

# Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Uygulanan Antitiroid Tedavinin Oküler Yüzey Üzerine Etkisi

## The Effect of Antithyroid Treatment on Ocular Surface in Thyroid Dysfunction Patients

İrem AKÖZ ÖZTÜRK<sup>a</sup>,  
Dicle HAZİROLAN<sup>b</sup>,  
Emine DOĞAN<sup>c</sup>,  
Dilek DELLAL<sup>d</sup>,  
Uğur Emrah ALTIPARMAK<sup>e</sup>,  
Hüseyin ÜSTÜN<sup>f</sup>,  
Nurten ÜNLÜ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Eskişehir Devlet Hastanesi,  
Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Patoloji Kliniği,  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Sakarya, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Kliniği,  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>e</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Acıbadem Ankara Hastanesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 26.05.2018  
Received in revised form: 03.11.2018  
Accepted: 05.11.2018  
Available online: 27.05.2019

Correspondence:  
Emine DOĞAN  
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Kliniği, Sakarya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dremined@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Tiroid fonksiyon bozukluğu nedeni ile uygulanan antitiroid tedavinin oküler yüzey ve kuru göz üzerine etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Tiroid fonksiyon bozukluğu mevcut olup, oftalmopatisi olmayan 25 hastanın 50 gözü çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 12'si yeni tanı almış ve henüz sistemik medikal tedaviye başlanmamış (Grup 1), 13'ü ise daha önce (en az 4 ay) tanı almış ve tedavi başlanmış hastalardı (Grup 2). Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), anestezişiz Schirmer testi ve impresyon sitolojisi uygulandı. **Bulgular:** Grup 1'de yer alan sekizi kadın, dördü erkek 12 olgunun yaş ortalaması 38,2±5,4 yıl iken; Grup 2'de yer alan yedisi kadın, altısı erkek 13 hastanın yaş ortalaması 44,8±10,0 yıl idi. Grup 1'de ortalama Schirmer değeri 11,25±10,73 mm iken, Grup 2'de 10,80±6,42 mm idi. GKZ Grup 1'de ortalama 9,37±5,02 sn, Grup 2'de ise 8,73±4,06 sn olarak saptandı. Nelson kriterlerine göre yapılan impresyon skorlamasında, Grup 1'de 17 (%70,8) gözde, Grup 2'de 17 (%65,3) gözde Evre 1 ve 2 skuamöz metaplazi bulundu. Her iki grup arasında GKZ, Schirmer testi ve impresyon skorlaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. **Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda, tiroid fonksiyon bozukluğu olup; antitiroid tedavi alan ve almayan hasta gruplarının her ikisinde de oküler yüzey bozukluğu saptanmıştır. Bu nedenle, tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastalara antitiroid tedaviden bağımsız olarak kuru göz tedavisinin başlanması faydalı olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid; impresyon sitolojisi; kuru göz; oküler yüzey; antitiroid tedavi

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the effect of antithyroid treatment on ocular surface and dry eye in thyroid dysfunction patients. **Material and Methods:** Fifty eyes of twenty five patients with thyroid dysfunction without ophthalmopathy were included in this study. Twelve of the patients were newly diagnosed and previously untreated (Group 1). Thirteen of the patients (Group 2) were treated with antithyroid treatment at least 4 months. Ophthalmologic examination, Schirmer tear test without anesthesia, tear break-up time and conjunctival impression cytology were performed in all patients. **Results:** Mean age of 12 (8 female, 4 male) patients was 38.2±5.4 years in Group 1 and 13 (7 female, 6 male) patients was 44.8±10.0 years in Group 2. The mean Schirmer tear test score was 11.25±10.73 mm and 10.80±6.42 mm in Group 1 and Group 2 respectively. The mean tear brake up time was 9.37±5.02 sec in Group 1 and 8.73±4.06 sec in Group 2. Impression cytology which is made according to Nelson Criteria showed Grade 1 and 2 squamous metaplasia 17 (70.8%) patients in Group 1 and 17 (65.3%) patients in Group 2. There were no statistically differences in the Schirmer tear test score, tear brake up time and impression cytology between the groups. **Conclusions:** In our study ocular surface inflammation was detected in both patients group with and without antithyroid treatment. Therefore, regardless of antithyroid treatment, dry eye treatment may be useful in all patients with thyroid disfunctions.

