

Hipotiroidizm Tanılı Hastalarda Levotiroksin Tedavisinin Oküler Vasküler Sistem Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

EVALUATION OF THE EFFECT OF LEVOTHYROXINE TREATMENT ON OCULAR VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

Çağatay Emir ÖNDER¹, Ali Mert KOÇER², Mesut ÖZDEMİR³, Şerife Mehlika KUŞKONMAZ⁴, Merve Temmuz AYDOĞAN³, Sevde Nur FIRAT⁴, Pınar KÖŞEKAHYA⁵

¹ Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye

² Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

³ Etilik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye

⁵ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, AnkaraTürkiye

ÖZ

Amaç: Sistemik vasküler değişikliklerin görülebildiği hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması ile karakterize endokrin sistem hastalığıdır. Bu çalışmada primer hipotiroidisi olan hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerinde retina ve koroid vasküler değişikliklerinin kantitatif olarak optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ile incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Aşıkır veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan 20 hastanın 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalar hipotiroid ve levotiroksin tedavisi sonrası ötiroid dönemde OKTA ile değerlendirildi. OKTA cihazı ile foveal avasküler zon (FAZ) ve koryokapillaris akım (KA) değerleri ile yüzeysel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP) ve radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) vasküler dansite verileri elde edildi.

Bulgular: YKP, DKP ve RPKP vasküler dansite değerlerinde hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$). 1,2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak yapılan KA ölçümlerinde ise ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel anlamlı artış görüldü (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,035$; $p=0,021$). 1 ve 2 mm KA değerleri ötiroid dönemdeki sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0,596$; $p<0,001$ ve $r=0,402$; $p=0,012$); 1 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,380$; $p=0,016$ ve $r=-0,351$; $p=0,031$).

Sonuç: Bu çalışmada ötiroid dönemde hipotiroid dönemle karşılaştırıldığında artmış KA hızı saptanmıştır. Bu değişikliklerin hipotiroidide görülebilen sistemik vasküler değişiklikler ile ilişkili olabileceği ve hipotiroidi tanılı hastalarda olası vasküler etkilerin saptanmasında OKTA ile oküler akımın değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm, Koroid pleksus, Optik koherens tomografi, Retina damarları.

Çağatay Emir ÖNDER

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Türkiye
E-posta: drcagatayonder@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0293-2309>

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism, in which systemic vascular changes can be seen, is an endocrine system disease characterized by insufficient secretion of thyroid hormones. In this study, it was aimed to quantitatively investigate retinal and choroidal vascular changes in patients with primary hypothyroidism during the hypothyroid and euthyroid periods by optical coherence tomography (OCTA).

Materials and Methods: Forty eyes of 20 patients with overt or subclinical hypothyroidism requiring treatment were included in the study. The patients were evaluated with OCTA in the euthyroid period after hypothyroid and levothyroxine treatment. Foveal avascular zone (FAZ) and choriocapillaris flow (CF) values, superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP) and radial peripapillary capillary plexus (RPCP) vascular density data were obtained with the OCTA device.

Results: There was no statistically significant difference between hypothyroid and euthyroid periods in the vascular density values of SCP, DCP and RPCP ($p>0,05$ for all). On the other hand, statistically significant increases were observed in the euthyroid period compared to the hypothyroid period in CF measurements made using 1,2 and 3 mm scanning patterns ($p=0.037$; $p=0.035$; $p=0.021$ respectively). While 1 and 2 mm CF values were positively correlated with fT_4 levels in the euthyroid period ($r=0.596$; $p<0.001$ and $r=0.402$; $p=0.012$); A negative correlation was found between 1 mm CF measurements and patient age and TSH levels in the euthyroid period ($r=-0.380$; $p=0.016$ and $r=-0.351$; $p=0.031$).

Conclusion: In this study, increased CF rate was found in the euthyroid period compared to the hypothyroid period. It is thought that these changes may be related to the systemic vascular changes that can be seen in hypothyroidism, and the evaluation of ocular flow with OCTA is important in detecting possible vascular effects in patients with hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism, Choroid plexus, Optical coherence tomography, Retinal vessels.

