



Graves Oftalmopati de Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Proptosis on Choroidal Thickness in Graves' Ophthalmopathy

© Gamze Yıldırım*, © Esra Şahlı**, © Mehmet Numan Alp***

*Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Graves oftalmopatisi olan hastalarda proptozisin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Graves hastalığı tanısı alan hastalardan proptotik göz tutulumu olan 25 hastanın, proptozisi olmayan 25 hastanın ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı bireyin tek gözleri alınarak prospektif olarak yapıldı. Subfoveal koroid kalınlığı ve foveadan 500 µm aralıklarla 6 noktada koroid kalınlıkları Cirrus HD-OCT ile ölçüldü. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunun koroid kalınlıkları karşılaştırıldı. Ayrıca klinik aktif hastalar, inaktif hastalar ve kontrol grubu koroid kalınlıkları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Proptotik grupta ortalama subfoveal koroid kalınlığı, $289,7 \pm 68,5$ µm; non-proptotik grupta $322,5 \pm 55,8$ µm; kontrol grubunda $316,1 \pm 63,0$ µm bulundu. Ortalama nazal koroid kalınlığı, proptotik grupta $260,5 \pm 63,5$ µm, non-proptotik grupta $293,9 \pm 57,9$ µm ve kontrol grubunda $279,5 \pm 63,1$ µm idi. Ortalama temporal koroid kalınlığı, proptotik grupta $261,8 \pm 60,9$ µm, non-proptotik grupta $289,0 \pm 51,8$ µm, kontrol grubunda $287,8 \pm 56,2$ µm idi. Proptotik grupta ortalama koroid kalınlığı $264,7 \pm 58,5$ µm, non-proptotik grupta $296,2 \pm 47,5$ µm, kontrol grubunda $288,3 \pm 55,1$ µm idi. Koroidal kalınlık ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Klinik aktivasyonun koroid kalınlığı üzerine etkisi bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi, koroid kalınlığı, optik koherens tomografi, proptosis

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of proptosis on choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy.

Materials and Methods: Twenty-five eyes of 25 Graves' patients with proptosis, 25 eyes of 25 Graves' patients without proptosis, and 25 eyes of 25 healthy individuals were included in this prospective study. The subfoveal choroidal thickness and choroidal thicknesses at 6 points from the fovea at 500 µm intervals were measured by Cirrus HD-OCT. All measurements were compared among the proptosis, non-proptosis, and control groups and the active, inactive, and control groups.

Results: The mean subfoveal choroidal thickness in the proptosis group was 289.7 ± 68.5 µm, 322.5 ± 55.8 µm in the non-proptosis group, and 316.1 ± 63.0 µm in the control group. The mean nasal choroidal thickness was 260.5 ± 63.5 µm in the proptosis group, 293.9 ± 57.9 µm in the non-proptosis group, and 279.5 ± 63.1 µm in the control group. The mean temporal choroidal thickness was 261.8 ± 60.9 µm in the proptosis group, 289.0 ± 51.8 µm in the non-proptosis group, and 287.8 ± 56.2 µm in the control group. Mean choroidal thickness was 264.7 ± 58.5 µm in the proptosis group, 296.2 ± 47.5 µm in the non-proptosis group, and 288.3 ± 55.1 µm in the control group. There were no statistically significant differences among the groups with respect to choroidal thickness measurements ($p > 0.05$).

Conclusion: No significant difference in choroidal thickness was detected between Graves' patients with and without proptosis and the controls. There was no effect of clinical activation on choroidal thickness.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, choroidal thickness, optical coherence tomography, proptosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gamze Yıldırım, Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

Tel.: +90 505 353 28 32 E-posta: gmz_y_06@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3058-6308

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.01.2020

Cite this article as: Yıldırım G, Şahlı E, Alp MN. Evaluation of the Effect of Proptosis on Choroidal Thickness in Graves' Ophthalmopathy. Turk J Ophthalmol 2020;50:221-227

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Graves oftalmopatisi sıklıkla tiroid disfonksiyonu ile gelişen bir oküler hastalıktır. Genellikle Graves hastalarında görülür.¹ Graves hastalığı hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterizedir. Graves hastalığında serbest tiroid hormonu düzeyinde artış ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinde baskılanmanın yanı sıra serumda anti-tiroglobulin antikoru, anti-tiroid peroksidaz ve TSH reseptör antikoru saptanabilir.²

