

T154  
T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

GRAVES OFTALMOPATİLİ HASTALARDA  
ORBİTAL GA-67 SİNTİGRAFİSİNİN  
HASTALIK AKTİVİTESİNİ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

Dr. İbrahim Oğuz ÇERİ

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Akın YILDIZ

T1545

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI KÜTÜPHANESİ

“ Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2003

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma, tez hocam Doç. Dr. Akın Yıldız'a, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hasan Altunbaş, Doç. Dr. Utku Şenol ve Doç. Dr. Yaşar Duranoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Oğuz ÇERİ

Antalya, 2003

# İÇİNDEKİLER

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                               | <b>iv</b> |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                               | <b>v</b>  |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                      | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                             | <b>3</b>  |
| <b>2.1. Graves Hastalığı</b>                         | <b>3</b>  |
| 2.1.1. Graves Hastalığında Etiyopatogenez            | 3         |
| 2.1.2. Graves Hastalığında Klinik Bulgular           | 5         |
| 2.1.3. Graves Hastalığında Tanı Yöntemleri           | 6         |
| 2.1.4. Graves Hastalığında Tedavi                    | 7         |
| <b>2.2. Graves Oftalmopatisi</b>                     | <b>10</b> |
| 2.2.1. Graves Oftalmopatisinde Patogenez             | 10        |
| 2.2.2. Graves Oftalmopatisinde Klinik Bulgular       | 13        |
| 2.2.3. Graves Oftalmopatisinde Tanı yöntemleri       | 14        |
| 2.2.4. Graves Oftalmopatisinde Tedavi                | 20        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                            | <b>24</b> |
| <b>3.1. Hasta Grubu</b>                              | <b>24</b> |
| <b>3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi</b> | <b>25</b> |
| 3.2.1. Klinik Bulguların Sınıflandırılması           | 25        |
| 3.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme                 | 25        |
| <b>3.3. Ga-67 Orbita Sintigrafisi</b>                | <b>25</b> |
| <b>3.4. Sintigrafinin Yorumlanması</b>               | <b>26</b> |
| <b>3.5. İstatiksel Analiz</b>                        | <b>28</b> |
| <b>3.6. Klinik Karar</b>                             | <b>28</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                                   | <b>29</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                   | <b>38</b> |

**ÖZET**

**48**

**KAYNAKLAR**

**49**

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil                                                                                                                   | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.1. Semikantitatif analizler için elde edilen ilgi alanları                                                            | 28    |
| 4.1. Bilateral aktif orbital hastalığa sahip olan bir olgunun Ga-67 planar, SPECT ve MRG kesitleri                      | 34    |
| 4.2. Bilateral inaktif orbital hastalığa sahip olan bir olgunun Ga-67 planar, SPECT ve MRG kesitleri                    | 35    |
| 4.3. Tedaviye yanıtın değerlendirildiği bir olguda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ga-67 planar, SPECT ve MRG kesitleri | 36    |
| 4.4. MRG ile bilateral inaktif hastalığa sahip olan bir olgunun Ga-67 planar ve SPECT görüntüleri                       | 37    |
| 4.5. MRG ile bilateral aktif hastalığa sahip bir olgunun Ga-67 planar ve SPECT görüntüleri                              | 37    |

## TABLÖLER DİZİNİ

| Tablo                                                                                                            | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Amerikan tiroid birliği NOSPECS sınıflandırması                                                             | 14    |
| 2.2. Graves oftalmopatisinde klinik aktivite skorlaması                                                          | 15    |
| 2.3. Oftalmopati indeks skorlama sistemi                                                                         | 16    |
| 3.1. Graves hastalığında kullanılan NOSPECS sınıflaması formu                                                    | 27    |
| 4.1. Hastaların MRG, Ga-67 ve klinik aktivite sınıflaması bulguları                                              | 31    |
| 4.2. Görsel değerlendirme ve semikantitatif değerlendirmelerde<br>elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri | 32    |
| 4.3. Ga-67 uptake'i için ROC eğrisi analizi                                                                      | 32    |
| 4.4. Aktif hastalığı belirlemede eşik değeri gösteren ROC eğrisi analizi                                         | 33    |
| 4.5. Klinik aktivite sınıflaması ile Ga-67 uptake oranları arasındaki<br>korelasyon                              | 33    |
| 4.6. Tedavi sonrası 3 olguda Ga-67 uptake oranlarının değişimi                                                   | 34    |

# 1. GİRİŞ

Graves hastalığı tiroid bezinin organ spesifik otoimmün hastalığıdır ve tirotoksikozun en sık görülen nedenidir Robert Graves tarafından ilk olarak guatr, çarpıntı ve ekzoftalmuslu bir hastada tanımlanmıştır Hipertiroidi, diffüz guatr ve olguların yaklaşık olarak %50'sinde oftalmopati bulguları ile seyretmektedir. Pretibial miksödem ve parmaklarda çomaklaşma hastalığın nadir klinik bulgularındandır (1, 2) Graves hastalığı her yaş grubunda gözlenebilmekle birlikte, daha sık olarak yaşamın 4 dekadında (20-50 yaş) gelişmektedir (3). Graves hastalığı genel popülasyonda %0,5-1 oranında gözlenir ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla belirgin derecede yüksektir Genel popülasyonda Graves hastalığı için kadın/erkek oranı 5-10/1 olarak bulunmuştur (3)

Graves hastalığının temel immünolojik mekanizmasından tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ve tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve tiroid stimüle edici hormon reseptörüne (TSH-R) karşı oluşmuş otoantikörlerin varlığı sorumludur (4, 5). Özellikle TSH-R'üne karşı oluşmuş otoantikörler Graves hastalarının %95'inden daha fazlasında mevcuttur ve hastalığın gelişiminde primer sorumlu olarak görülmektedir (6)

Oftalmopati, Graves hastalığının en sık rastlanan tiroid dışı bulgusudur. Oftalmopati otoimmün kaynaklıdır ve patogenezi kesin bir şekilde açıklanamamıştır (7) Olguların büyük çoğunluğunda hastalık hafif seyirlidir ve ilerleme göstermez Ancak olguların % 3-5'inde hastalık şiddetli seyredebilir. Hafif seyirli olgularda sadece destekleyici tedavi yeterli olurken, şiddetli seyreden olgularda daha agresif tedavi modalitelerini (yüksek doz kortikosteroid, orbital radyoterapi, orbital dekompresyon) uygulamak gerekmektedir. Hastalığın şiddetinin ve aktivitesinin belirlenmesi uygun tedavinin seçiminde de anahtar rolü oynamaktadır Bu amaçla klinik aktivite skorlaması (KAS), serum ve idrarda glikozaminoglikan seviyeleri ölçümü, radyolojik görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve çeşitli nükleer tıp yöntemleri (somatostatin reseptör görüntüleme, Tc-99m HIG sintigrafisi) kullanılmaktadır (8, 9, 10). Ayrıca nükleer tıp yöntemlerinden Ga-67, Graves oftalmopatili hastalarda hastalık aktivitesinin gösterilmesi amacıyla kullanılmıştır (11)

Ga-67 nükleer tıpta tümör görüntüleme ajanı olarak yaklaşık 30 yıldır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca Ga-67 inflamasyon, infeksiyon bölgelerinde lokalize olabilmektedir.

Bu çalışmada; klinik ve laboratuvar bulguları ile Graves hastalığı tanısı almış, oftalmopati semptomlarına sahip hastalarda Ga-67 sintigrafisinin aktif orbital hastalığı saptamadaki rol n n n değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca seçilmiş hastalarda uygulanan immünsupresif tedavi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sintigrafik yöntemin etkinliği araştırılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Graves Hastalığı

#### 2.1.1. Graves Hastalığında Etyopatogenez

Graves hastalığının etyopatogenezinden temel olarak genetik yatkınlık ve otoimmünite sorumludur. Bu hastalık bazen Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, insülin bağımlı diabetes mellitus, addison hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilmektedir. Ailevi yatkınlık ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalar hastalığın genetik komponentinin var olabileceğini düşündürmüştür (12, 13). Bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinden birisinde hastalık görüldüğünde diğesinde görülme oranı % 30-40 olarak bulunmuş; çift yumurta ikizlerinde ise bu oranın % 3-9 olduğu gözlenmiştir (14).

Graves hastalığında TSH-R antikorı (tiroid stimüle edici antikor) tiroid stimüle edici hormonun etkisini taklit ederek tiroid hücre fonksiyonunu arttırıp hipertiroidizme neden olmaktadır. Graves hastalığında en önemli otoantijen olan TSH-R'ü, glikoprotein yapısında olup G protein bağımlı reseptör özelliğine sahiptir. TSH-R'ü, tiroid stimüle edici antikor (TSAb) ile birleşince adenilat siklazı aktive ederek CAMP oluşumunu sağlar. CAMP hücre içi olaylardan sorumludur (15). Graves hastalığı olan gebe kadınların yenidoğan bebeklerinde, bu otoantikörlerin plasentadan pasif transferi sonucu geçici hipertiroidizm oluşması, bu otoantikörlerin Graves hastalığının patogenezendeki rolünün önemli bir göstergesidir (16). TSH-R antikörlerinin ölçülmesi Graves hastalığının ayırıcı tanısında potansiyel klinik öneme sahiptir. Antitiroid tedavi sonrası hastalığın klinik sonucu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (17).

Enfeksiyon ajanları ile konak proteinleri arasındaki benzerlik, otoimmün hastalıkların oluşması ile sonuçlanan, self toleransın bozulmasına yol açan mekanizmalardan birisidir. Graves hastalığında da TSH-R'ünün ekstraselüler kısmı ile *Yersinia enterocolitica*'nın zarf proteinleri arasında moleküler benzerlik olduğu bildirilmiştir (18, 19). Aktif *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonu olan

hastalarda bazen stimüle edici tipte TSH-R antikorları saptanmaktadır. Ancak bu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu olmadığı gözlenmiştir (18)

TSH-R antikorlarının kontrolsüz yapımına ilişkin bir başka teori de suprese edici T hücrelerinin genetik klonal yokluğudur (20, 21).

Graves hastalığındaki diğer önemli otoantijenler tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid iyot transporter proteinidir (22, 23). Tiroglobulin, tiroid foliküler epitel hücreleri tarafından sentez edilen, tiroide özgü bir glikoproteindir. Az miktarda dolaşıma geçmektedir. Anti-Tg antikorları sitotoksik değildir ve kompleman sistemini aktive edememektedir (5, 6). Bu nedenle Graves hastalığında patogeneze rol oynamamaktadır ancak tiroid otoimmünitesinin bir göstergesi olarak hizmet etmektedir. Tiroid peroksidaza karşı oluşan antikorlar (Anti-TPO), anti-Tg antikorlarından farklı olarak kompleman sistemini aktive edebilmektedir. Böylece hem kompleman sistemi hem de antikora bağımlı hücreler sitotoksikite mekanizması ile tiroid dokusunda hasarın oluşmasına katkıda bulunabilmektedir. Yüksek düzeyde Anti-TPO antikorları otoimmün tiroid hastalığına işaret etmektedir. Graves hastalığında Anti-TPO antikorları patogeneze önemli role sahip değildir ancak tiroid otoimmünitesinin bir göstergesi olarak hizmet ederler (6).

Graves hastalığı patogenezinde genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated-4) antagonistik etkisi aracılığıyla immün yanıt supresyonuna ve antijenik toleransa yol açar (24, 25). CTLA-4 geninin immün sistemdeki down-regülasyon yaratıcı etkisinin Graves hastalığında sorumlu olabileceği düşünülmüştür. CTLA-4 genindeki, TSH-R genindeki, Interlökin-1 reseptör antagonist genindeki polimorfizmin Graves hastalığı ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür (26, 27, 28). Graves hastalığı etyolojisinde kromozom 14q31 (GD-1 geni), kromozom 20q11.2 (GD-2 geni), Xq21.33-22 (GD-3 geni) sorumlu tutulan olası kromozomal bölgelerdir (29).

Graves hastalığında otoimmün ve genetik mekanizmayı yaratan bir takım predispozan faktörler tanımlanmıştır. Stres varlığı predispozan etkenler arasında sayılmaktadır. Hastaların bir kısmının, belirtiler ortaya çıkmadan birkaç ay önce ciddi bir stresle karşılaştıkları saptanmış ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının immün mekanizma üzerinde etkisi olabileceği düşünülmüştür (30).

### 2.1.2. Graves Hastalığında Klinik Bulgular

Graves hastalığında tirotoksikoz tablosuna otoimmün mekanizma ile gelişen göz ve deri bulguları eklenebilmektedir. Hastalıkta hemen hemen tüm sistemler etkilenebilmektedir.

Tiroid bezinde simetrik ve diffüz bir büyüme mevcuttur. Seyrek olarak palpabl nodül eşlik edebilir. Daha sık olarak milimetrik boyutlarda kolloidal nodüller saptanabilmektedir. Graves hastalığında eşlik eden nodüller sıklıkla hipoaktif yapıdadır ve bu nodüllerin malignite açısından değerlendirilmesi önemlidir (31).

Deri yumuşak, ince ve nemlidir. Hastalarda sıcağa tahammülsüzlük, yüzde kızarma, sürekli terleme mevcuttur. Ciltte eritem, yaygın kaşıntı ve bazen döküntü izlenebilmektedir. Saçlar ince, yumuşak ve düz olup kolayca dökülebilirler. Bazı hastalarda tibianın alt kısmı hizasında ve ayakların dorsal yüzünde glikozaminoglikanların toplanması ile ciltte kalınlaşma ve hiperpigmentasyonla seyreden dermatopati görülebilmektedir. Bu görünüme pretibial miksödem denilmektedir. Pretibial miksödem genellikle oftalmopati ile beraber bulunabilmektedir (32).

Nörolojik ve mental sistem Graves hastalığından etkilenebilmektedir. Hastalarda sinirlilik, heyecanlı görünüm, hızlı konuşma, öfori gözlenebilmektedir. Uykusuzluk, ellerde ve dilde dikkati çeken ince, sık tremor izlenebilir. Kronik tirotoksik myopati ve nadir olarak polinöropati gelişebilir (32). Akut ensefalopati, şuur kaybı, korea ve atetoid hareketler, hipopotasemik periyodik paralizi, myopati ve myastenia gravis nadir görülen ciddi nörolojik bozukluklar olarak bilinmektedir.

Özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük ve atrofi, kemik mineral içeriğinin azalması ve osteoporoz Graves hastalığının kas ve iskelet sisteminde meydana getirdiği değişikliklerdir. Çocuklarda epifizlerin kapanması hızlanıp, büyüme gerilikleri oluşabilir.

Solunum sisteminde özellikle eforla beliren dispne, vital kapasitede ve pulmoner komplansta azalma, respiratuar kaslarda güçsüzlük izlenebilmektedir. Dolaşım sistemi Graves hastalığından önemli derecede etkilenebilir. Özellikle yaşlılarda kardiyovasküler bulgular ön plana geçebilir. Taşikardi, atrial

fibrilasyon, angina pectoris, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomegali, sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artış, konjestif kalp yetmezliği, sistemik embolizasyon gelişebilmektedir.

Hematolojik sistemde hipokrom mikrositer anemi görülebilir. Nötropeni, rölatif lenfositoz, trombositopeni ve idiopatik trombositopenik purpura gözlenebilmektedir.

Gastrointestinal sistemde iştah artışına rağmen artan metabolizma nedeniyle kilo kaybı oldukça tipiktir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, barsak hareketlerinde hızlanma ve ishal sıklıkla görülebilmektedir.

Endokrin sistem değişiklikleri ve metabolizmada artış mevcuttur. Oksijen tüketiminde bazal metabolizma hızındaki artışla korele olarak artış mevcuttur. Hastalarda insülin sekresyon dinamiği bozulmuş, ayrıca insülin rezistansı artmıştır. Bunlar hastalarda diabetes mellitus gelişimine katkıda bulunmaktadır (32).

### **2.1.3. Graves Hastalığında Tanı Yöntemleri**

Anamnez, hastanın genel görünümü ve fizik muayene ile hastalık tanısı yüksek oranda konulabilmektedir. Ancak daha doğru tanı için laboratuvar bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. Graves hastalığında hipertiroidizm klinik veya subklinik olabilmektedir. Hastalarda baskılanmış serum TSH düzeyleri gözlenebilmektedir. Yükselmiş serbest tiroksin (FT4) düzeyleri ile hipertiroidi doğrulanır. Serbest T3 düzeyleri, total T3 ve total T4 düzeyleri de artabilmektedir. Bazı hastalarda da hipertiroidi subklinik olabilmektedir. Bu olgularda serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri normal seviyelerde iken, TSH düzeyleri baskılanmış durumdadır. Hastaların %10'unda artmış total veya serbest T3 seviyeleri, baskılanmış TSH düzeyleri ve serbest T4 düzeylerinde normal değerler bulunabilir. Bu durum T3 toksikozu olarak tanımlanmaktadır (33). T3 toksikozunda radyoaktif iyot uptake'i normal olabilir ve medikal tedaviye direnç daha fazladır.

