

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİROİD ORBİTOPATİLİ HASTALARDA
RETİNAL MİKROVASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NURULLAH SİYAHTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR/2025

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİROİD ORBİTOPATİLİ HASTALARDA
RETİNAL MİKROVASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NURULLAH SİYAHTAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MEHMET EMİN DURSUN

DİYARBAKIR/2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER	VII
TABLolar	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. TİROİD ORBİTOPATİ	3
2. 1. 1. Epidemiyoloji	3
2. 1. 2. Patofizyoloji.....	4
2. 1. 3. Klinik Bulgular ve Hastalık Tanısı.....	6
2. 1. 4. Değerlendirme Protokolleri	9
2. 1. 5. Radyolojik Görüntülemeler	12
2. 1. 6. Tedavi.....	13
2. 2. RETİNA ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	18
2. 2. 1. Maküla	20

2. 2. 2. Periferik Retina ve Ora Serrata	22
2. 2. 3. Retinal Kan Dolaşımı.....	22
2. 2. 3. 1. Santral Retinal Arter	24
2. 2. 3. 2. Siliyoretinal Arter	24
2. 2. 3. 3. Retinal Arterioller ve Kapillerler	24
2. 2. 3. 4. Retinal Venöz Dolaşım	25
2. 3. KOROİD ANATOMİSİ VE DOLAŞIMI	25
2. 4. OPTİK SİNİR BAŞI ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU	26
2. 5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3. 1. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ GÖRÜNTÜLEME	30
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

TO: Tiroid Orbitopati

GO: Graves Oftalmopati

TSHR: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü

RD-USG: Renkli Doppler Ultrasonografi

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası

IGF-1R: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü

TSAb: Tiroid Stimulan Antikor

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TBII: TSH Bağlayıcı İnhibitor İmmünoglobulin

IL: İnterlökin

TNF-a: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

GAG: Glikozaminoglikan

KAS: Klinik Aktivite Skoru

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

RAI: Radyoaktif İyot

IV: İntravenöz

OR: Orbital Radyoterapi

KON: Kompresif Optik Nöropati

RPE: Retina Pigment Epiteli

OD: Optik Disk

İKA: İnternal Karotis Arter

OA: Oftalmik Arter

PSA: Posterior Siliyer Arter

SRA: Santral Retinal Arter

RV: Santral Retinal Ven

OKT: Optik Koherens Tomografi

OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

GİB: Göz İçi Basıncı

YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

DKP: Derin Kapiller Pleksus

FAZ: Foveal Avasküler Zon

DENS: Dansite

VD: Vasküler Dansite

DON: Distroid Optik Nöropati

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1. Aktif tiroid orbitopatili hasta

Şekil 2. 2. Kapak retraksiyonu olan tiroid orbitopatili hasta

Şekil 2. 3. Retina tabakalarını gösteren OKT görüntüsü

Şekil 2. 4. Maküla anatomisi

Şekil 2. 5. OD başı ve retina dolaşımı

Şekil 2. 6. OD başı anatomisi

Şekil 3. 1. OKTA'da FAZ alanı (mm^2) ve FAZ perimetri (mm) ölçümü

Şekil 3. 2. YKP vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü

Şekil 3. 3. DKP vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü

Şekil 3. 4. OD ve peripapiller vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü

TABLÖLAR

Tablo 2. 1. NOSPECS Sınıflaması

Tablo 2. 2. Klinik Aktivite Skoru

Tablo 2. 3. EUGOGO sınıflamasına göre şiddet değerlendirilmesi

Tablo 4. 1. Grupların demografik özellikleri

Tablo 4. 2. Grupların yaş dağılımı

Tablo 4. 3. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Tablo 4. 4. Grupların GİB karşılaştırılması

Tablo 4. 5. Grupların FAZ alanı ve FAZ perimetri karşılaştırılması

Tablo 4. 6. Grupların yüzeysel kapiller pleksustaki vasküler dansite karşılaştırılması

Tablo 4. 7. Grupların derin vasküler pleksustaki vasküler dansitelerinin karşılaştırılması

Tablo 4. 8. Grupların disk içi ve peripapiller vasküler dansitelerinin karşılaştırılması

Tablo 4. 9. Grupların KAS ile vasküler dansitelerinin karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasının temel amacı Tiroid orbitopati (TO) tanısı almış hastalarda optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) kullanılarak retina ve optik sinir başı mikrovasküler yapılarında meydana gelen değişikliklerin ayrıntılı biçimde incelenmesidir. Bu doğrultuda TO tanılı bireyler, yalnızca hipertiroidisi bulunan ancak TO gelişmeyen hastalar ve sağlıklı kontroller karşılaştırılarak; yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) parametreleri, peripapiller vasküler dansite (VD), foveal avasküler zon (FAZ) alanı ve FAZ perimetresi açısından anlamlı farklılıkların olup olmadığı araştırılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 60 TO'lu göz, 60 hipertiroidi tanılı olup TO gelişmemiş bireyin gözü ve 60 sağlıklı bireyin gözleri dahil edilmiştir. Katılımcıların OKTA görüntüleme verileri kesitsel olarak incelenmiştir. Yüzeyel ve derin kapiller pleksus düzeylerinde foveal, parafoveal, superior, inferior, nazal ve temporal bölgelere ait VD ölçümleri değerlendirilmiştir. Ayrıca peripapiller bölgede damar yoğunluğu analiz edilmiş ve FAZ alanı ile FAZ perimetri kaydedilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 180 göz üzerinde yapılan değerlendirme sonucunda gruplar arasında retinal VD açısından önemli farklar tespit edilmiştir. YKP düzeyinde foveal bölge VD değerleri üç grup arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.793$). Buna karşılık parafoveal inferior ($p=0.011$), inferior hemi ($p=0.013$), parafoveal inferior hemi ($p=0.026$) ve nazal ($p=0.027$) bölgelerde TO grubunda anlamlı düzeyde VD azalması saptanmıştır. Superior hemi bölgesinde de TO grubunda anlamlı VD düşüşü gözlenmiştir ($p=0.01$) ancak parafoveal superior hemi ($p=0.057$) ve parafoveal temporal ($p=0.107$) bölgelerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm yüzeyel görüntü alanını kapsayan tüm alan YKP'deki VD değerleri TO grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde düşük saptandı ($p=0.007$).

DKP düzeyinde foveal bölgedeki VD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.402$). Bununla birlikte parafoveal inferior, inferior hemi, superior hemi, parafoveal superior hemi, parafoveal nazal, temporal ve whole image deep VD değerlerinde TO ve hipertiroidi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler izlenmiştir (tüm $p < 0.05$).

Peripapiller damar yoğunluğu analizlerinde yalnızca inferior nazal segmentte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.014$). TO grubunda bu bölgede en düşük VD değeri gözlenmiş olup hipertiroidi grubunda ise en yüksek değer elde edilmiştir. Diğer peripapiller segmentlerde ise TO grubunda VD değerleri görece düşük olmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

FAZ değerlendirmesinde FAZ alanı ($p=0.456$) ve FAZ perimetri ($p=0.628$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular TO'nun yalnızca orbital dokularla sınırlı kalmayıp retinal ve peripapiller mikrovasküler yapılar üzerinde de belirgin etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Özellikle anatomik olarak alt retina segmentlerinde tespit edilen VD kaybı hastalığın patofizyolojisinde rol alan inflamatuvar süreçlerin yanı sıra orbital dokuların artmış hacmine bağlı mekanik basının mikrosirkülasyonu bozmasıyla açıklanabilir. Bu segmental etkilenme anatomik konumları nedeniyle bazı retina bölgelerinin orbital basınca karşı daha duyarlı olabileceğini de düşündürmektedir. Ayrıca hipertiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla saptanan VD azalması klinik olarak orbitopati gelişmeden önce subklinik mikrovasküler etkilenmenin başladığını göstermektedir. Diğer yandan FAZ alanı ve FAZ perimetri ölçümlerinde anlamlı farklılıkların saptanmamış olması çalışma popülasyonunun büyük oranda inaktif dönemdeki hastalardan oluşması ve bu evrede inflamatuvar yükün sınırlı olması ile ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar OKTA teknolojisinin TO'da klinik olarak belirgin bulgular gelişmeden önce ortaya çıkabilen subklinik mikrovasküler değişiklikleri non-invaziv, hızlı ve yüksek çözünürlükte saptayabilen değerli bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid orbitopati, optik koherens tomografi anjiyografi, retinal mikrovasküler yapı, damar yoğunluğu, FAZ, peripapiller damarlar.

ABSTRACT

Objective: The aim of this thesis was to evaluate microvascular changes in the retina and optic nerve head using optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients diagnosed with Thyroid orbitopathy (TO); and to compare the superficial and deep capillary plexus vessel density (VD), peripapillary vascular parameters, foveal avascular zone (FAZ) area and FAZ perimeter among patients with TO, individuals with hyperthyroidism without orbitopathy and healthy controls.

Materials and Methods: A total of 180 eyes were evaluated: 60 eyes with TO, 60 eyes from hyperthyroid patients and 60 eyes from healthy controls. OCTA data were retrospectively analyzed. VD measurements from superficial and deep capillary plexuses in foveal, parafoveal, superior, inferior, nasal and temporal regions were assessed. Additionally, peripapillary vascular density, FAZ area and FAZ perimeter were measured and statistically compared between groups.

Results: Significant differences were detected in retinal VD among the groups. At the superficial capillary plexus level, foveal VD showed no significant differences between groups ($p=0.793$). However significant VD reductions were observed in the TO group in the parafoveal inferior ($p=0.011$), inferior hemi ($p=0.013$), parafoveal inferior hemi ($p=0.026$) and nasal ($p=0.027$) regions, suggesting that orbital inflammation and mechanical pressure predominantly affect the lower retinal segments.

A significant VD decrease was also noted in the superior hemi region in the TO group ($p=0.01$), whereas parafoveal superior hemi ($p=0.057$) and parafoveal temporal ($p=0.107$) differences did not reach statistical significance. The whole image superficial capillary plexus VD was significantly lower in the TO group ($p=0.007$), indicating a widespread microvascular effect.

At the deep capillary plexus level, no significant differences were observed in the foveal region ($p=0.402$). However significant reductions in VD were noted in the TO and hyperthyroidism groups compared to controls in the parafoveal inferior, inferior hemi,

superior hemi, parafoveal superior hemi, nasal, temporal and whole image regions (all $p < 0.05$), indicating that deep retinal microcirculation is affected by both inflammatory and thyroid dysfunction mechanisms.

Among peripapillary regions, only the inferior nasal segment showed a statistically significant difference between groups ($p=0.014$), with the lowest VD in the TO group and the highest in the hyperthyroidism group. Other segments showed lower VD in the TO group but without statistical significance.

FAZ evaluation revealed no significant differences among the groups in either FAZ area ($p=0.456$) or FAZ perimeter ($p=0.628$).

Conclusion: The findings of this study suggest that TO is not confined solely to orbital tissues but may also exert significant effects on retinal and peripapillary microvascular structures. The VD loss observed particularly in the inferior retinal segments can be explained not only by inflammatory processes involved in the pathophysiology of the disease but also by the impairment of microcirculation due to mechanical compression associated with increased orbital tissue volume. This segmental involvement further indicates that certain retinal regions may be more vulnerable to orbital pressure depending on their anatomical location. Moreover, the VD reduction detected in the hyperthyroidism group compared to healthy controls demonstrates that subclinical microvascular alterations may begin prior to the clinical onset of orbitopathy. On the other hand, the absence of significant differences in FAZ area and perimeter measurements could be attributed to the predominance of patients in the inactive phase of the disease, during which the inflammatory burden remains limited. Overall, these results highlight the value of OCTA as a non-invasive, rapid, and high-resolution imaging modality capable of detecting subclinical microvascular changes in TO before overt clinical manifestations develop.

Keywords: Thyroid orbitopathy, optical coherence tomography angiography, retinal microvasculature, vessel density, FAZ, peripapillary vessels.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

TO tiroid bezi ve orbital yumuşak dokularda ortak bulunan antijenlere karşı gelişen otoantikorların rol oynadığı, nedeni tam olarak bilinmeyen ve genetik, çevresel ve androjen faktörlerin etkili olduğu otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalık klinik olarak Graves oftalmopati/orbitopati (GO), distiroid oftalmopati, Basedow oftalmopati, TO ve tiroide bağlı göz hastalığı gibi çeşitli isimlerle tanımlanmaktadır (1).

TO genellikle hipertiroidizm ile ilişkilendirilse de Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroidit), primer hipotiroidizm, ötiroid bireyler ve hatta tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan kişilerde dahi gelişebilir. Hastalığın ortaya çıkmasında ırk, çevresel ve endojen faktörlerin yanı sıra yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, radyasyon tedavisi ve tiroid fonksiyon bozuklukları da etkili rol oynamaktadır (2).

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte tiroid stimulan hormon reseptörlerine (TSHR) karşı gelişen otoantikorlar TSH'yi taklit ederek TSHR'nin aşırı aktivasyonuna neden olur. Bu durum tiroid hormonlarının kontrolsüz salınımına yol açar. Ayrıca bu otoantikorlar orbital fibroblastları uyararak orbital yumuşak dokularda inflamasyon, ekstraoküler kaslarda genişleme ve yağ dokusunda hacim artışı meydana getirir. Orbita içi basıncın artması sonucu yağ dokusu herniasyonu ile birlikte proptozis, kapak retraksiyonu, konjonktival kızarıklık, kemozis, göz hareket kısıtlılığı, ağrı ve çift görme gibi belirtiler ortaya çıkabilir (3). Graves hastalığı diffüz guatr, hipertiroidizm ve orbitopatiyi kapsayan bir hastalık grubudur ve tek ya da çift taraflı proptozisin başlıca nedenlerinden biridir. TO ile göz tutulumunun şiddeti hafif ve kendi kendine iyileşebilen vakalardan orta ve ağır seviyedeki tutulumlara kadar değişebilir. Bu hastaların %5-8'inde görmeyi tehdit edebilecek optik nöropati ve kornea açıklığından kaynaklanan keratopati gelişebilir (1).

Oküler vaskülarite orbital yumuşak dokularda meydana gelen patolojik değişikliklerden etkilenmektedir. Araştırmalar TO tanısı almış hastalarda orbital hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerin çeşitli görüntüleme teknikleriyle doğrulandığını göstermektedir (4). Daha önce orbital kan akımını değerlendirmek amacıyla

Renkli Doppler Ultrasonografi (RD-USG) kullanılmaktaydı; ancak bu yöntem retinal vasküler dolaşımın görüntülenmesinde sınırlamalar göstermektedir.

OKTA yüksek çözünürlük sağlayan, hızlı ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir ve retinal mikrovasküler dolaşımı kapiller seviyede görselleştirebilme kapasitesine sahiptir. Bu özellik TO izlemeleri için büyük bir potansiyel sunmaktadır (5). Bu araştırmada invaziv olmayan ve hızlı bir teknikle peripapiller ve retinal mikrovasküler yapıdaki eritrosit hareketlerini tespit ederek anjiyografik görüntüler elde etmek için OKTA cihazı kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı TO tanısı almış hastalarda OKTA ile retinal ve optik sinir başı mikrovasküler yapıları incelemek, elde edilen bulguları hem hipertiroidisi olup TO gelişmemiş bireyler hem de sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak ve böylece hastalığın subklinik düzeyde retinal mikrosirkülasyona etkilerini ortaya koymaktır. Çalışmada özellikle YKP, DKP, peripapiller VD FAZ parametreleri ve KAS ile VD arasındaki korelasyon analiz edilerek TO'nun mikrovasküler düzeyde yol açtığı değişikliklerin kapsamı ve klinik önemi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TİROİD ORBİTOPATİ

TO otoimmün kökenli bir inflamasyon hastalığıdır ve farklı adlarla anılabilir, bunlar arasında Graves oftalmopati/orbitopati, tiroidle ilişkili oftalmopati, Distiroid oftalmopati ve Tirotoksik ekzoftalmi yer almaktadır. Guatr ile göz arasındaki bağlantı ilk kez 1786'da İngiliz hekim Hillier Parry tarafından, 1835'te Robert Jamer Graves ve 1840'ta Carl Von Basedow tarafından tanımlanmıştır. Graves hastalığı yaygın nodüler guatr, hipertiroidi ve oftalmopati üçlüsünden oluşur. Hastaların yalnızca %25-50'sinde hipertiroidi görülmektedir (6). Graves hastalığının tiroid dışındaki en yaygın belirtisi GO'dur. TO hem tek hem de çift taraflı proptozis vakalarında temel neden olarak öne çıkar. Yapılan incelemelere göre çift taraflı ekzoftalmi vakalarının yaklaşık %85'inde, tek taraflı olanların ise %50'sinde TO saptanmıştır (7).

2. 1. 1. Epidemiyoloji

Graves hastalarının %25-50'sinde göz tutulumu klinik olarak saptanırken bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan incelemelerde bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir. TO insidansı kadınlarda her 100.000 kişide 16, erkeklerde ise 2,5 olarak belirlenmiştir (8). Hastalığın prevalansı ise %0,1 ile %0,3 arasında değişmektedir (9). TO kadınlarda daha fazla görülse de erkeklerde hastalığın ilerleyişi genellikle daha ağırdır. TO genellikle 8–80 yaş arasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmekte olup ortalama tanı yaşı yaklaşık 49'dur. Hastalık 50 yaşın ardından daha ciddi bir klinik tabloyla ilerleme eğilimindedir. TO etiyolojisinde ırk, cinsiyet, genetik faktörler, stres, tiroid fonksiyon bozuklukları, sigara kullanımı ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi önemli belirleyicilerdir. Epidemiyolojik veriler bu hastalığın Avrupalılar'da Japon popülasyonuna kıyasla daha yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Sigara tüketimi hem hastalığın ortaya çıkma riskini artırmakta hem de klinik seyrini ağırlaştırmaktadır. TO ile hipertiroidi arasında güçlü bir patofizyolojik bağlantı bulunmaktadır. Hipertiroidinin ilk yılı orbitopati gelişimi açısından en kritik dönem olarak kabul edilmektedir. Klinik veriler başlangıç evresindeki olguların %90'ında hipertiroidi, %1'inde hipotiroidi, %3'ünde Hashimoto tiroiditi ve %6'sında ötiroidi saptandığını göstermektedir (10).

2. 1. 2. Patofizyoloji

TO otoimmün inflamatuvar bir hastalık olup patogeneğinde hem T hücre aracılı hücrel immünite hem de B hücre aracılı humoral immün yanıt önemli rol oynamaktadır. Orbital dokulardaki patolojik değişiklikler proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, inflamatuvar infiltrasyon, de novo adipogenez, hiyaluronan sentezi, interstisyel ödem ve ekstraoküler kas hipertrofisi ile karakterizedir.

Hastalığın temel mekanizması tiroid ve orbital dokulara özgü ortak otoantijenlere karşı gelişen otoantikorların etkisine dayanmaktadır. Bu otoantikorlar tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörünü (IGF-1R) hedef alarak patolojik süreçleri tetiklemektedir. TO'lu hastalarının %96'sında TSHR'ye yönelik otoantikorların varlığı tespit edilmiştir (11). TSHR'ye yönelik otoantikorlar iki ana gruba ayrılmaktadır. Tiroid stimulan antikorlar (TSAb) doğrudan TSHR'yi aktive ederek tiroid hücrelerini uyarırken TSH bağlanmasını engelleyen inhibitör immünoglobulinler (TBII) reseptöre bağlanarak hormon sinyalinin düzenlenmesinde rol oynar. TSAb tiroid hormon biyosentezini aşırı derecede artırmanın yanı sıra TSHR aracılığıyla orbital fibroblastlar, ekstraoküler kas dokusu ve orbital yağ dokusu üzerinde proliferatif ve proinflamatuvar etkiler göstermektedir (12). Graves hastalığında saptanan immünoglobulinlerin IGF-1R'yi aktive edebilme özelliği nedeniyle GO'da insülin benzeri büyüme faktörünün tiroid ve orbital dokularda upregüle edildiği düşünülmektedir (13). CD4⁺ T hücreleri tarafından yoğun şekilde üretilen Th1 kaynaklı sitokinler ve makrofajların salgıladığı proinflamatuvar mediyatörlerin aşırı aktivasyonu hücrel immün yanıtın devamlılığını sağlayarak orbital inflamasyonu desteklemektedir. Bu patofizyolojik süreçte orbital fibroblastlar başlıca efektör hücreler olarak rol oynamaktadır (14). Orbital fibroblastlar fenotipik çeşitlilik gösteren hücreler olup TSHR'yi ve IGF-1R'yi normal fibroblastlara oranla daha yüksek seviyede eksprese etmektedir. Bu hücre popülasyonları yüzey glikoprotein kompozisyonu, proinflamatuvar sitokin sekresyonu ve hücre membran reseptör profili açısından farklı özellikler taşımaktadır (15). Orbital fibroblastlar interlökin-1 β (IL-1 β) ve lökoregulin ile aktive edildiğinde dermal fibroblastlara oranla daha yüksek seviyede IL-6, IL-6 reseptörü ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimi gerçekleştirerek GAG sentezini artırmaktadır (16).