Graves oftalmopatisi kadınlarda 2,5-6 kat daha sık görülürken, erkeklerde şiddetli hastalık daha yaygındır. Hastalık genellikle 30-50 yaş arasında başlar ve 50 yaşından sonra seyri daha da şiddetlenir.³ Graves hastalarının %25-50'sinde en sık görülen tiroid dışı bulgu oftalmopatidir. Çoğu olguda subklinik tutulum izlenirken, Graves oftalmopatisi olan hastaların sadece yaklaşık %3-5'inde şiddetli oftalmopati görülür.³ Hastalığın başlıca klinik belirtileri periorbital ödem, göz kapağı retraksiyonu, proptozis, restriktif miyopati ve optik nöropati olarak özetlenebilir. Proptozis, enflamasyon ve ekstraoküler kasları da kapsayan orbital yumuşak dokuların hacminin artmasından kaynaklanır.⁴

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, tiroid bezi ve orbitadaki ortak antijenlere karşı gelişen otoimmünitenin ana rol oynadığı bilinmektedir. Bu antijenleri tanıyan reaktif T-lenfositleri orbita ve ekstraoküler kaslara infiltre olur. T-lenfositler tarafından salgılanan sitokinler, fibroblastlardan glikozaminoglikanların (GAG) sentezini ve salgılanmasını uyarak orbita içeriğinin genişlemesine neden olur.⁵ Orbital basınç arttıkça venöz dolaşım bozukluğu ve venöz staz meydana gelebilir.⁶

Koroid, dış retina, optik sinir ve avasküler fovea için kanlanmayı sağlayan bir damar ağından oluşur. Koroid dokusunun kalınlığı, çeşitli uyarılara yanıt olarak hızla değişebilir. Koroid dolaşımındaki değişiklikler, otonom sinir sistemi girdileri veya enflamasyon koroid kalınlığında değişikliğe yol açabilir.⁷ Nispeten yeni bir teknik olan, artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografisi (EDI-OKT) ile dalga boyu daha uzun ışık kullanılarak koroid kalınlığı hızlı ve hassas şekilde ölçülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, Graves oftalmopatisi olan hastalarda proptozisin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu ileriye dönük çalışma 2014-2016 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Graves hastalığı tanısı alan ardışık 50 hasta (25 proptotik göz tutulumu olan ve 25 proptozisi olmayan) ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı (17.07.2014, karar no:14 -257). Tüm hasta ve kontrollerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

Miyopik, hipermetropik veya astigmatik refraktif kusuru 3,0 diyoptriden (D) büyük olan; üveit, retina ve koroid hastalığı, optik

sinir patolojisi, şaşılık veya ambliyopi gibi göz hastalığı bulunan; oküler travma veya cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. On sekiz yaşından küçük, hamile veya emziren hastalar da çalışmaya alınmadı. Göz polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyete uyumlu sağlıklı kontroller çalışma için seçildi.

Tüm hasta ve kontrollerden ayrıntılı anamnez alındı. Her olguya en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, primer bakış ve yukarı bakış pozisyonunda temassız tonometre ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, 90,0 D lens kullanılarak biyomikroskop altında pupil dilatasyonu sonrası fundus değerlendirmesi, renkli görme, doğrudan-dolaylı pupil reaksiyonu ve göz hareketlerini içeren tam oftalmik muayene yapıldı. GİB değerleri merkezi kornea kalınlığına göre düzeltilti. GİB ve kornea kalınlığı ölçümleri, pakimetreli tam otomatik temassız tonometre olan Canon TX -20P (Canon Medical Systems Europe B.V., Zoetermeer, Hollanda) ile yapıldı. Aksiyel uzunluk ultrason (Aviso A/B scan) ve ultrason biyomikroskopisi (UBM) (Quantel Medical, Cournon d'Auvergne Cedex, Fransa) ile ölçüldü. Tüm olguların proptozis miktarı tek bir hekim (G.Y.) tarafından Hertel ekzoftalmometre kullanılarak ölçüldü. Graves hastalığı olan tüm hastalarda ekstraoküler kasların tutulumunu değerlendirmek için orbitanın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. BT görüntülemeye ekstraoküler kas büyümesi ve apikal kalabalıklaşma bulguları ekstraoküler kas tutulumu olarak değerlendirildi.

