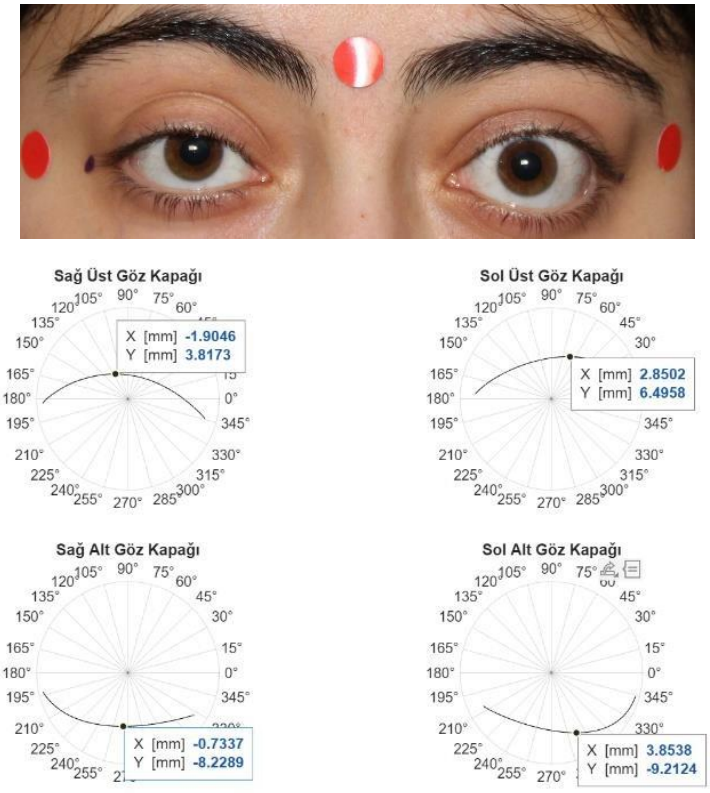
Burada **α**, gözün hareket açısını (derece cinsinden), **D,** primer pozisyon ve ilgili versiyon pozisyonu arasındaki limbus-limbus mesafesini (mm cinsinden), **r** göz küresinin dış yarıçapını (mm cinsinden; aksiyel uzunluğa göre belirlenmiştir) temsil etmektedir.

İmageJ yazılımında Bezier eğrileri kullanılarak yapılan göz kapağı çizimlerine ait x ve y eksen koordinatları, MATLAB yazılımına aktarıldı. Hastalara ait veri koordinatlarının, ortak x ekseninde hizalanabilmesi için MATLAB polyfit fonksiyonu kullanılarak polinom oluşturuldu. Tüm verilerde pupil merkezi koordinati (0.0) noktasına taşındı.

Polinomlar kullanılarak belirli hasta gruplarına ait ortalama kontür eğrileri elde edildi ve gruplar arası karşılaştırılmaların yapılabilmesi için aynı grafik üzerinde tanımlandı. Ayrıca, bu polinomlar kullanılarak tüm hastaların göz kapağı kontürü tepe noktaları ile bu noktaların pupil merkezine x ekseni üzerindeki uzaklıkları grafikte ayrı ayrı gösterildi.

Buna göre, kapak tepe noktasının pupil merkezine göre x eksenindeki uzaklığı lateral sapma, y eksenindeki uzaklığı ise dikey sapma olarak tanımlandı ve Görsel.16'da belirtildiği şekilde kaydedildi.

Görsel 16. Çalışmamızdan bir hastanın üst ve alt göz kapağı Bezier eğrileri koordinatları ile ilişkili dikey (Y) ve temporal (X) sapma değerlerinin MATLAB yazılımı ile grafiksel gösterimi



Tanımlanan dikey sapma, kapak kontür eğriliğinin en fazla olduğu *(contour peak)* noktanın pupil merkezine x eksenine göre olan dikey uzaklığı temsil ettiğinden, retraksiyon miktarı olarak kabul edildi **(Görsel 16).** Temporal sapma ise, kapak kontür eğriliğinin en fazla olduğu *(contour peak)* noktanın pupil merkezine göre x ekseninde horizontal gösterdiği sapmayı ifade etmektedir. Bu nokta, 0 koordinatından sağa (medial) kaydığında pozitif (+), sola (lateral) kaydığında ise negatif (–) değer olarak kaydedildi ve bu elde edilen değer *''lateral flare''* bulgusu ile ilişkilendirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1.-3.çeyrek) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı İndependent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İkiden fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İkiden fazla grupta sayısal verilerin normal dağılmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik ve sayısal veriler arasındaki ilişki Point Biserial Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: r =0,05-0,30 ise düşük veya önemsiz korelasyon, r=0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r=0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r=0,60-0,70 ise İyi derecede korelasyon, r=0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r= 0,75-1,00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

KRM1, KRM2, KA ve Hertel değeri ile İmageJ ölçümleri arasındaki doğrusal ilişkiyi belirlemek için öncelikle Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılık düzeyi (p) hesaplanmıştır.

İki ölçüm yöntemi arasındaki sistematik farkları ve uyum düzeyini değerlendirmek için Bland-Altman analizi yapılmıştır. Ortalama fark (bias) ve ±1.96 standart sapma aralıkları belirlenmiştir. Ortalama farkın sıfırdan anlamlı düzeyde farklı olup olmadığını belirlemek amacıyla tek örneklem t-testi uygulanmıştır.

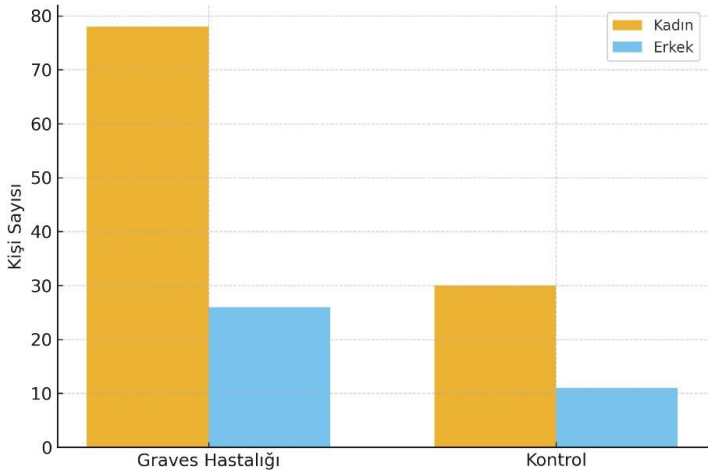
Hertel değeri ile İmageJ ölçüm arasındaki farkları ile ölçüm ortalamaları arasındaki ilişkiyi incelemek için basit doğrusal regresyon analizi yapıldı. Regresyon katsayısı (B) ve anlamlılık düzeyi değerlendirilmiştir. İmageJ tekniğinin proptozis varlığını ayırt etme gücü, duyarlılık ve özgüllüğü eğri altında kalan alan (AUC) değeri hesaplanarak değerlendirildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 104'ü hasta, 41'i kontrol olmak üzere toplam 145 kişi; 205'i hastaya ait, 82'si kontrol grubuna ait toplam 287 göz dahil edildi. GH tanısı almış olan hastalarda yaş ortalaması 41,17±11,71, sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde 35,04±9,65 olduğu ve kontrol grubu yaş ortalamasının hasta gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu izlendi **(p=0,002).** GH olgularının cinsiyet dağılımının %75'i kadın, %25'i erkek olduğu izlendi **(Grafik 1).**

Grafik 1. Graves hastalığı ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı.



GH tanılı hastaların orbitopati varlığı, aktif şikayet durumu, ek hastalıkları, tedavileri ve aile öykülerinin dağılımı **Tablo 5'de** sunuldu. GH'ın %54,1'inde (n=111) orbitopati bulguları saptanmakla birlikte hormonel durumları %26,0'sında (n=27) hipertiroidi, %52,9'unda (n=55) ötiroidi olarak izlendi. Orbitopati saptanan hastaların hastalık şiddeti sınıflamasında %76,9'un (n=80) hafif evrede, %23'ün orta-şiddetli evrede (n=24), %0.9'un görmeyi tehtit eden evrede (n=1) olduğu izlendi. Orbitopati saptanan hastaların, klinik aktivitesi %93,3'ünde (n=97) inaktif evrede ve %6.7'si (n=7) aktif evrede olduğu tespit edildi. KAS skoru 3 ve üzeri izlenen aktif evredeki 7 hastaya EUGOGO tarafından önerilen 12 haftalık IV steroid tedavi protokolü (ilk 6 hafta haftada 1 500 mg, sonraki 6 haftada 250 mg) uygulandığı izlendi.

Tablo 5. Graves hastalarında klinik ve anamnez bulgularının dağılımı

	n (%)
Orbitopati (n=205)	
Yok	94 (45,9)
Var	111 (54,1)
Aktif şikayet (n=104)	
Yok	43 (41,3)
Var	61 (58,7)
Ek hastalık (n=104)*	
Hipertansiyon	13 (12,5)
Diyabet	5 (4,8)
Astım	8 (7,7)
Koroner Arter Hastalığı	3 (2,9)
Ürtiker	2 (1.9)
Polio sekeli	1 (1,0)
Migren	1 (1,0)
Osteoporoz	1 (1,0)
Kemik tümörü	1 (1,0)
Hiperkolesterolemi	2 (2,0)
Ekzema	1 (1,0)
KOAH	1 (1,0)
Sigara (n=104)	
Yok	45 (43,2)
Var	59 (57,1)
Tedavi (n=104)	

Yok	9 (8,7)
Metimazol	78 (75,0)
Propiltiourasil	4 (3,8)
Levotiroksin sodyum	13 (12,5)
Tiroidektomi cerrahi öyküsü	
Yok	92 (88,5)
Var	12 (11,5)
Radyoaktif İyot Tedavisi öyküsü	
Yok	99 (95,2)
Var	5 (4,8)
Klinik evre (n=104)	
Hafif	80 (76,9)
Orta-şiddetli	24 (23)
Görmeyi tehtid eden	1 (0.9)
Aktif/sessiz (n=104)	
Sessiz	97 (93,3)
Aktif	7 (6,7)
Aile öyküsü (n=60)	
Yok	22 (36,7)
Var	38 (63,3)

*: Hastalarda birden fazla ek hastalık mevcut.

Katılımcıların orbitopati varlığına göre demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde, orbitopati olmayan grubun %81,9'unu kadınlar, %18,1'ini erkekler; orbitopati bulunan grubun ise %68,8'ini kadınlar, %31,2'sini erkeklerin oluşturduğu izlendi. Cinsiyet dağılımı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı olup, erkeklerde orbitopati görülme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı **(p=0.023).** Hormonel durum incelendiğinde, orbitopati olmayan grupta katılımcıların %24,5'i hipertiroidi, %51,1'i ötiroid ve %24,5'i subklinik hipertiroidi durumundayken; orbitopati grubunda bu oranlar sırasıyla %27,5, %55,0 ve %17,4'tür. Buna göre hormonel durum ile orbitopati varlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.463).

Nicel değişkenler değerlendirildiğinde, yaş ortalaması orbitopati olmayan grupta 38,17±11,18 yıl, orbitopati bulunan grupta 43,66±11,42 yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır **(p=0.001).** Tanı süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p=0.743).

Orbitopati saptanan hastaların %59,5'inin, orbitopati saptanmayan hasta grubunun %54,3'ünün sigara içicisi olduğu saptanmıştır. Sigara paket-yıl ortalaması, orbitopati bulunan hastalarda (8,99±12,18), orbitopati bulunmayanlara (5,64±9,88) göre anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir **(p=0.031).**

GH ilişkili biyokimyasal değişkenlerden TSI, TSHRB ve tiroglobulin düzeyleri orbitopati bulunan grupta anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur **(p=0.001) (p<0.001) (p=0.011).** Buna karşın anti-TG, anti-TPO, kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır **(p>0.05).** Ancak trigliserit düzeyi orbitopati bulunan grupta daha yüksek olup anlamlılığa yakın bir eğilim göstermektedir (p=0.051) **(Tablo 6).**

Tablo 6. Orbitopati Varlığına Göre Katılımcıların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri Dağılımı

		Orbitopati Yok		**Orbitopati Var**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	Kadın	77	%81.9	75	%68.8	X^2=4.610 **p=0.023**
	Erkek	17	%18.1	34	%31.2	
Hormonel Durum	Hipertiroidi	23	%24.5	30	%27.5	X^2=1.539 p=0.463
	Ötiroid	48	%51.1	60	%55.0	
	Subklinik Hipertiroidi	23	%24.5	19	%17.4	
		Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**t/p**
Yaş		38.170	11.177	43.660	11.421	-3.449/**0.001**
Tanı Süresi		3.990	5.250	4.250	5.879	-0.328/0.743
Sigara Paket/Yıl		5.638	9.883	8.995	12.181	-2.134/**0.031**
Tsi		6.791	7.435	10.660	9.275	-3.244/**0.001**
Tshrb		7.875	8.200	13.271	11.600	-3.717/**0.000**

Tiroglobulin	39.600	55.068	92.649	156.112	-2.458/**0.011**
Anti Tg	117.875	346.627	87.542	311.099	0.566/0.572
Anti Tpo	300.599	387.549	208.323	343.254	1.620/0.107
Kolesterol	193.200	37.454	204.080	52.123	-1.503/0.129
Trigliserit	95.420	50.247	109.520	40.503	-1.963/0.051

Ki-Kare Analizi; Bağımsız Gruplar T-Testi,

GO şiddeti evrelerinin dağılımı incelendiğinde, kadın katılımcıların hafif evrede %67,2'si, orta-şiddetli evrede ise %70,6'sı yer alırken; erkek katılımcıların hafif evrede %32,8'i, orta-şiddetli evrede %29,4'ü yer almıştır. Cinsiyet dağılımı açısından klinik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.434).

Hormonel durum açısından, hafif evredeki hastaların %29,3'ü hipertiroidi, %48,3'ü ötiroid ve %22,4'ü subklinik hipertiroidi grubunda yer alırken; orta-şiddetli evrede bu oranlar sırasıyla %25,5, %62,7 ve %11,8 olarak saptanmıştır. Buna göre, hormonel dağılım evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0.230).

Nicel değişkenler incelendiğinde, yaş ortalaması hafif evrede 40,12±10,78 yıl, orta-şiddetli evrede 47,69±10,87 yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır **(p<0.001).** Sigara paket-yıl ortalaması, hafif evrede 8,11±11,69 iken orta-şiddetli evrede 10,00±12,76'dır ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.422). Benzer şekilde, TSI, TSHRB, tiroglobulin, anti-TG, kolesterol ve trigliserit düzeyleri evrelere göre farklılık göstermemiştir (p>0.05). Ancak anti-TPO düzeyi, hafif evrede 263,59±390,05 iken orta-şiddetli evrede 142,53±267,44 olup, bu fark anlamlılığa yakın bir eğilim göstermiştir (p=0.082) **(Tablo 7)**.

Orbitopati bulunan hasta verilerinde yapılan korelasyon analizinde, TSİ ve TSHRB değerleriyle KAS skorları arasında pozitif yönde; TSH değerleriyle ise negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düşük-orta derecede korelasyon tespit edilmiştir (r=0,396, r=-0,315, p<0,001**, p=0,001**).

Tablo 7. Hastaların EUGOGO Hastalık Şiddeti evrelemesine göre klinik ve biyokimyasal özellikleri dağılımı

		Hafif		**Orta-Şiddetli ve Görmeyi Tehtit eden**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	Kadın	39	%67.2	36	%70.6	X^2=0.142 p=0.434
	Erkek	19	%32.8	15	%29.4	
Hormonel Durum	Hipertiroidi	17	%29.3	13	%25.5	X^2=2.942 p=0.230
	Ötiroid	28	%48.3	32	%62.7	
	Subklinik Hipertiroidi	13	%22.4	6	%11.8	
		Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**	**t/p**
Yaş		40.120	10.780	47.690	10.871	-3.642/**0.000**
Tanı Süresi		4.120	5.423	4.390	6.410	-0.240/0.811
Sigara Paket Yıl		8.112	11.693	10.000	12.755	-0.806/0.422
Tsi		9.674	8.949	11.780	9.598	-1.185/0.239
Tshrb		11.876	11.309	14.922	11.839	-1.359/0.177
Tiroglobulin		80.019	160.966	104.197	152.961	-0.630/0.531
Anti Tg		87.941	214.215	87.058	401.618	0.013/0.990
Anti Tpo		263.586	390.052	142.533	267.444	1.702/0.082
Kolesterol		195.670	59.841	212.500	42.116	-1.491/0.140
Trigliserit		113.880	46.754	105.170	33.107	0.986/0.327

Ki-Kare Analizi; Bağımsız Gruplar T-Testi (Tsi: Tiroid Stimülan Hormon, Tshrb: TSH reseptör bloke edici antikor, Anti Tg: Anti tiroglobulin, Anti Tpo: Anti tiroperoksidaz antikoru)

Orbitopati saptanan hastalarda en sık görülen muayene bulgularının kapak retraksiyonu (%37,1) ve proptozis (%34,1) olduğu görülmektedir. Kapak ödemi (%31,7) ve göz hareketlerinde kısıtlılık (%20,0) da sık karşılaşılan diğer bulgulardır. Daha nadir olarak oküler hipertansiyon (%11,1), diplopi (%8,3), konjonktival hiperemi (%7,8) ve lid lag (%7,3) izlenmiştir **(Tablo 8).**

Tablo 8. Orbitopati kliniği saptanan gözlerin muayene bulgularının dağılımı

n=112	**n (%)**
Retraksiyon	**76 (37,1)**
Proptozis	**70 (34,1)**
Kapak ödemi	65 (31,7)
Göz hareketlerinde kısıtlılık	41 (20,00)
Oküler Hipertansiyon	23 (11.1)
Göz hareketleri ile ağrı	17 (8,3)
Diplopi	17 (8,3)
Konjonktivada hiperemi	16 (7,8)
Lid Lag	15 (7,3)
Kemozis	13 (6,3)
Spontan orbital ağrı	10 (4,8)
Göz kapağında kızarıklık	9 (4,4)
Karünkül ödemi	7 (3,4)

Orbitopati olan hastalarda GİB, Hertel, KRM1, KRM2 ve KA değerleri orbitopati olmayan ve sağlıklı kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı **(p<0,001) (Tablo 9).**

