

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK ORBİTA İNFLAMASYONU TANISI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA IGG4 İLİŞKİLİ ORBİTA HASTALIĞI PREVELANSININ
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÖKÇEN DENİZ GÜLPINAR İKİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ONUR KONUK

ANKARA 2018

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK ORBİTA İNFLAMASYONU TANISI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA IGG4 İLİŞKİLİ ORBİTA HASTALIĞI PREVELANSININ
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÖKÇEN DENİZ GÜLPINAR İKİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ONUR KONUK

ANKARA 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde eğitimimde önemli katkıları olan danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr.Onur KONUK’a, yine bu süreçte bilgi ve deneyiminin yanı sıra, zorluklar karşısında manevi desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Sayın Prof. Dr. İhsan Gökhan GÜRELİK’e, uzmanlık eğitimimde paha biçilemez emekleri için başta kurucu öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Rüştü Fikret AKATA’ya, Prof Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof. Dr., Prof. Dr. Şengül ÖZDEK, Doç. Dr. Ahmet Murat HONDUR, Doç. Dr. Bahri AYDIN, Doç. Dr. Zeynep PEHLİVANLI AKTAŞ, Doç. Dr. Celal Murat HASANREİSOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cüneyt ÖZMEN, Yrd. Doç. Dr. Hatice Tuba ATALAY ve tez döneminde tanışma şansını elde ettiğim Uzman Dr. Berçin Tarlan’a, yine bu dönemde çok değerli katkıları için Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof Dr. Nalan AKYÜREK’e, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Neslihan ÇELİK BUKAN’a, Bu çetrefil dönemimde ve hayatımın her döneminde bana cömertce gösterdikleri sabır, anlayış ve fedakarlık için annem, babam ve kardeşime, daima kolum kanadım, motivasyonum, yaşam enerjim sevgili eşim Arınç İKİZ’e, Asistanlık eğitimimin sonunda hayatıma sancılarla girip, mutluluk kaynağım olan, sevgilerin en büyüğü, ‘ikinci tezim’ canım kızım Doğa İKİZ’e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Gökçen Deniz GÜLPINAR İKİZ

ANKARA, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Orbita İnflamasyonu.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2. Sınıflandırma.....	5
2.1.3. Tanı.....	12
2.1.4 Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.5 Tedavi	32
2.2 IgG4 İlişkili Hastalık.....	39
2.2.1 Epidemiyoloji.....	40
2.2.2 Patogenez.....	44
2.2.3 Sınıflandırma.....	45
2.2.4 Lenfoma ve IgG4-RD	46
2.2.5. Tedavi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Cerrahi Teknik	58

4.	BULGULAR.....	63
5.	TARTIşMA.....	88
6.	SONUÇ.....	98
7.	KAYNAKLAR	101
8.	ÖZET.....	112
9.	SUMMARY.....	114
10.	ÖZGEÇMİş.....	116

KISALTMALAR

İÖİ	:İdiyopatik Orbita İnflamasyonu
IgG4	:İmmünglobulin G4
OBLH	:Orbital Benign Lenfoid Hiperplazi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
THS	:Tolosa-Hunt Sendromu
USG	:Ultrasonografi
ACE	:Anjiyotensin Konverting Enzim
GPA	:Granülamatöz Polianjitis
WG	:Wegener Granülamatozis
PAN	:Poliarteritis Nodosa
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozis
DHA	:Dev Hücreli Arterit
ANCA	:Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
IL1	: İnterlökin 1
IL2	: İnterlökin 2
TNF α	: Tümör nekrotizan faktör α
IgG4 RD	: IgG4 İlişkili Hastalık
IgG4 ROD	: IgG4 İlişkili Orbita Hastalığı
RLH	: Reaktif Lenfoid Hiperplazi

GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
HT	: Hipertansiyon
LAP	: Lenfadenopati
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
Ca	: Karsinom
MALT	: Mucosa Associated Lymphatic Tissue

1. GİRİŞ

Orbita inflamasyonu; altta yatan olası enfeksiyöz, otoimmün, neoplastik bir hastalığa immün sistemin cevabı olarak oluşan, tek başına bir tanı ifade etmeyen klinik durumdur [1]. İdiyopatik orbita inflamasyonu (İÖİ), eski adı ile pseudotümör orbita, ilk kez 1905'te Birch-Hirschfeld tarafından tanımlanan, spesifik bir lokal veya sistemik neden olmadan ortaya çıkan, klinik, radyolojik veya patolojik olarak etiyojisi açıklanamayan, orbitanın iyi huylu, enfeksiyöz olmayan, inflamatuvar hastalığıdır. Orbita lenfomalarının aksine, orbitanın idiyopatik kronik inflamatuvar hastalıkları sık görülmekle birlikte, patogenezi çoğu zaman aydınlatılamamıştır [1]. İÖİ, inflamasyonun primer anatomik yerleşimine göre alt sınıflara ayrılır; lakrimal bez (dakriyoadenit), ekstraokuler kas(miyozit), orbita sinir tutulumu (perinörit) sklera (sklerit), posterior Tenon (Tenonit) veya özel bir dokuyu lokalize olmadan orbita anteriorunun difüz tutulumu ya da apex tutulumu (Tolosa-Hunt Sendromu) görülebilir. [3].

İÖİ'nin histopatolojik incelemesinde; lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, polimorfonükleer hücreler ve eozinofillerin bulunduğu pleomorfik hücrel infiltrat ve farklı derecelerde reaktif fibrozis karakteristik bulgusudur. Histolojik bulgular çeşitli olmakla birlikte baskın olarak lenfoid, granülatöz, sklerozan, eozinofilik veya vaskülitik inflamasyonu içerir [3].

Bu açıdan bakıldığında, bir ekartasyon tanısı olan İÖİ, henüz bilinmeyen bir uyarana anormal immün cevap ile seyretmekte olup tanıda 'steroid denemesi' de

yardımcı olarak kullanılmaktadır [2]. Lenfositik komponenti olan birçok orbita hastalığında steroidlere olumlu cevap alındığı bilinmekle birlikte, İOI'de kısa dönem yüksek doz sistemik steroid uygulamasına alınan dramatik cevap, zayıf ama destekleyici bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır [2]. Tedavide antimetaboliter, immünsupresifler, alkilleyici ve sitotoksik ajanların yeri giderek artsa da steroidler hala ilk tercih konumundadır [3].

Günümüzde, tanı tekniklerinin de gelişmesiyle son dönemde yapılan araştırmalar, kronik, sklerozan orbita inflamasyonlarının bir kısmının, immünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalığın orbita tutulumuna ait olduğunu göstermektedir [4]. IgG4 ilişkili hastalık, yumuşak dokuda IgG4 taşıyıcı plazma hücre infiltrasyonu ile giden sistemik bir hastalıktır.

IgG4 ilişkili orbita inflamasyonu, IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve IgG4 ilişkili orbita miyozitini içeren, oküler adnexlerin IgG4 pozitif lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu ile giden orbitanın inflamatuvar bir hastalığıdır [5, 6]. Bu hücreler, tükrük bezleri ve lenf nodları gibi diğer dokuları da infiltre edebilir [6]. IgG4 ilişkili orbita inflamasyonunun, yükselmiş serum IgG4,1,2,5, IgE, IL2 reseptör düzeyi ve poliklonal hipergamaglobulinemi ile ilişkili olabildiği bilinmektedir [7-9].

IgG4 ilişkili orbita inflamasyonunun patogenezi de henüz aydınlatılamamış olup, steroidlere cevap verdiği bilinmektedir. Diğer taraftan, steroid tedavisinin kesilmesinin ardından kısa sürede rekürrens görüldüğü de yine bilinen bir özelliğidir. Relaps için risk faktörleri ise hala bilinmemektedir [10, 11].

IgG4 ilişkili hastalıkta, orbita lezyonları, hiperselüler lenfoplazmositik yumuşak doku kitlesi şeklinde başlar, zamanla, sklerozis ile sonuçlanarak, patolojik

görünüm idiyopatik orbita inflamasyonu ile benzer. Bu nedenle, tanısal amaçla alınan doku numuneleri IgG4 ile boyanmadığı sürece, tanı atlanarak, orbital benign lenfoid hiperplazi (OBLH) veya İOI şeklinde değerlendirilebilmektedir. Tanının, IgG4 ilişkili orbita hastalığı olarak değerlendirilmesi ise, hastalığın sistemik tutulum açısından araştırılarak, olası çoklu organ tutulumu ve artmış malignite riskinin (non-Hodgkin lenfoma) takibi açısından oldukça önemlidir [12].

IgG4 ilişkili hastalık sürecinde lenfoma gelişiminin bildirildiği vakalar vardır. IgG4 ilişkili hastalık da diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi lenfoma gelişim riskini artırdığı bilinmektedir [13]. Orbita tutulumu ile gelen hastaların yarısında sistemik organ tutulumunun da olduğu göz önünde tutulmalı, klinik muayene, radyolojik görüntüleme, biyokimyasal ve histopatolojik inceleme sonrası tanı konulan hastalar diğer organ tutulumları açısından da, romatoloji bölümü ile birlikte değerlendirilmelidir [14]. Erken tanı konulması ve sonrasında uygulanacak tedavi, etkilenen organlarda hasarın önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Tedavide ilk ve majör basamak yine sistemik yüksek doz steroid uygulaması olmakla birlikte, steroide dirençli olgular, rekürren olgular veya steroidi tolere edemeyen olgularda radyoterapi ve diğer immünsupresanlardan da (azotiopürin/metotreksat/mikofenolat) faydalanılmaktadır. Geleneksel tedavinin yanısıra, son dönemde uygulanan anti CD20 monoklonal antikoru olan Ritüksimab'ın etkinliğine dair çalışmalar mevcuttur [15].

Bu çalışmanın amacı; İOI tanısı ile kliniğimizde takipli hastaların retrospektif olarak analiz edilerek hastalık profili oluşturulması ve bu hasta grubunda IgG4 ilişkili orbita hastalığı prevalansının ortaya koyulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Orbita İnflamasyonu

2.1.1 Tanım

Orbita inflamasyonu spesifik ve idiyopatik olarak iki grupta incelenebilir. Spesifik orbita inflamasyonu, otoimmün sistemik hastalılarla ilişkili inflamasyon durumları ile enfeksiyöz, neoplastik, vasküler hastalıklar veya ilaç kullanımına sekonder olarak orbitaya yansıyan inflamasyon durumlarını ifade eder [16-19].

Orbita inflamasyonu ile giden otoimmün sistemik hastalıklar arasında, tiroid hastalığı, vaskülitler, sarkoidoz, bağ doku hastalıkları, IgG4 ilişkili hastalık ve dev hücreli miyozit sayılabilir. Bu grubun çoğunluğunu otoimmün tiroid hastalığının oluşturduğu görülür [20]. Tiroid dışı orbita kitlelerinin % 20'sine çoğu idiyopatik olarak ifade edilen inflamasyon eşlik eder [21]. İdiyopatik orbita inflamasyonu (İÖİ), ilk olarak 1905'te Birch-Hirschfeld tarafından tanımlanmıştır. 1985'te Leone ve arkadaşları tarafından, kısa süreli yüksek doz sistemik kortikosteroid uygulamasına cevap verdiği ortaya koyulduktan sonra, steroid cevabı olan orbita inflamasyonu, İÖİ ile eş anlamlı olarak kullanılmaya başlanmıştır [22]. Günümüzde ise, patolojik ve genetik araştırmalar İÖİ'nin lenfoma ve lenfoid hiperplazi ve yakın zamanda tanımlanan bir fibroinflamatuvar hastalık olan IgG4 ilişkili hastalıktan ayırımını mümkün kılmaktadır.

İÖİ'nin en sık görülen prezentasyonu, akut başlayan, saatler veya günler içinde hızlı progresyon gösteren, derin yerleşimli orbita ağrısı ve baş ağrısı ile olur. Proptozis, kapak ödemi, kemozis, hareket kısıtlılığı ve palpasyonla hassasiyet eşlik

edebilir. Çift görme, göz hareketleri ile ağrı, ışık hassasiyeti, daha az sıklıkla görme kaybı karşılaşılan klinik bulgu ve şikayetlerdendir.

İÖİ, yaş ve ırk gözetmeksizin her yaşta karşımıza çıkabilmektedir. Semptomlar sıklıkla unilateral olmakla birlikte, çocuklarda bilateral hastalık görülme eğilimi mevcut olup, üveit, optik disk ödemi ve periferik kanda eozinofili ile karşımıza gelebilir [23, 24].

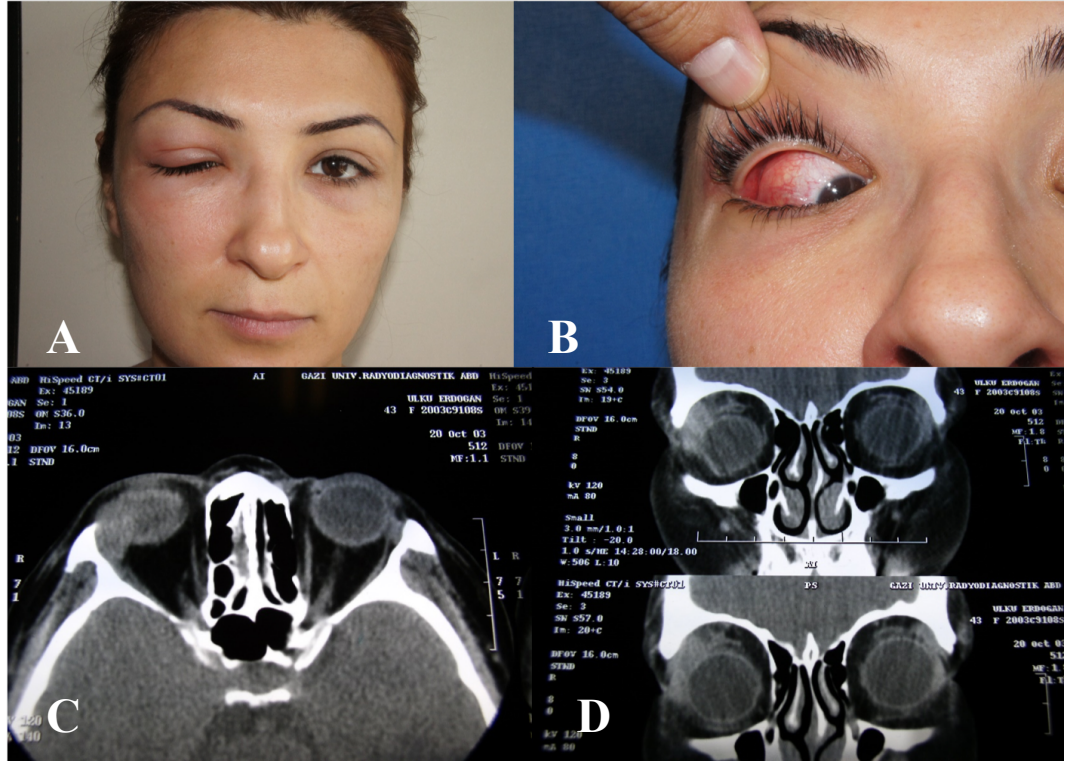
2.1.2. Sınıflandırma

İÖİ sınıflandırması, hastalığın spesifik anatomik yerleşimine göre yapılabileceği gibi, patolojik bulgulara göre de yapılmaktadır. Anatomik sınıflandırmada; İnflamatuar süreç primer olarak lakrimal bezi etkilediğinde dakriyoadenit, bir veya daha fazla ekstraoküler kası etkilediğinde miyozit, sklerayı etkilediğinde sklerit, posterior tenonu içerdiğinde tenonit, periferik sinirleri içerdiğinde perinörit olarak isimlendirilir. Orbita yerleşimine göre ise, diffüz, anterior veya posterior (apeks) İÖİ olarak sınıflandırılır. Histopatolojisi tipik olarak lenfositleri, plazma hücrelerini, makrofajları, polimorfonükleer hücreleri ve eozinofillerle birlikte çeşitli derecelerde reaktif fibrozis içeren pleomorfik selüler infiltrat ile karakterizedir. Histolojik bulgular, değişkenlik gösterebileceği gibi, baskın olarak lenfoid, granülatöz, sklerozan, eozinofilik veya vaskülitik infalamasyon şeklinde görülebilir [3].

Orbita veya orbita dışı yapıların tutulumuna göre klinik prezentasyon ve görüntüleme özellikleri değişkenlik göstermekte olup inflamasyonun farklı anatomik tutulumları iyi tanımlanmıştır.

1-Lakrimal Bez

Günümüzde, toplum genelinde lakrimal bezin İOI'de en sık tutulan orbita yapısı olduğu bilinmektedir [25, 26]. Lakrimal bez tutulumu (dakriyoadenit), lokalize ağrı, hassasiyet, göz kapak şişliği, kapakta S-deformitesi ile karşımıza gelir (Resim 1 A-B). Lakrimal bez bölgesinde bez şekline de uyan şişlik tipik olup, periglanduler dokudaki inflamatuvar reaksiyon nedeniyle bez sınırları net seçilemeyebilir. En belirgin genişleme, lateral orbital duvar ve lateral rektus kası boyunca lakrimal bezin anteroposterior çapında olur. Bilgisayarlı tomografide (BT) bez dansitesi kaslarla aynı ya da hafif fazla olarak görülür, lakrimal bezde sınırları belirsiz genişleme şeklinde dikkat çeker, kontrast uygulaması sonrası belirgin sinyal artışı izlenir (Resim 1 C-D). Manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde beyin ile izointens, kontrast uygulaması sonrası bezde homojen sinyal artışı görülür. Ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalık lenfomadır. Lenfoma genelde daha ileri yaş grubunda ortaya çıkma eğilimindedir. BT ve MR görüntüleri ile ayırımı yapmak her zaman mümkün olmayabilir. İmmünofenotipik ve moleküler genetik analizler, lenfomada monoklonal proliferasyonun, İOI'de ise poliklonal proliferasyonun gösterilmesi ayırıcı tanıda önemlidir [27]. Klinik bulgular da yine ayırıcı tanıda önemlidir. İOI ağırlı seyrederken, lenfomada ağrı belirgin bir özellik değildir. İOI sıklıkla akut, lenfoma subakut veya kronik süreçte bulgu vermektedir.

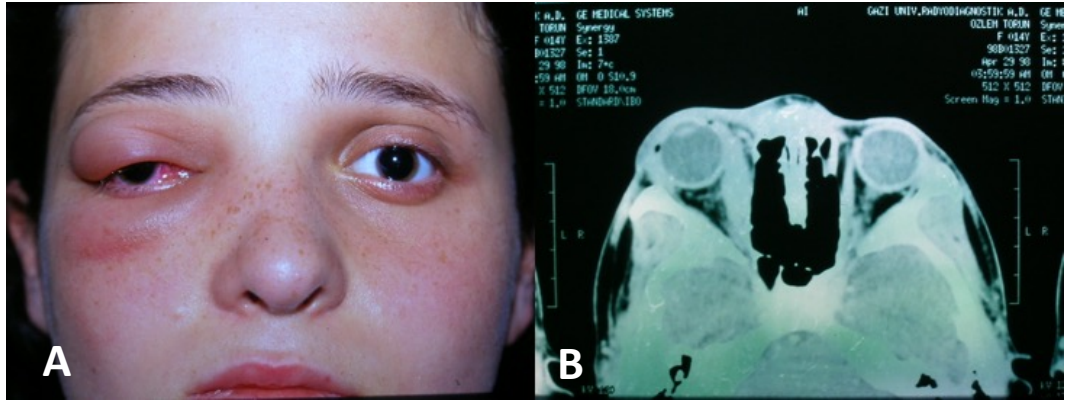


Resim 1: Kliniğimizden dakriyoadenit olgusu. A: Sağ göz kapak şişliği, S-deformitesi. B: Lakrimal bez lojunda kitle, inflamasyon. C: BT, Aksiyel kesitte sağ göz lakrimal bezde genişleme. D: BT, Koronal kesitte lakrimal bezde genişleme

2-Ekstraokuler Kaslar

Orbita miyozitinin, İÖİ'nin genç ve orta yaşlı grupta en sık karşılaşılan tutulumu olduğu ileri sürülmekte olup, tutulumun % 90-% 95'i tek taraflıdır [28]. Klinik tablo sıklıkla, tendonların da etkilendiği, tek taraflı kas tutulumu şeklindedir (Resim 2A-B). Medial rektus en sık tutulan kas olup, bunu sırasıyla üst rektus, lateral rektus ve alt rektus izler. Orbita miyoziti genellikle genç erişkinlerde karşımıza çıkarken, göz hareketleri ile artan ağrı, proptozis, konjonktival ödem, diplopi ve göz hareketlerinde kısıtlılık tipik prezentasyonlarıdır. BT ve MR'da,

tutulan kas ile birlikte tendon genişlemesi ve tübüler konfigürasyon görülür. Genişlemiş inflamatuvar kaslar belirgin kontrast tutulumu gösterir ki bu durum normal ekstraokuler kaslarda da görülebildiğinden tanısal olarak anlam ifade etmeyebilir. Kasların asimetrik genişlemesine ek olarak, orbita yağ dokusu boyunca sınırı belirsiz infiltrasyonlar da görülebilir. Orbita miyoziti ile en sık karışabilecek hastalık tiroid orbitopatidir. Tiroid orbitopati daha sinsi başlangıçlı olup, radyolojik olarak bilateral tutulumla birlikte kaslarda tendonların korunduğu, füziiform genişlemeye orbital yağ doku hacminde artışın eşlik ettiği görülmektedir. Ayrıca tabloya sıklıkla hipertiroidi klinik ve laboratuvar bulguları eşlik eder. Ağrı bulunmaz.



Resim 2: Kliniğimizden bir miyozit olgusu. A: Sağ gözde kapak ödemi, kapak kızarıklığı, kemozis ve medial rektus insersiyosunda hiperemi izlenmekte. B: Aksiyel MR görüntülemeye, sağ göz medial rektusta origodan insersiyoya uzanan diffüz kalınlaşma, tendonları da içeren genişleme.

3-Sklara ve Komşu Dokular

İOI'de inflamasyon, sklera, episklera, preseptal yapılar, Tenon kapsülü ve üveyayı da içine alabilir. Anterior orbita yapılarının inflamasyonu, çocuklarda sık görülen alt gruptur. Görüntülemelerde bu yapılarda nonspesifik kalınlaşmalar izlenir. Orbita ağrısı, proptosis, kapak ödemi, konjonktival enjeksiyon, ve görmede azalma başlıca klinik belirtilerdir. Disk ödemi görülebilir. Çocuklarda, bu tabloya ön ve arka üveitin de sıklıkla eşlik edebildiği, bu durumun da tanıda gecikmeye yol açabildiği bilinmektedir[29].

Eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, BOS'ta pleositoz görülebilir. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ve hipertiroidizmin de eşlik edebileceği bilinmektedir. BT'de seröz retina dekolmanının eşlik edebildiği, skleral ve koroidal kalınlaşmayla birlikte difüz anterior inflamasyon görülür. Ultrasonografide sklerotenonite bağlı homojen infiltrasyon görünümü ile, posterior subtenon aralığının genişlemesi sonucu optik sinir gölgesi ile birlikte T- belirtisi dikkat çeker. Orbita selülit, sklerit gibi enfeksiyon durumları ayırıcı tanıda önemlidir. Daha sonra da bahsedileceği gibi, orbita enfeksiyonlarının çoğu, paranasal sinüslerden (genellikle etmoid) kaynaklanır. Dolayısıyla, orbita değerlendirilirken paranasal sinüslere de dikkat edilmelidir. Lenfanjiyom veya lösemik infiltrasyon tüm yaş gruplarında, rabdomiyosarkom, nöroblastom ve Ewing sarkomu pediatrik yaş grubunda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır[30].

4-Optik Sinir Kılıfı (Perinöral tutulum)

Orbita inflamasyonunun, optik sinir kılıfı boyunca globdan optik kanala ilerlediği durumda perinöritten bahsedilir. Değişken derecelerde görme kaybı, renkli görmede azalma ve ağrı tipik klinik özellikleridir. Bazı olgularda optik disk ödemi ve hafif retinal venöz tıkanıklık eşlik edebilir. Radyolojik bulgular; optik sinir kılıfını çevreleyen kitle lezyonu, optik sinir kılıfının sınırlarının silikleşmesi ve komşu orbita yağ dokusunda infiltratlar olarak karşımıza çıkar. Kontrastlı BT ve MR'da optik siniri çevreleyen kontrast tutulumuna bağlı sinyal artışı gösteren inflamatuvar dokularla birlikte klasik tren yolu manzarasını oluşturur. Retrobulber optik nörit, optik perinöritten klinik olarak ayırt edilemeyebilir. MR'da ise, optik nöritte, optik sinirin kendisinde anormal sinyal artışı görülür. Optik sinir genişlemesi, optik nörit için tipik değildir. Optik sinir menenjiyomu, sarkoidoz ve sifiliz ayırıcı tanıda yer alması gereken bir diğer durumdur. Lokalize ekzantrik kitle, optik sinir kılıfında iyi sınırlı tubüler kalınlaşma veya optik sinir ve kılıf kompleksinin füziform genişlemesi, BT'de kalsifikasyon, meninjiyom lehine bulgular olarak karşımıza çıkar [31].

5-Orbita Apeksi ve İntrakraniyel Tutulum

Orbita apeksi yerleşimli inflamatuvar tutulum göreceli olarak daha nadir karşılaşılan bir durumdur. İntrakraniyel uzanım da yine literatürde bildirilen %8.8'lik oranla nadir görülen bir bulgudur [32]. Orbita apeksi veya intrakraniyel tutulumla gelen hastalar, orbita apeksi sendromu veya minimal proptozisin eşlik ettiği ağrılı oftalmopleji ile başvurabilir. Tolosa-Hunt Sendromu'nun (THS)

radyolojik özellikleri, intrakraniyel uzanım gösteren orbita inflamasyonu olguları ile benzerlik gösterir [33]. THS, kavernoöz sinüs inflamasyonundan kaynaklanan ağrılı oftalmoplejiye neden olur. Oftalmopleji, 3., 4. ve 6. kraniyel sinirler ile 5. kraniyel sinirin ilk dalının tutulumuna bağlıdır. İntrakraniyel uzanım gösteren İÖİ ve THS benzer histopatolojik ve görüntüleme özellikleri gösteren hastalık spektrumunun iki parçası gibidir [33]. Lenfoma, metastatik tümörler, sarkoidoz ve enfeksiyon intrakraniyel tutulumlu İÖİ ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır [34]. Orbita inflamasyonu, superior orbital fissür, inferior orbital fissür ve optik kanal aracılığı ile yayılım gösterebilir. Orbita, superior orbital fissür ve optik kanal ile orta kraniyel fossa, inferior orbital fissür ile infratemporal ve pterygopalatin fossa ile bağlantılıdır. Kavernoöz sinüs, orta kraniyel fossa, infratemporal fossa ve pterygopalatin fossa tutulumu görülebilir. Radyolojide kompresyon, optik sinirin obliterasyonu veya yer değiştirmesi görülebilir. Kavernoöz sinüs ve orta kraniyel fossa en sık intrakraniyel tutulum bölgeleridir [35]. Kontrastsız BT’de orbita apeksi lezyonlarında düşük dansiteli yağ dokunun yerini orta dansitede inflamatuvar dokuların aldığı görülür. Bu lezyonlar tipik olarak, kontrast verildiğinde belirgin sinyal artışı şeklinde kendini gösterir. T1 ağırlıklı görüntülerde, normal yüksek sinyal yoğunluğu olan yağ doku yerini, orta düzeyde sinyal yoğunluğu olan inflamatuvar dokulara bırakmıştır. T2 ağırlıklı görüntülerde ise fibrozis düzeyine bağlı olarak orta ve düşük sinyal yoğunluğu izlenir. Kontrast verildikten sonra lezyonlarda sinyal artışı görülür. Kistik veya nekrotik odak varlığında İÖİ tanısında şüphe oluşmalı, lobule kistik görünüm lenfanjiyom lehine, nekrotik odak varlığı ise malignite lehine değerlendirilmelidir. İntrakraniyel

tutulunun BT ve MR özellikleri; superior orbital fissürden orta kraniyel fossaya uzanan anormal yumuşak doku varlığı, ipsilateral kavernöz sinüsün genişlemesi, orbita lezyonuyla birlikte meninkslerin kalınlaşması ve sinyal artışı olarak sayılabilir [32]. MR’da kontrast verilmesini takiben, kavernöz sinüs genişlemesiyle birlikte difüz dural sinyal artışı görülür. Yumuşak dokuların görüntülenmesinde BT, MR kadar duyarlı olmayıp, kavernöz sinüs ve superior orbital fissür bölgesindeki değişiklikleri göstermede yetersiz kalabilir [36]. Oftalmopleji ile gelen bir hastada BT’de orbita apeksinde bir patoloji saptandığında yüksek rezolüsyonlu MR ile kavernöz sinüs ve süperior orbital fissür değerlendirilmelidir. Lezyonların, medialde etmoid sinüse, inferiora orbital kemikten geçerek maksiller sinüse olmak üzere preseptal yumuşak dokuya da uzanım gösterebileceği akılda tutulmalıdır [37].