Proptotik gruba sadece Hertel ekzoftalmometre ölçümü 20 mm'den büyük olan, iki göz arasında 2 mm veya daha fazla fark olan ve radyolog tarafından orbital BT'de proptozis bildirilen hastalar dahil edildi. Hertel ekzoftalmometre ile proptotik olarak ölçülen hastalar, orbital BT'de de aynı şekilde proptotik olarak bildirilmiştir. BT ile proptozis ölçümü, aksiyel görüntülerde orta glob seviyesinde arka glob kenarından interzigomatik hatta kadar olan dikey mesafe ölçülerek hesaplandı. Arka sklera kenarından interzigomatik hatta olan mesafe normalde $9,9 \pm 1,7$ mm'dir.⁸

Tüm hastalarda oftalmopatinin evresi ve aktivitesi Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) evreleme ve Klinik Aktivite skoru (KAS) kullanılarak belirlendi.^{9,10} EUGOGO tarafından önerilen şekilde, aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan hastalarda hastalığın derecesi hafif olarak sınıflandırıldı: Minör kapak retraksiyonu (2 mm'den az), hafif yumuşak doku tutulumu, 3 mm'den az ekzoftalmi, geçici diplopi veya diplopi olmaması ve nemiendiriciye yanıt veren kornea etkilenmesidir. Kapak retraksiyonu 2 mm veya daha fazla olan, orta veya şiddetli yumuşak doku tutulumu izlenen, 3 mm veya daha büyük ekzoftalmi görülen veya aralıklı veya sürekli diplopisi olan hastalar ortadan şiddetliye doğru sınıflandırıldı. Optik nöropati ve/veya kornea hasarı olan hastalar görmeyi tehdit eden hastalık grubunda sınıflandırıldı.⁹ Mevcut her bulgu için 1 puan (spontan orbital ağrı, bakışla uyarılan orbital ağrı, göz kapağı ödemi, göz kapağı eritemi, konjonktival hiperemi, kemozis ve karünkül/plika enflamasyonu) verilerek KAS hesaplandı. Aktif hastalık KAS puanının 3 veya daha yüksek olması, inaktif hastalık ise 3'ün altında olması şeklinde tanımlandı.¹⁰

Hastaların kullandığı medikal tedaviler, medikal tedavi almıyor, anti-tiroid ilaç tedavisi alıyor ve anti-tiroid ilaçlar ve β -bloker ilaçlar ile kombinasyon tedavisi alıyor şeklinde kategorize edildi.

Her hastanın bir gözü seçildi ve değerlendirildi. Proptotik gruptaki hastaların Hertel ekzoftalmometri ölçümü daha yüksek olan gözü ve non-proptotik grupta yer alan hastaların EUGOGO sistemine göre daha ileri evredeki gözü çalışmaya dahil edildi. Hastanın her iki gözünden de benzer sonuçlar elde edildiyse, OKT taramasında sinyal gücü daha yüksek olan göz değerlendirilmek üzere seçildi. Kontrol grubundaki olguların OKT taramasında sinyal gücü daha yüksek olan gözü çalışmaya dahil edildi. Her iki gözün sinyal güçleri eşit olduğu durumlarda, göz seçimi rastgele yapıldı.

Hastaların hepsinde OKT görüntüleme Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ile yapıldı. "HD 5 Line Raster" tarama protokolü aralık mesafesi 0,25 mm seçilerek kullanıldı ve fovea üzerinde merkezlendi. Bu tarama modunda her biri 1024 A-taramadan oluşan 5 paralel B-tarama elde edilmektedir. HD çizgi taramaları EDI-OKT modunda yapıldı. Koroid kalınlığı manuel olarak retina pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif hattın dış kenarı ile sklera iç yüzeyi arasındaki dikey mesafe olarak ölçüldü. Foveaya 500 μ m, 1000 μ m ve 1500 μ m temporal ve nazal mesafelerdeki koroid kalınlıkları ve subfoveal koroid kalınlığı eş zamanlı olarak ölçüldü. Sinyal gücü 6 veya daha yüksek olan görüntüler çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde subfoveal ölçüm, 3 temporal ölçümün ortalaması, 3 nazal ölçümün ortalaması ve 7 ölçümün hepsinin ortalaması (ortalama koroid kalınlığı) kullanıldı. İstatistiksel analiz Windows için SPSS 22,0 kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak bildirildi. Kategorik veriler arasındaki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov ve Levene testleri kullanılarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği ve homojenliği test edildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası farklar bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Verilerin analizinde tek değişkenli (univariate) analiz ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirildi.