Radyoaktif iyot uptake testi tanıda önemlidir. Graves hastalarında radyoaktif iyot uptake'i artmış olarak bulunur. Ayrıca artmış iyot uptake'i ile tirodit ayrıcı tanısı sağlanabilmektedir. Graves hastalarında serum Anti-Tg ve Anti-TPO

otoantikörlerinde artış bulunabilir ancak bu durum tanı koydurucu değildir. Çünkü bu antikörler Hashimoto tiroiditi hastalarının serumlarında da artmış olarak bulunabilmektedir. Ancak Graves hastalarında, sirkülasyondaki stimulan TSH-R antikörlerinde artış oldukça spesifiktir ve tanı koydurucudur (5)

Eşlik eden tiroid nodülünü saptamak için tiroid sintigrafisi ve ultrasonografisi uygulanmaktadır. Nodül varlığı ve nodülün hipoaktif yapıda olması tedavi açısından belirleyici değere sahip olabilmektedir. Graves hastalığı ile birlikte eşlik eden nodül varlığında malignite olasılığı riski yüksek olduğu için, bu olgularda daha agresif tedavi uygulanabilmektedir. Tiroid sintigrafisi ve ultrasonografisi ile hipoaktif nodül doğrulandığı zaman ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamak gerekmektedir.

#### **2.1.4. Graves Hastalığında Tedavi**

Graves hastalığı spontan remisyon ve rekürrenslerle seyreden bir hastalıktır. Graves hastalığında tedavinin amacı tiroid hormon sentez ve salınımının baskılanmasını sağlamak ve hastalarda ötiroidizmi sağlamaktır. Antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi Graves hastalığında kullanılan temel tedavi yöntemleridir.

**1. Antitiroid İlaçlarla Tedavi:** Graves hastalığında genellikle ilk seçilecek tedavi yöntemi antitiroid ilaçlarla yapılan tedavidir. Yaygın olarak tiyonamidler kullanılmaktadır. Tiyonamidler grubundan tedavide yaygın olarak propiltiourasil ve metimazol kullanılmaktadır. Bu ilaçların ortak özellikleri tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederek ve iyodinasyonu bozarak folikül hücrelerinde T4 ve T3 sentezini baskılamaktır. Propiltiourasil tip 1 deiodinaz inhibitörü olduğu için periferde T4'ün T3'e dönüşümünü de engellemektedir. Tiyonamidler tiroid foliküllerinde önceden yapıp depo edilmiş olan hormonların salınımını direkt olarak azaltamazlar. Bu nedenle serum tiroid hormon seviyelerinde azalma ve ilaçların klinik etkisi genellikle 3-4 haftada ortaya çıkar. Klinik ve laboratuvar olarak ötiroidizm sağlandıktan sonra hastalar 2-3 aylık aralıklarla izlenmeli, kalıcı başka bir tedaviye gerek görülüyorsa tedavi 12-18 ay sürmelidir. Uzun süre uygulandıktan sonra tedavi kesildiğinde genellikle 1 yıllık izlemde hastaların ötiroid kalma oranları %40-50'dir. Tiyonamidlerin en çok korkulan yan etkisi

agranülositozdur. Granülosit sayımının  $\text{mm}^3$  te 500'ün altında olduğu durumlarda tiyomamid tedavisi kesilmelidir. Kolestatik sarılık, döküntü, kaşıntı, hepatit, akut hepatik nekroz, serum hastalığı ve artrit ilaca bağlı görülebilen diğer yan etkilerdir (34).

Adrenerjik bloke edici ajanlar hipertiroidizmin sempatik uyarımı andıran belirtilerini baskılamak amacıyla kullanılırlar. Tiroid hormon yapımı üzerine doğrudan etkileri yoktur. Ancak bazı  $\beta$ -bloker ilaçlar T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar. Bunlardan en sık olarak propranolol, metoprolol, atenolol ve nadolol kullanılmaktadır.

Sodyum iyodür, potasyum iyodür, iyotlu radyokontrast maddeler, lityum, glukokortikoidler, potasyum perklorat ve tiyosiyanat Graves hipertiroidisi tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar gerek tedavi etkinliklerinin düşük olması, gerekse yan etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir.

**2. Radyoaktif İyot Tedavisi:** Uygulanması basit, güvenilir, ucuz bir tedavi yöntemidir. Graves hastalığı için uygun ve kalıcı tedavi sağlamaktadır. Uygulama sonrası hızlıca tiroid dokusu tarafından tutulur ve yaydığı  $\beta$  ışınları ile tiroid folikül hücrelerini yıkıma uğratarak fazla hormon üretimini baskılamaktadır. Çocuklarda ve genç yaş grubunda kullanımı kısıtlayıcı nedenler karsinogenezis, lösemi, konjenital anomali riskidir. Radyoaktif iyot tedavisi 40 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır ve elde edilen datalarda radyoaktif I-131 tedavisi ile ilişkili olarak karsinogenezis, lösemi, konjenital anomali riskinde artış gösterilmemiştir (35). Datalar kısıtlı olmasına karşın radyoaktif I-131 tedavisi uygulanmış kadınların çocuklarında genetik anomali insidansında artış görülmemiştir (36). Bu çalışmalar eşliğinde radyoaktif I-131 tedavisinin tüm yaş gruplarında güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir. Radyoaktif iyot plasentadan geçerek konjenital hipotiroidizm yapabilmekte ve anne sütüne salgılanabilmektedir. Bu nedenle gebelik ve laktasyon, radyoaktif iyot tedavisi için kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır. Ayrıca radyoaktif I-131 tedavisi alan kadın hastaların 5-6 aydan önce hamile kalmamaları önerilmektedir.

Radyoaktif I-131 tedavisi ile temel amaç, uygulanabilecek en düşük doz ile hastalarda ötiroidiyi sağlamaktır. Bu nedenle verilecek radyoaktif madde dozlarını

belirlemede çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Tedavide sabit dozlar veya çeşitli hesaplamalar yöntemi ile tespit edilmiş dozlar kullanılabilir. Uygun dozu tespit etmek için çeşitli formülasyonlar kullanılmasına karşın hastaların bir kısmında uzun dönemde hipotiroidizm kaçınılmazdır. Tedavi sonrası ilk yıl için hipotiroidizm insidansı %7-25 olarak bildirilmiştir ve verilen doza bağlı olarak yıllık % 2-4 oranında hipotiroidi insidansında artış saptanmıştır (37). Düşük doz tedavi sonrasında hipotiroidi riski yüksek doz tedaviye oranla anlamlı derecede düşük olurken, düşük doz tedavide yüksek doza oranla nüks riski ve tedavi etkisizliği daha fazla görülebilmektedir.

Radyoaktif iyot tedavisine bağlı nadir yan etkiler görülebilmektedir. Tedaviyi takiben 7-10 gün içerisinde tiroid bezindeki depo granüllerinden kana salınan tiroid hormonlarına bağlı olarak tirotoksikoz alevlenebilir. Özellikle yaşlı ve kardiyak problemi olan hastalarda istenmeyen bir durumdur. Bu durum radyoaktif iyot tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 5. günden başlayarak antitiroid tedavi uygulanması ile azaltılabilir. Sialitis, tat duyusunun geçici kaybı, radyasyon tiroiditi diğer nadir komplikasyonlardır. Oftalmopatinin ön planda olduğu vakalarda radyoaktif iyot tedavisinin immün mekanizma ile oftalmopati derecesini arttırdığı düşünülmektedir, bu açıdan oftalmopati olgularda kullanımı tartışmalıdır (38).

**3. Cerrahi Tedavi:** Büyük tiroid bezi varlığında, antitiroid ilaçlar ile tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, hastalığa eşlik eden tiroid nodülü varlığında artmış malignite riski nedeniyle, radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid oftalmopatisinin kötüleşebileceği yönünde şüphe varlığında ve hamilelik döneminde antitiroid ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda kalıcı tedavi amacıyla cerrahi uygulanabilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası hipotiroidi gelişme olasılığı yüksektir. Erken dönemde hipotiroidi görülme sıklığı %5-10 olup, cerrahi sonrası 25 yıl içerisinde hastaların %50'sinde hipotiroidi gelişebilir (39). Geçici veya kalıcı hipoparatiroidi, rekürren laringeal sinir hasarına bağlı geçici veya kalıcı vokal kord paralizisi görülebilen diğer komplikasyonlardır.

## 2.2. Graves Oftalmopatisi

Sıklıkla Graves hastalığı ile birlikte görülen, retroorbital yağ dokusunu, bağ dokusunu, ekstraoküler kasları ilgilendiren otoimmün bir hastalıktır. Olguların büyük bir kısmında oftalmopati hafif veya orta derecelidir. Graves hastalığı olan olguların % 10-25'inde klinik olarak belirgin oftalmopati vardır. Tüm olguların ancak % 3-5'inde çok ağır oftalmopati saptanır (40). Ciddi oftalmopatinin kadın /erkek oranı 2,5/1'dir. Kadınlarda 40-44, 60-64; erkeklerde ise 45-49, 65-69 yaşları arasında daha sık olarak ortaya çıkar ve oftalmopatinin ciddiyeti, özellikle erkeklerde yaşla artmaktadır (41). Yine sigara içenlerde oftalmopati daha sıktır ve sigara içme süresinin uzunluğu riski arttırmaktadır (42). Ayrıca oftalmopati gelişmesinde stresin de önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilir (43).

### 2.2.1. Graves Oftalmopatisinde Patogenez

Graves oftalmopatisi patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. Temel mekanizma, tiroid folikül hücrelerine ve arka orbitadaki bazı hücrelere karşı immünolojik çapraz reaksiyon oluşmasıdır (44). Orbita ve tiroid otoantijenlerine karşı bir otoimmünite söz konusudur. Çalışmalarda orbitadaki fibroblastlar, ekstraoküler kaslar ve gözyaşı bezi hücrelerine karşı hücrel ve humoral otoimmün yanıt geliştiği gösterilmiştir (45). Oftalmopatinin organ spesifik olmayabileceği ve sistemik bir otoimmün olay sonucu geliştiği yönünde görüşler bildirilmiştir. Graves hastalığının çizgili kas (göz kapağı ve kalp kası dahil), bağ dokusu, orbita kemikleri, uzun kemikler ve gözyaşı bezini tutan otoimmün bir olay olduğu ve tiroid otoimmünitesi ile birlikte görüldüğü yönünde çalışmalar mevcuttur (46). Graves oftalmopatili hastaların serumlarında, başta ELISA yöntemi olmak üzere birçok yöntemle göz kasları antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar saptanmış olup, bu antikorlar teşhis ve prognozu belirlemede kullanılabilmektedir. Bu antikorların çoğu IgA ve IgE sınıfı antikorlardır (47). Ayrıca orbitadaki fibroblastlara karşı IgG sınıfı antikorlar da saptanmıştır (48). Bu antikorlardan sitotoksik olanlar, oftalmopatili hastaların %60'ında gösterilmiş ve bu antikorların klinik durumla ilişkisi gösterilmiştir (49).

Göz kasları antijenleri içerisinde, bir kas membran proteini olan 64-kDa antijeni Graves oftalmopati patogenezinde rol oynayan önemli bir antijendir. Bu



antijen göz kasları ve tiroide bulunurken, diğer iskelet kaslarında mevcut değildir (50). Anti 64-kDa antikorları normal bireylerde, belirgin göz bulgusu olmayan ve uzun süreden beri oftalmopatisi olan Graves hastalarında düşük titrelerde saptanabilmektedir. Ancak oftalmopati semptomları yeni ortaya çıkmış Graves hastalarında titreler daha yüksek olarak saptanmıştır (51). Göz bulgularının ortaya çıkmasından 2-4 ay önce Graves hastalığı olgularında antikor düzeylerinin yükselme gösterdiği gözlenmiştir (51). Genel olarak, Graves oftalmopati olguların %67'sinde, belirgin oftalmopatisi olmayan Graves olgularının %30'unda ve normal bireylerin %9'unda antikor pozitif olarak bulunmuştur (52). Graves oftalmopatisinden önce antikorların saptanabilmesi, anti 64-kDa antikorların enflamasyona sekonder olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir (52).

Graves oftalmopatisi patogenezinde rol oynayabilecek diğer bir antijenik protein TSH reseptörlerinin (TSH-R) ekstraselüler kısmıdır. Retroorbital yağ dokusunda da TSH-R mRNA'ların olduğu belirlenmiştir (53). Bazı çalışmalarda Graves oftalmopati hastaların retrobulber fibroblastlarında, TSH-R veya bununla ilgili olabilecek immünolojik proteinlerin varlığı da gösterilmiştir. Ancak anti TSH-R antikorlarının retroorbital dokulardaki etkisi tam olarak belirlenememiştir ve antikor titresi ile göz bulguları arasında önemli bir korelasyon saptanamamıştır. TSH-R proteinlerinin önemi tam olarak bilinmese de Graves oftalmopati patogenezinde önemli bir rollerinin olabileceği düşünülmektedir (54).

Graves oftalmopatisi patogenezinde hücrel immünite de rol oynamaktadır. Orbitanın mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu mevcuttur. Özellikle T lenfositler oftalmopati patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ekstraselüler matriks membran antijenleri, bağ dokusu hücreleri ve gözyaşı bezi proteinlerine karşı T hücre sensitizasyonu olduğuna ait veriler olmasına karşın asıl otoantijenin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda retroorbital dokuda CD4 (T helper ) lenfositlerin ve CD8 (T sitotoksik) lenfositlerin aktive olduklarını ve IL- $\gamma$ , IL-4, IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$  salgılayarak oftalmopati patogenezinde etkili olabilecekleri ileri sürülmüştür (55).

Graves oftalmopati hastalarda yapılan çalışmalarda major histokompatibilite antijenlerinden HLA-DR ve intraselüler adezyon moleküllerinin anormal şekilde eksprese oldukları gösterilmiştir (56). Tiroid

otoimmünitesinde aberran HLA-DR ekspresyonunun önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Şiddetli Graves oftalmopatisi olan hastaların retroorbital dokularından alınan örneklerde, fibroblast ve yağ dokusu hücrelerinde HLA-DR immün reaktivitesinin belirgin olduğu saptanmıştır (56). Beyaz ırkta HLA-B8, DR3 haplo tipinde hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

Graves oftalmopatisi patogeneğinde adezyon moleküllerinin de rolü üzerinde durulmuştur. Şiddetli oftalmopatisi olan olguların orbital doku biyopsilerinde intraselüler adezyon moleküllerine (ICAM) ve lenfosit fonksiyon antijen-3'e karşı özellikle vasküler hücre endotelinde, kasları çevreleyen fibroblastlarda ve retrobulber yağ hücrelerinde immün reaksiyonlar olduğu gösterilmiştir (56). Ayrıca vasküler endotel hücrelerinde, epitelyal lökosit adezyon molekülleri ve vasküler hücre adezyon moleküllerine karşı da kuvvetli immün reaksiyonlar olduğu belirlenmiştir (56).

Graves oftalmopatisinde oluşan otoantikörler ve lenfositler, tiroid folikül hücreleri ile benzer antijenlere sahip olan primer hedef hücrelerle (fibroblast, ekstraoküler kaslar, retroorbital yağ dokusu hücreleri) reaksiyona girerler. Aktive olmuş T hücreleri çevre dokuda  $INF-\gamma$ , IL'ler ve  $TNF-\alpha$  gibi sitokinler salgılar. Sitokinler hücre çoğalmasına, fibroblastlardan glikozaminoglikan ve kollajen yapılmasına neden olurlar. Yine fibroblastlar, kas ve yağ hücrelerinden immünomodülatör proteinlerin ortaya çıkmasına yol açarlar. Ortaya çıkan adezyon molekülleri T hücrelerini uyarırlar. Glikozaminoglikan ve kollajen birikimi ödeme, kas ve bağ dokusunda şişmeye yol açar (57). Kas lifleri normal yapıdadır ancak kastaki genişleme; ödem, fibrozis, lenfosit kümeleri ve IgE depolanması ile liflerin birbirinden ayrılması sonucu ortaya çıkar (58). Ekstraoküler kasların bu durumdan farklı oranda etkilendikleri ortaya konmuştur (59). Orbitada devam etmekte olan enflamasyon ekstraoküler kaslarda ve orbita arkası bağ dokusunda yaygın fibrozise yol açabilir. Sonuçta ekstraoküler kaslar ve göz arkası bağ dokusundaki genişlemenin mekanik etkisi ile göz dışarı itilerek proptozis oluşabilir. Göz hareketleri kısıtlanabilir, diplopi ve kapak retraksiyonu gelişebilir. Ayrıca şişen kaslar optik sinire bası yaparak optik nöropatiye yol açabilirler.

## 2.2.2. Graves Oftalmopatisinde Klinik Bulgular

Graves oftalmopatisinin semptom ve bulguları değişik kombinasyonlar gösterebilir. Gözkapağı çekilmesi olgularda %35-60, göz kapağı ile göz hareketleri arasında uyumsuzluk %40-50, oküler basınç artışı %30, proptozis %30, aşırı proptozis %3-7, malign ekzoftalmus %2-7 oranında görülebilir. İlk semptom ve bulgular gözde rahatsızlık hissi, fotofobi, gözyaşında veya kurulukta artma, özellikle egzoftalmus varsa bu şikayetlerde soğuk ve rüzgara maruz kalınca artmadır. Kapak hareketlerinde gecikme, bulanık görme, diplopi ve renkli görmede azalma olabilir. Ciddi olgularda görme kayıpları, korneada ülserasyon ve infeksiyon görülebilir.