**Keywords:** Thyroid; impression cytology; dry eye; ocular surface; antithyroid treatment

**T**iroid disfonksiyonuna bağlı göz tutulumu tiroid oftalmopati (TO), distiroid orbitopati gibi farklı terimlerle tanımlanmaktadır; erişkinlerde görülen orbital inflamatuvar hastalığın en sık sebebidir.<sup>1</sup> TO or-

bital ve periorbital dokuların inflamasyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalık olup; sıklıkla Graves hastalığı ve hipertiroidi, nadiren de ötiroidi veya hipotiroidi eşlik etmektedir.<sup>2</sup> Hastaların %90'ında hipertiroidizm mevcuttur, %1-5'inde ise hipotiroidizm tiroid disfonksiyonunun tek bulgusu olabilmektedir.<sup>3</sup>

Tiroide bağlı göz tutulumu genellikle yanma, batma, ışığa karşı hassasiyet, yabancı cisim hissi gibi hafif ve orta derecede oküler yüzey şikâyetleri ile seyretmekte, ancak hastaların %3-5'inde belirgin propitozis ve optik sinir tutulumu gibi ciddi bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir.<sup>4</sup>

TO klinik bulguları gözlenmeksizin tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kuru göz saptanan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>5-7</sup> Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların 1/3'ünden fazlasında kuru göz bulguları görülmektedir.<sup>5</sup> Kuru göz oluşumuna neden olan faktörler arasında en önemlisi lakrimal bez ve oküler yüzeyde gelişen inflamasyondur.<sup>8</sup> Yapılan in vivo konfokal bir çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğunda korneada saptanan artmış stromal hücre dansitesi gibi inflamatuvar değişikliklerin tiroid hastalığına bağlı otoimmün orbitopatiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Oküler yüzeyde gelişen inflamasyon ve buna ikincil gelişen konjonktiva hasarı impresyon sitolojisi ile de gösterilebilmektedir. Xu ve ark., aktif ve inaktif TO olan hastaların impresyon sitolojisini değerlendirdikleri yayınlarında; aktif TO olan grupta skuamöz metaplazi gibi değişikliklerin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.<sup>10</sup>

Tiroid disfonksiyonunun oküler yüzey inflamasyonu ve oftalmopati gelişimi ve şiddeti üzerine etkisi açık olmamakla birlikte, kontrolsüz tiroid fonksiyonu ile birlikte inflamasyon ve oftalmopati daha şiddetli seyretmektedir.<sup>11</sup> Tiroid disfonksiyonu tedavisinin inflamasyon ve oftalmopati üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Oftalmopati seyrinin antitiroid tedaviden bağımsız olduğunu ve herhangi bir tedavi tipi ile oftalmopatinin durumu arasında çok sınırlı bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.<sup>11-13</sup> Oftalmopatisi bulunmayan hastalarda sistemik tedavinin oküler inflamasyon üzerine etkisini araştıran yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğu nedeni ile kliniğimize yönlendirilen ve oftalmopatisi olmayan hastalarda, antitiroid tedavinin oküler yüzey inflamasyonu ve kuru göz üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, SB. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğince tiroid fonksiyon bozukluğu nedeni ile izlem altında olan ve oftalmopati taraması için kliniğimize yönlendirilen 25 hastanın 50 gözü dâhil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda yer alan etik prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır (Etik kurul tarih: 14.04.2010, sayı: 0367). Aktif orbitopati bulgusu olan, ekstraoküler kas tutulumu olan, kapakların kapanamamasına bağlı olarak açıkta kalma keratopatisi olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Ayrıca, kuru göze neden olabilecek kronik blefarit gibi oftalmik ve diyabet, romatolojik hastalıklar gibi sistemik problemleri olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Tüm hastalar detaylı tıbbi öykü ile değerlendirilmiştir. Hastalara tam oftalmolojik muayene, anestezişiz Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve oküler yüzey impresyon sitolojisi yapılmıştır.