TO'nun aktif döneminde interferon-gama (IFN- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi Th1 sitokinleri baskın hale gelerek fibroblast proliferasyonunu ve

GAG sentezini stimüle etmektedir. Hücre içi GAG ve hiyaluronan birikimi hücre şişmesine neden olarak ekstraoküler kasların hacminin artmasına yol açmaktadır. Hastalığın inaktif evresinde IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokinleri baskın hale gelerek dokularda fibrotik değişimlere neden olmaktadır. Bununla birlikte Th2 sitokinleri plazma hücre oluşumunu destekleyerek B hücre proliferasyonunu ve matürasyonunu teşvik eder, böylece otoantikor üretimini artırır (17).

TO'da oksidatif stresin önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Yükselen oksidatif baskının orbital inflamasyon, fibroblast çoğalması ve GAG üretimini tetiklediği ileri sürülmektedir (18).

Ekstraoküler kas dokularının histopatolojik değerlendirmesinde geniş çaplı ve odaklanmış lenfosit infiltrasyonu ile fibrozis gözlemlenirken orbital yağ ve bağ dokusunda inflamatuvar hücre sayısı oldukça düşüktür. (19).

Orbital yağ dokusunun genişlemesi ile ekstraoküler kasların hipertrofik ve fibrotik transformasyonu glob hareketlerinde kısıtlanma, diplopi, proptozis ve kapak retraksiyonu gibi klinik fenomenlere neden olur. Buna ek olarak mekanik basınç optik sinir üzerinde hasara yol açarak orbital vasküler ve lenfatik sistemin işlevsel bozukluklarına zemin hazırlar.

2. 1. 3. Klinik Bulgular ve Hastalık Tanısı

TO'da klinik semptomlar ve bulgular hastalığın infiltratif veya non-infiltratif doğasına, progresyon evresine ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Oküler yüzeyin ekspozisyona bağlı olarak sık gözlenen semptomlar arasında oküler iritasyon, yanma hissi, yabancı cisim varlığı algısı, epifora, fotofobi ve retrobulber ağrı yer almaktadır. Ayrıca görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, diplopi ve nadir durumlarda kompresif optik nöropatiye (KON) sekonder görme kaybı gelişebilmektedir (20).

Klinik belirtiler arasında göz kapağı retraksiyonu, ekzoftalmi, palpebral eritem ve/veya ödem, konjonktival hiperemi ve/veya kemozis, limbal keratokonjonktivit, lagoftalmi, korneal ülserasyon, karünküler inflamasyon ve/veya ödem, ekstraoküler kas fonksiyonlarında kısıtlanma ve şaşılık bulunmaktadır (21).

Konjonktival enjeksiyon genellikle horizontal rektus kaslarının insersiyon bölgelerinde meydana gelerek hastalığın aktivasyon göstergesi olarak değerlendirilir ve "Goldzieher bulgusu" olarak adlandırılır. Konjonktival kemozis yerçekiminin etkisiyle alt kadran ve medial karunküler bölgeye lokalize olma eğilimindedir. Bu durum punktum obstrüksiyonuna yol açarak gözyaşının dışa drenajını engeller ve oküler yüzey üzerinde anormal bir gözyaşı film tabakası oluşmasına bağlı olarak görme bulanıklığına neden olabilir.



Şekil 2. 1. Aktif tiroid orbitopatili hasta.

Kapak retraksiyonu TO olan hastalarda tek veya çift tarafta %90 oranında görülerek en yaygın bulgu olarak karşımıza çıkar. Hastaların %60'ında tek veya çift taraflı ekzoftalmi gözlemlenir (1).



Şekil 2. 2. Kapak retraksiyonu olan tiroid orbitopati hasta.

Kapak retraksiyonu Dalrymple belirtisi olarak tanımlanır. Normalde gözler düz bir şekilde karşıya bakarken üst kapak serbest kenarı üst limbusun 1-2 mm altında ve alt kapak alt limbus hizasında bulunur. Kapak retraksiyonunda ise üst korneoskleral limbus görünür hale gelir ve kapak aralığı artar. Ayrıca göz aşağıya hareket ederken normalde üst kapak gözle birlikte hareket eder ve göz küresini örter. Ancak kapak retraksiyonunda gözün aşağıya hareketinde üst kapak gözle birlikte hareket etmez ve göz küresini örtmede yetersiz kalır, bu duruma Von Graefe belirtisi denir. Kapak retraksiyonu üç temel mekanizma ile gelişebilir: hipertiroidiye bağlı artmış simpatik uyarı sonucu Müller kasına aşırı uyarı, levator palpebra süperior kasının fibrozisi ve inferior rektus kasının fibrozisine bağlı olarak üst rektus-levator kasının hiperfonksiyonu (22). Kapak retraksiyonunun gözün lateral bölgesinde daha belirgin hale gelmesi lateral flare olarak tanımlanır ve bu bulgu TO için patognomoniktir. Gözün açıkta kalmasına bağlı eksojür keratopatisi ve KON oküler acil bir durumdur.

Perioküler ödem ve proptozis, kapak retraksiyonunun ardından en yaygın görülen ikinci bulgulardır. Perioküler ödem inflamasyon ve venöz dolaşım bozuklukları nedeniyle deri ve orbikularis oküli kasının altında orbita septumunun ön kısmında birikim yapar. Bu ödem genellikle sabahları yatış pozisyonunun etkisiyle daha belirgin olur ve gün ilerledikçe azalır. Proptozis TO olan hastaların %60'ında görülür. Gözün öne doğru fitiklaşması retrobulber inflamasyon ve yumuşak dokuların hacim artışı ile meydana gelir; bu durum orbital kemik

kavitenin sabit kalmasına bağlıdır (23). Proptozisin derecesi Hertel ekzoftalmometresi ile ölçülür; bu ölçüm lateral orbital rim ile korneanın ön yüzeyi arasındaki mesafeyi belirler. Ek olarak BT ve MRG yöntemleri daha hassas ve kesin veriler elde edilmesini sağlar. Normal ekzoftalmometre ölçümleri yaş, ırk ve cinsiyet gibi demografik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Genel olarak 20 mm'nin üzerindeki ölçümler veya her iki göz arasında 2 mm'den fazla fark bulunması proptozis olarak değerlendirilir (20). Proptozis hipertiroidi tedavisiyle gerilemez, hastaların %60'ında kalıcıdır (24).

TO kapsamında ekstraoküler kasların tutulumu %30-50 arasında değişen bir oranla gözlemlenir. Miyozitlerden farklı olarak bu durumda kas gövdesinde infiltrasyon meydana gelirken tendonlar genellikle etkilenmemektedir. Kas tutulumu çoğunlukla simetrik olup yaklaşık %70 oranında bir görünüm sergiler. En sık tutulan kas alt rektus olup bunu sırasıyla medial rektus, üst rektus ve lateral rektus kaslarının tutulumu izler (25). Kas tutulumu hastalığın erken evresinde genellikle 12-24 ay içinde infiltrasyon nedeniyle göz hareketlerinde ağrı, kemozis ve horizontal kasların skleraya yapıştığı bölgelerde konjonktival enjeksiyon ile kendini gösterir. Fibrozisin etkisiyle gelişen sekel döneminde ise diplopi ve şaşılık gibi şikâyetler ön plana çıkar (26).

Optik sinir tutulumuna bağlı KON, TO'nun en ciddi komplikasyonlarından olup hastaların %5-8'inde görülür ve görmeyi tehdit edebilir. Bu durum optik sinir ve vasküler yapılarının orbita apeksinde Zinn halkası yakınında rektus kasları ve orbital yumuşak dokuların genişlemesi sonucu baskıya uğramasından kaynaklanır. Genellikle çift taraflıdır ancak %20-30 vakada tek taraflı da olabilir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve erkek cinsiyeti, ileri yaş ile diyabet gibi faktörler risk oluşturan etmenlerdir. Semptomlar görme keskinliğinde kademeli bir düşüş, kırmızı-yeşil renk ayırt etmede zorluk, kontrast duyarlılığında azalma ve rölatif afferent pupil defekti şeklinde kendini gösterir. Fundus muayenesinde normal optik disk, optik disk ödemi ve optik atrofi gözlemlenebilir. Ayrıca santral ve parasantal görme alanı defektleri de gelişebilir (27).

TO tanısı için tek bir klinik veya laboratuvar testi mevcut değildir. Tanı hastaların tıbbi öyküsü, semptomlar, klinik bulgular, radyolojik incelemeler ve laboratuvar testleri (örneğin, TSH, serbest T3, serbest T4, tiroid peroksidaz antikorları, TSHR antikorları, anti-tiroglobulin düzeyleri) dikkate alınarak konulur. Klinik değerlendirme sırasında görme keskinliği, renkli görme, göz içi basınç (GİB), pupil çapı, ön segment ve dilate fundus

muayenesi, kapak ve göz hareketleri, görme alanı testleri, ekzoftalmometre kullanımı ve gerektiğinde BT ve MRG ile hastalığın klinik aktivitesi ve şiddeti belirlenmeye çalışılır.

TO genellikle bifazik bir klinik seyir izler. Hastalığın başlangıcında 12-24 ay sürebilen ilerleyici infiltratif faz daha sonra stabil infiltratif ve noninfiltratif fazlara geçiş yapılır. Akut dönemde perioküler ödem, kapak ve konjonktival kızarıklık, kemozis, batma, yanma, sulanma, ağrı ve fotofobi gibi belirtiler ön plana çıkar ve infiltratif fazın belirtisi olarak değerlendirilir. Bu dönemde immün yanıtlar ve fibroblastlar aktif olup steroid, immünsüpresif tedavi ve radyasyon tedavisine yanıt alınabilir. Hastalık infiltratif olmayan aşamaya geçtiğinde inflamasyon azalır ve restriktif miyopatiye bağlı diplopi ve şaşılık gibi komplikasyonlar gelişir bu da cerrahi müdahale gerektirebilir (28).

TO ilerleyişi hastalar arasında farklılık gösterir. Erkek hastalar, sigara içenler ve RAI tedavisi uygulananlar genellikle hastalığın daha ağır seyrettiği gruplardır. Sigara kullanımı hem hastalığın ilerlemesi hem de şiddetinin artması için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (29).

Hastalığın evresinin belirlenmesi hasta izleme ve tedavi stratejilerinin şekillendirilmesinde önemli bir yer tutar. Bu doğrultuda hastalığın şiddetinin ve aktivitesinin objektif bir şekilde değerlendirilmesi için çeşitli protokoller geliştirilmiştir.

2. 1. 4. Değerlendirme Protokolleri

TO'nun klinik belirtilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Werner'in 1969'da tanımladığı "NOSPECS" sınıflandırması 1977'de revize edilerek uzun yıllar boyunca geniş çapta kullanılmıştır (30). Bu sınıflama hastalığın aktivitesini değil yalnızca şiddetini belirlemeye yöneliktir. NOSPECS sınıflamasının hastalığın prognozu hakkında sınırlı bilgi sunması kullanım alanını daraltmıştır.

Tablo 2. 1. NOSPECS Sınıflaması

Sıra	Kriter	Açıklama
1	N - No signs or symptoms	Hastalık belirtisi yoktur.
2	O - Orbital involvement	Göz çevresindeki dokularda şişlik, ödem, veya diğer bulgular.
3	S - Soft tissue involvement	Yumuşak dokularda genişleme ve şişlik (örneğin, göz kapaklarında).
4	P - Proptosis (Göz küresi çıkıntısı)	Göz küresinin öne doğru kayması, göz yuvasında yer değiştirmesi.
5	E - Extraocular muscle involvement	Göz hareketini kontrol eden kasların etkilenmesi.
6	C - Corneal involvement	Kornea üzerinde inflamasyon veya ülserasyon.
7	S - Sight loss	Görme kaybı veya görme bozukluğu.

NOSPECS sınıflaması hastalığın şiddetini belirlemede yardımcı olmakla birlikte hastalığın infiltratif ya da non-infiltratif fazı hakkında bilgi sunmamaktadır. Bu eksiklik nedeniyle 1989 yılında Mourits ve arkadaşları KAS sistemini geliştirmiştir. Bu skarlama sisteminde başlangıçta 10 kriter bulunmakta iken daha sonra bu kriterler 7'ye indirilmiştir. Her bir kritere 1 puan verildiği bu sistemde sonuç olarak 0-7 arasında bir değer elde edilir. İlk başvuruda KAS skoru $\geq 3/7$ veya takiplerde skor $\geq 4/10$ aktif hastalık belirtisi olarak kabul edilir. Bu skarlama kortikosteroid ve radyoterapi tedavisine verilecek yanıtı öngörmeye yardımcı olur. KAS skoru 4 olduğunda tedaviye yanıt yaklaşık %80 civarındayken düşük skarlarda tedavi yanıtı daha belirgin değildir (31).

Tablo 2. 2. Klinik Aktivite Skoru

Aşağıdaki her madde 1 puan olmak üzere toplam puan ≥ 3 ise aktif Graves orbitopatisi mevcuttur (7 maddelik klinik aktivite skorlaması).

- Spontan retrobulber ağrı
- Aşağı veya yukarı göz hareketleri ile ağrı
- Göz kapağında kızarıklık
- Konjunktivada kızarıklık
- Karunkül veya plika ödemi
- Göz kapağı ödemi
- Konjuktiva ödemi (kemozis)

İlk vizitten sonra 1-3 ayda aşağıdaki durumlar progresyonu değerlendirmek için kullanılabilir (10 maddelik klinik aktivite skorlaması).

- ≥ 2 mm ekzoftalmus artışı
- Göz hareketlerinde $\geq 8^\circ$ azalma
- Görme keskinliğinde azalma

TO değerlendirilmesinde en yeni sistemlerden ikisi VISA (Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance) ve "European Group on Graves Ophthalmopathy" (EUGOGO) sınıflamalarıdır. Bu sistemler hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtı daha ayrıntılı bir şekilde belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (32). VISA sınıflaması TO hastalığının şiddetini dört temel parametreye (görme, inflamasyon, şaşılık, görünüm) dayalı olarak değerlendirir. Her bir parametre ayrı ayrı puanlanarak toplamda 20 puan üzerinden bir skor elde edilir. Bu sistem hastalığın derecesini objektif bir şekilde belirlemeye yönelik olarak geliştirilmiştir. Öte yandan EUGOGO sınıflaması GO'yu üç ana kategoriye ayırarak şiddet derecesini sınıflandırır: hafif, orta şiddetli ve görmeyi tehdit eden orbitopati. Bu sınıflama hastalığın şiddetini belirleyerek tedavi stratejilerinin şekillendirilmesine yardımcı olmaktadır (33).

Tablo 2. 3. EUGOGO Sınıflamasına Göre Şiddet Değerlendirmesi

Sıra	Şiddet Derecesi	Kriterler
1	Hafif GO	<2 mm kapak retraksiyonu, hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu, ara sıra diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal protrüzyon değerlerine göre ekzoftalmus <3 mm, lubrikanlarla düzelen kornea tutulumu.
2	Orta-Ciddi GO	≥2 mm kapak retraksiyonu, orta veya ileri düzeyde yumuşak doku tutulumu, diplopi, yaşa ve cinse göre belirlenmiş normal oküler protrüzyon değerlerine göre ekzoftalmus ≥3 mm, orta düzeyde kornea tutulumu.
3	Görmeyi Tehdit Eden GO	Tiroide bağlı optik sinir tutulumu ve/veya ciddi kornea tutulumu.

2. 1. 5. Radyolojik Görüntülemeler

TO tanısında USG, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. USG ekstraoküler kaslardaki genişlemeyi ve dilate süperior oftalmik ven akımını görüntülemeye faydalı olmakla birlikte orbita apeksindeki patolojik değişiklikleri göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle orbital apeks ve daha derin yapılarla ilgili daha ayrıntılı bilgi elde etmek için BT ve MRG gibi diğer görüntüleme tekniklerinin kullanılması gerekebilir.

BT kısa sürede genişlemiş ekstraoküler kaslar, orbital yağ dokusu, süperior oftalmik ven, orbita apeksi, lakrimal bez, kemik ve sinüzoidal boşluklar, optik sinir kompresyonu gibi yapıların görüntülenmesinde orta maliyetli ve etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ancak BT'nin radyasyon içermesi nedeniyle tekrarlayan görüntüleme işlemleri lense zarar vererek katarakt gelişimine yol açabilir. Ayrıca BT'de kullanılan iyot bazlı kontrast maddeler TO vakalarında kullanımı açısından uygun olmayabilir çünkü bu durum hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyebilir (34).

MRG T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntüleme ile optik sinirin ayrıntılı incelenmesi, ekstraoküler kaslar ve yumuşak dokuların inflamasyonu ile TO aktivitesinin değerlendirilmesi açısından BT yöntemine kıyasla daha avantajlıdır. MRG'nin T1 ağırlıklı görüntüleme ise ekstraoküler kaslar ve yağ dokusunun infiltrasyonunu ortaya koyarak bu bölgelerdeki

patolojik değişikliklerin belirlenmesine olanak tanır. Bu özellikleri MRG'yi TO'nun detaylı değerlendirilmesinde tercih edilen bir yöntem haline getirmektedir (35).

2. 1. 6. Tedavi

TO tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımlar benimsenmeli ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyen faktörler özellikle sigara kullanımı ortadan kaldırılmalıdır. Tedavi sürecine ilişkin hastaların kapsamlı şekilde bilgilendirilmesi tedaviye uyumu ve etkinliğini artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Hastalığın yönetimi tiroid bezi ve orbital tutulum olmak üzere iki temel bileşenden oluşmaktadır. Tiroid beziyle ilgili tedavi seçenekleri arasında medikal tedavi, RAI tedavisi ve parsiyel veya total tiroidektomi gibi cerrahi girişimler yer almaktadır. Çalışmalar RAI tedavisinin hastaların %15'inde altı ay içinde aktif hastalığın şiddetlenmesine yol açabildiğini göstermektedir. Bu durumun mekanizmasının radyasyonun tiroid dokusunda oluşturduğu hasar sonucunda tiroid bezi ve retroorbital dokulardan antijen salınımı ile immün aracılı oftalmopatinin tetiklenmesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca RAI tedavisi sonrası hızla gelişen hipotiroidiye yanıt olarak artan TSH düzeylerinin tiroid hücrelerinden antijen salınımını uyarması da bu mekanizmaya katkıda bulunan bir diğer faktör olarak değerlendirilmektedir (36, 37). Bunu önlemek için bu hastalara profilaktik steroid tedavisi verilmelidir.

GO yönetiminde öncelikli olarak KAS ve diğer değerlendirme protokolleri kullanılarak hastalığın evresi ve şiddeti belirlenmektedir. Bu süreç uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi ve hastalığın seyrinin takibi açısından kritik öneme sahiptir.

Hafif Graves Oftalmopati Tedavisi

Hafif evrede tedavinin temelini destekleyici yaklaşımlar oluşturmaktadır. Bu kapsamda:

- Preorbital ödemin azaltılması için gece başın yükseltilmiş pozisyonda yatılması önerilmektedir.
- Göz yüzeyinin korunması amacıyla batma, yanma ve ağrı semptomlarını hafifletmek için prezervansız suni gözyaşı damlaları, lubrikan jeller ve analjezik-antiinflatuar ajanlar kullanılabilir.

- Konjonktival kızarıklık ve kemozise karşı düşük potensli steroid göz damlaları önerilmektedir.
- Fotofobi yönetiminde güneş gözlüğü kullanımı faydalıdır.
- Lagofthalmili hastalarda oküler yüzeyi sürekli nemli tutmak amacıyla prezervansız suni gözyaşı damlaları ve lubrikan jeller önerilir. Ayrıca gece boyunca göz kapağını tamamen kapatacak şekilde kapama bantları kullanılabilir.
- Kapak retraksiyonu tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu, guanethidine, α -bloker göz damlaları uygulanabilir. Hastalığın inaktif döneminde ise müllerektomi veya blefaroplasti cerrahi seçenekler arasında yer almaktadır.

Bu destekleyici tedaviler hafif evrede semptomların kontrol altına alınmasını ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasını amaçlamaktadır (38).

EUGOGO tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada altı ay boyunca günde 200 mg selenyum kullanımının GO semptomlarında gerilemeye, hastalığın progresyon hızında yavaşlamaya ve hasta yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hafif ve aktif GO vakalarında hastalara altı ay süreyle günlük 200 mg selenyum tedavisi önerilmektedir (39).

Orta Şiddette Graves Oftalmopati Tedavisi

Orta şiddette GO olan hastalarda tedavi yaklaşımı hastalığın aktif veya inaktif fazda olmasına göre farklılık göstermektedir.

- Aktif Faz: KAS değerlendirmesinde 7 üzerinden ≥ 3 puan saptanması hastalığın aktif fazda olduğunu göstermektedir. Bu durumda öncelikli olarak antiinflamatuvar ve immünsüpresif tedaviler uygulanmaktadır.
- İnaktif Faz: Hastalık inaktif faza geçtiğinde semptomların kontrolüne yönelik destek tedavileri ve anatomik deformitelerin düzeltilmesine yönelik cerrahi girişimler tercih edilmektedir.

Bu hasta grubunda uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi hastalığın ilerlemesini önlemek ve komplikasyonları en aza indirmek açısından kritik öneme sahiptir (31).