Graves oftalmopati ile ilgili bulgular spastik ve mekanik olmak üzere iki şekilde değerlendirilebilir. Spastik olanlar; canlı bakış, kapak hareketlerinde gecikme, göz kırpmada azalma ve göz açıklığının artmasıdır. Bu bulgulara ekzoftalmus eşlik etmez. Bu bulgular sempatik aşırı aktivite ile ilgili bulgulardır ve tedavide adrenerjik antagonistlerden yararlanır. Mekanik olanlar ise proptozis, oftalmopleji, konjestif bulgular (kemozis, konjuktivit, periorbital ödem) ile potansiyel komplikasyonlar olan kornea ülseri, optik nöropati ve optik atrofidir. Oftalmopati, Graves hastalığının esas bulgusu ise ve ekzoftalmus hızla ilerlerse progressif ekzoftalmus, ciddi ise malign ekzoftalmus, ekstraoküler kas disfonksiyonu varsa ekzoftalmik oftalmopleji denmektedir.

Ekzoftalmus genellikle iki taraflı ve asimetriktir. %10 olguda tek taraflı görülür. Ekzoftalmus objektif olarak Hertel veya Luedde egzoftalmometresi ile ölçülmelidir. Hastalığın izlenmesinde ekzoftalmusun derecesi takip edilmelidir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı erişkin Türk populasyonunda normalin üst sınırı 20 mm olarak saptanmıştır (60). Proptoziste öncekine kıyasla veya normale göre 3-4 mm artış hafif, 5-7 mm artış orta, 8 mm ve üstü artış ciddi hastalığı ifade eder (59).

Konverjans kusuru ekstraoküler kas güçsüzlüğünün bulgusudur. Yukarı bakışta ve özellikle yukarı lateral bakışta yetersizlik, sınırlanma ve yalnızca yukarı bakış paralizi görülür. Nadiren aşağı bakışta ve içe bakışta yetersizlik olabilir. Oftalmopleji sıklıkla Graves oftalmopatinin diğer bulguları ile birlikte olur. Bazen tek başına da bulunabilir. Bazı olgularda yalnızca bir kas tutulumu olabilir.

Oftalmopatinin ciddiyetine bağı olarak orbita içi basınç ölçümü gerekebilir. Görme kaybı, ya korneanın ülserasyonu veya enfeksiyonuna, ya da orbita içi basıncın artmasına bağı olarak kan akımının azalması sonucu gelişen optik sinir iskemisine bağı olarak görülebilir. Oftalmoskopik muayenede venöz konjesyon ve papil ödemi saptanabilir.

### 2.2.3.Graves Oftalmopatisinde Tanı yöntemleri

#### 1. Klinik Aktivite Değerlendirmesi:

Amerikan tiroid derneği Graves oftalmopatisini sınıflandırmıştır. Sınıflandırmanın İngilizce ilk harfleri kullanıldığında kısaca NOSPECS olarak adlandırılabilir. Sınıf 1’de şikayet yoktur, sadece tirotoksikozla eşlik eden üst göz kapağı spazmı mevcuttur. Tirotoksikoz düzeldiğinde genellikle spontan olarak iyileşir. Sınıf 2’den 6’ya kadar ise orbita kaslarını ve orbital dokuyu kapsayan infiltratif hastalık vardır. Sınıf 2’de periorbital ödem, konjuktival konjesyon ve konjuktival ödemi içeren yumuşak doku tutulumu, sınıf 3’de Hertel ekzoftalmometre ile saptanan proptozis, sınıf 4’de kas tutulumu vardır. Sıklık sırasıyla en sık inferior rektus, sonra medial rektus daha az süperior ve lateral rektus tutulumu görülür. Sınıf 5 kornea tutulumu ile karakterizedir ve sınıf 6’da optik sinir tutulumuna bağı görme kaybı vardır. Ayrıca her sınıf kendi içinde hafif, orta ve ciddi olmak üzere (a, b, c) değerlendirilir. NOSPECS Graves oftalmopatisinin objektif değerlendirilmesinde ve takibinde yararlı değildir.

**Tablo 2.1 : Amerikan tiroid birliği NOSPECS sınıflandırması (61)**

| Sınıf | Tanımlama                                                            |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| 0     | Semptom, bulgu yok                                                   |
| 1     | Şikayet yok, sadece üst göz kapağında spazm var, göz açıklığı artmış |
| 2     | Periorbital yumuşak dokuda şişme                                     |
| 3     | Proptozis (ekzoftalmus)                                              |
| 4     | Ekstraoküler göz kasları tutulumu                                    |
| 5     | Kornea tutulumu                                                      |
| 6     | Optik sinir tutulumu, çeşitli düzeylerde görme kaybı                 |

Graves oftalmopatisinin değerlendirilmesinde Amerika, Latin Amerika, Avrupa, Japonya ve Asya tiroid birlikleri tarafından bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu sınıflamada kullanılan klinik aktivite skorlaması, Graves oftalmopatisinin klinik aktivitesinin saptanmasında yardımcıdır (62). Tablo 2.2’de görülen semptom ve bulgulardan herhangi birinin bulunması 1 puandır. Hepsinin bulunması durumunda hastanın klinik aktivite skoru 7’dir. Klinik aktivite skoru  $\geq 3$  ise, Graves oftalmopatili hasta immünosupresif tedaviden yararlanabilir (62).

**Tablo 2.2.** Graves oftalmopatisinde klinik aktivite skorlaması (62)

| Bulgular                          | Skor     |
|-----------------------------------|----------|
| Spontan retrobulber ağrı          | 1        |
| Göz hareketleri ile ağrı          | 1        |
| Göz kapağı eritemi                | 1        |
| Konjuktival injeksiyon            | 1        |
| Kemozis                           | 1        |
| Karunkulanın şişmesi              | 1        |
| Göz kapağının ödemi ve dolgunluğu | 1        |
| <b>Toplam skor</b>                | <b>7</b> |

Graves oftalmopati klinik değerlendirmesinde pek çok sistem bildirilmektedir. Bunlardan birisi de oftalmopati indeks skorlama sistemidir (Tablo 2.3 )

**Tablo 2.3.** Oftalmopati indeks skrolama sistemi (63)

| Bulgular                     | Skor      |
|------------------------------|-----------|
| Oftalmopleji                 | 3         |
| Periorbital ödem             | 1         |
| Kemozis                      | 1         |
| Kas birleşiminin görülmesi   | 1         |
| Konjuktivanın injeksiyonu    | 1         |
| Kapak hareketlerinde gecikme | 1         |
| Kapakta geri çekilme         | 1         |
| Proptozis (20-23 mm)         | 1         |
| Proptozis (>23 mm)           | 2         |
| <b>Maksimum skor</b>         | <b>11</b> |

## **2. Laboratuvar Bulguları:**

TSH-R antikorlarının pozitif olması hastalığın tanısında önemli olmakla birlikte, klinik tabloyla daima uyum göstermemektedir. Üriner total glikozaminoglikan (GAG) ve komponentleri düzeylerinin hastalığın aktivitesi, ciddiyeti ve süresi ile doğru ilişkili olduğu aktif ve tedavi almamış Graves oftalmopati hastalarda yüksek olduğu bildirilmiştir (8)

## **3. Görüntüleme Yöntemleri:**

Graves oftalmopatisinin ayırıcı tanısında lenfoma, metastaz, nazal kavite veya sinüs tümörleri ve karotid sinüs kavernosus patolojileri akla getirilmelidir. Buna rağmen en önemli ayırıcı tanısı myozittir. Myozit nonspesifik inflamatuvar bir durumdur ve Graves hastalığından ayırımı önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), orbital ultrasonografi (USG) ve somatostatin reseptör sintigrafi Graves oftalmopati olguların tanınmasında çok önemli rol oynamaktadır. BT ve MRG özellikle objektif morfolojik bulguların saptanmasına olanak sağlamaktadır.

Graves oftalmopatisinin görüntülenmesinde primer kullanılan modalite için ortak görüş oluşturulamamıştır. Almanya'da merkezlerin %32'sinde BT kullanılırken, %50 merkezde MRG kullanılmaktadır (64). Danimarka ve Hollanda'da MRG kullanımı oldukça kısıtlıdır ve yaygın olarak BT

kullanılmaktadır Somatostatin reseptör görüntüleme ise Avusturya, Belçika, Almanya, İtalya, Hollanda ve Polonya'da bazı merkezlerde rutin olarak uygulanmaktadır (64)

**BT**, normal ve anormal dokuların farklı X-ray absorbsiyonu sayesinde oluşan farklı doku dansitesinin ayırımına olanak sağlamaktadır. Orbital yağ dokusu su dokusundan daha az derecede X-ray absorbsiyonu sağlar ve böylece düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir. Optik sinir ve ekstraoküler kasların X-ray absorbsiyonu yüksektir ve yüksek dansiteli alanlar şeklinde gözlenmektedir (65). BT görüntülemesinde beyin dokusu izodens, kemik dokusu hiperdens, su ve yağ dokusu gibi düşük absorbsiyon gösteren dokular hipodens olarak gözlenmektedir.

Kısa görüntüleme zamanı (yaklaşık 15 dakika), uygun fiyat, orbital apeksin, kemik dokunun ve sinüslerin uygun görüntülenmesi önemli avantajlarıdır. Diğer avantajları orbital dokunun volüm değerlendirmeleri, artmış ekstraoküler kas volümlerinin saptanabilmesidir. Ancak BT, Graves oftalmopatisinde hastalık aktivitesi değerlendirilmesi için daha az oranda yardımcıdır (65). Orbital dekompresyon tedavisi öncesi ve sonrasında anatomik yapıların değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir (65). Graves oftalmopatisinde kesin teşhis sağlanamamışsa ve MRG'nin uygulanamadığı durumlarda BT uygulanabilmektedir. Graves oftalmopatisinde ekstraoküler kaslar orbital tutulumun primer alanı olup, olgularda yağ ve kas volümünde artma ve lakrimal glandlarda genişleme sıklıkla gözlenebilmektedir. BT ile kas ve yağ dokusu volümleri hesaplanabilir. Sağlıklı bireylerde ortalama ekstraoküler kas volümleri bayanlarda 4,69 ml (3,66-6,2 ml) ve erkeklerde 4,79 ml (3,07-6,18 ml) arasında bulunmuştur (66). Yine sağlıklı bireylerde orbital yağ volümü bayanlarda 10,1 ml (8,2-12,2 ml) ve erkeklerde 11,19 ml (8,6-14 ml) olarak gözlenmiştir (66). Ünilateral göz bulguları ile gelen hastaların %50-75'inde BT ile bilateral orbital tutulum saptanmıştır (66).

**MRG**, protonların rezonansı MRG tekniğinin temelini oluşturmaktadır (65). MRG'de ilgili dokuda serbest hareket eden protonlar temel seviyelerine dönerken enerji yaratır ve bunlar sinyal olarak okunur. Yüksek sinyal alınan alanlar hiperintens, düşük sinyal alanları ise hipointens olarak değerlendirilir. T1 ağırlıklı görüntüler anatomik yapıların detaylı değerlendirilmesini sağlar, T2 ağırlıklı

görüntüler farklı doku içeriği hakkında bilgi sağlar Bazı olgularda MRG'de kontrast ajan olarak gadolinium uygulaması sonrası yağ baskılı görüntüler alındığında yağ dejenerasyonunun en iyi şekilde ayırımı sağlanabilmektedir Böylece adale kalınlaşmasının yağ dejenerasyonuna, fibrozise veya ödeme bağlı olup olmadığı ayırt edilebilmekte ve T2 ağırlıklı görüntülerde aktif inflamasyonun işaretleri elde edilebilmektedir T2 ağırlıklı kesitlerdeki tipik görünümlere ilave olarak, "short tau inversion recovery sequence" (STIR) görüntülerinde retroorbital yağ dokusu baskılanır ve orbita içindeki kas ve yağ dokusunun değişiklikleri belirginleşir (67). Kas boyutları ve sinyal yoğunluğunda artış T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde oldukça duyarlı olarak elde edilmektedir MRG ile yumuşak doku rezolüsyonu yüksek rezolüsyonlu BT'e göre daha yüksektir

MRG'nin temel avantajları; doku ayırımının daha iyi yapılması, iyonizan radyasyonun olmaması, lense radyasyon verilmemesi, yüksek kalite orbital anatomik görüntüleme sağlaması, yüksek negatif belirleyici değer sağlamasıdır T2 relaksasyon zamanı rektus kasında ve orbital yağ dokusunda interstisyel ödemin gösterilmesi açısından oldukça sensitiftir Kemik yapılarının yeterli değerlendirilememesi, yüksek fiyat ve uzun görüntüleme zamanı dezavantajlarıdır

BT ve MRG'de Graves oftalmopatiyi düşündüren bulgular; Ekstraoküler kaslarda genişleme, rektus kaslarının tutulumu (inferior>medial>superior), orbital kitlenin olmaması ve sinüs tutulumu olmaması, ekstraoküler kaslarda genişleme ile optik sinirin kompresyonu ve nadiren lakrimal bezlerde genişleme izlenmesidir (64)

USG, Graves oftalmopatisi için ucuz maliyeti nedeniyle kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Aktif Graves oftalmopati hastalarda ses dalgalarının yayılımı mevcut ödeme bağlı olarak düşük olacaktır, böylece düşük ekojenite izlenir. İnaktif olgularda fibrotik ekojenik skar dokusuna bağlı olarak ekojenite yüksek ve irregülerdir. Ekstraoküler kas defektlerinin saptanmasında klinik değerlendirmeden daha etkin olduğu gösterilmiştir (68) Anterior ve midorbital alanda tedavi yanıtının izlenmesinde objektif bilgi sağladığı ileri sürülmektedir Radyoterapi sonrası değişikliklerin takibinde uygun bir yöntem olduğu



bildirilmiştir (69). Kısa görüntüleme zamanı ve iyonizan radyasyona maruziyetin olmaması diğer avantajlarıdır

**Nükleer tıp yöntemleri** içerisinde somatostatin reseptör sintigrafi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca Tc-99m HIG sintigrafisi, Tc-99m DTPA ve Ga-67 sintigrafisi kullanılarak yapılan çalışmalar literatürde bildirilmiştir (10, 11, 70)

**Somatostatin reseptör görüntüleme (Octreoscan):** Octreotide bir somatostatin analogudur. Somatostatin reseptörlerince zengin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Graves hastalarında orbitada ve tiroid dokusunda In-111 octreotid akümüasyonu gösterilmiştir (71). Radyonüklid tutulumu için olası mekanizma somatostatin reseptörlerinden zengin lenfositlerin orbitada artmış akümüasyonudur (71). Diğer olası mekanizmalar Graves oftalmopatisinde orbitada akümüle olan diğer hücre tiplerinde (myoblast, fibroblast, endotelial hücreler) artmış somatostatin reseptörlerinin varlığı veya orbital inflamasyona sekonder venöz staza bağlı lokal kan havuzunda artıştır. Yapılan çalışmalarda aktif Graves oftalmopati hastalarda ve aktif hipertiroidili olgularda, orbitada ve tiroid dokusunda octreotide sintigrafisinin artmış tutulum gösterdiği kanıtlanmıştır (9, 72). Bu açıdan octreotide sintigrafisi Graves oftalmopati hastalarda aktivite parametresi olarak kullanılabilir, orbital dokuda mevcut olan inflamasyonun belirleyicisidir. İmmüsupresif tedavi sonrası yanıt için yüksek belirleyici değere sahiptir. Orbital octreotide tutulumlarının klinik aktivite skorları ve total göz skorları ile korelasyonu gösterilmiştir (73). İlgili alanları kullanılarak kantitatif analizler yapılabilir. Kantitatif analizler ve SPECT uygulamaları sensitiviteyi arttırmaktadır (73). Morfolojik orbital görüntülemeye olanak sağlamaması, pahalı olması, yorumcular arası farklılık göstermesi dezavantajlarını oluşturmaktadır.

#### 2.2.4 Graves Oftalmopatisinde Tedavi

Graves olgularının büyük bir çoğunluğunda hastalık ılımlı seyretmektedir ve herhangi bir spesifik tedaviye gerek duyulmamaktadır. Graves hastalığında tedavi seçimi için, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi ve hastalığın şiddeti oldukça önem taşımaktadır. Görmeyi tehdit edici optik nöropati veya belirgin proptozis varlığında ciddi Graves oftalmopatisinden söz edilebilmektedir. Yine ekstraoküler kaslarda fonksiyon bozukluğu Graves oftalmopatisinin ciddiyetinin göstergesidir. Yumuşak doku tutulumu (belirgin, yaygın konjestif tutulum hariç), genellikle ciddi Graves oftalmopatisi olarak değerlendirilmemektedir. Hastalığın doğal seyri değişkendir, aktivasyonlar ve remisyonlarla seyretmektedir. Graves oftalmopatisi ilk olarak aktif, konjestif fazla başlar ve ilerleyen dönemde kısmi gerilemeyi takiben inaktif faz gelişebilir. Orbital dokuda lenfositlerin infiltrasyonu, sitokinlerin açığa çıkması ve fibroblastlardan glikozaminoglikanların aşırı derecede yapımı sonucunda ekstraoküler göz kaslarında ve retroorbital konnektif dokuda genişleme meydana gelir. Glikozaminoglikanlar hidrofiliktir ve retrobulber dokularda ödeme ve genişlemeye yol açar. Bu evre Graves oftalmopatisinin inflamatuvar veya aktif dönemi olarak adlandırılır. İnflamatuvar veya aktif dönem, olgularda birkaç aydan birkaç yıla uzayabilmektedir (74). İnflamasyon daha sonra azalarak kendiliğinden gerileyebilir ve fibrozis oluşabilir. Bu dönem hastalığın inaktif fazıdır. Göz kaslarında fibrozis sonucu proptozis ve diplopi devam edebilir.