Schirmer testi için 5x35 mm'lik standart Schirmer kâğıdı anestezi uygulamadan alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornixe yerleştirilmiştir. Topikal anestetik damla damlatılmadan yapılan bu test, bazal ve refleks olmak üzere toplam gözyaşı sekresyonunu ölçmektedir. Beşinci dk sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan miktar mm'lik skala ile ölçülerek sonuç belirlenmiştir.<sup>14</sup>

GKZ ölçümü yapılırken fluoresein içeren kâğıt üzerine bir damla prezervansız suni gözyaşı damlatılarak ısıtılmış ve alt palpebral konjonktivaya değdirilerek gözyaşının bu boyalarla boyanması sağlanmıştır. Hastadan üç kere göz kırpması ve daha sonra göz kırpmadan düz bakması istenmiş, ardından biyomikroskopta kobalt mavisi ışığı ile bakılarak kornea önündeki gözyaşı tabakası incelenmiştir. Gözyaşı tabakasındaki ilk kırılma zamanı

not edilmiştir. Test birkaç kere tekrarlanarak ortalama süre kaydedilmiştir.<sup>14</sup>

İmpresyon sitolojisi örnekler her iki göze topikal anestetik (proparakain HCL 0,5%) damlatılarak anestezi sağlandıktan sonra alınmıştır. Eni 4 mm, kısa ucu 5 mm, uzun ucu 7 mm uzunluğunda olacak şekilde üçgen şeklinde hazırlanmış 0,022 ile 0,025 mikrometre por büyüklüğüne sahip selüloz asetat filtre kâğıdı temporal interpalpebral konjonktivaya limbustan 3 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiş ve 5 sn bastırılarak bekletilmiştir. Konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra fiksasyon solüsyonu içine konmuştur. Örneklerde goblet hücrelerinin sayısı, epitelde keratinizasyon ve nükleus sitoplazma oranı, goblet hücrelerinin morfolojisi, patoloji kliniği tarafından Nelson kriterlerine göre incelenmiştir (Tablo 1).<sup>15</sup>

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15,0 programı (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki fark Bağımsız t-testi ve kategorik değişkenler arasındaki fark Pearson ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Analizlerde p değeri 0,05'ten küçük olduğunda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların 12'si yeni tanı alan ve daha önce tiroid fonksiyon bozukluğu için herhangi bir medikal tedavi almamış olanlar iken (Grup 1), 13'ü ise en az 4 aydır tedavi alan hastalar idi (Grup 2). Hastalara ya-

pılan tam oftalmolojik muayene sonucunda her iki grupta da TO saptanmadı.

Hastalardan 20'sinde hipertiroidi, beşinde ise hipotiroidiye sekonder tiroid fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Hipertiroidi olanların 15'inde multinodüler guatr, beşinde Graves mevcut iken, hipotiroidi olan beş hastada ise Hashimoto tiroiditi saptandı. Hipertiroidisi bulunan hasta sayısı Grup 1'de yedi iken, Grup 2'de 13 idi.

Grup 1'de yer alan sekizi kadın, dördü erkek 12 hastanın yaş ortalaması 38,2±5,4 (29-45) yıl iken; Grup 2'de yer alan yedisi kadın, altısı erkek 13 olgunun yaş ortalaması 44,8±10,0 (32-50) yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,382; p= 0,148) (Tablo 2).

Grup 1'de ortalama Schirmer değeri 11,25±10,73 mm bulunur iken, Grup 2'de 10,80±6,42 mm olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (p=0,095) (Tablo 2).

GKZ Grup 1'de ortalama 9,37±5,02 sn, Grup 2'de ise 8,73±4,06 sn olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,086) (Tablo 2).

Nelson kriterlerine göre yapılan impresyon sitolojisi skorlaması sonuçlarında; Grup 1'de 7 göz Evre 0, 10 göz Evre 1, 7 göz Evre 2'de yer alırken; Grup 2'de 9 göz Evre 0, 11 göz Evre 1, 6 göz Evre 2 olarak belirlendi (Resim 1). İmpresyon sitolojisinde Grup 1'de 17 (%70,8) gözde, Grup 2'de 17 (%65,3) gözde Evre 1 ve 2 skuamöz metaplazi saptanırken; impresyon sitolojisi sonuçlarına göre gruplar ara-

**TABLO 1:** Nelson evreleme sistemi.

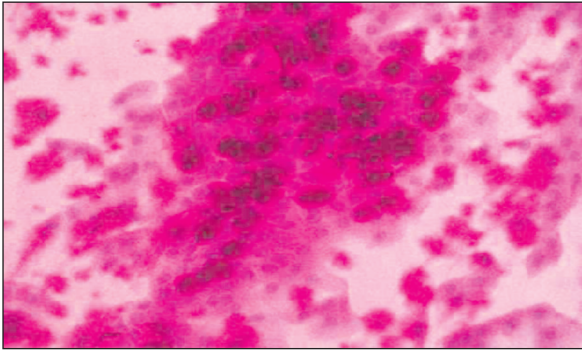
Evre 0	Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran 1/2'dir Goblet hücreleri yoğun, dolgun ve oval karakterde olup, PAS pozitif sitoplazmalıdır
Evre 1	Epitel hücreleri hafif büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus sitoplazma oranı 1/3'tür Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen dolgun ve oval karakterde olup, PAS pozitif sitoplazmalıdır
Evre 2	Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır Nükleus sitoplazma oranı 1/4-1/5'tir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış ve küçüktür. Hücre sınırları belirsizleşmiştir Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır
Evre 3	Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir Nükleus sitoplazma oranı 1/6'dan fazladır. Goblet hücreleri bütünüyle yok olmuştur