Kortikosteroidler GO tedavisinde aktif hastalık düşünöldüğünde ilk basamak ilaçlar arasında yer almaktadır. Özellikle yumuşak doku ödemi, optik nöropati ve ekstraoküler kas genişlemesi gibi inflamatuvar bulgular üzerinde etkili olup proptozis üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptir.

Uygulama Yöntemleri:

- Oral: Günlük 1-1,5 mg/kg dozunda başlanır, iki ila üç hafta boyunca sabit dozda devam edilir ve ardından doz kademeli olarak azaltılarak 4-5 ay içinde tedavi sonlandırılır.
- Lokal: Retrobulber ve subkonjonktival enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilir.
- İntravenöz: Özellikle şiddetli inflamasyon ve optik nöropati varlığında tercih edilmektedir.

Oral kortikosteroid tedavisinin etkinliği yaklaşık %56 olup yüksek doz kullanımına bağıli hipertansiyon, kilo alımı, depresyon ve diyabet gibi ciddi yan etkiler görölebilmektedir. Bu nedenle hasta bazı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı benimsenmeli ve kortikosteroidlerin uzun dönemli kullanımı sırasında olası yan etkiler yakından izlenmelidir (40).

Retrobulber ve subkonjonktival steroid enjeksiyonlarının etkinliği sınırlı olduğundan klinik uygulamada yaygın olarak tercih edilmemektedir. Buna karşın İV pulse metil prednizolon tedavisi oral ve lokal tedavilere kıyasla daha etkili olup aşağıdaki avantajları nedeniyle öncelikli seçenek olarak değerlendirilmektedir:

- Daha hızlı etki başlangıcı
- Relaps riskinin düşük olması
- Oral ve lokal kortikosteroid tedavilerine göre daha az yan etkiye sahip olması.

EUGOGO kılavuzlarına göre İV kortikosteroid tedavisi toplam 12 hafta süresince uygulanmaktadır:

- İlk 6 hafta: Haftada 500 mg İV pulse metil prednizolon
- Sonraki 6 hafta: Haftada 250 mg İV pulse metil prednizolon
- Uygulama şekli: 60-90 dakika süren yavaş infüzyon ile verilmektedir.

Bu protokol GO'nun orta ve şiddetli evrelerindeki inflamatuvar aktivitenin kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla önerilmektedir (41).

İV pulse steroid tedavisi GO tedavisinde etkili olsa da kardiyovasküler, serebrovasküler, depresyon, diyabetin kötüleşmesi, akut karaciğer yetmezliği ve ölüm gibi ciddi yan etkilere yol açabileceği için dikkatli uygulanmalıdır. Bu sebeplerle yıllık toplam dozun 8 gramı geçmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ciddi kardiyovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda ise İV steroid tedavisinden kaçınılmalıdır. Eğer tedavi uygulanması zorunluysa daha düşük dozlarda (örneğin haftada 250 mg) verilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım tedavi etkinliğini korurken yan etki riskini en aza indirmeyi hedeflemektedir (42).

Orbital Radyoterapi (OR) kortikosteroid tedavisine yetersiz yanıt alındığında veya hastalıkta relaps görüldüğünde başvurulacak bir tedavi yöntemidir. OR lenfositler, makrofajlar ve fibroblastların işlevlerini bozarak apoptoz ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca nitrik oksit aracılığıyla inflamatuvar ağrı ve ödemi baskılar. OR tek başına veya kortikosteroidlerle kombinasyon halinde uygulanabilir. Kombine tedavi radyoterapinin etkinliğini artırmaktadır. En sık kullanılan tedavi protokolü toplam 20 gray dozunun 10 doza bölünerek 2 hafta içinde verilmesidir. OR çift görme ve ekstraoküler kasların motilitesinde iyileşme sağlamakta etkilidir. Genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen ve güvenli bir tedavi seçeneği olan OR nadiren de olsa katarakt, radyasyon retinopatisi ve kanser riski gibi ciddi yan etkilere yol açabilir (43, 44).

Son yıllarda GO tedavisinde çeşitli biyolojik ajanlar (rituksimab, tocilizumab, teprotumumab) kullanılmıştır. Ancak bu biyolojik ajanlar arasında yalnızca teprotumumab GO tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. Teprotumumab IGF-1R üzerine bağlanan bir monoklonal antikor olup fibroblastların proliferasyonunu azalttığı ve böylece GO tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu özellik GO'nun inflamatuvar ve fibrotik süreçlerini modüle ederek hastalığın şiddetini azaltabilir (45). Teprotumumab tedavisinde ilacın ilk dozu 10 mg/kg olarak verilir, ardından sonraki dozlar 20 mg/kg olarak uygulanır. Bu tedavi toplamda 8 doz şeklinde üçer hafta arayla İV olarak uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, ishal, kas krampı, saç dökülmesi, kuru cilt, yorgunluk, baş ağrısı, kan şekeri yükselmesi ve işitme kaybı yer almaktadır. Teprotumumab gebelerde kullanılmamalıdır ve son doz tedaviyi

takiben 6 ay boyunca gebe kalınmamalıdır. Bu, ilacın fetüs üzerindeki olası etkilerini önlemek amacıyla alınan bir güvenlik önlemidir (46).

Görmeyi Tehdit Eden Graves Oftalmopati Tedavisi

KON görmeyi ciddi şekilde tehdit eden bir durumdur ve acil müdahale gerektirir. Tedavide ilk olarak kortikosteroidler kullanılır; ancak bu tedavi yetersiz kalırsa acil orbital dekompresyon cerrahisi uygulanır. Steroid tedavisinin dozu ve süresi konusunda henüz kabul görmüş bir protokol bulunmamaktadır. Genellikle tedaviye ilk 3 gün boyunca 3x500 mg-1 gr IV pulse steroid ile başlanır, ardından duruma göre gün aşırı IV veya oral steroid tedavisi iki hafta boyunca devam edilebilir. Eğer iki hafta içinde semptomlarda veya bulgulara bir gerileme gözlemlenmezse ya da steroid tedavisi yan etkilere yol açarsa acilen dekompresyon cerrahisi uygulanmalıdır. KON tedavisinde steroid ve cerrahinin yanı sıra radyoterapi de kullanılabilir ancak primer tedavi olarak tercih edilmemektedir (47). Şiddetli proptosis ve lagofthalmi vakalarında oküler yüzeydeki hasarı önlemek için göz kapaklarını koruyucu bantlar, koruyucu madde içermeyen yapay gözyaşı damlaları ve jeller kullanılabilir. Daha ileri durumlarda ise geçici göz kapağı dikişi (tarsorafı) ve cerrahi müdahaleler tercih edilebilir (48, 49).

Tiroid Orbitopatide Cerrahi Tedavi:

Orbital dekompresyon geçmişte KON ve ekspozür keratopatisi gibi durumlarda tercih edilirken son yıllarda ciddi ekzoftalmi vakalarında kozmetik amaçlı da uygulanmaktadır. TO hastalarında komplikasyonları düzeltme veya kozmetik iyileştirme amacıyla cerrahi tedavi planlandığında önce dekompresyon yapılmalı ardından şaşılık tedavisi ve son olarak kapak cerrahisi gerçekleştirilmelidir. Orbital dekompresyon cerrahisinde orbitanın dört duvarından herhangi birisi tek başına veya çift, üçlü hatta dördümlü kombinasyonlar halinde çıkarılabilir. Günümüzde en sık tercih edilen yöntemler medial, lateral duvar ve orbita tabanının dekompresyonudur. KON vakalarında orbita apeksine yakınlığı nedeniyle genellikle medial duvar tercih edilirken kozmetik amaçlı ekzoftalmi durumlarında lateral duvar dekompresyonu ve yağ dokusu eksizyonu yapılmaktadır. Eğer yeterli dekompresyon sağlanamazsa alt duvar da dekompresyon edilebilir (50).

Şaşılık cerrahisi hastalığının inaktif döneminde restriktif miyopatiye bağlı gelişen ezotropiya ve hipotropiya durumlarını düzeltmek amacıyla yapılır. Bu cerrahilerde medial ve alt rektus kaslarına müdahale edilir. Cerrahide genellikle ayarlanabilir sütürler tercih edilir. Cerrahinin temel amacı primer pozisyonda binoküler füzyonu yeniden sağlamak ve aşağı bakışta oluşan diplopiyi düzeltmektir (51). Bazı çalışmalarda botulinum toksin enjeksiyonu uygulamanın restriktif miyopatiye bağlı şaşılık ve diplopiyi düzeltmede etkili olduğu ve cerrahi müdahale oranını azalttığı belirtilmiştir (52, 53).

Kapak retraksiyonu cerrahisi için hastalığın en az 6 ay boyunca stabil olması gerekmektedir. Genellikle bu cerrahi müllerektomi ile birlikte levator gerileme yapılır; bazen ise adjuvan olarak lateral kantil ilerletme uygulanabilir. Müllerektomi ile kapakta 1-1,5 mm'lik bir düşüş sağlanır. Ayrıca levator palpebra süperior ve müller kas kompleksi üzerine yapılan botulinum toksin enjeksiyonları kapak retraksiyonunda belirli bir rahatlama sağlayabilir (54).

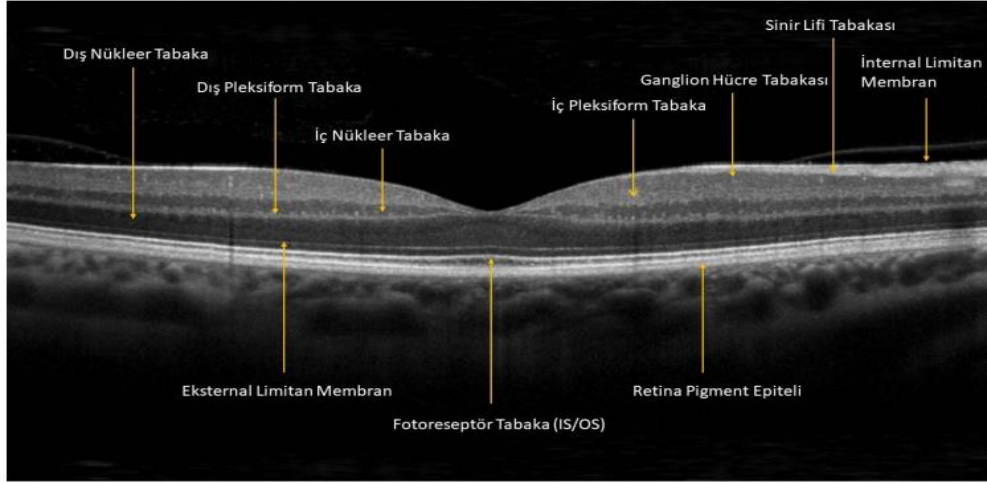
2. 2. RETİNA ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Retina gözün en iç katmanını oluşturan, ışık enerjisi şeklinde gelen görsel uyarınları algılayarak elektriksel sinyallere dönüştüren ve bu sinyalleri optik disk aracılığıyla beyne ileten ince, saydam bir dokudur. Optik diskten başlayarak ora serrataya kadar uzanan retina, vitreus boşluğunun arka yüzeyi ile sıkı bir bağlantı içerisinde (55, 56). Retina kalınlığı optik diskten periferik bölgelere doğru giderek azalır. Optik disk kenarında yaklaşık 0.56 mm, ekvator bölgesinde 0.2 mm ve ora serrata seviyesinde 0.1 mm olarak ölçülmektedir. Yapısal olarak retina iki temel tabakadan oluşur: iç tabaka nörosensöryel retina ve dış tabaka retina pigment epiteli (RPE) (1).

Nörosensöryel retina nöroektodermin iç kısmından köken alır. İç yüzeyi vitreusun arka duvarı ile temas halinde olup dış yüzeyi ise potansiyel bir boşluk aracılığıyla RPE'den ayrılmış durumdadır. Nörosensöryel retina optik diskten başlayarak ora serratada sonlanır ve burada nonpigmente siliyer epitel olarak devam eder. RPE ise nöroektodermin dış kısmından gelişmiş olup ora serratada siliyer cismin pigment epiteli şeklinde öne doğru uzanır. RPE tabakası arka bölgede koroide sıkıca yapışık iken nörosensöryel retina yalnızca peripapiller alan ve ora serrata bölgelerinde koroid ile temas halindedir (55).

Retina yaklaşık 100-300 mikron kalınlığında olup ışık mikroskobu altında incelendiğinde içten dışa doğru on ayrı tabakadan oluşmaktadır (57). Bu tabakalar görsel bilgiyi işleme, iletme ve destekleme gibi çeşitli işlevler üstlenir:

1. **İç limitan membran:** Retina ve vitreus arasındaki sınırı oluşturan en iç tabakadır.
2. **Sinir lifi tabakası:** Gangliyon hücrelerinden çıkan aksonları içerir ve optik sinire bilgi iletir.
3. **Gangliyon hücre tabakası:** Görsel bilgiyi ileten gangliyon hücre gövdelerinin bulunduğu tabakadır.
4. **İç pleksiform tabaka:** Gangliyon ve bipolar hücreler arasındaki sinaptik bağlantıları içerir.
5. **İç nükleer tabaka:** Bipolar, horizontal ve amakrin hücrelerin gövdelerinden oluşur.
6. **Dış pleksiform tabaka:** Fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücreler arasındaki sinaptik bağlantıları içerir.
7. **Dış nükleer tabaka:** Fotoreseptör hücrelerin gövdelerinin bulunduğu tabakadır.
8. **Dış limitan membran:** Fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri arasındaki sınırdır.
9. **Fotoreseptör hücre tabakası:** Çubuk ve koni hücrelerinden oluşarak ışığın algılanmasını sağlar.
10. **Retina pigment epiteli tabakası:** Fotoreseptörleri besleyen, ışığı emerek yansımaları engelleyen ve retina ile koroid arasında bariyer işlevi gören dış tabakadır.



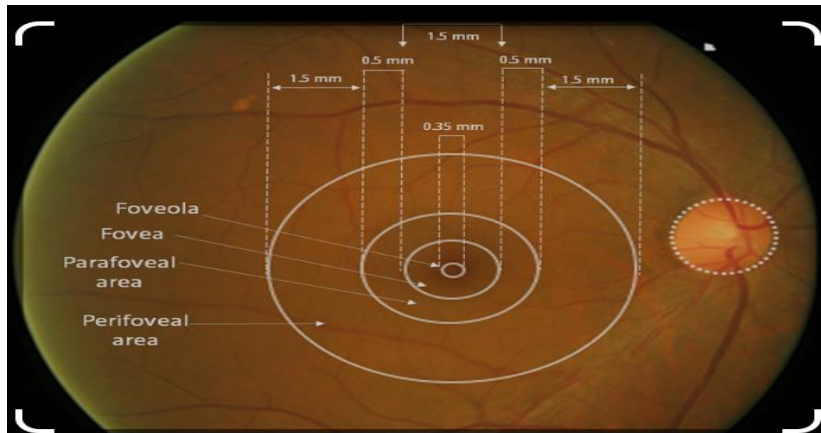
Şekil 2. 3. Retina tabakalarını gösteren OKT görüntüsü.

2. 2. 1. Maküla

Maküla retinanın arka kutbunda üst ve alt temporal vasküler arkadlar arasında yer alan ve yaklaşık 5.5-6 mm çapında bir bölgedir. Bu bölge keskin ve renkli görmenin merkezi olup yüksek yoğunlukta koni fotoreseptörleri içerir. Maküla karakteristik sarımsı bir renge sahiptir. Bu renk koni aksonlarında bulunan ksantofil karotenoid pigmentlerinden (zeaksantin ve lutein) kaynaklanır. Bu pigmentler mavi ışığın absorbe edilmesini sağlayarak oksidatif strese karşı koruma sağlar. Makülanın en önemli farklarından biri periferik retinadan farklı olarak çok katmanlı ganglion hücre tabakasına sahip olmasıdır. Bu özellik merkezi görme fonksiyonlarını daha hassas hale getirir.

Maküla histolojik ve fonksiyonel olarak beş ana bölgeye ayrılır (1):

Bölge	Temel Özellikler	Görsel Fonksiyon
Umbo:	Foveolanın merkezi, en ince retina bölgesi, sinir lifi tabakası yok, koni yoğunluğu maksimum.	En keskin görme noktası.
Foveola:	~0,35 mm çap, yalnızca koni hücreleri, damar içermez, beslenme difüzyonla, bazı retina tabakaları yok.	En yüksek görme keskinliği.
Fovea:	~1,5 mm çap, koni hücreleri sık paketlenmiş.	Keskin ve renkli görmenin merkezi.
Parafovea:	Fovea çevresinde halka, ganglion tabakası en kalın, metabolik aktivite yüksek.	Yüksek çözünürlüklü merkezi görme desteği.
Perifovea:	Parafovea dışı, periferik retinaya geçiş, ganglion tabakası incilir, rod yoğunluğu artar.	Merkezi ve periferik görme arasında geçiş.



Şekil 2. 4. Maküla anatomisi.

2. 2. 2. Periferik Retina ve Ora Serrata

Periferik retina gözün retina yapısının optik diskten ora serrataya kadar olan bölgesidir. Optik diskten ora serrataya olan mesafe ortalama olarak 18,8 mm civarındadır. Temporal bölgede ise bu mesafe 23-24 mm arasında değişir. Bu mesafeler periferik retinanın yapısal düzenini ve gözün farklı bölgelerindeki retinanın konumunu gösterir. Periferik retina retina yapısının merkezinden uzaklaşan ve görme açısından daha az hassas olan kısımdır. Retina kalınlığı periferden optik diske doğru gidildikçe artar. Periferik retina ışığa duyarlı fotoreseptör hücrelerin yoğunluğunun makula bölgesine kıyasla daha düşük olduğu bir bölge olarak kabul edilir. Ancak periferik retina çevresel görme ve hareket algılamada önemli bir rol oynar.

Ora serrata retinanın en periferik kısmı olup gözün ön kısmına doğru uzanır. Bu bölge testere dişi şeklinde bir yapı gösterir ve pars planaya doğru uzanır. Pars plana gözdeki siliyer cisim ile retina arasındaki bölgedir ve ora serrata burada sona erer. Ora serrata'nın anatomik olarak önemli bir özelliği nörosensöriyel retina ile RPE arasındaki birleşim bölgesidir. Bu birleşim retina ile gözün öndeki yapıları arasındaki geçişi sağlar. Ora serrata retinal dekolman ve subretinal sıvı ile ilgili problemlerin önlenmesine yardımcı olmak için bir bariyer işlevi görür. Bu bariyer subretinal sıvının pars plana geçişini engelleyerek retina sağlığını korur. Ora serrata'daki bu özellik retina sağlığı açısından oldukça kritik olup gözün anatomik yapılarının etkileşimini düzenler ve gözdeki sıvı dengesinin korunmasına katkıda bulunur (58).

2. 2. 3. Retinal Kan Dolaşımı

Orbita içindeki yapıların kanlanması esas olarak internal karotis arter (İKA) ve onun ilk dalı olan oftalmik arter (OA) aracılığıyla sağlanır. Oftalmik arter optik forameni geçtikten sonra bir dizi kollateral dal verir ancak en önemli ve büyük dalları santral retinal arter (SRA) ve siliyer arterlerdir. SRA gözün yaklaşık 12.5 mm arkasından optik sinirin dural kılıfını geçerek optik sinirin içine girer. Ardından retina yüzeyinde daha küçük dallara ayrılır. Bu arter retina dokusunun beslenmesinde kritik bir rol oynar. Siliyer arter ise iki ana dala ayrılır: anterior siliyer arter ve posterior siliyer arter (PSA). Anterior siliyer arter gözün ön kısmını beslerken, PSA gözün arka kısmındaki yapıları besler. Nadiren süperior siliyer arter de mevcut olabilir ve bu da gözün beslenmesine katkıda bulunur. Bu arterlerin dalları gözün çeşitli yapılarının sağlıklı bir şekilde işlev görebilmesi için gereken oksijen ve besin maddelerini sağlar (59).

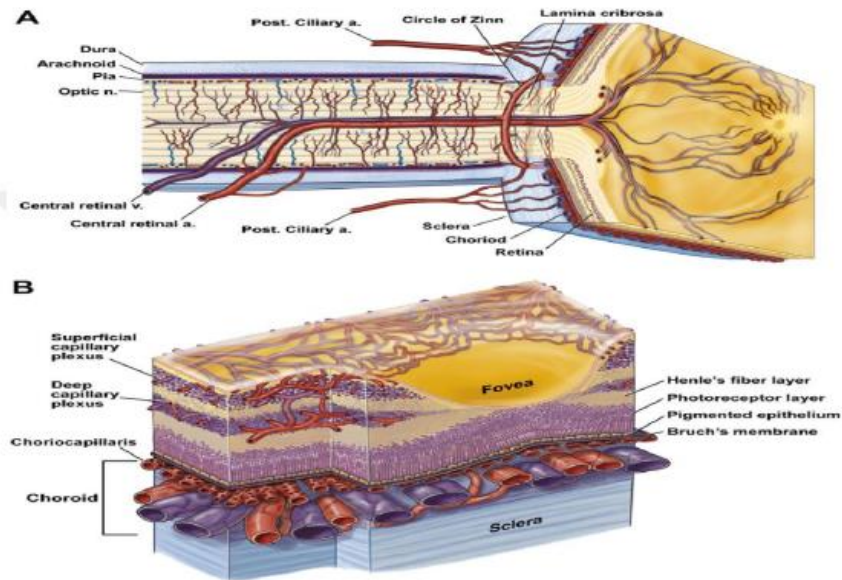
PSA uzun ve kısa birçok dala ayrılır. Bu dallar optik sinirin çevresinde ilerleyerek sklerayı delip suprakoroidal alana geçer. Kısa PSA posterior koryokapilarisi beslerken uzun PSA ve anterior siliyer arter ise anterior koryokapilarisin beslenmesinde rol oynar.