Eğer Graves oftalmopatisi ciddi boyutta değilse agresif bir tedavi uygulanmasına gerek yoktur. Eğer ciddi Graves oftalmopatisi mevcutsa hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Aktif hastalık, steroidler veya retrobulber radyoterapi ile yapılacak immünsupresif tedaviler sayesinde başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. İnaktif hastalık varlığında ise rehabilitasyon cerrahisi veya orbital dekompresyon tedavisi uygulanabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda antitiroid tedaviye rağmen hipertiroidizmi devam eden hastalarda ve hipotiroidili hastalarda, ötiroid olan hastalara oranla daha ciddi göz hastalığı gözlenmiştir (75). Bu nedenle hastalarda hipertiroidizmin yeterince tedavi edilmesi ve hipotiroidizmden kaçınılması önerilmektedir. Ancak hastaların ötiroid olması oftalmopatiyi ortadan kaldırmamakta ve oftalmopatinin ilerlemesini

engelleyememektedir. Ayrıca hipertiroidizm tedavisi için uygulanan radyoaktif iyot tedavisinin oftalmopatiyi ağırlaştırabildiği düşünülmektedir (76). Bunun nedeni olarak, radyoaktif iyot tedavisi sonrası hücrelerin yıkımı sonucu antijenlerin ortaya çıkması ve bunu izleyen devrede otoantikörlerin yapılması üzerinde durulmaktadır. Bu antikörler hem tiroid hem de orbita dokusuna karşı etkili olabilmektedir. Ayrıca hastanın sigara içmemesi önerilmelidir. Sigara içiminin hastalarda oftalmopatiyi arttırabilecek önemli faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir.

Ciddi seyirli olmayan olgularda lokal destekleyici tedavi ve semptomatik tedavi yeterli olabilmektedir. Ciddi oftalmopati bulguları olan olgularda çeşitli tedavi yöntemleri uygulanabilir. Bu tedavi yöntemleri aşağıda özetlenmiştir:

**Glukokortikoidler:** Graves oftalmopatisinin tedavisinde 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. İlk tercih edilen immünsupresif ajandır. Antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinin yanısıra direkt olarak fibroblastlardan glikozaminoglikan sentez ve salınımını inhibe edebilmektedir (77). Oral yolla, intravenöz steroid tedavisi şeklinde ve daha az oranda retrooküler, subkonjuktival enjeksiyon yoluyla uygulabilmektedir. Glukokortikoid tedavi yumuşak doku inflamasyonuna ait değişikliklerde ve optik nöropatide daha etkili iyileşme sağlayabilmektedir. Daha az derecede olmak üzere proptozis ve oftalmopleji de iyileşme görülebilmektedir. Ekstraoküler kaslarda iyileşme tedavinin birkaç hafta sonrasında görülmektedir. İntravenöz steroid tedavisinde, oral steroid tedavisine oranla yan etkiler daha az oranda görülebilmekte ve başarı şansı daha yüksek olabilmektedir (78). Glukokortikoidler diğer tedavi rejimleri olan radyoterapi ve radyoaktif iyot tedavisi ile birlikte verilebilmektedir. Glukokortikoid tedaviye yanıt alınacağıının işaretleri; 6 ay veya daha kısa hastalık süresi, klinik aktivite skorunun  $\geq 3$  olması, MRG’de artmış sinyal yoğunluk derecesi ve octreoscan sintigrafisinde pozitif tutulum varlığıdır. Ancak glukokortikoid tedaviye bağlı bir takım yan etkiler ve ilacın kesilmesini takiben hastalık alevlenmesi ortaya çıkabilmektedir.

**Radyoterapi:** Orbital radyoterapi nonspesifik antiinflamatuvar etkisi ve infiltre olan lenfositlerin yüksek radyosensitivitesi nedeniyle tedavide kullanılabilmektedir ancak steroid tedavisi kadar etkin olmadığı bildirilmektedir.

(79). Glukokortikoid tedaviye cevapsız, herhangi bir nedenle steroid kullanamayan, orbita dekompresyonu yapılamayan olgularda, aktif ve ciddi hastalıkta uygulanabilmektedir. Uygulama sırasında lens, kornea, hipofiz ve hipotalamus korunmalıdır. Radyoterapinin etkinliği yumuşak doku inflamasyonunda, yeni başlangıçlı kas tutulumu olan olgularda ve optik nöropatili olgularda yüksektir (80). Radyoterapi ile glukokortikoid tedavi birlikte verilirse, yalnız başına kullanıldıklarına göre etkinlik artmaktadır. Bu sonuç iki tedavinin sinerjistik etkisine bağlı olabilmektedir. Radyoterapiye bağlı inflamatuvar göz bulguları ilk haftada artabilmektedir. Bu istenmeyen yan etki glukokortikoid tedavi birlikte verilirse azalabilmektedir. Radyoterapinin diğer istenmeyen yan etkileri katarakt, retinopati gelişmesidir.

**İmmüsupresif ajanlar:** Azatiopirin, siklofosamid ve siklosporin kullanılabilecek diğer immüsupresif ajanlardır. Prednizondan daha düşük etkinliğe sahip oldukları için genelde tercih edilmemektedir.

**Plazmaferez:** Ciddi Graves oftalmopati olgularında diğer tüm uygulanabilecek tedaviler yetersiz olduğunda ve Graves oftalmopati rekürrenslerinde alternatif bir tedavi olarak başvurulabilmektedir.

**Somatostatin analogları:** Aktif oftalmopatili olgularda, inaktif olgulara kıyasla orbitada daha yüksek oranda somatostatin reseptörleri varlığı gösterilmiştir (81). Pozitif sintigrafili hastalarda tedaviye yanıtın yüksek olması beklenmektedir. Oktreotide veya lanreotide gibi somatostatin analoglarının yüksek dozları kullanılarak bu ajanların tedavi etkinlikleri araştırılmıştır. Bu ajanlar tedavide umut vaat edici olarak gözükmektedir ancak tedavi edilmiş hastaların sayısı oldukça azdır (81).

**İmmünglobulinler:** Yüksek doz intravenöz immünglobulin, ciddi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Graves oftalmopatisi için tedavi edilmiş hastaların sayısı kısıtlıdır, ayrıca yüksek maliyet ve plazma kökenli yapıların potansiyel riskleri tedaviyi kısıtlamaktadır.

**Cerrahi Tedavi:** Graves oftalmopatisinde uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri orbital dekompresyon cerrahisi, ya da göz adale ve göz kapak cerrahisi gibi rehabilitasyon cerrahileridir (82). Orbital dekompresyon, operasyonla orbita boşluğunu oluşturan kemik duvarlardan bir veya daha fazlasını çıkarmaktır.

Orbital dekompresyon cerrahisi için endikasyonlar; optik nöropati, ciddi orbita inflamasyonu, aşırı derecede proptosis, ağrı ve kortikosteroide bağımlı hale gelmedir. Glukokortikoid alan ve ciddi ve ilerleyici Graves oftalmopatili olgularda birinci haftada tedaviye yanıt alınmazsa ve ödem belirgin ise orbital dekompresyon veya radyoterapi uygulanmalıdır. Hastanın durumu cerrahiyi gerektiriyorsa ilk uygulanacak girişim orbital dekompresyondur. Gerekiyorsa daha sonra sırasıyla ekstraoküler kas ve göz kapağı cerrahisi gibi rehabilitasyon cerrahisi yöntemleri uygulanabilir. Orbital dekompresyon tedavisinin komplikasyonları; sinüzitis, infraorbital sinir anestezisi, diplopi, nazal lakrimal kanal tıkanması, görme kaybıdır.

Göz kas cerrahisi veya göz kapağı cerrahisi, rezidü diplopi veya göz kapağı retraksiyonunun düzeltilmesinde uygulanmaktadır. Göz kas cerrahisi aktif Graves oftalmopatisinde uygulanmamalıdır. İnaktif oftalmopatili olgularda kaslarda fibrozis varlığında uygulanmalıdır. İnferior rektus kası en sık opere edilen kاستır. Bunu takiben medial rektus, süperior rektus ve nadiren lateral rektus opere edilebilir. Göz kapak cerrahisi, cerrahi rehabilitasyon tedavilerinin son adımıdır. Maruziyet keratiti ve korneal ülserasyonda acil operasyon olarak uygulanmalıdır (82).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Ocak 2001- Şubat 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından kliniğimize gönderilen, yaş aralığı 22-67 arasında değişen, (ortalama yaş  $42 \pm 11,1$ ) 22 hasta (18 kadın, 4 erkek) alınmıştır. Klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile Graves hastalığı tanısı almış ve Graves oftalmopatisi semptom ve bulgularına sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesindeki rolünün ortaya konması açısından Ga-67 sintigrafisi uygulanmıştır. Aktif orbital hastalığın değerlendirilmesi için MRG ve klinik aktivite sınıflaması birlikte kullanılmıştır.

Ga-67 sintigrafisinde kontrol grubunu oluşturmak amacıyla herhangi bir oftalmolojik, otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid patolojisi olmayan, kliniğimizde başka patolojileri nedeniyle Ga-67 sintigrafisi yapılan ve yaşları 22-56 arasında değişen (ortalama yaş  $39,5 \pm 10,9$ ) 10 hasta (4 kadın, 6 erkek) seçilmiştir.

Graves tanısı almış hastalarda sintigrafik tetkik öncesi tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH), tiroid otoantikorları (HTG, A-HTG, Anti-M) elde edilmiştir.

Aktif orbital hastalığa sahip seçilmiş 3 olguda immünsupresif tedavi (intravenöz kortikosteroid tedavisi) uygulanmıştır. İntravenöz kortikosteroid tedavi protokolü olarak ilk seansta 3 gün üst üste 500 mg metilprednizolon intravenöz verilmesini takiben ağız yoluyla 2 hafta günlük 40 mg, 1 hafta günlük 30 mg, 2 hafta günlük 20 mg prednizolon uygulanmıştır. Birinci seansın ardından 5. hafta ve 10. haftalarda aynı şekilde 2 seans daha tedavi uygulanmıştır. Bu olgularda tedavi sonrası 6 ayda tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla Ga-67 sintigrafisi, klinik aktivite sınıflaması ve manyetik rezonans görüntüleme tekrarlanmıştır.

## **3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

### **3.2.1. Klinik Bulguların Sınıflandırılması**

Graves oftalmopati semptom ve bulguları gösteren hastalarda göz bulgularının klinik değerlendirilmesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli bir uzman hekim tarafından yapılmıştır. Klinik bulguların sınıflanması için NOSPECS sınıflaması kullanılmıştır ve değerlendirme sintigrafik tetkikten bir gün önce yapılmıştır. Çalışmada kullanılan NOSPECS sınıflamasına ilişkin hasta formu örneği tablo 3 1.'de gösterilmiştir. Bu sınıflamaya göre sınıf 0: göz semptom ve bulguları yok; sınıf 1: sadece göz bulguları (üst göz kapağı retraksiyonunda ve sabit bakışta kısıtlılık), semptom yok; sınıf 2: yumuşak doku tutulumunu düşündüren semptom ve bulgular; sınıf 3: proptozis; sınıf 4: ekstraoküler kas tutulumunu düşündüren semptom ve bulgular; sınıf 5: korneal tutulum; sınıf 6: görme kaybı (optik sinir tutulumu) olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme Philips Intera Power 1.5 T (Best, Hollanda) cihaz ile yapılmıştır. Görüntüler koronal planda TSE T1 ve T2 ağırlıklı 4 mm kesit kalınlığında, 0.4 mm aralık ile ve transvers planda yağ baskılı TSE T2 ağırlıklı 3 mm kesit kalınlığında, 0.3 mm aralık ile alınmıştır. 5 olguda 0.1 mol/kg intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası (gadolinium) koronal planda yağ baskılı SE T1 ağırlıklı (TR:550, TE:15) 4 mm kesit kalınlığında, 0.4 mm aralık ile görüntüler elde edilmiştir. Görüntüler nöroradyoloji konusunda deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Kaslarda kalınlaşma Graves oftalmopatisini destekleyen bulgu olarak kabul edilmiştir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrast tutulumunda artış ve/veya yağ baskılı T2 kesitlerinde orbital kaslarda sinyal intensitesinde artış olması aktif inflamasyon açısından pozitif olarak yorumlanmıştır.

## **3.3. Ga-67 Orbita Sintigrafisi**

Tüm olgularda MRG ve Ga-67 sintigrafisi arasındaki zaman aralığı 15 günden daha az tutulmuştur. Tüm Graves hastalarında 5 mCi Ga-67'nin

intravenöz enjeksiyonu sonrasında 24. ve 48. saatlerde görüntüleme yapılmıştır. Görüntüleme orbita kamera alanına girecek şekilde anterior kranyum bölgesinden 10 dakikalık statik ve SPECT çalışması (180°, 128x128 matriks, 32 frame, 40 saniye/frame) şeklinde uygulanmıştır. Görüntüler Siemens MultiSPECT II çift başlı gama kamera ile medium enerjili genel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda görüntüleme 8 mCi Ga-67'nin intravenöz enjeksiyonu sonrasında 48. saatte yapılmıştır. Görüntüleme için aynı parametreler kullanılmıştır.

### **3.4. Sintigrafinin Yorumlanması**

Butterworth filtre ile rekonstrüksiyonu yapılan SPECT görüntülerinden transaksiyel, koronal ve sagittal kesitler elde edilmiştir. Görüntüler 2 nükleer tıp hekimi tarafından hasta bilgilerinden habersiz bir şekilde değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler görsel ve semikantitatif analizler kullanılarak yapılmıştır. Anterior pozisyonundan alınan statik görüntüler kontrol grubu ile kıyaslanarak görsel değerlendirme yapılmıştır.

#### **Görsel değerlendirme:**

Kontrol grubuna göre artmış orbital tutulum gösteren ve kendi içerisinde nazal aktivite ile tükrük bezleri aktivitesine eşit veya daha yoğun aktivite tutulumu gösteren orbitalar aktif olarak değerlendirilmiştir.

#### **Semikantitatif değerlendirme:**

Transaksiyel görüntülerde maksimal orbital tutulumun görüldüğü 4 kesit seçilmiştir. Bu 4 transaksiyel kesitte sağ ve sol taraftan lakrimal bezler ve orbitayı içine alan serbest ilgi alanları ve background aktivite için oksipital bölgeden serbest ilgi alanları çizdirilmiştir. Semikantitatif analizler için ilgi alanlarının çizimine ilişkin olgu örneği şekil 3.1.'de gösterilmiştir. Dört kesitte sağ ve sol orbitadan ayrı ayrı elde edilen maksimum sayıların ortalaması ve oksipital bölgedeki maksimum sayıların ortalaması birbirine oranlanarak sağ ve sol taraf için orbita/oksipital oranları hesaplanmıştır. Kontrol grubunda elde edilen ortalama değer 2 standart sapmasından yüksek olan değerlere sahip orbitalar semikantitatif analizlerde aktif olarak değerlendirilmiştir. Tüm ilgi alanları aynı hekim tarafından ve hastaların klinik bilgilerinden habersiz olarak elde edilmiştir.



## NOSPECS SINIFLAMASI

| <u>Sınıf</u> | <u>Evre</u> | <u>Bulgular</u>                                 |
|--------------|-------------|-------------------------------------------------|
| 0            |             | fiziksel semptom ve bulgu yok                   |
| I            |             | sadece bulgular                                 |
| II           |             | yumuşak doku tutulumu semptom ve bulguları      |
|              | A           | minimal                                         |
|              | B           | orta derece                                     |
|              | C           | belirgin                                        |
| III          |             | <b>Proptozis</b>                                |
|              | A           | normalin üst sınırından 3-4 mm artış            |
|              | B           | 5-7 mm artış                                    |
|              | C           | 8 mm veya daha fazla artış                      |
| IV           |             | <b>ekstraoküler kas tutulumu</b>                |
|              | A           | gözünü dikerek bakarken hareket kısıtlılığı     |
|              | B           | belirgin hareket kısıtlılığı                    |
|              | C           | göz küresi fiksasyonu                           |
| V            |             | <b>kornea tutulumu</b>                          |
|              | A           | korneada noktalanma                             |
|              | B           | ülserasyon                                      |
|              | C           | nekroz, perforasyon                             |
| VI           |             | <b>optik sinir tutulumuna bağlı görme kaybı</b> |
|              | A           | 20/20'den 20/60'a kadar görme                   |
|              | B           | 20/70'den 20/200'e kadar görme                  |
|              | C           | 20/200'den daha az görme (körlük)               |

**Tablo 3.1.** Graves hastalığında kullanılan NOSPECS sınıflaması formu.

#### 4. BULGULAR

Tüm olguların MRG, Ga-67 ve klinik aktivite sınıflaması bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hasta grubu ile Ga-67 sintigrafisi için kontrol grubunu oluşturan olgularda yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,58$ ).