Tablo 9. Orbitopati varlığına göre katılımcıların ölçülen klinik parametrelerin dağılımı

	Orbitopati var (n=111) Ortalama±SS	**Orbitopati yok (n=94) Ortalama±SS**	**Kontrol (n=82) Ortalama±SS**	**p**
ORF	-0,11±1,04	-0,03±1,11	-0,30±0,75	0,473
EİDGK	0,98±0,05*	0,99±0,02*	0,99±0,01	**0,033**
GİB	18,55±3,52*	16,45±3,57	16,12±2,60	**<0,001**

AL	23,42±0,75	23,48±0,88	23,56±0,65	0,298
Hertel	21,44±3,00*	17,23±2,25	16,75±1,62	**<0,001**
KRM1	4,74±1,27*	4,18±0,70*	4,35±0,64	**<0,001**
KRM2	6,08±1,42*	5,41±0,84	5,18±0,61	**<0,001**
KA	10,84±1,54*	9,59±1,01	9,53±0,73	**<0,001**

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir. (ORF: oto-refraktometri, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, AL: aksiyel uzunluk)

Çalışmaya dahil edilen orbitopatisi olan hastaların İM-KRM1, İM-KRM2, İM-KA, İM-SS SUP, İM-SS İNF, İM-SS toplam, İM-OYA, İM-ÜK-UZ, İM-AK-UZ, İM-proptozis, ÜK dikey sapma, ÜK temporal sapma ve AK dikey sapma değerleri orbitopatisi olmayan ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**tüm gruplar için p<0,001**). Göz hareketleri açısından değerlendirildiğinde, orbitopati bulunan gözlerde İM-elevasyon hareket açısı değerleri, orbitopatisi olmayan ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,003) **(Tablo 10).**

Tablo 10. Orbitopati varlığına göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

	Orbitopati yok (n=94) Ortalama±SS	**Orbitopati var (n=111) Ortalama±SS**	**Kontrol (n=82) Ortalama±SS**	**p**
İM-KRM-1	3,72±0,67	**4,47±1,10***	3,63±0,62	**<0,001**
İM-KRM-2	6,69±0,87	**7,64±1,47***	6,62±0,89	**<0,001**
İM-KA	10,46±1,03	**12,03±1,70***	10,28±0,97	**<0,001**
İM-Superior skleral show	0,00±0,00	**0,16±0,43***	0,00±0,00	**<0,001**
İM-İnferior skleral show	0,57±0,72	**1,51±1,35***	0,62±0,74	**<0,001**
İM-Toplam skleral show	0,58±0,74	**1,68±1,35***	0,62±0,74	**<0,001**
İM-Oküler yüzey alanı	185,59±28,35	**226,76±40,90***	180,04±25,74	**<0,001**
İM-ÜK uzunluk	27,30±1,60	**28,82±1,85***	27,44±1,338	**<0,001**
İM-AK uzunluk	24,59±1,45	**26,36±2,27***	24,59±1,60	**<0,001**
İM-ÜK-AK farkı	2,70±1,06	2,45±1,87	2,85±1,11	**0,156**
İM- Proptozis	18,14±2,35	**21,59±3,22***	17,37±1,57	**<0,001**
İM- Elevasyon	17,13±6,17	**14,76±7,58***	18,02±5,27	**0,003**

İM- Addüksiyon	33,37±4,96	**32,53±6,50**	37,08±3,03*	**<0,001**
İM- Abdüksiyon	37,17±4,87	**36,50±6,45**	40,01±3,01*	**<0,001**
İM- Depresyon	44,60±4,22*	46,75±7,88*	42,20±2,94*	**<0,001**
ÜK dikey sapma	4,21±0,73	**5,60±4,51***	4,07±0,74	**<0,001**
ÜK temporal sapma	1,83±0,84	**2,63±1,04***	1,72±0,76	**<0,001**
AK dikey sapma	7,24±0,87	**8,07±1,45***	7,11±0,91	**<0,001**
AK temporal sapma	1,55±0,99	1,79±1,07	1,59±0,98	0,150

*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. (İM-KRM1: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 1, İM-KRM2: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 2, İM-KA: İmageJ ile elde edilen kapak aralığı)

Orbitopati saptanan ve hastalık şiddet evrelemesi orta-şiddetli ve görmeyi tehtit eden grupta İM-MRD1, İM-KA, İM-SS sup, İM-SS, İM-proptozis, ÜK dikey sapma, ÜK lateral sapma değerleri hafif evredeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı **(p=0,034, p=0,022, p<0,001, p=0,040, p=0,002, p=0,004, p=0,006).** Bununla birlikte elevasyon, addüksiyon ve abdüksiyon hareket dereceleri, hafif evre hasta grubunda orta-şiddetli evre hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir **(p<0,001) (Tablo 11).**

Tablo 11. Orbitopati saptanan hastaların EUGOGO Hastalık Şiddeti evrelemesine göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif Evre (n=61) Ortalama±SS	**Orta-şiddetli ve Görmeyi tehtit eden (n=50) Ortalama±SS**	**p**
İM-KRM1	4,27±0,99	4,72±1,19	**0,034**
İM-KRM2	7,59±1,33	7,70±1,64	0,713
İM-KA	11,74±1,58	12,37±1,78	**0,022**
İM-SS SUP	0,07±0,36	0,27±0,48	**<0,001**
İM-SS İNF	1,44±1,12	1,60±1,59	0,990
İM-SS-TOPLAM	1,52±1,13	1,87±1,57	0,189
İM-OYA	221,12±39,88	233,65±41,46	0,076
İM-ÜK UZ	28,54±1,83	29,17±1,85	0,090
İM-AK UZ	26,06±2,36	26,73±2,12	0,119
İM-Proptozis	20,69±3,05	22,68±3,10	**0,002**
Elevasyon	17,47±6,98	11,45±7,01	**<0,001**
Addüksiyon	34,98±4,91	29,54±6,99	**<0,001**
Abdüksiyon	38,46±5,91	34,12±6,34	**<0,001**

Depresyon	47,01±6,51	46,43±9,35	0,710
ÜK Dikey Sapma	4,92±1,12	6,43±6,55	**0,004**
ÜK Temporal Sapma	2,39±1,06	6,43±6,55	**0,006**
AK Dikey Sapma	8,03±1,19	8,13±1,73	0,746
AK Temporal Sapma	1,75±1,02	1,84±1,14	0,722

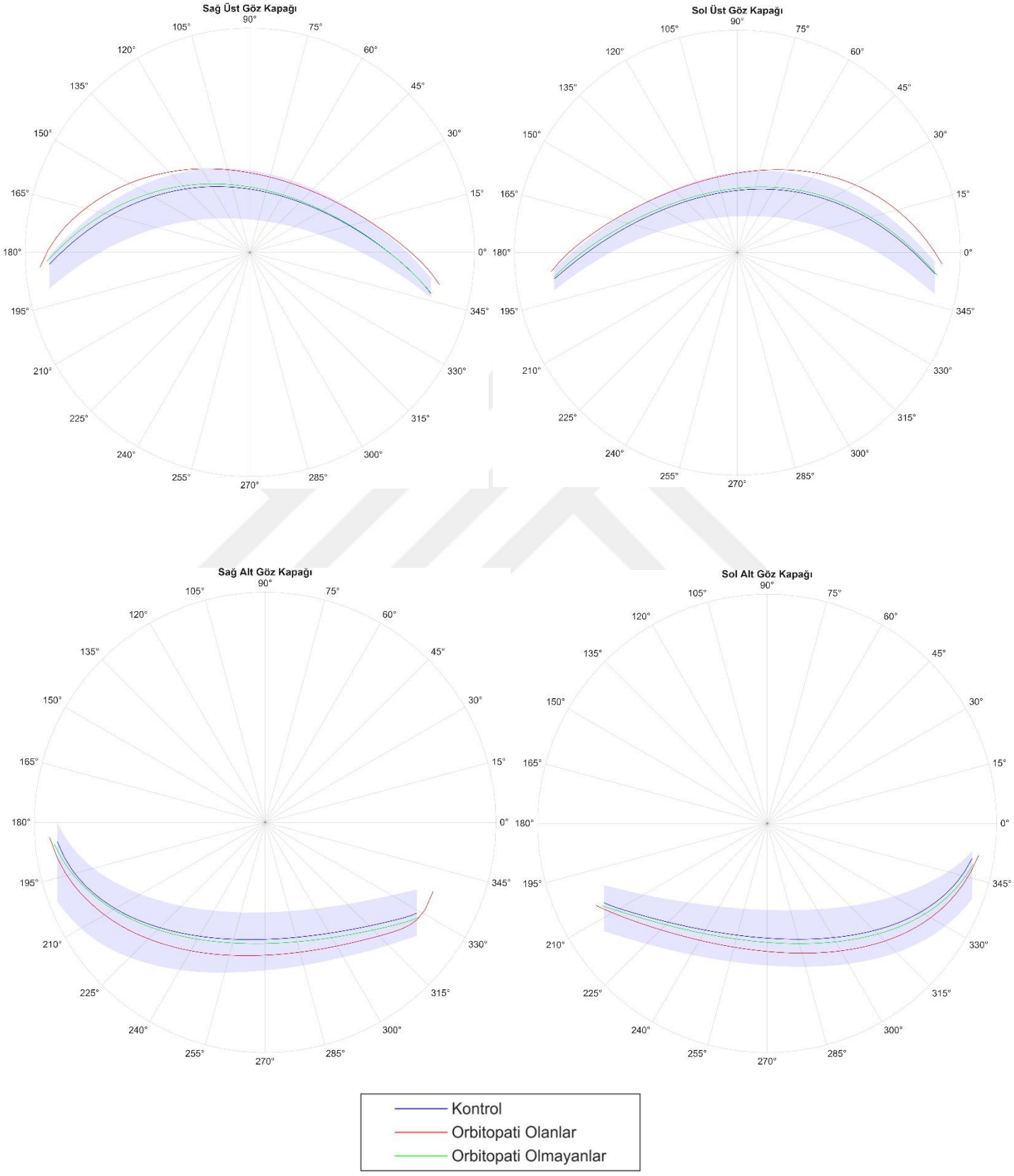
Çalışmaya dahil edilen tüm gözlerin Hertel değeri ile İmageJ ölçümlerinde incelenen tüm parametreler arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon saptandı **(p<0,001) (Tablo 12)**.

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen gözlerin Hertel değeri ile İmageJ ile elde edilen kapak metrik parametreleri arasındaki ilişki

		r	**p**
Hertel	İM-KRM1	**0,226**	**<0,001**
	İM-KRM2	**0,503**	**<0,001**
	İM-KA	**0,541**	**<0,001**
	İM-Superior skleral show	**0,210**	**<0,001**
	İM-İnferior skleral show	**0,508**	**<0,001**
	İM-Toplam skleral show	**0,533**	**<0,001**
	İM-Oküler yüzey alanı	**0,585**	**<0,001**
	İM-Üst kapak uzunluğu	**0,441**	**<0,001**
	İM-Alt kapak uzunluğu	**0,589**	**<0,001**
	İM-Proptozis	**0,826**	**<0,001**

(İM-KRM1: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 1, İM-KRM2: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 2, İM-KA: İmageJ ile elde edilen kapak aralığı)

Grafik 2. Göz kapağı kurvatürünün *Bezier* eğrileri ile orbitopati durumuna göre karşılaştırılması



Çalışmaya dahil edilen gözlerin KRM1 ile İM-KRM1 ve KRM2 ile İM-KRM2 değerleri arasında orta derecede, KA ile İM-KA değerleri arasında iyi derecede, Hertel ile İM-proptozis değerleri arasında mükemmel derecede, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon varlığı saptandı **(p<0,001) (Tablo 13).**

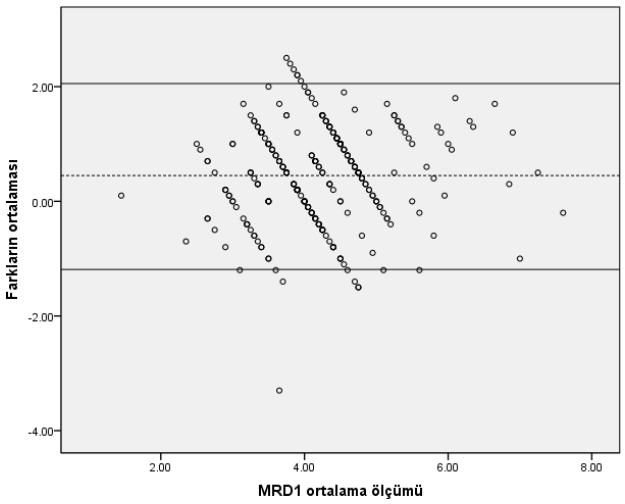
Tablo 13. KRM1, KRM2, KA ve proptozis değerlerinin klinik ölçümler ile dijital ölçümler arasındaki ilişkisi

		r	p
KRM1	İM-KRM1	**0,545**	**<0,001**
KRM2	İM-KRM2	**0,498**	**<0,001**
KA	İM-KA	**0,677**	**<0,001**
Hertel değeri	İM-proptozis	**0,826**	**<0,001**

(İM-KRM1: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 1, İM-KRM2: İmageJ ile elde edilen kapak refle mesafesi 2, İM-KA: İmageJ ile elde edilen kapak aralığı)

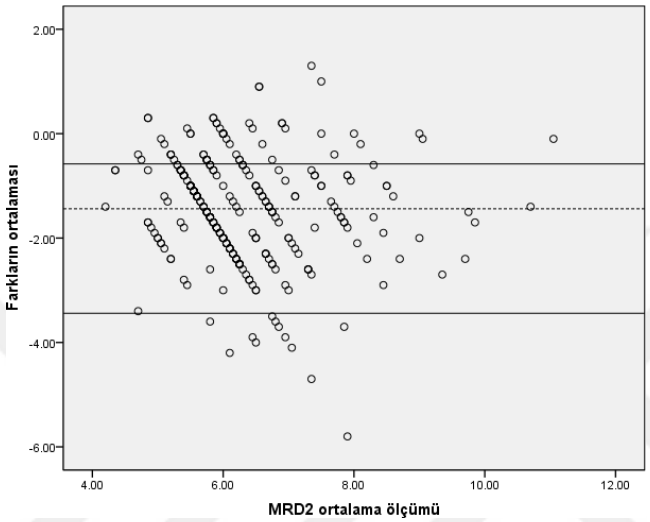
Çalışmaya dahil edilen gözlerde, iki farklı ölçüm tekniğiyle elde edilen KRM1, KRM2, KA ve proptozis değerleri arasındaki uyum, Bland–Altman analizi ile değerlendirilmiştir. İki yöntemle elde edilen KRM1 ölçümleri arasında ortalama fark (bias) 0,45±0,83 mm olarak bulunmuş, %95 güven aralığı -1,18 ile 2,08 mm arasında hesaplanmıştır. KRM1 ölçümünde, iki yöntem arasında oransal yanlılık saptanmamış olup, ölçümlerin istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir **(p<0,05) (Grafik 3).**

Grafik 3. KRM1 ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi



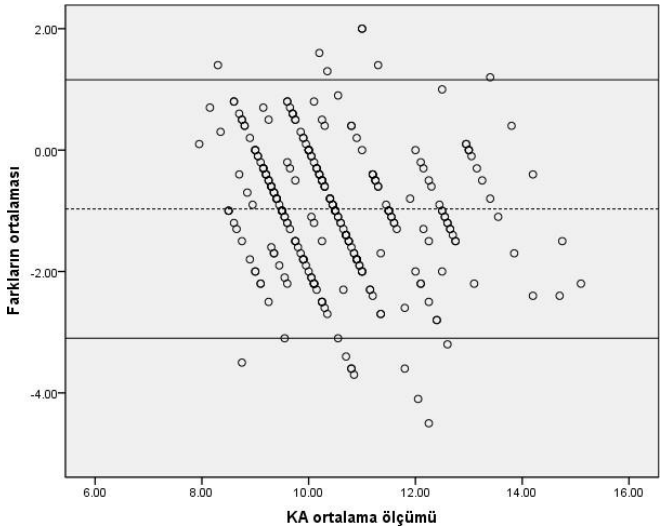
Buna karşın, KRM2 ölçümleri arasında ortalama fark -1,43±1,03 mm olup, %95 güven aralığı -3,44 ile 0,58 mm arasında bulunmuştur. Analiz sonucunda oransal yanlılık tespit edildiğinden, iki yöntemin birbiriyle tam uyum göstermediği belirlenmiştir (p=0,025). **(Grafik 4).**

Grafik 4. KRM2 ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi



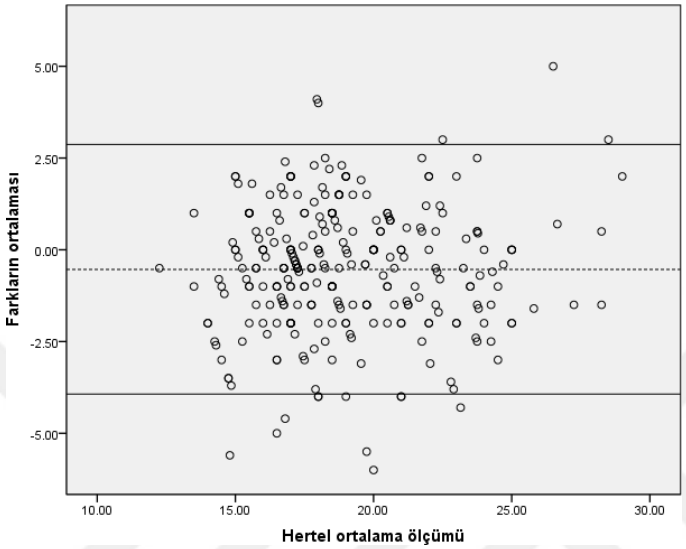
İki farklı ölçüm tekniği ile elde edilen KA ölçümleri arasında ortalama fark **-0,97±1,08 mm**, %95 güven aralığı **-3,09 ile 1,15 mm** olarak saptanmıştır. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı oransal yanlılık izlendiğinden iki yöntemin birbiriyle uyumlu ölçümler yapmadığı saptandı **(p>0,001)(Grafik 5).**

