

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Igor B. Đorić

**ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I
VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA
MULTIDETEKTORSKE
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE
U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE
ORBITOPATIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Dr Igor B. Đorić

**SIGNIFICANCE PLANIMETRIC AND
VOLUMETRIC MULTIDETECTOR
COMPUTED TOMOGRAPHY
PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS
GRAVES ORBITOPATHY**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2016.

Mentor : Prof dr Đorđije Šaranović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor : Prof dr Miloš Žarković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komisija :

1. Prof dr Dragan Sagić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof dr Jasmina Ćirić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Dr sci med Katarina Kačar, naučni saradnik, Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“, Beograd

Datum odbrane doktorske disertacije: _____2016.god.

POSVETA

„Sve što vam treba, tražite od dobrih ljudi. Oni nemaju mnogo, ali misle da ni to ne zaslužuju“.

Duško Radović

U ovom naučnom poduhvatu imao sam veliku ličnu i profesionalnu sreću da pomoć tražim od dobrih, poštenih i visoko profesionalnih ljudi.

Mog Mentora, **Profesora Đordija Šaranovića**, koji mi je u životu više pomogao nego što ja mogu da mu uzvratim i čija me je čvrstina i odlučnost motivisala da započeto dovedem do kraja.

Mog Komentora, **Profesora Miloša Žarkovića**, koji mi je dao odgovore kako treba istraživati i klinički misliti na skroman i jednostavan, ali uzvišen način, kako to samo On ume.

Mog Učitelja, **Profesora Mihaila Matića**, koji mi je bio oslonac u svim vremenima kada sam bio sam, i koji je čineći ceo svoj život dobročinstva drugim ljudima, bio i ostao moj uzor u poslu kojim se bavim.

Mog Prijatelja, **Profesora Zorana Radojičića**, čija lucidnost i lakoća življenja nadilazi sve statistike kojima se on bavi, ponosan što je Otac dvoje predivne dece.

Mog Prijatelja, **Docenta Gorana Tasića**, koji je imao strpljenja za moju moravsku sporost, i koji mi je svojim radom i primerom pokazao kako se dostojanstveno treba boriti u životu.

Najveću zahvalnost dugujem svojim najdražima, **Ćerki Teodori i Supruzi Dragani**, zbog kojih sve ovo ima smisla. Njima od srca, a pred Bogom i ljudima, posvećujem ovaj rad.

Igor B. Đorić

ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA MULTIDETEKTORSKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Igor B. Đorić

Uvod: Graves-ova orbitopatija (GO) kao najčešći ekstratiroidni oblik Graves-ove bolesti poseban je klinički entitet. Reč je o autoimunom procesu koji utiče na funkciju tiroidee, orbitalnog i periorbitalnog tkiva. Klinički je prisutna kod oko 50 % obolelih od Graves-ove bolesti. Pik starosne distribucije GO je između 30 i 50 godina. Pušenje cigareta je najjači faktor rizika za razvoj GO. Kod pušača, obolelih od GO, veća je verovatnoća da će se razviti ozbiljnija forma bolesti i da će odgovor na imunosupresivnu terapiju biti lošiji. Uvođenje multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) u dijagnostiku GO omogućilo je dobijanje velikog broja informacija za relativno kratko vreme pregleda, ali i značajno smanjenje artefakata i grešaka u merenju i evaluaciji orbitalnog sadržaja. Svakako, da je u tome pomogla softverska mogućnost reformatiranja slika u tri ravni (transaksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj), kao i prikaz orbitalnih struktura slikama visoke rezolucije. Pored vizualizacije zadebljanih ekstraokularnih mišića i određivanja stepena protruzije, MDCT pruža precizan uvid u koštane orbitalne strukture i regiju apeksa, što je od posebnog značaja kod dekompresione hirurgije orbita. Densiteti i dijametri ekstraokularnih mišića, dužina interzigomatične linije, stepen protruzije (GPR, globe protrusion; distanca između interzigomatične linije i prednje ivice bulbusa), stepen proptoze (GP, globe position; distanca između interzigomatične linije i zadnje ivice bulbusa), širina gornje oftalmične vene, širina kompleksa optički nerv-omotač nerva (width of the optic nerve-sheath complex), položaj i dimenzije lakrimalne žlezde su parametri koji se mere u direktnim aksijalnim i rekonstruktivnim koronarnim MDCT skenovima.

Cilj: Kao ciljeve smo postavili :

1. Proceniti korelaciju MDCT nalaza sa kliničkim i laboratorijskim parametrima težine i aktivnosti bolesti.
2. Proceniti značaj MDCT za klasifikaciju aktivnosti i težine Graves orbitopatije.

Materijal i metode: Ispitivanje je obavljeno u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od septembra 2008. do oktobra 2013.godine.