PAS: Periyodik asit ve Schiff reaksiyonu.

**TABLO 2:** Hastaların genel özellikleri ve kuru göz parametreleri açısından karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	P*
Hasta sayısı (n)	12	13	0,092
Cinsiyet (e/k)	4/8	6/7	0,148
Ortalama yaş	38,2±5,4	44,8±10,0	0,382
Schirmer (mm)	11,25±10,73	10,80±6,42	0,095
GKZ (sn)	9,37±5,02	8,73±4,06	0,086

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; \*: Pearson ki-kare testi.

**RESİM 1:** Evre 1 impresyon sitolojisi resmi.**TABLO 3:** Hastaların impresyon sitolojisinin Nelson kriterlerine göre değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n)	Grup 2 (n)	P*
Evre 0	7	9	0,096
Evre 1	10	11	0,084
Evre 2	7	6	0,078
Evre 3	0	0	0,0

sında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,096; p=0,084; p=0,078) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Pek çok otoimmün hastalıkta kuru göz semptomları görüldüğü gibi TO'da da yanma, batma, sulanma gibi kuru göz semptomlarına sıkça rastlanmaktadır. TO klinik bulguları gözlenmeksinin tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kuru göz saptandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>6,7,16</sup> Coulter ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların %97'sinde kuru göz semptomları olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Gupta ve ark., kuru göz nedeni ile izlem altında olan 539

hastanın 21'inde gizli tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmış olup, bu durumun kuru göz ayırıcı tanısında mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca, bu hastalarda ekstraoküler kas üzerindeki konjonktiva ve episklerada hiperemi ve inflamasyonun ön planda olduğunu bildirmişlerdir. Bu inflamasyonun hastalığın klasik göz bulguları olmadan önce ortaya çıktığını ve bu durumun kuru göz bulgularına neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kuru göz gelişiminin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Lakrimal bez ve oküler yüzeyde gelişen inflamasyonun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>6</sup> Bu inflamatuvar yanıt TO henüz gelişmeden önce kuru göz semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu hastalarda lakrimal bez inflamasyonuna bağlı azalmış gözyaşı üretiminin ve dolaylı olarak gözyaşı film tabakasındaki anormal protein profilinin kuru göz gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>18-20</sup>

Kuru göz ve diğer oküler yüzey hastalıklarında gözlenen skuamöz metaplazinin erken tanısı ve derecesi en iyi impresyon sitolojisi ile değerlendirilebilmektedir. Kuru göz hastalarında impresyon sitolojisi ile goblet hücrelerinde belirgin şekilde azalma olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir.<sup>15,21</sup> Nelson skorlamasına göre yapılan incelemelerde, kuru göz hastalarında nükleus-sitoplazma oranının arttığı, keratinizasyon gözlendiği ve goblet hücre yoğunluğunun azaldığı değişik patoloji çalışmaları ile gösterilmiştir.<sup>10,21,22</sup> Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarda TO gelişmeden önce erken evrelerde oküler yüzey inflamasyonunu impresyon sitolojisi ile gösterebilmek mümkündür. Xu ve ark.nın yaptığı bir yayında, aktif ve inaktif TO olan hastalar Schirmer, GKZ, impresyon sitolojisi değerlendirilmiş ve aktif TO olan hasta grubunda daha düşük Schirmer, GKZ değerleri saptanmıştır.<sup>10</sup> Ayrıca, Evre 2-3 metaplazik değişikliklerin aktif TO olan hastalarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Gürdal ve ark.nın, Graves hastalığı mevcut olanları değerlendirdikleri başka bir çalışmada; hastalarda Schirmer, GKZ, oküler yüzey indeksi, impresyon sitolojisi değerlendirilmiş ve Graves hastalığı olanlarda belirgin olarak oküler yüzey hasarının arttığı



gösterilmiştir.<sup>21</sup> İmpresyon sitolojisinde hastaların %75,7'sinde Evre 2-3 skuamöz metaplazi saptamışlardır. Bu hastaları TO mevcudiyetine göre gruplandırdıklarında TO olan ve olmayan bu iki grup arasında hiçbir bulguda anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızda, TO olmaksızın antitiroid tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında her iki grup Schirmer, GKZ ve impresyon sitolojisi bulguları açısından benzer bulunmuştur.