MRG 22 hastanın 19'unda (38 orbitada) uygulanmıştır. MRG ile 9 hastada (8 hastada bilateral, 1 hastada tek taraflı), toplam 17 orbitada aktif hastalık saptanmıştır. Geri kalan toplam 21 orbita inaktif olarak değerlendirilmiştir.

Aktif grubu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $42,3 \pm 7,0$  (30-53 yaş) ve inaktif grubu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $46,7 \pm 11,2$  (32-67 yaş) olarak bulunmuştur. Aktif ve inaktif olgularda yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,59$ ).

Sintigrafik çekim öncesi laboratuvar analizlerinde 15 hastada hipertiroidi, 7 hastada ötiroidi saptanmıştır. Aktif orbital hastalığa sahip 9 olgudan 7 tanesinin sintigrafik çalışma esnasında hipertiroid, 2 tanesinin ötiroid olduğu; inaktif orbital hastalığa sahip 10 olgudan 5 tanesinin hipertiroid, 5 tanesinin ötiroid olduğu saptanmıştır.

Semikantitatif değerlendirme ile elde edilen Ga-67 uptake oranları (orbita/oksipital) aktif hastalığa sahip olgularda  $2,10 \pm 0,35$  (1,43-2,54), inaktif hastalığa sahip olgularda  $1,64 \pm 0,34$  (1,18-2,33), kontrol grubunu oluşturan olgularda  $1,63 \pm 0,19$  (1,36-1,98) olarak bulunmuştur. Aktif hastalığa sahip olgulardaki Ga-67 uptake oranları, inaktif gruptaki olgular ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; aktif grupta oranların istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). İnaktif grup ile kontrol grubundaki Ga-67 uptake oranları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,683$ ).

Görsel değerlendirmeler eşliğinde elde edilen Ga-67 ile MRG sonuçları karşılaştırıldığında, MRG ile aktif orbital hastalık tespit edilen 17 orbitadan 13 tanesi Ga-67 sintigrafisi ile aktif olarak değerlendirilirken, diğer 4 orbita inaktif olarak değerlendirilmiştir. MRG ile inaktif olarak değerlendirilen 21 orbita Ga-67 sintigrafisi ile de negatif olarak değerlendirilmiştir. Görsel olarak değerlendirilen Ga-67 sintigrafisinin hastalık aktivitesini belirlemedeki sensitivitesi %76,

spesifitesi %100, pozitif belirleyici değer %100, negatif belirleyici değer %84 olarak bulunmuştur. Görsel değerlendirmeler eşliğinde elde edilen Ga-67 sonuçları ile MRG sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r = 0,801$ ;  $p < 0,001$ )

Semikantitatif değerlendirmeler eşliğinde elde edilen Ga-67 ile MRG sonuçları karşılaştırıldığında, MRG ile aktif orbital hastalık tespit edilen 17 orbitadan, 12 tanesi aktif olarak değerlendirilirken diğer 5 orbita inaktif olarak değerlendirilmiştir. MRG ile inaktif olarak değerlendirilen 21 orbitadan semikantitatif Ga-67 sintigrafisi sonuçlarına göre, 19 tanesi inaktif ve 2 tanesi de aktif olarak değerlendirilmiştir. Semikantitatif olarak değerlendirilen Ga-67 sintigrafisinin hastalık aktivitesini belirlemedeki sensitivitesi %71, spesifitesi %90, pozitif belirleyici değer %86, negatif belirleyici değer %79 olarak bulunmuştur. Semikantitatif değerlendirme ile elde edilen Ga-67 sonuçları ile MRG sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r = 0,629$  ;  $p < 0,001$ ). Görsel değerlendirme ve semikantitatif değerlendirmelerde elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Aktif ve inaktif hastalığı ayırmada Ga-67 uptake oranlarının etkinliğini değerlendirmek için ROC eğri analizi uygulanmıştır. ROC eğri analizi ile eğri altında kalan alanın  $0,814 \pm 0,073$  olduğu görölmüştür (%95 güven aralığı ile). Aktif ve inaktif hastalığı ayırmak için en iyi eşik değerin 2,0 olduğu gözlenmiştir (sensitivite %70,6 ve spesifite %90,5). ROC eğri analizine ilişkin veriler tablo 4.3 ve 4.4.'de gösterilmiştir.

Klinik aktivite sınıflaması ile Ga-67 uptake oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r = 0,620$ ;  $p < 0,001$ ). (tablo 4.5)

İntravenöz kortikosteroid tedavisi sonrası tedavi yanıtının değerlendirildiği 3 olguda (1, 2 ve 6 numaralı olgular) tedavi sonrası MRG'de kas kalınlıklarında ve sinyal intensitesinde belirgin azalma gözlenmiştir. Bu olguların klinik aktivite sınıflamalarında tedavi sonrasında belirgin değişiklik gözlenmemiştir (3 olguda da tedavi öncesi ve sonrası sınıf IV bulgularına sahip). Bu olguların Ga-67 tutulumlarında hem görsel hem de semikantitatif olarak belirgin azalma görölmüştür. Bu olguların uptake oranlarındaki değişim tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

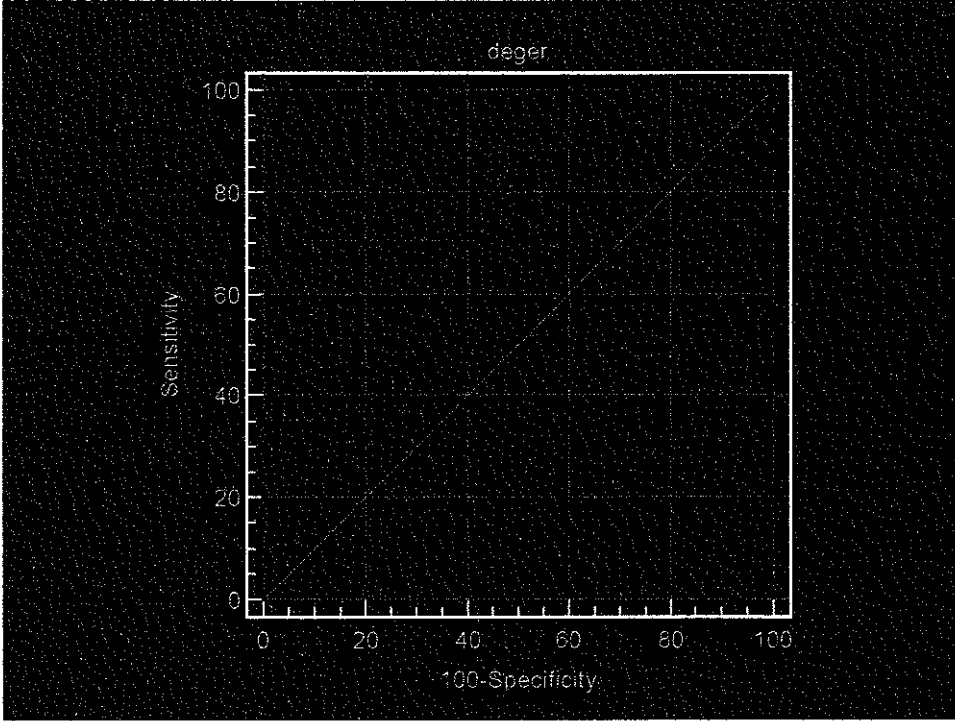
| No | Ga-67 Uptake Oranları |          | Görsel Ga-67 Değerlendirmesi |     | MRG Sonuçları                                                | Klinik Sınıf |
|----|-----------------------|----------|------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------|--------------|
|    | Sağ                   | Sol      | Sağ                          | Sol |                                                              |              |
| 1  | 2,14 (+)              | 2,34 (+) | +                            | +   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IVb          |
| 2  | 2,54 (+)              | 1,77 (-) | +                            | -   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IVa          |
| 3  | 2,33 (+)              | 2,28 (+) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | IVa          |
| 4  | 1,22 (-)              | 1,29 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | I            |
| 5  | 1,88 (-)              | 1,89 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | I            |
| 6  | 2,47 (+)              | 2,38 (+) | +                            | +   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IVb          |
| 7  | 1,31 (-)              | 1,35 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | IIb          |
| 8  | 2,72 (+)              | 2,63 (+) | +                            | +   | uygulanmamıştır                                              | IIb          |
| 9  | 1,69 (-)              | 1,79 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | I            |
| 10 | 1,42 (-)              | 1,54 (-) | -                            | -   | Bilat. kaslar kalın, Sİ artışı yok                           | IVa          |
| 11 | 2,27 (+)              | 2,24 (+) | +                            | +   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IVb          |
| 12 | 3,75 (+)              | 3,62 (+) | +                            | +   | uygulanmamıştır                                              | IVb          |
| 13 | 1,18 (-)              | 1,22 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ normal                                     | I            |
| 14 | 2,40 (+)              | 2,42 (+) | +                            | +   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IVa          |
| 15 | 2,0 (-)               | 2,2 (+)  | -                            | -   | Sağ normal, solda kalınlık+sinyal ve İVKM tutulumunda artış  | IIa          |
| 16 | 1,73 (-)              | 1,68 (-) | -                            | -   | Bilat. kaslar kalın+ Sİ artışı+ İVKM tutulumunda artış       | IIb          |
| 17 | 1,47 (-)              | 1,43 (-) | +                            | +   | Kas boyutları normal, bilateral Sİ ve İVKM tutulumunda artış | I            |
| 18 | 1,46 (-)              | 1,81 (-) | -                            | -   | Bilat kaslar kalın, Sİ artışı yok                            | I            |
| 19 | 2,07 (+)              | 2,26 (+) | +                            | +   | Bilat kaslar kalın+ Sİ artışı                                | IIb          |
| 20 | 2,0 (-)               | 1,91 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ+İVKM normal                                | IVa          |
| 21 | 1,62 (-)              | 1,59 (-) | -                            | -   | uygulanmamıştır                                              | IIb          |
| 22 | 1,47 (-)              | 1,48 (-) | -                            | -   | Kas boyutları+ Sİ+İVKM normal                                | IIa          |

**Tablo 4.1.** Hastaların MRG, Ga-67 ve klinik aktivite sınıflaması bulguları

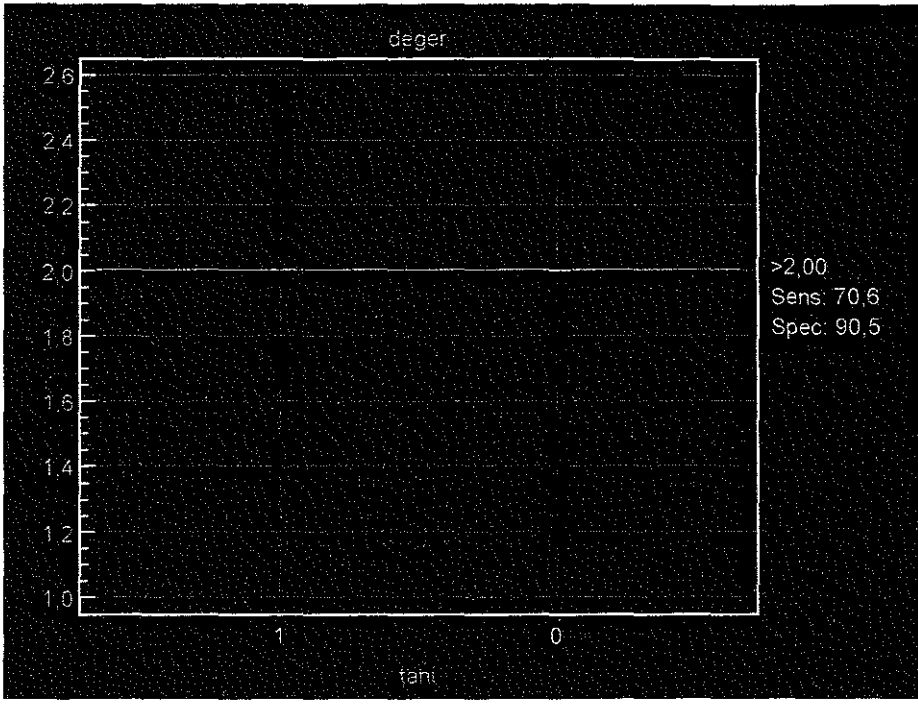
**Kısaltmalar:** Sİ= sinyal intensite, İVKM= intravenöz kontrast madde, Ga-67 uptake oranları= semikantitatif analizlerde elde edilen orbita/okspital oranları

|                                 | sensitivite | spesifite | TP | FP | TN | FN | MRG ile<br>korelasyon |
|---------------------------------|-------------|-----------|----|----|----|----|-----------------------|
| <b>Görsel Ga-67</b>             | % 76        | % 100     | 13 | 0  | 21 | 4  | $r = 0,801$           |
| <b>Semikantitatif<br/>Ga-67</b> | % 71        | % 90      | 12 | 2  | 19 | 5  | $r = 0,629$           |

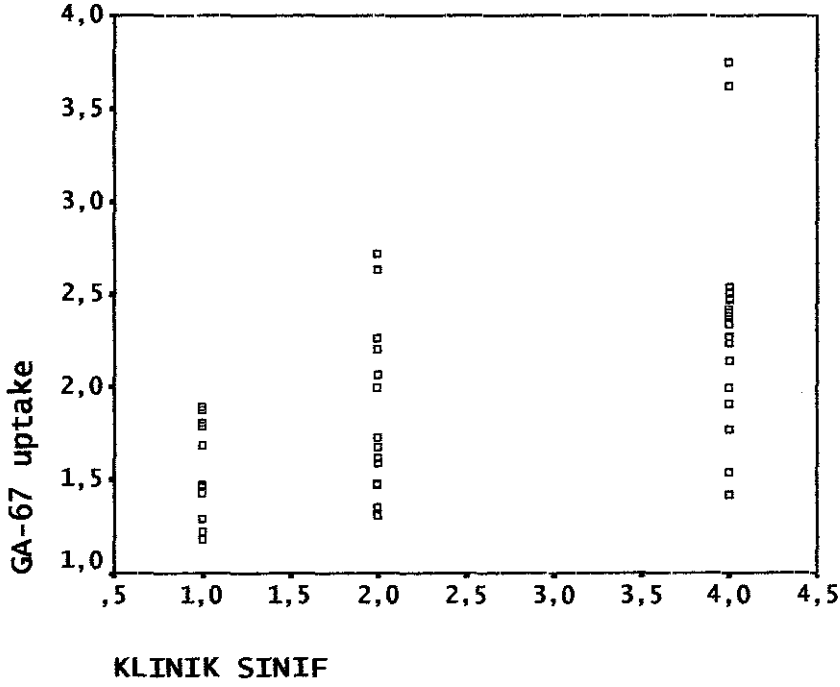
**Tablo 4.2.** Görsel değerlendirme ve semikantitatif değerlendirmelerde elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri TP= gerçek pozitif, FP= yanlış pozitif, TN=doğru negatif, FN= yanlış negatif.



**Tablo 4.3.** Ga-67 uptake'i için ROC eğrisi analizi.



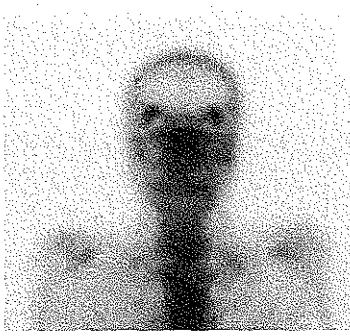
**Tablo 4.4.** ROC eğrisi analizi; aktif ve inaktif hastalığı ayırmak için en iyi eşik değerin 2 olduğu gözlenmiştir (sensitivite=%70,6 ve spesifite=%90,5).  
( 0= inaktif hastalık , 1= aktif hastalık).



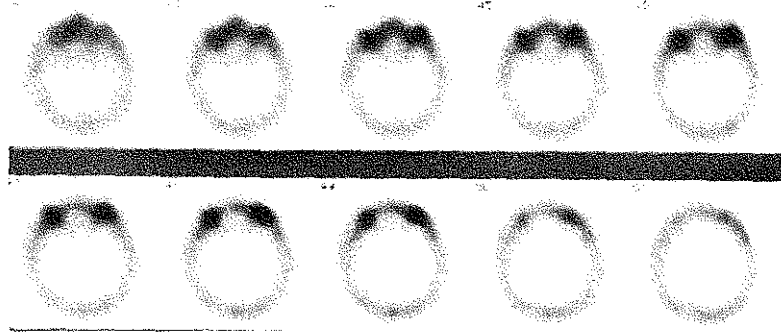
**Tablo 4.5.** Klinik aktivite sınıflaması ile Ga-67 uptake oranları arasındaki korelasyon ( $r = 0,620$  ;  $p < 0,001$ ).

| Olgu No | Tedavi Öncesi Sağ uptake | Tedavi Öncesi Sol uptake | Tedavi Sonrası Sağ uptake | Tedavi Sonrası Sol uptake |
|---------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1       | 2,14                     | 2,34                     | 1,37                      | 1,23                      |
| 2       | 2,54                     | 1,77                     | 1,30                      | 1,25                      |
| 6       | 2,47                     | 2,38                     | 1,50                      | 1,72                      |

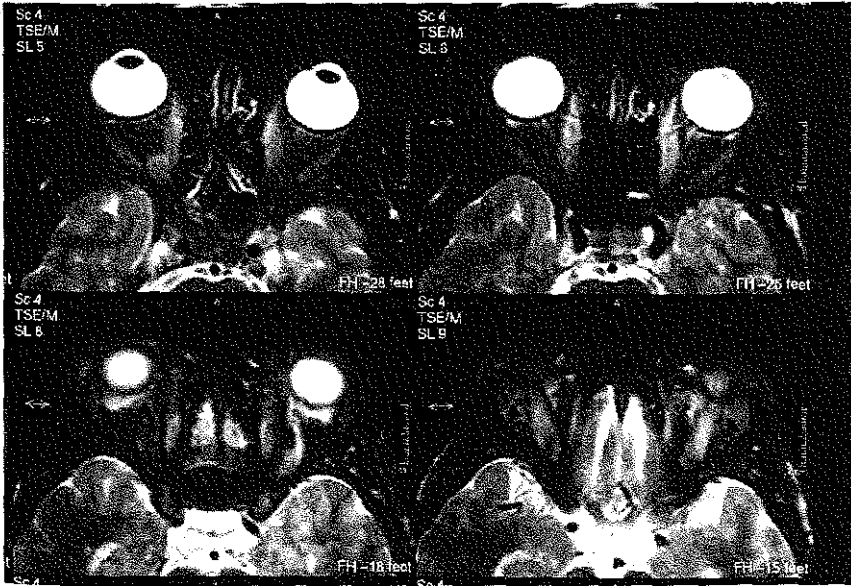
**Tablo 4.6.** Tedavi sonrası 3 olguda Ga-67 uptake oranlarının değişimi.