2.1.3. Tanı

İÖİ patogenezi ve etiyolojisi hala aydınlatılamamış olup, üst solunum yolu enfeksiyonu ve viral hastalıklar İÖİ başlangıcı ile ilişkili olabilmektedir. Literatürde streptokok farenjiti sonrası ortaya çıkan İÖİ olguları bildirilmektedir [38]. Streptokok enfeksiyonlarının immünopatojenik etkisi, romatizmal ateş, glomerulonefrit, reaktif artrit, pediatrik otoimmün merkezi sinir sistemi bozuklukları, üveit, eritema nodozum, tenosinovit ve polimiyalji gibi sistemik komplikasyonlar ile karşımıza çıkmaktadır [38-41]. Lyme hastalığı ve varisella zoster enfeksiyonları, otoimmün süreçleri tetiklediği bilinen, orbita miyoziti ile de ilişkilendirilen diğer iki hastalıktır [41-45]. İÖİ’nin sistemik hastalıklarla direkt

korelasyonu yapılamasa da, hastalığın, steroidler ve diğer immünsupresif ajanlara verdiği hızlı cevap, romatolojik hastalıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi gerektiğini hatırlatmaktadır. Wegener granülamatozis, sarkoidoz, dev hücreli artrit, sistemik lupus eritematozis, dermatomiyozit ve romatoid artrit ile olan birlikteliği, İOI'nin de otoimmün bir hastalık olduğunu destekler. Atabay ve arkadaşları'nın[46], nonspesifik orbita inflamasyonu olan domuz gözlerinde oküler kas membran antijenleri ile tepkime gösteren bir veya daha fazla serum antikoru varlığını ortaya koyan çalışmaları da İOI'nin otoimmün karakterini destekler niteliktedir [46].

Orbita inflamasyonu olan hastada tanı algoritması; klinik muayene, radyolojik/biyokimyasal/serolojik araştırma ve doku örnekleme olmak üzere genel olarak üç basamakta incelenebilir.

Akut inflamasyonun klinik özellikleri Celsus tetradı ile ifade edilir ve kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve şişlik ile karakterizedir. Bu bulguların şiddeti, hastalığın orbitadaki yerleşim yeri, inflamasyon ve fibrozisin şiddeti ve hastalığın etiyojisine göre değişir [2]. Ağrı, miyozit ve sklerozan tipte İOI'de sıklıkla karşımıza çıkarken, otoimmün hastalıklarla ilişkili durumlarda daha geri plandadır [47-49]. İOI, daha çok miyozit grubu, akut veya subakut başlangıçlı olma eğilimindedir; fakat, progresyon hızı yavaştır. Sistemik hastalık varlığı, medikal hikaye ile değerlendirilir; ancak bu tür durumlarda orbita, ilk prezentasyon bölgesi olarak da karşımıza çıkabilir.

Orbita inflamasyonunda, klinikte, akut veya subakut başlangıçlı proptozis, kapak ödemi, pitozis, S-şeklinde kapak şişliği, göz kapaklarında eritem, ağrı ve göz

hareket kısıtlılığına bağlı çift görme başta olmak üzere, kemozis, konjonktiva enjeksiyonu ve orbita selülitine benzer göz kapak eritemi ortaya çıkabilir. Ekstraokuler kas insersiyolarında konjonktivada kırmızı-mor enjeksiyon görülebilir. Görme keskinliğinde ve renkli görmede azalma, inflamasyonun kitle etkisine veya direkt inflamasyonun kendisine bağlı oluşabilecek optik sinir disfonksiyonu sonucu ortaya çıkabilir [50]. Arka orbitadaki inflamasyon, koroid katlantılarına sebep olarak, görmede azalmaya katkıda bulunabilir. Hastalığın tedavisiz doğal seyrinde, birkaç hafta içindei sekelsiz spontan remisyon görülebilir. Arasına aktivite atakları ile giden remisyon dönemleri olabilir. Uzun süreli ciddi inflamasyon, orbita dokularında progresif fibrozise yol açarak, oftalmopleji, pitozis ve/veya optik sinir tutulumu sonucu görmede azalma ile karakterize ‘frozen orbit’ ile sonuçlanabilir[51].

Radyolojik değerlendirmede; ultrasonografi(USG), BT ve MR görüntüleme değerli bilgiler verir. BT görüntüleme, kemik yapıya ve yer kaplayan lezyonların yerleşim ve boyutuna ilişkin faydalı bilgiler sağlar. Radyolojik olarak izodens olan farklı patolojik yumuşak doku kitlelerinin ayırımında yardımcı olmaması dezavantaj olarak değerlendirilir. MR görüntüleme, orbita apeksi lezyonlarının, orbita tümörlerinin intrakraniyel uzanımlarının gösterilmesinde ve inflamatuvar lezyonlarda üstün olarak nitelendirilmektedir[51].

Radyolojik incelemede lakrimal bez görüntülemesi, enfeksiyöz ve lenfoproliferatif durumlarla benzerlik gösterir ve diffüz genişlemiş “badem şekilli”, kontrast tutan bez görünümü olarak ifade edilen nonspesifik değişiklikleri içerir [52]. Kemik erozyonunun olmaması beklenir. BT’de, normal lakrimal bezle

izodens veya normal lakrimal beze göre hiperdens olarak izlenir. Lakrimal bezde sınırları belirgin genişleme ve bez uzunluğunda artış görülür. Arka Tenonda kalınlaşma, orbita yağ dokusunda prolapsus eşlik edebilir. MR’da lakrimal bezin, iyi ya da kötü sınırlı homojen genişlemesi dikkat çeker. Belirgin genişleme varlığında, globun inferiora yer değiştirdiği görülür. Lakrimal bez, T1 ağırlıklı görüntülemelerde, ekstraoküler kaslarla izointens veya kaslara göre bir miktar hiperintens görülürken, orbita yağ dokusun göre hipointens olarak karşımıza çıkar[53].

Miyozitin radyolojik görüntülemelerde detaylarında, BT’de bir veya daha fazla kasın düzensiz sınırlı difüz genişlemesi dikkati çeker. Dansitesi ise normal kaslara göre biraz daha artmış ve homojen olarak izlenir. Çoğu olguda, tendonların da tutulduğu görülür. Genellikle tek kas tutulumuyla karşılaşılsa da, birden çok kasın tutulumu olabileceği gibi, bilateral tutulum da nadir değildir. MR görüntülemelerde de tutulan kasın genişlediği, komşu orbita yağ dokusunun genellikle korunduğu izlenir. T1 ağırlıklı görüntülerde, genişlemiş kaslar, normal kaslar ile izointens, orbita yağ dokusuna göre hipointens olan homojen sinyal oluştururlar. T2 ağırlıklı görüntülerde ise sinyalin yağ dokusu ile izointens olduğu görülür. Akut lezyonların ise, doku ödeminden dolayı daha yüksek sinyal vermeleri dikkat çeker. Gadolinyum ile kontrast tuttuğu izlenir[53].

Radyolojik incelemede posterior sklerit için ilk basamak görüntüleme olarak USG’de tipik, tanı koydurucu görüntüsü T-belirtisidir. BT’de, posterior sklerada kontrast tutabilen kalınlaşma izlenir. Subtenon ödem, sklera ve Tenon kapsülü arasında yarım ay şeklinde boşluk olarak izlenir. MR görüntülemelerde,

nodüler sklerit, vitreusa doğru nodüler bir elevasyon olarak ortaya çıkar. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin ikisinde de inflame sklera, normal sklera ile izointens olarak izlenir. Gadolinyum ile kontrastlanma ya minimaldir ya da izlenmez. Difüz posterior sklerit tablosunda, T1 ağırlıklı görüntülerde kalınlaşmış sklera, vitreusa göre hafif hiperintens veya vitreus ile izointens olarak değerlendirilir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise, sklera hipointens olup, gadolinyum ile homojen olmayan kontrast tutulumu izlenir[53].

Optik sinir tutulumunun radyolojik değerlendirmesinde, BT’de optik sinir kılıfında hafif kalınlaşma, bir miktar kontrast tutulumu görülebilir. Çoğu olguda, BT görüntüleri tanıda çok yardımcı değildir. MR görüntüleme, optik sinir değişikliklerini saptanamada BT’den daha duyarlıdır. Optik sinir diffüz olarak genişlemiş olabilir. Sinirin orbital ve intrakraniyel bölümleri ve kiyazma da tutulmuş olabilir. Gadolinyum ile kontrast tutulumu belirgin değildir[53].

İÖİ’de diffüz inflamasyonun görüntülenmesine bakılacak olursa, MR’da çizgisel, düzensiz sınırlı, heterojen dansite artışı şeklinde izlenir. Lezyon, globun etrafında, ekstraokuler kaslar boyunca uzanabilir. Arka skleral sınırda Tenonitle uyumlu kalınlaşma eşlik edebilir. Tenon kapsülünün altındaki ödem, daha önce de sözü edildiği gibi, globun arkasını çevreleyen radyolüsen alan olarak görülebilir. İnflamatuvar infiltrat, orbita yağ dokusu içinde diffüz görülebileceği gibi, yukarıda da belirtildiği gibi lakrimal bez, optik sinir kılıfı gibi bölgeleri de etkileyebilir. İnflamatuvar kitle, kemik erozyonu beklenmeksizin, superior orbital fissür veya optik kanal aracılığı ile intrakraniyel uzanım gösterebilir. Daha kronik vakalarda, fibrotik lezyonlarla karşılaşılacağı için, daha homojen bir dansite oluşur. Akut

dönemde, kontrast tutulumu orta derecede iken, subakut ve kronik dönemde minimal olarak gözlenir. MR görüntülemesinde, T1 ağırlıklı kesitlerde, heterojen, kaslarla izointens, yağa göre hipointens, sınırları belirsiz sinyal izlenir. T2 ağırlıklı görüntülerde yağ ile izointens veya yağa göre hipointens olabilen, T1 ağırlıklı kesitlere benzer veya onlara göre hafif karanlık alanlar olarak dikkat çeker. Akut lezyonlar, doku ödemi nedeniyle T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülebilirken, kronik lezyonlarda sinyal daha izointens olma eğilimindedir. Gadolinyumlu çekimlerde, akut hastalıkta belirgin kontrast tutulumu olurken, kronik formlarda kontrast tutulumunun orta düzeye düştüğü izlenir. İntrakraniyel uzanımı, kavernöz sinüs genişlemesi şeklinde görülebilir[53].

İOI tanısı koyulabilmesi için, spesifik inflamasyon nedenlerinin dışlanması gerekliliğinin yanısıra sistemik hastalıklarla potansiyel ilişkisi de göz önünde bulundurulduğunda, biyokimyasal testler de tanıda önem kazanır. Orbita inflamasyonu durumlarında, sistemik araştırmaya, tam kan sayımı, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, sedimentasyon, C-reaktif protein, antinükleer antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikorlar, anjiyotensin konverting enzim(ACE) düzeyi ve romatoid faktörü içeren hematolojik değerlendirme dahil edilmelidir. Primer ve sekonder sjögren sendromu için anti-Ro ve anti-La antikor düzeyi, lakrimal bezin en sık enfeksiyöz tutulumları olan kabakulak ve Epstein-Barr virüs için seroloji, arada kalınan olgularda tüberküloz ve sifiliz testleri ile, olgu özelinde, araştırma genişletilebilir[54].

Serolojik incelemeler, tiroid dışı orbital inflamasyonun tanısında sınırlı yere sahiptir. Zira, pozitifliğin ortaya konulabilmesi için orbita hastalığının ciddi

dereceye ulaşmış olması gerekmekte olup, sonuçlar sıklıkla nonspesifiktir. Örneğin, sarkoidoz tanısında ACE veya lizozim düzeylerinin, IgG4 ilişkili hastalık tanısında serum IgG4 değerlerinin pozitif prediktif değeri rutin kullanım için oldukça düşüktür [55-57]. Yüksek değerler, doğrulayıcı kanıt olarak değerlendirilmektedir [58].

Klinik ve radyolojik bulguların belirsiz ya da atipik olduğu orbitada inflamatuvar kitle olgularında biyopsi mutlaka düşünülmelidir. Örneğin, tiroid orbitopati ya da idiyopatik orbita miyoziti olduğu düşünülen durumlarda, progresyon ya da prezentasyon tipik seyirden sapmalar gösterdiğinde veya hastada neoplazi öyküsü mevcudiyetinde, başka bir hastalığı atlamamak adına biyopsi düşünülmelidir [59, 60]. Orbita apeksi veya optik sinir yerleşimli lezyonlar bu tür durumlarda istisnaları oluşturur, zira biyopsi için cerrahi morbidite riskinin yüksek olduğu anatomik bölgelerdir. Makroskopik olarak bakıldığında, İÖİ veya IgG4 ilişkili hastalıkta görülebilecek fibrotik lezyonlar beyaz ve sertken, lenfoproliferatif hastalıklar ve malignensilerde kanamaya eğilimli, pembe ve yumuşak kıvamlıdır. Biyopsi sonucu granülatöz inflamasyon varlığı, yabancı cisim, tüberküloz veya fungal enfeksiyon, rüptüre dermoid kist gibi klinik durumlar dışlandıktan sonra sarkoidoz veya granülatöz polianjitis (GPA) gibi sistemik hastalıkların araştırılması gerektiğini ortaya koyar [2]. İÖİ’de histopatolojik incelemede; lenfoplazmositik infiltrasyon, fibrozis, eozinofili, germinal merkezleri olan lenfoid agregatlar görülürken, dakriyoadenit varlığında, duktus ve asinilerin destrüksiyonu dikkat çeker [61]. Normal orbita dokusunun yerini alan, ileri düzeyde fibrozis; sklerozan İÖİ veya IgG4 ilişkili hastalıkta karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumun

kronisiteyle çoğu zaman doğrudan ilişkisinin olmadığı bilinmektedir [58, 62]. Histopatolojik incelemede, immünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin immünohistokimyasal yöntemlerle kantitatif olarak incelenmesi günümüzde tanıda sıkça başvurulmuş bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Lenfoplazmositik infiltrat ve fibrozis varlığında, artmış IgG4/IgG plazma hücre oranı IgG4 ilişkili hastalık lehine değerlendirilmektedir. Diğer taraftan, İOI, GPA, sarkoidoz, marjinal zon lenfoma, lenfoid hiperplazi ve erişkin ksantogranülamatöz hastalıkta da yüksek miktarda IgG4 plazma hücresi ile karşılaşılacağı akılda tutulmalıdır [7, 63-68]. Lenfositik infiltrasyonun lenfoproliferatif lezyonlardan ayrımında ve lenfoma tiplendirilmesinde; immünofenotiplendirme ve gen çalışmalarından faydalanılabilmektedir.

Doku biyopsisi tanının netleştirilmesinde önemli bir silah olup, günümüzde minimal invaziv olarak, orbita lateral duvarının alınmasına gerek kalmaksızın, bazen lokal anestezi altında bile yapılabilmektedir [69]. Lezyonların çoğu orbitanın ön 2/3'ünde bulunmakta olup, üst yerleşimli olanlara (lakrimal bez) üst kapak kıvrım insizyonu ile, alt yerleşimli olanlara ise, transkonjonktival yaklaşımla ulaşmak mümkün olmaktadır. Lakrimal bez yerleşimli kitleler yalnızca palpebral lobda sınırlı olmadığı sürece, biyopsinin orbital lobdan alınması yeterli bir örnekleme sağladığı gibi, olası sekreter kanal hasarından kaçınılması açısından da tercih edilmelidir [2]. Özellikle kitlenin sert olduğu olgularda, yeterli doku örneklemesi yapılabilmesi için, açık yaklaşım, ince iğne aspirasyon biyopsisine tercih edilmelidir. Sistemik lenfoma veya metastaz varlığının bilindiği durumlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tanıyı doğrulamak için yeterli olabilir. Orbita

inflamasyonunda, yeterli ve kaliteli örnekleme yapılabilmesi için bazı kurallar vardır. Daha önce steroid kullanmamış olmak bu kriterlerden ilkidir. Steroid kullanımı kliniği maskeleyerek, lenfosit apoptozisini tetikleyerek dokunun hücre bileşimini değiştirerek, histopatolojik değerlendirmeyi yanıltabileceği bilinmektedir [70] [71]. Çoğu lenfosit kısa ömürlü olup, bir haftadan birkaç aya değişebilen yaşam süreleri vardır. Bu nedenle, steroid kullanımının, cerrahiden birkaç hafta önce kesilmesi ya da mümkün olan en düşük doza inilmesi önerilir [70] [71]. Cerrahinin atravmatik yapılması bir diğer önemli kriter olarak karşımıza çıkar; zira kanlanma, ısı artışı, ezilme ve hemoraji dokunun patolojik değerlendirmesini etkileyecektir. Yine benzer sebeple, direkt lezyon içine anestezi enjeksiyonu ve koterizasyondan kaçınılmalıdır. Doku, dişli forsepsle bir kez tutularak veya atravmatik forseps ile tutularak alınmalıdır. Son olarak, biyopsinin, doku özelliklerini temsil edebilir nitelikte olabilmesi için, lezyon içine denk gelen birden fazla yerden alınmalıdır [2].

2.1.4 Ayırıcı Tanı

İÖİ, spesifik orbita inflamasyonu yapan lokal ya da sistemik, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sebepler dışlandığında, bilinen ve ortaya koyulabilen herhangi bir etiyoloji ile ilişkilendirilemeyen orbita inflamasyonu kliniğini ifade eder. Bu açıdan bakıldığında, tanı için orbita inflamasyonu yaptığı bilinen bütün spesifik nedenlerin dışlanması esastır.

- Spesifik Orbita İnflamasyonu

(1)Tiroid ilişkili orbitopati

(2)Enfeksiyon (**Orbita selülit**)

(a)Bakteriyel

(b)Fungal

(c) Parazitik

(d)Tüberküloz ve sifiliz

(3)Vaskülit

(a)Granulomatöz polianjitis(GPA)

(b)Poliarteritis nodosa(PAN)

(c) Sistemik lupus eritamozis(SLE)

(d) Dev hücreli arterit(DHA)

(e) Sarkoidoz

(f) Sjögren sendromu

- İnflamasyonu taklit eden orbitanın inflamatuvar olmayan hastalıkları

(4) Vasküler hastalıklar

Dural–kavernöz sinus arteriovenöz fistül

(5) Neoplazi

Lenfoproliferatif hastalıklar

Hikaye ve klinik muayeneye ek olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedeki radyografik özellikler ile çoğu zaman ayırıcı tanı yapılabilir. Radyolojik görüntülemeye, yukarıda sözü edilen biyokimyasal ve serolojik testler de eklendiğinde, tanıya gitmek daha olasıdır. Orbita lezyonunun etiyolojine dair

hala şüphenin olduğu, malignitenin dışlanamadığı olgular ve özellikle medikal tedaviye cevabın sınırlı olduğu olgularda biyopsi endikedir [3].

Tiroid orbitopati, daha çok hipertiroidi ile ilişkili, kadınlarda görülme sıklığı daha yüksek, otoimmün inflamatuvar bir hastalık olup, orbitanın en sık görülen hastalığıdır. Sıklıkla orta yaş grubunu etkileyen (30-50 yaş), asimetrik olsa da çoğunukla bilateral tutulum gösteren bir hastalıktır. Unilateral veya bilateral proptozisin de en sık sebebidir. Hipertiroidi varlığında, kilo kaybı, huzursuzluk, terleme, aritmi gibi sistemik hormonal belirtiler olabilir. Tiroid orbitopati kliniği sinsi başlangıçlı olup, kuru göz, göz kapak retraksiyonu, lidlag, proptozis, restriktif şaşılık ve daha ileri hastalıkta kompresif optik nöropati ile karşımıza gelebilmektedir. Göz bulgularının yanısıra kliniğe, tiroid bezinde kitle ya da difüz büyüme eşlik edebilir, boyun ultrasonografi ile guatr varlığı ortaya koyulabilir. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, tiroid antikorlarında yükselme saptanabilir. Görüntülemelerde orbita yağ dokusunun diffüz inflamasyonu ile prezente olabileceği gibi, daha sık olarak, tendonların korunduğu, iç şeklinde ekstraokuler kas genişlemelerine sebep olur. Tutulan kaslar MR görüntülemelerde, T1 ağırlıklı kesitlerde, izointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hafif hiperintens gözlenir. Aynı anda birden fazla kas tutulumu sıktır, inferior ve medial rektus kasları en sık etkilenen ekstraokuler kaslar olarak karşımıza gelir. İdiyopatik miyozitte tipik olarak görülen, tendonların da tutulduğu, difüz kalınlaşmadan farklı oluşu ayırıcı tanıda yardımcıdır. Doğal seyrinde, 3-5 yıl progresif gidiş izledikten sonra stabilize olma eğilimindedir. Tiroid orbitopati ve IOİ ayırıcı tanısında en belirgin klinik ve radyolojik özellikler aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Tiroid orbitopati ve İÖİ ayırıcı tanısı

Özellik	Tiroid orbitopati	İÖİ
Ağrı	Yok veya hafif	Daha şiddetli; göz hareketleriyle artar
Lateralite	Çoğu zaman bilateral, asimetrik	Hemen her zaman tek taraflı
Başlangıç	Subakut	Akut(saatler/günler)
Görme keskinliği	Apeks tutulumu olmadığı sürece iyi	Posterior sklerit, perinörit, ve optik nörit nedeniyle azalmış
Göz hareketleri	Kısıtlı (Kas tutulumu varlığında)	İnflame kas tarafında kısıtlı
Göz kapakları	Retraksiyon	Pitozis
Görüntüleme	Birden fazla kasta genişleme; sınırlar düzenli, tendonlar korunmuş, yağ tutulumu yok	Çoklu kas tutulumu, düzensiz sınırlı genişleme orbita yağ dokusu tutulumu var
Steroid cevabı	Yavaş ve orta düzey	Hızlı ve çoğu zaman tam

Orbita selülit de tiroid orbitopati gibi orbita inflamasyonu ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. Orbita selülit daha çok sinüzit(%58), göz kapak ve yüz

enfeksiyonları(%28), yabancı cisim(%11) veya hematogen(%4) yayılım nedeniyle gelişir[72].

Stafilokoklar ve streptokoklar erişkinde en sık neden olan organizmalarken, pseudomonas ve Escherichia coli daha nadir karşılaşılan organizmalardır. Çocuklarda etken genellikle tek bir patojenken, erişkinlerde multibakteriyel enfeksiyonlar sıktır. Klinik bulgular ateş, halsizlik, nötrofili, orbita bulguları ağrı, kapak ödemi, kapak eritemi, proptosis, kemozis, ptozis ve göz hareket kısıtlılığıdır. Göz içi basınç artışı olabilir. Görmede ani azalma, optik sinir kompresyonu, optik nörit veya vaskülitte bağlı oluşabilir. Arkaya uzanım gösterdiğinde, kavernöz sinüs trombozu, subdural püy veya intrakraniyel abse gelişebilir. Kavernöz sinüs tutulumunda, tabloya baş ağrısı, kusma ve bilinç bulanıklığı eşlik edebilir. Öykünün yanısıra, orbita ve sinüslerin görüntülenmesi ile İÖİ ayırıcı tanısı mümkün olabilmektedir. Görüntülemeye sinüs opasifikasyonuna komşu orbita dokusunda diffüz opasiteyle birlikte subperiostal veya intraorbital apse varlığı enfeksiyöz selülit için uyarıcıdır. Tedavide geniş spektrumlu intravenöz antibiyoterapiyle birlikte tedaviye yetersiz cevap veya tedaviye rağmen progresyonun olduğu durumlarda cerrahi drenaj önerilir. Dilate pupil, belirgin oftalmopleji, görme kaybı, aferent pupil defekti, papilödem, perivaskülit ve göz kapaklarında morarma acil müdahale gerektiren kliniği ifade eder[53].

Sistemik vaskülitlerden orbita tutulumu yapanlar arasında öne çıkanlara bakılacak olursa, GPA, eski adı ile Wegener granülatozis başta gelir. Multisistem küçük damar vaskülit olup, %95 olguda solunum sistemi, %75 olguda böbrek tutulumu görülür. Görülme yaşı orta yaş dönemi(40-50 yaş) olup, erkeklerde görülme oranı

daha fazladır. Nekrotizan tipte vaskülit, pnömonit, glomerulonefrit, sinüzit veya nazofarinksin mukozal ülserasyonları şeklinde karşımıza gelebilir[73]. Orbita tutulumu %16 olguda hastalığın başlangıç profili olup, toplam grubun %50'sinde ortaya çıkar. Olguların %18-22'sinde olguda hastalık bilateral olabilir. Çoğu olgu, solunum sistemi tutulumu ile birlikte olsa da izole orbita tutulumunun da görülebildiği bilinmektedir. Orbita tutulumu ile giden hastalıkta, orbita kitlesi veya lakrimal tutulum ön planda olsa da, preseptal selülit veya yüzde selülit, nekrotik kapak lezyonları, kapak retraksiyonu veya konjonktivo-nazal fistül de görülebilir. Hastalığın belirtileri, kemozis, ekzoftalmus, göz hareket kısıtlılığı, papilödem ve görmede azalmadır. Oküler tutulum; sklerit (%20), episkleritin (%38), üveit (%10-20), periferik korneal guttata (%14-28) ve retinal vaskülit (%7-18) şeklinde olabilir[73].

Görüntülemeye, komşu nazofarinksi de içeren, bilateral olabilen difüz orbita kitlesi izlenebilir. Sinonazal tutulumda, sinüslerde opaklaşma, mukozalarda kalınlaşma, sinüs duvarlarında kemik değişiklikleri görülür. Diğer vaskülitlerde karşımıza çok nadir çıkan kemik erozyonu, nazal septum ve orbita duvar hasarı ile karşılaşılır[74]. Histopatolojide klasik triadı; vaskülit, doku nekrozu ve granülatöz inflamasyon olarak ifade edilirse de orbita biyopsilerinin %25-%50'sinde bu bulgular izlenir[75].

Nekrotizan granülatöz dev hücreli vaskülit görünümü ortak özellik olarak karşımıza çıkar. Serolojik testlerden anti-nötrofil sitoplazmik antikor(ANCA) %80 oranında pozitif olarak saptanır.

PAN, erkeklerde daha sık görülen, küçük-orta çaplı damarları etkileyen granülamatöz nekrotizan vaskülitte giden hastalıklardandır. Spesifik olmayan labataruvar bulguları serum kompleman seviyesinde düşüş ve periferik kanda immün komplekslerin varlığıdır. Sural sinir veya kas biyopsisi ile tanı koyulması mümkün olmaktadır. Damar duvarındaki hücresel infiltrat; lenfositler, makrofajlar ve dev hücrelerden oluşur. Yaygın panarterit saptanır. Media tabakası ve elastik membranların nekrozu bazı olgularda tromboze ve rüptüre olabilen küçük anevrizmalara yol açar[76].

SLE’de hastaların %95’nin kadın olması, başlangıç yaşının nispeten erken (20-40yaş) olması dikkat çeker. Küçük damar duvarlarında immün kompleks depolanması görülür. Primer hasar, kapillerler, küçük damarlar, venler ve endokardın subendotelyal bağ dokusunda oluşur[77].

SLE ilişkili oküler tutuluma bakıldığında keratokonjunktivitis sikka, periferik ülseratif keratit, episklerit, sklerit görülür. Sklerit anterior veya posterior, nekrotizan veya nonnekrotizan olabilir. Orbita inflamasyonu ve periorbital ödem tablosunun da ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Orbita inflamasyonu, görme keskinliğinde azalma, akut gelişen proptozis, göz kapak ödemi, konjonktival enjeksiyon, kemozis, göz hareket kısıtlılığı ve artmış göz içi basınç ile ortaya çıkabilir. USG ve BT’de kas tutulumu varlığı gösterilebilir.