TO'da tiroid disfonksiyonu tedavisinin oküler yüzey inflamasyonu ve oftalmopati üzerine etkisini inceleyen yayınlar değerlendirildiğinde; antitiroid tedavinin tiroid fonksiyonlarını düzeltse de TO üzerine fazla bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> Ancak, literatürde oftalmopatisi bulunmayan hastalarda sistemik tedavinin oküler inflamasyon üzerine etkisini araştıran yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, sistemik antitiroid tedavinin oküler yüzey inflamasyonu ve kuru göz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak, hasta sayısının kısıtlı olması ve normal bireylerden oluşan bir kontrol grubunun olmaması çalışmamızın eksik yönüdür. Daha fazla hasta sayı-

sına ihtiyaç duymakla birlikte, bu çalışmamızın sonuçlarına göre, tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda antitiroid tedavisinden bağımsız olarak kuru göze yönelik tedavi başlanmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Dicle Hazırolan, Uğur Emrah Altıparmak; **Tasarım:** Dicle Hazırolan, Uğur Emrah Altıparmak; **Denetleme/Danışmanlık:** Dicle Hazırolan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İrem Aköz Öztürk, Dilek Dellal; **Analiz ve/veya Yorum:** İrem Aköz Öztürk, Dilek Dellal, Uğur Emrah Altıparmak; **Kaynak Taraması:** İrem Aköz Öztürk, Emine Doğan.

## KAYNAKLAR

- Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol. 2006;142(1):147-53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Gatton DD. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy. Pediatr Endocrinol Rev. 2010;7 Suppl 2:178-81.
- Hiramatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014;53(5):353-60. [Crossref] [PubMed]
- Çelik T, Köşker M. [Update on diagnosis and treatment of thyroid ophthalmopathy: review]. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2014;23(2):111-20.
- Coll J, Anglada J, Tomas S, Reth P, Goday A, Millan M, et al. High prevalence of subclinical Sjögren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. J Rheumatol. 1997;24(9):1719-24.
- Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. Am J Ophthalmol. 2009;147(5):919-23. [Crossref] [PubMed]
- Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, Vaisman M, Amaral Filho OM. [Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy]. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(5):615-8. [Crossref] [PubMed]
- Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. Acta Ophthalmol (Copenh). 1983;61(1):108-16. [Crossref]
- Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Currò N, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(9):4574-8. [Crossref] [PubMed]
- Xu N, Huang D, Yang H, Lai Z, Luo Q. Ocular surface characteristics and impression cytology in patients with active versus inactive thyroid eye disease. Eye Sci. 2012;27(2):64-8.
- Hegedüs L, Bonnema SJ, Smith TJ, Brix TH. Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):313-24. [Crossref] [PubMed]
- Alagöl F. [Treatment of thyrotoxicosis in Graves disease with ophthalmopathy]. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2008;1(3):62-5.
- Azzam I, Tordjman K. Clinical update: treatment of hyperthyroidism in Graves' ophthalmopathy. Pediatr Endocrinol Rev. 2010;7 Suppl 2:193-7.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. Cornea. 2000;19(5):644-9. [Crossref] [PubMed]

15. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101(12):1869-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Toygar O, Yaycıoğlu RA, Sızmaz S. [Tear film analysis in Graves disease]. *T Oft Gaz.* 2007;37(3):211-5.
17. Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P. Psychological implications of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):127-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, Bonini S. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(4):348-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Khalil HA, de Keizer RJ, Kijlstra A. Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(2):186-90. [[Crossref](#)]
20. Khalil HA, De Keizer RJ, Bodelier VM, Kijlstra A. Secretory IgA and lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol.* 1989;72(3-4):329-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Gürdal C, Saraç O, Genç I, Kırımloğlu M, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):8-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Özkan SB, Söylev MF, Vahapoğlu H, Can D, Arslan KA, Duman S, et al. [The evaluation of conjunctival morphology]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 1996;5(1):23-7.
23. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27(3):288-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):592-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]