İnsan vücudunda birçok sistemin normal fonksiyonu ve metabolizmanın düzenlenmesinde görev alan tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasıyla karakterize olan hipotiroidi dünya çapında yaygın görülen bir hastalıktır. Çoğunluğunu primer hipotiroidizmin oluşturduğu bu klinik tablonun başlıca nedenleri otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) ile iyot eksikliğidir ve tedavisinde levotiroksin (LT4) replasmanı uygulanmaktadır (1). Hipotiroidizm hastalık derecesine göre aşikar veya subklinik olarak görülebilir ve bu iki durum için hastalık prevalansları sırasıyla %0,37 ve %3,8 olarak bildirilmiştir (2). Soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, yorgunluk, kilo alımı, saç dökülmesi, kuru cilt ve geri dönüşümlü bilişsel bozukluk gibi klinik belirtiler hipotiroidizmde görülebilmektedir (3). Kardiyak debi ve

kalp hızında azalma ile sistemik vasküler dirençte artma hipotiroidizmin vasküler sistem üzerine etkileri arasındadır (4). Ayrıca, hipotiroidi tanılı hastalarda ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir (5).

Retina insan vücudunda vasküler sistemin non-invaziv olarak görüntülenebildiği ve diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların vasküler etkilerinin saptanabildiği tek dokudur. Eritrosit hareketi kontrastını tespit ederek aynı noktadan yaptığı ölçümler ile kan akım hızını ölçebilen optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina ve koroid vasküler yapısının ve perfüzyonunun ayrıntılı olarak görüntülenmesini sağlayan non-invaziv yeni bir tekniktir (6-8). Bu özelliğinden dolayı sistemik hastalıkların vasküler yapılar üzerine etkisinin saptanmasında ve takibinde önemli bir görüntüleme

cihazıdır (7). Literatürde endokrinolojik hastalıklarda retina ve koroidin OKTA ile görüntülenmesine dayanan çalışmalar daha çok Graves hastalığında (9,10) yapılmış olmakla birlikte hipotiroidi hastalarında oküler perfüzyonun değerlendirilmesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (11).

Bu çalışmada ise ortada olan veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidi hastalarında oküler vasküler sistem hipotiroid ve ötiroid dönemde OKTA ile incelenerek LT4 replasman tedavisinin vasküler sistem üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma Ulucanlar Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020 ile 2022 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için etik kurulundan onay alındı (Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu, 93471371-514.10, 10/12/2020) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyuldu. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği polikliniğine başvuran aşikar veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alındı. Aşikar hipotiroidizm TSH düzeylerinin referans aralığının üst sınırından fazla olması ($> 4,5$ mIU/L) ve sT4 düzeyinin ise referans aralığının alt sınırının altında olması ile tanımlanırken; tedavi gerektiren subklinik hipotiroidizm ise normal sT4 düzeyi varlığında serum TSH düzeyinin 10 mIU/L ve üzeri olması olarak belirlendi (12).