DHA, nispeten sık görülen sistemik bir vaskülit olup, ciddi klinik belirtilerinin çoğunun göz tutulumuna bağlı olduğu söylenebilir. Geri dönüşsüz körlük olguların %36’sında karşımıza çıkar. Tedavisiz kaldığında, diğer gözün

tutulma oranı %65 olarak bildirilir. En sık göz tutulumu anterior iskemik optik nöropati şeklinde olsa da, görme kaybı, posterior optik nöropati, ciddi koroidal iske mi, santral retinal arter veya oftalmik arter tıkanıklığı, ön segment/kiyazma/görme korteksi iskemisi gibi nedenlerle de oluşabilir. Oftalmoplejiye ikincil diplopi de görülebilir. DHA'da baş ağrısına, temporal bölgede, oksipital bölgede, kulak ve dilde ağrı da sıklıkla eşlik eder. Çene kladikasyonu klasik ve özgün belirtisi olmasına karşın olguların sadece %30'unda bulunur. Diğer nörolojik belirtiler; geçici iskemik atak, ataksiye neden olan vertebrobaziler sistem iskemisi, lateral meduller sendrom, hemianopi, demans, işitme kaybı, tat duyusu kaybı olup, olguların %30'unda karşılaşılabılır. DHA'da tanı klinik olarak koyulur. Biyokimyasal testlerden, eritrosit sedimentasyon hızının %80'den fazla olguda yüksek olması tanıyı destekleyici önemli bir parametre olup, aneminin gösterilmesi için tam kan sayımı, serum fibrinojen düzeyleri ve C-reaktif protein yüksekliğinin gösterilmesi de yardımcı labaratuvar testleri olarak değerlendirilir. Temporal arter biyopsisi kesin tanı için önerilir, segmenter tutulum nedeniyle yanlış negatif sonuç olabileceği bilinmelidir. Histopatolojideki granülamatöz inflamasyon, damar tıkanıklığı, emboli veya trombozla sonuçlanabilir. Karakteristik patolojik görünüm, intimal proliferasyon ve internal elastik laminanın hasarıdır[78].

Sarkoidozda, en sık etkilenen organlar, gözler, lakrimal bezler, akciğerler, lenf nodları ve tükürük bezleridir. Oküler belirtileri; granülamatöz üveit, inflamatuvar glokom, optik nöropati ve genişlemiş lakrimal bezlerdir. Olguların %5'inde 2 yıl

içinde santral veya periferik sinir sistemi tutulumu görülür. Meninks ve kraniyel sinir infiltrasyonu görülebilir. Merkezi sinir sistemi(MSS) parenkim hastalığı sıktır.

Sjögren sendromu, toplumda görülme sıklığı %2-3 olan kronik bir hastalıktır. Lakrimal bez ve tükürük bezlerinde lenfositik infiltrasyon görülür. Orta ve ileri yaş kadın hastalığı olarak bilinse de, genç erişkinlerde, adolesanlarda hatta çocuklarda da bildirilmiş olgular mevcuttur. Kardinal göz belirtisi, kornea ülserasyonu ve perforasyon ile sonuçlanabilen kuru gözdür. Optik nöropati tek başına ya da multifokal MSS hastalığı ile birlikte olabilir. Akut retrobulber optik nörit, iskemik optik nöropati, optik atrofiye bağlı görme kaybı ile karşımıza gelebilir. Periferik veya santral kraniyal nöropatiler eşlik edebilir. Trigeminal duysal nöropati bunlardan en sık görülenidir. Fasiyal sinir tutulumu varlığında eklenebilecek otonomik disfonksiyon göz yaşı sekresyonunu bozarak sikka sendromunun kötüleşmesine katkıda bulunacaktır. Akut ve kronik subaraknoid hemorajiler SS-A antikor pozitif hastalarda sıktır. Progresif fokal nörolojik belirtileri olan hastaların %80'inde beyin MR anormal olarak değerlendirilir ve multiple skleroz bulgularına benzerlik gösterir. Beyin omirilik sıvısında immünoglobulin G oranının yükseldiği, %50'sinde oligoklonal bantların görüldüğü bilinmektedir. Önemli diğer labaratuvar testleri, anti-Ro(SS-A) ve anti-La(SSB) antikor düzeyleridir. Kesin tanı için, tükürük bezi biyopsisi gerekebilir. Sjögren sendromunda, inflamatuvar infiltratlar baskın olarak T-lenfositlerden, makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşur. Venöz ve arteriyel sistemin küçük damar tutulumları da bazı olgularda eşlik edebilir[79].

Vasküler hastalıklardan arteriyovenöz fistüller travmatik (15-30 yaş erkeklerde sık) veya spontan (30-60 yaş kadınlarda sık) olabilir. Kan akım hızına göre semptomlar değişiklik gösterir. Fistüllerin çoğu, venöz dilatasyon, transüstasyon ve tromboza neden olur. Düşük akımlı fistüller, genellikle dural arteriyokavernöz sinüs şantlarından kaynaklanır. Kemozis, artmış episkleral venöz basınç ve konjonktival episkleral venöz dilatasyon ile karşımıza gelebilir. Yüksek akımlı fistüller genellikle, karotid arter-kavernöz sinüs şantlarından kaynaklanır. Kemozis, orbita ödemi, proptosis, pulsatil ekzoftalmus, üfürüm, sekonder glokom, retinal vasküler dilatasyon, papilödem, afferent pupiller defekt, görmede azalma ve en sık 3 ve 6. Sinirler olmak üzere kraniyel sinir tutulumu ile karşımıza gelebilir. Görüntülemeye, süperior oftalmik ven dilatasyonu, süperior orbital fissürde genişleme, anterior klinoid proseste erozyon ortaya çıkabilir.

Benign lenfoid hiperplazi, en sık anterior süperior orbitada, lakrimal bez yerleşimli (%15) görülür. Ağrısız ekzoftalmus, globda yer değiştirme, görme keskinliğinin normal olması ile dikkat çeker. Muayenede orbita riminin hemen altında, sert, ele gelen kitleye pembe subkonjonktival somon rengi infiltrat eşlik edebilir. Görüntülemeye, göz kapakları veya anterior orbitada infiltratif kitle saptanır. Kitlenin, glob üzerine katlandığı, rektus kaslarına uzanabildiği görülür. T1 ağırlıklı MR kesitlerinde kaslara göre hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde de yine hipointens olarak değerlendirilir. Histopatolojide, aktif mitoz gösteren lenfositler ve plazma hücreleri izlenir. İmmünohistokimya, poliklonal T ve B hücreleri ile pozitif boyanma görülür.

Malign orbita lenfoması, monoklonal B-lenfositlerin (non-Hodgkin lenfomada) proliferasyonu ile giden bir malignitedir. Lenf nodlarından veya orbita gibi ektranodal bölgelerden kaynaklanabilir. İleri yaş grubunda (50-70 yaş) ortaya çıkma eğilimindedir. Klinikte, anterior orbitada ele gelen kitle ile karşımıza çıkabilir. Ekzoftalmus, diplopi, kapak ödemi ve pitozis görülebilecek diğer bulgulardır. %75 olguda tutulum tek taraflıdır, bilateralite %25 oranın görülür. Olguların %40'ında tanı anında sistemik hastalık mevcuttur. Görüntülemeye, çevre dokulara invazyon gösteren iyi sınırlı kitle görünümü saptanır. Orbita kemik duvarlarının tutulumu ve erozyonu da eşlik edebilir. Çoğu lezyon, anterior, süperior ve lateral orbitada yerleşim gösterir, lakrimal bez tutulumu sıklıkla görülür. Histopatolojide, dev çentikli çekirdeği olan infiltratif, anaplastik lenfositler görülür. Foliküller kaybolmuştur. İmmünohistokimyasal boyama B-lenfositlerin monoklonal proliferasyonunu teyit eder[80-82].

Yukarıda ayrı ayrı ele alınan, İÖİ kliniği ile karışabilecek, orbitanın inflamatuvar veya inflamasyonu taklit eden hastalıklarının ayırcı tanıda öne çıkan özelliklerini özetlemek gerekirse, görüntülemeye orbita kemik duvarlarının tutulumu, lenfoma veya lakrimal bez karsinomunu akla getirirken, bütün orbitayı “duvardan duvara” dolduran kitle görünümü GPA için patognomonik sayılır [83].

Genişlemiş lakrimal bezler paranazal sinüs hastalıkları ile ilişkiliyken; infraorbital veya supraorbital sinir genişlemeleri, tendon korunmuş ekstraoküler kas genişlemeleri (özellikle lateral rektus kası) ve/veya orbita yağ dokusunun infiltrasyonu IgG4 ilişkili hastalık veya lenfoid hiperplazi lehine düşünülmelidir [84, 85]. Ekstraoküler kaslar tek başına tutulduğunda, görüntüleme de daha spesifik

olabilmektedir. Tiroid orbitopati bütün kasları içerebilmekle birlikte; alt rektus, medial rektus, superior rektus ve levator palpebra superioru özellikle tutuğu bilinmektedir. Tendon tutulumu bazı tiroid orbitopatilerde, lenfoid neoplazilerde ve idiyoPATİK orbita miyozitlerinin hemen hemen yarısında görülebilmektedir [86-88]BT’de sinüs ve nazal yapıların destrüksiyonu yine GPA lehine bir bulgu iken, agresif lenfoma veya diğer malignansilerden ayırımı önem arz eder [18, 89, 90]. İntrakraniyel uzanımlı lezyonlarda malignansilerin yanısıra, IgG4 ilişkili hastalık ve sarkoidoz da değerlendirilmelidir [85].

Serolojide anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) pozitifliği GPA lehine, anti-SSA(Ro) veya anti-SSB(La) pozitifliği Sjögren Sendromu lehine değerlendirilir. Sadece orbita tutulumunun olduğu azımsanmayacak bir hasta grubunda ise tanı yine belirsiz kalabilir [18, 74, 91]. Histopatolojide, nekrotizan olmayan granülomlar sarkoidoz lehine değerlendirilirken; vaskülit veya doku nekrozu GPA lehine bulgulardır [75, 92]. Rezidü duktusların proliferasyonu ile oluşan miyoepitelyal adalar, Sjögren dakriyoadenitinin bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. Dokuda azalmış IgA plazma hücre sayısı da yine Sjögren dakriyoadeniti için tanımlanmış bir özelliktir [91].

Hastalığın başlangıç hızı ve progresyon hızı da ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek faktörlerdendir. Akut başlangıç ve hızlı progresyon, enfeksiyöz orbita selülit veya malign tümörlerle ilişkili olabileceken; İÖİ ve özellikle miyozit akut ya da subakut başlangıç gösterebilse de progresyon hızının görece yavaş olması ile dikkat çeker. Çoğu otoimmün ve lenfoproliferatif lezyonlar daha da yavaş progresyon gösterirler [48, 93-95].

Cinsiyet, ırk, yaş ve lateralite bazı hastalıklar için karakteristik özellikler gösterebilen diğer parametrelerdir ve ayırıcı tanıda destekleyici olabilir. Tiroid orbitopati ve Sjögren hastalığı kadınlarda sık görülürken, IgG4 ilişkili hastalık erkeklerde daha sık karşımıza çıkar. Afrika göçmenlerinde sarkoidoz daha fazla görülürken, kuzey Avrupa beyazlarında GPA prevalansı daha yüksektir. Lenfoma ve IgG4 ilişkili hastalık 50 yaş üzeri popülasyonda daha sıktır. Tiroid orbitopati, Sjögren Sendromu, GPA ve sarkoidoz bilateral olma eğilimindeyken, İÖİ, IgG4 ilişkili hastalık ve orbita selülitisi hemen her zaman tek taraflı karşımıza gelir [16-19, 56, 96, 97].

Eş zamanlı bulunabilen diğer oküler bulgular da tanıda yardımcı olabilmektedir. Örneğin GPA ve sarkoidozda görülebilen ön ve arka üveit, lenfoma veya lenfoid hiperplazide subtenon somon rengi kitle varlığı, GPA’da göz kapağında ksantalesma ve kahverengi renk değişikliği, semer burun deformitesi eşlik edebilmektedir[19, 67, 98].

2.1.5 Tedavi

- (1) Kortikosteroidler;
- (2) Radyasyon tedavisi(Radyoterapi);
- (3) Nonspesifik steroid-sparing ajanlar:
 - (a) siklosporin A;
 - (b) metotreksat;
 - (c) mikofenolat mofetil
 - (d) siklofosfamid;

(e) rituximab;

(4) Biyolojik ajanlar:

(a) infliximab;

(b) adalimumab;

(c) etanercept;

(d) daclizumab;

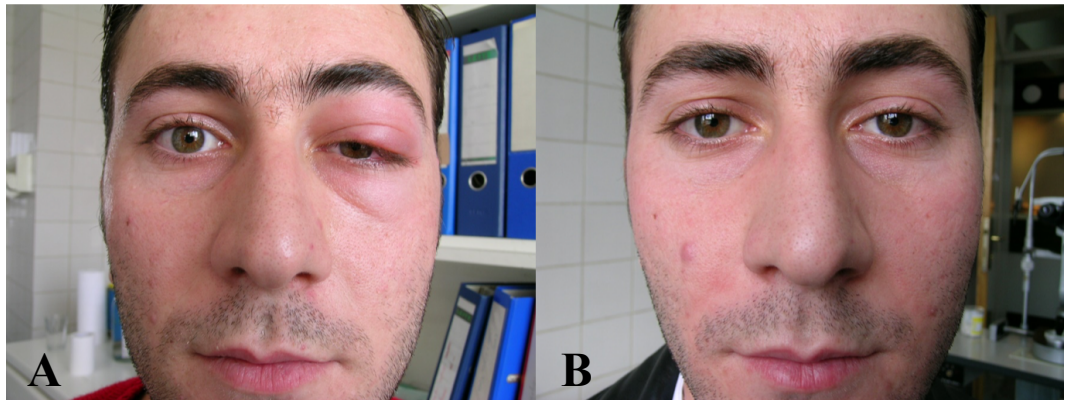
(e) abatacept;

(f) tocilizumab.

Kortikosteroider

Sistemik immünsupresyon etkisi için steroidler tedavinin temelini oluşturur. Bütün semptom ve bulgulara dramatik düzelme ile sonuçlanması tipiktir (Resim 3 A-B). Konvansiyonel başlangıç dozu 1 mg/kg prednison olup, ağrı semptomunda gerileme ve klinikte hızlı düzelme beklenir [3]. Klinik cevap tam olarak değerlendirildiğinde steroid dozu tedrici olarak, bireyselleştirilmiş protokollerle haftalar veya aylar içerisinde azaltılabilir. Yan etkileri arasında insomnia, duygudurum değişiklikleri, hiperglisemi, dispepsi, kilo artışı, cushingoid yüz ve hipertansiyon sayılabilir. Dozun azaltılmasıyla birlikte bu etkilerin de düzeldiği görülür. Steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etkinliği yüksek olduğu literatürdeki çalışmalarla da desteklenmiş olsa da yan etki profili nedeniyle yeni tedavi arayışları süregelmiştir. Pulse steroid tedavisi, steroidin yan etkilerinden kaçınmak, en kısa sürede hastalığın etkin kontrolünü sağlamak için suprafarmakolojik düzeylerde, aralıklı ilaç uygulamasını ifade eder. Steroid, günlük

250mg'ın üzerindeki dozlarda, bir veya birkaç gün intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulama sıklığı konusunda bir standart yoksa da, 3 gün ardışık uygulama ya da 12 gün içerisinde değişken aralıklarla uygulama şeklinde yapılabilir. En sık kullanılan ajan metilprednisolon olup, orta etki süreli (12-36 saat), mineralokortikoid etkisi düşük, potent bir antiinflamatuvar ajandır. Tek uygulamada, ortalama 20-30mg/kg dozunda verilmesi önerilir, maksimum doz uygulama başına 1gr'dır. Pulse tedavi ile, kısa sürede, hızlı ve potent bir antiinflamatuvar etki sağlandığı, oral tedaviye göre klinik belirtilerde daha hızlı düzelme olduğu, inflamasyona bağlı hasarın minimize edildiği bildirilmiştir. İlaça bağlı toksisitenin ise, yüksek doz oral uygulamaya göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. Tek bir pulse uygulamanın etki süresi maksimum 3 haftaya kadar uzamakta olup, bu süreden sonra hipotalamo-hipofizer aksı etkilemediği bilinmektedir. Sistemik inflamatuvar hastalıkların çoğunda endike olmasının yanı sıra, orbitanın inflamatuvar hastalıklarında sıkça kullanıldığı bilinmektedir[99].



Resim 3: Kliniğimizden bir miyozit olgusu. A: Intravenöz steroid tedavisi öncesi, kapak ödemi, kapak kızarıklığı belirgin. B: Intravenöz steroid tedavisi sonrası bulgularda dramatik düzelme.

Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, steroidlere yetersiz cevap alınan olgularda ikincil seçenek olarak, steroidlerin kontrendike olduğu olgularda ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır [3]. 20-30 Gray(Gy) dozlarında düşük doz radyasyon tedavisi 10 güne bölünerek uygulanmaktadır. Başarı oranları literatürde % 50-% 75 arası olarak bildirilmektedir [100-103]. Steroidlerle kombine kullanımı daha yüz güldürücü iken, steroidlere alternatif tek başına tedavi etkinliği % 25 düzeylerinde sınırlı kalmaktadır [101, 104]. Uygun steroid tedavisine rağmen, 2 haftanın sonunda kliniğinde herhangi bir düzelme görülmeyen olgularda radyoterapi önerilmektedir. 10Gy gibi çok düşük doz uygulaması bile remisyon için yeterli olabilirken, bazı olgularda yüksek dozlara çıkmak gerekmektedir. Uygulama sırasında, globun korunmasına özen gösterilerek, radyasyon orbitanın arka 2/3'üne yönlendirilmelidir. Optik nöropati varlığında steroidlerden daha etkin bir tedavi yöntemi olduğuna dair çalışmalar vardır [105].

Yumuşak doku ödeminde gerileme hemen her zaman elde edilir. Radyasyon tedavisinin etkilerini gözlemlemek için yapılan MR görüntülemelerde, bu etki, ekstraoküler kaslarda, inflamasyonun gerilemesine bağlı su içeriğinde azalma, sinyal azalması şeklinde izlenir [106].

Göz hareketlerinin takibinde, tedavi ile düzelme olduğu izlense de, bu durum çift görmede düzelme ile korele değildir. Yan etkileri nadir olsa da radyasyon retinopatisi, sekonder malignite riskinde artış bildirilmiştir. Diğer olası yan etkiler arasında keratit, retinopati, dermatit, optik nöropati, katarakt gelişimi sayılabilir [107].

Siklosporin A

Siklosporin A (CsA) lenfosit ilişkili immün cevabı baskılayan bir immünsupresif ajandır. Interlökin 1 (IL1) ve interlökin 2 (IL2) üretimini azaltarak T-hücre aktivasyonunu inhibe ederek etki eder. Tedavinin ilk yılında hipertansiyon ve renal disfonksiyon ile ilişkili olabileceğinden, ilaç kullanım süresince böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir [108]. 300-350 ng/ml'yi aşan yüksek dozlarda sikloporin kullanımının kalıcı böbrek hasarına yol açabileceği bilinmektedir [109, 110]. Diğer olası komplikasyonları gingival hiperplazi, hirsütizm, tremor ve hiperkolesterolemidir. Her ne kadar CsA kullanımı, yassı hücreli cilt karsinomu ve lenfoma gibi sekonder malignansilerle ilişkilendirilse de geniş örneklemli çalışmalarda artmış risk olduğuna dair kanıtlanmış bir bulgu yoktur [109-113]. Diğer taraftan kontrolsüz İOI olgularında etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur [109-113].

Metotreksat

Etkisini, DNA ve RNA sentezi için gerekli bir enzim olan pentoz fosfat yolunda görevli dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu ile hızlı bölünen hücreleri inhibe ederek, B ve T- hücre fonksiyonlarını baskılayarak gösterir. Bilinen yan etkileri; dispepsi, yorgunluk, saç dökülmesi, baş ağrısı, artralji ve karaciğer enzimlerinde yükselmesidir. Tedavi süresince karaciğer enzim düzeyleri monitorize edilmeli, folat takviyeleri ile birlikte alkol alımını kısıtlanmalıdır. Başlangıç dozu olarak 7.5 mg/hafta-25 mg/hafta önerilmektedir [114].

Mikofenolat mofetil (MMF)

İmmüsupresif etkisi olan bir antimetabolit olup, üveit ve sklerit tedavisinde steroid sparing ajan olarak hali hazırda kullanılmaktayken, günümüzde orbita inflamasyonlarında da kullanımı yaygınlaşmaktadır [115] [116]. De novo pürin sentezini inhibe ederek, B ve T-hücre replikasyonunu engelleyerek etkisini gösterir. Literatürde kısıtlı sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir [117]. Monoterapi olarak kullanımında yan etki profiline dair çalışmalar sınırlı olup, en iyi bilinenleri; gastrointestinal rahatsızlıklar ile immüsupresif etkiye sekonder gelişebilecek malignitelerdir [111].

Siklofosamid

Nitrojen mustard türevi, B-hücre toksisitesi olan alkilleyici bir ajan olarak Wegener Granülamatozis tedavisinde primer basamak olarak kullanılırken, ileri vaskülitik orbita infalamasyonunda da kullanımını bildiren veriler vardır [23, 118]. Bu hasta grubunda, klinik cevabı artırmak için steroidleri tamamlayıcı olarak tercih edilmektedir. Toksisite potansiyeli olan bir ajan olup, hemorajik sistit, kemik iliği supresyonu ve potansiyel sekonder malignensi gelişimi en bilinen yan etkileridir. Toksisite potansiyeline karşın, yakın ve sıkı takip edilen hastalarda önemli bir tedavi ajanı olmaya devam etmektedir [119].

Rituximab

Rituximab, B hücre yüzeyinde bulunan fosfoprotein olan CD20'ye karşı geliştirilmiş bir kimerik monoklonal antikordur [120, 121]. Monoklonal antikor

olmasının yanı sıra B-hücre yüzey antijenine karşı etki ederek sitotoksiste oluşturduğu için dolaşımdaki moleküllere etki eden biyolojik ajan kategorisinde değil, antiinflamatuvar ajanlar grubunda sayılır. Primer geliştirilme amacı, her ne kadar B hücre kökenli lenfoma tedavisi olsa da, günümüzde T hücre kaynaklı romatoid artrit, SLE ve Wegener Granulamatozus tedavisinde de kullanılmaktadır [120]. CD20 antijeninin IL2 reseptörünün de bir komponenti olduğu düşünüldüğünde IL2 bağımlı idiyopatik orbita inflamasyonu tedavisinde potansiyel bir alternatif olduğu düşünülür. Literatürde etkinliğine dair yapılan çalışmalarda, hastalık aktivitesi, ödem, rahatsızlık hissi, diplopi ve kızarıklıkta azalma ile sonuçlandığı bildirilmişse de veriler sınırlıdır. Potansiyel yan etkileri ise; infüzyon reaksiyonları, ateş, baş ağrısı, bronkospazm ve immünsupresyondur [122].

Sitokin spesifik immünmodulator biyolojik ajanlar

Hastalıkların moleküler biyolojik analiz yöntemleri ile sitokin düzeyinde analiz edilmesi, o hastalığa spesifik, etkinliği yüksek, en az yan etki profili ile ilaçların üretilmesini teşvik etmiştir. Normal immünolojik süreçleri asgari düzeyde etkileyerek, hastalık için spesifik olan sitokinler üzerinden etkinlik hedeflenmektedir. Diğer taraftan İÖİ’de spesifik ve patogeneze direkt hedef gösterilebilecek mekanizma ve moleküller henüz tam aydınlatılamamıştır. Wladis ve arkadaşlarının İÖİ hastalarının biyopsi örneklerinde yaptığı moleküler biyolojik analizde, normal orbital yağ doku ile kıyaslandığında artmış multiple sitokin varlığı gösterilmiştir. IL12, tümör nekrotizan faktör α (TNF α) ve gama interferon

düzeylerinde gösterilen belirgin artış ise, hedef molekül olarak bu sitokinlerin tedavi geliştirilmesinde kullanılmasının önünü açmıştır [123].

İnfliksimab

Dirençli İOI olgularında, steroid dışı tedavide kullanımı giderek artan bir diğer ajan olan infliksimab, TNF α karşı geliştirilen kimerik bir monoklonal antikordur. Daha önceleri, romatoid artrit, Chron hastalığı, ankilozan spondilit, psöriasis, psöriatik artrit ve ülseratif kolit tedavisinde onay almıştır [3]. Literatürde bildirilen İOI tedavi dozu Chron hastalığı ve romatoid artritte onaylanmış rejime göre; 0-2 ve 6. haftalarda 3 ila 5 mg/kg yükleme dozunu takiben, semptomlara göre her 4 veya 8 haftada bir uygulanmasıdır [3].

Adalimumab ve etanercept de TNF α 'ya karşı geliştirilmiş antikor proteinler olup, literatürde İOI tedavisinde kullanımları bildirilmiştir. Daclizumab, abatacept ve tocilizumab da sırasıyla IL2, CD80 ve IL6'ya karşı geliştirilmiş antikor yapısında, tedavi için önerilebilecek, henüz araştırma aşamasında olan diğer yeni biyolojik ajanlardır [3].

2.2 IgG4 İlişkili Hastalık

IgG4 ilişkili hastalık, son yıllarda tanımlanan, yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon içeren kitle lezyonları, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin, genellikle storiform paternde fibrozis ve bazı organlarda obliteratif flebit ile karakterizedir. Serum IgG4 düzeyleri yüksek veya normal olabilir. Tutulan dokuda belirgin eozinofiliyle birlikte periferik kanda da eozinofil artışı görülebilir. Orbita,

sık tutulan anatomik yapılardan olup, IgG4 ilişkili oftalmik hastalığı olan bireylerin önemli bir kısmında başlangıçta diğer organ tutulumlarının olduğu, yoksa bile hastalık seyrinde görüleceği bilinmektedir [124]. Hastalık aslında ‘yeni’ olmamakla birlikte, ilk ortaya koyulması 2001 yılında Japonya’da otoimmün pankreatitli bir hasta grubunda yükselmiş serum IgG4 düzeyinin saptanması ile başlar. Sonrasında bu hastalarda, pankreas dışı fibroinflamatuvar lezyonlarda da IgG4’den zengin plazma hücreleri varlığı ortaya koyulmuştur [125]. Safra yolları, retroperitoneal bölge, tükrük bezleri, orbita, lenf nodları, böbrekler, akciğerler, meninksler, aort, prostat, tiroid, perikard ve cilt hastalığının tanımlandığı diğer bilinen yerleşimlerdir. Hastalığın isimlendirilmesinde, IgG4 ilişkili hastalık (IgG4RD) başlığı altında, tutulan organa spesifik alt gruplar için de tutulum bölgesiyle birlikte isimlendirilmesine karar verilmiştir. Orbita ve oküler adneksiyel tutulumu da IgG4 ilişkili oftalmik hastalık (IgG4-ROD) olarak ifade edilmektedir [126]. Histopatolojik ve moleküler düzeyde analizlerle IgG4 ilişkili hastalık tanımı yapılmadan önce, orbita manifestasyonları da olan bir grup hastalığın aslında günümüzde IgG4 ilişkili hastalık spektrumunda sayılması gerektiği fark edilmiştir [127]. Otoimmün pankreatit, sklerozan kolanjit, Mickulicz hastalığı, sklerozan siyaloadenit, Riedel tiroiditi, multifokal fibrosklerozis, Ormond hastalığı (idiyopatik retroperitoneal fibrozis), aortit bu hastalıklardan bazılarıdır [128, 129].

2.2.1 Epidemiyoloji

IgG4-ROD için kadın erkek oranı hemen hemen eşit olarak saptanmış olup, baş boyun hastalığı olanlarda kadınlar lehine biraz daha fazla olduğu görülür [130].

Japonya’da yapılan çalışmalarda IgG4-ROD ortalama başlangıç yaşı 55,5 olarak bildirilmekte olup, en k 5 yaşında olmak üzere birkaç ocuk vaka olduğu da belirtilmektedir [131-134]. IgG4-ROD ile birlikte başlangıçta sistemik hastalığı bulunanların oranı % 22-% 100 gibi değişken bir aralıkta olup, ortalama % 50 olarak belirtilmektedir [8, 9, 135-137]. Amerika’dan bildirilen bir çalışmada, IgG4-ROD ile birlikte sistemik hastalık varlığı % 55 ± 2 oranında olup, en sık tutulan organ tükruk bezleri olarak bulunmuştur. Karaciğer, retroperiton, hipofiz bezi, pankreas, safra yolları ve nazal mukoza da diğer olası tutulum bölgeleridir [138].