Grafik 5. KA ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi



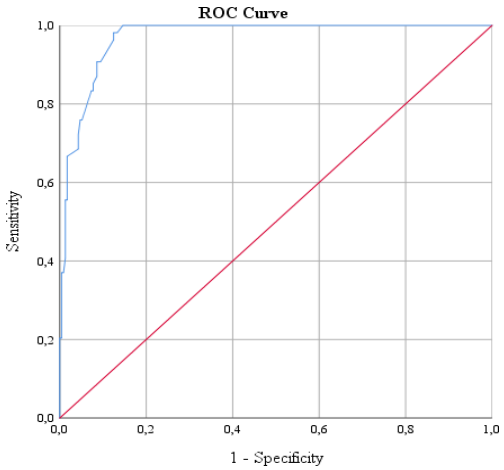
Proptozis ölçümleri açısından ise ortalama fark -0,53±1,73 mm, %95 güven aralığı -3,93 ile 2,87 mm olarak bulunmuştur. Analiz sonucunda oransal yanlılık saptanmadığından, iki yöntemin birbiriyle uyumlu ölçümler yaptığı belirlenmiştir (p<0,05) **(Grafik 6).**

Grafik 6. Proptozis ölçümlerinin klinik ve dijital ölçüm (İmageJ) arasındaki uyumluluğunun Bland–Altman analizi



Kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi amacıyla yapılan ROC analizi sonuçları **Grafik 7**'de sunulmuştur. İmageJ ile yapılan ölçümler için kesme puanı 21,15 olarak belirlenmiştir. Analiz sonucunda, yöntemin duyarlılığı 0,90 ve özgüllüğü 0,91 olarak bulunmuştur **(Tablo 14).** Ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değeri 0,97 olup, bu sonuç istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlıdır **(p<0,001).**

Grafik 7. Klinik ve dijital (İmageJ) proptozis ölçümleri arasındaki uyumluluğun ROC eğrisi ile değerlendirilmesi



Tablo 14. Klinik ve dijital proptozis ölçümleri arasındaki uyumluluğun ROC analizi sonuçları

Ölçüm	AUC (95%)	Kesme değeri	p	Duyarlılık (%)	Spesifite (%)
İmage J	0,970(0,953-0,986)	21,15	**<0,001**	90,7	91,00

Orbitopati saptanan gözlerde, retraksiyon ve proptozis varlığına göre İmageJ ile değerlendirilen kapak parametreleri incelendiğinde, izole retraksiyon grubunda İM-KRM2, İM-AK-UZ, İM-proptozis ve AK pupil dikey sapma değerleri proptozis bulunan gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur **(p<0,001).** Superior skleral show miktarı, izole retraksiyon grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0.003). Buna karşılık, inferior ve toplam skleral show miktarları izole proptozis grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur **(p=0.016).** Retraksiyon ve proptozisin birlikte izlendiği hasta grubunda ölçülen İM-OYA ve üst kapak pupil temporal sapma değerleri, izole retraksiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (**p=0,026, p=0,022, p=0,014**).

Proptozis saptanan gözlerde Hertel ölçüm değerleri ile üst ve alt göz kapağı kurvatür analizine ait pupil sapma değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, Hertel değeri ile **alt kapak dikey** sapma değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0.517, **p<0.001).** Bununla birlikte, Hertel değeri ile alt kapak temporal sapma, üst kapağa ait dikey ve temporal sapma değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (r=0.103, p=0,397) **(Tablo 15).**

Retraksiyon saptanan ve saptanmayan gözler tiroit hormon durumları açısından karşılaştırıldığında, dağılımın her iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, retraksiyonu olan gözlerde TSİ düzeyleri, retraksiyonu olmayan gözlere göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (p=0,048). Ayrıca, retraksiyon grubunun tiroit hormon durumlarına göre kapak kurvatür parametreleri karşılaştırıldığında, pupil sapma değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlenmiştir **(p>0,05).**

Tablo 15. Orbitopati saptanan gözlerde retraksiyon ve proptozis muayene bulgularına göre göz kapağı parametrelerinin karşılaştırılması

	Retraksiyon+proptozis+ (n=47) ***Ortalama±SS***	**Retraksiyon+proptozis- (n=23)** ***Ortalama±SS***	**Retraksiyon-prop-tozis+ (n=23)** ***Ortalama±SS***	**p**
İM-KRM1	4,66±1,23*	**5,26±0,75***	4,06±0,66*	**0,001**
İM-KRM2	7,92±1,52	6,86±0,84*	8,40±1,34	**0,001**
İM-KA	12,56±1,63	11,99±1,03	12,50±1,57	0,315
İM-SS SUP	0,18±0,46	**0,39±0,60***	0,02±0,09*	**0,003**
İM-SS İNF	1,79±1,50	0,74±0,69*	2,23±1,34*	**0,001**
İM-SS-TOPLAM	1,98±1,48	1,13±0,83*	2,26±1,41*	**0,016**
İM-OYA	241,48±38,01*	217,97±27,39*	240,91±35,85	**0,026**
İM-ÜK-UZ	29,52±1,58	28,83±1,36	29,01±1,59	0,156
İM-AK-UZ	27,37±1,68	25,01±1,39*	27,54±2,04	**<0,001**
İM-ÜK-AK farkı	2,15±2,21	3,81±1,03*	1,47±1,52	**<0,001**
İM-Proptozis	23,49±2,48	18,46±1,47*	23,09±2,24	**<0,001**
ÜK Dikey Sapma	6,39±6,77	5,98±0,85	4,78±0,85*	**0,001**
ÜK Temporal Sapma	3,04±1,04*	2,33±0,80*	2,68±0,88	**0,014**
AK Dikey Sapma	8,44±1,52	7,08±0,84*	8,97±1,23	**<0,001**
AK Temporal Sapma	2,04±1,13	1,47±0,96	1,90±1,08	0,136

*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Orbitopati olan hastalarda elevasyon ve addüksiyon göz hareketi dereceleri ile KAS skoru arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-orta derecede korelasyon saptandı (r=-0,301, p=0,001)(r=-0,383, p<0,001)**(Tablo 16).**

Tablo 16. Orbitopati olan hastalarda göz hareket dereceleriyle KAS, TSİ ve TSHRB ilişkisi

		r	**p**
Elevasyon	KAS	**-0,301**	**0,001**
	TSİ	0,077	0,425
	TSHRB	0,022	0,826
Addüksiyon	KAS	**-0,383**	**<0,001**
	TSİ	-0,046	0,635

	TSHRB	0,022	0,826
Abdüksiyon	KAS	-0,273	0,004
	TSİ	-0,092	0,339
	TSHRB	-0,074	0,459
Depresyon	KAS	-0,073	0,445
	TSİ	0,000	0,999
	TSHRB	-0,053	0,596

TARTIŞMA

Graves orbitopatisinde göz kapağı pozisyonu ve kontüründeki değişiklikler hem kozmetik hem de fonksiyonel açıdan önemli sonuçlar doğurmaktadır. Klinik değerlendirme, genellikle KA, KRM1, KRM2 gibi lineer ölçümlere ve gözleme dayalı subjektif değerlendirmelere dayanmaktadır; ancak bu manuel ölçümlerin doğruluk ve tekrarlanabilirliği, klinisyenin deneyimi ve hastanın kooperasyonu gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Bu nedenle, göz kapağı morfolojisinin objektif ve nicel veriler ile değerlendirilmesinin klinik pratiğe fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda Bezier eğrileri, MPLD ve benzeri yaklaşımlar kullanılarak göz kapağı konturunun nicel olarak incelenebildiği gösterilmiş olsa da (11,99–101) mevcut çalışmaların çoğunda proptozis ve retraksiyonun etkileri birlikte ele alınmakta ve klinik bulgularla kapsamlı karşılaştırmalar sınırlı kalmaktadır.

Bu bağlamda çalışmamızda, GH olgularında göz kapağı morfolojisi, oküler motilite dereceleri ve proptozis miktarı dijital görüntü analizi ile nicel olarak değerlendirilmiş; elde edilen parametreler klinik muayene bulguları ile karşılaştırılarak yöntemin uygulanabilirliği araştırılmıştır. Bulgularımıza göre, klinik muayene ile dijital ölçüm yöntemleri arasında özellikle KRM1 ve proptozis ölçümleri açısından yüksek düzeyde uyum saptanmıştır. Ayrıca, dijital yöntemle elde edilen kapak parametrelerinin, orbitopati varlığı ve hastalık şiddeti evrelemesi açısından ayırt edici olduğu görülmüş; özellikle orbitopati saptanmayan GH olgularında dahi Bezier eğri analizi ile subklinik kapak kontür değişikliklerinin ortaya konulabildiği gösterilmiştir. Proptozis ve retraksiyonun kapak morfolojisi üzerindeki etkileri ayrı ayrı incelendiğinde, proptozisin daha çok alt kapakta, retraksiyonun ise üst kapakta belirgin morfolojik değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir. Öte yandan, göz hareketi parametrelerinin klinik aktivite ile ilişkisi incelendiğinde, özellikle elevasyon hareketi derecesi ile KAS skoru arasında

anlamlı negatif bir korelasyon bulunması, dijital ölçüm yöntemlerinin yalnızca kapak morfolojisinin değil, oküler motilitenin de objektif değerlendirilmesinde klinik değere sahip olabileceğini göstermektedir.

Graves orbitopatisi, GH ve otoimmün tiroid hastalıklarının en yaygın ekstratiroidal bulgusudur. GH olgularında yapılan bir meta-analiz prevalans çalışmasında GO saptanma oranı yaklaşık %40 olarak bulunmuştur.(47) Çalışmamızda ise bu oran%54,1 olup, literatürde bildirilen bu değere kıyasla daha yüksek izlenmiştir. Bununla birlikte, GH olgularında yapılan MR görüntüleme çalışmasında, olguların %71'inde bir veya daha fazla ekstraoküler kasta genişleme saptandığı izlenmiştir.(102) Bu bulgu, klinik muayenede orbitopati saptanmayan birçok hastada subklinik düzeyde kas tutulumu olabileceğini ve yalnızca klinik muayenenin orbitopati varlığını belirlemede yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki oranların literatüre göre daha yüksek olmasının, merkezimizin üçüncü basamak bir referans hastanesi olması ve daha kompleks, yönetimi güç olguların kliniğimize yönlendirilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Amerikan Tiroid Derneği ve Avrupa Tiroid Derneği'nin ortak uzlaşı raporunda, GO bulgularının sıklıkla endokrinolog gözetimindeyken ortaya çıkmasından ötürü, endokrinologların da hastalık aktivite ve şiddetinin değerlendirilmesinde birinci basamak düzeyde bilgi ve deneyim sahibi olmalarının önemi vurgulanmıştır.(103) GO olgularının %60-65'inde kendini sınırlayan ve ilerleyici olmayan hafif tutulum izlenmekle birlikte(104), aktif evredeki hastaların erken tanınması ve uygun tedavinin hızlıca başlatılması kritik bir öneme sahiptir.

EUGOGO tarafından GO hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılması önerilen KAS skorlaması, her ne kadar iyi kabul görmüş olsa da nispeten subjektif yorumdan etkilenebilecek muayene bulgularından oluşmaktadır. Skorlamadaki muayene bulgularının değerlendirilmesinde klinisyene bağlı yorum farklılığının azaltılması ve standardizasyonun sağlanması açısından EUGOGO tarafından klinik değerlendirme atlası oluşturulmuştur.(3) Bununla birlikte, hastalık aktivitesi ile ilişkili, KAS skorlaması içindeki muayene bulguları genellikle yumuşak doku tutulumunun gözlemsel olarak değerlendirilmesine dayandığından, klinisyenler arasında farklılıkların izlenmesi kaçınılmaz olabilmektedir. Dolayısıyla, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde objektif ve nicel parametrelere sayalı yöntemlerin araştırılması önem kazanmaktadır.

Bu doğrultuda, Moon ve ark. tarafından KAS skorunu tahmin etmeye yönelik geliştirilen bir yapay zeka tasarımının, hasta yüz fotoğrafları üzerinden otomatik segmentasyon ile muayene bulgularını saptanması hedeflenmiş ve modelin KAS skorunu tahmin etmesindeki duyarlılığı %72,7 olarak bildirilmiştir.(105) Yan ve ark. ise geliştirdikleri derin öğrenme tabanlı modelde, hastaların yüz fotoğraflarına ek olarak slit-lamba görüntüleri de dahil edilerek çok açılı bir inceleme gerçekleştirilmiş ve böylece KAS skorunu yüksek doğruluk ile saptayabilmesinin yanında erken evre inflamatuvar bulgularını da tespit edilebildiği gösterilmiştir.(106) Bu çalışmalar, GO'ya ait muayene bulgularının ve hastalık aktivitesinin yapay zeka destekli yazılımlar aracılığıyla dijital ortamda değerlendirilmesinin, klasik klinik muayenenin yanında tamamlayıcı nitelikte olabileceği; endokrinoloji gibi diğer branşların da hastaların ön taraması ve erken tanısı açısından kullanabileceği alternatif bir araç olarak fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Graves orbitopati izlenen hastalarda göz kapağının pozisyonu, klinik muayenede geleneksel olarak el tipi cetvel ile KA, KRM1, KRM2 gibi ölçümler ve gözleme dayalı subjektif değerlendirmeler ile tanımlanmaktadır. Ancak, cetvel ile yapılan bu manuel ölçümlerin doğruluk ve tutarlılığı, klinisyenin deneyimini ve hastanın muayeneye kooperasyonundan etkilenebilmektedir.(107) Ayrıca, hastaların takip sürecinde farklı klinisyenler tarafından yapılan tekrarlayan muayenelerinde ölçümlerde farklılık izlenebilmesi de söz konusudur. Bu nedenlerle, göz kapağına ilişkin metrik ölçümlerin standardize ve otomatik biçimde elde edilebilmesi, söz konusu farklılıkları ortadan kaldırarak değerlendirmelerde objektiflik ve tekrarlanabilirlik sağlayabilir.

Retraksiyon gibi göz kapağında meydana gelen değişiklikler, çalışmamızda saptadığımız üzere GO'nun en sık bulgularından biridir ve kornea yüzeyinin daha fazla açıkta kalması, buna bağlı görme kaybı riski oluşturması nedeniyle klinik olarak önem taşımaktadır. Göz kapağı parametrelerinin doğru ve güvenilir biçimde ölçülmesi; bu değişikliklerin tanımlanması, GO hastalık şiddetini belirlenmesi ve tedavi planlanmasının yapılabilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Klinik pratikte retraksiyonun saptanması, genellikle normal kapak konturunun subjektif algısına ve medial-lateral eğrilik farkının gözlemsel olarak karşılaştırılıp değerlendirilmesine dayanır. Dolayısıyla, kapak kurvatüründeki farklılıkların değerlendirilmesi gözlemciye bağımlı olduğu ve subjektif yorum içerdiğinden, daha standardize ve objektif ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.(100)

Günümüze kadar göz kapağı kontüründe meydana gelen morfolojik değişiklikleri incelemeye yönelik çeşitli dijital görüntü analizine dayalı çalışmalar yapılmıştır.(99,101,108) Bununla birlikte, bu değişikliklerin sayısal olarak değerlendirildiği ilk çalışma Cruz ve ark.'a aittir. Söz konusu çalışmada, retraksiyon bulgusu saptanan GO hastalarında, kapak eğriliğinin arttığını, kapak eğriliğinin tepe noktasının kontrol grubuna kıyasla daha temporale yer değiştirdiğini ve medial-lateral kantuslar arasında çizilen referans hat üzerindeki temporal/nazal alan oranının anlamlı düzeyde arttığını saptamışlardır. Çalışmada ayrıca, kapak tepe noktasının, hem sağlıklı kontrol hem de retraksiyon grubunda ortak olarak temporale kaydığı görülmüş; kayma miktarı retraksiyon grubunda yaklaşık olarak -2,09 mm, sağlıklı kontrol grubunda ise -1,04 mm olarak belirtilmiştir (109). Ancak Cruz ve ark.'ın çalışmasında, retraksiyon saptanan olgularda proptozis varlığına ilişkin bir ayrım yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu durumdan farklı olarak, proptozis ve retraksiyonun birlikte izlendiği grup ile izole izlenen proptozis ve retraksiyon grupları birbirinden ayrılarak incelenmiştir. Bu yaklaşım, her iki bulgunun göz kapağı kurvatürü üzerindeki etkilerinin bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Çalışmamızda, *Bezier* eğrilerinden elde ettiğimiz ve lateral flare bulgusunu temsil eden temporal sapma verilere göre, retraksiyon izlenip proptozis görülmeyen hastalarda üst kapak tepe noktası ortalama 2,33 mm temporale yer değiştirme göstermiştir. Buna karşın, proptozis ve retraksiyonun birlikte bulunduğu hastalarda bu mesafe 3,04 mm'ye yükselmiştir. Bu sonuçlar, proptozisin de retraksiyon izlenen hastalarda izlenen lateral flare bulgusuna katkı sağladığını düşündürmektedir.

Millbratz ve ark. tarafından kullanılan MPLD (çoklu radyal mid-pupil kapak uzunlukları) yönteminde, başlangıç noktası pupil merkezi olarak belirlenmiş ve bu noktadan kapak kenarına uzanan çok sayıda ışınsal doğrular oluşturulmuştur. Bu doğruların kapak kenarı ile kesiştiği noktalar belirlenerek, aradaki mesafe milimetre cinsinden ölçülmüştür (110). Ancak bu yöntemde kapak seviyesinin ve kapak uzunluğunun farklı olduğu hastalarda, bu doğrular kapağı farklı anatomik noktalardan kesebileceğinden, elde edilen ölçümler aynı anatomik bölgeye karşılık gelmeyebilir.

Equiterio ve ark., kapak kontürünü LMPD (lateral mid-pupil kapak marjin mesafeleri) yöntemi ile değerlendirmiştir. Bu yöntemde, pupili ortadan ikiye bölen yatay çizgiden başlayarak kapağın lateraline doğru uzanan dikey doğrular oluşturulmuştur. Böylece kapak

lateralinin KRM'ye eşdeğer ölçümleri elde edilmiştir. Equiterio ve ark. bu kullandıkları yöntemin, retraksiyonu yüksek doğrulukla saptayabildiğini bildirmiştir (100).