**Şekil 4.1.a**

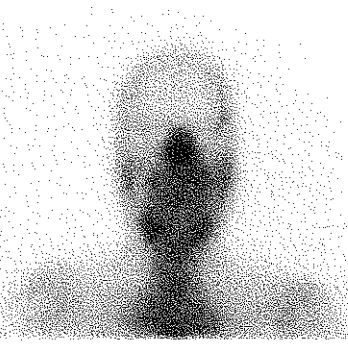


**Şekil 4.1.b**

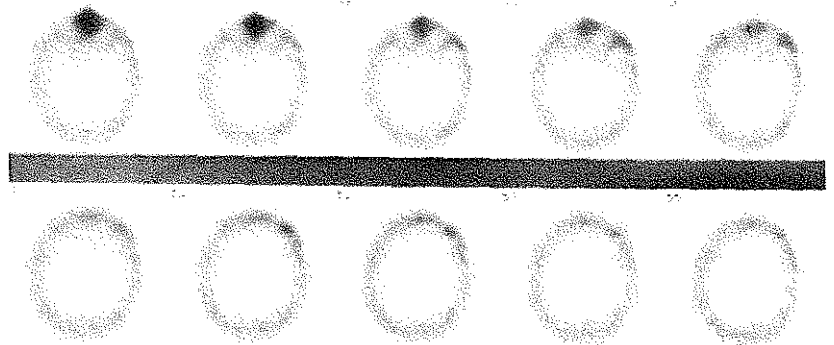


**Şekil 4.1.c**

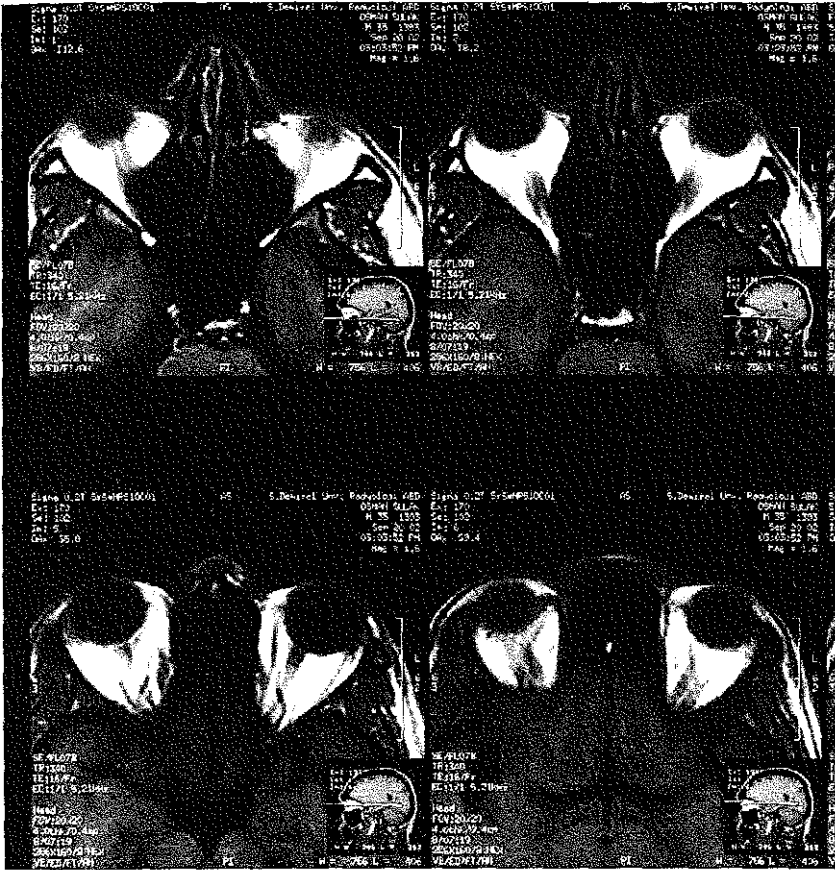
**Şekil 4.1.** Bilateral aktif orbital hastalığa sahip olan bir olgunun (11 numaralı olgu) Ga-67 planar (şekil 4.1.a), SPECT (şekil 4.1.b) ve MRG (şekil 4.1.c) kesitleri. Ga-67 sintigrafisinde planar ve SPECT kesitlerinde artmış aktivite tutulumu, MRG'de T2 ağırlıklı transvers kesitlerde kaslarda sinyal intensite artışı.



Şekil 4.2.a



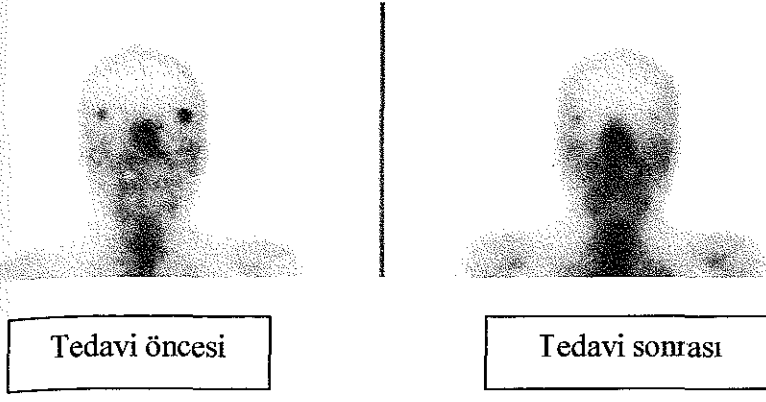
Şekil 4.2.b



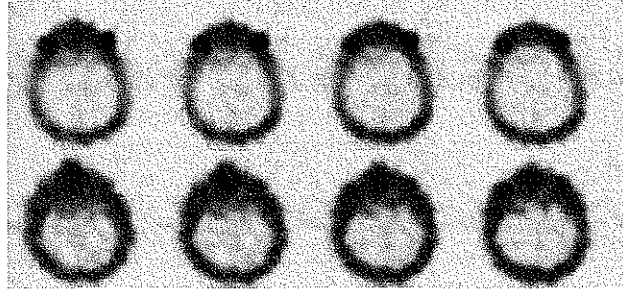
Şekil 4.2.c

Şekil 4.2. Bilateral inaktif orbital hastalığa sahip olan bir olgunun (13 numaralı olgu) Ga-67 planar (şekil 4.2.a), SPECT (şekil 4.2.b) ve MRG kesitleri (şekil 4.2.c). Ga-67 sintigrafisinde planar ve SPECT kesitlerinde aktivite artışı gözlenmiyor, MRG'de T2 ağırlıklı transvers kesitlerde kas boyutlarında ve sinyal intensitesinde artış yok.



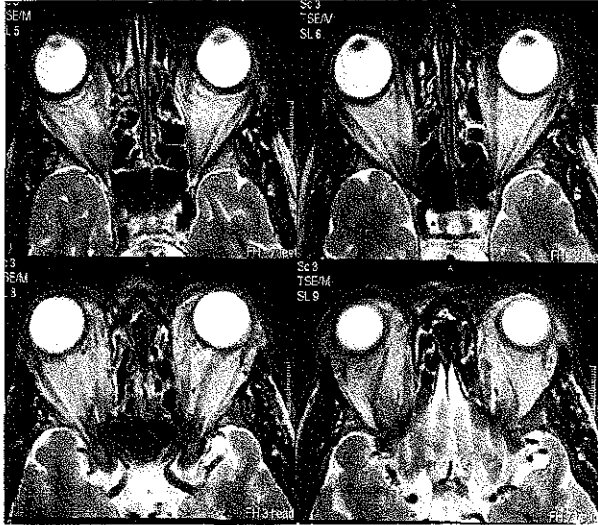


Şekil 4.3.a

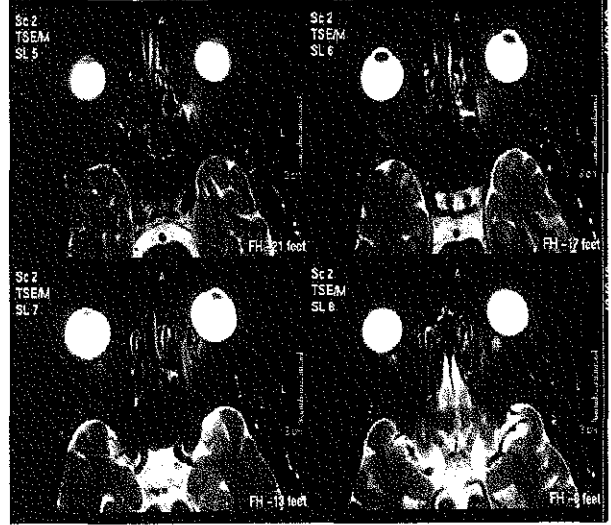


Şekil 4.3.b

**Şekil 4.3.** Tedaviye yanıtın değerlendirildiği bir olguda (1 numaralı olgu) tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ga-67 planar (şekil 4.3.a), SPECT (şekil 4.3.b) ve MRG (şekil 4.3.c) kesitleri. Tedavi öncesinde Ga-67 sintigrafisinde planar ve SPECT kesitlerde aktivite artışı, MRG'de T2 ağırlıklı transvers kesitlerde kas boyutlarında ve sinyal intensitesinde artış. Tedavi sonrası Ga-67 planar ve SPECT kesitlerinde aktivite tutulumunda, MRG'de kas boyutları ve sinyal intensitesinde belirgin azalma.

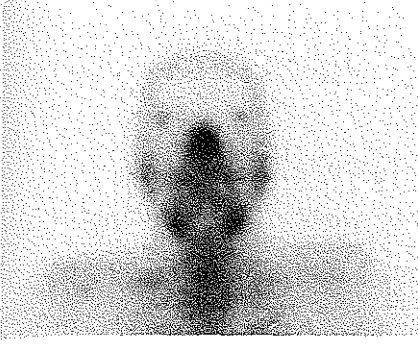


Tedavi öncesi MRG

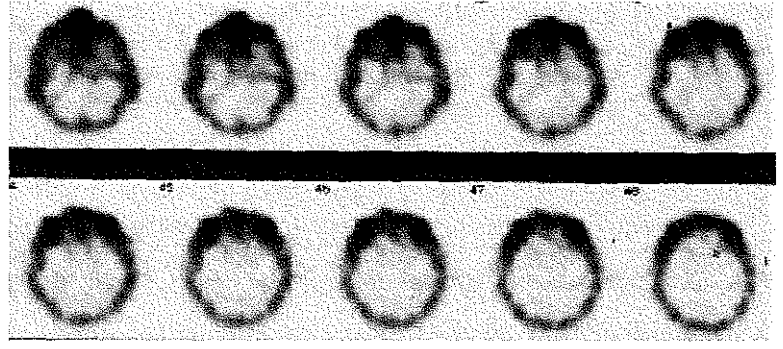


Tedavi sonrası MRG

Şekil 4.3.c

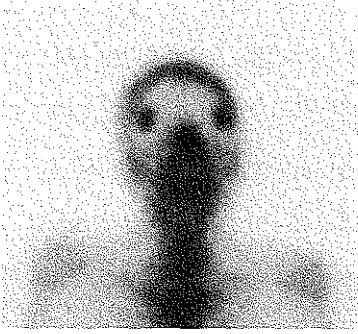


Şekil 4.4.a

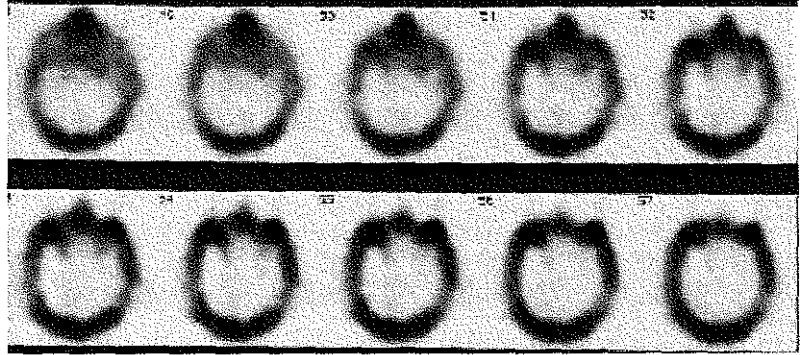


Şekil 4.4.b

**Şekil 4.4.** MRG ile bilateral inaktif hastalığa sahip olan bir olgunun (3 numaralı olgu), görsel Ga-67 sonuçları planar görüntüler (şekil 4.4.a) ile bilateral inaktif olarak değerlendirilirken, SPECT kesitlerinden (şekil 4.4.b) elde edilen semikantitatif Ga-67 sonuçları bilateral aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.5.a



Şekil 4.5.b

**Şekil 4.5.** MRG ile bilateral aktif hastalığa sahip bir olgunun (17 numaralı olgu), görsel Ga-67 sonuçları bilateral aktif olarak değerlendirilirken, semikantitatif Ga-67 sonuçları bilateral inaktif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu olgunun görüntülerinin incelenmesinde oksipital bölgenin diğer alanlara göre belirgin derecede aktif olduğu ve her iki orbital alandaki maksimum sayımlar yüksek olmasına rağmen oksipital bölge aktif olduğu için orbita/oksipital oranlarının bilateral düşük çıktığı gözlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Graves oftalmopati olgularının büyük bir çoğunluğunda hastalık aktivitesinin ortaya konması zor olabilmektedir. Aktif veya inaktif Graves oftalmopati hastalarda proptozis ve diplopi benzer derecelerde gözlenebilmektedir. Bu açıdan proptozis ve diplopi varlığı hastalık aktivitesinin ayırımında yararlı olamamaktadır. Ayrıca kaslarda kalınlaşma varlığı da hastalık aktivitesinin gösterilmesi için yeterli değildir ve inaktif olgularda kaslarda fibrozis gelişmesi sonucu kas kalınlıklarında artış görülebilmektedir. Hastalık aktivitesinin ortaya konması uygun tedavi yönteminin seçimi açısından önem taşımaktadır. Aktif orbital hastalık varlığında uygulanacak immünsupresif tedavi veya radyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi sağlanabilmektedir. İnaktif olgularda ise cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (82).

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem ekstraoküler kasların biyopsisidir. Fakat ekstraoküler kas biyopsisi oldukça invaziv ve riskli bir uygulamadır, rutin amaçlı kullanılmamaktadır (74). Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, yaygın olarak klinik aktivite skorlaması kullanılmaktadır. Graves oftalmopatisinin klinik bulgularının ilk sistematik sınıflaması Werner'in NOSPECS sınıflamasıdır (83, 84). Daha sonra bu sınıflama Amerikan Tiroid Birliği tarafından modifiye edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda da bu sınıflama kullanılmıştır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için farklı araştırmacılar tarafından farklı klinik skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Klinik skorlama yöntemleri genel anlamda göz bulgularının klinik muayene ile değerlendirilmesi esasına dayanmakta ve hastalık aktivitesi hakkında bilgi verebilmektedir. Ancak bu yöntemler subjektif yöntemlerdir ve hastalık aktivitesinin kesin olarak değerlendirilmesinde yetersiz olabilmektedir (85). Düşük skora sahip hastalarda aktif hastalık mevcudiyeti bulunabilirken, ciddi göz bulguları olan ve yüksek skora sahip olgularda da hastalık inaktif dönemde olabilmektedir. Ayrıca tedavi sonrası takibin değerlendirilmesi için kullanımı yetersiz kalabilmektedir.

Hastalık aktivitesinin ortaya konmasında radyolojik yöntemlerden USG, BT ve MRG kullanılabilmektedir.