Literatürde Japonya’da yapılan bir araştırmada; orbitanın lenfoproliferatif hastalıklarına bakıldığında, % 39’unun marjinal zon lenfoması, % 15,4’ünün diğer lenfomalar olduğu, % 18,8’inin IgG4 ilişkili olmayan orbita inflamasyonu grubu, % 2,14’ünün ise IgG4 ilişkili orbita inflamasyonu olduğu saptanmıştır [65]. Bu da, IgG4 ilişkili orbita tutulumunun hiç de nadir bir klinik durum olmadığını ortaya koymaktadır. Literatürde bu kez İOİ ve/veya reaktif lenfoid hiperplazi (RLH) olarak tanı almış hasta grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada, aslında olguların ne kadarının IgG4 ilişkili hastalık kriterlerini karşıladığına bakılmış, % 40 oranında histopatolojik olarak IgG4 ilişkili hastalık ile uyumlu (büyük büyütmede bir alanda >10 IgG4+ plazma hücresi varlığı ve $>\% 40$ IgG4/IgG plazma hücre oranı) olarak değerlendirilmiştir [64]. Benzer başka bir çalışmada, İOİ hastalarının % 23,6’sının RLH hastalarının % 50’sinin kesin veya olası IgG4-rod kriterlerini karşıladığı saptanmıştır [139]. Literatürdeki bu oranlara bakıldığında, daha önce İOİ veya RLH olarak değerlendirilen olguların önemli bir bölümünün IgG4 ilişkisi hastalığın oluşturduğu söylenebilir. Her ne kadar IgG4

ilişkili hastalık sebebi, detaylı patogenezinin henüz net olarak ortaya koyulamaması sebebiyle “idiyopatik” sayılabilse de, ortaya koyulmuş bir klinikopatolojik tanı kriter şemasının olması ile İOI’nin diğer alt gruplarından ve diğer spesifik orbita inflamasyonu ile giden sarkoidoz, GPA/WG ve Sjögren Sendromundan ayrımı mümkün olur [124]. Bu açıdan bakıldığında, İOI’nin spesifik bir alt grubu olarak sayılabilir.

Patoloji ve Tanı Kriterleri

IgG4-RD tanısında temel iki kriter tipik histopatolojik görünüm ve dokularda artmış IgG4 plazma hücre sayısıdır. Serum IgG4 sayısı birçok hastada yüksek olabileceği gibi, biyopsi ile gösterilmiş hastalığı olan % 30-% 40 kadar bir hasta grubunda normal de bulunabilir [140]. Diğer taraftan, yüksek serum IgG4 düzeyleri de, dokularda yüksek saptanan IgG4+ plazma hücre sayısı da IgG4-RD tanısı için spesifik değildir [141]. Tanı için, uygun histolojik görünümün yanı sıra artmış IgG4+ plazma hücre sayısı veya artmış IgG4+/IgG+ oranının sağlanması gereklidir. Üç majör histopatolojik özelliği; 1) yoğun lenfoplazmositik infiltrat, 2) fokal storiform paternde fibrozis, 3) obliteratif flebit olarak sayılır [140]. Tanı için majör 3 özellikten 2’sinin bulunması yeterlidir; zira obliteratif flebit lakrimal bez gibi organlarda nadiren görülür [140]. Lenfositik infiltratlar genelde, germinal merkez ve küçük T-hücreleri içeren reaktif lenfoid foliküllerden oluşur. Plazma hücrelerinin varlığı tanı için olmazsa olmazdır. Hafif- orta düzeyde eozinofili eşlik edebilir. Arterit nadiren görülür, görüldüğünde nekrozlaşmayan tiptedir. Granülom varlığı veya baskın nötrofilik infiltrat görünümü tanıyı dışlamak için yeterlidir. Dev

hücre formasyonu ve nekroz zonları da yine daha çok GPA/WG ile ilişkili olup IgG4-RD tanısından uzaklaştırır [124]. Dokulardaki IgG4+ plazma hücre sayısının kantifiye edilmesi tanı için kritik önem arz eder. Tanı için alt sınır olması gereken değer konusunda en son organ bazında tablolar oluşturularak bir konsensusa varıldıysa da genel ortalama bir değer olarak 1 büyük büyütme alanında (hpf) >10 IgG4+ plazma hücresi varlığı ileri sürülmüştür [9, 140]. Lakrimal bez için ise bu değer 100/hpf olarak belirlenmiştir. Diğer taraftan, histopatolojik özellikler ve dikkatli klinikopatolojik korelasyon IgG4+ plazma hücre sayısından daha önemli olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla; 1) ileri derecede fibrozisin görüldüğü orbita hastalığının sklerotik formunda, (uzun süren hastalık hiposelülerite ile sonuçlanacağından) IgG4'ün diğer organ tutulumlarının bulunduğu, belirgin yüksek serum IgG4 düzeyi varlığında dokuda IgG4+ plazma hücre sayısının düşük olması kabul edilebilir [142].

Tanı için Umehara ve ark tarafından klinik ve patolojik özellikler gözetilerek hazırlanan kriterler şu şekilde:

1. Tek veya mutiple organda kitle/şişlik
2. Serum IgG4 $\geq$ 135 mg/dL
3. Histopatolojide;
 - a. Belirgin lenfositik ve plazmositik infiltrasyon ve fibrosis
 - b. IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu; >10 IgG4+ plazma hücresi/hpf, ve IgG4+/IgG+ oranı >40 %

Bu kriterlere göre tanı 3 kategoride toplanır;

1. Kesin IgG4-RD: 1 + 2 + 3

2. Olası IgG4-RD: 1 + 3

3. Muhtemel IgG4-RD: 1 + 2

2.2.2 Patogenez

Tam olarak aydınlatılamamış olsa da, humoral ve hücrel immünitinin rol aldığı düşünülmektedir. Tedavide steroid ve diğer immün modülatörlere cevap veriyor oluşu immün aracılı hastalığı desteklese de patogeneizde IgG4 antikorlarının direkt etkisi kanıtlanmamıştır [127]. Rituximab tedavisine cevap veriyor oluşu, patogeneizde B-hücrelerinin de rol aldığını destekler. Hastalığı neyin tetilediği bilinmese de, yiyecekler, çevresel ajanlar, kommensal ve enfektif mikroorganizmalar veya doku hasarına karşı anormal bir immün cevap olabileceği ileri sürülmüştür [127]. Foliküler T-helper hücrelerin IgG4 ve IgE yönünde farklılaşmayı tetiklediği ve IgG4+ plazma hücre proliferasyonunu artırdığı düşünülmektedir. IL5, IL13, TGF- β ve IFN- γ fibroblast aktivasyonu ile fibrozisi tetikler [127].

Serum IgG4 düzeylerinin % 30-% 40 hasta grubunda normal olması, bu grupta tanı ve tedavi takibindeki yerini sınırlamaktadır. Diğer taraftan, prozon etkisi nedeniyle IgG4 düzeylerinin yanlış olarak düşük ölçülebildiği de bildirilmiştir. Histolojik olarak hastalık tanısı koyulmuş, serum düzeyleri normal çıkan bireylerde bu etki gözetilerek yapılan ikinci ölçümlerde anlamlı yüksek serum IgG4 düzeyleri saptanmıştır [143]. Bu durum, hastalık aktivitesi ile serum IgG4 düzeyleri arasında uyumsuzluk olan olguları açıklayabilir. Wallace ve arkadaşları[144] tanı için alternatif biyomarker olarak plazmoblastları ileri sürmüştür. Periferik kanda

yapılan flowsitometrik analizlerle total plazmoblast sayıları ölçülmüş, aktif tedavisiz hasta grupta, kontrol grup ve tedavi edilen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum IgG4 düzeyleri ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Tanı ve tedavi cevabının izlenmesinde yeni bir alternatif olarak önerilmektedir[144].

2.2.3 Sınıflandırma

İOI'nin spesifik bir alt grubu olarak, okuler adnekslerin tamamını etkileme potansiyeli olmakla birlikte, daha sık görüldüğü paternler:

- 1) Sklerozan dakriyoadenit (Unilateral veya bilateral olabilir, tükruk bezi tutulumu eşlik edebilir): En sık karşılaşılan prezentasyonudur.
- 2) Orbital sinirlerin genişlemesi (en sık infraorbital sinir): Orbita miyoziti ve lakrimal bez tutulumu ile sıklıkla ilişkili, paranasal sinüs tutulumu eşlik edebilir, eozinofili ve sistemik tutulum da görülür.
- 3) Sklerozan orbita inflamasyonu (Lakrimal bez tutulumu olmaksızın-daha nadir tip)

İOI'de olduğu gibi, anatomik sınıflandırmanın yapılabilmesi, klinik prezentasyonun yanı sıra BT ve daha çok MR görüntüleme ile mümkün olmaktadır. Tüm vücut görüntülemesi PET/CT ile yapılarak, hastalığın sistemik aktivitesinin lokalize edilmesi mümkün olabilmektedir, dahası, tedaviye cevabın takip edilmesinde de önemlidir. Diğer organlar için ayrı ayrı yapılan görüntüleme yöntemlerinden daha sensitif olduğu bilinmektedir. Özellikle, arterler, lenf nodları,

tükrük bezlerinin değerlendirilmesinde ilk tercihtir. Çekim sıklığı konusunda konsensus yoktur, her olgu özelinde karar verilmelidir [14].

2.2.4 Lenfoma ve IgG4-RD

IgG4-ROD tanısı ile takipli bir grup hastada lenfoma gelişimi bildirilmiş olup, diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi IgG4 –ROD’da da artmış lenfoma riskinden söz edilebilir [14]. Literatürde non-Hodgkin lenfoma gelişimi de bildirilmekle birlikte, daha çok gelişen lenfoma tipinin ektranodal marjinal zon lenfoması olduğu gösterilmiştir [145, 146].

2.2.5. Tedavi

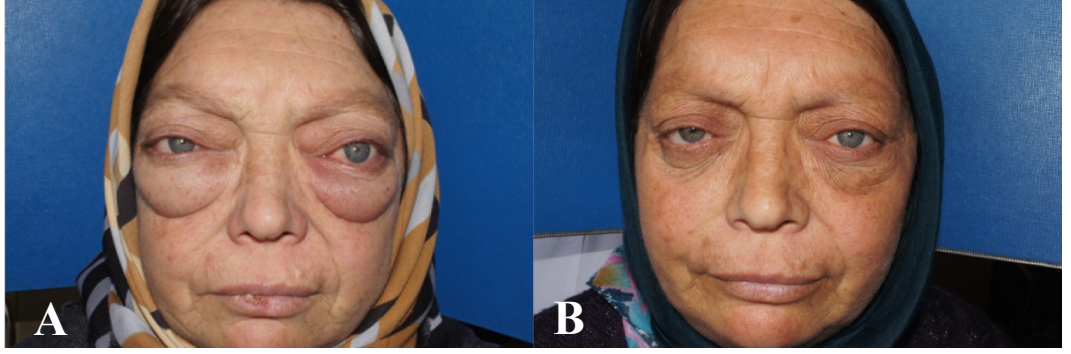
IgG4-RD tedavisinde literatürde sınırlı veri mevcut olup, kapsamlı prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Otoimmün pankreatit ve orbita dahil diğer organ tutulumlarında spontan düzelme bildirilmiştir [145-147]. Bu olguların zamanla relaps ile gelebileceği bilinmekte, fakat buna ilişkin de yeterli veri bulunmamaktadır. Tedavi kararını belirlerken tedavisiz durumlarda karşılaşılabilecek riskler gözetilmelidir. Lakrimal bez tutulumunda geri dönüşsüz hasar sonrası hayat boyu kuru göz problemleri ile karşılaşılabılır ya da IgG4 tutulumu olan orbital yumuşak dokunun kitle etkisi nedeniyle görme kaybı ortaya çıkabilir. Diğer organ sistemlerinde de, karaciğer sirozu, portal hipertansiyon, obstrüktif nefropatiyle birlikte retroperitneal fibrozis, aort anevrizması ve diseksiyonu gibi geri dönüşsüz hasarlar ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurularak tedavi kararı verilmelidir [55, 144]. Lenfoma gelişim riski ile tedavi

arasında ilişki olup olmadığına dair herhangi bir veri olmadığından tedavi kararında önemli olmayabilir.

Kortikosteroidler tedavide İOI'nin diğer formlarında olduğu gibi temeli oluşturur. Cevap çoğu zaman tamdır ama relaps sık görülür [15]. Literatürde önerilen otoimmün pankreatit için tedavi dozu 0.6 mg/kg/gün'dür, her 1 veya 2 haftada bir 5 mg azaltılması önerilir [148]. IgG4 ilişkili pankreatitin steroidler kesildikten sonraki relaps oranı yüksektir, 5 mg/gün'lük düşük doz idame tedavileri ile bu relapsların önlenebileceği belirtilmektedir [148, 149]. Mayo Clinic tarafından önerilen başlangıç dozu ise; 40 mg/gün 4 hafta sonrasında haftada bir 5 mg azaltılarak 11 hafta sonra tedavisnin kesilmesi şeklindedir. Literatürde pulse steroid tedavisinin oral tedaviye göre daha hızlı ve dramatik yanıt alınmasını sağladığı bildirilse de uzun dönem takip sonuçları yoktur [148]. Tedavi sonrası serum IgG4 düzeylerinin düzelebileceği bildirilse de, bütün hastalarda normal düzeylere dönmediği de ortaya koyulmuştur [148]. Tedavi sonrası yüksek seyreden IgG4 düzeylerinin, artmış relaps riski ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir.

Steroidlere alternatif olarak, İOI'de olduğu gibi, azotioprin, metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi diğer immünsupresiflerin de kullanılabileceği bilinmektedir [15]. Genelde, steroidlerin kesilmesi ile oluşan relapslarda tercih edilmekte olup, kullanımlarına dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Tedavide etkinliğe dair en yüz güldürücü sonuçlar rituximab uygulaması ile alınmıştır [150] [151]. Tedavide etkin, relaps oranı düşük, tedavi sonrası serum IgG4 düzeyleri de daha düşük olma eğiliminde olarak bildirilmiştir [150] [151]. Radyoterapi, bir diğer alternatif tedavi olmakla birlikte sonuçları değişkendir (Resim 3) [152]. Orbitanın

reaktif lenfoid lezyonları ve düşük gradeli lenfomalarında düşük doz radyoterapi tercih edilmektedir.



Resim 3: Kliniğimizden bir IgG4 ilişkili hastalık olgusu. A: Bilateral belirgin kapak ödemi, proptozis. B: İntravenöz steroid ve radyoterapi sonrası bulgularda gerileme.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(GÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküloplastik ve Orbita Cerrahisi Biriminde idiyopatik orbita inflamasyonu ve reaktif lenfoid hiperplazi tanıları ile takipli 133 hasta kayıtları ve patoloji örnekleri retrospektif olarak incelendi. 06.02.2017 tarih ve 77082166-302.08.01 numaralı yazı ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Serum IgG4 düzey tayini için ELISA kiti, daha önceden biyopsi alınmış orbita doku örneklerinin IgG4 doku boyası ile tekrar boyanarak değerlendirilmesi için doku boyası Bilimsel araştırma projeleri (BAP) komisyonunun 01/2017-06 sayılı onayı ile üniversite bütçesinden temin edildi. Tiroid orbitopati, orbital lenfoma, orbita absesi/selülitisi tanısı almış, tanımlanmış

vaskülitik otoimmün hastalığı (Romatoid artrit, Wegener Granülomatozis gibi) olan hastalar ile kontrol vizitleri uyumsuz olup, serum örneği vermeyi reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Parametreler

Demografik & Öykü

İlk olarak, hastaların cinsiyeti, yaşı, sigara kullanma durumu, sistemik hastalık varlığı, romatizmal hastalık varlığı gibi veriler kaydedildi.

Semptom

Şikayetlerin başlangıç paterni (akut: <2 hafta, subakut: 2-6 hafta, kronik > 6 hafta) ağrı veya kapak ödemi varlığı, görmede azalmanın eşlik edip etmemesi, lateralizasyon yanısıra, göz bulguları kaydedildi.

Tanı

Oftalmolojik muayenede; rölatif aferent pupil defekti(RAPD) sallanan fener testi ile, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile, renkli görme düzeyleri İshihara kartları ile, proptozis derecesi Hertel ekzoftalmometre ile değerlendirildi. Göz hareket kısıtlılığı ve/veya diplopi varlığı, biyomikroskopi ile ön ve arka segment muayene bulguları kaydedildi. Tanı yöntemleri; MR/BT ya da USG olmak üzere radyolojik görüntülemeye elde edilen bulgular, biyopsi alınıp alınmadığı (insizyonel/eksizyonel), histopatolojik tanısı, serum IgG4 düzeyi değerlendirildi.

Tedavi & Tedavi cevabı

Uygulanan tedavi rejimi, merkezimize başvurmadan önceki oftalmolojik tedavi öyküsü, etkinlik dozu, görüldüyse yan etkisi, GÜTF’de lokal/oral/sistemik steroid tedavisi alıp almadığı, aldıysa dozu, aldığı immünsupresif tedavi/dozu, radyoterapi alıp almadığı, aldıysa dozu, cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedaviye cevap durumu, rekürrens öyküsü ve intervali kaydedilen diğer parametrelerdir. Tedavi cevabı; ilk 3 steroid dozu sonrası klinik bulgularda gerileme ve görme keskinliğinde > 2 sıra artış olarak değerlendirilmiş, rekürrens ise tedavi sırasında veya tedavi sonrası ek tedavi ihtiyacını gerektirecek şekilde klinik bulgularda artış olarak değerlendirildi.

İÖİ tanısı alan olgulardan, tedaviye yetersiz cevap ve nüks gösteren, klinik ve radyolojik bulguların uyumsuz olduğu 36 olguya biyopsi yapıldı. Olguların 97’sinde ise İÖİ tanısı, inflamasyonun klinik özellikleri, negatif laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme ve hızlı steroid cevabı ile koyuldu. Biyopsi preparatına ulaşılarak tekrar değerlendirilen 36 preparatın, 3’ü IgG4 ilişkili hastalık değerlendirmesi için yetersiz kabul edilerek, histopatoloji bakılamayan gruba dahil edildi. 36 olgudan, sonucu B- hücreli lenfoma, MALT- lenfoma ve IgG4 ilişkili hastalık ile birlikte lenfoma gelen 3 hasta da değerlendirme dışı bırakıldı.

Tedavide, intravenöz pulse metilprednisolon infüzyonu 1. hafta haftada 3 gün, 2. hafta haftada 2 gün, sonrasında haftada 1 gün olacak şekilde, her seferinde 500mg, toplamda 8000mg olacak şekilde uygulandı. Cevap alınamayan 4 olguda, radyoterapi 20 gray 10 seansta 2 hafta olacak şekilde uygulandı, 3 olguda 2-5mg/kg

po siklosporin tedavisi eklendi. Tedavi başarısı; görme keskinliğinde düzelme ve oküler bulgulara remisyon ile değerlendirildi. Kapak ödemi ve proptoziste gerileme, ağrının gerilemesi, göz hareket kısıtlılığı ve diplopi olan olgularda göz hareketlerinin ve diplopinin düzelmesi tedavi cevabı olarak kaydedildi. Remisyon, toplam 8gram steroid sonrası klinik bulgulara gerileme olması olarak değerlendirildi.

Mevcut çalışmada, rekürrens gösteren 17 olgu, başlangıç tedavisi olarak yalnızca sistemik steroid tedavisi alan gruptan olup, tekrarlayan atak tedavisi, 10 olguda sadece sistemik steroid uygulaması 4 olguda sistemik steroidle birlikte siklosporin, 3 olguda sistemik steroidle birlikte 15mg/hafta metotreksat, 2 olguda ise sistemik steroidle birlikte radyoterapi uygulaması ile yapıldı. İkinci atak tedavisinde başlanan metilprednisolon dozu düşüldükten sonra en az 3 ay devam edildi.

Kontrol muayenesine gelen hastalardan serum örneği alınarak, GÜTF Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda santrifüj sonrası IgG4 ELISA kiti ile pozitiflik açısından değerlendirildi.

İnsan İmmünoglobulin G4(IgG4) - ELİSA Çalışması

Kullanılan YLBiont marka, IgG4' ün serum, plasma ve doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda in vitro quantitative ölçümünü sağlayan, sandviç enzim immunoassay yöntemini kullanan bir kittir.

Numuneler sarı jelli tüpe alındıktan sonra, pıhtılaşma için gerekli olan 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Pıhtılaşma için gereken 30 dakika sonrasında, tüpler,

2500 RPM de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında tüpün üstünde kalan süpernatant (serum) kısmı pastör pipeti yardımıyla alınıp ependorf tüplerine aktarıldı. 2 ml'lik konik, düz kapaklı, taksimatlı ependorf tüplerine aktarılan serum örnekleri çalışma gününe kadar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı -80 derecede Dr.Burak Arslan tarafından çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma günü -80 derecelik dolaptan çıkarılan numuneler çözündürme-dondurma siklusundan kaçınılarak tek seferde ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

ELİSA Metodu

1- Standart solüsyonlarının dilüsyonu

Kit kutusunun içerisinden çıkan 0.5 ml'lik 3200 ug/ml konsantrasyonundaki standart solüsyonu 5 farklı konsantrasyon standart içerecek şekilde yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru standart dilüenti ile dilue edildi. Final standart konsantrasyonları sırası ile; 1600, 800, 400, 200, 100 ug/ml olacak şekilde hazırlandı. 96 hücrelik ELİSA plate nin ilk 5 sırası bu standartlarla çalışılacak şekilde hazırlandı.

2- ELİSA hücrelerine numunelerin koyulması

Standart solüsyonları, sonrasında blank(kör) ve numuneler olacak şekilde elimizdeki örnekler sırası ile ELİSA plate ine pipetlendi.

-Blank(kör) Hücresi: Sadece kromojen solüsyonu A ve B, ve stop solüsyonu eklendi

-Standart Solüsyonu Hücresi: 50 ul standart ve streptavidin-HRP 50 ul eklendi.

-Sample(numune) Hücresi: 40 ul numune ve sonrasında 10 ul IgG4 antibody, 50 ul streptavidin-HRP eklendi.

Yukarıdaki işlemler sonrasında ELİSA plate'nin üzeri kapatıcı membranla kapatılıp, yavaşça karıştırıldı. 37 derecede 60 dakika inkübe edildi.

3- Yıkama solüsyonu için 20 ml'lik konsantre yıkama solüsyonu distile su ile 600 ml ye tamamlanıp ELİSA yıkayıcısına bağlandı.

4- İnkübasyon sonrasında inkübatörden çıkarılan ELİSA plate'i , otomatik elisa yıkayıcısında her seferinde 0.35 ul sıvı çekecek şekilde 5 kere yıkatıldı.

5-Renk Oluşumu:

Yıkamadan sonra 50 ul kromojen solüsyonu A bütün hücrelere eklendi, arkasından 50 ul kromojen solüsyonu B bütün hücrelere eklendi. Yavaşça karıştırılıp renk oluşumu için 37 derecede 10 dakika beklendi.

6- Stop:

50 ul stop solüsyonu bütün hücrelere reaksiyonu durdurmak için eklendi.(stop solüsyonu eklendiği zaman mavi renk anında sarı renge değişti)

7-Blank(kör) hücresi zero olarak kabul edilip, bütün hücrelerin absorbansı 450 nm wavelength ELISA okuyucusunda da okutuldu.

8-Standart konsantrasyonlarına uyan optik dansite (absorbans) değerleri bulundu. Lineer regresyon eşitliğine göre bu değerlere uygun standart eğrisi çizildi. Daha sonra numunelerin absorbans değerlerine uyan konsantrasyonları eğriden hesaplandı.

Test Prensibi

Kit enzim bağımlı immün sorbent assay temeline dayalı biotin double antibody sandviç teknolojisini kullanıp human IgG4 düzeyini ölçer. Daha önceden IgG4 monoklonal antikor ile muamele edilmiş hücrelere IgG4 içeren örnekler eklenir ve inkübe edilir. Bundan sonra, biotinle etiketlenmiş anti IgG4 antikorları, streptavidin hrp ile birleşip immüncomplex oluşturur. İnkubasyon ve yıkamadan sonra bağlı olmayan enzimler kaldırılır. Sonra substrat A ve B eklenir. Sonra solüsyonun rengi maviye döner ve asidin etkisi ile renk sarıya dönüşür. Yapılan ölçümlerde solüsyonun absorbansı ve IgG4 konsantrasyonu pozitif korele çıkacaktır.

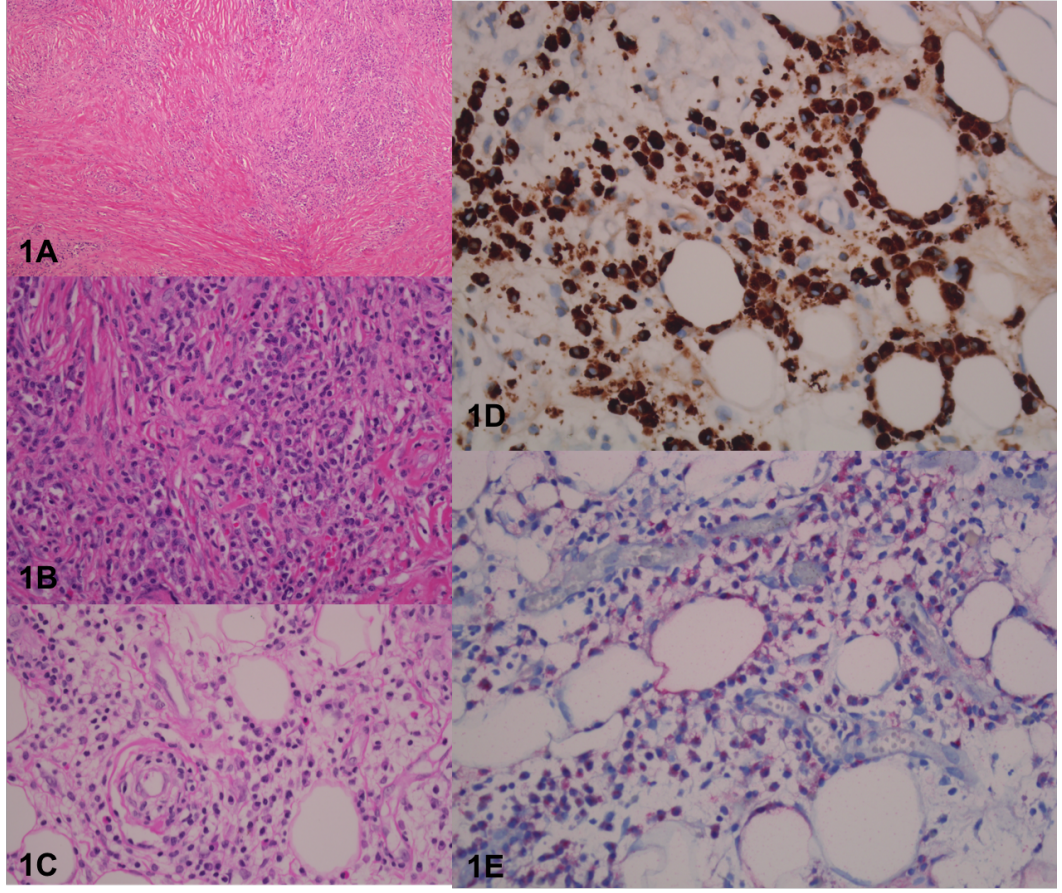
. Radyolojik görüntülemelerde orbita MR koronal ve aksiyel kesitlerde yapılan değerlendirme sonucu, ekstraoküler kasların durumu, lakrimal bez tutulumu, orbital yağ kompartmanı, optik sinir görünümü, orbital apekte kitle varlığı, kavernoöz sinüsün tutulumu ve tüm bu yapılan kontrast sonrası durumu değerlendirildikten sonra inflamasyon varlığı ve anatomik lokalizasyonu kaydedildi.