Koroid kalınlığının belirleyicilerini ortaya koymak için çoklu lineer regresyon analizleri yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Proptotik 25 Graves hastası (5 erkek, 20 kadın), proptotik olmayan 25 Graves hastası (8 erkek, 17 kadın) ve 25 sağlıklı birey (9 erkek, 16 kadın) çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Proptotik grubun yaş ortalaması $42,2 \pm 10,8$ yıl, non-proptotik grubun yaş ortalaması $36,4 \pm 10,4$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $40,2 \pm 10,9$ yıldır. Üç grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama hastalık süresi proptotik grupta 24 ay (1 ila 360 ay arasında), non-proptotik grupta ise 6 ay (1 ile 262 ay arasında) idi. Hipertiroidili hasta sayısı proptotik grupta 12 (%48), non-proptotik grupta ise 13 (%52) idi. Proptotik grupta 4 (%16), non-proptotik grupta 1 (%4) hastada radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi öyküsü mevcuttu. İki hasta grubu arasında hastalık süresi, hipertiroidizm prevalansı veya RAİ tedavisi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Sigara içmeye devam eden hastaların sayısı her 3 grupta da istatistiksel olarak benzer bulundu (veriler sunulmadı). Gruplar arasında medikal tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (veriler sunulmadı). Proptotik ve non-proptotik gruptaki hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Proptotik gruptaki hastaların ortalama aksiyel uzunluğu $23,1 \pm 0,9$ mm, non-proptotik hastaların ortalama aksiyel uzunluğu $23,0 \pm 0,8$ mm ve kontrol grubundaki olguların ortalama aksiyel uzunluğu ise $23,7 \pm 0,9$ mm idi. Non-proptotik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,016$).

Ortalama Hertel ekzoftalmometrik ölçüm sonuçları proptotik grupta $22,6 \pm 1,8$ mm (19-27), non-proptotik grupta $16,0 \pm 2,2$ mm (14-20) ve kontrol grubunda $15,0 \pm 1,2$ mm (14-18) idi ($p<0,001$). Primer bakış pozisyonu ve yukarı bakışta düzeltilmiş GİB ölçümleri 3 grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 2). Primer bakış pozisyonunda düzeltilmiş GİB ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yukarı bakış pozisyonunda proptotik grupta düzeltilmiş GİB değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$).

Tablo 1. Proptotik ve non-proptotik gruplardaki hastaların klinik bulguları

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)
Kapak retraksiyonu	22 (%88)	15 (%60)
Aşağı bakışta üst göz kapağının normalden yüksek kalması (Von Graefe belirtisi)	8 (%32)	5 (%20)
Gözlerinin sabit bakması ve korkmuş görünmesi (Kocher belirtisi)	7 (%28)	1 (%4)
Konjonktiva, plika veya karünlük tutulumu	9 (%36)	5 (%20)
Ekstraoküler kas tutulumu	11 (%44)	7 (%28)
Periorbital ödem	17 (%68)	9 (%36)
Diplopi	4 (%16)	0 (%0)
Optik sinir tutulumu	0 (%0)	0 (%0)
Kornea tutulumu	0 (%0)	0 (%0)

Subfoveal koroid kalınlığı, ortalama nazal koroid kalınlığı, ortalama temporal koroid kalınlığı ve ortalama koroid kalınlığı değerleri Tablo 3'de gösterilmektedir. Gruplar arasında koroid kalınlığı ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Proptotik grupta aktif hastalığı (KAS 3 ve üzeri) olan 9 hasta (%36) vardı. Non-proptotik gruptaki hastaların hiçbirinde klinik açıdan aktif hastalık görülmedi. Hastalık şiddeti sınıflamasına (EUGOGO) göre proptotik grupta 12 hastada (%48) hafif oftalmopati, 10 hastada (%40) orta ila şiddetli tutulum, 3 hastada (%12) ise görmeyi tehdit eden hastalık mevcuttu. Non-proptotik gruptaki hastaların hepsinde hastalık şiddeti hafif olarak sınıflandırıldı.