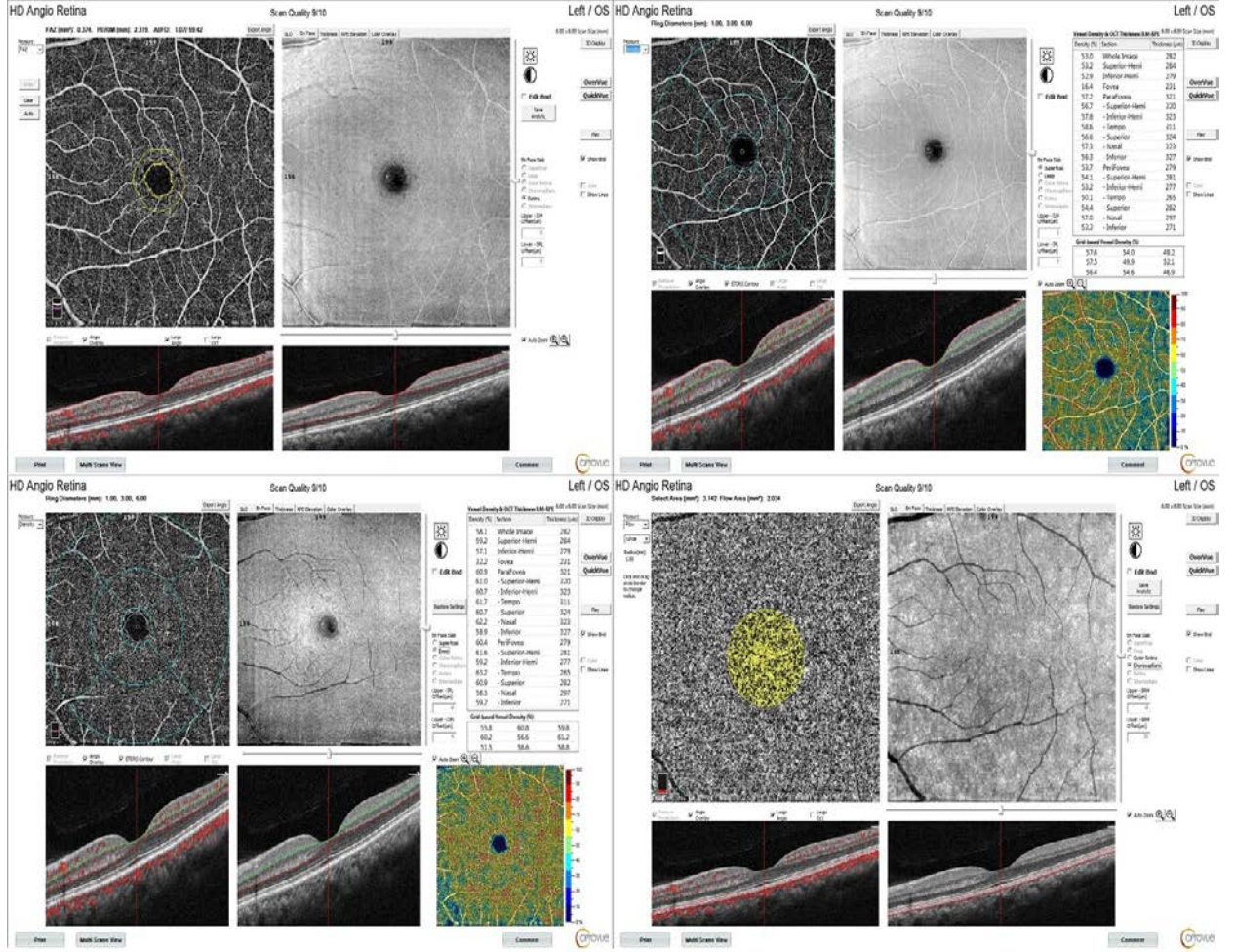
Tüm hastalara OKTA ölçümleri öncesinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) testi, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayenesini içeren detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların ayrıca yaş, cinsiyet, hipotiroid ve ötiroid dönemlerdeki serum TSH ve sT4 düzeyleri ile tanı anından ötiroid döneme kadar geçen süreleri kaydedildi.

Çalışma için dışlama kriterleri; oküler cerrahi öyküsü, herhangi bir oküler hastalık varlığı, 1,50 diyoptriden yüksek sferik veya silindirik kırma kusuru, göz aksiyel uzunluğu > 25 mm ile < 20 mm, göz içi basıncı

> 21 mmHg, EİDGK $< 0,9$, hipotiroidi dışında herhangi bir sistemik hastalık varlığı, malignite öyküsü, sistemik TA $> 140/90$ mmHg, hipotiroidizm semptom süresi < 6 ay, gebelik ile sigara ve alkol kullanımı olarak belirlendi.

Çalışma kriterlerine uygun 20 hastanın 40 gözü hipotiroid dönemde ve LT4 replasman tedavisi sonrası ötiroid dönemde ayrı ayrı OKTA ile incelendi. OKTA ölçümleri hasta istirahati sonrası diüurnal varyasyon etkisini en aza indirmek amacı ile aynı saat aralığında (14:00-15:00) yapıldı. OKTA ölçümleri için XR Avanti AngioVue (Optovue, Fremont, California, USA) (Version 2017.1.0.151) cihazı kullanıldı. Makula 6×6 mm görüntüler alınarak değerlendirildi. OKTA cihazının yazılımı yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) vasküler dansitelerini ölçmek için makula üzerine otomatik olarak fovea merkezli 1, 3 ve 6 mm çapında üç daire yerleştirmektedir (Şekil 1).