Kliniğimizde orbita biyopsisi alınan olguların histopatolojik tanısı kaydedildi. Ancak, 2016 öncesine ait preparatların IgG4 boyası ile muamele edilemediği için IgG4-ROD açısından spesifik olarak değerlendirilememiş olması sebebiyle, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile görüşülerek biyopsi alınmış doku preparatlarının tekrar temin edildikten sonra IgG4 doku boyası ile muamele edilerek IgG4-ROD açısından spesifik olarak tekrar değerlendirilmesi sağlandı. Histopatolojik yöntemin detaylarına bakıldığında, ilk olarak formalinde fikse-parafine gömülü biyopsi örneklerinden Hematoksilen

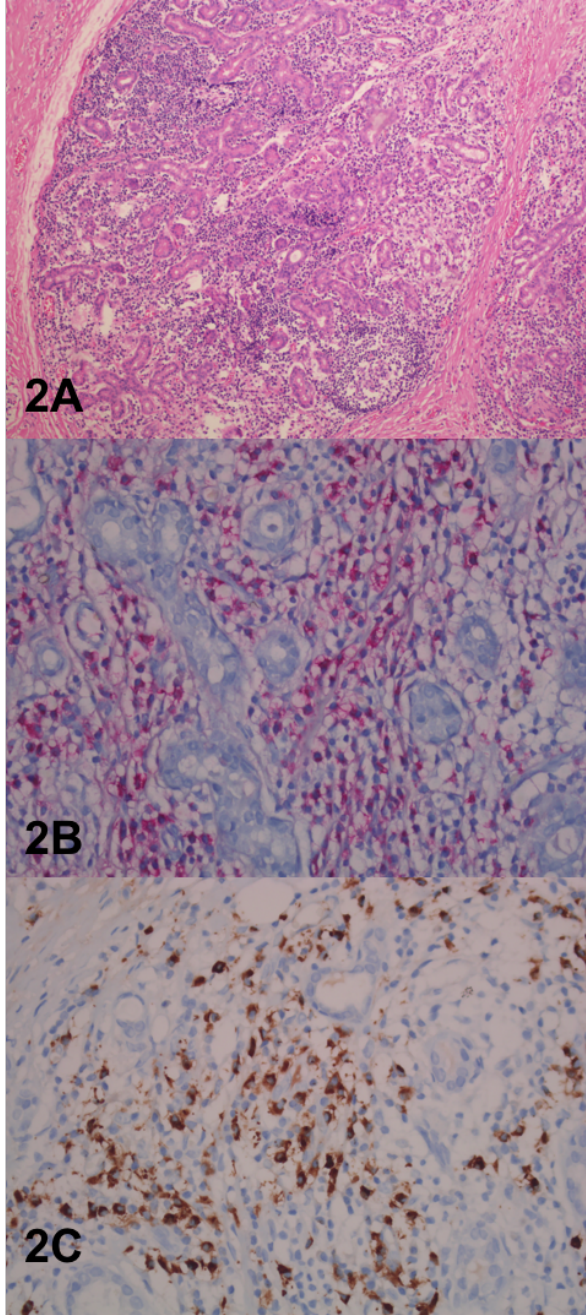
Eozin ve immünhistokimyasal boyamalar için 4 m kalınlığında kesitler alındı. Imm nhistokimyasal  alı ma otomatik Benchmark XT boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) yapıldı. Imm nhistokimyasal olarak IgG4 ekspresyonu varlığı IgG4 mouse monoklonal antikoru (klon MRQ-44, kullanıma hazır, Cell Marque, CA, USA) ile IgG ekspresyonu varlığı IgG rabbit poliklonal antikoru (kullanıma hazır, Cell Marque, CA, USA) kullanılarak araştırıldı.

Imm nhistokimyasal olarak IgG ve IgG4 ekspresyonunun değerlendirilmesi:

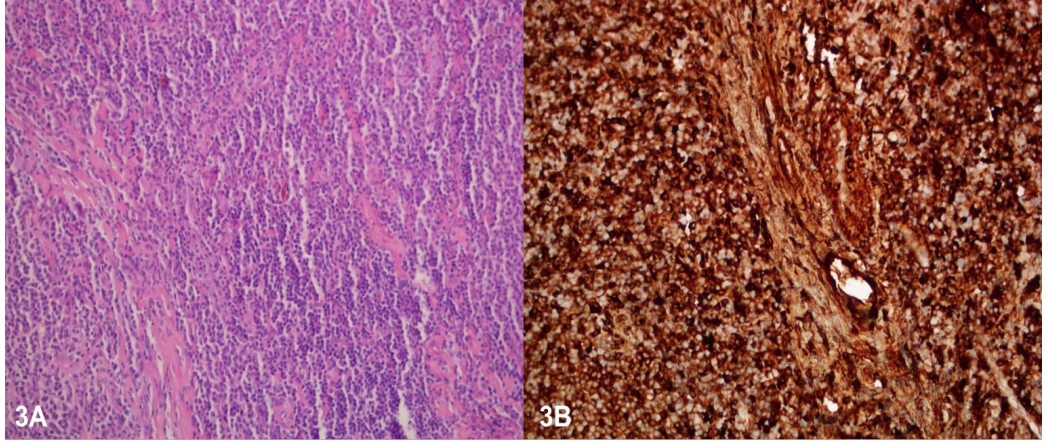
IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu, en yüksek IgG4 pozitif plazma yo unlu una sahip bir büyük mikroskopik büyütme alanındaki IgG4 pozitif plazma hücrelerinin sayısına ve IgG4 +/IgG+ plazma hücre oranına göre belirlendi. IgG4+/IgG + plazma hücre oranının >%40 olması ve bir büyük mikroskopik büyütme alanında >10 IgG4+ plazma hücrelerinin varlığı IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu olarak kabul edildi. IgG4 ilişkili hastalık, dakriyoadenit ve marjinal zon lenfoma olgularının ait histopatolojik görünümleri Resim 1,2 ve 3'te izlenmektedir.



Resim 1. IgG4 ilişkili hastalık. a) Storiform fibrozis ve lenfoplazmasitik infiltrasyon izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, x200), b) Yoğun plazma hücreleri ile birlikte küçük lenfositler ve eozinofiller görülmektedir (Hematoksilen-Eozin, x400), c) Yağ dokuda lenfoplazmasitik infiltrasyon mevcuttur (Hematoksilen-Eozin, x400), d) IgG4+ plazma hücreleri (IgG4, x400), e) IgG ile boyanan plazma hücreleri, IgG4/IgG oranı >%40 (IgG, x400).



Resim 2. IgG4 ilişkili hastalık - dakriyoadenit a) Asiner yapıların kaybı, periduktal fibrozis, lenfoid follikül oluşumu ve lenfoplazmasitik infiltrasyon görülmektedir (Hematoksilen-Eozin, x), b) Yoğun IgG4+ plazma hücreleri (IgG4, x400), c) IgG ile boyanan plazma hücreleri, IgG4/IgG oranı >%40 (IgG, x400).



Resim 3. IgG4+ ektranodal marjinal zon lenfoma a) Monoton küçük hiperkromatik lenfoid hücrelerden oluşan marjinal zon lenfoma (Hematoksilen-Eozin, x200), b) Atipik lenfoid hücrelerde yaygın IgG4 ekspresyonu (IgG4, x400).

3.1. Cerrahi Teknik

Radyolojik görüntülemeye tespit edilen lezyon lokalizasyonuna/boyutuna göre orbitotomi yaklaşımı belirlenerek insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapıldı. Üst yerleşimli ise üst kapak cilt kıvrım insizyonu, lezyon lateralde ise lateral orbitotomi ile, lezyon alt yerleşimli ise alt kapak transkonjunktival yaklaşım veya alt kapak transkonjunktival insizyon lateral kantotomi/inferior kantolizis ile kombine edilerek inferolateral orbitaya ulaşım sağlandı. Medial yerleşimli lezyonlarda ise transkarunuler insizyon veya Lynch insizyonu ile orbitaya ulaşıldı.

Orbitotomi

Orbitaya çeşitli cerrahi yollarla ulaşılabilir, hepsi ‘orbitotomi’ başlığı altında toplanır. Orbita septumu, orbitanın anatomik olarak ön sınırını oluşturduğu için,

kapağı ve septumu geçen cerrahilerin hepsi orbita cerrahisi olarak ifade edilir.

Orbitaya ulaşımında temel teknikler;

- Lateral kantotomi±kantoliz

- Medial orbitotomi

Limbal konjonktival insizyon

Karunkül insizyonu

Lynch insizyonu

- Cilt yolu ile superior orbitotomi

Üst kapak kıvrım insizyonu

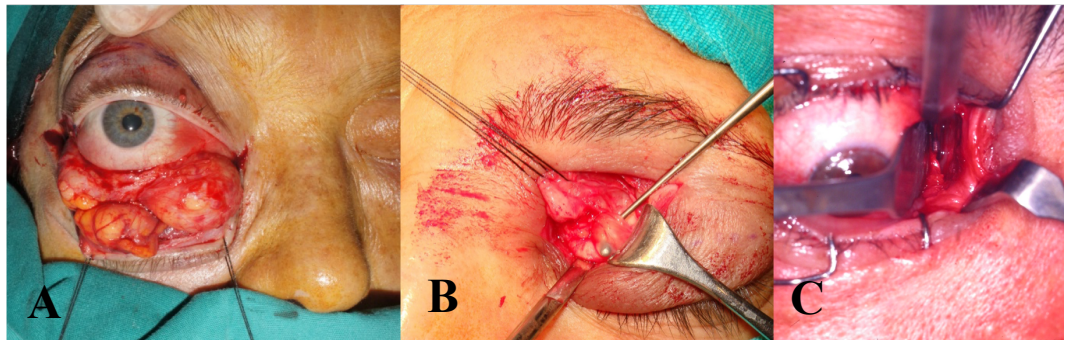
Kaş altı insizyon

- İnferior orbitotomi

Subsiliyer insizyon

Transkonjonktival insizyon

olarak gruplandırılabilir (Resim 4 A-C).



Resim 4: Kliniğimizden perop orbitotomi görüntüleri. A: İnferior orbitotomi; konjonktival yaklaşım. B: Süperior orbitotomi; üst kapak kıvrım insizyonu. C: Medial orbitotomi; transkarünküler yaklaşım.

Orbita cerrahisinde seçilecek spesifik yöntem belirlenirken; hastalığın niteliği, cerrahinin amacı (tanısal biyopsi, palyatif debulking veya tam eksizyon), lezyonun yerleşimi ve boyutu, hastanın yaşı veya genel tıbbi durumu göz önünde bulundurulur.

Biyopsi için, palpe edilebilen ön yerleşimli lezyona küçük transkütanöz veya transkonjonktival insizyon ile ulaşılabilir. Böyle bir lezyonun tam eksizyonu için, lateral duvarın çıkarılmasını da içeren daha geniş bir açıklık oluşturmak gerekebilir. Posterior ve apikal lezyonlara, lezyonların boyutu küçük bile olsa, bazen sadece kraniyotomi ile ulaşılabilir. Medial lezyonlar için, medial veya lateral orbitotomiyi kullanmak, lateral yoldan ulaşmaya çalışıldığında oluşabilecek optik sinir hasarının önüne geçmek açısından önerilir.

Retrobulber aralığa, medial rektusun geçici olarak dezinsersiyonu sonrası limbustan konjonktival insizyonla ulaşılabilir. Bu teknik optik sinir fenestrasyonu için uygundur. Lateral orbitotomide, lateral ve kaş altı insizyon retrobulber aralığa ulaşılabilir. Süperior yaklaşımda, frontal ve frontotemporal kraniyotomi ile orbitaya ulaşılır. Süperior yaklaşım, orbita apeks lezyonları ve optik kanal veya intrakraniyel uzanım gösteren lezyonların eksizyonu için gerekli olabilir. Bu teknik, orbita tavanının ve lateral duvarın en blok eksizyonuna imkan vererek orbitanın ve intrakraniyel yapıların görülmesine olanak verir.

Sözü edilen cerrahi tekniklerdeki ortak amaç, komşu dokulara minimal travma ile hedef dokuya ulaşabilmektir. Anterior orbitotomi, orbitanın anteriorundan, globun posterioruna kadar olan lezyonlara ulaşmak için kullanılır. Lateral orbitotomi, lateral orbita riminin ve sfenoid kemiğin büyük kanadının bir kısmının

eksizyonunu gerektirir. Orbitanın derinine uzanarak, optik sinir ve derin orbita dokularına ulaşmayı mümkün kılar ki retrobulber lezyonların çoğunda tercih edilen yöntemdir. Peroperatuvar doku görüntülemesinin bozulmaması için hemostazın sağlanması orbitotomide oldukça önemlidir. İstenilen açıklık sağlandıktan sonra, diseksiyon yavaş ve dikkatli gerçekleştirilmelidir. Çevresindeki pial damarlar ve arka siliyer sinirlere yakınlığı nedeniyle optik sinir çevresinin diseksiyonu oldukça tehlikelidir.

Anterior Orbitotomi

Anterior yaklaşım en sık uygulanan yaklaşım olup, transkonjonktival veya cilt yolu ile gerçekleştirilir.

Anterior ekstrakonal boşlukta ve intrakonal bölgenin de anteriorda kalan bölümündeki lezyonların biyopsisi için veya orbita riminin altındaki küçük lezyonların eksizyonu için transkutanöz orbitotomi tercih edilir. Retraktör kullanımı ile arka glob seviyesindeki daha derin lezyonlara ulaşmak da mümkün olabilmektedir. Süperior orbitaya ulaşmak için, üst göz kapak kıvrımına, inferior orbitaya ulaşmak için ise alt kapağın kirpik çizisinin 2mm altında insizyon çizgisi işaretlenir. Cilt ve orbikülaris kası makasla açılarak postorbiküler fasiyel plana ulaşılır. Ektrakonal orbita boşluğuna ulaşmak için, makasla orbita septumuna yatay kesi yapılır. Yağ lobulleri, vasküler yapılara dikkat edilerek retraktörlerle, aralanır. Üst kapakta, levatör kası kesi yerinin inferioruna uzanır. Alt kapakta, inferior rektus ve inferior oblik kesi yerinin süperioruna uzanır. Lezyondan biyopsi alınabilir veya tutunduğu dokulardan dikkatlice diseke edilir. Tüm kanamalar bipolar koter ile

koterize edilir. Orbita yağ dokusuna aşırı traksiyondan kaçınılmalıdır. Lezyonun yüzeyine hasar vermeden traksiyon sağlamak için kriyo probundan faydalanılabilir. Cilt kesi yeri 6-0 vicryl tek tek veya koşan sütür ile kapatılır.

Lateral Orbitotomi

Lateral yaklaşım, anterior insizyon ile ulaşılamayan, daha derin orbita lezyonları, daha geniş açıklık gereken durumlar veya geniş diseksiyon gereken durumlar için kullanılır. İntrakonal alanın, en medial kısmı ve apeks dışında kalan orta bölgesi için ideal ulaşım yoludur. Çeşitli cilt insizyonları kullanılabilir. Çoğu olguda uzatılmış üst kapak kıvrım insizyonu tercih edilir. Lateral rektus insersiyosundan yakalanarak göz mediale deviye edilir. Kasın inferior ve süperiorunda yerleşen periorbitaya vertikal kesi yapılarak makasla açılır. Orbita yağ dokusu, interlobüler kapsüller ayrılarak künt olarak diseke edilir. Lezyona ulaşıldıktan sonra, dikkatli homeostaz ile komşu dokulardan diseke edilir. Lezyonun biyopsisi veya eksizyonundan sonra, drenaj için boşluklar bırakılarak periorbita aralıklı 4-0 sütürlerle kapatılır. Orbikularis kası 6-0 vicryl ile cilt 6-0 ipek ile, vertikal mattress sütürler ile kapatılır. Orbita üzerine 24 saat sıkı kapama yapılır. Optik sinir etrafında manipülasyon yapılmışsa, birkaç gün sistemik antibiyotik verilir. 1 hafta boyunca dikiş hattına antibiyotik pomad uygulanır. Cilt sütürleri 7-10 günde alınır.

4. BULGULAR

İdiyopatik orbita inflamasyonu tanısı ile takipli 47'i erkek 86'sı kadın 133 olgunun medikal dosyaları retrospektif olarak incelendi (Tablo 2). Olguların başvuru yaşları 4-80 yıl aralığında değişmekte olup yaş ortalaması 40,9 ($\pm$ 1,4) yıl olarak değerlendirildi. Hastalığın en erken başlama yaşı ise bir olgu ile 4 yaş olarak saptandı. Takip süreleri, minimum 3 ay, maksimum 5 yıl, ortalama 2 yıl olarak belirlendi. Hastalığın başlangıcından herhangi bir sağlık kuruluşuna başvuruya kadar geçen süre minimum 3 gün, maksimum 6 ay olup, ortalama 1,5 aydır. İkinci basamak merkeze başvuran hastaların üçüncü basamak merkeze başvuru süreleri değerlendirildiğinde, minimum sürenin 2 hafta, maksimum sürenin 104 ay, ortalama sürenin ise 3,5 ay olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın başlangıcında ilk başvuruyu 3. Basamak sağlık merkezine yapan olguların sayısı 60 olup (%46,2), en büyük grubu oluşturmaktadır (Tablo 3).

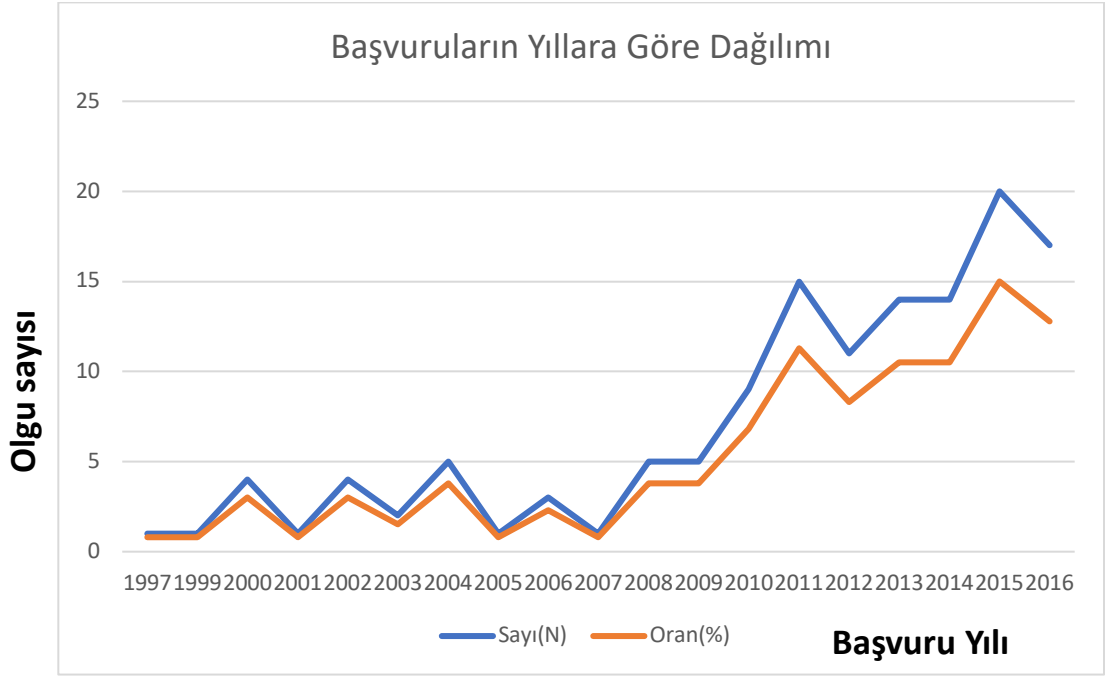
Tablo 2: Orbita inflamasyonu tanısı ile takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Oran (%)
Erkek	47	35,3
Kadın	86	64,7
Toplam	133	100

Tablo 3: Hastaların mevcut yaşları, ilk tanı anındaki yaşlarının dağılımı ile hastalık semptomlarından oküler bulguların başlangıcına ve üçüncü basamak sağlık merkezine başvuruya kadar geçen süre

Olguların yaşa, oküler bulguların başlangıç ve 3. basamağa başvuru zamanına göre dağılımı	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama
Başvuru yaşı (yıl)	133	4	80	40,9 ($\pm$ 1,4)
3. basamak (ay)	133	0,25	104	3,5

Olguların merkezimize başvurdukları yıllara göre dağılımına bakıldığında, kaydına ulaşılabilen en eski olgunun 1997 yılına ait olduğu, 2010 yılından sonra olgu sayısında belirgin artış olduğu görülmektedirken, en fazla başvurunun 2015 yılında gerçekleştiği saptanmıştır (Grafik 1).



Grafik 1: Başvuruların yıllara göre dağılımı

Olguların sistemik ve romatizmal hastalık öykülerine göre dağılımı Tablo 4 ve 5'te görülmektedir. Olguların % 69,2'sinin ek sistemik hastalık öyküsünün olmadığı, % 94,7 ile daha büyük bir oranının ise romatizmal hastalık öyküsünün bulunmadığı tespit edilmiştir. Sistemik hastalık dağılımı detaylı değerlendirildiğinde, tiroid fonksiyon bozukluğu (% 9,2) ve hipertansiyon (% 6,2)'un en sık görülen hastalıklar olduğu saptanmıştır.

Tablo 4: Sistemik hastalık dağılımı

Sistemik hastalık	Sayı (n)	Oran (%)
Yok	90	69,2
Tiroid fonksiyon bozukluğu	12	9,2
HT	8	6,2
DM+HT	5	3,8
Astım	3	2,3
KAH	2	1,5
Behçet	2	1,5
Fibromyalji	1	0,8
Akciğer lenfoma	1	0,8
Sistemik LAP	1	0,8
Sjögren	1	0,8
Meme Ca	1	0,8
Gastrit	1	0,8
Psöriyazis	1	0,8
Uterus Ca (opere)	1	0,8
Toplam	130	100

HT: Hipertansiyon

LAP: Lenfadenopati

KAH: Koroner arter hastalığı

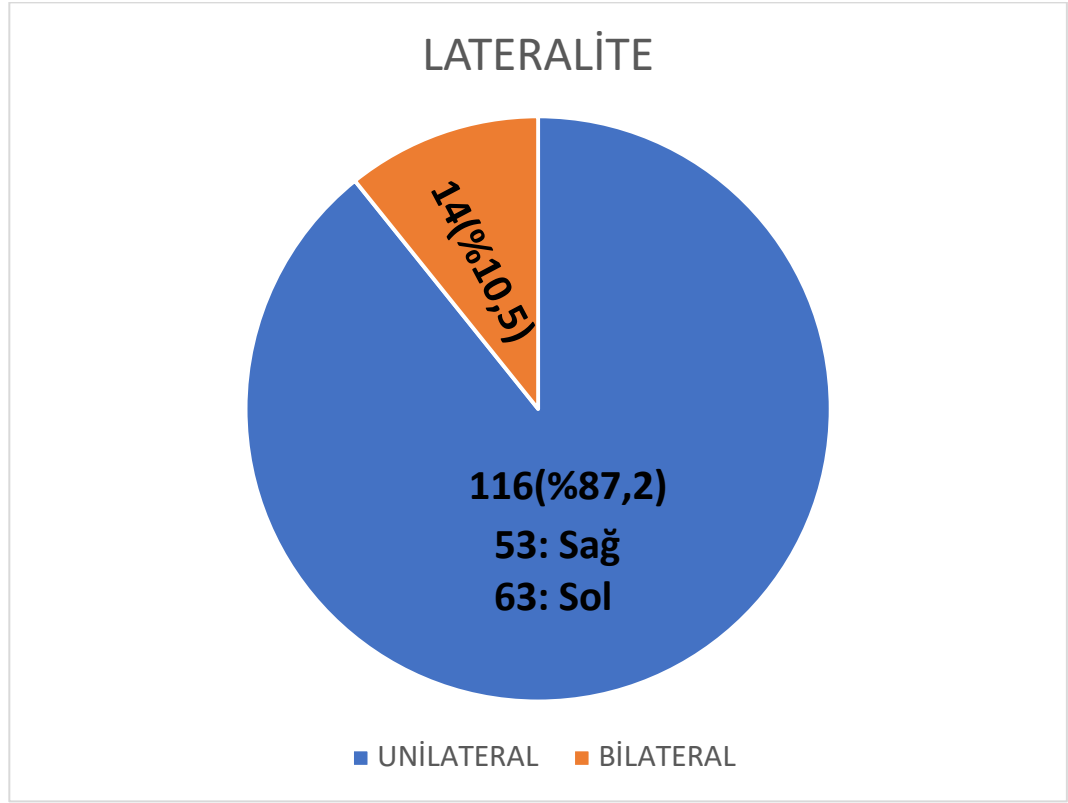
DM: Diyabetes Mellitus

Ca: Karsinom

Tablo 5: Romatizmal hastalık dağılımı

Romatizmal hastalık	Sayı (n)	Oran (%)
Yok	123	94,7
Behçet Hastalığı	2	1,5
Sjögren	2	1,5
Fibromyalji	1	0,8
Hashimoto	1	0,8
Psöriyazis	1	0,8
Toplam	130	100

Olguların tutulan göze göre dağılımına bakıldığında, sağ ve sol göz tutulum oranlarının birbirine yakın olduğu, bilateral tutulumun % 10,5 oranında görüldüğü dikkat çekmektedir (Grafik 2).



Grafik 2: Bulguların lateralite dağılımı

Hastalığın başlangıç paternine bakıldığında, semptomların akut başlangıcının daha sık (% 56,9) görüldüğü izlenmektedir (Tablo 6). (Akut başlangıç; < 2 hafta, subakut; 2-6hafta, kronik>6 hafta)

Tablo 6: Hastalığın başlangıç paterni

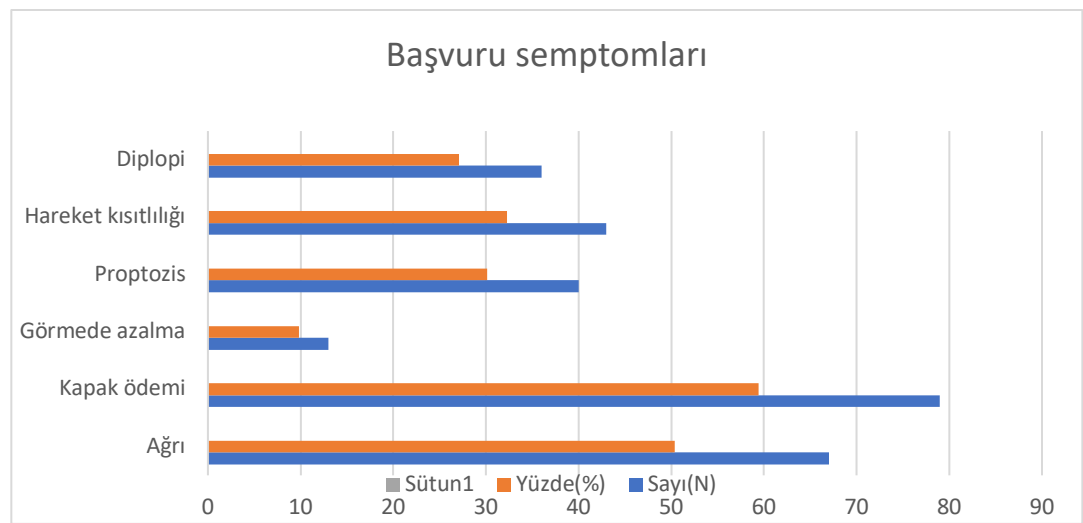
Başlangıç paterni	Sayı (n)	Oran (%)
Akut	74	56,9
Subakut	56	43,1
Toplam	130	100

Olguların klinik prezentasyonları incelendiğinde, %58,5 ile kapak ödeminin en sık geliş semptomu olduğu, bunu % 51,5 ile ağrının izlediği görülmekte olup, hareket

kısıtlılığı, proptozis, diplopi azalan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Görmede azalma ise % 10 oran ile en az sıklıkta görülen semptomdur (Tablo 7, Grafik 3). Başvuru sırasındaki diğer semptomlara bakıldığında, % 15,4 oranında konjonktival hiperemiyi % 10,8 oranı ile ptozis izlemektedir (Tablo 8). Olguların başvuru anındaki görme keskinlikleri değerlendirildiğinde, % 83,1'inin görme keskinliğinin tam düzeyinde olduğu görülmektedir (Tablo 9). Olguların başvuru anındaki renkli görme düzeylerinin de görme keskinlikleri gibi çoğunlukla (% 94,6) normal olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 7: Başvuruda majör semptomların dağılımı

Başvuru semptomları	Kapak Ödemi n,(%)	Ağrı n,(%)	Görmede azalma n,(%)	Proptozis n,(%)	Hareket kısıtlılığı n,(%)	Diplopi n,(%)
	76 (% 58,5)	67 (% 51,5)	13 (% 10)	39 (% 30,0)	43 (% 33,1)	37 (% 28,5)



Grafik 3: Başvuruda majör semptomların dağılımı

Tablo 8: Başvuruda diğer semptomların dağılımı

Diğer semptomlar	Sayı (n)
Konjonktiva hiperemisi	20
Pitozis	14
Kemozis	5
Kapak kızarıklığı	4
Pitozis ve kapak ödemi	1
Kapak ödemi ve kemozis	1
Skleromalazi	1
Alt kapak retraksiyonu	1
Kapak ödemi ve kızarıklığı	1

Tablo 9: Başvuru anında görme düzeyleri (LogMAR)

Başvuru anındaki görme düzeyleri(LogMAR)	Sayı (n)	Oran (%)
0	108	83,1
0,18	5	3,8
2	3	2,3
0,4	3	2,3
0,1	3	2,3
0,30	2	1,5
0,04	2	1,5
1,30	1	0,8
1	1	0,8
0,5	1	0,8
0,20	1	0,8
Toplam	130	100

Tablo 10: Başvuru anında renkli görme düzeyleri

Başvuru anındaki renkli görme düzeyleri	Sayı (n)	Oran (%)
7-15/15	123	94,6
0	4	3,1
1-7/15	2	1,5
1/15	1	0,8
Toplam	130	100

Olguların fundus muayeneleri değerlendirildiğinde, % 93,1 oranla normal olduğu, patolojik bulgu olarak en sık optik disk ödemi ve optik atrofinin görüldüğü kaydedilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Fundus bulgularının dağılımı

Fundus bulguları	Sayı (n)	Oran (%)
Doğal	121	93,1
Optik atrofi	2	1,5
Optik disk ödemi	2	1,5
Cupping	1	0,8
Papillit	1	0,8
Epiretinal membran	1	0,8
Dejeneratif miyopi	1	0,8
Optik disk druzeni	1	0,8
Toplam	130	100

Tanıyı kesinleştirmek için biyopsi yapılan hastaların oranına bakıldığında, 34'i insizyonel (% 25,6), 2'si eksizyonel (% 1,5) olmak üzere toplam 36 hastaya (% 27,1) biyopsi yapıldığı görülmekte olup, biyopsi yapılmadan takip edilen hastaların çoğunlukta oluşu dikkat çekmektedir (Tablo 12). Biyopsi materyallerinden 3'ü yetersiz/suboptimal olarak değerlendirildiği için, histopatolojik hesaplamalara dahil edilmemiştir.