## **USG:**

Graves oftalmopati olgularında, ekstraoküler kas defektlerinin saptanmasında kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada klinik olarak oftalmopati bulguları sergilemeyen 32 olgunun 20'sinde kas genişlemesine ait bulgular saptanmıştır ve ekstraoküler kas defektlerinin saptanmasında klinik değerlendirmeden daha etkin olduğu gösterilmiştir (68). USG hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada 16 hastada pozitif belirleyici değer %73 ve negatif belirleyici değer %100 olarak gözlenmiştir (86). Ancak 56 hasta ile yapılan daha geniş serili bir çalışmada negatif belirleyici değer %60 olarak saptanmıştır (87). Ayrıca USG ile kas boyutları ölçümlerinin, MRG ile elde edilen ölçümlerle karşılaştırıldığında daha yetersiz olduğu gözlenmiştir (88). Ultrasonografi göz kasları tutulumunun şiddetinin değerlendirilmesinde ve teşhiste kullanılabilir. Birlikte, hastalık aktivitesinin açık bir şekilde ayırımına olanak sağlamamaktadır. Retroorbital yapıların değerlendirilememesi, orbital patoloji ve çevre dokular arasındaki ilişkinin saptanamaması ve uygulayıcıya bağlı değişkenlik göstermesi diğer önemli dezavantajlarıdır. Doppler USG uygulanması ile orbital damarların kan akım hızı değerlendirilebilmekte, orbital arter ve venlerin perfüzyonundaki değişimler saptanabilmektedir (89). Doppler USG kullanılarak yapılan bir çalışmada, klinik olarak aktif Graves oftalmopati olgularında oftalmik arter akım hızlarının kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede artış gösterdiği saptanmıştır (89). Ancak Graves oftalmopati olgularında doppler USG kullanılarak yapılmış çalışmalar kısıtlıdır.

## **BT:**

Birçok merkezde Graves oftalmopati olgularının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ekstraoküler kas, orbital yağ dokusu volümlerinin en doğru şekilde ölçümüne ve kemik yapıların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak BT hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde MRG'den daha az yardımcıdır ve aktif-inaktif hastalık ayırımını etkin bir şekilde sağlayamamaktadır (90). Ayrıca iyonizan radyasyon kullanıldığı için lense verilen radyasyon dozu diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda da

Graves oftalmopati olgularının değerlendirilmesinde dezavantajları nedeniyle BT ve USG yerine MRG tercih edilmiştir

### **MRG:**

Graves oftalmopati olgularında hastalık aktivitesi değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Doku diferansiyasyonuna olanak verir ve iyonizan radyasyon yoktur. T2 relaksasyon zamanı ölçümleri orbital yağ dokusundaki ve göz kaslarındaki ödemin saptanmasında oldukça sensitiftir. Ödem varlığında T2 relaksasyon zamanında uzama görülür ve bu da inflamasyonu gösteren bir bulgudur (91). Ekstraoküler kas dokusunda sinyal intensitelerinde artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Ayrıca intravenöz gadolinium verilisi sonrası kontrast madde tutulumunda artış olması aktif inflamasyon lehinedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tekrarlayan çalışmalar yapılabilmektedir. Tedavi sonrasında, kas kalınlıklarındaki ve T2 relaksasyon zamanındaki değişiklikler gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada immünsupresif tedavi sonrası T2 relaksasyon zamanında %30 ve kas kalınlıklarında %32 düzeyinde azalma gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızda, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde daha objektif olması nedeniyle MRG kullanılmıştır. MRG 19 olguda yapılabilmektedir. Bu olgularda kas kalınlıkları ve sinyal intensite değişiklikleri ve sınırlı olguda (5 olguda) intravenöz gadolinium verilisi sonrası kaslardaki kontrast tutulumu değerlendirilmiştir. Daha objektif bir yöntem olan T2 relaksasyon zamanı ölçümü bizim çalışmamızda kullanılamamıştır. Hastalık aktivitesinin varlığını değerlendirmek için sinyal intensite artışı ve kaslarda kontrast madde tutulumu artışı değerlendirilmiştir.

### **Nükleer Tıp Yöntemleri:**

Graves oftalmopatili olgularda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için, çeşitli nükleer tıp yöntemleri (In-111 octreotide ve pentetreotide, Tc-99m human immünglobulin G, Tc-99m DTPA ve Ga-67) kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Graves oftalmopatisinde nükleer tıp yöntemlerinden **orbital octreotide sintigrafisi** ilk kez Postema ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve orbital In-111 octreotide tutulumu ile klinik aktivite skorlaması arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (93). Somatostatin reseptörlerinden özellikle SSTR-2 ve SSTR-5 subtipleri Graves oftalmopatili olguların retrobulber yağ ve retrooküler

kas dokusunda saptanmıştır (94) Hastalığın aktif döneminde orbitada akümüle olan aktive lenfositler bu somatostatin reseptörlerini artmış derecede eksprese etmektedir Bu mekanizma ile somatostatin reseptör sintigrafide, hastalığın aktif döneminde artmış aktivite tutulumu gözlenebilmektedir Diğer olası mekanizmalar Graves oftalmopatisinde orbitada akümüle olan diğer hücre tiplerinde (myoblast, fibroblast, endotelial hücreler) artmış somatostatin reseptörlerinin varlığı veya orbital inflamasyona sekonder venöz staza bağlı lokal kan havuzunda artıştır Yapılan diğer çalışmalarda da In-111-octreotide ve pentetreotide kullanılarak hastalık aktivitesinin doğru bir şekilde değerlendirilebildiği, sintigrafi sonuçlarının klinik aktivite skorları ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sintigrafinin kullanılabileceği gösterilmiştir (95, 96) Bu açıdan somatostatin reseptör sintigrafisinin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, aktif dönemdeki hastalığın gösterilmesinde oldukça yararlı olduğu kabul edilmektedir Bir başka çalışmada Graves oftalmopati 5 hastanın 3 tanesinde belirgin In-111-pentetreotide tutulumu izlenmiş, ancak aktivite tutulumu ile klinik skorlama arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (97) Ayrıca bu olgularda 3 ay günde 1 mg subkutan octreotide tedavisi uygulanmış ve 3 ay sonra yapılan kontrollerinde klinik iyileşme ve klinik aktivite skorlarında azalma gözlenmemiştir (97) Durak ve arkadaşlarının az sayıda olgu ile yapmış olduğu bu çalışmada, In-111-pentetreotide sintigrafisi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yetersiz sonuçlar göstermiştir Pahalı olması, kolay elde edilebilir olmaması, Tc-99m ile bağlı ajanlara göre görüntü kalitesinin düşüklüğü ve geç görüntülemeye olanak vermesi In-111-octreotide ve pentetreotide sintigrafinin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır

#### **Tc-99m human immünglobulin G (HIG):**

Vasküler geçirgenlik artışı ve inflamasyon alanındaki hücre dışı sıvıda makromoleküllerin retansiyonuna bağlı nonspesifik mekanizmalar ile infeksiyon/inflamasyon alanında lokalize olabilmektedir (98) Graves oftalmopati olgularda Tc-99m HIG kullanılarak yapılan bir çalışmada, 23 hastada planar görüntüler ve SPECT çalışmasından koronal kesitler elde edilerek aktivite tutulumunun derecelendirilmesi yapılmıştır Ayrıca orbital hastalığın

klirik derecelendirilmesi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda 7 hasta klinik olarak aktif hastalığa sahip olup, bu hastalarda orbitada Tc-99m HIG tutulumlarının inaktif gruba oranla anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır. Tc-99m HIG sınıflaması ve hastalığın klinik aktivitesi arasında istatikselsel olarak anlamlı derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (10). Bu bulgular ile Tc-99m HIG sintigrafisinin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğu düşünülmüştür. Tc-99m HIG sintigrafisi ile yapılan bir başka çalışmada da hastalarda klinik sınıflama ile klinik aktivite skorları arasında korelasyon saptanamazken, klinik aktivite skorları ile Tc-99m HIG sınıflaması arasında anlamlı derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (99). Pahalı olması, inflamasyon için nonspesifik olması dezavantajlarını oluşturmaktadır. Graves oftalmopatiili olgularda Tc-99m HIG ile yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

#### **Tc-99m DTPA:**

Graves oftalmopatiili hastalarda Tc-99m DTPA kullanılarak yapılan bir çalışmada, sintigrafi sonuçları MRG ile karşılaştırılmıştır (70). MRG’de T2 relaksasyon zamanı aktivite kriteri olarak kullanılmış, 14 olguda 28 orbitadan 10 tanesi aktif olarak değerlendirilmiş ve aktif olgulardaki semikantitatif analizlerle elde edilen aktivite tutulum oranlarının (orbita/beyin temporal lobu) inaktif olgularla kıyasla anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Çalışma sonucunda Tc-99m DTPA orbital SPECT’in Graves oftalmopatiili olgularda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada görsel değerlendirme sonuçları, semikantitatif değerlendirme sonucunda elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri bildirilmemiştir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Tc-99m DTPA orbital SPECT’in kullanılabilirliği araştırılmamıştır. Graves oftalmopatiili olgularda Tc-99m DTPA kullanılarak yapılmış literatürde yalnızca bu çalışma mevcuttur.

#### **Ga-67:**

İnflamasyon ve tümör görüntülemede yaygın olarak ve uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ga-67 nonspesifik bir infeksiyon/inflamasyon görüntüleme ajanı olarak bilinmektedir (100). İnflamasyon alanlarında akümülasyonu için temel

mekanizma kapiller geçirgenliğin artışıdır (100). Ayrıca Ga-67 inflamasyon alanındaki lökosit ve laktoferrine bağlanabilmektedir. Ek olarak bakteriye direkt yolla bağlanabildiği öne sürülmüştür (100). Tümör dokusunda tutulumu Ga-67'nin transferrine bağlanması ile açıklanmaktadır.

Bizim çalışmamızdan önce Graves oftalmopati olgularda Ga-67 kullanılarak yalnızca bir çalışma yapılmıştır (11). Konuk ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmaya 46 hasta dahil edilmiş ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için referans yöntem olarak klinik aktivite skorlaması uygulanmıştır. Ga-67 uptake'ı SPECT görüntülerinden elde edilen transaksiyel kesitler kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Ga-67 tutulumunun aktif grupta, inaktif gruba ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca Ga-67 uptake oranları (orbita/oksipital) ile klinik aktivite skorları arasında anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Seçilmiş 8 olguda uygulanan immünsupresif tedavi sonrası 6 ay sonraki değerlendirmede, klinik olarak iyileşme ve Ga-67 uptake'lerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Bu sonuçlarla Ga-67 orbital sintigrafinin Graves oftalmopati olgularda hastalık aktivitesinin gösterilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (11).

Ga-67'nin Graves oftalmopati hastalarda akümülyasyonunun mekanizması kesin olarak kanıtlanmamıştır. Ga-67'nin fizyolojik akümülyasyon alanlarından birisi de lakrimal bezlerdir. Ga-67'nin lakrimal bezlerde akümülyasyonunun incelendiği bir çalışmada Ga-67 orbital/background oranlarının her iki cins arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı, ancak 20 yaş altında 20 yaş üstüne oranla anlamlı derecede yüksek oranların olduğu saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda tüm olgular 20 yaş üstünde olan olgulardan oluşmuştur ve olgular arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan lakrimal bezlerde Ga-67 tutulumunda hastalar arasında farklılık oluşturabilecek bir neden düşünülmemiştir. Ayrıca normal olgularda lakrimal bezlerde fizyolojik akümülyasyonun, aktif ve inaktif Graves oftalmopati olguları ile karşılaştırılabilmesi amacıyla Ga-67 sintigrafisi için kontrol grubu oluşturulmuştur. Aktif Graves oftalmopati olgularda Ga-67'nin artmış aktivite



tutulumu göstermesine ilişkin en olası mekanizma olarak, aktif inflamasyon alanında kapiller geçirgenliğin artması olduğu düşünülmektedir

Daha önce nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli klinik aktivite skorlama yöntemleri kullanılmıştır ve sintigrafi sonuçları ile klinik skorlama arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmada diğer yapılmış çalışmaların bir çoğundan ve Ga-67 ile daha önce yapılmış çalışmadan farklı olarak hastalık aktivitesinin daha objektif ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmesi amacıyla referans yöntem olarak MRG kullanılmıştır. Aynı zamanda bütün hastalara klinik aktivite sınıflaması da uygulanmıştır. Ga-67 sintigrafisi hem görsel hem de semikantitatif olarak değerlendirilerek bu yöntemlerin etkinliği araştırılmıştır. Ga-67 uptake oranları (orbita/oksipital) ile klinik aktivite sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir (  $r = 0,620$  ;  $p = < 0,05$ ). Ayrıca hem görsel olarak hem de semikantitatif olarak değerlendirilen Ga-67 sonuçlarının, MRG sonuçları ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği saptanmıştır (görsel değerlendirmede  $r = 0,801$  ve semikantitatif değerlendirmede  $r = 0,629$ ). Görsel olarak değerlendirilen Ga-67 sonuçlarının, MRG sonuçları ile klinik aktivite sınıflamasından daha iyi korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda olguların büyük bir çoğunluğunda klinik sınıflama, MRG ve Ga-67 sintigrafisinin uyumluluk gösterdiği saptanmıştır. Ancak bazı olgularda klinik bulguların, MRG ve Ga-67 sintigrafisi bulgularına göre çelişkili sonuçlar gösterdiği gözlemlenmiştir. 3 olguda klinik sınıflama ile kas tutulumu (sınıf IV) gözlenirken ( 3, 10 ve 20 numaralı olgular), MRG ve Ga-67 sintigrafisi ile bu olgular inaktif olarak değerlendirilmiştir. Bir olguda (17 numaralı olgu) klinik sınıflama ile inaktif olarak değerlendirilmişken (sınıf I), MRG ve Ga-67 sintigrafisi ile bilateral aktif orbital hastalık gösterilebilmiştir. Bu bulgular klinik aktivite sınıflamasının, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olmasına karşın, aktif orbital hastalığın saptanmasında MRG ve Ga-67 kadar etkili olmadığını göstermektedir. Tedavi yanıtının değerlendirildiği olgularda MRG ve Ga-67 sintigrafisi ile tedaviye yanıtın olduğu gösterilebilirken, klinik sınıflama ile bu olguların parametrelerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi

yanıtının değeriendirilmesinde de klinik aktivite sınıflamasının, MRG ve Ga-67 sintigrafisine göre daha az etkili olduğu gözlemlenmiştir

Çalışmamızda görsel olarak değeriendirilen Ga-67 sonuçlarının, MRG sonuçları ile semikantitatif değeriendirmeye göre daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca görsel değeriendirme ile sensitivite ve spesifitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. 3 olguda (5 orbita) görsel değeriendirme ve semikantitatif değeriendirme sonuçları farklılık göstermiştir. MRG ile bilateral inaktif olan bir olgu (3 numaralı olgu) görsel Ga-67 sonuçları ile bilateral inaktif olarak değeriendirilirken, semikantitatif analizlerde bilateral aktif olarak değeriendirilmiştir. Bu olgudaki 2 orbita semikantitatif analizlerde yalancı pozitiflik oluşturmuştur. Bir diğeri olguda da (17 numaralı olgu) MRG ile bilateral aktif hastalık saptanmış, görsel Ga-67 sonuçları bilateral aktif olarak değeriendirilirken, semikantitatif analizlerde bilateral inaktif hastalık olarak değeriendirilmiştir. Bu olgudaki 2 orbita semikantitatif analizlerde yalancı negatiflik oluşturmuştur. Bu olgunun görüntülerinin incelenmesinde oksipital bölgenin diğeri alanlara göre belirgin derecede aktif olduğu ve her iki orbital alandaki maksimum sayımlar yüksek olmasına rağmen oksipital bölge aktif olduğu için orbita/oksipital oranlarının bilateral düşük çıktığı gözlenmiştir. Bu olguda oksipital alanın artmış aktivitesini açıklayıcı bir klinik bulgu saptanmamıştır. Diğeri olguda (15 numaralı olgu) MRG ile solda aktif hastalık tespit edilmişken, görsel Ga-67 sintigrafisi inaktif olarak değeriendirilmiş, semikantitatif analizlerde ise solda aktif hastalık tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda görsel değeriendirme ile daha iyi sonuçlar alınmasına karşın, değeriendirmenin hem görsel hem de semikantitatif analizlerle yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada Ga-67 uptake oranlarının, MRG ile aktif hastalık saptanan olgularda inaktif grup ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun, Konuk ve arkadaşlarının daha önce Ga-67 kullanılarak yaptıkları çalışma ile benzer olduğu görülmüştür (11). Ancak Konuk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile inaktif grup arasında yapılan Ga-67 uptake karşılaştırmasında, inaktif grupta uptake oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile inaktif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

Daha önce nükleer tıp yöntemleri (In-111-octreotide, HIG, DTPA) kullanılarak yapılan çalışmalarda, semikantitatif analizler sonucunda aktif hastalığı gösterebilecek bir eşik değeri belirtilmemiştir. Ga-67 kullanılarak yapılan bir çalışmada aktif hastalığın tespiti için eşik değeri 1,51 olduğu gösterilmiştir. Bizim olgularımızda Ga-67 uptake oranları için, ROC eğri analizi de uygulanmış ve aktif hastalık gösterilmesinde eşik değeri belirlenmiştir. Bu eşik değeri 2,0 (sensitivite= %70,6 ve spesifite=% 90,5) olduğu görülmüştür.