Şekil 1



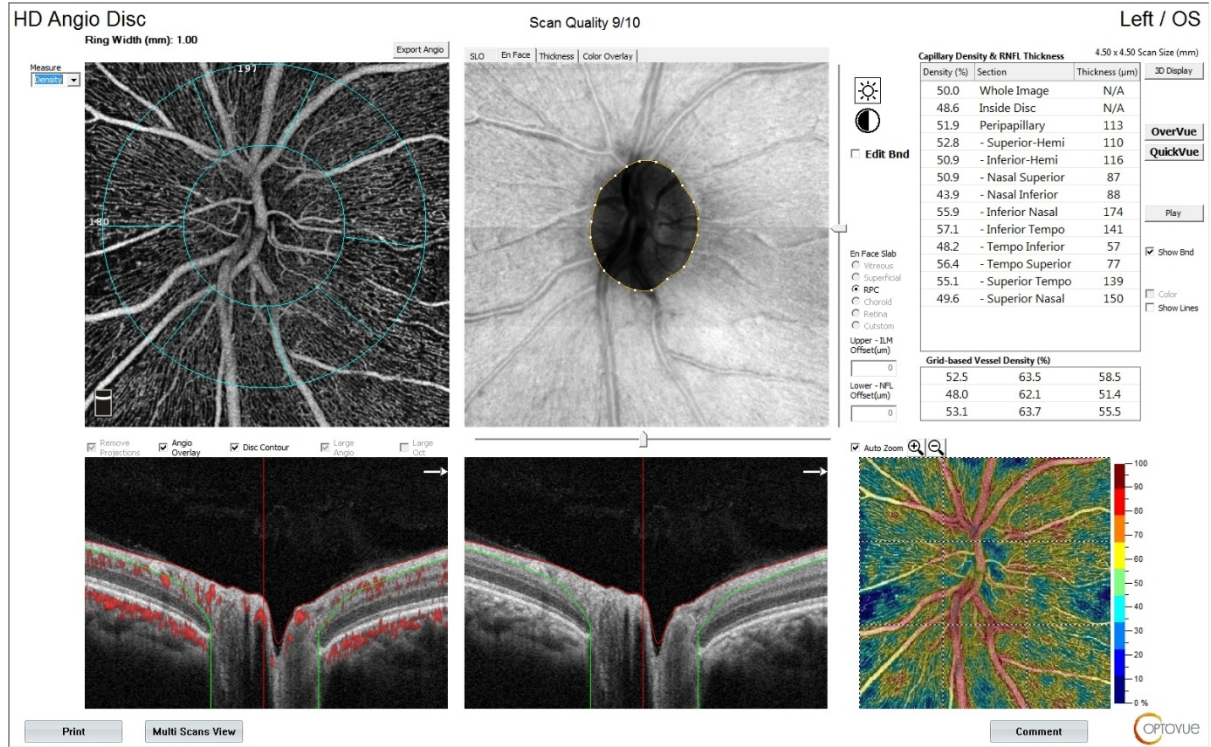
Foveal avasküler zon (sol-üst), yüzeyel kapiller pleksus (sağ-üst), derin kapiller pleksus (sol-alt) ve koryokapillaris (sağ-alt) incelenmesine ait optik koherens tomografi anjiyografi makula analizi görüntüleri.

Foveal bölge 1 mm çapındaki dairesel alan, parafoveal bölge 3 mm çapında orta dairesel alan ve perifoveal bölge ise 6 mm çapındaki dış dairesel alan olarak tanımlanmaktadır. Vasküler dansite retina kapillerlerinin izlendiği alanın yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Vasküler dansite verileri tüm alan, superior-yarı alan, inferior-yarı alan, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere otomatik olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca, makula analizi ile foveal avasküler zon (FAZ) alanı, FAZ asirkularite indeksi (Aİ) ve foveal dansite-300 (FD-300) değerleri elde edildi (Şekil 1). Aİ, FAZ çevresinin FAZ ile eşit alana sahip bir dairenin çevresine oranı olarak; FD-300

değeri ise FAZ'ın 300 µm içerisindeki damarsal yoğunluk yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Koryokapillaris akım (KA) ölçümleri OKTA cihazının akım analiz aracı ile 1, 2 ve 3 mm yarıçaplı daireler yerleştirilerek elde edildi (Şekil 1).

Makula analizi sonrasında, tüm katılımcılara radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) vasküler dansite değerini ölçmek için optik sinir başı tarama modu (4,5 x 4,5 mm alan) kullanılarak optik disk ölçümleri yapıldı (Şekil 2).

Şekil 2



Optik koherens tomografi anjiyografi optik disk analiz modu ile elde edilen radyal peripapiller kapiller pleksus görüntüsü.