Tablo 12: İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi oranları

Biyopsi	İnsizyonel		Eksizyonel	
	Sayı (N)	Oran (%)	Sayı (N)	Oran (%)
	34	25,6	2	1,5

133 hastadan, biyopsi yapılabilen 36 hastanın 1'inin B- hücreli lenfoma, 1'inin MALT- lenfoma, 1'inin ise IgG4 ilişkili hastalık varlığında lenfoma tanısı alması nedeniyle, bu 3 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Orbita inflamasyonu tanısı ile değerlendirilen 130 hasta, inflamasyonun lokalizasyonuna göre klinik ve/veya histopatolojik olarak sınıflandırıldığında, 39'ünü (% 30,0) diffüz orbita inflamasyonu grubunun, 38'ini (% 29,2) dakriyoadenit grubunun, üçüncü sıklıkta ise 37 (%28,5) olgu ile miyozit grubunun oluşturduğu dikkat çekmektedir. (Tablo 13).

Tablo 13: Klinikopatolojik alt grup dağılımı

Klinik ve histopatolojik alt grup	Sayı (n)	Oran (%)
Diffüz Orbita İnflamasyonu	39	30,0
Dakriyoadenit	38	29,2
Miyozit	37	28,5
Perisklerit	10	7,7
Apeks Sendromu	6	4,6
Toplam	130	100

Miyozit grubu içinde, kasların tutulum sıklıklarına bakıldığında, lateral rektus'un % 40,5 oranla en sık tutulan ekstraokuler kas olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 14).

Tablo 14: Radyolojik bulguların kasların spesifik lokalizasyonlarına göre dağılımı

Radyolojik bulgulara göre kas tutulumu	Sayı (n)	Oran (%)
LR	15	40,5
MR	7	18,9
SR	6	16,2
LR+MR	5	13,5
LR+SR	4	10,8

LR: Lateral rektus

MR: Medial rektus

SR: Süperior rektus

Olgulara uygulanan tedavi yöntemlerine bakıldığında, steroid tedavisinin en sık tercih edildiği, sistemik steroid uygulamasının en sık uygulanan tedavi algoritması olduğu (%93,8), en az tercih edilen yöntemin lokal steroid (Triamsinolon/Betametazon peribulber enjeksiyonu) uygulaması olduğu görülmektedir (%3). Lokal steroid uygulaması yapılan, immünsupresif (metotreksat veya siklosporin) veya radyoterapi tedavisi alan olguların öncesinde sistemik steroid tedavisi aldıkları bilinmektedir. Sistemik steroid tedavisi almayan 8 olgunun ise, 1'inin tedavisiz izlenen episklerit olgusu, 7'sinin oral NSAİD tedavisine ek olarak topikal steroid tedavisi alan sklerit olguları olduğu bilinmektedir. (Tablo 15).

Tablo 15: Steroid, immünsupresif ve radyoterapi tedavisi alan olgu sayıları

Tedavi	Lokal steroid n (%)	Sistemik Steroid n (%)	Steroid dışı İmmünsupresif n (%)	RT n (%)
	4(3)	122(93,8)	5 (3,8)	6 (4,5)

Takipte, tedavi başarısının değerlendirilmesinde ilk 3 doz steroid sonrası klinik bulgulara gerileme ve görme keskinliğinde 2 sıra düzelme araştırılmış, sırasıyla %96,2 ve %96,9 oranında düzelme olduğu saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Tedavi sonrası görme keskinliği ve bulgulara düzelme oranları

Tedavi başarısı	GK Düzeltme		Bulgularda Remisyon	
	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (N)	Oran (%)
Yok	4	3,1	5	3,8
Var	126	96,9	125	96,2
Toplam	130	100	130	100

Klinik takiplerde rekürrens, tedavi sırasında veya tedavi sonrası ek tedavi ihtiyacını gerektirecek şekilde klinik bulgulara artış olarak değerlendirilmiştir. Buna göre rekürrens oranları incelendiğinde, olguların % 86,9’unda rekürrens olmadığı, rekürrensin 17 hastada görüldüğü, bunların 14’ünün aynı gözde, 3’ünün karşı gözde yeni atak olarak görüldüğü ortaya koyulmuştur (Tablo 17). Rekürrens görülen grupta iki atak arasındaki intervallere bakıldığında, en kısa sürenin 1 ay, en uzun sürenin ise 5 yıl olduğu görülmektedir (Tablo 18). Rekürrens görülen olguların 7’sinin dakriyoadenit grubu, 7’sinin miyozit grubu, 3’ünün diffüz orbita inflamasyonu grubuna ait olgular olduğu tespit edilmiştir. Olguların 7’sinin rekürrens sırasında steroid tedavisine ek olarak; 4 olgunun siklosporin, 3 olgunun metotresat tedavisi aldığı, 2 olgunun steroid tedavisine ek olarak radyoterapi aldığı, 1 olgunun ise radyoterapi (10 doza bölünerek verilen 20 Gray dozunda) ve siklosporin tedavisi aldığı ortaya koyulmuştur.

Tablo 17: Rekürrens sayıları

Rekürrens	Aynı Göz n (%)	Karşı Göz n (%)
Var	14 (10,8)	3 (2,3)
Yok	116 (89,2)	127 (%97,7)

Tablo 18: Rekürrens gösteren olguların rekürrens intervalleri

	Sayı (N)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
İnterval (ay)	17	1	60	11,31	15,066

IHistopatolojik olarak IgG4 pozitif boyanan 19 olgunun 1'i lenfoma tanısı aldığı için, çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer olgular detaylı incelendiğinde; 18 olgunun 10'unun kadın, 8'inin ise erkek olduğu izlenmektedir. IgG4 negatif grupta ise 7 olgu erkek, 6 olgu kadın olarak izlenmekte olup, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: IgG4 ilişkili hastalığın cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet (p= 0,923)	Histolojik Tanı	
	IgG4 Pozitif n (%)	IgG4 Negatif n (%)
Erkek	8 (44,4)	7 (53,8)
Kadın	10 (55,6)	6 (46,2)
Toplam	18	13

Patoloji IgG4 POZİTİF; >10/hpf veya IgG4/IgG >%40

Orbita inflamasyonu hastaları, histopatolojik olarak IgG4 pozitif ve negatif olarak ayrıldığında, yaş ortalamaları ve sağlık merkezine başvuru yaşlarına bakıldığında, IgG4 ilişkili hastalık grubunda, hastaların ortalama başvuru yaşının 46,4 ($\pm 3,7$) olup, genel grup ortalamasından daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği dikkat çekmektedir ($p = 0,127$). IgG4 negatif grup ile karşılaştırıldığında, başvuru yaşının yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p = 0,096$) (Tablo 20). IgG4 pozitif hasta grubu içinde, semptom başlangıcından herhangi bir sağlık merkezine başvuruya kadar geçen süre değerlendirildiğinde, minimum 2 hafta, maksimum 6,5 ay, ortalama ise 2,5 ay olup, genel İÖİ grubuna göre 1 ay daha geç olduğu, bunun da yine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). İkinci basamak sağlık merkezinden 3. Basamak merkeze başvuru için geçen süreye bakıldığında, genel İÖİ grubu ile benzer şekilde, minimum 1 ay, maksimum 52 ay olup, ortalama 3 aydır. IgG4 pozitif hasta grubunda da genel İÖİ grubunda olduğu gibi, %42,1 oranında ilk başvurunun 3. Basamak sağlık merkezine yapılmış olması dikkat çekmektedir.

Tablo 20: Orbita inflamasyonu grubu ve IgG4 ilişkili hastalık grubunda başvuru yaşı

Histolojik Tanı		Sayı(N)	Minimum	Maksimum	Ortalama P= 0,096
IgG4 pozitif	Başvuru Yaşı	18	21,0	77,0	46,4($\pm 3,7$)
IgG4 negatif	Başvuru Yaşı	13	4,0	65,0	43,6($\pm 2,5$)

IgG4 İlişkili hastalığın göz tutulumunda lateralitenin farklılık göstermediği, bilateral olgular incelendiğinde, serum IgG4 düzeyi negatif olan grupta bilateral hastalığın görülmeşi dikkat çekmektedir (Tablo 21).

Tablo 21: IgG4 İlişkili hastalıkta lateralite eğilimi

Lateralizasyon	Histolojik Tanı	
	IgG4 pozitif n (%)	IgG4 negatif n (%)
Sağ	5 (27,8)	6 (46,2)
Sol	7 (38,9)	7 (53,8)
Bilateral	6 (33,3)	0

Histopatolojik doku boyaması ile IgG4 pozitif olarak değerlendirilen hastaların serum IgG4 düzeylerine bakıldığında, 18 hastanın 12'sinin serum IgG4 düzeyleri yüksek olarak değerlendirilmiş, histopatolojik olarak IgG4 negatif hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur.($P < 0,01$) (Tablo 22).

Tablo 22: Histopatolojide IgG4 boyanma durumları ile serum IgG4 düzeylerinin ilişkisi

Histolojik Tanı	Serum IgG4 ($p = 0,000$)	
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
IgG4 pozitif	12 (66,7)	5 (27,8)
IgG4 negatif	1 (7,7)	12 (92,3)

*IgG4 pozitif hastalık;

1. Tek veya mutiple organda kitle/şişlik

2. Serum IgG4 $\geq$ 135 mg/dL

3. Histopatolojide;

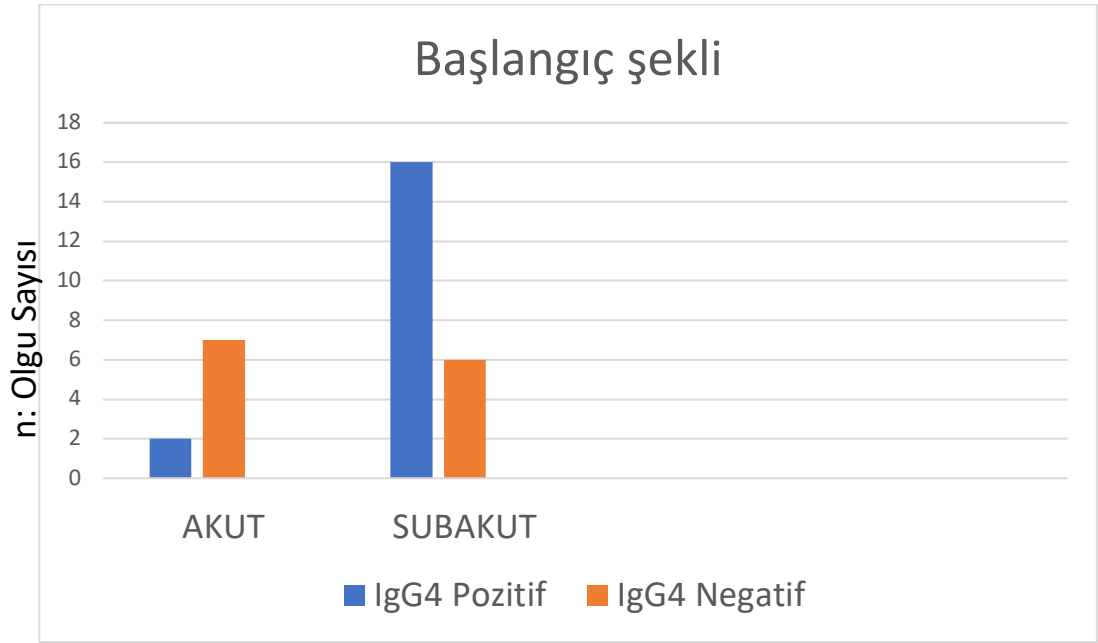
a. Belirgin lenfositik ve plazmositik infiltrasyon ve fibrosis

b. IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu; >10 IgG4+ plazma hücresi/hpf, ve IgG4+/IgG+ oranı >40 %

IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan 18 olgunun 16'sının subakut başlangıçlı olduğu saptanmış, IgG4 negatif grup ile başlangıç paternindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ortaya koyulmuştur (p> 0,05) (Tablo 23, Grafik 4).

Tablo 23: Histopatolojide IgG4 boyanma durumlarına göre hastalığın başlangıç şekli

Histolojik Tanı	Başlangıç şekli (p= 0,083)		
	Akut n (%)	Subakut n (%)	Toplam n (%)
IgG4 pozitif	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (100)
IgG4 negatif	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (100)

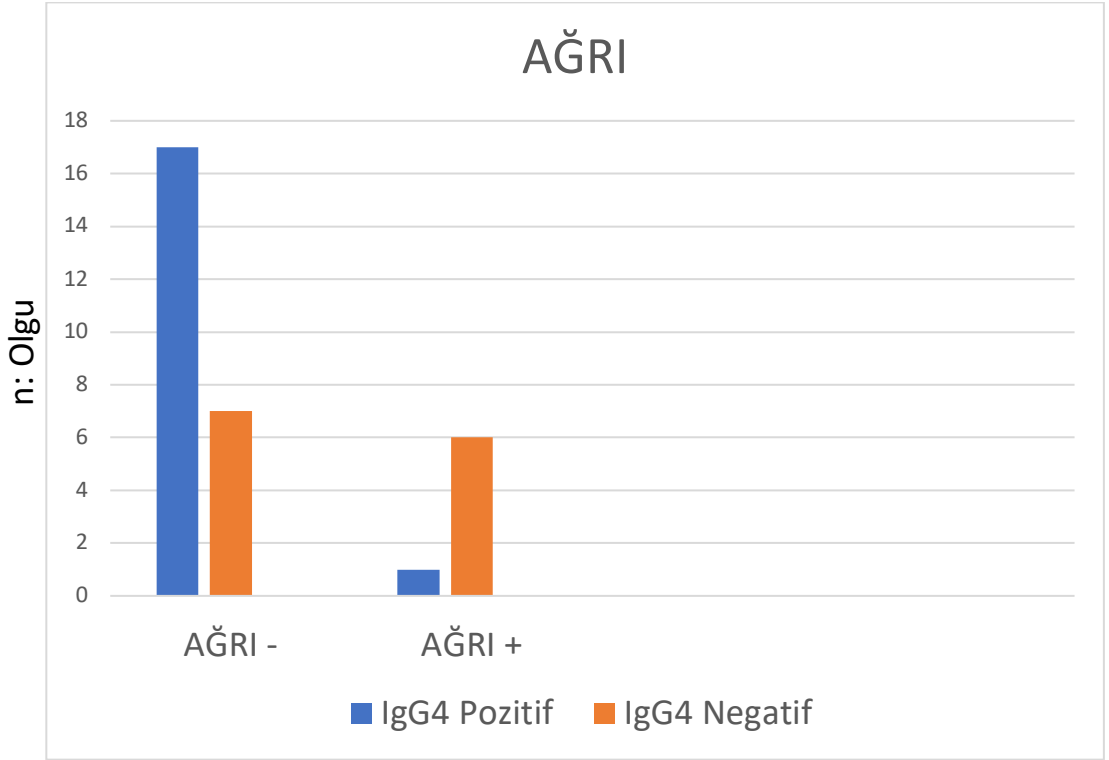


Grafik 4: Histopatolojide IgG4 boyanma durumlarına göre hastalığın başlangıç şekli

IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan 18 olgunun, 1'inde başlangıç semptomu olarak ağrının bulunduğu, 11'sinde hastalık tablosunun ağrı olmaksızın başladığı tespit edilmiştir. Ağrı semptomunun IgG4 pozitif ve negatif grupta anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 24, Grafik 5).

Tablo 24: Histopatolojide IgG4 boyanma durumlarına göre ağrı semptomunun varlığı

Histolojik Tanı	Ağrı ($p = 0,074$)		Toplam n (%)
	Yok n (%)	Var n (%)	
IgG4 pozitif	17 (94,4)	1 (5,6)	18
IgG4 negatif	7 (53,8)	6 (46,2)	13

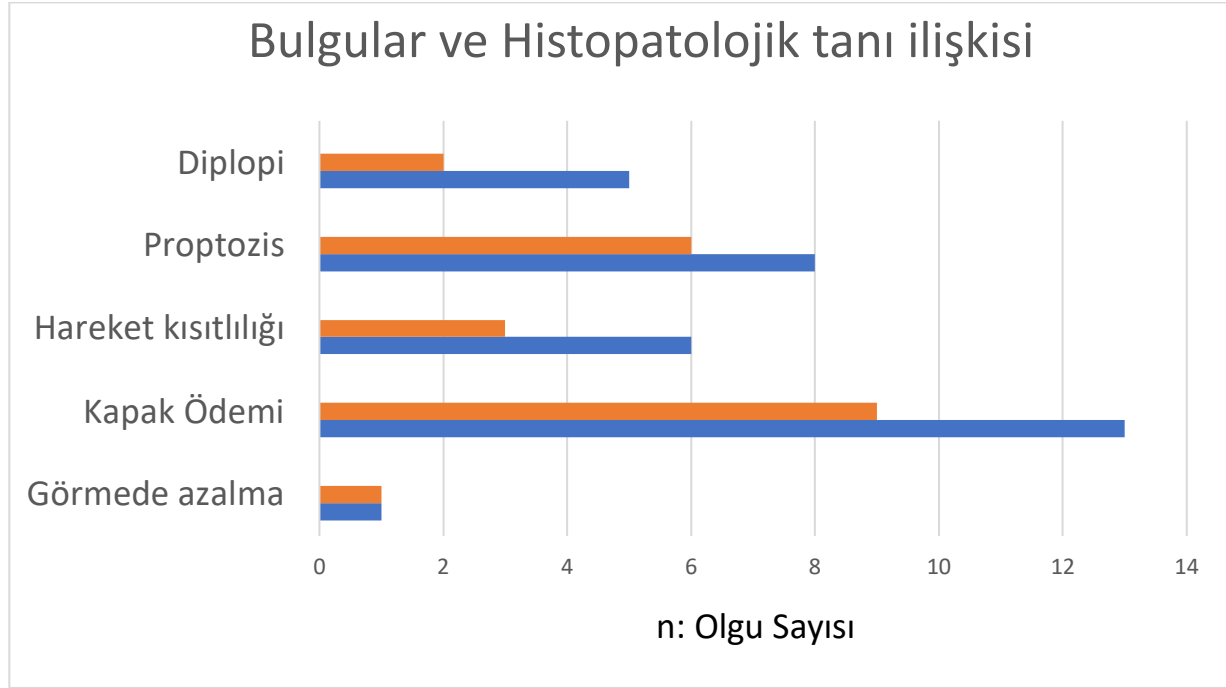


Grafik 5: IgG4 pozitif ve IgG4 negatif hastalıkta ağrı semptomu

IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan 18 olgunun geliş bulgularına bakıldığında, kapak ödeminin 13 hasta ile en sık bulgu olarak karşımıza çıktığı, proptozisin 8 hastada görüldüğü, hareket kısıtlılığının 6 hastada izlendiği, diplopinin 5 hastada görüldüğü, görmede azalmanın ise sadece 1 hastada saptandığı dikkat çekmektedir. IgG4 negatif grupla karşılaştırıldığında, başlangıç semptomlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p > 0,05$) (Tablo 25, Grafik 6).

Tablo 25: Başlangıç bulgularının histopatolojik boyanma durumlarına göre dağılımı

Başlangıç bulguları (p> 0,05)		Histolojik Tanı	
		IgG4 Pozitif	IgG4 Negatif
Görmede azalma	Yok	17	12
	Var	1	1
Kapak ödemi	Yok	5	4
	Var	13	9
Hareket kısıtlılığı	Yok	12	10
	Var	6	3
Proptozis	Yok	10	7
	Var	8	6
Diplopi	Yok	13	11
	Var	5	2



Grafik 6: Başlangıç bulgularının histopatolojik boyanma durumlarına göre dağılımı

IgG4 tanısı almış 18 hastanın 9'unun sistemik eşlik eden çeşitli hastalıklarının bulunduğu, 1'inin sistemik lenfadenopati, 1'inin akciğer lenfoması, olmak üzere lenfatik sistem patolojileri olduğu, 1 astım, 1 Behçet, 1 tiroid fonksiyon bozukluğu olmak üzere immünolojik hastalıkların da eşlik edebildiği, IgG4 negatif olarak değerlendirilen hastaların ise sistemik hastalığının bulunmayışı dikkat çekmektedir (Tablo 26).

Tablo 26: IgG4 ilişkili hastalık ve sistemik hastalık korelasyonu

Sistemik Hastalık	Histolojik Tanı
	IgG4 Pozitif n (%)
Yok	9 (50,0)
Fibromyalji	1 (5,6)
Akciğer lenfoma	1 (5,6)
Sistemik LAP	1 (5,6)
KAH	1 (5,6)
DM+HT	2 (11,1)
Astım	1 (5,6)
Tiroid fonksiyon bozukluğu	1 (5,6)
Behçet	1 (5,6)
Toplam	18

IgG4 ilişkili hastalık tanı almış 18 olguda, orbita inflamasyonun lokalizasyonuna bakıldığında, özgün olmayan orbita inflamasyonunun 9 olgu ile en yüksek oranda karşımıza çıktığı, 6 olgu ile lakrimal bez tutulumunun ikinci sıklıkta yer aldığı görülmektedir (Tablo 27).

Tablo 27: IgG 4 ilişkili hastalık varlığında inflamasyonun lokalizasyonun dağılımı

Lokalizasyon	Histolojik Tanı
	IgG4 Pozitif n (%)
Diffüz Orbita	9 (52,6)
Lakrimal bez	6 (31,6)
LR	3 (15,8)
Toplam	18

IgG4 ilişkili hastalık tanısı olan 18 olgunun tedavi cevabına bakıldığında, 16'sının bulgularında düzelme olduğu, 2 hastanın ise tedaviye cevabının yetersiz olduğu görülürken, histopatolojide IgG4 negatif hasta grubunda tüm hastalarda tedaviye cevabın iyi olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 28).

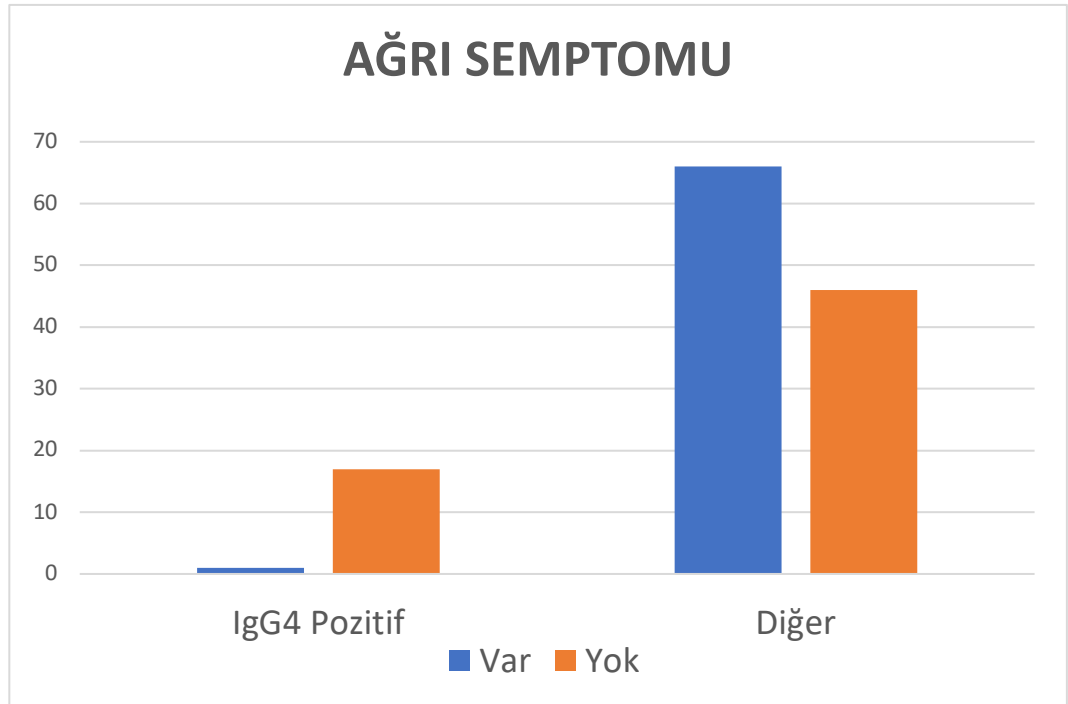
Tablo 28: IgG4 ilişkili hastalıkta tedavi cevabı

Bulgularda Düzelme	Histolojik Tanı	
	IgG4 Pozitif n (%)	IgG4 Negatif n (%)
Yok	2 (11,1)	0
Var	16 (88,9)	13 (100)
Toplam	18	13

Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda ağrı semptomu, genel grup ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği, IgG4 pozitif grubun, genel gruba göre daha ağrısız başlama eğiliminde olduğu görülmektedir ($p < 0,05$) (Tablo 29, Grafik 7).

Tablo 29: Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda ağrı semptomunun, genel grup ile karşılaştırılması

Ağrı (p= 0,000)	Histolojik Tanı Pozitif , n (%)	Diğer , n (%)
Var	1 (%1,5)	66 (%98,5)
Yok	17 (%27,0)	46 (%73,0)



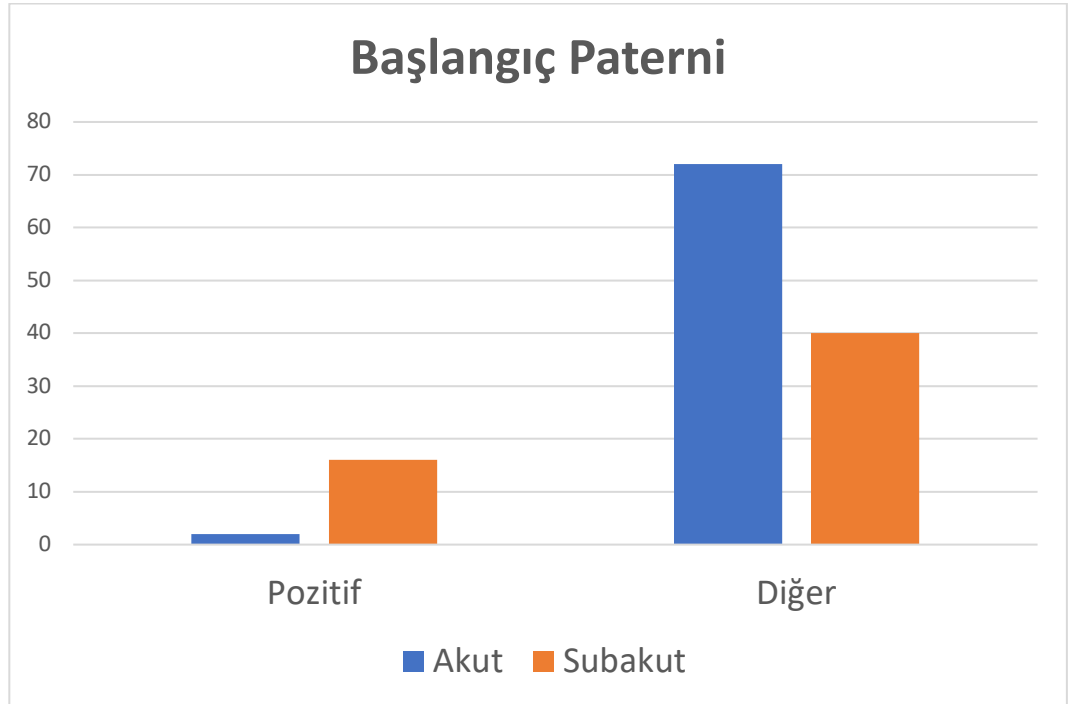
Grafik 7: Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda ağrı semptomunun, genel grup ile karşılaştırılması

Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda başlangıç paterninin, genel grup ile karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık

gösterdiği, IgG4 pozitif grubun subakut başlama oranının genel gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0,01$) (Tablo 30, Grafik 8).