Retina beslenmesi açısından iki ana vasküler sistem aracılığıyla desteklenir: retinal sistem ve koroidal sistem. Retina yapısının yaklaşık iç 2/3'ü SRA tarafından beslenirken geri kalan dış 1/3'ü dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, fotoreseptörler ve RPE gibi yapılar koroidal dolaşım tarafından beslenir.

Retinal dolaşım daha düşük debili ve sürekli bir akıma sahip olup bu özellik periferik dokulara oksijen taşıma işlevini optimize eder. Öte yandan koroidal dolaşım daha yüksek debili olup retina için soğutma ve çeşitli metabolitlerin taşınması açısından kritik bir rol üstlenir.

Retinal arterler genellikle end arteryel tipte olup birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu arterler sinir lifi tabakası ile ganglion hücre tabakası arasında yol alır. Arter duvarları düz kas hücrelerinden oluşmakta olup astrosit ve diğer glial hücreler ile yakın ilişkidir.

Astrositler arter duvarının bütünlüğünü sağlayan yapısal bir destek sunar.



Şekil 2. 5. OD başı ve retina dolaşımı.

2. 2. 3. 1. Santral Retinal Arter

SRA OA'nın ilk dalı olup göz küresinin 10-15 mm gerisinden OD içine girer. Lamina kribrozayı geçtikten sonra OD başında önce superior ve inferior ardından nazal ve temporal dallara ayrılır. Bu dallar sinir lifi tabakası ile uyumlu bir seyir izleyerek iç limitan zarın altında ve genellikle venlerin üzerinde arter → arteriol → kapiller ağı oluşturur ve retinanın beslenmesini sağlar. SRA optik sinir başında santral retinal venin (SRV) nazalinde konumlanarak OD pleksus pialisi ile anastomoz yapar. Genellikle OD başında retinal-koroidal anastomozlar bulunur. Bu yapılar retina ve koroid arasındaki dolaşımın sürekliliğini sağlamakta önemli bir rol oynar (60).

2. 2. 3. 2. Siliyoretinal Arter

Popülasyonun %6 ila %49'unda mevcut olup genellikle PSA'nin bir dalı olarak bazen ise koroidal dolaşımın bir parçası şeklinde optik sinir başının temporal kenarından çıkarak maküla bölgesinin tamamının veya belirli bir kısmının beslenmesini sağlamaktadır (61). SRA oklüzyonlarında siliyoretinal arterin mevcut olması durumunda maküla bölgesinin beslenmesi devam ettiği için merkezi görme korunmaktadır. Ancak SRV oklüzyonlarında siliyoretinal arterin etkilenme olasılığı bulunmaktadır. Bunun nedeni koroidal dolaşımın retinal dolaşımın aksine otoregülasyon mekanizmasına sahip olmamasıdır. Retinal venöz akımın durması siliyoretinal arterde akımın yavaşlamasına neden olabilir. Bu nedenle SRV oklüzyonları siliyoretinal arter tıkanıklığı ile birlikte seyredebilir (62).

2. 2. 3. 3. Retinal Arterioller ve Kapillerler

SRA lamina kribrozayı geçtikten sonra duvarındaki internal elastik lifler ve düz kas yapısını kaybederek arteriol haline gelir. İlk olarak superior ve inferior dallara ardından nazal ve temporal dallara ayrılır. Retinal arterioller perifere doğru 3. ve 4. bifürkasyonlarından sonra terminal arterioller olarak sonlanır. Retinal arterioller kendi aralarında veya arteriovenöz anastomoz oluşturmazlar. Kapiller damarlar arteriollerin bifürkasyonlarından dik açıyla çıkarak efferent arteriol ile afferent venül arasında bir kanal şeklinde devam eder. Retinal kapiller ağı yüzeysel ve derin olmak üzere iki pleksüse ayrılır. YKP sinir lifi tabakası ile ganglion hücre tabakası arasında seyrederken DKP iç nükleer ve dış pleksiform tabakaları

arasında yer alır. Kapiller damarlar retinal damarların 0,5 mm çevresinde, 0,5 mm FAZ alanında ve ora serratanın 1 mm yakınında bulunmaz; bu alanların beslenmesi koroidal dolaşım ile sağlanır. Kapiller duvarı tek katlı endotel hücre tabakası, perisit ve bazal membranla oluşur. Endotel hücreleri birbirleriyle sıkı bağlantılar kurarak iç kan-retina bariyerini oluşturur (63).

2. 2. 3. 4. Retinal Venöz Dolaşım

Retinadaki venlerin çapları retinal arterlerden daha büyük olup arterlere kıyasla daha derinde seyrederek ve arterler tarafından üstten çaprazlanırlar. Retinal venler optik diski temporalden terk ederek periferde doğru daralır ve venülleri oluşturur. Retinal end arteriolden kapiller yatak aracılığıyla postkapiller venüllere geçen kan SRV aracılığıyla süperior oftalmik vene veya doğrudan kavernöz sinüse drenaj yapar.

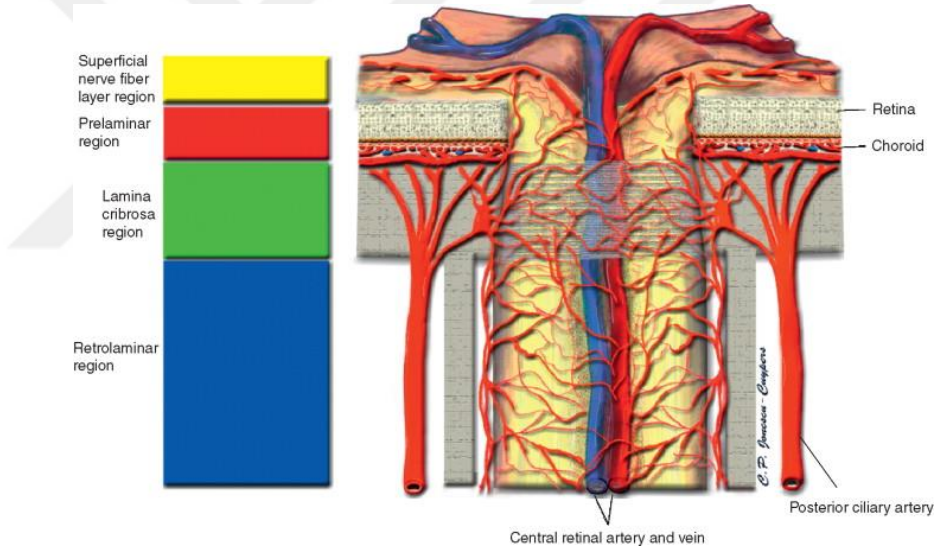
2. 3. KOROİD ANATOMİSİ VE DOLAŞIMI

Koroid, iris ve siliyer cisim ile birlikte üveanın bir bileşenidir. Retina ve sklera arasında uzanan vasküler bir tabaka olarak ora serratadan optik sinire kadar devam eder. Ön kısmında siliyer cisim ve iris ile arka kısmında ise optik sinir çevresinde ve vorteks venlerin sklerayı deldiği noktada skleraya sıkı bir şekilde bağlanır. İç kısımdan RPE tabakası ile retina dış kısımdan ise suprakoroidal lamina ile skleraya bağlıdır. Koroidin kalınlığı gözün arka kısmında 0,2 mm civarındayken göz küresinin çevresine doğru 0,1 mm'ye kadar daralır.

Koroid beş ana katmandan oluşur: Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası (orta çaplı damarlar), Haller tabakası (büyük çaplı damarlar) ve suprakoroidal lamina. Bruch membranı RPE'nin bazal laminası ile koryokapillaris arasında yer alır ve periyodik asit şift (PAS) pozitif olup floressein boyasına geçirgendir. Koryokapillaris 40-60 µm çapında kapillerlerden oluşur ve bu kapillerler Bruch membranı tarafında yoğunlaşarak pencereci endotel hücrelerine sahip olur. Koryokapillaris RPE ve fotoreseptör tabakalarına oksijen ve besin sağlamakla yükümlüdür (64). Koroidal dolaşım kısa ve uzun PSA ile az miktarda anterior siliyer arter tarafından sağlanır. Drenaj vorteks venleri aracılığıyla oftalmik vene doğru akar (65). Koroidal dolaşım oküler kan akımının %85'ini alır ve retinanın dış 1/3'ünün beslenmesini sağlar (66).

2. 4. OPTİK SİNİR BAŞI ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU

Retina ganglion hücrelerinin aksonları OD başında birleşerek optik sinirin oluşumunu sağlar. Optik sinir başı ganglion hücrelerinin aksonlarının toplandığı ve retinayı terk ettiği anatomik bölgedir. Bu yapı retina ile beyindeki görsel işleme merkezleri arasındaki temel bağlantıyı sağlayan önemli bir geçiş noktasını oluşturur (67). Optik sinir başı ışığa duyarlı basiller ve konilerden yoksun olduğu için kör nokta olarak adlandırılır. Optik sinir başının beslenmesi esas olarak kısa PSA tarafından sağlanır; bunun dışında sadece yüzeyi silioretinal arter aracılığıyla gelen yüzeyel kapillerlerden beslenir. Optik sinir dört ana bölüme ayrılır: intrakranial, intrakanaliküler, intraorbital ve intraoküler. OD intraoküler kısmı oluşturur ve makülanın 3-4 mm nazalinde yer alır. Optik sinir başının uzunluğu yaklaşık 1 mm, dikey çapı 1,7 mm, yatay çapı ise 1,5 mm'dir. OD yüzeyel sinir lifi tabakası, prelaminer bölge, lamina kribroza ve retrolaminer bölge olmak üzere dört ana bölümden oluşur (1).



Şekil 2. 6. OD başı anatomisi.

2. 5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFI

OKTA kontrast madde kullanmadan birkaç saniye içinde yüksek çözünürlüklü hacimsel kan akışı verileri sunarak üç boyutlu anjiyografik görüntüler oluşturan, hareket kontrastlı görüntüleme sağlayan yeni bir noninvaziv görüntüleme yöntemidir (68). İlk olarak

2006 yılında Makita ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (69). Zaman içerisinde teknolojik gelişmelere paralel olarak ilerleme göstermiş ve 2014 yılından itibaren klinik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. OKTA retina ve koroid damar yapısını değerlendirmek amacıyla aynı enine kesitte elde edilen çok sayıda ardışık OKT B-taraması arasındaki korelasyonsuz sinyalleri (geri saçılan OKT sinyal yoğunluğu, Doppler frekans değişimi, faz farkı ve dekorelasyon sinyalleri) karşılaştırarak bir kan akışı haritası (en-face görüntü) oluşturur. Bu yöntem eritrositlerin damar içindeki hareketinden kaynaklanan kontrast değişimini tespit ederek hareketli ve durağan dokular arasındaki sinyal farkını belirler. Elde edilen bu farklar bilgisayar aracılığıyla işlenerek damar yapısının kesitsel görüntüsü elde edilir. Kan akışının bulunmadığı avasküler alanlar ise ardışık görüntülerde değişiklik saptanamadığı için siyah olarak görünür (70). OKTA görüntü kalitesi; hastanın istemsiz hareketleri, odaklanma becerisi ve mevcut oküler patolojiler gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Görüntüleme sırasında özellikle görme düzeyi düşük olan bireylerde ortaya çıkan istemsiz göz hareketleri görüntüde kayma ve artefakt oluşumuna neden olabilmektedir. Bu tür bozulmaların önüne geçebilmek ve yüksek kalitede net görüntüler elde edebilmek amacıyla hareket düzeltme (motion correction) ve göz takibi (eye tracking) teknolojilerinden yararlanılmaktadır (71).

Klinik uygulamalarda kullanılan farklı OKTA sistemleri mevcuttur ve bunlar temel olarak spektral domain (SD) ve swept source (SS) teknolojilerine dayanmaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan OKTA prototiplerinden biri RTVue XR Avanti spektral domain OCT (SD-OCT) cihazına entegre edilmiş AngioVue yazılımıdır (Optovue, Inc., Fremont, CA). Bu sistem bölünmüş spektrumlu genlik korelasyonsuz anjiyografi (Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography – SSADA) algoritmasını kullanmaktadır. SD-OCT cihazı 840 nm dalga boyunda çalışmakta olup yaklaşık 3 saniyede 70.000 A-tarama gerçekleştirebilmekte; 304 × 304 A-taramasından oluşan hacimsel görüntüler elde etmektedir.

AngioVue yazılımı 2 × 2 mm, 3 × 3 mm, 6 × 6 mm ve 8 × 8 mm olmak üzere çeşitli tarama alanı seçenekleri sunar. Bu sistem tam kalınlıkta retina taramaları üzerinden yüzeysel ve derin iç retinal vasküler pleksusları, dış retina ile koryokapillarisini değerlendirme imkânı sağlar. Yüzeysel iç retina segmentasyonu özellikle retina sinir lifi tabakası (RNFL) ile ganglion hücre tabakası (GCL) düzeyindeki vasküler yapıları gösterme açısından yeterlidir.

Ancak sınırlı penetrasyon derinliği ve düşük dalga boyu nedeniyle RPE altındaki koryopakillarisin görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır (72).

Swept Source (SS)-OKTA Cihazı: Bu ultra yüksek hızlı prototip sistem 1050 nm dalga boyunda çalışan ve saniyede 100.000 ila 400.000 A-tarama hızına ulaşabilen gelişmiş bir görüntüleme teknolojisidir. SD-OCT cihazlarında kullanılan sabit ışık kaynağından farklı olarak SS-OKTA sisteminde dalga boyu ayarlanabilir lazer (VCSEL – Vertical Cavity Surface Emitting Laser) kullanılır. Bu lazer teknolojisi özellikle pigmentli dokularda daha derin ışık penetrasyonu sağlayarak koroidal yapıların ve koroidal kan akışının daha net ve ayrıntılı bir şekilde görselleştirilmesine olanak tanır (73). SS-OKTA Cihazı: Yaklaşık 3,8 saniyede 400.000 A-tarama gerçekleştirebilen bu sistem, her taramada 500×500 A-scan verisi toplayarak ultra yüksek hızlı görüntüleme imkânı sunar. Bu yüksek hız sayesinde daha geniş görüş alanlarının detaylı şekilde incelenmesi mümkün olur. Prototip cihaz 12×12 mm boyutuna kadar genişletilebilen optik koherens tomografi anjiyogramları oluşturabilecek şekilde yapılandırılabilir. Ancak klinik uygulamalarda en yaygın kullanım alanı; daha yüksek çözünürlükte görüntüleme sağladığı için 3×3 mm ve 6×6 mm boyutlarındaki anjiyogramlardır. Tam kalınlıkta elde edilen taramalar; manuel segmentasyon yoluyla yüzeysel (retina sinir lifi tabakasındaki pleksus), orta (ganglion hücre tabakasındaki pleksus) ve derin (iç pleksiform ve iç nükleer tabaka ile dış pleksiform tabaka sınırlarında yer alan pleksuslar) iç retina damar ağlarının yanı sıra dış retina, koryopakillaris ve koroid katmanlarının da detaylı biçimde değerlendirilmesine olanak tanır. Bu sistem optik medya bulanıklıklarının bulunduğu, örneğin kataraktlı gözlerde bile anlamlı düzeyde görüntü elde edebilme kapasitesine sahiptir (74).

VD damarların kapladığı alanın toplam analiz edilen alana oranı olarak tanımlanır ve OKTA ile elde edilen en yaygın niceliksel ölçüm parametresidir. Bu ölçüm yalnızca maküla bölgesindeki mikrovasküler yapılar için değil aynı zamanda OD ve peripapiller bölgedeki damar yapılarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza kliniğimiz Dicle Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında 01.11.2024-01.03.2025 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Etik onay süreci çalışmanın bilimsel ve etik gerekliliklere uygunluğunu temin etmek amacıyla titizlikle takip edildi. Tüm hastalardan yazılı onam alındı. Ölçümler deneyimli ve aynı personel tarafından çekildi. Çalışmaya 30 TO tanısı olan hastanın 60 gözü, 30 hipertiroidi olup TO olmayan hastanın 60 gözü, 30 sağlıklı bireyin 60 gözü dahil edildi. Yaş aralığı üç grupta da 18-75 olarak belirlendi. Seçilen hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön ve arka segment muayenesi, air-puff tonometri ile ölçülen GİB, glob hareketi, renkli görme muayenesi, ışık refleksi, hertel ekzoftalmometri ölçümü ve dahil edilen tüm hastaların OKTA, OKT ve RNFL çekimleri yapıldı.

Bireylerin OKTA'nın FAZ alanı, FAZ perimetri ve dansite ölçekleme uygulaması ile görüntüleri değerlendirildi. FAZ parametreleri, YKP, DKP ve peripapiller VD değerleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Hastaların 18-75 yaş aralığında seçilmiş olup cinsiyetleri üç grup arasında homojen oluşturulmaya çalışılmıştır. Optik aksın açık olması, OKTA çekimi için yeterli pupil dilatasyonu ve fiksasyonunun bulunması ayrıca OKTA görüntü kalitesi $\geq \%70$, sinyal gücü $\geq 7/10$ diğer kriterlerdir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Katarakt, glokom, korneal opasitesi, retina hastalığı gibi göz hastalıkları olan hastalar ve daha önce göz içi cerrahi geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen yaş aralığında olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. +3D üzerinde refraksiyon kusuru olan, GİB>21 mmHg olan hastalar dahil edilmedi. OKTA çekimine uyum sağlayamayan ve OKTA görüntü kalitesi $< \%70$, sinyal gücü $< 7/10$ olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca seçilen bireylerde eşlik eden sistemik komorbiditesi (DM, HT, hiperlipidemi, nörolojik hastalık, bağ dokusu hastalıkları, vb.) olan hastalar dahil edilmedi.

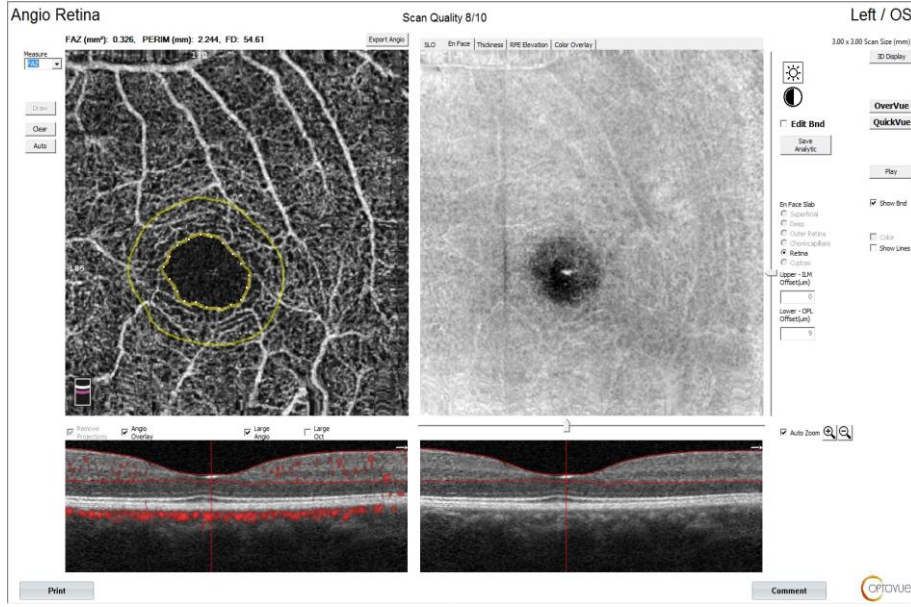
3. 1. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ GÖRÜNTÜLEME

OKTA aracılığıyla; santral maküla kalınlığı, FAZ alanı, FAZ perimetri, foveal, parafoveal ve perifoveal bölgelerdeki YKP ve DKP, dış retina ve koryokapillaris düzeylerindeki kan akımı alanları, optik disk içi ile peripapiller VD ile birlikte RNFL kalınlığı niceliksel olarak değerlendirilebilmektedir.

Maküler bölgede; YKP internal limitan membranın 3 mikron altından başlayan ve iç pleksiform tabakanın 15 mikron altına kadar uzanan anatomik aralığı kapsarken; DKP iç pleksiform tabakanın 15 ile 70 mikron altı arasındaki mesafeyi içermektedir. Dış retina ise dış pleksiform tabakanın dış kenarı ile RPE arasındaki alanı ifade eder. Bu katmanlar arasındaki ölçümler ilgili cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirilmektedir.