Bu çalışmalar, göz kapağı konturundaki değişikliklerin dijital yöntemlerle sayısal olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, kullanılan yöntemlerin tümü manuel işaretleme gerektirdiğinden, değerlendirme süresi uzamakta ve klinisyenin iş yükünü arttırabilmektedir. Bu nedenle, daha hızlı ve tekrarlanabilir ölçüm yapılabilmesini sağlayacak yarı otomatik veya tam otomatik yazılım sistemlerine gereksinim vardır.

Shao ve ark. tarafından geliştirilen derin öğrenme tabanlı otomatik görüntü analiz sistemi, *Bezier* eğrisi temelli bir algoritma kullanarak KA, KRM1, KRM2, kapak uzunluğu, üst ve alt kapak retraksiyonu, skleral alan, kapak tepe noktası konumu ve asimetri indeksi gibi parametreleri oldukça kısa sürede hesaplayabilmiştir. Bu sistemde elde edilen ölçümler ile klinik ölçümler arasında yüksek düzeyde korelasyon ve uyum saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da, klinik muayene ile ölçülen KRM1 değerleri ile dijital ortamda manuel işaretleme yöntemi ile elde edilen KRM1 değeri arasında istatistiksel anlamlı bir uyum izlenmiştir. Ancak söz konusu çalışmadan farklı olarak KRM2 ve KA değerlerinin dijital ölçümler ile arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmasına rağmen iki yöntem arasında oransal yanlılık saptandığı için, iki parametre açısından ölçüm yöntemleri arasında tam uyum gözlenmemiştir. Ayrıca dijital olarak ölçülen bu değerlerin, klinik ölçüme kıyasla oransal olarak daha yüksek değerde olduğu izlenmiştir. Bu farklılığın olası nedenleri arasında; klinik muayene sırasında ölçümlerin hastaya doğrudan ışık tutularak yapılması ve buna bağlı hastanın refleks olarak kapak aralığını daraltması, hastanın kooperasyon düzeyi ve muayene süresinin ölçüm sonuçlarını etkilemesi sayılabilir. Özellikle retraksiyon ve proptozis gibi orbitopati bulgularına sahip hastalarda, oküler yüzeyin daha fazla açıkta kalması ve bu hastalarda sık görülen gözyaşı disfonksiyonunun, muayene sırasında kapak pozisyonunu dinamik olarak etkilemesi muhtemeldir.

Bu farklılıklar, fotoğraf üzerinden yapılan dijital ölçümlerde KRM ile kapak aralığı arasındaki ilişkinin statik, klinik ölçümlerde ise daha dinamik bir ilişki göstermesiyle açıklanabilir. Buna göre, yaptığımız çalışmada klinik ölçümün mü yoksa dijital ölçümün mü göz kapağı pozisyonunun gerçek değerini temsil ettiği kesin olarak bilinememektedir.

Benzer şekilde, Edwards ve ark., GO hastalarında yürüttükleri çalışmada, göz kapağı metriklerinin klinik ve dijital yöntemlerle karşılaştırılmasını incelemiş; dijital ölçüm

yönteminde gözlemciler arası yüksek uyum, buna karşın klinik ve dijital ölçümler arasında belirgin uyumsuzluk saptamışlardır. Ayrıca, çalışmamıza benzer şekilde kapak aralığı değerlerinin dijital ölçümlerde, klinik ölçümlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (111). Öte yandan, Chun ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada, KRM1 ölçümlerinde klinik ve dijital yöntemler arasında KRM2'ye kıyasla daha güçlü korelasyon ve daha yüksek uyumluluk saptanmıştır. Bununla birlikte, KRM mesafesi arttıkça, iki ölçüm yöntemi arasındaki farkın belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (112).

Shao ve ark. yaptıkları çalışmada ek olarak, GO hastalarında ölçülen KRM1, KRM2, üst kapak uzunluğu, alt kapak uzunluğu ve skleral toplam alan değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular da, Shao ve ark.'ın sonuçları ile uyumluluk göstermekle birlikte, çalışmalarındaki parametrelere ek olarak dijital ölçümle değerlendirdiğimiz inferior ve skleral show miktarı ve proptozis miktarı değerlerinin de, orbitopati izlenen grupta, orbitopati olmayan ve sağlıklı kontrol gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir. Bununla birlikte kapak kontürünü incelemek için kullandıkları MPLD yönteminde lateral flare belirtisini ifade eden temporal MPLD değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (11).

Huelin ve ark.'ın, kapak kontürünü İmageJ yazılımı kullanarak Bezier eğrileri ile inceledikleri çalışmalarında, bu yöntemin retraksiyonu saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve kapak kontürü, tepe noktası ile simetrinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir araç olabileceğini berlitmişlerdir (99). İmageJ kullanılarak kapak kurvatürünün değerlendirilmesi manuel işaretleme gerektirse de, Shao ve ark. tarafından geliştirilen yapay zeka temelli derin öğrenme sistemleri gibi benzer yazılımlar aracılığıyla bu değerlendirmenin daha hızlı ve kullanıcıdan bağımsız biçimde uygulanabilir hale getirilebileceği düşünülmektedir.

Göz kapağı kontürü ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte GH olgularında yapılan incelemelerin, klinik muayenede orbitopati bulguları izlenen gruba ait olduğu izlenmektedir. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak göz kapağı kurvatürün incelenmesinde orbitopati saptanmayan GH olguları da dahil edilmiş; orbitopati saptanan ve sağlıklı kontrol gruplarıyla nicel olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, orbitopati saptanan hasta grubunun ortalama kapak kurvatür eğrisininin, hem orbitopati saptanmayan GH grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin farklılıklar gösterdiği izlenmiştir **(Grafik 2).** Yaptığımız grafiksel analizde, orbitopati saptanan hastalarda üst kapağın lateraline ait

koordinatların, kontrol grubuna ait koordinatların minimum ve maksimum değerlerini kapsayan referans alanın dışında kaldığı saptanmıştır. Buna göre, *lateral flare* olarak tanımlanan bulgunun yani kapak lateralinde izlenen karakteristik eğrilik artışının grafiksel olarak temsil edilebildiği gösterilmiştir.

Bununla birlikte, orbitopati saptanmayan GH olgularının üst kapak Bezier eğrileri sağlıklı kontrol grubunun eğrileri ile karşılaştırıldığında özellikle üst kapak eğrisinin temporal bölgesinde hafif farklılıklar olduğu, dolayısıyla kapağın lateral eğriliğinde artışın olduğu görülmüştür **(Grafik 2).** Bu bulgular, göz kapağın *Bezier* eğrileri ile değerlendirilmesinin, klinik muayenede fark edilmeyen subklinik ve hafif düzeydeki kapak kurvatürü değişimlerini ortaya koyabildiğini düşündürmektedir.

GO'ya bağlı gelişen kapak kurvatüründeki değişikliklerin oluşum mekanizması ile ilgili literatürde birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan biri, göz küresinin aksiyel pozisyonundaki proptozis artışı gibi mekanik değişim ile göz kapağın gerilerek retraksiyona neden olmasıdır. Cruz ve ark. GO hastalarında dekompresyon cerrahisinin kapak kurvatürüne etkisini Bezier eğrileri kullanarak incelediği çalışmalarında, cerrahisi sonrası kapak kontür tepe noktasının ortalama 0.8 mm mediale kaydığı, kapak lateralindeki kontür eğriliğinin azaldığını, fakat tüm hastalarda lateral flare bulgusunun tamamen düzelmediğini bildirmiştir (108). Bu çalışma sonucuna göre, üst göz kapağı retraksiyonu patogenezinin daha karmaşık ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Orbital dekompresyon cerrahisi sonrası retraksiyonun istenen miktarda düzelmemesi, Shih ve ark.'ın da belirttiği üzere, retraksiyon patogenezine inflamasyona sekonder levator ve *Müller* kasında gelişen fibrozisin de katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (114).

Buna ek olarak, Morton ve ark.'ın lateral orbita bölgesine yönelik histolojik incelemelerinde, *Müller* kasının lakrimal bezi lobları arasından geçtiği ve levator aponevrozunun lateral uzantısı ile birlikte laterale doğru ilerlediği gösterilmiştir. Müller kasının lateral uzantıları gibi bu anatomik özelliklerin de üst kapak retraksiyonu oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (115). Retraksiyon gelişiminde öne sürülen bir diğer olası mekanizma, Wesley ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Buna göre, inferior rektus kasındaki hareket kısıtlılığının, Hering yasasına göre superior rektus ve levator kaslarında aşırı aktiviteye yol açtığı, buna bağlı olarak levator kasında hipertrofi gelişmesidir (116). Bu teoriyi destekler şekilde, Park ve ark. tarafından GO hastalarında MRG kullanılarak yapılan ekstraoküler kasların volümetrik

analizine dayanan güncel bir çalışmada, superior rektus–levator kas kompleksinin, GO olgularında hacimsel olarak en fazla genişleme gösteren kas grubu olduğu bildirilmiştir (117).

Bir diğer teorik açıklama, artmış adrenerjik uyarının Müller kası aktivitesini arttırarak kapak retraksiyonuna katkıda bulunabileceği yönündedir (118). Çalışmamızda hastalardaki retraksiyon bulgusuna hormonel durumun etkisini araştırdığımızda, hipertiroidi grubunda üst ve alt kapak kontür analizi ile ilişkili olan dikey ve temporal sapma değerleri ile ötiroid grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte, üst kapak dikey sapma değerlerinin ortalaması ötiroid grupta hipertiroid gruba göre daha yüksek olma eğilimi göstermiştir. Bu bulgunun olası nedeni olarak, endokrinoloji tarafından düzenli takip edilen hastaların tarafımıza yönlendirilmeden önce hormonel durumunun kontrol altına alınmış olması ve hastaların orbitopati grubu dahil olmak üzere çoğunun ötiroidi durumunda tarafımıza başvurması sayılabilir. Dolayısıyla, hastalarda hipertiroidi durumunun görülme oranının düşük olması, adrenerjik uyarının kapak üzerindeki etkisinin incelenmesini sınırlamış olabilir. Bununla birlikte, hasta grubumuzda kapak retraksiyonu patogenezinde adrenerjik uyarıdan bağımsız farklı mekanizmaların daha baskın rol oynamış olabileceği de düşünülebilir.

Literatürde, GO olgularında üst kapak retraksiyonu ve buna bağlı gelişen kapak morfolojisindeki değişiklikler iyi tanımlanmış olmakla birlikte; alt kapak tutulumu ve retraksiyonu nispeten daha az ele alınmıştır. Klinik pratikte, alt göz kapağı retraksiyonu veya skleral show sıklıkla benzer anlamda kullanılmakla birlikte, ikisi de alt kapağın olduğundan daha aşağıya yer değiştirmesi ve limbus ile göz kapağı arasında skleranın görülmesi olarak tanımlanır. Bununla birlikte inferior skleral show, orbita ve göz kapağına ait belirli genetik özellikleri bulunan kişilerde anatomik bir varyant olarak görülebilmektedir. Örneğin Kafkas ırkına mensup sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %10'unda 2 mm ve daha fazla miktarda inferior skleral show görülebildiği saptanmıştır (119). Rajabi ve ark. tarafından sağlıklı bireylerde orbital vektörün inferior skleral show üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada, ortalama inferior skleral show miktarı 0,41 ± 0,68 mm olarak bildirilmiş ve negatif orbital vektöre sahip bireylerde bu değerin daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (120). Benzer biçimde, Mackinnon ve ark. tarafından sağlıklı bireylerde skleral show görülme miktarı ve insidansın incelendiği çalışmada, başın Frankfurt düzlemine göre eğim açısı arttıkça inferior skleral show bulgusunun belirginleştiği ve primer bakış pozisyonunda popülasyonun yaklaşık %10'unda 2 mm veya üzerinde skleral show izlendiği belirtilmiştir (121). Literatür

ile uyumlu olarak, çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda ortalama inferior skleral show miktarı 0,62±0,74 mm olarak izlenmiştir.

Bu bulgulara göre, skleral show bulgusunun bireyin primer bakış, yani bireylerin gözlerini karşıya sabitleyerek başlarını doğal bir şekilde tuttukları pozisyondan, orbitanın morfolojik yapısına ve hatta proptozis değerinin normal sınırlar içindeki değişimine kadar çeşitli faktörlerden etkilenebildiği görülmektedir (121). Bununla birlikte, skleral show ile alt kapak retraksiyonu arasındaki ayrımın net olarak tanımlandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan birkaç çalışmada alt kapak retraksiyonunu, alt kapağın malpozisyonu olarak; skleral show ise retraksiyonun klinik bulgularından biri olarak tanımlanmıştır (122). Fakat önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, negatif orbital vektöre sahip sağlıklı bireylerde, alt kapak retraksiyonu olmadan skleral show görülebildiğinden alt kapak retraksiyon bulgusunun doğru tanımlanması ve iki antitenin birbirinden ayırt edilebilmesi önem arz etmektedir. Bununla birlikte, alt kapak retraksiyonun doğru şekilde tanımlanabilmesi, göz kapağı kenarının doğal konumu ve kurvatürü hakkında nicel bir veriye sahip olunmasını gerektirir. Güncel klinik pratikte, alt kapak konumu pupil santralinden alt göz kapağına olan mesafe ölçülerek (KRM2) belirlenmektedir fakat bu ölçüm, GO olgularında alt kapak eğriliğinin tepe noktası laterale kaymış olabileceği için alt kapak retraksiyonunu belirlemede yetersiz kalmaktadır.

Literatür incelendiğinde GO hastalarında görülen üst kapak retraksiyonu patofizyolojisinde olduğu gibi, alt kapak retraksiyonu gelişiminde de çok sayıda faktörün rol aldığı söylenebilir. Çeşitli çalışmalara göre, alt kapak retraksiyonu patogenezinde; tiroid hormonlarının inferior tarsal kas üzerindeki doğrudan etkisine bağlı artmış adrenerjik uyarım, inferior rektus kasında meydana gelen hacim artışı, kapsülopalpebral fasyada gelişen fibrotik değişiklikler ve proptozisin mekanik etkisi gibi multifaktöriyel mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (123).

Literatürde, GO hastalarında hipertiroidiye bağlı artmış adrenerjik uyarımın kapak retraksiyonu ile ilişkisi ortaya konmuş olmakla birlikte, mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu üst kapak retraksiyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Buna karşılık, alt kapak retraksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda, muayene sırasında hormonel durumu hipertiroidi saptanan olgular ile ötiroid durumdaki olgular karşılaştırıldığında, alt kapağa ait dikey ve temporal sapma değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Fakat, hasta popülasyonumuzun büyük bir kısmının (orta-şiddetli evrede orbitopati izlenen olgular dahil) ötiroid durumda olması, hormonel durumun alt kapak

morfolojisi üzerindeki etkilerinin bağımsız olarak incelenmesini engellemiş olması mümkündür.

Kang ve ark. tarafından, GO hastalarında üst ve alt kapak kurvatür değişimlerinin MPLD analizi ile dijital olarak değerlendirildiği çalışmada, üst göz kapağında gelişen retraksiyon gibi morfolojik değişikliklerin, alt kapağa göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca alt kapakta, üst kapakta görülen lateral flare bulgusuna benzer spesifik bir paternin izlenmediği belirtilmiştir.(124) Buna ek olarak, Garcia ve ark. alt kapak retraksiyonun kapak kontürüne olan etkisini Bezier eğrisi ile incelemiş; buna göre alt kapak medial bölgesinde punktumun inferiora doğru yer değiştirdiğini ve lateralde ise kapak eğriliğinin arttığını göstermişlerdir.(125) Ancak, araştırmacılar retraksiyon ve proptozis bulgularını ayrı değişkenler olarak değerlendirmemiştir. Bu nedenle, söz konusu çalışmada kapak kontüründeki değişikliklerin retraksiyona mı yoksa proptozise mi bağlı olarak geliştiği net olarak ortaya konulamamaktadır.

Ribeiro ve ark. tarafından GO'ya bağlı olarak gelişen alt kapak retraksiyonu üzerine hazırlanan bir derlemede, alt kapak retraksiyonunun mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılamadığı ve alt tiplerin literatürde yeterince tanımlanamadığı belirtilmiştir.(123) Çalışmamızda, izole retraksiyon görülen olgular (n=23) literatürde GO ile ilişkili izole alt kapak retraksiyonunun yeterince tanımlanmamış olması nedeniyle, yalnızca üst kapak retraksiyonu izlenen hastalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte, izole retraksiyon grubunda ortalama inferior skleral show miktarı ile alt kapak temporal ve dikey sapma değerleri kontrol grubu ile benzer dağılım göstermiştir. Buna karşılık, inferior skleral show miktarının artış gösterdiği ve alt kapak kurvatürüyle ilişkili parametrelerde belirgin farklılıkların özellikle proptozisin eşlik ettiği olgularda daha sık izlendiği saptanmıştır.

Dolayısıyla literatürde GO hastalarında alt kapak kontürüne yönelik çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Alt göz kapağı retraksiyonunun objektif şekilde tanımlandığı ve retraksiyonun alt kapak kontürü üzerine etkisinin gösterildiği geniş örneklemli, objektif, karşılaştırmalı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Her ne kadar proptozise bağlı olarak üst ve alt göz kapağı pozisyonlarında değişikliklerin ortaya çıkması beklenen bir durum olarak değerlendirilebilse de, bu ilişkiyi doğrudan ortaya koyan verilerin de sınırlı olduğu izlenmiştir. Alt kapak kontürüne proptozisin mekanik etkisini inceleyen bir çalışmada, orbital dekompresyon cerrahisi sonrasında proptozis miktarında azalma ile alt göz kapağı retraksiyonundaki düzelme arasında pozitif yönde bir

korelasyon saptanmıştır. Buna karşın, benzer bir ilişki üst kapak retraksiyonu için gösterilememiştir (126).

Çalışmamızda, izole proptozis ve izole retraksiyon bulgularının, üst ve alt göz kapağına ait skleral show miktarı ve kapak kurvatürü parametreleri üzerindeki etkileri, İmageJ yazılımı kullanılarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, izole proptozis grubunda inferior skleral show miktarı ve alt göz kapağı retraksiyonu miktarını temsil eden alt kapak dikey sapma değeri, izole retraksiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, proptozisi olan olgularda Hertel ölçümü ile alt kapağın dikey sapma ve inferior skleral show değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre, proptozis miktarı arttıkça alt kapak kurvatür parametrelerinde belirli seviyelerde değişiklik meydana geldiği ve skleral show miktarının da orantılı olarak arttığı söylenebilir. Benzer şekilde, Rajabi ve ark. tarafından yürütülen çalışmaya göre de proptozis değeri ile alt kapaktaki skleral show miktarı arasında pozitif doğrusal bir ilişki saptanmıştır (120).