Hastaları KAS'ye göre klinik olarak aktif (n=9), inaktif (n=41) ve kontrol (n=25) olarak sınıflandırdıktan sonra aktif, inaktif ve kontrol gruplarında demografik verilerin, GİB ölçümlerinin ve aksiyel uzunluk değerlerinin dağılımını değerlendirdik. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve sigara içen kişi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Primer bakış pozisyonu ve yukarı bakışta düzeltilmiş GİB ölçümleri aktif, inaktif ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzerdi. Hastaların ortalama aksiyel uzunlukları aktif grupta $23,5 \pm 0,9$ mm, inaktif grupta $22,9 \pm 0,8$ mm ve kontrol grubunda $23,7 \pm 0,9$ mm bulundu. İnaktif grupta ortalama aksiyel uzunluk anlamlı düzeyde kısaydı ($p=0,003$).

Aktif, inaktif ve kontrol gruplarını subfoveal koroid kalınlığı, ortalama nazal koroid kalınlığı, ortalama temporal koroid kalınlığı ve ortalama koroid kalınlığı değerleri açısından

karşılaştırdık. Koroid kalınlığı ölçümlerinin tamamı aktif grupta, inaktif ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (Tablo 4).

Çoklu lineer regresyon analizine göre hastalık aktivitesi artık koroid kalınlığı ile ilişkili değildi (subfoveal, nazal, temporal ve ortalama koroid kalınlıkları için p değerleri sırasıyla 0,725, 0,712, 0,772 ve 0,737). Yaş ve aksiyel uzunluk koroid kalınlığı için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Hastaları kas tutulumuna göre sınıflandırmadık, ancak subfoveal, nazal, temporal ve ortalama koroid kalınlıkları açısından kontrol grubu ile EUGOGO'ya göre hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,198$; $p=0,325$; $p=0,264$; $p=0,229$).

Tartışma

Graves oftalmopatisi, ekstraoküler kaslarda ve orbital yumuşak dokuda otoimmün kaynaklı enflamasyon ile karakterizedir. GAG, lenfositler ve immün kompleksler ile ekstraoküler kaslar ve orbital yağ dokusunun infiltrasyonunun ödem, yumuşak doku büyümesi, intraorbital hacim artışı ve bunların sonucunda intraorbital basınç artışına neden olduğu gösterilmiştir.¹¹

Artan intraorbital basınç hemodinamiyi etkileyebilir ve venöz dolaşım yetmezliği ile üst oftalmik venöz kan akımında azalmaya neden olabilir.^{6,12,13} Alp ve ark.⁶, oftalmopati görülen hastalarda, oftalmopati görülmeyen Graves hastaları ve sağlıklı kontrollere kıyasla, üst oftalmik vende akım hızının azaldığını ve orbital venöz konjesyonun arttığını göstermişlerdir. Graves

Tablo 2. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunda primer bakış ve yukarı bakış pozisyonlarında ortalama GİB değerleri

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Primer pozisyon GİB (mmHg)				
Ortalama $\pm$ SS	$16,4 \pm 2,7$	$14,5 \pm 3,2$	$15,6 \pm 2,9$	0,075
Min - maks	13-21	8-20	10-22	
Yukarı bakış pozisyonu GİB (mmHg)				
Ortalama $\pm$ SS	$17,8 \pm 2,7$	$14,8 \pm 3,6$	$15,6 \pm 2,9$	0,003
Min - maks	14-23	8-22	10-22	

GİB: Göz içi basıncı, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 3. Proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubunda koroid kalınlıkları

	Proptotik grup (n=25)	Non-proptotik grup (n=25)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Subfoveal koroid kalınlığı (μ m)	$289,7 \pm 68,5$	$322,5 \pm 55,8$	$316,1 \pm 63,0$	0,153
Ortalama nazal koroid kalınlığı (μ m)	$260,5 \pm 63,5$	$293,9 \pm 57,9$	$279,5 \pm 63,1$	0,164
Ortalama temporal koroid kalınlığı (μ m)	$261,8 \pm 60,9$	$289,0 \pm 51,8$	$287,8 \pm 56,2$	0,164
Ortalama koroid kalınlığı (μ m)	$264,7 \pm 58,5$	$296,2 \pm 47,5$	$288,3 \pm 55,1$	0,107

Tablo 4. Klinik olarak aktif ve inaktif hastalar ile kontrol grubunda koroid kalınlıkları