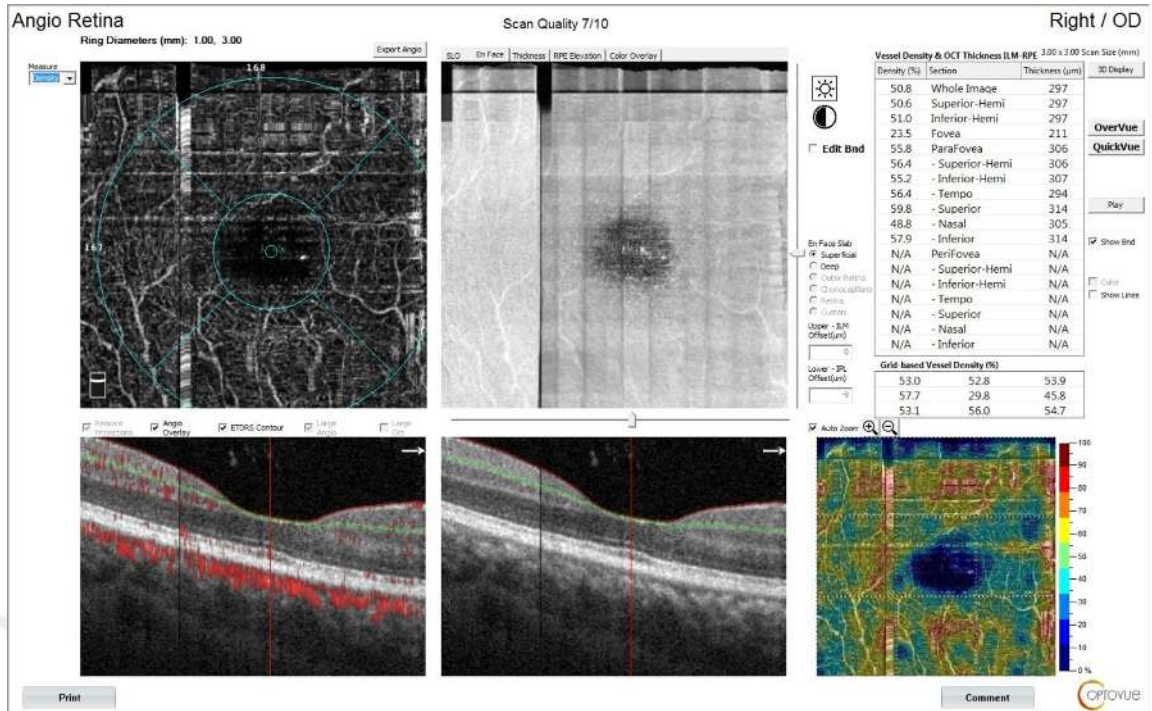
Çalışmamızda pupiller dilatasyon %2,5 fenilefrin ile %1 tropikamid kombinasyonu uygulanarak elde edildi. Ardından hastaların görüntüleme işlemleri çift modlu bir OCT sistemi olan AngioVue (RTVue-XR®), Kaliforniya, ABD; yazılım sürümü 2018.1.1.60 aracılığıyla gerçekleştirildi. Elde edilen veriler söz konusu yazılımın 2018.1.1.60 sürümünde tanımlı olan farklı parametreler doğrultusunda analiz edildi.

FAZ alanı ve FAZ perimetri: FAZ alanı ve FAZ perimetri parametreleri cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu ölçümler santral maküla bölgesindeki FAZ'ın yüzey alanını ve çevresini tanımlayan sınır uzunluğunu içermektedir. Çalışmaya OKTA görüntü kalitesi en az 7/10 olan olgular dahil edilmiş olup maküla değerlendirmelerinde 3 × 3 mm'lik tarama protokolü tercih edildi.

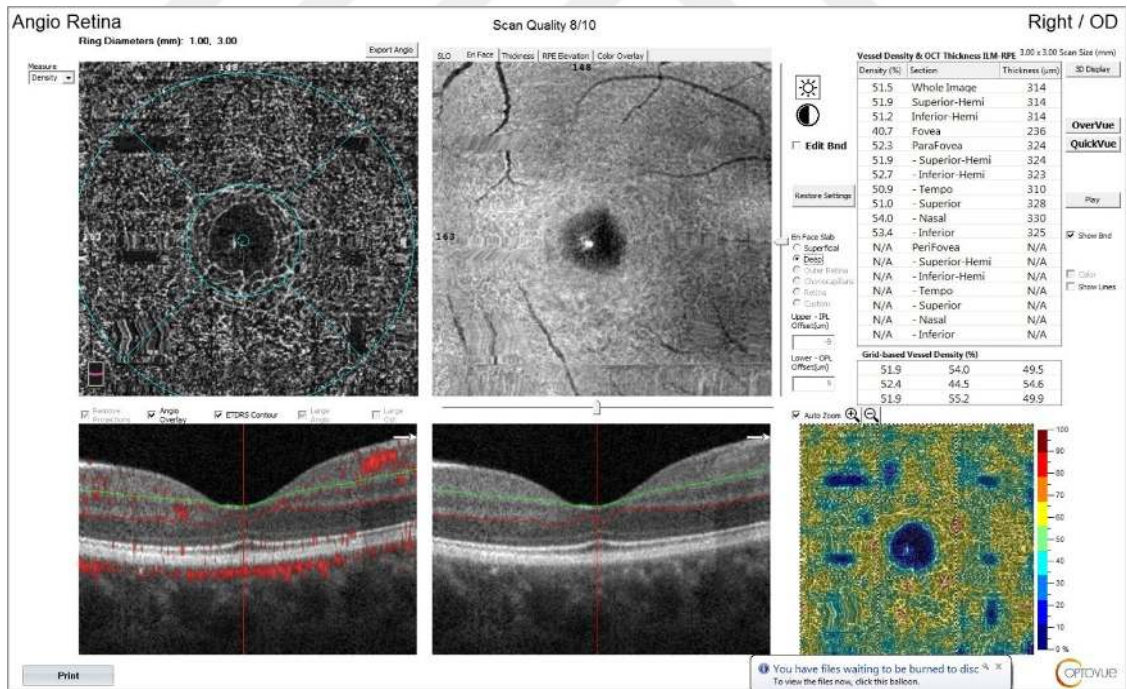


Şekil 3. 1. OKTA'da FAZ alanı (mm²) ve FAZ perimetri (mm) ölçümü.

Foveal dansite: YKP internal limitan membranın 3 mikron altından başlayarak iç pleksiform tabakanın 15 mikron altına kadar uzanan anatomik aralık içerisinde cihazın otomatik segmentasyon algoritması ile ölçülmektedir. DKP ise iç pleksiform tabakanın 15 mikron altı ile 70 mikron altı arasındaki bölgeyi kapsamaktadır ve yine cihaz tarafından otomatik olarak belirlenmektedir. Cihaz yazılımında yer alan algoritmalar yardımıyla YKP ve DKP düzeylerinde merkezi FAZ'ı içeren 1 mm ve 3 mm çapındaki dairesel alanlar (foveal ve parafoveal bölgeler) içerisinde VD hesaplanmaktadır.

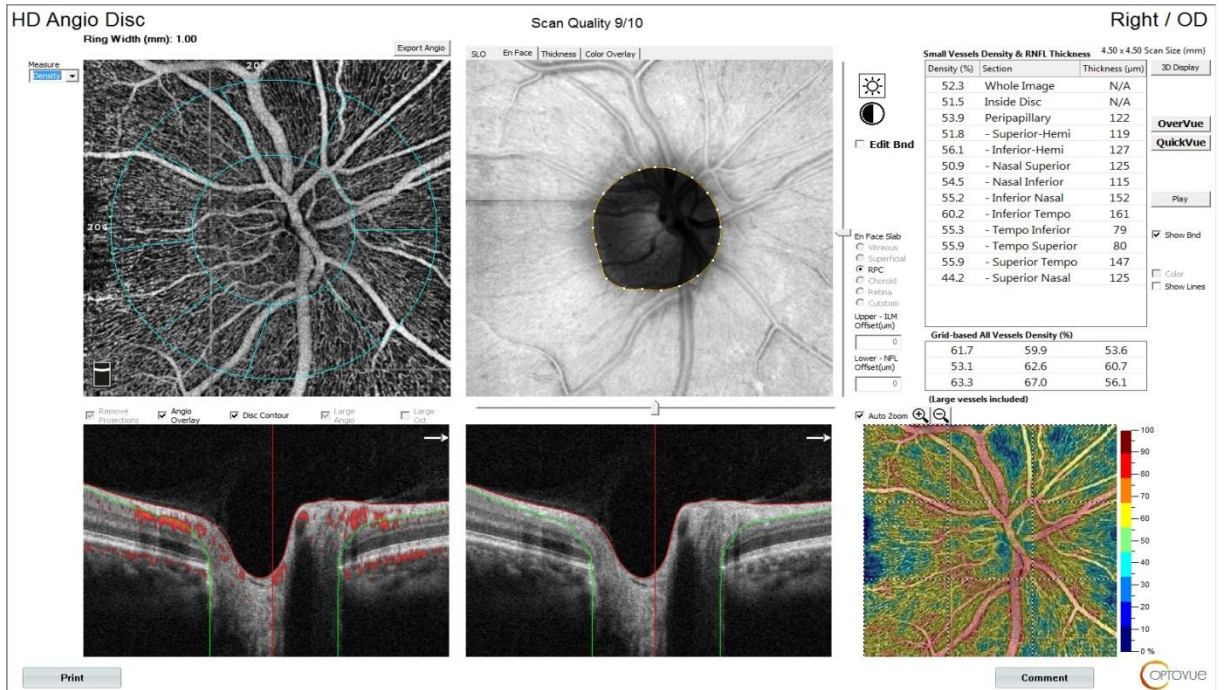


Şekil 3. 2. YKP vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü.



Şekil 3. 3. DKP vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü.

Optik sinir başı: OKTA cihazının disk modu kullanılarak $4,5 \times 4,5$ mm'lik bir görüntüleme alanı içerisinde optik disk içi ve peripapiller bölgedeki ortalama VD hesaplanmaktadır. OD içerisindeki damar dansitesi internal limitan membran ile bu membranın 150 mikron altındaki doku aralığı temel alınarak ölçülmektedir. Peripapiller VD ise iç limitan membrandan sinir lifi tabakasına kadar uzanan radyal peripapiller kapiller segmentler üzerinden değerlendirilmiştir. Buna ek olarak OD'nin çevresinde yer alan 3,45 mm çapındaki dairesel alanda peripapiller RNFL kalınlığı cihaz tarafından otomatik biçimde analiz edilmiştir.



Şekil 3. 4. OD ve peripapiller vasküler dansiteyi gösteren OKTA görüntüsü.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi (Ortalama $\pm$ SS). Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağımlılık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Anova T-Test (grup sayısı>2) ve Student T-Test (grup sayısı=2) karşılanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis H-Test (grup sayısı>2) ve Mann-Whitney U-Test (grup sayısı=2) yöntemleri kullanıldı. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni post hoc düzeltme yöntemi kullanıldı. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p = 0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 90 bireyin 180 gözü dahil edilmiştir. Katılımcılar üç gruba ayrılmıştır: hipertiroidi grubu (n = 30, %33,3), kontrol grubu (n = 30, %33,3) ve TO'lu diğer bireylerden oluşan grup (n = 30, %33,3). Katılımcıların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 67'sinin kadın (%74,4) ve 23'ünün erkek (%25,6) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4. 1.).

Tablo: 1		
Parametre	Grup	n (%)
Grup	Hipertiroidi	30 (33.3 %)
	Kontrol	30 (33.3 %)
	Tiroid Orbitopati	30 (33.3 %)
Cinsiyet	KADIN	67 (74.4 %)
	ERKEK	23 (25.6 %)

Tablo 4. 1. Grupların demografik özellikleri.

Çalışmaya dâhil edilen üç grup arasında yaş dağılımları karşılaştırılmıştır. Hipertiroidi grubu yaş ortalaması 43.87 ± 10.83 yıl, kontrol grubunda 44.00 ± 10.00 yıl, TO grubunda ise 44.20 ± 9.80 yıl olarak hesaplanmıştır. Median (IQR) değerleri sırasıyla 42.5 (35.5–53.75), 43.0 (36.0–52.0) ve 43.5 (36.5–53.0) şeklinde bulunmuştur.

Yapılan ANOVA testi sonucunda üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0.653$). Bu sonuç gruplar arasında yaş dağılımının homojen olduğunu ve sonraki analizlerde yaşın karıştırıcı bir değişken olarak etkisinin minimal düzeyde olduğunu göstermektedir. (Tablo 4. 2.).

Tablo: 2				
Grup	Hipertiroidi (30)	Kontrol (30)	Tiroid Orbitopati (30)	P-value
Yaş	43.87 ± 10.83	44 ± 10.00	44.20 ± 9.80	0.653(a)
	42.5 (35.5 - 53.75)	43 (36 - 52)	43.5 (36.5 - 53)	
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (a) Anova F-test				

Tablo 4. 2. Grupların yaş dağılımı.

Çalışmaya dâhil edilen hipertiroidi, TO ve sağlıklı kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları karşılaştırılmıştır. Hipertiroidi grubunda olguların %33,3'ü erkek, %66,7'si kadın; kontrol grubunda %36,7'si erkek, %63,3'ü kadın; TO grubunda ise %30,0'ı erkek, %70,0'ı kadın olarak saptanmıştır.

Gruplar arasındaki kadın-erkek oranları benzerlik göstermekte olup Pearson Ki-kare testi ile yapılan analiz sonucunda cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.861$). Bu durum çalışmaya dâhil edilen gruplar arasında cinsiyet açısından homojenlik sağlandığını göstermektedir. (Tablo 4. 3.).

Tablo: 3					
Grup		Hipertiroidi (30)	Kontrol (30)	Tiroid Orbitopati (30)	p
Cinsiyet	ERKEK	10 (33.3 %)	11 (36.7 %)	9 (30.0 %)	0.861*
	KADIN	20 (66.7 %)	19 (63.3 %)	21 (70.0 %)	
Stats: n (%), p* Pearson Chi-Squared Test					

Tablo 4. 3. Gruplar arası cinsiyet dağılımı.

Üç grup arasında GİB değerleri karşılaştırıldığında hipertiroidi grubun ortalama GİB değeri 15.38 ± 3.17 mmHg, kontrol grubunda 16.57 ± 3.23 mmHg ve TO grubunda 18.15 ± 2.63 mmHg olarak saptanmıştır. Medyan (IQR) değerleri ise sırasıyla hipertiroidi grubunda 15 (13–17), kontrol grubunda 16 (14–19) ve TO grubunda 18 (16–20) olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

TO'lu hastaların GİB değerleri kontrol grubu ve hipertiroidi grubundan daha yüksek bulundu. Bu bulgu TO hastalığı olan bireylerde GİB'in anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 4. 4.).

Tablo: 4				
Grup	Hipertiroidi (60 göz)	Kontrol (60 göz)	Tiroid Orbitopati (60 göz)	P-value
GİB	15.38 ± 3.17	16.57 ± 3.23	18.15 ± 2.63	<0.001(k)
	15 (13 - 17)	16 (14 - 19)	18 (16 - 20)	
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (k) Kruskal Wallis Test				

Tablo 4. 4. Grupların GİB karşılaştırılması.

Hipertiroidi, kontrol ve TO grupları arasında FAZ alanı (FAZ mm²) ve FAZ perimetri değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda; FAZ mm² değerleri sırasıyla 0.31 ± 0.10, 0.32 ± 0.11 ve 0.33 ± 0.09 olarak hesaplanmıştır. Medyan (IQR) değerleri ise hipertiroidi grubunda 0.31 (0.22–0.38), kontrol grubunda 0.33 (0.25–0.37) ve TO grubunda 0.31 (0.26–0.39) şeklindedir. Benzer şekilde FAZ perimetri değerleri hipertiroidi grubunda 2261.72 ± 407.34, kontrol grubunda 2224.32 ± 409.55 ve TO grubunda 2293.75 ± 363.28 olarak saptanmıştır. Medyan (IQR) değerleri ise sırasıyla 2291.5 (1934.5–2606), 2280 (2027.25–2502) ve 2324.5 (2075.5–2508) olarak bulunmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmalar ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup FAZ mm² için p=0.456 ve FAZ perimetri için p=0.628 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular her iki parametre açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (p>0.05) (Tablo 4. 5.).

Tablo: 5				
Grup	Hipertiroidi (60 göz)	Kontrol (60 göz)	Tiroid Orbitopati (60 göz)	P-value
FAZ_ Alanı (mm2)	0.31 ± 0.1	0.32 ± 0.11	0.33 ± 0.09	0.456(a)
	0.31 (0.22 - 0.38)	0.33 (0.25 - 0.37)	0.31 (0.26 - 0.39)	
FAZ_Perimetri (mm)	2261.72 ± 407.34	2224.32 ± 409.55	2293.75 ± 363.28	0.628(a)
	2291.5 (1934.5 - 2606)	2280 (2027.25 - 2502)	2324.5 (2075.5 - 2508)	
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (a) Anova F-test				

Tablo 4. 5. Grupların FAZ alanı ve FAZ perimetri karşılaştırılması.

Çalışma kapsamında hipertiroidi (n=60 göz), TO (n=60 göz) ve sağlıklı kontrol (n=60 göz) gruplarına ait YKP VD OKTA ölçümleri ile foveal, parafoveal ve hemifield düzeyinde değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiş ve p<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

Foveal VD açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0.793$). Buna karşın bazı parafoveal ve hemiretinal bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır:

- Superficial parafoveal inferior dens parametresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup ($p=0.011$) TO grubunda VD daha düşüktür. Hipertiroidi grubu ve kontrol gruplarında ise daha yüksek değerler izlenmiştir.
- Superficial inferior hemi dens parametresinde de benzer şekilde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.013$). TO grubundaki değerlerin hem hipertiroidi grubu hem de kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.
- Superficial parafoveal inferior hemi dens ölçümlerinde kontrol grubunun TO grubuna kıyasla daha yüksek değerlere sahip olduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$).
- Superficial parafoveal nazal dens açısından da TO grubunda belirgin bir azalma gözlenmiş ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$). Hipertiroidi grubu bu alanda en yüksek değerlere sahiptir.
- Superficial parafoveal dens parametresinde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.024$). Hipertiroidi grubu TO grubuna göre daha yüksek değerlere sahiptir.
- Superficial süperior hemi dens parametresi açısından da anlamlı farklılık izlenmiş ($p=0.010$). TO grubundaki değerler her iki diğer gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur.
- Tüm görüntü alanı yoğunluğu (whole image dens_Superficial) değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.007$). TO grubunda en düşük değerler saptanmış, hipertiroidi grubu ve kontrol gruplarında bu parametreler daha yüksek ölçülmüştür.

Anlamlılık göstermeyen diğer bölgeler arasında superficial parafoveal superior dens ($p=0.147$), Superficial parafoveal superior hemi dens ($p=0.057$) ve superficial parafoveal temporal dens ($p=0.107$) yer almaktadır.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametrelerin büyüklük sıralamaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- **Parafoveal inferior dens_superficial:** Hipertiroidi > TO & Kontrol > TO
- **Inferior hemi dens_superficial:** Hipertiroidi > TO & Kontrol > TO
- **Parafoveal inferior hemi dens_superficial:** Kontrol > TO
- **Parafoveal nazal dens_superficial:** Hipertiroidi > TO
- **Parafoveal dens_superficial:** Hipertiroidi > TO
- **Süperior hemi dens_superficial:** Hipertiroidi > TO & Kontrol > TO
- **Whole image dens_superficial:** Hipertiroidi > TO & Kontrol > TO

Bu bulgular özellikle TO olan bireylerde yüzeyel retinal VD’de belirgin bir azalma olduğunu, hipertiroidi grubunda ise bazı bölgelerde kontrol grubuna benzer veya daha yüksek VD değerleri saptandığını ortaya koymaktadır. Tiroid disfonksiyonlarının özellikle parafoveal ve inferior retina bölgelerinde mikrovasküler düzeyde etkili olabileceği değerlendirilmiştir (Tablo 4. 6.).