Çalışmamızda, proptozis bulgusunun üst göz kapağı kurvatürü üzerindeki etkisi incelendiğinde, izole proptozis grubunda üst kapak dikey ve temporal sapma değerlerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ortalama olarak daha yüksek, fakat izole retraksiyon grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük izlendiği saptanmıştır. Öte yandan, proptozis ve retraksiyonun birlikte izlendiği olgularda, bu parametrelerin en yüksek değerlerde izlendiği saptanmıştır. Ayrıca proptozis grubunda ölçülen Hertel değeri ile üst kapak dikey ve temporal sapma değerleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Dolayısıyla bu sonuçlara göre, izole proptozis bulgusunun üst kapak kurvatürü üzerinde belirgin anlamlı bir etkisinin olmadığı, ancak retraksiyon ile birlikte izlendiğinde her iki bulgunun birbirine additif etki yarattığı sonucuna varılabilir.

Literatürde, proptozis bulgusunun özellikle üst kapak morfolojisine etkisini objektif olarak değerlendiren çalışmaların sınırlı olması nedeni ile, bu ilişkinin daha detaylı ve kapsamlı şekilde inceleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürdeki örneklerin büyük kısmı, orbital dekompresyon cerrahisi sonrasında proptozis miktarındaki azalma ile kapak kurvatüründe meydana gelen morfolojik değişikliklerin incelendiği çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmaların ortak sonucuna göre de, dekompresyon cerrahisinin üst göz kapağı retraksiyonunda azalmaya anlamlı bir katkısı olmadığı yönündedir (108).

Çalışmamızda, kapak kurvatürü ile ilişkili bulgulara ek olarak kapak morfolojisi ile ilgili bazı metrik parametreler incelendiğinde; üst kapak uzunluğunun alt kapağa kıyasla orbitopati saptanmayan GH grubunda 2.7 mm, sağlıklı kontrol grubunda ise benzer biçimde 2.85 mm daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, Chun ve ark. tarafından göz kapağının pozisyonunun incelendiği çalışmada saptanan değerlerle birebir örtüşmektedir.(112) Bununla birlikte, orbitopati saptanan grupta üst ve alt kapak uzunluğunun, orbitopati saptanmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir. Bu sonucumuza benzer olarak Shao ve ark. yaptığı çalışmada dijital ölçümler ile otomatik hesaplanan total skleral alan, üst ve alt kapak uzunluğu GO grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.(11) Shao ve ark. bu bulgularını retraksiyona bağlı değişiklikler olarak tanımlıyor gibi görünse de, bu değişikliklere proptozis ve retraksiyonun etkisi ayrı ayrı incelenmemiştir. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda orbitopati saptanan hastalar, proptozis ve retraksiyon varlığına göre gruplandırılmış ve bu bulguların göz kapağı morfolojisi üzerindeki etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Çalışmamızda bu grupların karşılaştırmalı analizinde, izole proptozis bulgusunun alt kapak uzunluğunu, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde arttırdığı izlenmiştir. Buna karşın, üst kapak uzunluğu değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca üst ve alt kapak uzunlukları arasındaki farkın, izole proptozis grubunda yaklaşık 1.5 mm olarak, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük izlenmesi, proptozis durumunun alt kapak uzunluğunu üst kapağa kıyasla daha belirgin düzeyde arttırdığı sonucunu desteklemektedir. Ancak, daha önce literatürde proptozisin ve retraksiyonun ayrı ayrı kapak morfolojisine ve kapak metrik parametrelerine etkisinin benzer şekilde değerlendirildiği bir çalışma bulunmadığından, verilerimiz karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda incelediğimiz oküler yüzey alanı parametresi ise, sağlıklı kontrol ve orbitopati saptanmayan hasta grubunda benzer ortalama değerlere sahipken, orbitopati saptanan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, oküler yüzey alanı, retraksiyon ile proptozisin birlikte izlendiği hasta grubunda izole proptozis grubuna göre benzer değerlerde iken, izole retraksiyon grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna göre, oküler yüzey alanındaki artışına retraksiyonun da katkıda bulunduğunu, fakat proptozis etkisinin daha baskın olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde bildirilen normal proptozis sınır değerleri incelendiğinde, çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubunda bireylerin ortalama proptozis değeri 17 mm olarak saptanmış olup, bu sonuç demografik verilerle örtüşmektedir. Beden ve ark. Türk toplumunda sağlıklı bireyler

ile yaptıkları çalışmada, ortalama Hertel ekzoftalmometri değerini 13 mm (5-21 mm aralığında) olarak bildirmiş, normal proptozis üst sınırını ise yaklaşık 17 mm olarak belirlemişlerdir.(127) İran popülasyonun incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, ortalama ekzoftalmometri değeri **16,3 mm**, üst normal sınır ise **yaklaşık 20,1 mm** olarak rapor edilmiştir; ayrıca bu değerlerin **cinsiyete göre değişkenlik** gösterdiği bildirilmiştir.(128) Asyalı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda ise sağlıklı bireylerde ölçülen ekzoftalmometri değerlerinin nispeten daha düşük olduğu ve üst normal sınırın yaklaşık 18-19 mm olarak bildirildiği görülmüştür.(129) Beyaz ırk toplumlarında genel olarak proptozis üst sınırı 21 mm olarak kabul edilmiş olsa da, bu değerin interorbital mesafe gibi orbitaya ait morfolojik özelliklerden ve ayrıca yaş, cinsiyet gibi bireysel faktörlerden etkilenebileceği vurgulanmıştır. (130) Bununla birlikte EUGOGO kılavuzlarında, tek başına proptozis için evrensel bir sınır değer belirtilmemekte; bunun yerine ırk ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değer aralıklarının dikkate alınması önerilmektedir.(3) Dolayısıyla, ırk ve cinsiyete özgü normatif veri setlerinin oluşturulması, hastaların ilk başvurudaki proptozis miktarının doğru ölçülebilmesi ve takiplerinde güvenli biçimde karşılaştırılabilirliğin sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, orbitopati saptanmayan GH olgularında ortalama proptozis değerlerinin, (istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte) sağlıklı kontrol grubuna göre oransal olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bunun olası nedeni, bu hastalarda muayenede saptanamayan subklinik düzeyde orbitopati bulgularının varlığı, retrobulber dokuda erken dönemde gelişen inflamasyona bağlı değişiklikler ve çalışmamızın kesitsel tasarımı gereği hastaların önceki Hertel ölçümlerinin bilinmemesi olabilir.

Çalışmamızda dijital görüntü analizi ile proptozis miktarının ölçüm doğruluğu ve Hertel ekzoftalmometre ile yapılan klinik ölçümler arasında uyumun incelendiği analizde, dijital ölçüm ile Hertel değeri arasında ortalama fark 0.17 olarak saptanmış; ancak bazı olgularda farkın 3,1 mm'ye kadar ulaştığı izlenmiştir. Bununla birlikte, dijital ölçüm yöntemi ile proptozis varlığını %85.7 oranında tanıyabildiği (sensitivite), proptozis olmayanları da %89.9 oranında tanıyabildiği (spesifite) izlenmiştir. Buna göre, çalışmamızda incelediğimiz dijital proptozis ölçüm yönteminin, Hertel değeri ile istatistiksel olarak yüksek oranda uyum gösterdiği saptansa da, fotoğrafların çekim yönteminin standardizasyonuna bağlı olarak bazı hastalarda hata oranının yüksek izlendiği söylenebilir. Özellikle katılımcıların fotoğraf çekim esnasındaki baş pozisyonu, kameranın açısı ve yüksekliği, çekim yapan kişinin deneyimi gibi faktörlerin, elde edilen ölçümler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yöntemin anlık

ölçüm sağlayamaması ve dijital ortamda manuel işaretleme gerektirmesi de diğer sınırlayıcı unsurlardır.

Günümüzde, göz ve çevre dokuların objektif şekilde değerlendirilebilmesi amacıyla fotoğraf görüntüleri üzerinden hem iki boyutlu (tek planlı) hem de üç boyutlu (3D) dijital ölçüm yöntemleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Ancak geliştirilen dijital derinlik ölçüm teknikleri ile elde edilen analizlerde dahi henüz yeterli düzeyde duyarlılık ve güvenilirlik sağlanamamıştır. Popov ve ark. akıllı telefon kamerası ve yüksek çözünürlüklü 3D tarayıcı kullanarak yaptıkları proptozis ölçümünün Hertel değeri ile karşılaştırarak klinikte kullanılabilirliğini araştırmış ve gözlemleyici arasında tutarlılık, tekrarlanan ölçümlerde güvenilirlik izlense de, dijital ölçümün Hertel değerinden belirgin sapmalar görüldüğü izlenmiştir. (131)

Fotoğraf tabanlı analizlerin doğruluğu, en gelişmiş yöntemlerde dahi, kamera çekim açısı, kamera mesafesi, ışık koşulları ve hasta pozisyonunun standardizasyonuna son derece bağımlı olabilmektedir. Bu nedenle, dijital ekzoftalmometri yöntemlerinin klinik uygulamada yaygın ve güvenilir biçimde kullanılabilmesi için, daha büyük örneklemlerde yürütülen, standardize çekim protokolleri ve ileri düzey algoritmalarla desteklenmiş yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Literatürde dijital görüntü analizi kullanılarak göz kapağı morfolojisinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, bu yöntemlerle elde edilen metrik parametrelerin Hertel ekzoftalmometri değerleri ile korelasyonunu araştıran fazla çalışma izlenmemiştir. Bu ilişkiyi inceleyen Miot ve ark., dijital görüntü analizi ile kapak aralığı, palpebral fissür genişliği, iris kenarı-lateral kantus uzaklığı gibi ölçümler ile Hertel değeri arasındaki korelasyonu incelemiş fakat anlamlı bir ilişki saptayamamıştır.(132) Söz konusu çalışmanın, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması (15 hasta ve 12 gönüllü), ölçüm değerlerinin iris çapına göre normalize edilmesi, farklı metrik parametreleri kullanması ve kapak kontürünün analize dahil edilmemesi gibi yönleri ile çalışmamızdan belirgin şekilde ayrılmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamız dijital görüntü analizi ile elde edilen göz kapağı metrik parametreleri ve Hertel değeri arasındaki ilişkiyi kapsamlı biçimde değerlendiren, literatürdeki sınırlı veriler arasında ilk sistematik araştırmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda, göz hareket kısıtlılığı da diğer muayene bulguları gibi objektif şekilde değerlendirilmeye çalışılmış ve klinik uygulanabilirliği araştırılmıştır. EUGOGO tarafından tanımlanan KAS skorlamasında, hasta takip muayenelerinde göz hareketlerinde 8° ve

üzerindeki kısıtlılık artışı, hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir.(3) Bu nedenle, göz hareketlerinin doğru ve nicel olarak değerlendirilmesi; hastalığın klinik aktivitesinin belirlenmesi, tedavi planlaması ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, günümüze kadar yayımlanan EUGOGO kılavuzlarında göz hareketlerinin değerlendirilmesine yönelik standart bir ölçüm yöntemi tanımlanmamıştır. Mevcut literatürde, EUGOGO'nun göz hareket kısıtlılığındaki progresyon kriterlerinin temelini, Goldmann perimetresi ile yapılan ölçümlerinin oluşturduğu bildirilmektedir.(51)

Göz hareketlerinin nicel olarak değerlendirilmesinde kullanılabilen Goldmann perimetresi, Hess perdesi, göz izleme sistemleri gibi yöntemler, her zaman kolay erişilebilir ve tekrarlanabilir olmayabilmektedir. Bununla birlikte bu değerlendirme yöntemlerinin çoğu uygulayıcı teknisyenin deneyimine bağlı olduğu ve çekim süresinin uzun olması nedeni ile günlük pratikte sık tercih edilmemektedir. Literatürde, göz hareketlerinin değerlendirilmesine yönelik kesin altın standart yöntemin henüz tanımlanmadığı bildirilmektedir.(133)

Kestenbaum ve ark., rutin klinik muayenede göz hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla, kornea önüne yerleştirilen şeffaf bir cetvel kullanarak limbusun yer değiştirme miktarını milimetre cinsinden ölçmüşlerdir.(134) Urist ve ark., ise geliştirdikleri ışık reflesi tekniği ile, ışık yansımasının göz üzerinde düştüğü konuma göre göz hareketlerini değerlendirmiş ve bu öçümleri *Hirschberg* ölçeği kullanarak dereceye çevirmiştir.(135) Dolman ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada ise, bu iki yöntemin gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğini incelemiş ve Goldmann perimetrisi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, ışık reflesi tekniği güvenilirliğinin istatistiksel olarak Goldmann perimetresi kadar yüksek olduğu izlenmiştir.(136) Ancak, katılımcı sayısının sınırlı oluşu (n=38), ışık reflesi tekniğinde göz hareketlerinin ışık reflesinin konumuna göre yalnızca 0°, 15°, 30° 45° gibi belirli açılarda değerlendirilebilmesi ve ara değerlerin klinisyenin yorumu ile tahmin edilmesi, yönteme belirli düzeyde sübjektivite kazandırmakta ve bu durum güvenilirliği kısıtlamaktadır.

Kestenbaum ve ark.'ın geliştirdiği limbus testine benzer olarak, Lim ve ark., yaptıkları çalışmada dokuz farklı bakış yönündeki göz hareketlerinin maksimum miktarını, hastaların fotoğraf görüntüsü üzerinden daha objektif olarak ölçüm yapabilmek için modifiye limbus testi geliştirmiştir. Sağlıklı bireylerde adduksiyon 47.4°, abdüksiyon 46.4°, elevasyon 31.8°, depresyon 47.8° olarak ölçülmüş; ölçümlerin gözlemciler arasında uyumunun yüksek olduğu

izlenmiştir. Perimetre veya ışık reflesi testi gibi yöntemlerle kıyaslandığında bu yöntemin daha kolay uygulanabildiği ve daha standardize ölçüm sağlayabileceği öne sürülmüştür.(98)

Lim ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sağlıklı bireylerde ölçülen göz hareket dereceleri, çalışmamızda elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında belirgin biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın olası nedeni, söz konusu araştırmada katılımcıların çoğunun miyop bireylerden oluşması ile göz hareketlerinin fotoğraflanması esnasında katılımcıya Lancaster ekranı üzerinde hedef cisimler gösterilerek göz hareketlerinin istenilen yöne aktif olarak yönlendirilmesi olabilir. Bu yaklaşımın, katılımcıların kooperasyonunu artırarak göz hareketlerinin maksimum noktasına ulaşmasını kolaylaştırdığı ve dolayısıyla ölçümlerde daha geniş hareket açılarının elde edildiği düşünülmektedir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda fotoğraflama sırasında yalnızca sözel yönlendirme yapılmış olması, katılımcıların maksimum bakış pozisyonuna ulaşmasını sınırlamış olabilir. Bu durum, ölçüm standardizasyonun önemini göstermekle birlikte; söz konusu çalışmada elde edilen ölçümler ile çalışmamızda elde ettiğimiz değerler arasında gözlenen farkın olası açıklaması olarak sayılabilir. Çalışmamızda Kestenbaum ve ark.'ın bulgularına benzer olarak, tüm gruplarda yukarıya bakış hareketinin diğer yönlere göre anlamlı olarak daha kısıtlı olduğunu saptadık. Bu bulgunun olası nedenini açıklayan çalışmalar arasında; inferior rektus kasının superior rektus kasına göre daha geniş olduğunu belirten kadavrik çalışmalar ve Chamberlain'in öne sürdüğü, günlük hayatta yukarıya bakma ihtiyacının daha az olması ile superior rektus kasının daha az kullanılması sonucu kısmen atrofiye uğrayabileceği belirtilmiştir.(137,138)

Leite ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, GH olgularında göz hareketleri incelenmiş; klinik muayene ile saptanan oküler hareket kısıtlılığı, Lim'in modifiye limbus yöntemi kullanılarak elde edilen dijital ölçümlerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, her iki değerlendirme yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum olduğu bildirilmiştir.(133) Bu bulgular, dijital ölçüm yöntemleri ile göz hareketlerinin objektif ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceğini düşünülmektedir. Bununla birlikte, yöntemin güvenilir biçimde uygulanabilmesi için ölçüm koşullarının standardizasyonunun sağlanması büyük önem taşıyor gibi görünmektedir. Öte yandan, Leite ve ark. GH olgularında değerlendirdikleri göz hareket derecelerini herhangi bir sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırmamıştır. Buna göre çalışmamız GH olgularında dijital ortamda değerlendirilen göz hareketi derecelerinin sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığı ve orbitopati varlığına göre alt gruplar halinde incelendiği literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, Lim'in modifiye limbus testi yöntemi ile değerlendirilen dört kardinal bakış yönündeki göz hareketi dereceleri, orbitopati saptanan hasta grubunda, orbitopati saptanmayan ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla aşağı bakış yönü dışında tüm bakış yönlerinde anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Göz hareket açıklığındaki bu azalma özellikle yukarı bakış yönünde belirgin olup, bu yönde istatistiksel olarak anlamlı bir hareket kısıtlılığı saptanmıştır. Orbitopati saptanmayan hasta grubunda ise, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yukarı, içe ve dışa bakış yönlerindeki göz hareket derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, ortalama değerlerin daha düşük olma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Bu değişiklikler, klasik muayene bulguları ile orbitopati saptanmayan hastalarda dahi subklinik düzeyde orbital tutulumun mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, subklinik değişikliklerin dijital ölçümler ile ifade edilebileceğini ortaya koymak için daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde daha önce, klinik olarak orbitopati bulgusu saptanmayan GH olgularında oküler motilite derecesini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların literatürle karşılaştırması mümkün olmamıştır.