	Aktif grup (n=9)	İnaktif grup (n=41)	Kontrol grubu (n=25)	p değerleri
Subfoveal koroid kalınlığı (μ m)	$249,1 \pm 45,4$	$318,6 \pm 61,0$	$316,1 \pm 63,0$	0,008
Ortalama nazal koroid kalınlığı (μ m)	$225,0 \pm 51,6$	$288,7 \pm 59,2$	$279,5 \pm 63,1$	0,019
Ortalama temporal koroid kalınlığı (μ m)	$226,0 \pm 55,3$	$286,2 \pm 52,8$	$287,8 \pm 56,2$	0,009
Ortalama koroid kalınlığı (μ m)	$228,3 \pm 43,6$	$291,7 \pm 51,1$	$288,3 \pm 55,1$	0,005

oftalmopatisi izlenen hastaların %13'ünde üst oftalmik vende geriye akım olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Nik ve ark.¹⁴ kompresif optik nöropati izlenen Graves oftalmopatisi hastalarında indosiyenin yeşili anjiyografide koroid dolumunda anlamlı gecikme ve koroid damarlarda detay kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada orbita enflamasyonu ve intraorbital basınç artışının, koroid dolum paternlerinde izlenen bozulma için patogeneizde rol oynayan bir mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir.

Tiroid hastalarında koroid kalınlığı çok az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ulaş ve ark.¹⁵ sağlıklı kontrollere kıyasla hipotiroidi hastalarının tüm alt gruplarında (subklinik hipotiroidi hastaları, belirgin hipotiroidi hastaları ve levotiroksin tedavisi alan ötiroid hastalar) koroid kalınlığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Koroid kalınlığındaki artıştan bağ dokuda GAG üretimi ve birikmesinin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir.

Graves oftalmopatisi görülen 31 hastanın 62 gözünün değerlendirildiği bir çalışmada, oftalmopati izlenen hastalarda subfoveal koroid kalınlığının sağlıklı kontrollere göre arttığı bulunmuş ve koroid kalınlığının KAS ile korele olduğu bildirilmiştir. Yazarlar bu hastalarda koroid kalınlığındaki artışın venöz obstrüksiyon ve orbital konjesyona bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁶ Çalışkan ve ark.¹⁷ aktif ve inaktif Graves oftalmopatisi hastalarında subfoveal koroid kalınlığını kontrol hastaları ile karşılaştırmıştır. Aktif hastalığı olan hastalarda ortalama subfoveal koroid kalınlığı inaktif hastalığı olan hastalar ve kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca KAS ile subfoveal koroid kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Aktif oftalmopati hastalarda koroid kalınlığındaki artışın orbita boşluğundaki vasküler kompresyonun neden olduğu orbital venöz drenajdaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. Bruscolini ve ark.¹⁸ Graves oftalmopatisi hastalarında da subfoveal koroid kalınlığının arttığını gözlemlemiş ve koroid kalınlığı ile KAS skoru ve Hertel ekzoftalmometri ile ölçülen proptozis düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Cagiltay ve ark.¹⁹ hipertiroidizmin koroid dolaşımına etkisini dışlamak için ötiroid hastaları çalışmaya dahil etmiş ve hastalık aktivitesini VISA (görme, enflamasyon, şaşılık ve görünüm) skoru ile değerlendirmiştir. Çalışma grubunda ortalama subfoveal ve temporal koroid kalınlıkları daha yüksek bulunmuş ve ortalama koroid kalınlığının VISA skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁹ Bu çalışmalar ile uyumlu olarak Yu ve ark.²⁰ Graves oftalmopatisi izlenen hastalarda koroid kalınlığının anlamlı olarak arttığını bulmuştur. Ancak koroid kalınlığı ile KAS, proptozis derecesi, tiroid fonksiyon testleri veya TSH reseptör antikör düzeyleri arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada subfoveal ve temporal koroid kalınlığı değerleri aktif oftalmopati grubunda stabil gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.²¹ Yazarlar aktif grupta koroid kalınlığında görülen artışın, intraorbital basınç artışına bağlı venöz drenajda bozulma ve enflamasyon nedeniyle geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Hasta sayısının az

olması ve aktivite skorlarının eşit dağılım göstermemesi nedeniyle koroid kalınlığı ile KAS arasında bir korelasyon görülmediğini bildirmişlerdir.²¹