Bu cihaz, RPKP vasküler yoğunluğunu hesaplamak için 2 ve 4 mm çaplı iki optik disk merkezli daireyi (iç ve dış) otomatik olarak yerleştirerek tüm görüntü, disk içi ve peripapiller alan vasküler dansite ölçümlerini hesaplamaktadır (Şekil 2). Peripapiller damar yoğunluğu bölgesi otomatik olarak iki eşit yarı alana (üst ve alt) bölünebilmektedir. OKTA görüntü kalitesi 8/10'un altında olan veya artefakt saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

İstatiksel analiz

Hastaların tüm verileri SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 sürümü kullanılarak kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalaması±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Hipotiroid ve ötiroid

dönemde elde edilen ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi kullanılarak saptandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20 hipotiroid hastanın 40 gözü dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Hipotiroid dönem (n=20)	Ötiroid dönem (n=20)	<i>p</i>
TSH (mIU/L)	13,0 (8,8-149,0)	2,0 (0,5-4,2)	<0,001
sT4 (ng/dl)	0,7 (0,2-1,3)	1,3 (1,0-2,0)	<0,001
Yaş (yıl)	33,9±11,2		
Cinsiyet (n)			
Kadın	16 (%80)		
Erkek	4 (%20)		
Ötiroid döneme kadar geçen süre (ay)	7,4±2,5		

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, **sT4:** serbest tiroksin, **SS:** Standart sapma.

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SS olarak, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler n (yüzde) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı değerler tabloda koyu renkle gösterilmiştir.

Aşıkır veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastaların ilk OKTA ölçümleri yapıldıktan sonra başlanan LT4 replasman tedavisi sonrasında ötiroid durumun sağlanmasına kadar geçen ortalama süre 7,4±2,5 (3,0-13,0) ay olarak hesaplandı. Başlangıçta hastaların TSH düzeyleri 13,0 (8,8-149,0) mIU/L iken ötiroid dönemde ise 2,0 (0,5-4,2) mU/L idi ($p<0,001$).

sT4 düzeyleri ise başlangıçta 0,7 (0,2-1,3) ng/dl, ötiroid dönemde 1,3 (1,0-2,0) ng/dl saptandı ($p<0,001$).

Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde ölçülen RPKP vasküler dansite ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde ölçülen radyal peripapiller kapiller pleksus dansite ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hipotiroid dönem (n = 40)	Ötiroid dönem (n =40)	<i>p</i>
Tüm görüntü (%)	50,4 (46,9-55,6)	50,9 (45,7-54,7)	0,806
Disk içi (%)	51,9 (43,8-60,4)	51,0 (38,9-59,7)	0,874
Peripapiller alan (%)	53,7 (48,8-58,7)	52,9 (48,8-56,8)	0,801
Superior-yarı alan (%)	53,7 (48,6-60,8)	53,5 (47,1-57,9)	0,615
İnferior-yarı alan (%)	53,0 (48,2-57,8)	52,8 (48,8-57,9)	0,461

Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

RPKP tüm görüntü, disk içi ve peripapiller alan vasküler dansite değerleri için hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,806; p=0,874; p=0,801).

Tablo 3'de hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerde elde edilen FAZ, YKP ve DKP vasküler dansite ile KA ölçümleri verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönemlerinde elde edilen foveal avasküler zon, yüzeyel ve derin kapiller pleksus vasküler dansite ile koryokapillaris akım ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Hipotiroid dönem (n=40)	Ötiroid dönem (n=40)	<i>p</i>
FAZ			
Alanı (mm ²)	0,24 (0,08-0,57)	0,24 (0,07-0,60)	0,276
Asirkülarite indeksi	1,09 (1,05-1,57)	1,09 (1,06-1,29)	0,465
Foveal dansite-300 (%)	55,7 (47,3-62,4)	54,7 (45,7-64,1)	0,649
YKP vasküler dansite (%)			
Tüm alan	50,8 (44,8-70,7)	51,3 (35,9-58,6)	0,546
Superior-yarı alan	50,4 (42,1-70,7)	51,2 (34,0-58,4)	0,789
İnferior-yarı alan	51,3 (45,1-70,6)	51,5 (37,8-58,8)	0,411
Fovea	21,0 (6,4-51,0)	22,1 (4,9-36,1)	0,969
Parafovea	54,7 (42,1-70,9)	55,1 (38,9-59,7)	0,874
Perifovea	51,1 (44,8-70,8)	52,0 (34,5-58,5)	0,298
DKP vasküler dansite (%)			
Tüm alan	52,4 (23,8-59,4)	54,2 (37,5-59,7)	0,267
Superior-yarı alan	52,8 (22,8-59,1)	54,7 (34,8-60,7)	0,165
İnferior-yarı alan	52,7 (25,2-59,7)	54,0 (38,5-60,8)	0,488
Fovea	42,3 (15,4-55,1)	41,5 (19,5-53,4)	0,185
Parafovea	57,2 (21,0-62,2)	57,9 (48,7-63,9)	0,245
Perifovea	54,5 (25,9-61,6)	56,2 (36,0-62,2)	0,216
Koryokapillaris akımı (mm ²)			
1 mm	2,09 (1,88-2,37)	2,17 (1,96-2,32)	0,037
2 mm	8,71 (7,54-9,51)	8,80 (8,06-9,32)	0,035
3 mm	20,01 (16,65-21,47)	20,23 (18,75-21,29)	0,021

FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeyel kapiller pleksus, DKP: Derin kapiller pleksus.

Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı değerler tabloda koyu renkle gösterilmiştir

FAZ parametrelerinde (FAZ alanı, Aİ, FD-300) hipotiroid ve ötiroid dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tüm parametreler için $p>0,05$). Benzer şekilde YKP ve DKP tüm görüntü, fovea, parafovea ve perifovea vasküler dansite değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tüm parametreler için $p>0,05$). 1, 2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak yapılan KA ölçümlerinde ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,035$; $p=0,021$).

Korelasyon analizinde 1 mm KA ölçümleri ile hastaların ötiroid dönemdeki serum sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon ($r=0,596$; $p<0,001$); serum TSH düzeyi ($r=-0,351$; $p=0,031$) ve hasta yaşı ile negatif korelasyon ($r=-0,380$; $p=0,016$) saptandı. 2 mm KA ölçümleri ise sadece hastaların ötiroid dönemdeki sT4 düzeyleri ile istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,402$; $p=0,012$). 3 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki serum TSH ve sT4 düzeyleriyle anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0,299$; $p=0,085$; $p=0,294$). Hastaların ötiroid döneme kadar geçen süreleri ile 1, 2 ve 3 mm KA ölçümleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,877$; $p=0,358$; $p=0,297$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada herhangi bir göz hastalığı olmayan aşikar veya tedavi gerektiren subklinik hipotiroidisi olan hastalarda retinal vasküler sistem ve KA hipotiroid ve ötiroid dönemlerde OKTA ile değerlendirilmiş ve KA'da ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre artış izlenmiştir.

Tiroid hormonları kardiyovasküler sisteminin normal fonksiyonunda önemli bir rol aldığından hipotiroidizm bradikardi ve ateroskleroz gibi çeşitli kardiyak ve vasküler problemlere yol açabilmektedir (4). Hipotiroidide endotelial nitrik oksit seviyesinin düşmesiyle kalp debisinde azalma ve bunun sonucu olarak da sistemik vasküler dirençte artış meydana gelebilir. Beta adrenarjik sistemi düzenleyen tiroid hormonlarının seviyesinde azalma ise bradikardi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, renin karaciğerde triiyodotironin (T3) uyarısı ile sentezlendiği için hipotiroidizm renin seviyelerinde azalmaya yol açarak diyastolik hipertansiyona sebep olabilmektedir. Bunlara ek olarak tiroid hormonlarının

anjiogenez üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir (4- 5). Hipotiroidi gibi sistemik vasküler etkilenme görülebilen hastalıkların oküler vasküler sistem üzerine etkilerini OKTA yöntemiyle gösteren çalışmalar daha önce literatürde bildirilmiştir. Bu çalışmalarda retinal vasküler değişikliklerin görüntülenmesinin bu hastalıkların sistemik vasküler etkilerinin saptanmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (7, 13, 14).