Tablo 30: Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda başlangıç paterninin, genel grup ile karşılaştırılması

Başlangıç Paterni ($p = 0,000$)	Histolojik Tanı Pozitif, n (%)	Diğer, n (%)
Akut	2 (%2,7)	72 (%97,3)
Subakut	16 (%28,6)	40 (%71,4)



Grafik 8: Histopatolojide IgG4 pozitif boyanan olgularda başlangıç paterninin, genel grup ile karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

İÖİ, erişkinde ağırlı orbita kitlelerinin en sık sebebidir. Orbita inflamasyonu etiyojijisinde ise, tiroid orbiopati ve lenfoproliferatif hastalıktan sonra 3. sıklıkta yer almaktadır. Cinsiyet farkı gözetmeksizin her yaş grubunda karşımıza çıkabilse de ortalama yaş 5. dekad olarak ifade edilmektedir [37]. Bu çalışmada, İÖİ için literatürde belirtilenden farklı olarak, erkek kadın oranı 0,5 olup, belirgin kadın dominansi dikkat çekmektedir. Ortalama başvuru yaşı ise, 40,9 yıl olarak değerlendirilmiş olup, literatürde bildirilenden ortalama yaş olan 46 yıl'dan daha erken olduğu görülmektedir [37]. En genç hasta 4 yaşında dakriyoadenit tanısı ile takip ve tedavi edilmiştir. Literatürde bildirilen en genç hasta ise, idiyopatik orbita inflamasyonu için 4 yaş olup, IgG4 ilişkili hastalık için ise 5 yaştır [124]. 18 yaş altındaki olguların sayısı 7 olup, genel grubun % 5,3'ünü oluşturduğu görülmektedir. Literatürde de, erişkinden farklı olarak, çocuk yaş grubunda orbita hastalıklarında çoğunluğu neoplaziler ve yapısal anomalilerin(orbita kistleri gibi) oluşturmakta olduğu, inflamatuvar orbita hastalıklarının daha nadir görüldüğü bildirilmektedir[30]. Üçüncü basamak tedavi merkezine başvuru zamanlarına bakıldığında, hastalığın ortaya çıkışı ile birlikte ilk başvurunun 3. basamak merkeze yapıldığı olguların %46,2'lik oran ile çoğunlukta oluşu dikkat çekmektedir. 3. basamağa başvuru için geçen ortalama sürenin ise 3,5 ay olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Türkiye'de basamaklı sağlık hizmeti sisteminin optimal işlemeyişi ve 3. basamak sağlık merkezlerinin kolay ulaşılabilirliğinin yanı sıra, İÖİ hasta grubunda

semptomların akut ve ağrılı başlama eğiliminde oluşu nedeniyle hastaların kaygılarının yüksek oluşu ile açıklanabilir.

Olguların başvuru yıllarına bakıldığında, 2010 yılından sonra olgu sayısında dramatik bir artış görülmektedir. Bu durum, orbita inflamasyonunun klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tanınmasının artması ile ilişkilendirilebilir. Toplumda beklenen ortalama yaşam ömrünün uzaması sonucu orta ve ileri yaş popülasyonunun artması da İOI hasta sayısının artmasına katkıda bulunmuş olabilir. İOI alt grubu olarak, IgG4 ilişkili hastalık tanımının 2012’de yapılmış olması, inflamatuvar hastalığın tanınmasında duyarlılığın bu dönemde artmasına neden olmuş olabilir [124]. İOI grubunda sistemik hastalık prevalansına bakıldığında, oküler hastalığın büyük oranda (% 69,2) izole görüldüğü, en sık ise hipertansiyon ve tiroid fonksiyon bozukluğu varlığı tespit edilmiştir. Literatürde, sistemik otoimmün hastalıkların İOI’ye yüksek oranda eşlik edebileceği, otoimmün tiroid hastalığının da bunların başında geldiği vurgulanmaktadır [119]. Mevcut çalışmada öne çıkan tiroid fonksiyon bozukluğu olguları da bu durumu destekler niteliktedir. Literatürde, İOI tanısı ile takip edilen olgularda, kanıtlanmış otoimmün tiroid hastalığı olmaksızın, tiroid fonksiyonlarının bozuk seyredebileceği, en sık da hipertroidizmin eşlik ettiği gösterilmiştir[30]. İOI olgularının, romatizmal hastalık dağılımına bakıldığında, Sjögren sendromu ile Behçet hastalığının diğerlerine göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. İOI, patogenezinde otoimmünite öne sürülen bir hastalık olarak, otoimmünite ile ilişkili diğer sistemik sık görülen hastalıklarla birliktelik göstermesi beklenen bir durumdur. Bu çalışma dizaynında ise, orbita inflamasyonu etiyolojisi ile ilişkilendirilen aktif sistemik romatizmal hastalıkları

olan olgular(spesifik orbita inflamasyonu) çalışmaya dahil edilmediğinden, mevcut hasta grubunda romatizmal hastalık görülme oranı düşük gibi görülmektedir.

Hastalığın göz tutulumunda lateraliteye bakıldığında, sağ-sol tutulum oranlarının birbirine yakın olduğu, bilateral tutulumun ise literatürde de bildirildiği gibi daha düşük olduğu (% 10,5) saptanmıştır [37]. Literatürde bilateral tutulum çocuk hastalarda sık olarak bildirilmişse de, mevcut çalışmada bulunan 7 çocuk olgunun sadece 1'inde bilateral hastalığın görüldüğü saptanmıştır. Oran az olmakla birlikte, çocuk hasta sayısının da yetersiz olması nedeniyle bu konuda optimal bir değerlendirme yapılamamıştır. Başvuru paternine bakıldığında, İÖİ'de semptomların akut başlama eğilimi gösterdiği (% 56,9) saptanmıştır, ki bu patern de literatürde İÖİ için bildirilen profil ile uyumludur [37]. Başvuru semptomlarına bakıldığında ise, kapak ödemi ve ağrı başta olmak üzere, hareket kısıtlılığı, proptosis, diplopi, konjonktival hiperemi, ptozis ve en az oranda görmede azalma olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da yine literatürde İÖİ için bildirilen klinik profil ile uyumludur [37]. Başvuru anında renkli görme düzeylerinin de görme keskinliği gibi yüksek oranda (% 84,6) normal olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, hastalığın ağrı ve periorbital ödem gibi semptomlarla erken dönemde tanınıp, steroid tedavisi ile yüksek oranda kontrol altına alınabilmesi nedeniyle, optik disk fonksiyonlarının kalıcı hasardan korunabilmesi ile açıklanabilir [37, 153]. Fundus bulgularına bakıldığında, büyük oranda (% 93,1) normal oluşu da yine bu durumla tutarlılık gösterir. İÖİ, orbitada lokalize veya diffüz olabilir. Lokalize olduğunda, ekstraoküler kas tutulumunun en sık anatomik tutulum olduğunu ileri süren yayınlar olduğu gibi, lakrimal bezin en sık tutulum bölgesi olduğunu gösteren yayınlar da

mevcuttur [23]. Mevcut çalışmada, İOI hastalarının radyolojik değerlendirme sonuçlarına göre anatomik lokalizasyonuna bakıldığında, literatürde bildirilenden farklı olarak, orbitanın diffüz inflamasyonunun %30,0 oran ile en sık, izole lakrimal bez inflamasyonunun % 29,2 oran ile ikinci sıklıkta, ekstraoküler kas inflamasyonunun ise %28,5 oran ile üçüncü sıklıkta olduğu görülmektedir. Bu oranların, IgG4 ilişkili hastalık grubu çıkarıldığında değişerek, literatürdeki sıralamaya benzediği, miyozitin ilk sırada, dakriyoadenitin ikinci, diffüz tutulumun üçüncü sıklıkta geldiği saptanmıştır. İOI’de inflamasyonun lokalizasyonuna göre sınıflandırma yapılsa da çoğu zaman birden fazla komponentin tabloya eklendiği, inflamasyonun difüz tutulum gösterme eğiliminde olduğu literatürde de belirtilmektedir[25, 26]. Ekstraokuler kas tutulumunun ayrıntısı değerlendirildiğinde, tek kas tutulumunun ön planda olduğu, lateral en sık, medial rektusun ikinci sıklıkta, süperior rektusun ise üçüncü sıklıkta tutulan kas olduğu ortaya koyulmuştur. Bu ekstraokuler kas tutulum paterninin, literatürde bildirilen oranlarla paralel olduğu dikkat çekmektedir [37].

İOI, orbita inflamasyonu yapan sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle tanınabilen bir hastalık olmakla birlikte, malignitenin ekarte edilemediği, atipik seyir gösteren, tedaviye cevap alınamayan veya arada kalınan olgularda histopatolojik inceleme için biyopsi gerekmektedir [2, 59, 60, 87]. Mevcut çalışmada, 133 olgunun 96’sına, İOI tanısı, inflamasyonun klinik bulguları, radyolojik görüntüleme, negatif labaratuvar değerleri ve dramatik steroid cevabı ile koyulmuştur. Olguların %27,1’ine biyopsi yapılmış olup, bunların %25,6’sının insizyonel, % 1,5’inin ise eksizyonel biyopsi oluşu dikkat

çekmektedir. Doku örnekleri IgG4 ilişkili hastalık için optimal olarak değerlendirilen, toplam 33 olgunun %54,5'i IgG4 pozitif, %3,0'ı IgG4 pozitif hastalık ile birlikte lenfoma, %3,0'ı B-hücreli lenfoma, %39,4'ü IgG4 negatif, %3,0'ı IgG4 negatif MALT lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Lenfoma olguları, genel değerlendirmede alınmamıştır. Başlangıçta İOI tanısı koyulduktan sonra biyopsisi değerlendirilen hastalardan % 54,5'inin IgG4 ilişkili hastalık tanısı aldığı dikkat çekmektedir. Toplam hasta sayısı içinde ise bu oran %13,8'dir. Bu oran, İOI hastalarını içinde, % 6-% 40, benign lenfoid hiperplazi olguları içinde %50 olarak bildirilen IgG4 ilişkili hastalık oranlarından biraz daha yüksek gibi görünmektedir [64, 139, 155]. Biyopsi sayısının toplam İOI hasta sayısına göre nispeten yetersiz oluşu, klinik olarak daha çok şüphe duyulan veya serum IgG4 marker düzeyi bakıldıktan sonra IgG4 hastalık tanısı daha olası olarak değerlendirilen grupta örnekleme yapılmış olması bu çalışmadaki oranın daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. İOI hastalarının, histopatolojik boyamada IgG4 pozitif çıkan grup dışarda bırakılarak yapılan hastalık lokalizasyonu değerlendirmesinde, miyozit grubunun % 30,4 ile en yüksek oranda olduğu görülmektedir, bunu %28,6 oran ile dakrioadenit izlemektedir. İOI, inflamasyonun anatomik olarak lokalizasyonuna göre gruplandırılrsa da, çoğu zaman birden çok lokalizasyonu aynı anda tutan difüz bir inflamasyon tablosu oluşturduğu bilinmekte olup, bu durum tanı için yol gösterici bir klinik özellik olarak ileri sürülmektedir [156]. Olguların tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde, alt gruptan bağımsız olarak en sık (% 93,8) uygulanan yöntemin sistemik (oral ve/veya intravenöz) steroid tedavisi olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmada, sistemik steroid tedavisi her olguda intravenöz

pulse steroid uygulaması ile başlanmış, klinik düzelmeye göre tedrici olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmıştır. Bu strateji, literatürde İOI tedavisi için bildirilen aloritmadan farklılık gösterir. Yüksek doz oral steroid tedavisi daha uzun süre kullanılarak remisyon sağlanması, bu aşamadan sonra yine tedrici olarak dozun azaltılması ile ilacın kesilmesi, daha sık uygulanan bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir[157]. Kliniğimizde, sistemik steroid endikasyonu olan olgularda direkt intravenöz tedavi ile kısa sürede remisyon sağlanması özellikle tercih edilen yöntemdir. Avantajları, kısa sürede hastalığın kontrolüne imkan sağlaması ve steroide bağlı olası yan etkilerin, kısa süreli yüksek doz intravenöz uygulamada, uzun süreli oral steroid uygulamasına göre daha az görülmesidir[157].

Bu tedaviye yeterli cevap alınamayan veya uzun süreli steroid tedavisini tolere edemeyen hastalarda, tedaviye % 4,5 oranında radyoterapi eklenerek hastalığın kontrol altına alındığı saptanmıştır. Radyoterapi, literatürde de bildirilen ortalama dozda (20Gy) uygulanmıştır[104].

Steroid tedavisine yeterli cevap alınamayan veya uzun süreli steroid tedavisini tolere edemeyen hastalarda, tedaviye % 3,8 oranında steroid dışı immün supresif (metotreksat, siklosporin) eklenerek hastalık kontrol altına alınmıştır. Lokal steroid uygulaması ise en son sırada başvuru olan yöntem olarak dikkat çekmektedir. Sistemik steroid tedavisi almayan 8 olgunun ise, 1'inin tedavisiz izlenerek remisyona giren perisklerit olgusu 7'sinin oral NSAİD tedavisine ek olarak topikal steroid tedavisi alan anterior sklerit olguları olduğu bilinmektedir. Literatürde, hastalığın, steroide dramatik cevap vermesi, iyi bilinen, tanıyı destekleyici bir durum olup, yavaş ve kontrollü doz azaltıldığında relapsların da daha az görüldüğü

belirtilmektedir. Tek başına steroid tedavisi ile %80 rezolüsyon olduğu, dakriyoadenit ve miyozit alt gruplarının steroide daha dramatik cevap verdiği de literatürde vurgulanan diğer noktalardır [48, 153, 158, 159]. Nitekim, ekstraoküler kas ve lakrimal bez tutulumunun ön planda olduğu mevcut çalışmada tedaviye cevabın, görme keskinliğinde 2 sıra artış ve bulgulara düzelme açısından bakıldığında sırasıyla % 96,9 ve % 96,2 olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmada, tedavi başarısının yüksek olması, steroid tedavisinin erken ve yüksek doz intravenöz uygulama ile başlatılmasına bağlanabilir. Bu durum, literatürde İOI hasta grubu için oral olarak uygulanan standart tedavi yaklaşımından farklılık göstermektedir. Bulgularda düzelme olmayan iki olgunun ikisinin de serum IgG4 marker düzeyinin yüksek olduğu, görme keskinliğinde düzelme olmayan 3 olgunun serum IgG4 markerları negatif olup, 2'sinde optik atrofi, 1'inde ise skleromalazi ve optik disk ödemi geliştiği saptanmıştır. Bu olgularda komplikasyonların gelişimi, olguların 3. basamak sağlık merkezine başvurularının grup ortalamasına göre daha geç olması ile açıklanabilir. Bu 5 olgunun 1'i sistemik steroid tedavisine ek olarak radyoterapi ile kontrol altına alınabilmiş, diğer 4'ünde siklosporin sistemik metilprednisolon tedavisine eklenmiştir. Bu olgulardan 2'sinin histopatolojik olarak IgG4 ilişkili hastalık tanısı alan grupta olması da ayrıca dikkat çekmektedir. Literatürde serum IgG4 düzeylerinin yüksek oluşu ve/veya IgG4 ilişkili hastalık, bilateral orbita inflamasyonu, uzamış orbita inflamasyonu ve rekürrens eğilimi ile ilişkilendirilmekte olup, mevcut çalışmada tedavi başarısızlığı görülen 5 hastanın 2'sinin IgG4 ilişkili olması bu durum ile açıklanabilir[9]. Rekürrens oranlarına bakıldığında, 14'ü aynı göz 3'ü karşı gözde olmak üzere 17 hastada (% 13,1)

ortalama 11 ay sonra rekürrens olduğu görülmüştür. Bu interval, literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir [160]. Rekürrens görülen olgulardan sadece 3'ünün histopatolojik IgG4 araştırması yapılabildiği, bu 3 olgudan ise 1'inin IgG ilişkili hastalık tanısı aldığı tespit edilmiştir. Rekürrens gösteren olgular içinde IgG4 ilişkili hastalık oranının düşük gibi gözükmesi, olguların çok azından patolojik örnekleme yapılmış olması ile açıklanabilir. Rekürren atakların tedavisinde 17 olgunun 8'inde sadece sistemik steroid uygulaması ile hastalık tekrar kontrol altına alınabilmiştir. Rekürrens gösteren olguların 4'ünde sistemik steroide ek olarak siklosporin, 3'üne metotreksat, 2'sine ise radyoterapi tedavisi eklenerek atak kontrol altına alınabilmiştir. Rekürrens oranlarının, literatürdeki oranlardan düşük oluşu ise, steroid tedavisinin intravenöz yüksek doz uygulanması ile açıklanabilir [160].

IgG4 ilişkili hastalık için ortalama başvuru yaşı da İOI genel grubu ile benzer şekilde yine 5. dekad olarak bildirilmektedir [124]. Mevcut çalışmada ise IgG4 ilişkili tanısı alan 18 hastada ortalama yaş, çalışmadaki genel İOI grubundan biraz daha yüksek olup, 46,4 olarak değerlendirilmiş, en genç olgunun ise 21 yaşında olduğu ortaya koyulmuştur. Hastalık başlangıç yaşarındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. IgG4 pozitif 18 olgunun 8'i erkek, 10'u kadın olmak üzere grubunun genel kadın baskın özelliğinin IgG4 alt grubuna da yansıdığı görülmektedir. Alt grup olarak IgG4 ilişkili orbita hastalığı grubuna dahil 18 hasta değerlendirildiğinde, 1'er tane olsa da akciğer yerleşimli lenfoma ve sistemik lenfadenopati varlığı olan 2 hastanın da IgG4 ilişkili orbita hastalığının sistemik tutulum paternini temsil ettiği söylenebilir. Astım,

fibromyalji, Behçet hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan 1'er hastanın da bu grup içinde yer aldığı görülmektedir. Bunlar içinde, tiroid fonksiyon bozukluğu önemli olabilir. Literatürde, tiroid orbitopatide, serum IgG4 düzeylerinin normalden yüksek saptandığını bildiren çalışmalar vardır. IgG4 ilişkili hastalık tanı kriterlerini karşılamasa da, bu durum, tiroid orbitopatinin patogenezinde IgG4 pozitif plazma hücrelerinin rolüne ilişkin araştırma gerektiğini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, bu tiroid orbitopati olgularının, IgG4 ilişkili hastalığın da latent formu olabileceği de ileri sürülmektedir[161]. IgG4 ilişkili hastalık tanısı koyulan 18 olguda bilateral hastalık oranı genel gruptan(İÖİ) daha yüksek olarak saptanmışsa da (%33,3), bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Histopatolojik doku boyaması IgG4 negatif, serum IgG4 düzeyi de negatif 13 olgunun hiçbirinde bilateral hastalığın görülmeişi de ayrıca dikkat çekmektedir. Serum IgG4 düzeyi yüksek olgularda bilateral hastalığın daha sık görüldüğü literatürde de bildirilmektedir [14]. Başvuru paternine bakıldığında, İÖİ'de semptomların akut başlama eğilimi gösterdiği (%64,3), IgG4 ilişkili hastalık tanısı koyulan grupta ise, % 88,9 oranında subakut başlangıcın görüldüğü tespit edilmiştir. Bu farklılık, istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Literatürde de, IgG4 ilişkili hastalığın İÖİ'nin diğer formları ile kıyaslandığında subakut başlamaya eğilimli olduğu bildirilmektedir [37] [23].

Bir alt grup olarak, IgG4 ilişkili hastalıkta ağrı dışındaki başvuru semptomları İÖİ ile benzer oranda görülürken, ağrı, literatürle de uyumlu olarak daha nadir karşılaşılan bir semptom olarak dikkat çekmekte olup, bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır [14]. IgG4 ilişkili hastalık grubunda da, İÖİ

grubunda olduğu gibi başvuru anında renkli görme düzeylerinin de görme keskinliği gibi yüksek oranda (% 94,4) normal olduğu dikkat çekmektedir. IgG4 ilişkili hastalık grubunda, literatürde bildirilen anatomik orbita tutulum paternleri içinde, lakrimal bez, lakrimal bezi de içeren orbita yağ dokusu ile birlikte difüz inflamasyon, ekstraokuler kaslar ve infraorbital sinirle birlikte lakrimal bez tutulumu sık görülen paternlerdir [14]. Mevcut çalışmada da, genel İÖİ grubundan farklı olarak, IgG4 ilişkili hastalıkta, difüz orbita inflamasyonun ve lakrimal bez tutulumunun daha sık olduğu ortaya koyulmuştur. IgG4 ilişkili hastalığa daha detaylı bakılacak olursa, biyopsi değerlendirmesi optimal 33 olgudan, maligniteler değerlendirme dışı bırakıldığında, 18'i IgG4 pozitif, 13'ü IgG4 negatif olarak rapor edilmiştir. Serum IgG4 düzeyinin histopatolojik hastalık ile ilişkisi incelendiğinde, histopatolojik boyamada IgG4 pozitif grupta % 66,7 oranında serum IgG4 düzeyinin de yüksek olduğu, bu değerin, histopatolojisi IgG4 negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, histopatolojik olarak IgG4 pozitif olguların % 27,8'inde serum IgG4 negatif olduğu saptanmıştır. Literatürde de, bu durumu açıklar nitelikte, IgG4 ilişkili hastalıkta serum marker düzeyinin % 30'a kadar normal düzeyde olabileceği gösterilmiştir [162]. IgG4 ilişkili hastalık olgularında, serum IgG4 düzeyinden bağımsız olarak, periferik kanda, IgG4 pozitif plazmoblastların her zaman bulunduğu, bunun da flow sitometri ile tespit edilebileceği bilinmektedir. Bu da, IgG4 ilişkili hastalık tanısında, hatta tedaviye cevabın takibinde ileride serum marker düzeyinden daha iyi bir alternatif olabileceğini işaret etmektedir[144, 161]. IgG4 ilişkili hastalıkta, artmış T-helper 2 aktivitesinin bir sonucu ve göstergesi olarak IgE düzeyinin, IL 4-

5-10 düzeylerinin arttığı ve kanda eozinofilinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalığın tanı ve tedavi takibindeki yeri için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır[5, 163].

6. SONUÇ

İdiyopatik orbita inflamasyonu, ilk kez 1905'te Birch-Hirschfeld tarafından tanımlanan, spesifik bir lokal veya sistemik neden olmadan ortaya çıkan, orbitanın iyi huylu, enfeksiyöz olmayan, inflamatuvar hastalığıdır. Erişkinde, ağırlı orbita kitlesinin en sık, orbita yerleşimli hastalığın ise tiroid orbitopati ve lenfoproliferatif hastalıktan sonra en sık üçüncü sebebidir. İOI, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak koyulan bir dışlama tanısıdır [25]. Tek veya birden fazla orbita içi yapıyı tutabilen, genellikle orbitaya sınırlı olsa da orbita dışı uzanım da gösterebilen bir hastalıktır. Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile inflamasyonun anatomik lokalizasyonuna göre sınıflandırma yapılsa da, çoğu zaman birden fazla bölgenin dahil olduğu görülür [161]. Son yıllarda, IgG4 ilişkili hastalığın, orbita inflamasyonunun sık bir sebebi olup, İOI ve lenfoid hiperplazinin önemli bir kısmını oluşturduğu ortaya koyulmuştur [161]. IgG4 ilişkili orbita inflamasyonu, uzun ve tedaviye dirençli seyredebilen, rekürrens potansiyeli olan ve tedavide gecikildiğinde, fibrozise yol açarak, geri dönüşsüz orbita hasarı ile sonuçlanabilen bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Yanı sıra, sistemik tutulumu da göz önünde bulundurulması gerekmekte olup; karaciğer, retroperiton, hipofiz bezi, pankreas, safra yolları ve nazal mukoza da diğer olası tutulum bölgeleridir [138].

IgG4-ROD tanısı ile takipli bir grup hastada lenfoma gelişimi bildirilmiş olup, diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi IgG4 –ROD’da da artmış lenfoma riskinden söz edilebilir [14].

Mevcut çalışmada, 130 İOİ hastası retrospektif olarak analiz edilmiş olup, orta yaş grubunu etkileyen, 2010’dan sonra prevalansı artmış, otoimmün tiroid hastalığının eşlik edebildiği, klinikte sıklıkla akut olarak ağrı ile karşımıza gelen hasta grubu olduğu ortaya koyulmuştur. Kapak ödemi, konjonktiva hiperemisi, proptosis başta olmak üzere diplopi, göz hareket kısıtlılığı ve en az sıklıkta da görmede azalma ile karşımıza gelmektedir. Lokalize hastalıkta, ekstraokuler kas tutulumunun ön planda olduğu, bu grupta da en sık medial rektusun tutulduğu, lakrimal bez tutulumunun ikinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. Temel tedavi rejiminin sistemik steroid uygulaması olduğu, bu uygulama ile tedavi başarısının %95’in üzerinde olduğu, rekürrensin ise % 13,1 oranında görüldüğü saptanmıştır. IgG4 ilişkili hastalık tanısı için orbita numunesi alınmış ve IgG4 doku boyası ile optimal olarak boyanmış olan 33 hasta içinde 18’inin histopatolojik olarak IgG4 pozitif olarak değerlendirilmiş olup, bu grupta IgG4 serum marker pozitifliğinin %66,7 olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, İOİ tanısı ile takip edilerek tedavisi yapılan hastaların yarısından fazlasının aslında IgG4 ilişkili hastalığın orbital tutulumu olabileceği, IgG4 ilişkili hastalıkta ise serum marker düzeyinin % 27,8 oranında negatif saptanabileceği, bu durumun tanıyı dışlamamıza yetmeyeceği ortaya koyulmuştur. IgG4 ilişkili hastalığın, doku tanısı olmadan tanınabilmesi için ipucu olabilecek klinik parametrelere bakıldığında, İOİ hasta grubunun içerisinde subakut başlangıçlı, ağrının sıklıkla eşlik etmediği, radyolojik görüntülemelerde orbita

tutulumunun multifokal olma eğilimi gösterdiği tespit edilmiş olup, rekürrens gösteren orbita inflamasyonu hastalarının IgG4 ilişkili hastalık açısından özellikle incelenmesi gerekebileceği ortaya koyulmuştur. Histopatolojik incelemede, IgG4 pozitif olarak boyanan olgulardan 1'inde orbitada non-Hodgkin B hücreli lenfoma varlığı, 1 olguda ise akciğer lenfoması saptanmış olup, bu hasta grubunun, sistemik ve orbital non-Hodgkin B hücreli lenfoma gelişimi açısından da ayrıca yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmada, İOI hastalarının klinik özellikleri retrospektif olarak incelendiğinde, literatürdeki hastalık profili ile uyumlu veriler elde edildiği görüldü. Diğer taraftan, toplam İOI hasta sayısı ile karşılaştırıldığında, histopatolojik örnekleme yapılabilen ve serum marker düzeyi bakılan hasta sayısının kısıtlı olması, alt grup olarak IgG4 ilişkili hastalık prevalansını değerlendirirken önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Örnekleme yapılabilen bu kısıtlı hasta grubu içerisinde bile IgG4 ilişkili hastalık oranının % 54,5 olması, literatürde de belirtildiği gibi, İOI hasta grubunda önemli bir oranın aslında IgG4 ilişkili hastalığın orbita tutulumu olabileceğini destekler niteliktedir. Bu nedenle, IgG4 ilişkili hastalık tanısında serum marker düzeyinden daha sensitif ve daha güvenilir, noninvaziv test arayışına katkıda bulunan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. von Holstein, S.L., et al., *Lacrimal gland lesions in Denmark between 1974 and 2007*. Acta Ophthalmol, 2013. **91**(4): p. 349-54.
2. Mombaerts, I., G.E. Rose, and J.A. Garrity, *Orbital inflammation: Biopsy first*. Surv Ophthalmol, 2016. **61**(5): p. 664-9.
3. Espinoza, G.M., *Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management*. Curr Rheumatol Rep, 2010. **12**(6): p. 443-7.
4. Shields, C.L., et al., *Clinicopathologic review of 142 cases of lacrimal gland lesions*. Ophthalmology, 1989. **96**(4): p. 431-5.
5. Kubota, T., et al., *Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(2): p. 373-379 e1.
6. Kubota, T., et al., *Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**(5): p. 577-84.
7. Plaza, J.A., et al., *Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(4): p. 421-8.
8. Go, H., et al., *Ocular adnexal IgG4-related disease: comparative analysis with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions*. Histopathology, 2012. **60**(2): p. 296-312.
9. Sato, Y., et al., *Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology*. Pathol Int, 2008. **58**(8): p. 465-70.
10. Yamamoto, M., et al., *A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease*. Mod Rheumatol, 2006. **16**(6): p. 335-40.
11. Masaki, Y., et al., *Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(8): p. 1310-5.
12. Jakobiec, F.A., *Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(6): p. 941-50.
13. Cheuk, W., et al., *Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(8): p. 1159-67.
14. McNab, A.A. and P. McKelvie, *IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part II: Clinical Aspects*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2015. **31**(3): p. 167-78.
15. Khosroshahi, A. and J.H. Stone, *Treatment approaches to IgG4-related systemic disease*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(1): p. 67-71.