Tablo: 6				
Grup	Hipertiroidi (60 göz)	Kontrol (60 göz)	Tiroid Orbitopati (60 göz)	P-value
Fovea dens_Superficial	16.99 ± 5.92 15.35 (12.7 - 21.1)	17.37 ± 5.61 16.35 (13.68 - 20.22)	16.47 ± 6.3 15.65 (12.25 - 21.75)	0.793(k)
Parafoveal inferior dens_Superficial	52.84 ± 5.01 54 (51.15 - 55.82)	53.77 ± 2.92 54 (52.08 - 55.62)	51.63 ± 4.64 52.35 (49.85 - 54.45)	0.011(k)
inferior hemi dens_Superficial	48.52 ± 4.45 49.5 (47.4 - 51.12)	49.1 ± 2.41 49.1 (47.65 - 51.02)	47.3 ± 4.21 48.2 (45.27 - 49.82)	0.013(k)
Parafoveal inferior hemi dens_Superficial	51.38 ± 5.19 52.7 (50.05 - 54.25)	52.41 ± 2.68 52.3 (51 - 54.4)	50.53 ± 4.57 51.5 (48.48 - 53)	0.026(k)
Prafoveal Nazal dens_Superficial	50.7 ± 4.95 51.6 (49.67 - 53.6)	51.13 ± 2.76 51.4 (49.5 - 53.02)	49.5 ± 4.15 50.45 (47.95 - 52)	0.027(k)
Parafovea dens_Superficial	51.55 ± 4.72 52.6 (50.45 - 54.12)	52.16 ± 2.38 52.5 (50.3 - 54.02)	50.52 ± 4.11 51 (48.9 - 52.78)	0.024(k)
Parafoveal Süperior dens_Superficial	52.79 ± 4.87 53.85 (51.77 - 55.05)	53.26 ± 2.76 53.35 (51.58 - 55.55)	52.03 ± 4.29 52.95 (50.27 - 54.6)	0.147(k)
Süperior hemi dens_Superficial	48.21 ± 4.4 49.2 (47.92 - 50.32)	49.05 ± 2.56 48.9 (47.38 - 50.75)	47.16 ± 3.95 47.9 (45.3 - 49.6)	0.01(k)
Parafoveal Süperior hemi dens_Superficial	51.36 ± 5.14 52.3 (51.03 - 53.82)	51.95 ± 2.4 51.9 (50.4 - 53.7)	50.38 ± 4.17 51.05 (48.45 - 53.05)	0.057(k)
Parafoveal Temporal dens_Superficial	49.78 ± 5.73 50.7 (48.1 - 52.3)	50.72 ± 2.73 50.65 (49.2 - 52.35)	48.89 ± 4.95 49.35 (46.9 - 52.3)	0.107(k)
Whole image dens_Superficial	48.34 ± 4.38 49.35 (47.13 - 50.9)	49.04 ± 2.32 49.1 (47.45 - 50.73)	47.27 ± 3.95 48.1 (45.27 - 49.5)	0.007(k)
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (k) Kruskal Wallis Test				

Tablo 4. 6. Grupların yüzeyel kapiller pleksustaki vasküler dansite karşılaştırılması.

Dens: Dansite

Çalışmaya dahil edilen hipertiroidi (n=60 göz), kontrol (n=60 göz) ve TO (n=60 göz) gruplarına ait DKP damar yoğunlukları OKTA verileri üzerinden değerlendirilmiştir. Foveal ve parafoveal alanlar ile hemisferik bölgelerde ölçülen VD gruplar arası dağılımı ANOVA testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir.

Foveal VD açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.402$). Buna karşılık parafoveal ve hemifield düzeyindeki VD parametrelerinin çoğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Parafoveal inferior dens_deep, inferior hemi dens_deep, parafoveal inferior hemi dens_deep, parafoveal nazal dens_deep, parafoveal superior dens_deep, superior hemi dens_deep, parafoveal superior hemi dens_deep, parafoveal temporal dens_deep, parafoveal dens_deep ve whole image dens_deep parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tüm $p<0.05$) (Tablo 4. 7.). Bu parametrelerdeki farklar detaylı şekilde incelendiğinde kontrol grubu genel olarak tüm parametrelerde hipertiroidi ve TO gruplarına göre daha yüksek VD'ye sahipti. TO grubu özellikle parafoveal, inferior, superior, temporal ve nazal bölgelerde belirgin şekilde daha düşük VD göstermiştir. Hipertiroidi grubu bazı parametrelerde TO grubuna göre daha yüksek VD değerlerine sahip olmakla birlikte kontrol grubuna kıyasla VD anlamlı şekilde daha düşüktü. Anlamlı farklılık gözlenen parametrelerin büyüklük sıralamaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- **Parafoveal inferior dens_Deep:** Kontrol > TO
- **Inferior hemi dens_Deep:** Kontrol > TO
- **Parafoveal inferior hemi dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO
- **Parafoveal nazal dens_Deep:** Kontrol > TO
- **Parafoveal dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO
- **Parafoveal superior dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO
- **Superior hemi dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO
- **Parafoveal superior hemi dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO
- **Parafoveal temporal dens_Deep:** Kontrol > TO
- **Whole image dens_Deep:** Kontrol > Hipertiroidi & Kontrol > TO

Tablo: 7				
Grup	Hipertiroi di (60 göz)	Kontrol (60 göz)	Tiroid orbitopati (60 göz)	P-value
Foveal dens_Deep	33.08 ± 7.44 32.1 (27.48 - 38.42)	33.01 ± 6.44 32.8 (29.27 - 37.2)	31.57 ± 6.66 31.15 (27.55 - 35.25)	0.402(a)
Parafoveal inferior dens_Deep	53.94 ± 4.65 54.6 (51.95 - 56.85)	55.74 ± 3.43 56.25 (53.53 - 57.85)	53.88 ± 3.41 54.5 (51.82 - 56.32)	0.017(k)
inferior hemi dens_Deep	51.98 ± 3.97 52.8 (49.48 - 54.58)	53.69 ± 2.91 54 (51.98 - 55.52)	51.63 ± 3.47 52.45 (49.45 - 53.85)	0.008(k)
parafoveal inferior hemi dens_Deep	54.25 ± 3.92 54.8 (51.7 - 56.95)	55.99 ± 2.91 56.6 (53.98 - 57.92)	54.11 ± 3.11 54.8 (52.2 - 56.23)	0.006(k)
parafoveal nazal dens_Deep	54.8 ± 3.83 55.45 (51.9 - 57.62)	56.24 ± 2.88 56.6 (54.65 - 58.18)	54.46 ± 3.22 55.1 (52.58 - 56.5)	0.013(k)
Parafoveal dens_Deep	54.41 ± 3.7 54.75 (52.05 - 56.9)	56.17 ± 2.76 56.5 (54.38 - 58.02)	53.98 ± 3.35 54.7 (51.9 - 56.12)	0.001(k)
parafovela süperior dens_Deep	54.0 ± 5.1 54.5 (52.98 - 56.75)	56.2 ± 3.11 56.5 (54.48 - 58.3)	54.05 ± 3.84 54.7 (52.6 - 56.32)	0.002(k)
süperior hemidens_Deep	52.46 ± 3.87 53 (49.9 - 54.9)	54.24 ± 2.7 54.55 (52.7 - 56.1)	51.97 ± 3.4 52.75 (50.07 - 54.25)	0.001(k)
parafoveal superior hemi dens_Deep	54.37 ± 4.22 54.95 (52.5 - 57.02)	56.19 ± 2.84 56.45 (54.48 - 57.9)	54.07 ± 3.54 54.6 (52.65 - 56.23)	0.002(k)
parafoveal temporal dens_Deep	54.33 ± 4.53 55.25 (51.77 - 57.3)	56.14 ± 2.62 56.45 (54.18 - 58.2)	54.02 ± 3.71 54.85 (52.5 - 56.35)	0.006(k)
Whole image dens_Deep	52.17 ± 3.88 52.75 (49.75 - 54.42)	54.0 ± 2.69 54.15 (52.58 - 55.68)	51.79 ± 3.33 53 (49.68 - 54.02)	0.001(k)
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (a) Anova F-test - (k) Kruskal Wallis Test				

Tablo 4. 7. Grupların derin vasküler pleksustaki vasküler dansitelerinin karşılaştırılması.

Optik sinir başı VD ölçümünde gruplar arasında inferior nazal bölgede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.014$, ANOVA). Bu bölgede ölçülen ortalama VD değeri hipertiroidi grubunda 55.0 ± 4.97 , kontrol grubunda 52.97 ± 4.29 , TO grubunda ise 52.5 ± 5.45 olarak belirlenmiştir. En yüksek değer hipertiroidi grubunda en düşük değer ise TO grubunda ölçülmüştür. Diğer tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu analizler sırasında parametrik olmayan

değişkenler için Kruskal-Wallis testi (k), parametrik veriler için ise tek yönlü ANOVA testi (a) kullanılmıştır (Tablo 4. 8.).

Tablo: 8				
Grup	Hipertiroidi (60 göz)	Kontrol (60 göz)	Tiroid Orbitopati (60 göz)	P-value
Inferior hemi	52.86 ± 2.62 53.1 (50.7 - 54.78)	53.78 ± 2.75 54 (51.98 - 56.1)	52.77 ± 3.63 53.2 (50.22 - 55.85)	0.167(k)
Inferior nazal	55.0 ± 4.97 54 (51.3 - 59.25)	52.97 ± 4.29 52.2 (50.15 - 55.55)	52.5 ± 5.45 52.3 (47.98 - 57.2)	0.014(a)
Inferior temporal	57.99 ± 3.32 58.1 (55.72 - 60.35)	58.01 ± 4.38 58.75 (55.33 - 60.17)	58.09 ± 5.07 58.8 (54.42 - 62)	0.895(k)
Inside disk	52.33 ± 5.24 52.05 (48.77 - 55.68)	52.76 ± 4.36 52.75 (50.18 - 55.6)	50.17 ± 6.45 51.45 (46.5 - 54.25)	0.095(k)
Nazal inferior	50.08 ± 4.59 51.15 (47.58 - 53.85)	51.19 ± 3.47 50.8 (49.4 - 52.6)	49.7 ± 4.02 49.35 (46.75 - 51.9)	0.115(a)
Nazal süperior	51.5 ± 3.15 51.85 (49.63 - 54.08)	51.59 ± 3.28 51.35 (49.38 - 54.1)	52.28 ± 3.53 51.95 (50.03 - 54.82)	0.373(a)
Peripapiller	52.4 ± 3.24 52.7 (51.08 - 54.4)	53.41 ± 2.34 52.95 (52.2 - 55.12)	53.21 ± 3.53 53.2 (50.77 - 55.85)	0.27(k)
Superior hemi	52.5 ± 3.11 52.85 (50.35 - 54.42)	52.95 ± 2.57 52.85 (51.38 - 55)	53.56 ± 2.69 53.75 (51.2 - 55.08)	0.118(a)
Superior nazal	51.64 ± 4.33 51.05 (49.18 - 54.8)	51.75 ± 4.45 50.35 (49.18 - 54.08)	52.01 ± 4.84 52 (48.4 - 55.15)	0.935(k)
Superior temporal	55.03 ± 5.03 56.05 (52.08 - 58.6)	54.74 ± 3.83 55.45 (52.63 - 57.12)	56.24 ± 3.5 56.55 (54.4 - 59.32)	0.097(k)
Temporal inferior	51.2 ± 5.67 52.15 (48.72 - 55.23)	53.34 ± 3.35 53.55 (50.6 - 55.85)	51.34 ± 6.57 52.25 (50.15 - 55.05)	0.16(k)
Temporal süperior	53.14 ± 5.92 54.15 (51.32 - 56.73)	54.78 ± 3.63 55 (52.88 - 57.32)	55.39 ± 3.23 55.7 (53.1 - 57.5)	0.087(k)
Whole image	50.36 ± 2.62 50.2 (48.75 - 52)	51.37 ± 2.16 51.1 (49.98 - 53)	51.09 ± 2.92 51.35 (48.95 - 53.52)	0.166(k)
Stats: Mean ± SD/Median (IQR), (k) Kruskal Wallis Test - (a) Anova F-test				

Tablo 4. 8. Grupların disk içi ve peripapiller vasküler dansitelerinin karşılaştırılması.

KAS ile VD parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 4. 9.'da sunulmuştur. Analizde elde edilen korelasyon katsayıları (r) etki büyüklüklerine göre sınıflandırılmış p-değerleri ise bu korelasyonların istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için kullanılmıştır.

Negatif korelasyon katsayıları iki parametre arasında ters yönlü bir ilişkiyi pozitif katsayılar ise doğru yönlü bir ilişkiyi göstermektedir. Korelasyon katsayısı için genel olarak kabul edilen etki büyüklüğü sınıflamaları şu şekildedir:

- **0.00–0.199:** Çok zayıf,
- **0.20–0.399:** Zayıf,
- **0.40–0.499:** Orta,
- **0.50–0.799:** Kuvvetli,
- **0.80–1.00:** Çok kuvvetli ilişki.

Yapılan analiz sonucunda KAS ile bazı parametreler arasında zayıf düzeyde negatif korelasyonlar saptanmış olsa da bu ilişkilerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p > 0.05$). Bunun dışında kalan tüm korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Korelasyon katsayılarının tamamı -0.40 ile $+0.27$ arasında değişmekte olup etki büyüklükleri çoğunlukla çok zayıf ya da zayıf düzeydedir.

Tablo: 9					
Parametre	KAS		Parametre	KAS	
	r	p*		r	p*
Wdens_Superficial	-0.257	0.171	Sdens_Deep	-0.079	0.68
Shdens_Superficial	-0.309	0.097	Ndens_Deep	-0.137	0.47
lhdens_Superficial	-0.163	0.389	ldens_Deep	-0.081	0.672
Fdens_Superficial	0.101	0.596	Faz_Mm2	-0.208	0.269
Pdens_Superficial	-0.29	0.12	Faz_Perimetri	-0.198	0.294
Sudens_Superficial	-0.375	0.041	Whle_I	-0.18	0.343
Indens_Superficial	-0.234	0.213	Inside_D	-0.288	0.123
Tdens_Superficial	-0.261	0.164	Peripap	-0.075	0.693
Sdens_Superficial	-0.353	0.056	Sup_Hemi	0.004	0.985
Ndens_Superficial	-0.253	0.178	Inf_Hemi	-0.01	0.959
ldens_Superficial	-0.16	0.398	Nas_Sup	-0.201	0.287
Wdens_Deep	-0.175	0.354	Nas_Inf	-0.056	0.768
Shdens_Deep	-0.149	0.431	Inf_Nas	-0.06	0.751
lhdens_Deep	-0.202	0.285	Inf_Temp	-0.025	0.897
Fdens_Deep	0.159	0.401	Tem_Inf	0.141	0.459
Pdens_Deep	-0.175	0.356	Tem_Sup	-0.022	0.91
Sudens_Deep	-0.093	0.625	Sup_Tem	0.082	0.666
Indens_Deep	-0.203	0.282	Sup_Nas	0.271	0.148
Tdens_Deep	-0.192	0.308			
Not: Spearman's Correlation Test					

Tablo 4. 9. Grupların KAS ile vasküler dansitesilerinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

TO otoimmün mekanizmalar sonucu gelişen, orbital inflamasyon ve ekstraoküler kas hipertrofisi ile karakterize, sıklıkla tiroid disfonksiyonları ile ilişkili bir hastalıktır. Patogenezinde orbitadaki yumuşak dokularda GAG birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem ile sonuçlanan immün yanıtın hem mekanik hem de vasküler düzeyde çeşitli etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bu durum orbital hacimde artışa ve buna bağlı olarak venöz dönüşte bozulmaya, periorbital basınç artışına ve dolaylı olarak oküler perfüzyon dinamiklerinde değişikliklere yol açabilmektedir.

Son yıllarda OKTA gibi noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanıma girmesiyle TO'da retinal mikrovasküler yapıların ve peripapiller dolaşımın kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. OKTA özellikle katarakt, vitreus opasiteleri veya diğer medya bulanıklıkları minimal olan olgularda yüksek kaliteli görüntüleme sağlayarak YKP ve DKP düzeyinde VD'nin ölçülmesine, FAZ alanı ve FAZ perimetri belirlenmesine ve peripapiller mikrosirkülasyonun ayrıntılı analizine olanak tanımaktadır.

Bu çalışmada TO tanısı almış bireyler, hipertiroidisi olup henüz TO gelişmemiş bireyler ve sağlıklı kontroller karşılaştırılarak maküler YKP, DKP ve peripapiller VD parametrelerindeki olası farklılıklar, FAZ alanı ve FAZ perimetri ölçümleri değerlendirilmiş ayrıca KAS ile VD arasındaki ilişki incelenmiştir. Böylece orbital inflamasyonun, venöz stazın ve potansiyel sistemik vasküler disfonksiyonun retinal mikrosirkülasyon üzerindeki etkileri ortaya konmaya çalışılmış, elde edilen bulgular literatürde bildirilen çalışmalarla karşılaştırılarak hem örtüşen hem de farklılık gösteren sonuçlar üzerinden tartışılmıştır.

TO'de retinal mikrovasküler değişiklikleri değerlendiren OKTA çalışmaları metodoloji, örneklem özellikleri ve ölçüm parametreleri açısından belirgin heterojenlik göstermektedir. Liang ve ark. çalışmalarına 30 aktif TO, 30 hipertiroidisi olup TO gelişmemiş ve 30 sağlıklı birey dahil etmiş; SS-OKTA ile maküler YKP ve DKP karşılaştırmıştır. TO'nun aktif fazında ve hipertiroidinin subklinik evresinde retinal mikrosirkülasyondaki değişiklikleri ortaya koymayı amaçladıkları çalışmalarında aktif TO'da YKP VD sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek, hipertiroidide ise düşük bulmuşlardır. DKP VD açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Araştırmacılar bu durumun aktif fazda inflamasyon ve proptozun mekanik etkileriyle artan mikrosirkülasyonla, hipertiroidide ise

subklinik mikrovasküler bozulma ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda da benzer bir örneklem grubu seçilmiştir. Buna karşın çalışmamızda TO grubunda YKP tüm alan VD diğer gruplara kıyasla anlamlı şekilde düşük olup özellikle parafoveal inferior, inferior hemi, nazal ve superior hemi segmentlerinde VD 'de belirgin azalmalar saptandı. Ayrıca DKP'de fovea dışındaki tüm bölgelerde (parafoveal inferior, inferior hemi, nazal, temporal, superior hemi, parafoveal superior hemi) hem TO hem hipertiroidi grubunda kontrol grubuna kıyasla VD'de anlamlı azalmalar tespit edildi. Bu da Liang'ın DKP'de fark saptamayan bulgusundan farklılık göstermektedir. Bu ayrım örneklem evre dağılımı, inflamasyon şiddeti ve görüntüleme/analiz yöntemleri farklılıklarından kaynaklanabilir. Liang'ın çalışmasında aktif TO bireyler seçilirken bizim çalışmada TO grubunda aktif/inaktif ayrımı yapılmamış, büyük oranda KAS'ı düşük, inaktif veya hafif aktivitede hastalar dahil edilmiştir. Bu durum özellikle YKP'de Liang'ın bulduğunun aksine anlamlı bir azalma saptamamızın nedenlerinden biri olabilir. Aktif fazın az temsil edilmesi inflamasyona bağlı geçici kan akımı artışı yerine daha çok kronik ve kalıcı kapiller kayıpların ön planda olmasına yol açmış olabilir. Teknolojik farklılıklar da sonuç farklılıklarını etkileyebilir. Mevcut çalışmamızda kullanılan SD OCTA, SS-OCTA'ya kıyasla derin dokularda sinyal zayıflamasına daha yatkın olmakla birlikte segmental ölçümler için yüksek lateral çözünürlük sunar. Liang'ın çalışmasındaki global ortalama ölçümler olası lokalize mikrovasküler kayıpları maskelerken bizim segment bazlı analizimiz bu değişiklikleri ortaya çıkarabilmiş olabilir. Son olarak bu çalışmada hipertiroidi grubunda DKP ve YKP'de VD'de anlamlı azalmalar tespit etmemiz Liang'ın hipertiroidi grubunda yalnızca YKP'de VD' de düşüş bulmasıyla çelişmektedir. Bu durum bizim hipertiroidi grubumuzun daha uzun hastalık süresine veya subklinik orbital etkilenmeye sahip olmasından kaynaklanabilir. Bu durum hipertiroidi döneminde dahi retinal mikrovasküler yapının etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Jamshidian Tehrani ve ark. aktif TO (12 hasta, 21 göz), inaktif TO (43 hasta, 77 göz) ve sağlıklı kontrol (35 kişi, 65 göz) gruplarını karşılaştırarak maküler ve peripapiller bölgede hem YKP hem de DKP VD değerlerini kapsamlı biçimde değerlendirmişlerdir. TO'nun hem aktif hem de inaktif evresinde meydana gelebilecek mikrovasküler değişiklikleri ortaya koymayı amaçladıkları çalışmalarında gerek aktif gerekse inaktif TO grubunda YKP ve DKP VD değerleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Araştırmacılar bu yaygın mikrovasküler kaybı; orbital basınç artışı, perivasküler doku

sıkışması ve venöz dönüş kısıtlanmasına bağlı gelişen hemodinamik değişikliklerle açıklamışlardır (5). Bizim çalışmamız da bu sonuçlarla büyük oranda uyumludur. Örneklemimizde yer alan TO grubunda özellikle parafoveal inferior, inferior hemi, nazal ve superior hemi segmentlerinde YKP VD'nin ayrıca fovea dışındaki tüm bölgelerde (parafoveal inferior, inferior hemi, nazal, temporal, superior hemi, parafoveal superior hemi) DKP VD'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde hipertiroidi grubunda da hem YKP hem de DKP düzeyinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Bu bulgular Jamshidian Tehrani'nin aktif ve inaktif TO olgularında saptadığı mikrovasküler perfüzyon kaybının yalnızca belirgin orbital inflamasyon varlığında değil subklinik düzeydeki tiroid ilişkili oküler etkilenmelerde de ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (5). Fizyopatolojik açıdan değerlendirildiğinde orbital yumuşak dokularda inflamasyona bağlı hacim artışı, ekstraoküler kas hipertrofisi ve buna bağlı orbital basınç yükselmesi özellikle posterior kutupta venöz dönüşü kısıtlayarak retinal ve peripapiller kapiller yatakta kronik hipoperfüzyona yol açabilir. Ayrıca inaktif evrede dahi perivasküler fibrozis ve kalıcı doku yeniden şekillenmesi kapiller ağın geri dönüşümsüz olarak azalmasına neden olabilir. Hipertiroidi grubunda saptanan azalmalar ise sistemik metabolik hız artışı, tiroid hormonlarının vasküler endotel üzerine doğrudan etkileri ve subklinik orbital dokusal değişikliklerin mikrosirkülasyona yansmasıyla ilişkili olabilir.