Semikantitatif analizlerde ilgi alanlarının seçimi ve ilgi alanları oluşturulması için çeşitli çalışmalarda değişik yöntemler uygulandığı gözlemlenmiştir. Semikantitatif analizlerde ilgi alanlarının seçimi ve background alanının seçimine ilişkin açıkça kabul edilmiş bir yöntem yoktur. Daha önceki çalışmalarda değişik ilgi alanı çizimi yöntemleri ve farklı background alanlarının (hemisferler, beyin temporal lobu) seçilmiş olduğu gözlenmiştir. Ancak bu konuda literatürlerde verilmiş açık ve net bilgilerin eksik olduğu dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda ilgi alanları, her iki tarafta da lakrimal bezler ve orbita ilgi alanına dahil olacak şekilde seçilmiştir. Referans (background) alan olarak daha önce Ga-67 kullanılarak yapılan çalışmada olduğu gibi oksipital kemik bölgesi seçilmiştir (73). İlgi alanlarının semikantitatif analizlerinde, ortalama sayımlar yerine maksimum sayımlar dikkate alınmıştır. İlgi alanlarına giren bölgelerin aktivite tutulumu açısından heterojen karakterde olması nedeniyle, ilgi alanları içerisinde ortalama sayımın standart sapmasının çok yüksek olduğu görülerek hatalı sonuçların oluşabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle semikantitatif analizlerde maksimum sayımlar kullanılmıştır.

Sonuç olarak; Graves oftalmopatisinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmasına karşın, kesin olarak kabul edilmiş bir altın standart mevcut değildir. Bu çalışmada en objektif yöntem olarak kabul edilen MRG referans yöntem olarak seçilmiştir. MRG ile Ga-67 sintigrafisinin yüksek oranda korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ga-67 sintigrafisinin hastalık aktivitesini göstermede klinik sınıflamaya göre daha objektif bir yöntem olabileceği görülmüştür. Ga-67 sintigrafisinin, özellikle tedavi

sonrası yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. Ga-67'nin pahalı olması, kolay elde edilememesi nedeniyle alternatif nükleer tıp yöntemleri (Tc-99m HSA ve DTPA gibi) kullanılarak yapılacak çalışmaların, hastalık aktivitesinin saptanmasında önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

## ÖZET

Bu çalışmamızda; Graves oftalmopati semptom ve bulgularına sahip hastalarda Ga-67 sintigrafisinin, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesindeki ve tedavi sonrası yanıtın izlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile Graves tanısı almış hastalarda, hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Ga-67 sintigrafisi, MRG ve klinik aktivite sınıflaması uygulanmıştır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem olmaması nedeniyle, çalışmada kullanılan en objektif yöntem olan MRG referans olarak seçilmiştir. Ga-67 sintigrafisinde kontrol grubunu oluşturmak için herhangi bir oftalmolojik, otoimmün hastalık öyküsü ve tiroid patolojisi olmayan olgular seçilmiştir. Ga-67 sintigrafisi sonuçları görsel ve semikantitatif (orbita/okspital oranları) olarak değerlendirilmiştir.

MRG ile tespit edilmiş aktif hastalığa sahip olan olgularda Ga-67 uptake oranlarının, inaktif grup ve kontrol grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Görsel ve semikantitatif değerlendirmeler eşliğinde elde edilen Ga-67 sonuçlarının, MRG sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Klinik aktivite sınıflaması ile Ga-67 uptake oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. ROC eğrisi analizi sonucunda, aktif ve inaktif hastalığı ayırmak için cut-off Ga-67 uptake oranının 2,0 olduğu tespit edilmiştir (sensitivite= %76, spesifite=%90,5). Tedavi yanıtının değerlendirildiği 3 olguda, tedavi sonrası klinik aktivite sınıflamalarında belirgin bir değişiklik gözlenmezken; MRG ve Ga-67 sintigrafisi ile iyileşme gösterilebilmiştir.

Bu çalışma ile orbital Ga-67 sintigrafisinin, Graves oftalmopati hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca immünsupresif tedavi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Pahalı olması, kolay elde edilebilir olmaması nedeniyle alternatif nükleer tıp yöntemleri (Tc-99m HSA ve DTPA gibi) ile daha ileri çalışmalar yapılarak bu konunun daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1 McKenna TJ Graves' disease Lancet 2001; 357:1793-6
- 2 Weetman AP. Graves' disease N Engl J Med 2000; 343:1236-48.
- 3 Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:189-218
- 4 Weetman AP Determinants of autoimmune thyroid disease Nat Immunol 2001; 2:769-70
- 5 Gough SC The immunogenetics of Graves' disease Curr Opin Endocrin Diabet 1999; 6:270-6
- 6 McIver B, Morris JC The pathogenesis of Graves' disease Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:73-89
- 7 Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives Endocr Rev 2000; 21:168-99.
- 8 Kahaly G, Forster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease Thyroid 1998; 8:429-32
- 9 Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A Indium-111-pentetreotide in Graves' ophthalmopathy. J Nucl Med 1995; 36:550-4
- 10 Durak H, Söylev M, Durak I, Değirmenci B, Kaya GC, Uysal B. Tc-99m Polyclonal human immunoglobulin G imaging in Graves' ophthalmopathy. Clin Nucl Med 1999; 25:704-7.
- 11 Konuk O, Atasever T, Unal M, Ayvaz G, Yetkin I, Akir N et al. Orbital Gallium-67 Scintigraphy in Graves' Ophthalmopathy. Thyroid 2002; 12:603-8.
- 12 Davies TF Autoimmune thyroid disease genes come in many styles and colors. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3391-3

13. Gough SC. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:255-66
14. Stenzky V, Kozma L, Balazs C, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:735-40
15. Greenspan FS, Strewler GJ. The thyroid gland. *Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan FS, Strewler GJ (Eds). Prentice-Hall International Inc. 5th Edition 1997; 192-262
16. Mestman J. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:45-64.
17. Cho BY. Clinical Applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci* 2002; 17:293-301
18. Zhang H, Kaur I, Niesel DW, Seetharamaiah GS, Peterson JW, Justement LB et al. *Yersinia enterocolitica* envelope proteins that are crossreactive with thyrotropin receptor (TSHR) also have B-cell mitogenic activity. *J Autoimmun* 1996; 9:509-16.
19. Arscott P, Rosen ED, Koenig RJ, Kaplan MM, Ellis T, Thompson N et al. Immunoreactivity to *Yersinia enterocolitica* antigens in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:295-300.
20. Volpe R. The Immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1988; 2:55-72.
21. Yue SJ, Enomoto T, Matsumoto Y, Kawai K, Volpe R. Thyrocyte class I and class II upregulation is a secondary phenomenon and does not contribute to the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1998; 8:755-63

- 22 Raspe E, Costagliola S, Ruf J, Mariotti S, Dumont JE, Ludgate M. Identification of the thyroid Na/I cotransporter as a potential autoantigen in thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:399-405.
23. Endo T, Kogai T, Nakazato M, Saito I, Kaneshige M, Onaya I. Autoantibody against Na/I symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224:92-5
- 24 Karandikar NJ, Vanderlugt CL, Walunas TL, Miller SD, Bluestone JA. CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease. *J Exp Med* 1996; 184:783-8
25. Waterhouse P, Marengere LE, Mittrucker HW, Mak TW. CTLA-4, a negative regulator of T-lymphocyte activation. *Immunol Rev* 1996; 153:183-207.
26. Yanagawa T, Hidaka Y, Guimares V, Soliman M, DeGroot LJ. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:41-5
- 27 Cuddihy RM, Dutton CM, Bahn RS. A polymorphism in the extracellular domain of the thyrotropin receptor is highly associated with autoimmune thyroid disease in females. *Thyroid* 1995; 5:89-95.
28. Blakemore AI, Watson PF, Weetman AP, Duff GW. Association of Graves' disease with an allele of the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:111-5.
29. Tomer Y, Barbesino G, Grinberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4656-64
30. Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Grave's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:303-8.



- 31 Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 711-8
- 32 De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G Grave's Disease and the manifestations of Thyrotoxicosis The thyroid and its Diseases De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G (Eds) Churchill Livingstone, 6th Edition 1996; 371-407
- 33 Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC, Rallison ML, Spencer CA et al Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function JAMA 1993; 269: 2736-7
- 34 Corsello SM, Migneco MG, Lovicu RM Medical therapy of benign thyroid diseases Rays 1999; 24:315-30.
- 35 Hall P, Boice JD, Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A et al Leukaemia incidence after iodine-131 exposure Lancet 1992; 340:1-4
- 36 Hayek A, Chapman EM, Crawford JD Long term results of treatment thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine N Eng J Med 1970; 283:949-53
- 37 Staffurth JS Hypothyroidism following radioiodine treatment of thyrotoxicosis J R Coll Physicians 1987; 21:55-7
- 38 Perros P, Kendall-Taylor P Pathogenetic mechanisms in thyroid-associated ophthalmopathy J Intern Med 1992; 231:205-11
- 39 Franklyn JA The management of hyperthyroidism N Eng J Med 1994; 330:1731-8.
- 40 Prummel MF Pathogenetic and clinical aspects of endocrine ophthalmopathy Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 3:75-8
- 41 Kendler DL, Lippa J, Rootman J The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex Arch Ophthalmol 1993; 11:197-201.

- 42 Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:368-9
43. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koorneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7:885-9.
44. Kiljanski J, Nebes V, Wall JR. The ocular muscle cell is a target of the immune system in endocrine ophthalmopathy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:204-12
- 45 Burch HB, Gorman CA, Bahn RS. Ophthalmopathy. In: *The thyroid* 7<sup>th</sup> Ed: Braverman LE, Utiger RD, Philadelphia, Lippincott-Raven, pp:1996; 536-53.
- 46 Kiljanski JJ, Peele K, Stachura I, Pickeral J, Stolarski C, Kennerdell JS et al. Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder? *J Endocrinol Invest* 1997; 20:585-91
47. Atkinson S, Holcombe M, Kendall-Taylor P. Ophthalmopathic immunoglobulin in patients with Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1984; 2:374-6
- 48 Kadlubowski M, Irvine MJ, Rowland AC. The lack of specificity of ophthalmic immunoglobulins in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:990-5
- 49 Hiromatsu Y, Cadarso L, Salvi M, Wall JR. Significance of cytotoxic eye muscle antibodies in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1990; 5:205-13
- 50 Zhang ZG, Salvi M, Miller A, Bernard N, Arthrus B, Wall JR et al. Restricted tissue reactivity of autoantibodies to 64 kDa eye muscle membrane antigen in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62:183-9

51. Miller A, Arthurs B, Boucher A, Liberman A, Bernard N, Rodien P. Significance of antibodies reactive with a 64 kDa eye muscle membrane antigen in patients with thyroid autoimmunity. *Thyroid* 1992; 2:197-202
52. Wall JR, Hayes M, Scalise D, Stolarski C, Nebes V, Kiljanski J et al. Native gel electrophoresis and isoelectric focusing of the 64 kDa protein shows that it is an important target for serum autoantibodies in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and not expressed in other skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1226-32
53. Endo T, Ohta K, Haraguchi K, Onaya T. Cloning and functional expression of a thyrotropin receptor cDNA from fat cells. *J Biol Chem* 1995; 270:10833-7
54. Burch HB, Sellitti D, Barnes SG, Nagy EV, Bahn RS, Burman KD. Thyrotropin receptor antisera for the detection of immunoreactive protein species in retroocular fibroblasts obtained from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1384-91.
55. de Carli M, D'Elia MM, Mariotti S, Marcocci C, Pinchera A, Ricci M et al. Cytolytic T cells with Th1 like cytokine profile predominate in retroorbital lymphocytic infiltrates of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1120-4
56. Kahaly G, Hansen C, Felke B, Dienes HP. Immunohistochemical staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73:53-62
57. Tallstedt L, Norberg R. Immunohistological staining of normal and Graves' extraocular muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:175-84
58. Raikow RR, Dalbow MH, Kennerdell JS, Compher K, Machen L, Hiller W et al. Immunohistochemical evidence for IgE involvement in Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1990; 97:629-35

59. Nugent RA, Belkin RI, Niegel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J et al Graves' orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177:675-82
60. Erdoğan G, Güllü S, Ilgın SD, Kamel AN, Başkal N, Uysal AR, Tonyukuk V, Çorapçıoğlu D. Evaluation of the protrusion valves of a healthy population with hertel exophthalmometer. *J Ankara Med School* 1998; 20:135-7
61. American Thyroid Association. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2:235-6
62. Mourits MP, Koorneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assesment of disease activity in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:639-44
63. Sheikh ME, Mc Gregor AM. Graves' ophthalmopathy: Medical management current therapy in endocrinology and metabolism sixth edition, Bardin CW. Mosby 1997; 92-8
64. Kahaly G. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J of Endocrinol* 2001; 145:107-18.
65. Müller-Forell W, Pitz S, Mann W, Kahaly GJ. Neuroradiological diagnosis of thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107:177-83
66. Forbes G, Gorman CA, Gehring D, Baker HL. Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves' ophthalmopathy. *Am J Neuroradiol* 1983; 4:737-40
67. Laitt RD, Hoh B, Wakeley C, Kabala J, Harrad R, Potts M, Goddard P. The value of the short tau inversion recovery sequence in magnetic resonance imaging of thyroid eye disease. *Br J Radiol* 1994; 67: 244-7.

68. Werner SC, Coleman DJ, Franzen LA. Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. *N Eng J Med* 1974; 290:1447-50.
69. Erickson BA, Harris GI, Lewandowski MF, Murray KJ, Massaro BM. Echographic monitoring of extraocular muscles to irradiation in Graves' ophthalmopathy. *Intern J Rad Oncol Bio Physics* 1995; 31:651-60.
70. Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Garai I, Szabo J, Varga J et al. SPECT using <sup>99m</sup>Tc-DTPA for the assessment of disease in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. *Nucl Med Commun* 2002; 23:1211-6.
71. Eberhardt JU, Oberwohrmann S, Clausen M. Accumulation of In-111 octreotide in the orbital and thyroid regions of patients with Graves' disease and with exophthalmos. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:844-8.
72. Kahaly GJ, Forster GJ. Somatostatin receptor scintigraphy in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8:549-52.
73. Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA, Koorneef L, Krenning EP, Wiersinga WM. Octreotide scintigraphy is a disease activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 1999; 50:373-9.
74. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747-93.
75. Prummel MF, Wiersinga WM, Mouritis MP, Koorneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150:1098-101.
76. Pinchera A, Bartalena L, Marcocci C. Therapeutic controversies. Radioiodine may be bad for Graves' ophthalmopathy, but ... *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:342-45.

- 77 Smith TJ. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human fibroblasts: similar effects of glucocorticoid and thyroid hormone therapy. *J Clin Invest* 1984; 64: 2157-63
- 78 Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous and 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* 2001; 86: 3562-7.
- 79 Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Rocchi R et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8: 439-41
- 80 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MBG, Koppeschaar HPF, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-9
- 81 Krassas GE, Heudelfer AE. Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 311-8.
- 82 Meyer DR. Surgical management of Graves orbitopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10: 343-51
- 83 Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29:982-4.
- 84 Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83:725-7.
- 85 Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9-14

86. Prummel MF, Suttorp-Schulten MSA, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:556-61.
87. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP. Assessment of disease activity of Graves' ophthalmopathy. In recent Developments in Graves' ophthalmopathy 2000; 4:59-79.
88. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Meiosi E, Lenkey A. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:591-7.
89. Benning H, Lieb W, Kahaly GJ, Grehn F. Color Duplex ultrasound findings in patients with endocrine ophthalmopathy. *Ophthalmologe* 1994; 91: 20-5.
90. Nianiaris N, Hurwitz JJ, Chen JC, Wortzman G. Correlation between computed tomography and magnetic resonance imaging in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 1994; 29: 9-12.
91. Pauleit D, Schüller H, Textor J, Leutner C, Keller E, Sommer T et al. MR relaxation time measurements with and without selective fat suppression (SPIR) in endocrine orbitopathy. *Fortschritte der Röntgenstrahlen* 1997; 167:557-64.
92. Just M, Kahaly GJ, Higer HP, Rösler HP, Kutzner J, Beyer J et al. Graves' ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy. *Radiology* 1991; 179:187-90.
93. Postema PTE, Krenning EP, Wijngaarde R, Kooy PPM, Oei HY, Van Den Bosch WA et al. In-DTPA-n-Phe-octreotide scintigraphy in thyroideal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 19:1845-51.

- 94 Pasquali D, Notaro A, Bonavolonta' G, Vassallo P, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5125-9.
- 95 Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. *Clin Endocrinol* 1995; 42:571-80.
- 96 Nocaudie M, Bailliez A, Itti E, Bauters A, Wemeau JL, Marchandise X. Somatostatin receptor scintigraphy to predict the clinical evolution and therapeutic response of thyroid associated ophthalmopathy. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:511-7.
- 97 Durak I, Durak H, Ergin M, Yurekli Y, Kaynak S. Somatostatin receptors in the orbits. *Clin Nucl Med* 1995; 20:237-42.
- 98 Buscombe JR, Lui D, Ensing G, de Jong R, Ell PJ. Tc-99m human immunoglobulin (HIG) first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 649-55.
- 99 Ortapamuk H, Hosal B, Naldoken S. The role of Tc-99m Polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *Ann Nucl Med* 2002; 16:461-5.
- 100 Halpern S, Hagan P. Gallium-67 citrate imaging in neoplastic and inflammatory disease. In: Freeman LM, Weissmann HS, eds. *Nuclear Medicine Annual* 1980. New York, NY: Raven press; 1980: 219-65.
- 101 Tyler JL. Orbital accumulation of gallium-67 citrate. *Clin Nucl Med* 1983; 8:469-73.