Bu çalışmaların aksine proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Bu sonuçlar kan akımı ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyonun çok belirgin olmadığını göstermektedir. Hastalarda koroid kalınlığının beklediğimiz şekilde kontrol grubundan neden daha kalın olmadığını açıklayabilmemiz gerekir. Koroid içinde yer alan avasküler düz kasların hem sempatik hem parasempatik sistem tarafından kontrol edildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu otonom iletiler kasların kasılmasına, koroid dokusundan sıvının çıkışına ve koroidin incelmeye neden olabilir.^{7,22} Otonom sinir sisteminin koroid kalınlığının düzenlenmesindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte Graves hastalığında artan sempatik aktiviteden koroid de etkilenebilir. Daha önceki çalışmalarda koroid kalınlaşmasının nedeninin enflamasyon olabileceği öne sürülmüştür. Koryokapillaris ve koroidal vasküler tabakaların fibroblast açısından zengin dokular olduğu ayrıca bilinmektedir.²² Enflamasyon, fibrozis ve koroid dokuda incelmeye neden olabilir.

Bu alanda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, koroid kalınlığının aktif hastalığı olan hastalarda, inaktif hastalığı olan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olduğunu saptadık. Çoklu regresyon analizi ile KAS, koroid kalınlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde, KAS bağımsız bir risk faktörü olarak artık anlamlı bulunmadı ($p=0,737$); koroid kalınlığı ile aksiyel uzunluk ($p=0,001$) ve yaş ($p=0,004$) arasında ilişki olduğu saptandı. Bunun nedeni olgularımızın KAS'ye göre gruplandırılmış olmaması olabilir. Çalışma gruplarımız öncelikle proptozis varlığına göre oluşturuldu. Aktif grupta sadece 9 hasta varken, inaktif grupta 41 hasta vardı. Gruplar arasında eşit dağılım olmaması nedeniyle bu sonuç çalışması sonuçlarına dahil edilmeyebilir. Aktif ve inaktif proptozis gruplarına benzer sayıda hastanın dahil edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, sigara kullanımı ve diüurnal ritmin koroid kalınlığı üzerine etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur.^{23,24,25,26,27,28,29} Fujiwara ve ark.³⁰ Japon popülasyonunda subfoveal koroid kalınlığının her 10 yılda bir, 20 μ m azaldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada koroid kalınlığının erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede kalın olduğu gösterilmiştir.³¹ Li ve ark.²⁴, aksiyel uzunlukta her 1 mm artış için subfoveal koroid kalınlığının 58,2 μ m azaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde sadece yaş ve aksiyel uzunluk koroid kalınlığı için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Koroid kalınlığı üzerine diüurnal değişimin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, koroid kalınlığının sabahları en düşük, geceleri ise en yüksek olduğu saptanmıştır.³² Ölçümlerimiz sabah 10:00-15:00 saatleri arasında yapıldı.

Graves oftalmopatisi hastalarında episkleral venöz basıncın artışının, GİB artışının en önemli nedeni olduğu gösterilmiştir.³³

Çalışmamıza glokomatöz hastalar dahil edilmedi ve proptotik ve non-proptotik gruplar arasında ve klinik olarak aktif ve inaktif gruplar arasında düzeltilmiş GİB açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda, proptotik grupta ölçülen yukarı bakışta düzeltilmiş GİB değerleri, non-proptotik grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Proptotik grupta izlenen bu GİB artışı, fibrotik ve gergin ekstraoküler kaslardan kaynaklanan bulbus basıncına bağlı olabilir.

Kullanılan OKT cihazında koroid oto-segmentasyon özelliğinin olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Graves oftalmopatisinde koroid kalınlığı ile ilgili literatürde yapılan iki çalışmada, hastaların her iki gözü çalışmaya dahil edilirken, biz çalışmamızda her hastanın sadece bir gözünü analize dahil ettik. Bu yaklaşım, bir hastadan alınan iki ölçümün istatistiksel sonucu olumsuz etkileyebileceği ihtimaline dayanarak planlanmıştır.