Wang ve ark. aktif TO, akut distiroid optik nöropaati (DON), kronik DON ve sağlıklı kontrol olmak üzere dört gruptan oluşan bir çalışma yürütmüş; her grupta 12 birey yer almış ve tüm analizleri sağ göz üzerinden gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarının temel amacı farklı evrelerdeki TO ve DON olgularında maküler YKP ve DKP VD değişikliklerini karşılaştırmak olmuştur. Elde ettikleri sonuçlara göre YKP VD tüm hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş, buna karşın DKP VD açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar bu bulguyu patolojik sürecin öncelikle YKP'de başlaması ve DKP'nin daha geç etkilenmesi olasılığıyla açıklamışlardır (77). Yaptığımız çalışmada ise hem YKP hem de DKP düzeyinde VD'de özellikle parafoveal inferior, inferior hemi, nazal, temporal, superior hemi ve parafoveal superior hemi segmentlerinde anlamlı VD azalmaları tespit edilmiştir. Özellikle DKP VD'de yaygın ve istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerin gözlenmesi Wang ve ark.'nın çalışmasındaki bulgulardan farklı olarak DKP'inde belirgin düzeyde etkilenebildiğini göstermektedir. Bu farklılığın örneklem büyüklüğü ve dağılımı, hastalık evreleri, inflamasyon şiddeti, kullanılan

OKTA cihazı (swept-source vs. spectral-domain) ve analiz yöntemleri gibi metodolojik değişkenlerden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Fizyopatolojik açıdan değerlendirildiğinde YKP'nin daha erken etkilenmesi, retinal yüzeyel tabakaların doğrudan orbital basınç ve inflamatuvar süreçlerden etkilenmesine bağlı olabilir. Ancak bizim çalışmamızdaki DKP etkilenmesi, subretinal seviyede de perfüzyon bozukluğu olabileceğini bunun da venöz konjesyon, perivasküler ödem ve inflamatuvar medyatörlerin derin retinal kapiller ağ üzerine doğrudan etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hipertiroidi grubunda da DKP düzeyinde VD'de anlamlı azalmaların saptanması bu tabakanın yalnızca ileri evre TO'da değil subklinik düzeyde tiroid ilişkili değişikliklerle de etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Yu ve ark. 20 aktif TO, 33 inaktif TO ve 29 sağlıklı kontrol gruplarında YKP ve DKP VD'yi karşılaştırmışlar. Amaçlarının hastalık aktivitesine göre mikrovasküler değişiklikleri incelemek olduğu belirtmişlerdir. Bulgularında inaktif TO grubunda hem YKP hem DKP VD'nin aktif ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu rapor edilmiş, bu durumun retinal damar yatağında vazodilatasyon veya proliferasyon gibi kompensatuvar mekanizmalarla açıklanabileceği öne sürmüşlerdir (78). Mevut çalışmamızda ise inaktif evrede bu yönde bir artış eğilimi gözlenmediği; aksine hem YKP hem de DKP'de VD'de segmental azalmaların devam ettiği görüldü.

Yılmaz ve ark. 65 inaktif TO (65 göz) ve 65 sağlıklı kontrol (65 göz) üzerinde gerçekleştirdikleri OKTA çalışmasında YKP düzeyinde foveal ve parafoveal alanlarda VD'nin anlamlı derecede azaldığını bildirmişler ancak DKP ölçümü yapmamışlardır. Araştırmacılar bu bulguları hastalığın önceki aktif inflamatuvar döneminde oluşan kalıcı kapiller hasar ve buna bağlı fibrotik yeniden yapılanma süreçleri ile açıklamışlardır. İnflamasyon sonrası oluşan perivasküler fibrozis, kapiller non-perfüzyon alanlarının artması ve endotelial disfonksiyonun uzun süre devam etmesi inaktif evrede bile mikrosirkülasyonun geri kazanılamamasına neden olabileceğini belirtmişlerdir (79). Mevcut çalışmada ise hem YKP hem de DKP düzeyinde özellikle inferior ve nazal segmentlerde belirgin VD azalmaları saptanmıştır. Bu bulgular Yılmaz ve ark.'nın çalışmasındaki YKP bulgularıyla uyumludur ancak ek olarak bizim verilerimiz DKP'nin de süreçten anlamlı düzeyde etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca nazal ve inferior segmentlerdeki belirgin etkilenme bu bölgelerin orbital bası ve venöz staza karşı anatomik olarak daha hassas olmasından da kaynaklanabilir.

Dave ve ark. 24 aktif TO, 102 inaktif TO ve 52 sağlıklı bireyin gözünde maküler YKP ve DKP VD'yi karşılaştırmış, hastalık aktivitesine bağlı mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre aktif TO grubunda her iki pleksusta da VD değerlerinde belirgin azalma saptanırken inaktif TO ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar bu bulguyu aktif inflamasyonun ortadan kalkmasının ardından retinal mikrosirkülasyonun yeniden düzenlenebildiği ve fonksiyonel perfüzyonun kısmen geri kazanılabildiği şeklinde yorumlamışlardır (80). Buna karşın bu çalışmada inaktif evredeki olgularda da hem YKP hem DKP düzeyinde anlamlı VD azalmalarının devam ettiği görülmüştür. Bu farklılık hasta örneklemimizin özellikleriyle ilişkili olabilir. Özellikle daha uzun hastalık süresine sahip olgular, geçmişte daha şiddetli inflamasyon atağı geçirmiş bireyler veya kronik orbital basıya maruz kalan hastalar mikrovasküler toparlanma kapasitesini kaybetmiş olabilir. İnflamasyonun bıraktığı perivasküler fibrozis, kalıcı kapiller obliterasyon ve endotelyal hasar, inaktif dönemde dahi perfüzyonun yeniden sağlanmasını engelleyebilir.

Çalışmamızda örneklem grubumuz 60 TO'lu (aktif + inaktif) bireyin gözü, 60 hipertiroidi olup TO gelişmemiş bireyin gözü, 60 sağlıklı bireyin gözünden oluşmaktadır. YKP tüm alan VD TO grubunda anlamlı düşük bulundu. Özellikle parafoveal inferior, inferior hemi, nazal ve superior hemi segmentlerinde azalma saptandı. DKP'de fovea dışındaki tüm bölgelerde VD'de hem TO hem hipertiroidi gruplarında anlamlı düşüşler izlendi. En belirgin farklar alt ve nazal segmentlerde görüldü. Bulgularımız TO'nun hem superfisyel hem derin kapiller pleksusu etkileyebildiğini, alt ve nazal segmentlerin en duyarlı bölgeler olduğunu, hipertiroidi olgularında da benzer mikrovasküler etkilenmenin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Olası mekanizmalar arasında orbital basınç artışı, alt rektus kas hipertrofisine bağlı lokal kompresyon, venöz drenaj bozukluğu, perivasküler ödem, inflamasyon kaynaklı endotel disfonksiyonu ve fibrotik yeniden yapılanma yer alabileceği düşünülebilir. Alt ve nazal segmentlerdeki belirgin etkilenme bu bölgelerin orbital dokuların basısına anatomik olarak daha açık olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca hipertiroidi grubundaki azalmalar sistemik tiroid hormon düzeyleri ve otoimmün süreçlerin retinal mikrosirkülasyon üzerinde doğrudan etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Jamshidian Tehrani ve ark. aktif TO, inaktif TO ve sağlıklı kontrol gruplarında peripapiller VD ile ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlığını karşılaştırmışlardır.

Çalışmalarında peripapiller VD'nin hem aktif hem de inaktif TO grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığını buna karşın GCC kalınlığında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Bu bulgu TO'da mikrovasküler kaybın retinal ganglion hücrelerinde yapısal değişiklikler oluşmadan önce başladığını ve bu nedenle peripapiller VD azalmasının hastalığın erken döneminde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür (5). Çalışmamızda ise peripapiller VD'de anlamlı farklılık yalnızca inferior nazal segmentte saptanmış olup bu bölgede TO grubunun VD'si en düşük, hipertiroidi grubunda ise en yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum Jamshidian Tehrani ve ark.'nın bulgularından farklı olarak peripapiller etkilenmenin her zaman yaygın olmayabileceğini, özellikle belirli segmentlerin (nazal inferior gibi) orbital inflamasyon ve venöz konjesyon etkilerine daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hipertiroidi grubunda ölçülen yüksek VD değerleri artmış tiroid hormon seviyelerinin ve buna bağlı hemodinamik adaptasyonların erken dönemde retinal perfüzyonu artırabileceği olasılığını akla getirmektedir. Bu farklılıklar hasta popülasyonlarındaki hastalık evresi dağılımı, inflamasyon şiddeti, orbital hacim değişiklikleri ve görüntüleme protokollerindeki teknik farklılıklardan kaynaklanabilir.

YH Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut ve kronik DON evrelerindeki olgular ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve peripapiller VD her iki hasta grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulgunun optik sinir başındaki mikrovasküler perfüzyonun hem akut hem de kronik DON evrelerinde erken dönemde bozulduğunu gösterdiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca trabeküler ganglion hücresi ve sinir lifi kompleks kalınlıklarının eş zamanlı olarak yapısal bir değişiklik göstermemesi mikrovasküler kaybın fonksiyonel nöral hücrelerdeki etkilerin öncülü olabileceği ve bu nedenle peripapiller mikrosirkülasyon bozukluğunun yapısal kayıplardan önce ortaya çıkabileceği hipotezini desteklemiştir (77). Bizim çalışmamızda Wang ve ark.'nın aksine peripapiller VD'de anlamlı farklılık yalnızca inferior nazal segmentte gözlenmiş. TO grubunda bu segmentteki VD en düşük hipertiroidi grubunda ise en yüksek bulunmuştur. Bu durum peripapiller etkilenmenin her zaman global olmadığını özellikle anatomik konumu gereği orbital basınç ve venöz konjesyonun daha fazla yansıdığı segmentlerde belirginleşebileceğini düşündürmektedir. Wang ve ark.'nın çalışmasında farklı olarak bizim örneklemimizde TO olgularının büyük kısmının inaktif evrede yer alması ve DON vakalarının bulunmaması yaygın peripapiller etkilenmenin gözlenmemesinde rol oynamış olabilir. Ayrıca

hipertiroidi grubunda saptanan yüksek VD değerleri artmış tiroid hormon düzeylerinin erken dönemde perfüzyonu artırıcı etkisi ve muhtemel kompensatuvar vazodilatasyonla açıklanabilir. Bu farklılıklar örneklem yapısındaki hastalık evresi ve patolojik süreç çeşitliliğinin, peripapiller mikrosirkülasyonun etkilenme derecesi üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada inaktif TO hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında peripapiller kapiller pleksusta anlamlı VD kayıpları tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu bulgunun TO'nun yalnızca aktif inflamatuvar fazla sınırlı kalmayıp peripapiller mikrovasküler yapılar üzerinde uzun dönemli etkiler oluşturabileceğini düşündüğünü bildirmişlerdir. RNFL kalınlığında eş zamanlı bir değişiklik bulunmaması mikrovasküler düzeydeki yapısal hasarın fonksiyonel sinir kaybından önce ortaya çıkabileceği hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda da Yılmaz ve ark.'nın bulgularıyla benzer şekilde özellikle inferior nazal segmentte TO grubunda peripapiller VD değerleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu durum önceki inflamatuvar süreçlerin bıraktığı kalıcı kapiller hasar, fibrotik doku yeniden yapılanması ve orbital doku hacim artışına bağlı kronik mekanik basının devam etmesi ile açıklanabilir.

Dave ve ark. tarafından yürütülen çalışmada TO olan bireylerde peripapiller VD hastalık aktivite düzeyine göre detaylı biçimde değerlendirilmiştir. Araştırmacılar aktif TO grubunda peripapiller bölgelerdeki VD değerlerinin inaktif TO grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu rapor etmiş; bu bulgunun aktif inflamasyonun mikrovasküler düzeyde belirgin perfüzyon kaybına neden olabileceğini ve bu etkinin optik sinir başı düzeyinde saptanabileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşılık inaktif TO ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış; bu durum inflamatuvar sürecin baskılanması veya hastalık aktivitesinin azalmasıyla optik sinir mikrovasküler yapısının kısmen veya tamamen normale dönebileceği şeklinde yorumlanmıştır (80). Mevcut çalışmamızda ise Dave ve ark.'nın aksine inaktif TO grubunda da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla peripapiller VD'de anlamlı azalmalar saptanmıştır. Özellikle inferior nazal segmentte istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiş. Bu durum bazı olgularda mikrovasküler hasarın tam olarak geri dönüş göstermeyebileceğini düşündürmektedir. Olası açıklamalar arasında önceki inflamatuvar dönemde oluşan kalıcı kapiller kayıp, fibrotik doku yeniden yapılanması süreci, orbital doku hacmindeki kalıcı artışa bağlı mekanik bası ve venöz dönüşün kısmen sınırlanması sayılabilir. Ayrıca inaktif dönemde

bile devam eden düşük düzeyde subklinik inflamasyonun peripapiller mikrosirkülasyon üzerinde kalıcı etkiler bırakabileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Bizim çalışmamızda peripapiller VD ile ilgili yalnızca inferior nazal bölge VD grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Ortalama değerler incelendiğinde bu bölgede TO grubunun VD düzeyi en düşük, hipertiroidi grubunda ise en yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu orbital inflamasyon ve venöz konjesyonun özellikle nazal alt peripapiller bölgede mikrovasküler dolaşımı etkileyebileceği düşünülebilir. Bu dağılım orbital dokuların farklı yönlerde yaptığı baskının segmental mikrosirkülasyon üzerine olan etkileriyle açıklanabilir. Hipertiroidi grubunda yüksek VD değerleri ise artmış tiroid hormon düzeylerinin ve diğer kompensatuvar mekanizmaların erken dönemde retinal perfüzyonu artırıcı etkileri olarak düşünülebilir.

TO'da FAZ değişikliklerini inceleyen çalışmalar hasta evresi, inflamatuvar yük, orbital bası düzeyi ve kullanılan OKTA tekniklerine bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya koymuştur. YH Wang ve ark. aktif TO ve DON olgularında kontrol grubuna kıyasla FAZ alanında anlamlı fark saptamamış, bu bulguyu FAZ genişlemesinin yalnızca belirgin inflamasyon veya iskemide ortaya çıkabileceği şeklinde yorumlamışlardır (77). Lanchu Yu ve ark. ise aktif TO grubunda FAZ alanında anlamlı genişleme bildirmiş, inaktif TO ve kontrol gruplarında ise benzer değerler saptamışlardır. Aynı çalışmada FAZ alanı ile intraoküler basınç arasında pozitif, aksiyel uzunluk ile negatif korelasyon bulunmuş; bu durum foveal mikrosirkülasyonun hem hemodinamik hem de anatomik faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmüştür (78). Liang ve ark. tarafından yapılan sistematik inceleme de aktif evrede FAZ genişlemesinin belirginleştiğini ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ayırıcı bilgi sağlayabileceğini vurgulamışlardır (76). Abrishami ve ark. ile Eroğul ve ark. da aktif TO olgularında FAZ genişlemesini istatistiksel olarak anlamlı bulmuş, bu değişikliği retinal kapiller kayıp, kapiller non-perfüzyon ve mikrovasküler iskemi ile ilişkilendirmişlerdir. Özellikle Eroğul ve ark. orbital inflamasyon ve venöz dönüş kısıtlanmasının foveal pleksus çevresinde perfüzyon düşüklüğüne yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (81, 82). Mevcut çalışmamızda ise TO, hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grupları arasında FAZ alanı ve FAZ perimetri açısından anlamlı fark saptanmadı. TO grubunda FAZ alanı ve FAZ perimetri değerinde hafif artış eğilimi olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızın literatürdeki özellikle aktif evreye odaklanan çalışmalarla farklılık

göstermesinin birkaç olası nedeni vardır. İlk olarak örneklemimizdeki TO olgularının çoğu inaktif evredeydi ve düşük KAS değerlerine sahipti. Aktif inflamatuvar süreçte görülen endotel disfonksiyonu, kapiller geçirgenlik artışı ve perfüzyon bozukluğu inaktif evrede sınırlı düzeyde kaldığından FAZ genişlemesi belirginleşmemiş olabilir. İkinci olarak orbital basının mikrovasküler dolaşım üzerindeki etkisi genellikle optik sinir başı ve parafoveal segmentlerde daha belirgin iken foveal bölge anatomik olarak daha iyi korunduğundan bu etki FAZ ölçümlerine sınırlı yansımış olabilir. Üçüncü olarak retinal mikrosirkülasyonun otonöregülasyon kapasitesi erken veya hafif evre olgularda kapiller non-perfüzyon eşliğinin altında kalabilir ve bu durum FAZ değerlerinde anlamlı değişiklik olmamasına yol açabilir. Dolayısıyla bizim sonuçlarımız FAZ değişikliklerinin TO'da özellikle aktif ve ileri evrelerde belirginleştiğini, inaktif veya hafif olgularda ise retinal mikrovasküler mimarinin büyük ölçüde korunduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda FAZ alanı tek başına değil, YKP ve DKP parametreleri ile birlikte değerlendirilerek hastalık evresine duyarlı bir şekilde yorumlanmalıdır.

TO'da KAS ile VD arasındaki korelasyonu inceleyen mevcut çalışmalar arasında Cao ve arkadaşları tarafından yürütülen ve TO'nun farklı evrelerindeki (aktif/inaktif) hastaların VD'lerini kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladıkları çalışmalarında aktif ve inaktif TO grupları arasında VD düzeylerinde farklılıklar olmasına rağmen KAS ile direkt korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamadığı belirtilmiştir. Bu durumun mikrovasküler kayıpların yalnızca aktif inflamasyona bağlı olmadığını aynı zamanda uzun süreli veya inaktif dönemde de devam edebileceğini öne sürülmüştür (83). Bizim çalışmada da KAS ve VD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum hastalık aktivitesi ile mikrovasküler değişimlerin her zaman paralel ilerlemediğini ve bazı mikrovasküler bozulmaların KAS'tan bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Yılmaz ve ark. inaktif TO hastalarında bile peripapiller VD'nin azaldığını göstermişlerdir (79). Wang ve ark. da akut ve kronik DON evrelerinde peripapiller VD'nin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğunu bildirmiş ve optik sinir başı düzeyinde mikrovasküler perfüzyonun KAS'tan bağımsız olarak erken dönemde bozulabileceğini öne sürmüşlerdir (77).

Dave ve arkadaşlarının çalışmasında ise aktif TO grubunda peripapiller VD inaktif gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuş; bu bulgu inflamatuvar süreçlerin damar düzeyinde doğrudan hasara yol açtığını gösterdiği rapor edilmiştir. Buna karşın inaktif TO

grubunda VD değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmaması inflamasyon baskılandığında vasküler yapının kısmen toparlanabileceğini düşündürmüştür (80).

Çalışmamızdaki sonuçlar bu literatürle birlikte değerlendirildiğinde KAS'ın tek başına mikrovasküler hasarı yansıtmada yetersiz kalabileceği, özellikle segmental değerlendirmelerin KAS'a ek olarak daha duyarlı biyobelirteçler sunabileceği düşünülebilir.

KAS ile VD arasındaki zayıf korelasyonun birkaç nedeni olabilir:

- 1. İnflamasyon ve Orbital Bası:** İnaktif dönemde devam eden orbital inflamasyon ve kas hipertrofisi özellikle peripapiller segmentlerde damar basısına neden olarak VD kayıplarını tetikleyebilir.
- 2. Subklinik Hasar:** İnaktif evrede dahi gözlenen VD azalması subklinik düzeyde devam eden inflamasyon veya fibrotik değişikliklere bağlı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda KAS ile VD arasında kuvvetli bir ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında KAS'ın mikrovasküler parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin hastalık seyrini daha iyi yansıtabileceği ve gelecekte kombine bir yaklaşımın tanısal değerini artırabileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Bu tez çalışması TO, hipertiroidi olup TO gelişmemiş ve sağlıklı bireyler arasında retinal ve peripapiller mikrovasküler yapıları karşılaştırmak amacıyla OKTA teknolojisini kullanarak güncel ve klinik açıdan önemli bir konu ele alındı. Araştırmanın güçlü yönleri aşağıda sıralanabilir:

- Güncel teknolojik yaklaşım:** OKTA'nın noninvaziv yapısı ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme kapasitesi sayesinde retinal mikrovasküler yapılar detaylı biçimde değerlendirildi.
- Karşılaştırmalı grup yapısı:** TO, hipertiroidi olup TO gelişmemiş ve kontrol gruplarının ayrı ayrı analiz edilmesi tiroid hastalıklarının mikrovasküler etkilerini izole biçimde değerlendirme imkânı sundu.

- **Geniş parametre yelpazesi:** YKP, DKP, peripapiller VD, FAZ alanı ve FAZ perimetri gibi çok sayıda mikrovasküler parametre incelenerek kapsamlı bir analiz yapıldı.
- **Uygun istatistiksel yöntemler:** Parametre dağılımına göre Kruskal-Wallis ve ANOVA testlerinin seçilmesi, istatistiksel analizlerin bilimsel standartlara uygun yürütüldüğünü göstermektedir.
- **KAS ile korelasyon kurulması:** Vasküler değişimlerin klinik bulgularla ilişkilendirilmesi çalışmanın klinik anlamlılığını güçlendirmektedir.