Literatürde hipotiroid hastaların retina perfüzyonunu inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yıldız ve ark. (11) daha önce tedavi almamış aşikar hipotiroidisi olan 24 hastanın 48 gözü ile 28 sağlıklı kontrolün 56 gözünü OKTA ile incelemişlerdir. Bu çalışmada DKP fovea vasküler dansitesi için anlamlı fark bulunmazken; hipotiroidi grubunda tüm görüntü, parafovea ve perifovea vasküler dansite değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. YKP incelendiğinde ise tüm görüntü, fovea ve perifovea vasküler dansiteleri arasında anlamlı fark saptanmazken; parafovea vasküler dansitesi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar sonuçlarını gözün arka segment dolaşımının hipotiroidizmde görülebilen sistemik vasküler değişikliklerin göstergesi olarak yorumlamışlardır. DKP'deki perfüzyon azalmasının hipotiroidide meydana gelen kalp debisindeki azalma sonucu; YKP'deki perfüzyon artışının ise hipoperfüzyona bir cevap olarak iç retinada vazodilatör mekanizmanın indüklenmesi ile meydana geldiğini savunmuşlardır. Ayrıca tedavi sonrası maküler perfüzyon verilerinin bu çalışmada yer almaması çalışmanın önemli bir limitasyonu olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ise aynı hastalarda hipotiroid ve ötiroid dönemde veriler elde edilmiş olup katılımcılardan kaynaklanabilecek yapısal ve sistemik farklılıklar elimine edilmiştir. Çalışmamızda hipotiroid ve ötiroid dönemlerde OKTA ile elde edilen FAZ alanı, Aİ, FD-300 ile YKP ve DKP vasküler dansite ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat, tüm katılımcıların hipotiroidizm semptom süresi altı aydan daha kısa olması ve ötiroid dönem sağlandıktan sonra erken dönemde ölçümlerin yapılması geç dönemde ortaya çıkabilecek makuladaki kronik değişikliklerin saptanamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca, çalışmamızdaki hastaların hipotiroid ve ötiroid

dönemlerindeki makula perfüzyonları arasında fark saptanmaması çalışmamızın hem aşikar hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi hastalarını içermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik vasküler etkileri olan hastalıkların retinal vasküler sistem üzerine etkilerinin hastalık süresi ile ilişkili olması görüşümüzü destekler niteliktedir (15, 16).

Retinal vasküler değişikliklerin aksine koroid kalınlığında ve akımında sistemik vasküler sistem ile ilişkili olarak akut etkiler görülebilmektedir (17). Ayrıca koroid kan akımının ve kalınlığının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18). Çalışmamızda OKTA cihazının 1, 2 ve 3 mm tarama paternleri kullanılarak elde edilen tüm KA ölçümlerinin ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, 1 ve 2 mm KA ölçümleri ile hastaların ötiroid dönemdeki serum sT4 düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanırken; 1 mm KA ölçümleri ile hasta yaşı ve ötiroid dönemdeki serum TSH düzeyleri ile negatif korelasyon görülmüştür. Tedavi sonrası KA değerlerinin artış göstermesinin hipotiroid dönemde kalp debisinde ve kalp hızında azalma ile sistemik vasküler direncin artması sonucu KA azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Hastaların ötiroid dönemdeki KA ölçümlerinin sT4 düzeyleri ile pozitif, TSH düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi de bu düşüncemizi desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki hasta yaşı ile KA arasında görülen ters korelasyon literatür ile uyumludur (19, 20).

Retinal ve koroidal vasküler akımın azalması birçok retinal hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyabet ve hipertansiyonda oküler perfüzyonun azalması ile meydana gelen retinal iskemi sonucu hastaların görme keskinliğinde azalma olabilmektedir. KA'da azalma sonucu gelişen koroid iskemisi yaşa bağlı makula dejenerasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (21). Ayrıca, glokom gelişiminde optik disk vaskülarizasyonu kritik bir öneme sahiptir ve azalmış optik disk kan akımı glokom progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Anemi ve diyabet gibi sistemik hastalıklarda optik disk kan akımının azaldığı saptanmış olup bunun glokom progresyonu için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (7, 22). Çalışmamızda

ise hipotiroid ve ötiroid dönem karşılaştırıldığında YKP, DKP ve RPKP vasküler dansite değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, KA'da ötiroid dönemde artmış değerler elde edilmiştir. Sonuçlarımız hipotiroidizmin akut dönemde retinal kapillerlerde belirgin etkisinin olmayabileceğini fakat KA'nın azalmasının kronik dönemde koroid tabakasından difüzyon ile beslenen dış retinal katmanlarda hasara neden olabileceği ve bazı retinal hastalıklarda serum tiroid hormon düzeylerinin hastalık progresyonunda etkili olabileceği ön görülmektedir (23, 24).