KAS skoru ile koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiş olmamız çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Hastaları, hastalığın aktif veya inaktif olmasına göre iki gruba ayırdık ve gruplarda yer alan hasta sayıları eşit değildi.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Graves oftalmopatisinde koroid kalınlığının proptoiz varlığına göre değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Venöz konjesyon veya proteoglikan birikimi nedeniyle proptotik grupta koroid kalınlığının artmasını beklememize rağmen, proptotik grup, non-proptotik grup ve kontrol grubu arasında koroid kalınlığında anlamlı bir fark bulamadık. Bu sonuç proptoizis spontan dekompresyon etkisi ile ilişkili olabilir. Proptoizis, intraorbital basıncın arttığının bir işareti olmayabilir, çünkü proptoizis intraorbital basınçta azalmaya neden olabilir ve venöz konjesyonun azalmasını ve dolaşımın iyileşmesini sağlayabilir. Graves oftalmopatisi ile koroid kalınlığı arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. Graves hastalarında koroid kalınlığı üzerinde henüz tam olarak bilinmeyen çeşitli mekanizmalar rol oynuyor olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada koroid kalınlığının proptoizis veya klinik aktivasyon skoru ile ilişkili olmadığını saptadık. Sadece yaş ve aksiyel uzunluğun koroid kalınlığı üzerinde etkili olduğu bulundu.

Etik

Etik Kurul Onayı: E-14-257 (Tarih: 17.07.2014)

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurusu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.N.A., **Dizayn:** G.Y., E.Ş., M.N.A., **Veri Toplama veya İşleme:** G.Y., **Analiz veya Yorumlama:** G.Y., **Literatür Arama:** G.Y., E.Ş., M.N.A., **Yazan:** G.Y., E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Bartolena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21:168-199.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168:575-585.
- Gharib S, Moazzezi Z, Bayani MA. Prevalence and severity of ocular involvement in Graves' disease according to sex and age: A clinical study from Babol, Iran. *Caspian J Intern Med.* 2018;9:178-183.
- Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:284-290.
- Şahli E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2017;47:94-105.
- Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves's disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1027-1030.
- Sander BP, Collins MJ, Read SA. The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Exp Eye Res.* 2014;128:181-189.
- Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology.* 1990 ;177:675-682.
- Bartolena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European group on Grave's orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273-285.
- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:9-14.
- Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
- Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, Muñoz-Negrete FJ. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5612-5317.
- Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y. Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38:80-86.
- Nik N, Fong A, Derdzakyan M, Adamopoulou C, et al. Changes in Choroidal Perfusion after Orbital Decompression Surgery for Graves' Ophthalmopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:183-186.
- Ulaş F, Doğan Ü, Dikbaş O, Çelebi S, Keleş A. Investigation of the choroidal thickness in patients with hypothyroidism. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:244-249.
- Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, Karabaş L, Acar AZ, Yüksel N. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye.* 2016;30:917-924.
- Çalışkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2017;42:484-490.
- Bruscolini A, La Cava M, Gharbiya M, Sacchetti M, Restivo L, Nardella C, Marengo M, Lambiase A. Management of Patients with Graves' Disease and Orbital Involvement: Role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Immunol Res.* 2018;2018:1454616.
- Cagiltay E, Akay E, Demir O, Aydın E, Akmaz B, Pamuk B. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: Is it an early sign of venous congestion? *J Ophthalmol.* 2018;2018:5891531.
- Yu N, Zhang Y, Kang L, Gao Y, Zhang J, Wu Y. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' Ophthalmopathy using Spectral-domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3529395.
- Gul A, Basural E, Ozurk HE. Comparison of choroidal thickness in patients with active and stable thyroid eye disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82:124-128.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144-168.
- Margolis R, Spaide RE. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811-815.

24. Li XQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8438-8441.
25. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, Yu S, Tang S. Choroidal Thickness in Healthy Chinese Subjects. *Invest Vis Sci.* 2011;52:9555-9560.
26. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and Choroidal Biometry in Highly Myopic Eyes with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3876-3880.
27. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120:175-180.
28. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SVR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:261-266.
29. Toyokawa N, Kimura H, Fukumoto A, Kuroda S. Difference in morning and evening choroidal thickness in Japanese subjects with no chorioretinal disease. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging.* 2012;43:109-114.
30. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga E. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:230-235.
31. Zeng J, Liu R, Zhang XY, Li JQ, Chen X, Pan JY, Tang SB, Ding XY. Relationship between gender and posterior pole choroidal thickness in normal eyes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2012;48:1093-1096.
32. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal Variations in Axial Length, Choroidal Thickness, Intraocular Pressure, and Ocular Biometrics. *Invest Vis Sci.* 2011;52:5121-5129.
33. Jorgensen JS, Guthoff R. The role of episcleral venous pressure in the development of secondary glaucomas. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1988;193:471-475.