Çalışmanın Zayıf Yönleri

Her ne kadar çalışma çok yönlü katkılar sunsa da bazı sınırlılıkları da beraberinde getirmektedir:

- **Kesitsel çalışma tasarımı:** Çalışmanın zaman içindeki değişiklikleri gözlemlemeye izin vermemesi nedensellik yorumlarını sınırlandırmaktadır.
- **TO grubunda düşük KAS düzeyi:** TO grubunun büyük oranda inaktif fazda olması inflamatuvar sürecin mikrovasküler etkilerinin yeterince belirginleşmemesine yol açmış olabilir.
- **Bulguları etkileyebilecek diğer faktörlerin bazı dışlanmamış olması:** Sigara gibi retinal dolaşımı etkileyebilecek sistemik faktörlerin kontrol altına alınmamış olması sonuçların içsel geçerliliğini sınırlayabilir.
- **Küçük örneklem grubu:** Çalışmanın daha geniş bir örneklem grubu üzerinde yapılması sonuçların genellenebilirliği açısından daha tutarlı ve güvenilir olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada TO tanısı almış bireylerde retinal ve peripapiller mikrovasküler yapılar, hipertiroidisi olup TO bulgusu olmayan bireyler ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak OKTA kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular TO'nun yalnızca orbital yumuşak dokular ve ekstraoküler kaslarla sınırlı kalmayıp retinal mikrovasküler sistem üzerinde de belirgin etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

YKP düzeyinde özellikle parafoveal inferior, inferior hemi, nazal ve superior hemi bölgelerinde belirgin VD azalması saptandı. Bu bulgular orbital inflamasyonun alt ve nazal retinal alanlarda daha yoğun mikrovasküler etkilenmeye yol açabileceğini ve orbital hacim artışının venöz dönüşü bozarak lokal hipoperfüzyona neden olabileceğini düşündürmektedir. Tüm alan YKP düzeyinde VD'nin anlamlı azalması etkilenmenin yalnızca lokal değil yaygın bir düzeyde olabileceğini göstermektedir. Bu durum sistemik tiroid hastalığının retinal mikrosirkülasyona olan etkilerini destekleyen önemli bir bulgu olabilir.

DKP düzeyinde TO grubunda parafoveal inferior hemi, superior hemi ve temporal alanlarda anlamlı VD azalması tespit edildi. Bu durum hastalığın sadece yüzeysel damar ağını değil daha derin mikrovasküler yapıları da etkileyebileceğini göstermektedir. TO'da orbital inflamasyon, venöz staz, perivasküler ödem ve retrobulber bası gibi patofizyolojik süreçlerin özellikle alt ve nazal retina segmentlerinde mikrosirkülasyon üzerinde baskı oluşturabileceği düşünülmektedir.

Peripapiller bölge değerlendirmesinde inferior nazal segmentte anlamlı VD azalması TO grubunda saptanmış olup bu azalma optik sinir başı perfüzyonunun orbital basıya duyarlı olduğunu ve mikrovasküler düzeyde etkilenebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte disk içi bölgesinde ve diğer peripapiller alanlarda da VD'de düşme eğilimleri gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görüldü. Bu bulgular TO'nun peripapiller alanda erken dönemde mikrovasküler etkiler oluşturabileceğini ancak bu değişikliklerin bazı durumlarda subklinik düzeyde kalabileceğini düşündürmektedir.

FAZ alanı ve FAZ perimetri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak TO grubunda FAZ alanında ve FAZ perimetri değerlerinde hafif artış eğilimi dikkati çekmiştir. Bu durum literatürde bildirilen aktif inflamatuvar fazda gözlenen

FAZ genişlemesi bulgularını destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki TO grubunun KAS'ın düşük olması FAZ üzerindeki etkilerin belirgin hale gelmesini engellemiş olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma; TO'nun orbital doku etkilenmesine ek olarak retinal mikrovasküler sistem üzerinde de yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabileceğini ortaya koymuştur. OKTA bu değişikliklerin non-invaziv olarak erken dönemde tespiti açısından etkili bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle YKP ve DKP'de belirginleşen VD azalması TO'nun subklinik mikrovasküler etkilerini göstermesi açısından klinik olarak önemlidir. Ayrıca FAZ genişlemesinin hastalık aktivitesine duyarlı olabileceği ve erken inflamatuvar hasarın göstergesi olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Öneriler

- **TO'da düzenli mikrovasküler izlem:** KAS düşük olsa dahi TO hastalarında OKTA ile periyodik mikrovasküler takip önerilmektedir.
- **Peripapiller takip:** Özellikle nazal-inferior segment VD kayıpları nedeniyle optik nöropati riskine karşı peripapiller bölgenin erken dönem OKTA temelli izlenmesi önemlidir.
- **KAS'a mikrovasküler parametre entegrasyonu:** FAZ alanı ve peripapiller VD gibi objektif ölçümler hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilir.
- **Tedavi yanıtı izlemi:** OKTA tedavi sonrası mikrovasküler iyileşmeyi objektif olarak izlemek amacıyla rutin protokollere eklenebilir.
- **FAZ ölçümleri:** Aktif veya ileri evre TO olgularında FAZ değişimlerinin uzunlamasına takibi aktivite göstergesi olarak değerlendirilebilir.
- **Alt ve nazal segment odaklı çalışmalar:** Bu bölgelerdeki belirgin VD kayıpları nedeniyle segment odaklı ileri görüntüleme araştırmaları gereklidir.
- **Subklinik hipertiroidi tarama:** Oftalmopati öncesinde mikrovasküler değişimlerin erken saptanması için riskli bireylerde OKTA taraması önerilmektedir.
- **Geniş ölçekli çalışmalar:** Bulguların genellenebilirliğini artırmak amacıyla çok merkezli, uzun süreli prospektif araştırmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Aydın, P., & Yıldırım, A. (2015). *Temel göz hastalıkları* (pp. 1090–1099). Ankara: Güneş Kitabevi.
2. Bartalena, L., Chiovato, L., & Vitti, P. (2016). Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: Frequently asked questions and answers (if any). *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(10), 1105–1114.
3. Bahn, R. S. (2010). Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, 362(8), 726–738.
4. Perri, P., Campa, C., Costagliola, C., Incorvaia, C., D'Angelo, S., & Sebastiani, A. (2007). Increased retinal blood flow in patients with active Graves' ophthalmopathy. *Current Eye Research*, 32(11), 985–990.
5. Jamshidian Tehrani, M., Mahdizad, Z., Kasaei, A., & Fard, M. A. (2019). Early macular and peripapillary vasculature dropout in active thyroid eye disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(11), 2533–2540.
6. Khoo, T. K., & Bahn, R. S. (2007). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of autoantibodies. *Thyroid*, 17(10), 1013–1018.
7. El-Kaissi, S., Frauman, A., & Wall, J. (2004). Thyroid-associated ophthalmopathy: A practical guide to classification, natural history and management. *Internal Medicine Journal*, 34(8), 482–491.
8. Bartley, G. B. (1994). The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 92, 477–588.
9. Leese, G., Flynn, R., Jung, R., Macdonald, T. M., Murphy, M. J., & Morris, A. D. (2008). Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*, 68(2), 311–316.

10. Tanda, M., Piantanida, E., Liparulo, L., Veronesi, G., Lai, A., Sassi, L., Pariani, N., Gallo, D., Azzolini, C., & Ferrario, M. (2013). Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1443–1449.
11. Ponto, K. A., Kanitz, M., Olivo, P. D., Pitz, S., Pfeiffer, N., & Kahaly, G. J. (2011). Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 118(11), 2279–2285.
12. Place, R. F., Krieger, C. C., Neumann, S., & Gershengorn, M. C. (2017). Inhibiting thyrotropin/insulin-like growth factor 1 receptor crosstalk to treat Graves' ophthalmopathy: Studies in orbital fibroblasts in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 174(4), 328–340.
13. Smith, T. J., Tsai, C. C., Shih, M.-J., Tsui, S., Chen, B., Han, R., Naik, V., King, C. S., Press, C., Kamat, S., & Douglas, R. S. (2008). Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 18(9), 983–988.
14. Esfahanian, F., Naimi, E., Doroodgar, F., & Jadali, Z. (2013). Th1/Th2 cytokines in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 12(2), 168–175.
15. Smith, T. J., Koumas, L., Gagnon, A., Bell, A., Sempowski, G. D., Phipps, R. P., & Sorisky, A. (2002). Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 385–392.
16. Wakelkamp, I., Bakker, O., Baldeschi, L., Wiersinga, W., & Prummel, M. (2003). TSHR expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clinical Endocrinology*, 58(3), 280–287.
17. Wiersinga, W., & Prummel, M. (2001). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: Current understanding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 501–503.

18. Boschi, A., Daumerie, C., Spiritus, M., Beguin, C., Senou, M., Yuksel, D., Duplidy, M., Costagliola, S., Ludgate, M., & Many, M.-C. (2005). Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 89(6), 724–729.
19. Bahn, R. (2015). Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 773–778.
20. Phelps, P. O., & Williams, K. (2014). Thyroid eye disease for the primary care physician. *Disease-a-Month*, 60(6), 292–298.
21. Dolman, P. J. (2012). Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 229–248.
22. Dickinson, A. J., & Perros, P. (2001). Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: Use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clinical Endocrinology*, 55(3), 283–303.
23. Tsai, C., Kau, H., Kao, S., & Hsu, W.-M. (2006). Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan. *Eye*, 20(5), 569–573.
24. Frueh, B. R., Musch, D. C., & Garber, F. W. (1986). Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmology Clinics*, 17, 216–220. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated.
25. Jordan, D. R., & Anderson, R. L. (2000). Orbital decompression. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 16(2), 167–168.
26. Kendler, D. L., Lippa, J., & Rootman, J. (1993). The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Archives of Ophthalmology*, 111(2), 197–201.
27. Feldon, S. E., Muramatsu, S., & Weiner, J. M. (1984). Clinical classification of Graves' ophthalmopathy: Identification of risk factors for optic neuropathy. *Archives of Ophthalmology*, 102(10), 1469–1472.

28. Van Dyk, H. J. (1981). Orbital Graves' disease: A modification of the "NO SPEC-S" classification. *Ophthalmology*, 88(6), 479–483.
29. Stan, M. N., & Bahn, R. S. (2010). Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 20(7), 777–783.
30. Werner, S. C. (1977). Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *American Journal of Ophthalmology*, 83(5), 725–727.
31. Mourits, M., Koornneef, L., Wiersinga, W., Prummel, M., Berghout, A., & Van Der Gaag, R. (1989). Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: A novel approach. *British Journal of Ophthalmology*, 73(8), 639–644.
32. Barrio-Barrio, J., Sabater, A. L., Bonet-Farriol, E., Velázquez-Villoria, Á., & Galofré, J. C. (2015). Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *Journal of Ophthalmology*, 2015, 1–10.
33. Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G. J., Marcocci, C., Perros, P., Salvi, M., & Wiersinga, W. M. (2016). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *European Thyroid Journal*, 5(1), 9–26.
34. Chaganti, S., Mundy, K., DeLisi, M. P., Nelson, K. M., Harrigan, R. L., Galloway, R. L., Landman, B. A., & Mawn, L. A. (2019). Assessment of orbital computed tomography (CT) imaging biomarkers in patients with thyroid eye disease. *Journal of Digital Imaging*, 32(6), 987–994.
35. Siakallis, L. C., Uddin, J. M., & Miskiel, K. A. (2018). Imaging investigation of thyroid eye disease. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 34(4S Suppl 1), S41–S51.
36. Burch, H. B., & Cooper, D. S. (2015). Management of Graves' disease: A review. *JAMA*, 314(23), 2544–2554.
37. Walsh, J. P., Dayan, C. M., & Potts, M. J. (1999). Radioiodine and thyroid eye disease: Use with caution. *BMJ*, 319(7202), 68–69.

38. Bartalena, L., Pinchera, A., & Marcocci, C. (2000). Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrine Reviews*, 21(2), 168–199.
39. Marcocci, C., Kahaly, G. J., Krassas, G. E., Bartalena, L., Prummel, M., Stahl, M., Altea, M. A., Nardi, M., Pitz, S., & Boboridis, K. (2011). Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*, 364(20), 1920–1931.
40. Marcocci, C., & Marinò, M. (2012). Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 325–337.
41. Kahaly, G. J., Pitz, S., Hommel, G., & Dittmar, M. (2005). Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(9), 5234–5240.
42. Le Moli, R., Baldeschi, L., Saeed, P., Regensburg, N., Mourits, M. P., & Wiersinga, W. M. (2007). Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 17(4), 357–362.
43. Montero Luis, Á., Hernanz de Lucas, R., Hervás Morón, A., Fernández Lizarbe, E., Sancho García, S., Vallejo Ocaña, C., Polo Rubio, A., & Ramos Aguerri, A. (2008). Radiation therapy for the treatment of benign vascular, skeletal and soft tissue diseases. *Clinical and Translational Oncology*, 10(6), 334–346.
44. Prummel, M. F., Terwee, C. B., Gerding, M. N., Baldeschi, L., Mourits, M. P., Blank, L., Dekker, F. W., & Wiersinga, W. M. (2004). A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 15–20.
45. Chen, H., Mester, T., Raychaudhuri, N., Kauh, C. Y., Gupta, S., Smith, T. J., & Douglas, R. S. (2014). Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody, inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), E1635–E1640.

46. Douglas, R. S., Kahaly, G. J., Patel, A., Sile, S., Thompson, E. H., Perdok, R., Fleming, J. C., Fowler, B. T., Marcocci, C., & Marinò, M. (2020). Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine*, 382(4), 341–352.
47. Hart, R. H., Kendall-Taylor, P., Crombie, A., & Perros, P. (2005). Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 21(4), 328–336.
48. Verity, D., & Rose, G. (2013). Acute thyroid eye disease (TED): Principles of medical and surgical management. *Eye*, 27(3), 308–319.
49. Stan, M. N., Garrity, J. A., & Bahn, R. S. (2012). The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 311–328.
50. Eckstein, A., Schittkowski, M., & Esser, J. (2012). Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 339–358.
51. Maamari, R. N., & Couch, S. M. (2021). Combined orbital decompression and strabismus surgery in thyroid eye disease. *International Ophthalmology Clinics*, 61(2), 127–136.
52. Kikkawa, D. O., Cruz, R. C., Christian, W. K., Rikkers, S., Weinreb, R. N., Levi, L., & Granet, D. B. (2003). Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: Effects on intraocular pressure. *American Journal of Ophthalmology*, 135(4), 427–431.
53. Granet, D. B., Hodgson, N., Godfrey, K. J., Ventura, R., Kikkawa, D. O., Levi, L., & Kinori, M. (2016). Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(5), 999–1003.
54. Ozturk Karabulut, G., Fazil, K., Saracoglu Yilmaz, B., Ozturker, C., Günaydın, Z. K., Taskapili, M., & Kaynak, P. (2021). An algorithm for Botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: Long-term results. *Orbit*, 40(5), 381–388.

55. Sigelman, J. O., & Verity, J. A. (1982). *Ocular anatomy, embryology and teratology*. Philadelphia, PA: Harper & Row.
56. Boll, F. (1977). On the anatomy and physiology of the retina. *Vision Research*, 17(11–12), 1249–1265.
57. Özdemir, H., & Saracoglu, K. M. (2015). *Makula hastalıklarında optik koherens tomografi*. İstanbul
58. Straatsma, B. R., Landers, M. B., & Kreiger, A. E. (1968). The ora serrata in the adult human eye. *Archives of Ophthalmology*, 80(1), 3–20.
59. Weiter, J. J., & Ernest, J. T. (1974). Anatomy of the choroidal vasculature. *American Journal of Ophthalmology*, 78(4), 583–590.
60. Snell, R. S., & Lemp, M. A. (1998). *Clinical anatomy of the eye: The orbital blood vessels*. Oxford, UK: Blackwell Science.
61. Schneider, M., Molnar, A., Angeli, O., Szabo, D., Bernath, F., Hajdu, D., Gombocz, E., Mate, B., Jiling, B., & Nagy, B. V. (2021). Prevalence of cilioretinal arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. *Acta Ophthalmologica*, 99(3), e310–e318.
62. Hayreh, S. S., Fraterrigo, L., & Jonas, J. (2008). Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. *Retina*, 28(4), 581–594.
63. Henkind, P. (1967). New observations on the radial peripapillary capillaries. *Investigative Ophthalmology*, 6(2), 103–108.
64. Nickla, D. L., & Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(2), 144–168.
65. Ruskell, G. L. (1997). Peripapillary venous drainage from the choroid: A variable feature in human eyes. *British Journal of Ophthalmology*, 81(1), 76–79.

66. Türk Oftalmoloji Derneği. (2003). *Uvea hastalıkları ve tedavisi (Kurs kitabı)*. Ankara: TOD Yayınları.
67. Salazar, J. J., De Hoz, R., Salobrar-García, E., Rojas, P., & Fernández-Albarral, J. A., et al. (2018). Anatomy of the human optic nerve: Structure and function. In J. J. Salazar (Ed.), *Optic Nerve*. IntechOpen.
68. de Carlo, T. E., Romano, A., Waheed, N. K., & Duker, J. S. (2015). A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous*, 1(1), 5.
69. Makita, S., Hong, Y., Yamanari, M., Yatagai, T., & Yasuno, Y. (2006). Optical coherence angiography. *Optics Express*, 14(17), 7821–7840.
70. Hagag, A. M., Gao, S. S., Jia, Y., & Huang, D. (2017). Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 7(3), 115–129.
71. Jia, Y., Tan, O., Tokayer, J., Potsaid, B., Wang, Y., Liu, J. J., Kraus, M. F., Subhash, H., Fujimoto, J. G., & Hornegger, J. (2012). Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express*, 20(4), 4710–4725.
72. Turgut, B. (2016). Optical coherence tomography angiography: A general view. *European Ophthalmic Review*, 10(1), 39–45.
73. Michalewski, J., Michalewska, Z., Nawrocka, Z., Bednarski, M., & Nawrocki, J. (2014). Correlation of choroidal thickness and volume measurements with axial length and age using swept source optical coherence tomography and optical low-coherence reflectometry. *BioMed Research International*, 2014, 639160.
74. Moulton, E., Choi, W., Waheed, N. K., Adhi, M., Lee, B., Lu, C. D., Jayaraman, V., Potsaid, B., Rosenfeld, P. J., & Duker, J. S. (2014). Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, 45(6), 496–505.
75. Novais, E. A., Roisman, L., de Oliveira, P. R., Louzada, R. N., Cole, E. D., Lane, M., Filho, M. B., Romano, A., de Oliveira Dias, J. R., & Regatieri, C. V. (2016). Optical

coherence tomography angiography of chorioretinal diseases. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, 47(9), 848–861.

76. Liang, C., Liu, J., Hua, D., Cao, T., Meng, Y., Xiao, D., Zheng, H., Chen, Z., Chen, C., & Xu, Y. (2025). Retinal and choroidal microvascular analysis by swept source optical coherence tomography angiography in thyroid associated ophthalmopathy (TAO) and hyperthyroidism without clinical signs of TAO. *Annals of Medicine*, 57(1), 2478314.

77. Wang, Y. H., Ma, J., Li, H., Xu, H. Y., Gan, L. Y., Zhang, X., Wang, X. Q., & Zhong, Y. (2020). Peripapillary and macular vessel density in eyes with different phases of thyroid-associated ophthalmopathy [Article in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 56(11), 824–831.

78. Yu, L., Jiao, Q., Cheng, Y., Zhu, Y., Lin, Z., & Shen, X. (2020). Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmology*, 20, 443.

79. Yılmaz, Z., Dirim, A. B., Türker, I. C., Şendül, S. Y., Demir, M., Akbaş Özyürek, E. B., & Güven, D. (2022). Evaluation of the optic disk and macular vessel density in inactive thyroid eye disease using optical coherence tomography angiography. *European Eye Research*, 2(4), 153–159.

80. Dave, T. V., Laghmisetty, S., Krishnamurthy, G., Bejjanki, K., Ganguly, A., Jonnadula, G. B., Dave, V. P., & Pappuru, R. R. (2022). Retinal vascularity, nerve fiber, and ganglion cell layer thickness in thyroid eye disease on optical coherence tomography angiography. *Orbit*, 41(2), 170–177.

81. Abrishami, M., Hasani, H., Abrishami, Y., Emamverdian, S., & Eshraghi, B. (2023). Foveal avascular zone area changes in active thyroid eye disease: A cross-sectional optical coherence tomography angiography study. *Thyroid Research*, 16, 21.

82. Eroğul, O., Demircan, A., Kocabıyık, Ö., & Şimşek, A. (2022). Retinochoroidal and optic disc microvascular changes in patients with active thyroid-associated ophthalmopathy evaluated by optical coherence tomography angiography. *European Eye Research*, 2(2), 45–52.

83. Cao, S., Liao, R., & Fang, C. (2025). Alterations in blood flow at the optic nerve head in patients with thyroid eye disease using optical coherence tomography angiography. *Frontiers in Medicine*, 12, 1585907.