16. Rabinowitz, M.P., C.P. Halfpenny, and E.H. Bedrossian, Jr., *The frequency of granulomatous lacrimal gland inflammation as a cause of lacrimal gland enlargement in patients without a diagnosis of systemic sarcoidosis*. *Orbit*, 2013. **32**(3): p. 151-5.
17. Demirci, H. and M.D. Christianson, *Orbital and adnexal involvement in sarcoidosis: analysis of clinical features and systemic disease in 30 cases*. *Am J Ophthalmol*, 2011. **151**(6): p. 1074-1080 e1.
18. Fechner, F.P., W.C. Faquin, and B.Z. Pilch, *Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients*. *Laryngoscope*, 2002. **112**(11): p. 1945-50.
19. Holle, J.U., et al., *Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(5): p. 875-82.
20. Rootman, J., *Diseases of the Orbit*. 2003, Philadelphia.
21. Ben Simon, G.J., et al., *Clinical manifestations of orbital mass lesions at the Jules Stein Eye Institute, 1999-2003*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2006. **37**(1): p. 25-32.
22. Leone, C.R., Jr. and W.C. Lloyd, 3rd, *Treatment protocol for orbital inflammatory disease*. *Ophthalmology*, 1985. **92**(10): p. 1325-31.
23. Jacobs, D. and S. Galetta, *Diagnosis and management of orbital pseudotumor*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2002. **13**(6): p. 347-51.
24. Yuen, S.J. and P.A. Rubin, *Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinicopathology*. *Ophthalmol Clin North Am*, 2002. **15**(1): p. 121-6.
25. Weber, A.L., L.V. Romo, and N.R. Sabates, *Pseudotumor of the orbit. Clinical, pathologic, and radiologic evaluation*. *Radiol Clin North Am*, 1999. **37**(1): p. 151-68, xi.
26. Chaudhry, I.A., et al., *Orbital pseudotumor: distinct diagnostic features and management*. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2008. **15**(1): p. 17-27.
27. Yan, J., Z. Wu, and Y. Li, *The differentiation of idiopathic inflammatory pseudotumor from lymphoid tumors of orbit: analysis of 319 cases*. *Orbit*, 2004. **23**(4): p. 245-54.
28. Keane, J.R., *Alternating proptosis. A case report of acute orbital myositis defined by the computerized tomographic scan*. *Arch Neurol*, 1977. **34**(10): p. 642-3.
29. Bloom, J.N., E.R. Graviss, and B.J. Byrne, *Orbital pseudotumor in the differential diagnosis of pediatric uveitis*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1992. **29**(1): p. 59-63.

30. Lyons, A.A.M.a.C.J., *Taylor and Hoyt's Pediatric OPhtalmology and Strabismus*. Vol. 30.
31. Turbin, R.E. and K. Pokorny, *Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma*. Cancer Control, 2004. **11**(5): p. 334-41.
32. Nishi, T., et al., *Intracranial extension of an orbital pseudotumor accompanied by internal carotid artery occlusion--case report*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1992. **32**(10): p. 758-61.
33. McKinney, A.M., et al., *Inflammatory myofibroblastic tumor of the orbit with associated enhancement of the meninges and multiple cranial nerves*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(10): p. 2217-20.
34. Yousem, D.M., et al., *MR imaging of Tolosa-Hunt syndrome*. AJR Am J Roentgenol, 1990. **154**(1): p. 167-70.
35. Lee, E.J., et al., *MR imaging of orbital inflammatory pseudotumors with extraorbital extension*. Korean J Radiol, 2005. **6**(2): p. 82-8.
36. Kline, L.B. and W.F. Hoyt, *The Tolosa-Hunt syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(5): p. 577-82.
37. Ding, Z.X., G. Lip, and V. Chong, *Idiopathic orbital pseudotumour*. Clin Radiol, 2011. **66**(9): p. 886-92.
38. Alshaikh, M., A.M. Kakakios, and A.S. Kemp, *Orbital myositis following streptococcal pharyngitis*. J Paediatr Child Health, 2008. **44**(4): p. 233-4.
39. Mackie, S.L. and A. Keat, *Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know?* Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(8): p. 949-54.
40. Dale, R.C., et al., *Neuronal surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease*. J Neuroimmunol, 2006. **172**(1-2): p. 187-97.
41. Venuta, A., et al., *Acute post-streptococcal polymyalgia: two new cases with a review of the literature*. Eur J Pediatr, 1995. **154**(6): p. 475-6.
42. Nieto, J.C., N. Kim, and M.J. Lucarelli, *Dacryoadenitis and orbital myositis associated with lyme disease*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(8): p. 1165-6.
43. Kawasaki, A. and F.X. Borruat, *An unusual presentation of herpes zoster ophthalmicus: orbital myositis preceding vesicular eruption*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(3): p. 574-5.
44. Badilla, J. and P.J. Dolman, *Orbital myositis involving the oblique muscles associated with herpes zoster ophthalmicus*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2007. **23**(5): p. 411-3.
45. Volpe, N.J. and J.W. Shore, *Orbital myositis associated with herpes zoster*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(4): p. 471-2.

46. Atabay, C., et al., *Serum antibodies reactive with eye muscle membrane antigens are detected in patients with nonspecific orbital inflammation*. Ophthalmology, 1995. **102**(1): p. 145-53.
47. Hsuan, J.D., et al., *Idiopathic sclerosing orbital inflammation*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(9): p. 1244-50.
48. Mannor, G.E., et al., *Outcome of orbital myositis. Clinical features associated with recurrence*. Ophthalmology, 1997. **104**(3): p. 409-13; discussion, 414.
49. Mombaerts, I. and L. Koornneef, *Current status in the treatment of orbital myositis*. Ophthalmology, 1997. **104**(3): p. 402-8.
50. Grant, T., Liu, M.D., Nicholas, J., Volpe, M.D. and Steven, L. Galetta M.D., *Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management*. Vol. 18.
51. Bowling, B., *Kanski's Clinical Ophthalmology*. p. 77-117.
52. Mombaerts, I., *The many facets of dacryoadenitis*. Curr Opin Ophthalmol, 2015. **26**(5): p. 399-407.
53. Jonathan, J., Dutton, M.D., *Radiology of the Orbit and Visual Pathways*. (6): p. 121-385.
54. Andrew, N.H., et al., *Idiopathic Dacryoadenitis: Clinical Features, Histopathology, and Treatment Outcomes*. Am J Ophthalmol, 2016. **163**: p. 148-153 e1.
55. Carruthers, M.N., et al., *The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 14-8.
56. Prabhakaran, V.C., et al., *Orbital and adnexal sarcoidosis*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(12): p. 1657-62.
57. Radice, A., L. Bianchi, and R.A. Sinico, *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(4): p. 487-95.
58. Wallace, Z.S., et al., *IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(9): p. 2466-75.
59. Rose, G.E., *A personal view: probability in medicine, levels of (Un)certainty, and the diagnosis of orbital disease (with particular reference to orbital "pseudotumor")*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(12): p. 1711-2.
60. Watkins, L.M., K.D. Carter, and J.A. Nerad, *Ocular adnexal lymphoma of the extraocular muscles: case series from the University of Iowa and review of the literature*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011. **27**(6): p. 471-6.
61. Mombaerts, I., et al., *Surgical debulking for idiopathic dacryoadenitis: a diagnosis and a cure*. Ophthalmology, 2014. **121**(2): p. 603-9.

62. Rootman, J., et al., *Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit. A distinct clinicopathologic entity*. Ophthalmology, 1994. **101**(3): p. 570-84.
63. Chang, S.Y., et al., *IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases*. Hum Pathol, 2013. **44**(11): p. 2432-7.
64. Deschamps, R., et al., *High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital inflammation: a retrospective case series*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(8): p. 999-1004.
65. Japanese study group of Ig, G.r.o.d., *A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan*. Jpn J Ophthalmol, 2013. **57**(6): p. 573-9.
66. Kubota, T., et al., *Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells*. J Clin Pathol, 2010. **63**(12): p. 1059-65.
67. Verdijk, R.M., et al., *Raised numbers of IgG4-positive plasma cells are a common histopathological finding in orbital xanthogranulomatous disease*. Orbit, 2014. **33**(1): p. 17-22.
68. Wong, A.J., et al., *IgG4 immunostaining and its implications in orbital inflammatory disease*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109847.
69. Goldberg, R.A., et al., *Orbital Tumors Excision without Bony Marginotomy under Local and General Anesthesia*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 424852.
70. Onder, E., et al., *Corticosteroid pre-treated primary CNS lymphoma: a detailed analysis of stereotactic biopsy findings and consideration of interobserver variability*. Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(7): p. 7798-808.
71. Rosenbaum, J.T., et al., *Orbital pseudotumor can be a localized form of granulomatosis with polyangiitis as revealed by gene expression profiling*. Exp Mol Pathol, 2015. **99**(2): p. 271-8.
72. Bergin, D.J. and J.E. Wright, *Orbital cellulitis*. Br J Ophthalmol, 1986. **70**(3): p. 174-8.
73. Jonathan, J.D., M.D., *Ophthalmology*. Vol. 12.
74. Tan, L.T., et al., *Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement*. Ophthalmology, 2014. **121**(6): p. 1304-9.
75. Kalina, P.H., et al., *Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis*. Ophthalmology, 1992. **99**(1): p. 120-4.
76. Sadun, H.G.S.a.A.A., in *Ophthalmology*. p. 976-982.
77. Alastair k. Denniston, B.R., Mary Gayed, David Carruthers, Caroline Gordon and Philip I. Murray, *Ryan's Retina*. Vol. 83.

78. Caselli, R.J., G.G. Hunder, and J.P. Whisnant, *Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis*. *Neurology*, 1988. **38**(3): p. 352-9.
79. Vitali, C., et al., *Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community*. *Arthritis Rheum*, 1993. **36**(3): p. 340-7.
80. Dutton JJ, B.S., and Proia A, *Diagnostic atlas of orbital diseases*. 2000, Philadelphia.
81. Farmer, J.P., et al., *Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic analysis*. *Can J Ophthalmol*, 2005. **40**(2): p. 151-60.
82. Coupland, S.E., M. Hummel, and H. Stein, *Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature*. *Surv Ophthalmol*, 2002. **47**(5): p. 470-90.
83. Garrity, J.A., Henderson, J.W., *Henderson's Orbital Tumors*. 2007, Philadelphia.
84. Hardy, T.G., A.A. McNab, and G.E. Rose, *Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin g4-related disease*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(6): p. 1297-303.
85. Tiegs-Heiden, C.A., et al., *Immunoglobulin G4-related disease of the orbit: imaging features in 27 patients*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014. **35**(7): p. 1393-7.
86. Ben Simon, G.J., et al., *Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **137**(6): p. 1145-7.
87. Mombaerts, I., et al., *Clinically recognizing enlarged extraocular muscles from lymphoid origin*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(1): p. 217-8.
88. Yan, J. and P. Wu, *Idiopathic orbital myositis*. *J Craniofac Surg*, 2014. **25**(3): p. 884-7.
89. Peleg, A., et al., *Malignant lymphoproliferative disorders extending into the orbit from the paranasal sinuses*. *Orbit*, 2009. **28**(2-3): p. 80-7.
90. Provenzale, J.M., et al., *Orbital involvement by Wegener's granulomatosis: imaging findings*. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. **166**(4): p. 929-34.
91. Parkin, B., et al., *Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands: a new subtype of primary Sjogren's syndrome?* *Ophthalmology*, 2005. **112**(11): p. 2040-7.
92. Isa, H., et al., *Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA)*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012. **5**(7): p. 684-9.

93. Nageswaran, S., et al., *Orbital cellulitis in children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. **25**(8): p. 695-9.
94. Termote, K., et al., *Series of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, with periorbital involvement*. *Orbit*, 2014. **33**(4): p. 245-51.
95. Sullivan, T.J., et al., *Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients*. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2005. **21**(3): p. 177-88.
96. Tang, S.X., et al., *Bilateral lacrimal gland disease: clinical features of 97 cases*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(10): p. 2040-6.
97. Mavrikakis, I. and J. Rootman, *Diverse clinical presentations of orbital sarcoid*. *Am J Ophthalmol*, 2007. **144**(5): p. 769-775.
98. Rootman, J., *Diseases of the Orbit*. 2003, Philadelphia.
99. Mohammadi, M., et al., *High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: a pilot double-blind controlled study*. *Int J Rheum Dis*, 2017. **20**(9): p. 1269-1276.
100. Lanciano, R., et al., *The results of radiotherapy for orbital pseudotumor*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. **18**(2): p. 407-11.
101. Sergott, R.C., J.S. Glaser, and K. Charyulu, *Radiotherapy for idiopathic inflammatory orbital pseudotumor. Indications and results*. *Arch Ophthalmol*, 1981. **99**(5): p. 853-6.
102. Orcutt, J.C., et al., *Treatment of idiopathic inflammatory orbital pseudotumours by radiotherapy*. *Br J Ophthalmol*, 1983. **67**(9): p. 570-4.
103. Smitt, M.C. and S.S. Donaldson, *Radiation therapy for benign disease of the orbit*. *Semin Radiat Oncol*, 1999. **9**(2): p. 179-89.
104. Matthiesen, C., et al., *The efficacy of radiotherapy in the treatment of orbital pseudotumor*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(5): p. 1496-502.
105. Kazim, M., S. Trokel, and S. Moore, *Treatment of acute Graves orbitopathy*. *Ophthalmology*, 1991. **98**(9): p. 1443-8.
106. Nakahara, H., et al., *Graves ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids*. *Radiology*, 1995. **196**(3): p. 857-62.
107. Carruth, B.P. and E.J. Wladis, *Inflammatory modulators and biologic agents in the treatment of idiopathic orbital inflammation*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012. **23**(5): p. 420-6.
108. Sanchez-Roman, J., et al., *Idiopathic orbital myositis: treatment with cyclosporin*. *Ann Rheum Dis*, 1993. **52**(1): p. 84-5.

109. Zacharopoulos, I.P., et al., *Treatment of idiopathic orbital inflammatory disease with cyclosporine-A: a case presentation*. Semin Ophthalmol, 2009. **24**(6): p. 260-1.
110. Bielory, L. and L.P. Frohman, *Low-dose cyclosporine therapy of granulomatous optic neuropathy and orbitopathy*. Ophthalmology, 1991. **98**(11): p. 1732-6.
111. Buell, C. and J. Koo, *Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review*. J Drugs Dermatol, 2008. **7**(8): p. 741-8.
112. Diaz-Llopis, M. and J.L. Menezo, *Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor and low-dose cyclosporine*. Am J Ophthalmol, 1989. **107**(5): p. 547-8.
113. Falcini, F., et al., *Recurrent orbital pain and diplopia in a 12 year old boy*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(1): p. 93-4.
114. Smith, J.R. and J.T. Rosenbaum, *A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(10): p. 1220-4.
115. Sen, H.N., et al., *Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis*. Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1750-5.
116. Baltatzis, S., et al., *Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders*. Ophthalmology, 2003. **110**(5): p. 1061-5.
117. Hatton, M.P., P.A. Rubin, and C.S. Foster, *Successful treatment of idiopathic orbital inflammation with mycophenolate mofetil*. Am J Ophthalmol, 2005. **140**(5): p. 916-8.
118. Gunalp, I., K. Gunduz, and Z. Yazar, *Idiopathic orbital inflammatory disease*. Acta Ophthalmol Scand, 1996. **74**(2): p. 191-3.
119. Gordon, L.K., *Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge*. Eye (Lond), 2006. **20**(10): p. 1196-206.
120. Lim, L., E.B. Suhler, and J.R. Smith, *Biologic therapies for inflammatory eye disease*. Clin Exp Ophthalmol, 2006. **34**(4): p. 365-74.
121. Reff, M.E., et al., *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. Blood, 1994. **83**(2): p. 435-45.
122. Schafranski, M.D., *Idiopathic orbital inflammatory disease successfully treated with rituximab*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(2): p. 225-6.
123. On, A.V., et al., *CyberKnife radiosurgery and rituximab in the successful management of sclerosing idiopathic orbital inflammatory disease*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2006. **22**(5): p. 395-7.

124. McNab, A.A. and P. McKelvie, *IgG4-related ophthalmic disease. Part I: background and pathology*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2015. **31**(2): p. 83-8.
125. Kamisawa, T., N. Egawa, and H. Nakajima, *Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2811-2.
126. Stone, J.H., et al., *Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(10): p. 3061-7.
127. Mahajan, V.S., et al., *IgG4-related disease*. Annu Rev Pathol, 2014. **9**: p. 315-47.
128. Kyhn, M., et al., *Orbital involvement in multifocal fibrosclerosis*. Acta Ophthalmol Scand, 2004. **82**(3 Pt 1): p. 323-4.
129. Winn, B.J. and J. Rootman, *Sclerosing orbital inflammation and systemic disease*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2012. **28**(2): p. 107-18.
130. Zen, Y. and Y. Nakanuma, *IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(12): p. 1812-9.
131. Griepentrog, G.J., et al., *A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease*. Orbit, 2013. **32**(6): p. 389-91.
132. Kalapesi, F.B., et al., *IgG4 orbital inflammation in a 5-year-old child presenting as an orbital mass*. Orbit, 2013. **32**(2): p. 137-40.
133. Sane, M., et al., *Immunoglobulin G4-related sclerosing disease with orbital inflammation in a 12-year-old girl*. J AAPOS, 2013. **17**(5): p. 548-50.
134. Notz, G., A. Intili, and J.R. Bilyk, *IgG4-related dacryoadenitis in a 13-year-old girl*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2014. **30**(6): p. e161-3.
135. Cheuk, W., H.K. Yuen, and J.K. Chan, *Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease?* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(4): p. 643-5.
136. Kubota, T., S. Moritani, and H. Terasaki, *Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder and Graves ophthalmopathy*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(6): p. 818-9; author reply 819.
137. Hagiya, C., et al., *Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvement*. Mod Rheumatol, 2014. **24**(3): p. 471-6.
138. Wallace, Z.S., V. Deshpande, and J.H. Stone, *Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(6): p. 806-17.
139. Andrew, N.H., et al., *An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(3): p. 376-81.

140. Deshpande, V., et al., *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease*. Mod Pathol, 2012. **25**(9): p. 1181-92.
141. Cheuk, W. and J.K. Chan, *IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity*. Adv Anat Pathol, 2010. **17**(5): p. 303-32.
142. Deshpande, V., *The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges*. Semin Diagn Pathol, 2012. **29**(4): p. 191-6.
143. Khosroshahi, A., et al., *Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(1): p. 213-7.
144. Wallace, Z.S., et al., *Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 190-5.
145. Sato, Y., et al., *IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma*. Int J Hematol, 2008. **88**(4): p. 428-33.
146. Takahashi, N., et al., *Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma*. Pancreas, 2009. **38**(5): p. 523-6.
147. Kase, S., et al., *Spontaneous regression of IgG4-related dacryoadenitis*. Mod Rheumatol, 2013. **23**(5): p. 1018-21.
148. Kamisawa, T., et al., *Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis*. Gut, 2009. **58**(11): p. 1504-7.
149. Hirano, K., et al., *Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment*. Gut, 2007. **56**(12): p. 1719-24.
150. Khosroshahi, A., et al., *Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(6): p. 1755-62.
151. Khosroshahi, A., et al., *Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients*. Medicine (Baltimore), 2012. **91**(1): p. 57-66.
152. Lin, Y.H., et al., *Adjunctive Orbital Radiotherapy for Ocular Adnexal IgG4-related Disease: Preliminary Experience in Patients Refractory or Intolerant to Corticosteroid Therapy*. Ocul Immunol Inflamm, 2015. **23**(2): p. 162-7.
153. Yuen, S.J. and P.A. Rubin, *Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(4): p. 491-9.
154. Dutton, J.J., *Orbit and Oculoplastics*. Vol. 3.
155. Takahira, M., et al., *Clinical Aspects of IgG4-Related Orbital Inflammation in a Case Series of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders*. Int J Rheumatol, 2012. **2012**: p. 635473.

156. Pakdaman, M.N., A.R. Sepahdari, and S.M. Elkhamary, *Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis*. World J Radiol, 2014. **6**(4): p. 106-15.
157. Dagi Glass, L.R. and S.K. Freitag, *Orbital inflammation: Corticosteroids first*. Surv Ophthalmol, 2016. **61**(5): p. 670-3.
158. Mendenhall, W.M. and A.M. Lessner, *Orbital pseudotumor*. Am J Clin Oncol, 2010. **33**(3): p. 304-6.
159. Nugent, R.A., et al., *Acute orbital pseudotumors: classification and CT features*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **137**(5): p. 957-62.
160. Hong, J. W., Kang, S., Song, M.KM. et al. Clinicoserological factors associated with response to steroid treatment and recurrence in patients with IgG4- related ophtalmic disease. Br J. Ophtalmol, 2018. 0:1-5
161. Sy, A. and R.Z. Silkiss, *Serum total IgG and IgG4 levels in thyroid eye disease*. Int Med Case Rep J, 2016. **9**: p. 325-328.
162. Wu, A., et al., *IgG4-Related Ophthalmic Disease: Pooling of Published Cases and Literature Review*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(6): p. 27.
163. Koizumi, S., et al., *Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(3): p. 491-7.

8. ÖZET

İDİYOPATİK ORBİTA İNFLAMASYONU TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK PREVELANSININ ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın amacı; idiyopatik orbita inflamasyonu(İÖİ) başlığı altında değerlendirilen orbita miyoziti, dakriyoadenit, sklerit, Tolosa-Hunt Sendromu veya pseudotümör orbita ön tanısı ile kliniğimizde takipli hastaların retrospektif olarak analiz edilerek İÖİ profili oluşturulması ve bu hasta grubunda IgG4 ilişkili orbita hastalığı prevalansının ortaya koyulmasıdır.

2003-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(GÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküloplastik ve Orbita Cerrahisi Biriminde İÖİ tanısı ile takipli 133 hasta kayıtları ve patoloji örnekleri retrospektif olarak incelendi. Kontrol muayenesine gelen hastalardan serum örneği alınarak, GÜTF Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda IgG4 ELISA kiti ile pozitiflik açısından değerlendirildi. Kliniğimizde orbita biyopsisi alınan olguların histopatolojik tanısı kaydedildi. Lenfoma tanısı alan 3 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.

İdiyopatik orbita inflamasyonu tanısı ile takipli 47'i erkek 83'ü kadın 130 olgunun medikal dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların güncel yaşları 4-80 yıl aralığında olup yaş ortalaması $40,9 \pm 1,4$, median yaş 43,5 yıl olarak değerlendirildi. 2010'dan sonra prevalansın arttığı, otoimmün tiroid hastalığının eşlik edebildiği, klinikte sıklıkla akut olarak ağrı ile başvurdukları ortaya

koyulmuştur. Olgular, kapak ödemi, konjonktiva hiperemisi, proptozis başta olmak üzere diplopi, göz hareket kısıtlılığı ve en az sıklıkta da görmede azalma ile karşımıza gelmektedir. Lokalize hastalıkta, diffüz orbita inflamasyonunun ön planda olduğu, lakrimal bez tutulumunun ikinci sıklıkta görüldüğü, ekstraokuler kas tutulumunun ise 3. Sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. En sık tutulan ekstraokuler kas lateral rektustur. Temel tedavi rejiminin sistemik steroid uygulaması olduğu, bu uygulama ile tedavi başarısının %95'in üzerinde olduğu, rekürrens ise % 13,1 oranında görüldüğü saptandı. IgG4 ilişkili hastalık tanısı için orbita numunesi alınmış ve histopatolojik değerlendirmede IgG4 boyası ile optimal olarak boyanmış olan 33 hasta içinde 18'inin histopatolojik olarak IgG4 pozitif olarak değerlendirildiği, bu grupta IgG4 serum marker pozitifliğinin %66,7 olduğu tespit edildi.

İÖİ hastalarının klinik özellikleri retrospektif olarak incelendiğinde, literatürdeki hastalık profili ile uyumlu veriler elde edildiği görüldü. Diğer taraftan, toplam İÖİ hasta sayısı ile karşılaştırıldığında, histopatolojik örnekleme yapılabilen ve serum marker düzeyi bakılan hasta sayısının kısıtlı olması, alt grup olarak IgG4 ilişkili hastalık prevalansını değerlendirirken önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Örnekleme yapılabilen bu kısıtlı hasta grubu içerisinde bile IgG4 ilişkili hastalık oranının % 54,5 olması, literatürde de belirtildiği gibi, İÖİ hasta grubunda önemli bir oranın aslında IgG4 ilişkili hastalığın orbita tutulumu olabileceğini destekler niteliktedir. Bu nedenle, IgG4 ilişkili hastalık tanısında serum marker düzeyinden daha sensitif ve daha güvenilir, noninvaziv test arayışına katkıda bulunan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF IGG4-RELATED DISEASE PREVALENCE IN PATIENTS WITH IDENTIFIED DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC ORBITAL INFLAMMATION

The purpose of this study is; retrospective analysis of patients diagnosed with orbital myositis, dacryoadenitis, scleritis, Tolosa-Hunt syndrome or pseudotumor orbita, under the heading of idiopathic orbital inflammation (IOI) and to determine the prevalence of IgG4-related orbital disease in this group of patient.

Between the years 2003 and 2017, 133 patients enrolled with IOI and reactive lymphoid hyperplasia in the Ophthalmology and Orbital Surgery Department of Gazi University Faculty of Medicine (GÜTF) were reviewed retrospectively. 3 patients diagnosed with lenfoma and exculuded. Serum samples were taken from the patients who came for control visits and evaluated with the IgG4 ELISA kit in the GÜTF Biochemistry Laboratory. Histopathological diagnosis of orbital biopsy specimens were recorded. Medical files of 130 patients(47 male, 83 female) who were diagnosed with idiopathic orbital inflammation, were retrospectively reviewed. The ages of the cases were in the range of 4-80 years and the average age was $40.9 \pm 1,4$. It has been shown that after 2010, the prevalence of the disease increases, autoimmune thyroid disease can be accompanied, and they are frequently admitted to the clinic with acute pain. The cases are confronted with diplopia, especially eyelid edema, conjunctiva

hyperemia, proptosis, limitation of eye movement, and decrease in visibility at least occasionally. For the localized disease, extraocular muscle involvement was remarkably the most common finding, where, medial rectus is the most common site of inflammation. Lacrimal gland involvement was seen at the second most frequent occurrence. It was determined that the main treatment regimen was systemic steroid administration, with this treatment, the success rate was found to be %95, in which recurrence rate was 13.1%. 18 of the 33 patients who had tissue specimens optimally analysed with IgG4 tissue dye, were histopathologically IgG4 positive and IgG4 serum marker positivity was found to be 66.7% in this group.

Retrospective analysis of the clinical characteristics of IOI patients revealed that the data are consistent with the disease profile in the literature. On the other hand, when compared with the total number of IOI patients, the number of patients having histopathologic samples and serum marker levels are limited, which is an important scantiness when evaluating the prevalence of IgG4-related disease as a subgroup. Even within this limited sample group, 54.5% of the IgG4-related disease rate supports the fact that a significant proportion of the IOI patient group may actually be the orbital manifestation of the IgG4-related disease, as noted in the literature. For this reason, it is necessary to conduct studies to search for noninvasive tests that are more sensitive and more reliable than serum marker levels in the diagnosis of IgG4 related disease.

10. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Ankara’da doğdum. İlköğretim ve liseyi öğrenimimi TED Ankara Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu ve Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında girdiğim Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni 2012 yılında bitirdim. 2013 yılından beri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.