Bununla birlikte Nunery ve ark. tarafından tanımlanan ekstraoküler kas hareketlerine dayalı sınıflamaya göre, normal oküler motiliteye sahip ve başlıca yağ dokusu artışı gibi lipojenik değişikliklerin izlendiği hastalar Tip I ve belirgin restriktif miyopatisi olan ve primer bakış pozisyonundan 20° içinde diplopi tarifleyen hastalar ise tip II olarak belirtilmiştir.(139) Bu bağlamda, çalışmamızdaki orbitopati saptanmayan GH olgularının, Nunery sınıflamasındaki Tip I grubuna ait olabileceği; bu olgularda ekstraoküler kaslardaki adipogenezis ilişkili erken değişikliklerin, saptadığımız göz hareketi açıklığındaki minimal azalmayı açıklayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Villadolid ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, orbitopati saptanmayan GH olguların MRG görüntülemeleri incelenmiş ve hastaların %71'inde ekstraoküler kaslarda genişleme saptanmış olup, bu bulgu da subklinik tutulum olasılığını desteklediği söylenebilir.(102) Ancak göz hareket kısıtlılığı ile bu yapısal değişiklikler arasındaki ilişki henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle, MRG gibi ileri düzey görüntüleme yöntemlerinin dahil edilerek, göz hareketi derecesi ile ekstraoküler kas morfolojisi arasında ilişkinin incelendiği, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

GO'da ekstraoküler kas tutulumu sıklığı klasik olarak sırasıyla inferior rektus (İR), medial rektus (MR), superior rektus (SR) ve lateral rektus (LR) kaslarında izlenmektedir.(140) Berger ve ark., GO hastalarında özellikle medial rektus kas hacmindeki artışın hastalık

şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve DON gelişiminde en güçlü prediktör olduğunu bildirmiştir.(141) Koizumi ve ark. ise yüksek TRAb düzeyleri ile toplam ekstraoküler kas kalınlığı ve genişlemiş kas sayısı arasında anlamlı şekilde pozitif korelasyon saptamışlardır.(142) Çalışmamızda her ne kadar hastaların orbita MRG verileri dahil edilmemiş olsa da, orbitopati izlenen hastalarda addüksiyon ve elevasyon hareket dereceleri ile hastalık aktivitesi ile ilişkili KAS skoru arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon izlenmiştir. Buna karşın, Koizumi ve ark. çalışmasından farklı olarak, göz hareket dereceleri ile tiroid antikor düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, göz hareket kısıtlılığı derecesi, ekstraoküler kaslarda aktif inflamasyon veya kronik fibrotik değişiklikler gibi farklı süreçlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, yalnızca bu parametre üzerinden hastalığın klinik aktivitesini değerlendirmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

Orbitopati saptanan hastaların oküler hareket dereceleri hastalık şiddeti evrelemesine göre değerlendirildiğinde, özellikle orta ve şiddetli evrelerde addüksiyon, abdüksiyon ve belirgin olarak elevasyon hareketlerinin anlamlı düzeyde azaldığı izlenmiştir. Bununla birlikte, hastalık şiddeti sınıflamasının yumuşak doku tutulumu görünümünün derecelendirilmesi gibi subjektif değerlendirmelere dayandığı ve diplopi varlığına ilişkin nicel bir ölçüm içermediği göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen parametrelerin klinik evreyi ne ölçüde doğru yansıttığı kesin olarak değerlendirilememiştir. Ancak genel olarak, göz hareketi derecelerinin orta-şiddetli evre hastalarda hafif evreye kıyasla belirgin biçimde düşük saptanması, bu parametrelerin klinik evre ayrımında belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, çalışmamızda saptanan göz hareket kısıtlılığı ile ilişkili parametrelerin, hastalık şiddeti sınıflaması ile uyumlu olduğu ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesine destekleyici parametreler olarak katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, GO hastalarında hastalık aktivitesi ile orbital MRG bulguları arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma (143–145) bulunmaktadır. Ancak, MRG'nin yüksek maliyeti, kontrast madde gereksinimi ve sınırlı erişilebilirliği nedeniyle, her hastada rutin olarak uygulanması pratik değildir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalarda, göz hareket derecelerinin MRG bulguları ile arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi ve ayrıca hastalığın aktivitesi ve şiddetinin objektif belirlenmesindeki yerinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır.

Dolayısıyla, göz hareketlerinin dijital görüntü analiziyle fotoğraflar üzerinden kantitatif olarak değerlendirilmesi, hem objektif ve tekrarlanabilir bir ölçüm olanağı sunması hem de klinik bulguların görsel olarak belgelenebilmesine olanak tanıması bakımından önemli bir yöntemsel avantaj sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, fotoğraf üzerinden elde edilen ölçümlerin duyarlılığı kullanılan yöntemden bağımsız olarak; hastanın kooperasyonu, baş pozisyonunun kontrolü, yöntemin uygulanabilirliği ve standardizasyonu gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu bağlamda, göz hareketi derecelerinin Lim'in modifiye limbus testi ile dijital olarak incelendiği, sonuçların Goldmann perimetrisi ile karşılaştırıldığı ve MRG ekstraoküler kas ve yağ hacmi-kalınlığı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, göz hareketi derecelerinin incelenmesi gibi fonksiyonel değerlendirmelere ek olarak, hastaların kapak metrik parametreleri de EUGOGO hastalık şiddeti evrelerine göre karşılaştırılmıştır. Buna göre, dijital ölçüm ile elde edilen değerlerinin, hastalık şiddeti sınıflamasıyla yüksek düzeyde uyum gösterdiği saptanmıştır. EUGOGO'nun tanımladığı hastalık şiddeti sınıflamasına göre (Tablo 4), çalışmamızla benzer biçimde, orta-şiddetli evredeki hastalarda ImageJ ile ölçülen proptozis miktarının 22,68 ± 3,10 mm ve üst kapak retraksiyonu bulgusu ile ilişkili dikey ve temporal sapma değerlerinin hafif evreye kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanması, dijital ölçüm yönteminin hastalık şiddetinin değerlendirmesinde tutarlı ve güvenilir bir performans sergilediğini göstermektedir. Bu bulgu, dijital ölçüm yöntemiyle elde edilen verilerin, yalnızca morfolojik değişikliklerin nicel olarak belirlenmesinde değil, aynı zamanda GO hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde de klinik açıdan değerli bir tamamlayıcı araç olabileceğini düşündürmektedir.

Elde edilen metodolojik bulguların yanı sıra, çalışmamızda GO olgularının klinik özellikleri, demografik dağılımı ve bu faktörlerin hastalık şiddetiyle ilişkisi de incelenmiştir. Bu klinik ve epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesi, hastalığın genel seyri ve farklı hasta gruplarındaki değişkenliğin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

GH'a bağlı olarak gelişen orbitopati, hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu ve göz kapağı retraksiyonundan, distiroid optik nöropati veya korneal perforasyon gibi görmeyi tehdit eden ağır oküler komplikasyonlara kadar geniş bir klinik spektrum sergileyebilmektedir (20). GO olgularını değerlendiren güncel bir meta-analizde, en sık saptanan muayene bulgusunun %57 oranda kapak retraksiyonu olduğu, bunu sırasıyla proptozis (%57), diplopi (%36) ve oküler hipertansiyonun (%13) izlediği bildirilmiştir (47). Çalışmamızda ise orbitopati

saptanan hastalarda en sık görülen muayene bulgusu sırayla kapak retraksiyonu (%37.1), proptozis (%34.1) ve kapak ödemi (%31.7) olarak tespit edilmiştir. Buna göre, en sık görülen bulguların sıralaması literatür ile genel olarak uyumlu olmakla birlikte, görülme oranlarının söz konusu meta-analiz çalışmasında bildirilen değerlere göre nispeten daha düşük olduğu söylenebilmektedir.

Benzer şekilde Lim ve ark. (127) tarafından yapılan bir çalışmada da en sık görülen bulguların sıralaması çalışmamızla paralellik göstermekte; ancak üst kapak retraksiyonu (%53,4) ve proptozis (%65,5) oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (146). Bu farklılıkların, çalışmalara dahil edilen hasta gruplarının hastalık şiddeti ve aktivite düzeyinin dağılımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yer alan hasta grubu, endokrinoloji kliniği tarafından takip edilen GH olguları ile oluşturulduğu ve olguların önemli bir kısmında hafif evre değişikliklerin olması bu değerlerin diğer çalışmalara göre daha düşük oluşunu açıklayabilir.

Literatürde pek çok çalışma, GO hastalarında oküler hipertansiyon (OHT) görülme oranının %3.1 ile %24 arasında değiştiğini ve normal popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (147). Bizim çalışmamızda da bu aralığa benzer şekilde, orbitopati saptanan hastalarda %11 oranında OHT izlendiği saptandı. GO'ya bağlı intraoküler basınç artışının olası etiyopatogenezinde; orbital konjesyona bağlı episkleral venöz basınç artışı, retrobulber dokuda basıncın yükselmesi, genişlemiş ve fibrotik değişikliklerin izlendiği ekstraoküler kasların mekanik etkisi ile göz küresine dışarıdan uyguladığı basınç ve trabeküler ağda glikozaminoglikan birikimi gibi faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir (148). Bununla birlikte, Tian ve ark. tarafından GO hastalarında MRG görüntüleme üzerinden ölçülen ekstraoküler kas hacmi ile GİB arasındaki ilişkiyi değerlendirilen çalışmada, ekstraoküler kas hacminin GİB değişimlerini etkileyen en kritik MRG parametresi olduğu gösterilmiştir (149).

Çalışmamızdaki demografik veriler incelendiğinde, GH tanısı alan 104 hastanın %75'i kadın, %25'i erkek cinsiyette olup, kadın:erkek görülme oranı yaklaşık 3:1 olarak izlendi. Bu oran, literatürde bildirilen oranların (çoğunlukla **4–8:1**) bir miktar altında olmakla birlikte, kadınlarda GH'ın belirgin şekilde daha sık görülme eğilimi literatür ile uyumludur (150). Orbitopati saptanan hastaların cinsiyet dağılımına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, ABD'de yapılan 15 yıllık bir çalışmada yaşa göre düzeltilmiş yıllık GO insidans oranları kadınlarda **100.000'de 16**, erkeklerde ise **100.000'de 2,9** olarak bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda

da, literatür ile uyumlu olarak orbitopati saptanan hasta grubunda kadın cinsiyet görülme oranı erkek cinsiyete göre yaklaşık olarak 3:1 izlenmiştir.

Her ne kadar orbitopati saptanan olgularda kadın cinsiyetin daha sık etkilendiği bilinmekteyse de, hastalık şiddeti arttıkça kadın/erkek oranının azalma eğiliminde olduğu görülmektedir (152). Bu durum, cinsiyetin GO klinik şiddetini etkileyen bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki verilerle uyumlu olarak, çalışmamızda GO saptanan olguların büyük çoğunluğunu hafif klinik evredeki hastalar oluşturmakta olup, bu grupta kadın cinsiyetin belirgin şekilde baskın olduğu gözlenmiştir.

Oeverhaus ve ark. tarafından yürütülen, GO gelişiminde predispozan faktörlerin incelendiği on yıllık geniş kapsamlı bir kohort çalışmada, erkek hastalarda orbitopati bulguları ile başvuru yaşının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve bu grupta orta-şiddetli ya da görme tehtidi oluşturan evredeki olguların daha sık izlendiği bildirilmiştir (153). Benzer şekilde, Perros ve ark., çalışmasında da özellikle ileri yaş ve erkek cinsiyete sahip hastaların daha şiddetli klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, orbitopati saptanan hasta grubunun yaş ortalamasının orbitopati olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte, erkek hasta grubunda orbitopati görülme oranı daha yüksek ve orta-şiddetli evredeki hastaların sayısı hafif evreye göre daha fazla olarak izlenmiştir

Bir diğer tanımlanan risk faktörü olarak sigaranın, GH ve özellikle GO olgularında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Sigara içen bireylerde GO görülme sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu, ayrıca sigara kullanım miktarı ile orbitopati bulgularının şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (154). Bununla birlikte, sigaranın tiroid hastalıkları üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, sigaranın Hashimoto tiroiditi ve toksik multinodüler guatr gibi diğer tiroid hastalıkların prevalansını arttırmadığı ve tiroid dokusundaki otoimmün yanıtı tetiklemekten ziyade, GH'a özgü orbital immün yanıtı etkileyebileceği ortaya konulmuştur (155).

Pfeilschifter ve ark. yaptığı çalışmada, GH olgularının bir yıllık takibi sonucunda düzenli sigara içicilerinde proptozis gelişme riskinin 2.6 kat, diplopi gelişme riskinin 3.1 kat arttığı izlenmiştir. Bununla birlikte, ömür boyu içilen toplam paket-yıl sigara miktarının bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Sigara bırakmış hastalarda ise ekstraoküler bulguların

zamanla gerileyebildiği, fakat özellikle aktif sigara maruziyeti olan hastaların klinik progresyon açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir (155).

Çalışmamızda ise, GH olgularının %57,1 oranında sigara içicisi olduğu ve ayrıca orbitopati izlenen hastalarda sigara içiciliği oranı ve toplam paket-yıl miktarının, orbitopati izlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, sigara içen orbitopati hastalarında, içmeyenlere kıyasla kapak ödemi, kapak ve konjonktiva hiperemisi ile kemozis gibi klinik aktivasyonla ilişkili muayene bulgularının oransal olarak daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulguya paralel olarak, sigara içen hastaların klinik evrelerinin, içmeyenlere göre oransal olarak daha şiddetli olduğu gözlenmiş, ancak hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Artmış kolesterol düzeylerinin orbitopati gelişimi ile ilişkisinin incelendiği güncel bir meta-analiz çalışmasında, HDL kolesterol dışındaki tüm lipid parametrelerinin GO grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu bildirilmiştir (156). Cardo ve ark.'ın orbitopati ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, yapılan çok değişkenli analiz sonucuna göre, yüksek LDL ve toplam kolesterol düzeylerinin klinik aktivite skoru ve klinik şiddeti ile ilişkili olduğu saptamışlardır (157). Chou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, GH tanısı konulan hastalarda belirli dönemlerde statin kullanımının GO gelişimine etkisini incelenmiş ve ilk bir yıl içinde statin tedavisi başlanan hastalarda orta-şiddetli evreye ilerleme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (158). Statinin bu olası koruyucu etkisinin anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve anti-fibrotik etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Buna karşın, çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak yalnızca trigliserit düzeylerinin orbitopati grubunda daha yüksek izlenme eğiliminde olduğu; total kolesterol düzeylerinin ise orbitopati olan ve olmayan hastalar arasında benzer dağılım gösterdiği izlenmiştir.

Hipertiroidi tedavisinin orbitopati gelişimi veya seyri üzerindeki etkisi de literatürde birçok çalışmada kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, tanı anında mevcut olan hipertiroidi veya hipotiroidi gibi hormonel dengesizliklerin orbitopati seyrini olumsuz etkilediği, ötiroid durumunun sağlanmasının klinik iyileşme ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Yaptığımız bu kesitsel gözlemsel çalışmada, orbitopati saptanan hastaların yaklaşık yarısından fazlasının muayene sırasında hormonel olarak ötiroid durumda olduğu belirlenmiştir. Ayrıca orbitopati saptanan grup ile orbitopati saptanmayan grup arasında

hormonel durum açısından benzer dağılım oranları izlenmiştir. Bu bulgunun literatürde bildirilen sonuçlarla tam olarak örtüşmemesinin, çalışmamızın kesitsel tasarımı gereği hastaların önemli bir kısmının hipertiroidi süresi ve hormonel dalgalanmalara ilişkin verilerin yetersizliği ile endokrinoloji tarafından yönlendirilen hastaların değerlendirilme anındaki hormonel durumlarının göreceli olarak daha stabil veya ötiroid fazda olma eğiliminde oluşu sayılabilir.

Çalışmamızda orbitopati saptadığımız hastalarda, EUGOGO hastalık şiddet sınıflamasına göre olguların %76.9'unun hafif, %24'ünün orta-şiddetli ve %0.9'unun görmeyi tehtid eden evrede (distiroid optik nöropati) olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde, 2025 yılında yayımlanan güncel bir derleme makalede GO olgularının hastalık şiddet evresinin dağılımı çalışmamızla büyük ölçüde örtüşmekte olup; %77'sinin hafif, %22'sinin orta-şiddetli ve %1'inin görmeyi tehtit eden evrede olduğu bildirilmiştir (8).

EUGOGO merkezlerine yönlendirilen hastalarla yapılan epidemiyolojik analizlerde, 2000–2012 yılları arasında hastalık şiddeti ve klinik aktivitesinin giderek daha hafif seyirli olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, endokrinoloji kliniklerince distiroidi saptanan hastaların daha erken dönemde yönlendirilmesi, GO gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve ilk başvuruda hastalara sigaranın bırakılmasının önemi vurgulanması gibi durumlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte medikal veya cerrahi tedavi önerilen hasta oranının, orta-şiddetli evre ve inaktif hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Buna göre, tedavi yaklaşımlarındaki değişimi ve tedaviye başlama eşiğinin zaman içinde azalmış olabileceğini düşündürmektedir (159). Öte yandan, 2012 ile 2019 yılları arasında yürütülen PREGO III çalışmasında, EUGOGO kliniklerine başvuran ve KAS skoru 3 ve daha yüksek olan aktif evredeki hasta oranının %33'ten %38.7'e yükseldiği izlenmiştir. PREGO III çalışmasında saptanan, hafif evredeki hasta oranının azalıp orta-şiddetli evredeki hastaların artması, diğer hekimlerin GO yönetiminde artan bilgi düzeyi ve deneyimi ile hafif evre hastaları yönetebildiği ve daha az yönlendirdiğini düşündürmektedir (160).