Literatür taraması çalışmamızın hipotiroid hastalarda LT4 replasmanı öncesi ve sonrası retinal ve koroidal vasküler değişiklikleri inceleyen ilk çalışma olduğunu göstermektedir. Çalışmada OKTA cihazı kullanılmış ve tüm veriler cihaz tarafından otomatik ve kantitatif olarak verilmiştir. Ayrıca, tüm sistemik ve oküler hastalıklar dışlandığı için sonuçlarımızın hipotiroidizm tedavisinin etkilerini daha doğru şekilde gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu dışlama kriterleri çalışmamıza dahil edilebilen katılımcı sayısının sınırlı sayıda kalmasına yol açmıştır. Sonuçlarımız koroid akımı hakkında daha detaylı bilgi verebilen koroid kalınlığı ölçümünü içermemektedir. Ayrıca; yeni tanı almış hastaların çalışmaya dahil edilmesi, LT4 tedavisiyle ötiroid durumun sağlanması sonrasında hastalarda sadece erken dönemde OKTA ölçümlerinin yapılması gibi nedenlerle sonuçlarımızın hipotiroidizmin kronik dönem etkilerini yansıtmakta sınırlı kaldığı düşünülmektedir. Bundan dolayı hipotiroidi hastalarında LT4 replasman tedavisi sonrası daha uzun periyotta ve daha geniş popülasyon kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak; bildiğimiz kadarı ile bu çalışma hipotiroidi hastalarında hipotiroid dönem ile LT4 replasman tedavisi sonrasında ötiroid dönemde retinal vasküler sistemin ve koryokapillarisin OKTA yöntemi ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları aşikar ve tedavi gerektiren subklinik hipotiroidi hastalarında hipotiroid ve ötiroid dönemleri arasında retinal vasküler sistemde değişiklik olmadığını fakat KA'da ise ötiroid dönemde hipotiroid döneme göre önemli ölçüde artış olduğunu ve bu artışın serum sT4 ve TSH düzeyleri ile korele olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla,

hipotiroid hastalarda OKTA ile retinal vasküler sistemin görüntülenmesinin hipotiroidinin sistemik vasküler etkilerini saptamada ve takibinde önemli bir yöntem olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):30.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-931.
3. Wang Y, Sun Y, Yang B, Wang Q, Kuang H. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*. 2022;97: 102308.
4. Udovic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-59.
5. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55.
6. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. In: Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer; 2019:135-160.
7. Kocer AM, Kiziltoprak H, Fen T, Goker YS, Acar A. Evaluation of radial peripapillary capillary density in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia. *Int Ophthalmol*. 2021;41(2):399-407.
8. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.
9. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F, Hirscheider M, Termühlen J, Heiduschka P, et al. Altered Retinal Perfusion In Patients With Inactive Graves Ophthalmopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Endocr Pract*. 2020;26(3):312-317.
10. Wu Y, Tu Y, Bao L, Wu C, Zheng J, Wang J, et al. Reduced Retinal Microvascular Density Related to Activity Status and Serum Antibodies in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res*. 2020;45(5): 576-584.
11. Yıldız AM, Erdal GŞ, Tarakcioglu H, Yıldız AA, Yılmaz S. Evaluation of macular perfusion in patients with treatment-naive overt hypothyroidism using optical coherence tomography angiography. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021; 5(9):838-842.
12. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. Who treat and how. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
13. Kılınc Hekimsoy H, Şekeroğlu MA, Koçer AM, Önder ÇE, Kuşkonmaz ŞM. Is there a relationship between hypoparathyroidism and retinal microcirculation? *Int Ophthalmol*. 2020;40(8):2103-2110.
14. Kılınc Hekimsoy H, Şekeroğlu AM, Koçer AM, Hekimsoy V, Akdoğan A. Evaluation of the optic nerve head vessel density in patients with limited scleroderma. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:2515841421995387.
15. Lee WH, Park JH, Won Y, Lee MW, Shin YI, Jo YJ, et al. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):156.
16. Koçer AM, Şekeroğlu MA. Evaluation of the neuronal and microvascular components of the macula in patients with diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2021;143(2):193-205.
17. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:566-581.

18. Yeung SC, You Y, Howe KL, Yan P. Choroidal thickness in patients with cardiovascular disease: A review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):473-486.
19. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-2864.
20. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):598-614.
21. Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, et al. Reduced choriocapillaris flow in eyes with type 3 neovascularization and age-related macular degeneration. *Retina.* 2018;38(10):1968-1976.
22. Li H, Zheng M. Analysis of optic disc and macular vascular density in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Am J Transl Res.* 2021;13(8):9160-9167.
23. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
24. Ng DS, Chan LK, Ng CM, Lai TYY. Visualising the choriocapillaris: Histology, imaging modalities and clinical research-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(1):91-103.