Bizim çalışmamızda ise orbitopati saptanan hastaların %93.3'ünün klinik aktivitesinin sessiz, %6.7 aktif evrede olduğu izlenmiştir. Bu dağılımın, göz kapağı ve gri çizginin görülmesini engelleyecek düzeyde şiddetli kapak ödemi izlenen hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden, çalışmanın dokuz aylık bir zaman dilimini kapsamasından, ayrıca hasta grubunun ortalama tanı süresi ve yaşın düşük nispeten düşük olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Jeon ve ark. TSİ seviyesinin klinik aktivitenin bir belirteci olma potansiyelini incelediği bir çalışmalarında, çok değişkenli regresyon analizi sonucunda klinik aktivite ve hastalık şiddeti arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır. Buna göre, TSİ'nin özellikle aktif ve inaktif evredeki hastaları ayırt etmede iyi bir ayrım gücüne sahip olduğundan bahsedilmiştir (161). Literatürde diğer çalışmalarda da, yeni tanı almış GH'da başlangıç TRAb düzeylerinin yüksek olmasının, hastalığın izlem sürecinde daha şiddetli evrelere ilerleme riskiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, ileri yaş ve yoğun sigara kullanımı gibi ağır klinik seyirle ilişkili faktörlerin varlığında, hastaların uzun süreli antitiroid tedavi sonrasında dahi serum TSI düzeylerinde anlamlı bir azalma göstermedikleri gözlenmiştir (162). Bu bulgular, TSI'nin yalnızca hastalık aktivitesinin değil, aynı zamanda hastalığın klinik seyrinin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, serum TSI ve TSHR-Ab düzeylerinin, orbitopati saptanan hastalarda, saptanmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, önceki araştırmalarla uyumlu olarak, TSI ve TSHR-Ab düzeyleri ile KAS skoru arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, TSİ ve TSHR-Ab düzeylerinin orbitopati gelişimi ile ilişkili olduğunu ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinisyene değerli bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, orbitopati saptanan olgularda TSİ düzeyleri ile serum TSH değeri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, yüksek TSI düzeyine sahip hastalarda hipertiroidi görülme olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Lytton ve ark. yaptığı çalışmada, hipertiroidi izlenen GH olguların neredeyse tamamında tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak TSİ değerinin yüksek bulunması, bu bulgumuzu destekler niteliktedir (163). Ayrıca, literatürde TSİ'nin, TSHR üzerinde sürekli ve bağımsız bir uyarıcı etki göstererek tiroid hormon sentezini artırdığı bildirilmiştir; bu patofizyolojik mekanizma, çalışmamızda gözlenen TSI yüksekliği ile hipertiroidi birlikteliğini açıklayan olası bir neden olarak değerlendirilebilir (164).

AntiTPO antikorları, Hashimoto tiroiditi hastalarının ortalama %95'inde, GH'ın %80'inde ve bilinen tiroid hastalığı olmayan bireylerin %10-15'inde saptanmaktadır. İmmünopatogenezinde, kompleman aktivasyonu, antikor aracılı hücre sitotoksisiteyi uyarıp tiroid hücrelerinin ölümüne ve tiroid bezi atrofisine yol açarak enzimatik aktiviteyi inhibe etmesi bulunmaktadır (165). Khoo ve ark. yaptığı çalışmasında anti-TPO seviyesinin düşük olması, GO gelişme riskini beş kat arttıran bir faktör olarak belirlemişlerdir (166). Lantz ve ark. yaptığı bir klinik çalışmada, hasta takiplerinde düşük antiTPO seviyelerine sahip olan hastalarda

GO gelişme oranı daha yüksek izlenmiştir (167). Çalışmamızda, literatürde izlenen bulgularla benzer şekilde, orbitopati saptanan hasta grubunda anti-TPO düzeylerinin ortalaması, orbitopati saptanmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca, anti-TPO değerleri orta-şiddetli evre hasta grubunda, hafif evredeki hasta grubuna göre daha düşük değerde olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte, anti-TPO düşüklüğünün orbitopati gelişmesi ile tam olarak nasıl bir ilişkide olduğu halen tartışmalı olup kapsamlı olarak bilinmemektedir.

Çalışmamız, GH olgularında göz hareket derecelerinin orbitopati durumuna göre alt gruplar halinde ayrı ayrı kapsamlı biçimde incelendiği; ayrıca izole proptozis ve izole retraksiyon gibi muayene bulgularının üst ve alt kapak kurvatürü üzerindeki etkilerinin nicel olarak analiz edildiği ve bu parametrelerin orbitopati saptanmayan GH olguları ile sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı literatürde ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları arasında; örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve çalışmanın kesitsel tasarımı sayılabilir. Ayrıca, İmageJ yazılımı ile yapılan ölçümlerde dijital görüntü işaretlemelerinin tek bir hekim tarafından manuel olarak yapılmış olması, gözlemciye bağlı değişkenlik olasılığını azaltsa da yöntemin klinik pratikte hasta başında uygulanabilmesi için fazla zaman alıcı olduğu görülmüştür. Yaşa bağlı kapak morfolojisinde meydana gelen değişikliklerinin etkisini en aza indirmek amacıyla ileri yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum, örneklemdeki ortalama yaşın nispeten düşük olmasına ve şiddetli tutulum gösteren hasta sayısının sınırlı kalmasına yol açmıştır. Bir diğer kısıtlılık ise, fotoğraflarda şiddetli kapak ödemi gibi kapak kenarı ve gri çizginin seçilemediği olguların dışlanması sonucu aktif evredeki hasta sayısının görece az olmasıdır. Bunun yanı sıra, çalışmaya hastaların orbital MRG görüntüleri dahil edilmediğinden, göz hareket açıları ile kas hacimleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, göz kapağı morfolojik özelliklerinin dijital analiz yöntemleriyle objektif olarak değerlendirilmesi, klinik aktivite ve hastalık şiddeti evrelemesinin belirlenmesinde yararlı veriler sağlayarak klinik muayeneyi tamamlayıcı bir araç olarak kullanılabilir. Ancak yöntemin klinik uygulanabilirliği ve faydasının daha net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta gruplarında gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Klinik uygulamaya entegre edilmesi durumunda ise, geliştirilecek olası yapay zeka destekli yazılımlar aracılığıyla bu parametrelerin muayene koşullarında otomatik olarak ölçülmesi ve değerlendirme süreçlerine dahil edilmesi mümkün olabilir.

SONUÇLAR

1. İmageJ yazılımı ile değerlendirilen KRM1, KRM2, KA, proptozis değerleri, klinik muayene bulguları ile benzer olarak orbitopati saptanan grupta orbitopati saptanmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir.
2. İmageJ yazılımı ile değerlendirilen diğer kapak metrik parametrelerinden; skleral show, oküler yüzey alanı, üst ve alt kapak uzunluğu değerleri, orbitopati saptanan grupta orbitopati saptanmayan ve sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir.
3. Modifiye Limbus testi yöntemi ile değerlendirilen göz hareketlerinde, orbitopati saptanan hastalarda elevasyon, addüksiyon ve abdüksiyon dereceleri, orbitopati saptanmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük değerde izlenmiştir. Ayrıca, orbitopati olmayan hastaların da benzer hareket yönlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük ortalama değerlerde olduğu saptanmıştır.
4. Kapak kurvatürüne ait parametrelerde, alt kapak dikey sapma, üst kapak dikey ve temporal sapma değerleri orbitopati saptanan hasta grubunda, orbitopati saptanmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir. Orbitopati olmayan hasta grubunda ise, üst kapağa ait dikey ve lateral sapma ortalama değerleri, kontrol sağlıklı grubuna göre daha yüksek izlenmiştir.
5. İmage J ile ölçülen kapak metrik parametrelerinin klinik şiddeti sınıflamasına göre karşılaştırılmasında, superior skleral show ve proptozis değerlerinin orta-şiddetli evre grubunda, hafif evreye göre anlamlı daha yüksek izlendi. Ayrıca, kapak kurvatürü ile ilişkili üst kapak dikey ve temporal sapma değerleri orta-şiddetli evrede, hafif evreye göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi.
6. Modifiye Limbus testi ile değerlendirilen göz hareket derecelerinin klinik şiddeti sınıflamasına göre karşılaştırılmasında, orta-şiddetli evredeki hastaların elevasyon, addüksiyon ve abdüksiyon dereceleri hafif evreye göre anlamlı olarak daha düşük izlendi.
7. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin Hertel ekzoftalmometresi ile ölçülen proptozis değeri ile İmageJ yazılımı ile fotoğraf üzerinden ölçülen proptozis değerleri arasında ölçümlerin birbiriyle istatistiksel olarak uyumlu olduğu izlendi. İmageJ ile proptozisin dijital ölçüm yönteminin duyarlılığı 0.90, özgüllüğü ise 0.91 olarak saptandı.
8. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin klinik muayenede elde edilen KRM1 ölçüm değerleri ile İmageJ yazılımı ile ölçülen değerler arasında istatistiksel anlamlı olarak

uyum izlenirken, KRM2 ve KA ölçümlerinde oransal yanlılık izlendiğinden birbiriyle tam uyum göstermediği izlendi.

9. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin Hertel ekzoftalmometre ile ölçülen proptozis değeri, İmageJ ile ölçülen KRM1, KRM2, KA, skleral show miktarı, oküler yüzey alanı, üst ve alt kapak uzunluğu ve proptozis değeri arasında orta-iyi derecede anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.
10. Orbitopati saptanan hasta grubu, retraksiyon ve proptozis bulgularına göre incelendiğinde; izole proptozis görülen hastalarda izole retraksiyon görülen hastalara kıyasla KRM2, inferior skleral show miktarı, oküle yüzey alanı ve alt kapak uzunluğu anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir.
11. İzole retraksiyon bulgusunun izlendiği hastalarda, izole proptozis saptanan hastalara göre KRM1 ve superior skleral show miktarı anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir.
12. İzole retraksiyon hasta grubunun kapak kurvatür parametreleri incelendiğinde, üst kapak dikey ve temporal sapma miktarlarının izole proptozis grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, fakat bununla birlikte bu değerlerin retraksiyon ve proptozisin birlikte izlendiği hasta grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir.
13. İzole proptozis hasta grubunun kapak kurvatür parametreleri incelendiğinde, izole retraksiyon grubuna göre alt kapak dikey sapma değerleri anlamlı şekilde yüksek olduğu; alt ve üst kapak temporal sapma değerlerinin ise ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir.
14. Modifiye Limbus testi ile değerlendirilen göz hareketlerinde, orbitopati saptanan hastaların elevasyon ve addüksiyon dereceleri ile KAS skoru arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

KAYNAKÇA

1. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 11 Kasım 1993;329(20):1468-75.

2. Bartley GB. Rundle and his curve. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Mart 2011;129(3):356-8.

3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, vd. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol. 01 Ekim 2021;185(4):G43-67.

4. Lee MH, Chin YH, Ng CH, Nistala KRY, Ow ZGW, Sundar G, vd. Risk Factors of Thyroid Eye Disease. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. Mart 2021;27(3):245-53.

5. Oeverhaus M, Winkler L, Stähr K, Daser A, Bechrakis N, Stöhr M, vd. Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy - a ten-year tertiary referral center analysis. Front Endocrinol. 2023;14:1160172.

6. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, vd. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. JAMA Ophthalmol. Mart 2015;133(3):290-6.

7. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, vd. High Serum Cholesterol Is a Novel Risk Factor for Graves' Orbitopathy: Results of a Cross-Sectional Study. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Mart 2018;28(3):386-94.

8. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. Temmuz 2025;13(7):600-14.

9. Davanger M. Principles and sources of error in exophthalmometry. A new exophthalmometer. Acta Ophthalmol (Copenh). 1970;48(4):625-33.

10. Miot HA, Fernandes LP dos S, Jorge EN, Pivotto DR, Nogueira CR, Mazeto GMF da S. Comparative Evaluation of Oculometric Variables in Graves' Ophthalmopathy. Clinics. 01 Eylül 2009;64(9):885-9.

11. Shao J, Huang X, Gao T, Cao J, Wang Y, Zhang Q, vd. Deep learning-based image analysis of eyelid morphology in thyroid-associated ophthalmopathy. Quant Imaging Med Surg. 01 Mart 2023;13(3):1592-604.

12. Finding the Ledge: Sagittal Analysis of Bony Landmarks of the Orbit - PubMed [İnternet]. [a.yer 12 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822724/

13. Tessier P, Rougier J, Wolfe SA (Stephen A, d'ophtalmologie S française. Plastic surgery of the orbit and eyelids [İnternet]. Masson Pub. USA; 1981 [a.yer 12 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://cir.nii.ac.jp/crid/1970023484847329589

14. Basic and Clinical Science Course, Section 07: Oculofacial Plastic and Orbital Surgery [Internet]. [a.yer 12 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://store.aao.org/basic-and-clinical-science-course-section-07-oculofacial-plastic-and-orbital-surgery.html

15. Bunch PM. Anatomic Eponyms in Neuroradiology: Head and Neck. Acad Radiol. 01 Ekim 2016;23(10):1319-32.

16. Wolfram-Gabel R, Kahn JL. Adipose body of the orbit. Clin Anat N Y N. Mayıs 2002;15(3):186-92.

17. Sires BS, Lemke BN, Dortzbach RK, Gonnering RS. Characterization of human orbital fat and connective tissue. Ophthal Plast Reconstr Surg. Kasım 1998;14(6):403-14.

18. Castanares S. Blepharoplasty for herniated intraorbital fat; anatomical basis for a new approach. Plast Reconstr Surg 1946. Temmuz 1951;8(1):46-58.

19. Desai A, Singh P, Rootman D, Naik MN. Management of Graves' upper eyelid retraction (GUER): A review. Indian J Ophthalmol. Şubat 2025;73(2):164-72.

20. Oculofacial Plastic and Orbital Surgery. American Academy of Ophthalmology; 2025. 165-187 s.

21. Kakizaki H, Malhotra R, Selva D. Upper Eyelid Anatomy: An Update. Ann Plast Surg. Eylül 2009;63(2):336-43.

22. Memon SF, Wilde CL, Ezra DG. Lower Eyelid Surgical Anatomy and the Implications for Blepharoplasty Surgery: A Systematic Review of Anatomic Studies in the Literature. J Craniofac Surg. 01 Nisan 2025;36(2):709-16.

23. Dr.Pınar Aydın DrYAA. Temel Göz Hastalıkları. 1. bs. C. 1. Ankara; 2001. 9 s.

24. OKÜLOPLASTİ, Gözyaşı sistemi, Göz kapağı, Orbita. 1. bs. 2003. (Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları).

25. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 05 Mart 2009;360(10):994-1001.

26. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:477-588.

27. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, vd. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. Mayıs 2018;14(5):301-16.

28. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, vd. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Ocak 2020;34(1):101387.

29. Boulakh L, Nygaard B, Bek T, Faber J, Heegaard S, Toft PB, vd. Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark. JAMA Ophthalmol. Temmuz 2022;140(7):667-73.

30. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, vd. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. J Clin Endocrinol Metab. Nisan 2013;98(4):1443-9.

31. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Eylül 2008;18(9):997-9.

32. Chng CL, Lai OF, Chew CSM, Peh YP, Fook-Chong SMC, Seah LL, vd. Hypoxia increases adipogenesis and affects adipocytokine production in orbital fibroblasts-a possible explanation of the link between smoking and Graves' ophthalmopathy. Int J Ophthalmol. 2014;7(3):403-7.

33. Oeverhaus M, Sander J, Smetana N, Bechrakis NE, Inga N, Al-Ghazzawi K, vd. How Age Affects Graves' Orbitopathy—A Tertiary Center Study. J Clin Med. 04 Ocak 2024;13(1):290.

34. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. Br J Ophthalmol. Ocak 2004;88(1):72-4.

35. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. Mayıs 2010;95(5):2123-31.

36. Lantz M, Planck T, Asman P, Hallengren 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 Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. Şubat 2014;122(2):113-7.

37. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, vd. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med. 25 Haziran 1992;326(26):1733-8.

38. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Ağustos 2012;26(4):553-65.

39. Fang S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. Front Endocrinol. 01 Nisan 2021;12:648732.

40. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. Mart 1998;83(3):998-1002.

41. Fang S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. Front Endocrinol. 01 Nisan 2021;12:648732.

42. Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. Is There Evidence for IGF1R-Stimulating Abs in Graves' Orbitopathy Pathogenesis? Int J Mol Sci. 08 Eylül 2020;21(18):6561.

43. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between Disease Duration and Predominant Orbital T Cell Subset in Graves' Ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 01 Şubat 2000;85(2):776-80.

44. Chang HH, Wu SB, Tsai CC. A Review of Pathophysiology and Therapeutic Strategies Targeting TGF-β in Graves' Ophthalmopathy. Cells. 05 Eylül 2024;13(17):1493.

45. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 25 Şubat 2010;362(8):726-38.

46. Kalmann R, Mourits MP. Late recurrence of unilateral graves orbitopathy on the contralateral side. Am J Ophthalmol. Mayıs 2002;133(5):727-9.

47. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, vd. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):363-74.

48. Rootman J, Patel S, Berry K, Nugent R. Pathological and clinical study of Müller's muscle in Graves' ophthalmopathy. Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol. Şubat 1987;22(1):32-6.

49. Cockerham KP, Hidayat AA, Brown HG, Cockerham GC, Graner SR. Clinicopathologic evaluation of the Mueller muscle in thyroid-associated orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. Ocak 2002;18(1):11-7.

50. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. BMJ. 06 Mart 2009;338:b560.

51. Dolman PJ. Evaluating Graves' Orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 01 Haziran 2012;26(3):229-48.

52. Potgieser PW, Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Some studies on the natural history of Graves' orbitopathy: increase in orbital fat is a rather late phenomenon. Eur J Endocrinol. 01 Ağustos 2015;173(2):149-53.

53. Bowling B. SJ. Kanski's Clinical Ophthalmology : A Systematic Approach. Tenth edition. C. 1. 120-121 s.

54. Kim JW, Ko J, Woo YJ, Bae HW, Yoon JS. Prevalence of Ocular Hypertension and Glaucoma as Well as Associated Factors in Graves' Orbitopathy. J Glaucoma. Mayıs 2018;27(5):464-9.

55. Tian H, Wang Y, Li J, Li H. Prognostic value of extraocular muscles for intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy patients. Quant Imaging Med Surg. 01 Eylül 2023;13(9):5727-36.

56. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. Am J Ophthalmol. Haziran 1995;119(6):792-5.

57. Cole HP, Couvillion JT, Fink AJ, Haik BG, Kastl PR. Exophthalmometry: a comparative study of the Naugle and Hertel instruments. Ophthal Plast Reconstr Surg. Eylül 1997;13(3):189-94.

58. Genders SW, Mourits DL, Jasem M, Kloos RJHM, Saeed P, Mourits MPh. Parallax-free Exophthalmometry: A Comprehensive Review of the Literature on Clinical Exophthalmometry and the Introduction of the First Parallax-Free Exophthalmometer. Orbit. 02 Ocak 2015;34(1):23-9.

59. Kashkouli MB, Beigi B, Noorani MM, Nojoomi M. Hertel exophthalmometry: reliability and interobserver variation. Orbit Amst Neth. Aralık 2003;22(4):239-45.

60. Ramli N, Kala S, Samsudin A, Rahmat K, Abidin ZZ. Proptosis--Correlation and Agreement between Hertel Exophthalmometry and Computed Tomography. Orbit Amst Neth. 2015;34(5):257-62.

61. Werner SC. Classification of the eye changes of Grave's disease. J Clin Endocrinol Metab. Temmuz 1969;29(7):982-4.

62. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab. Ocak 1977;44(1):203-4.

63. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. J Ophthalmol. 2015;2015:1-16.

64. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol. Ağustos 1989;73(8):639-44.

65. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006;22(5):319-24.

66. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment - Dickinson - 2001 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 12 Ekim 2025]. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2265.2001.01349.x

67. Müller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Haziran 2012;26(3):259-71.

68. 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. Ağustos 2018;7(4):167-86.

69. Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, Frommer L, Olivo PD. Prospective Trial of Functional Thyrotropin Receptor Antibodies in Graves Disease. J Clin Endocrinol Metab. 22 Aralık 2019;105(4):e1006-14.

70. Soetedjo NNM, Jusni LFJ, Yonatan ER, Alvianto S, Widjanarko ND, Permana H. Association between lipid profiles and Graves orbitopathy: A systematic review and meta analysis. Endocr Metab Sci. 01 Haziran 2025;18:100234.

71. Luccas R, Riguetto CM, Alves M, Zantut-Wittmann DE, Reis F. Computed tomography and magnetic resonance imaging approaches to Graves' ophthalmopathy: a narrative review. Front Endocrinol. 2023;14:1277961.

72. Huh J, Park SJ, Lee JK. Measurement of proptosis using computed tomography based three-dimensional reconstruction software in patients with Graves' orbitopathy. Sci Rep. 03 Eylül 2020;10(1):14554.

73. Hussein MM, Mohamed MG, Mousa AAH, Baiomy AAEB, Abdel Razek AAEK, El Ghani MRA. Role of diffusion tensor imaging of extra ocular muscles and orbital fat in Graves's ophthalmopathy and relation to disease activity. Egypt J Radiol Nucl Med. 07 Ağustos 2024;55(1):151.

74. Luccas R, Riguetto CM, Alves M, Zantut-Wittmann DE, Reis F. Computed tomography and magnetic resonance imaging approaches to Graves' ophthalmopathy: a narrative review. Front Endocrinol. 08 Ocak 2024;14:1277961.

75. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, vd. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. Eur J Endocrinol. Haziran 2000;142(6):591-7.

76. Thyroid-Associated Ophthalmopathy (Orbitopathy) Imaging: Practice Essentials, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging. 28 Mart 2025 [a.yer 12 Ekim 2025]; Erişim adresi: https://emedicine.medscape.com/article/383412-overview?utm_source=chatgpt.com&form=fpf

77. Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. J Clin Ultrasound JCU. Ekim 2005;33(8):375-80.

78. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, vd. A survey on deep learning in medical image analysis. Med Image Anal. 01 Aralık 2017;42:60-88.

79. Nam Y, Song T, Lee J, Lee JK. Development of a neural network-based automated eyelid measurement system. Sci Rep. 12 Ocak 2024;14(1):1202.

80. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, vd. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. Kasım 2012;30(9):1323-41.

81. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of Image Analysis. Nat Methods. Temmuz 2012;9(7):671-5.

82. Wu F, Huang J, Wang M, Qian Z, Wang Y, Fang W. Extraocular muscle index as a novel indicator of inflammatory condition in graves' ophthalmopathy patients. Front Endocrinol. 2025;16:1594828.

83. Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. Br J Ophthalmol. Şubat 2022;106(2):165-71.

84. A.Maden. Okuloplastik Cerrahi. 1.Baskı. C. 1. Kemalpaşa-İzmir; 2021. 551 s.

85. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. Arch Intern Med. Mayıs 1990;150(5):1098-101.

86. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. Front Endocrinol [Internet]. 30 Kasım 2020 [a.yer 12 Ekim 2025];11. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.615993/full

87. Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, Papini E, Winther KH. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. Ocak 2019;8(1):7-15.

88. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, vd. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. J Clin Endocrinol Metab. 01 Ağustos 2001;86(8):3562-7.

89. Gupta OP, Boynton JR, Sabini P, Markowitch W, Quatela VC. Proptosis after retrobulbar corticosteroid injections. Ophthalmology. Şubat 2003;110(2):443-7.

90. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, vd. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 01 Nisan 2018;6(4):287-98.

91. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, vd. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 16 Kasım 1989;321(20):1353-9.

92. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, vd. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Nisan 2018;6(4):299-309.

93. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. Eylül 2005;90(9):5234-40.

94. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. Lancet Diabetes Endocrinol. Haziran 2021;9(6):360-72.

95. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, vd. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. Am J Ophthalmol. Kasım 2018;195:181-90.

96. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(3):283-303.

97. Urist MJ. A lateral version light-reflex test. Am J Ophthalmol. Nisan 1967;63(4):808-15.

98. Lim HW, Lee DE, Lee JW, Kang MH, Seong M, Cho HY, vd. Clinical Measurement of the Angle of Ocular Movements in the Nine Cardinal Positions of Gaze. Ophthalmology. 01 Nisan 2014;121(4):870-6.

99. Huelin FJ, Sales-Sanz M, Ye-Zhu C, Cruz AAV, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. Bézier curves as a total approach to measure the upper lid contour: redefining clinical outcomes in palpebral surgery. Br J Ophthalmol. Ocak 2023;107(1):6-11.

100. Equiterio BS, Garcia DM, Cruz AA, Rootman DB, Goldberg RA, Sales-Sanz M, vd. Lid Flare Measurement with Lateral Midpupil Distances. Curr Eye Res. 02 Eylül 2021;46(9):1309-13.

101. Kang D, Lee J, Park J, Lee H, Park M, Baek S. Analysis of Lid Contour in Thyroid Eye Disease With Upper and Lower Eyelid Retraction Using Multiple Radial Midpupil Lid Distances. J Craniofac Surg. Ocak 2016;27(1):134.

102. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, vd. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. J Clin Endocrinol Metab. Eylül 1995;80(9):2830-3.

103. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, vd. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Aralık 2022;32(12):1439-70.

104. Nabi T, Rafiq N. Factors associated with severity of orbitopathy in patients with Graves' disease. Taiwan J Ophthalmol. 04 Mayıs 2020;10(3):197-202.

105. Moon JH, Shin K, Lee GM, Park J, Lee MJ, Choung H, vd. Machine learning-assisted system using digital facial images to predict the clinical activity score in thyroid-associated orbitopathy. Sci Rep. 21 Aralık 2022;12:22085.

106. Yan C, Zhang Z, Zhang G, Liu H, Zhang R, Liu G, vd. An ensemble deep learning diagnostic system for determining Clinical Activity Scores in thyroid-associated ophthalmopathy: integrating multi-view multimodal images from anterior segment slit-lamp photographs and facial images. Front Endocrinol. 02 Nisan 2024;15:1365350.

107. Boboridis K, Assi A, Indar A, Bunce C, Tyers AG. Repeatability and reproducibility of upper eyelid measurements. Br J Ophthalmol. Ocak 2001;85(1):99-101.

108. Cruz AAV, Equitério B, Diniz SB, Garcia DM, Rootman DB, Goldberg RA, vd. Upper Eyelid Contour Changes After Orbital Decompression in Graves Orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. Haziran 2022;38(3):289.

109. Cruz AA, Coelho RP, Baccega A, Lucchezi MC, Souza AD, Ruiz EE. Digital image processing measurement of the upper eyelid contour in Graves disease and congenital blepharoptosis. Ophthalmology. Mayıs 1998;105(5):913-8.

110. Milbratz GH, Garcia DM, Guimarães FC, Cruz AAV. Multiple Radial Midpupil Lid Distances: A Simple Method for Lid Contour Analysis. Ophthalmology. 01 Mart 2012;119(3):625-8.

111. Edwards DT, Bartley GB, Hodge DO, Gorman CA, Bradley EA. Eyelid position measurement in Graves' ophthalmopathy: reliability of a photographic technique and comparison with a clinical technique. Ophthalmology. Mayıs 2004;111(5):1029-34.

112. Chun YS, Park HH, Park IK, Moon NJ, Park SJ, Lee JK. Topographic analysis of eyelid position using digital image processing software. Acta Ophthalmol (Copenh). Kasım 2017;95(7):e625-32.

113. Rajabi MT, Jafari H, Mazloumi M, Tabatabaie SZ, Rajabi MB, Hasanlou N, vd. Lower lid retraction in thyroid orbitopathy: lamellar shortening or proptosis? Int Ophthalmol. Ağustos 2014;34(4):801-4.

114. Shih MJ, Liao SL, Kuo KT, Smith TJ, Chuang LM. Molecular pathology of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. Mart 2006;91(3):1159-67.

115. Morton AD, Elner VM, Lemke BN, White VA. Lateral extensions of the Müller muscle. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Aralık 1996;114(12):1486-8.

116. Wesley RE, Bond JB. Upper eyelid retraction from inferior rectus restriction in dysthyroid orbit disease. Ann Ophthalmol. Ocak 1987;19(1):34-6, 40.

117. Park K, Li J, Wen J, Li S, Lee J, Danesh K, vd. Extraocular Muscle Enlargement in Thyroid Eye Disease Using Volumetric Analysis. Cureus. Temmuz 2024;16(7):e63843.

118. Osaki TH, Monteiro LG, Osaki MH. Management of eyelid retraction related to thyroid eye disease. Taiwan J Ophthalmol. 14 Şubat 2022;12(1):12-21.

119. Mackinnon SE, Fielding JC, Dellon AL, Fisher DM. The incidence and degree of scleral show in the normal population. Plast Reconstr Surg. Temmuz 1987;80(1):15-20.

120. Rajabi MT, Malmir M, Mahmoudzadeh R, Salabati M, Tabatabaie SZ, Rajabi MB, vd. A Comparison of Lower Eyelid Retraction in Normal Individuals with Positive versus Negative Orbital Vector. Middle East Afr J Ophthalmol. 2020;27(1):22-7.

121. Mackinnon SE, Fielding JC, Dellon AL, Fisher DM. The incidence and degree of scleral show in the normal population. Plast Reconstr Surg. Temmuz 1987;80(1):15-20.

122. Taban MR. Lower Eyelid Retraction Surgery Without Internal Spacer Graft. Aesthet Surg J. Şubat 2017;37(2):133-6.

123. Ribeiro SFT, Shekhovtsova M, Duarte AF, Velasco Cruz AA. Graves Lower Eyelid Retraction. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2016;32(3):161-9.

124. Kang D, Lee J, Park J, Lee H, Park M, Baek S. Analysis of Lid Contour in Thyroid Eye Disease With Upper and Lower Eyelid Retraction Using Multiple Radial Midpupil Lid Distances. J Craniofac Surg. Ocak 2016;27(1):134-6.

125. Garcia DM, Cruz AAV, Espírito Santo RO, Milbratz GH, Ribeiro SFT. Lower Eyelid Contour in Graves Orbitopathy. Curr Eye Res. 02 Kasım 2019;44(11):1216-9.

126. Cho RI, Elner VM, Nelson CC, Frueh BR. The effect of orbital decompression surgery on lid retraction in thyroid eye disease. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2011;27(6):436-8.

127. Beden U, Ozarslan Y, Oztürk HE, Sönmez B, Erkan D, Oge I. Exophthalmometry values of Turkish adult population and the effect of age, sex, refractive status, and Hertel base values on Hertel readings. Eur J Ophthalmol. 2008;18(2):165-71.

128. Bagheri A, Shahraki K, Arabi A, Kashkouli MB. Normal Exophthalmometry Values in Iranian Population: A Meta-analysis: A complete translation from Farsi. J Ophthalmic Vis Res. 29 Temmuz 2021;16(3):470-7.

129. Cheung JJC, Chang DL, Chan JC, Choy BNK, Shih KC, Wong JKW, vd. Exophthalmometry values in the Hong Kong Chinese adult population from a population-based study. Medicine (Baltimore). 22 Kasım 2019;98(47):e17993.

130. Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. Am J Ophthalmol. 15 Ekim 1984;98(4):438-42.

131. Popov T, Fierz FC, Bockisch CJ, Weber KP. Using Smartphone Exophthalmometry to Measure Eyeball Protrusion. JAMA Ophthalmol. 01 Ekim 2023;141(10):974-81.

132. Miot HA, Fernandes LP dos S, Jorge EN, Pivotto DR, Nogueira CR, Mazeto GMF da S. Comparative evaluation of oculometric variables in Graves' ophthalmopathy. Clin Sao Paulo Braz. 2009;64(9):885-9.

133. Leite C de A, Pereira T de S, Chiang J, Pieroni Gonçalves AC, Monteiro MLR. Evaluation of Ocular Versions in Graves' Orbitopathy: Correlation between the Qualitative Clinical Method and the Quantitative Photographic Method. J Ophthalmol. 31 Temmuz 2020;2020:9758153.

134. Kestenbaum A. Clinical methods of neuro-ophthalmologic examination. 2d completely rev. and enl. ed. New York: Grune & Stratton; 1961. xii+577.

135. Urist MJ. A lateral version light-reflex test. Am J Ophthalmol. Nisan 1967;63(4):808-15.

136. Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study - PubMed [İnternet]. [a.yer 03 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959369/

137. Miller JM. Functional anatomy of normal human rectus muscles. Vision Res. 1989;29(2):223-40.

138. Chamberlain W. Restriction in Upward Gaze with Advancing Age. Am J Ophthalmol. 01 Ocak 1971;71(1, Part 2):341-6.

139. NUNERY WR. Ophthalmic Graves' disease : a dual theory of pathogenesis. Ophthalmol Clin North Am. 1991;4:73-87.

140. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest F. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. AJNR Am J Neuroradiol. 1986;7(4):651-6.

141. Berger M, Matlach J, Pitz S, Berres M, Axmacher F, Kahaly GJ, vd. Imaging of the medial rectus muscle predicts the development of optic neuropathy in thyroid eye disease. Sci Rep. 15 Nisan 2022;12:6259.

142. Koizumi T, Tanaka T, Umeda K, Komiyama D, Obata H. Correlation between extraocular muscle enlargement and thyroid autoantibodies in thyroid eye disease. Jpn J Ophthalmol. 01 Mayıs 2024;68(3):250-8.

143. Ge Q, Zhang X, Wang L, Fan Y, Huang Q, Yao N, vd. Quantitative evaluation of activity of thyroid-associated Ophthalmopathy using short-tau inversion recovery (STIR) sequence. BMC Endocr Disord. 13 Kasım 2021;21(1):226.

144. Pu XY, Chen L, Hu H, Wu Q, Jiang WH, Lu JL, vd. Dixon MRI-based quantitative parameters of extraocular muscles, intraorbital fat, and lacrimal glands for staging thyroid-associated ophthalmopathy. Insights Imaging. 09 Haziran 2024;15(1):136.

145. Hu H, Xu XQ, Chen L, Chen W, Wu Q, Chen HH, vd. Predicting the response to glucocorticoid therapy in thyroid-associated ophthalmopathy: mobilizing structural MRI-based quantitative measurements of orbital tissues. Endocrine. Kasım 2020;70(2):372-9.

146. Lim SL, Lim AKE, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Aralık 2008;18(12):1297-301.

147. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. Ophthalmology. Haziran 1997;104(6):914-7.

148. Bagatin F, Prpić A, Škunca Herman J, Zrinšćak O, Iveković R, Vatavuk Z. Correlation between Structural and Functional Changes in Patients with Raised Intraocular Pressure Due to Graves' Orbitopathy. Diagnostics. 20 Mart 2024;14(6):649.

149. Tian H, Wang Y, Li J, Li H. Prognostic value of extraocular muscles for intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy patients. Quant Imaging Med Surg. 01 Eylül 2023;13(9):5727-36.

150. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. Endocrine. 01 Haziran 2017;56(3):568-78.

151. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:477-588.

152. 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 (Oxf). Nisan 1993;38(4):367-72.

153. Oeverhaus M, Winkler L, Stähr K, Daser A, Bechrakis N, Stöhr M, vd. Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy – a ten-year tertiary referral center analysis. Front Endocrinol [Internet]. 04 Nisan 2023 [a.yer 03 Kasım 2025];14. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1160172/full

154. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, vd. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. Kasım 1989;12(10):733-7.

155. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. Clin Endocrinol (Oxf). Ekim 1996;45(4):477-81.

156. Soetedjo NNM, Jusni LFJ, Yonatan ER, Alvianto S, Widjanarko ND, Permana H. Association between lipid profiles and Graves orbitopathy: A systematic review and meta analysis. Endocr Metab Sci. 01 Haziran 2025;18:100234.

157. Cardo C, Bernardo Santos R, Pinotti Pedro Miklos AB, Barbosa Jaconis S, Romaldini JH, Villagelin D. The relationship between cholesterol levels and thyroid eye disease. Eur Thyroid J. 03 Şubat 2025;14(1):e240133.

158. Chou YT, Lai CC, Li CY, Shen WC, Huang YT, Wu YL, vd. Early Statin Use Following Diagnosis of Graves' Disease Is Associated with a Reduced Risk of Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy in Middle-Aged Adults: Evidence from a Nationwide Taiwanese Cohort. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Eylül 2025;35(9):1052-62.

159. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, vd. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. Br J Ophthalmol. Kasım 2015;99(11):1531-5.

160. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, Baretić M, Bechtold D, Boschi A, vd. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). Br J Ophthalmol. 29 Ocak 2024;108(2):294-300.

161. Jeon H, Lee JY, Kim YJ, Lee MJ. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease. Eye. Şubat 2023;37(3):543-7.

162. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS. Relevance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy: comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay. Eye. Ağustos 2013;27(8):964-71.

163. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. Mayıs 2010;95(5):2123-31.

164. Morshed SA, Davies TF. Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. Eylül 2015;47(10):727-34.

165. Godlewska M, Gawel D, Buckle AM, Banga JP. Thyroid Peroxidase Revisited - What's New? Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. Aralık 2019;51(12):765-9.

166. Khoo DH, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Tai ES, Chee SP, vd. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Aralık 1999;9(12):1175-80.

167. Lantz M, Planck T, Asman P, Hallengren 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 Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. Şubat 2014;122(2):113-7.