182 orbite 91 pacijenta (19 muškaraca i 72 žene) sa verifikovanom Grejvsovom orbitopatijom su analizirani u ovoj studiji preseka i činili su studijsku grupu. Kontrolnu grupu su činili pacijenti koji su u rutinskom svakodnevnom radu podvrgnuti multidetektorsko kompjuterizovano tomografskom (MDCT) pregledu po drugim indikacijama i koji se po istim protokolima obavljaju, a obuhvataju i regiju od interesa – orbite (pregled endokranijuma, temporalnih kostiju, paranazalnih šupljina, angiografija glave). U kontrolnoj grupi je pregledano 184 orbite 92 pacijenta (44 muškaraca i 48 žena). U studiji su svim ispitanicima analizirani demografski, antropometrijski i klinički parametri, i to : godine starosti i pol, broj cigareta i pušački staž u godinama, telesna težina, telesna visina, indeks telesne mase (BMI), trajanje poremećaja tiroidne funkcije i trajanje očnih znakova. Svim pacijentima je urađen je MDCT pregled orbita, ili je MDCT pregledom po drugim indikacijama obuhvaćena regija od interesa (orbite). MDCT pregled orbita je na dva CT uređaja (GE Healthcare Bright Speed Elite 16-slice CT Scanner, GE Healthcare Light Speed VCT 64-slice CT Scanner) urađen prema standardizovanim protokolima za orbite kod odraslih. Svi MDCT pregledi su urađeni prvo nativno, pa zatim uz intravensku aplikaciju jodnog kontrastnog sredstva (Ultravist 300mg/mL) u količini od 50 mL, odloženo 40 sekundi. Od MDCT-om dobijenih parametara analizirani su: dijometri ekstraokularnih mišića (širina i debljina mišića), unilateralna ili bilateralna zahvaćenost ekstraokularnih mišića (u odnosu na širinu i na debljinu mišića), dužina interzigomatične linije, udaljenost između interzigomatične linije i prednjeg pola bulbusa (GPR, globe protrusion) i volumen retrobulbarnog prostora. Širina i debljina mišića je izmerena za pojedinačne mišiće (m.rectus inferior, m.rectus medijalis, m.rectus lateralis, m.rectus superior i m.obliquus superior), i zatim je izračunata srednja vrednost, koja je bila korišćena u statističkoj analizi. Step protružije je meren najkraćom (perpendikularnom) udaljenošću od interzigomatične linije do površine sklere za svaki bulbus posebno i bio je izražen u milimetrima, a skraćeno definisan kao GPR vrednost. Volumen retrobulbarnog prostora je dobijen softverskim putem pomoću tzv. metode „iscrtavanja“ posebno za desnu i za levu orbitu.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata u studijskoj grupi je bila $49,49 \pm 12,02$ godina, s tim što je najstariji pacijent imao 78 godina, a najmlađi 18 godina. Prosečna starost pacijenata u kontrolnoj grupi je bila $52,15 \pm 16,40$ godina, s tim što je najstariji pacijent imao 89 godina, a najmlađi 20 godina. U studijskoj grupi bilo je 52 pušača cigareta (57,1%), dok njih 39 (42,9%) nije pušilo cigarete. U kontrolnoj grupi bilo je 35 pušača cigareta (38%), dok njih 57 (62%) nije pušilo cigarete. CAS score za desno oko se kretao u intervalu od vrednosti 0 do 6, dok je srednja vrednost bila $1,78 \pm 1,34$. CAS score za levo oko se kretao u intervalu od vrednosti 0 do 6, dok je srednja vrednost bila $1,63 \pm 1,45$. MDCT-om utvrđeno povećanje debljine je kod 19 pacijenata (20,88%) bilo unilateralno desno, kod 12 (13,19%) unilateralno levo, dok je kod 60 pacijenata (65,93%) bilo bilateralno. MDCT-om utvrđeno povećanje širine je kod 16 pacijenata (17,58%) bilo unilateralno desno, kod 10 (10,99%) unilateralno levo, dok je kod 65 pacijenata (71,43%) bilo bilateralno. Srednja vrednost MDCT-om izmerene dužine interzygomatične linije kod svih ispitivanih pacijenata (ukupno 183) iznosila je $98,64 \pm 4,56$ cm. Srednja vrednost baze Hertela u milimetrima bila je kod GO grupe $114,30 \pm 5,12$ mm.

Zaključak: U grupi muškaraca nije bilo statistički značajne razlike između obolelih i kontrolne grupe. U grupi žena utvrđena je statistički značajna razlika između obolelih i kontrolne grupe kod pušenja, gde je izraženo veći broj pušača u oboleloj grupi (38 od 72; 53% kod obolele u odnosu na kontrolnu 5 od 48; 10%) i kod telesne težine, gde je grupa obolelih imala veću težinu 72.72 ± 14.07 kg u odnosu na kontrolnu 64.13 ± 10.85 kg i kod parametra BMI gde je grupa obolelih imala veći BMI 27.12 ± 5.2 kg/m² u odnosu na kontrolnu 24.6 ± 4.1 kg/m². Ostali parametri nisu iskazivali statistički značajne razlike. Dijametri i denziteti ekstraokularnih mišića, dužina interzygomatične linije, stepen proptoze (distanca od interzygomatične linije do zadnje ivice bulbusa), širina kompleksa optički nerv-omotač nerva, mišićni indeksi, širina gornje oftalmične vene i dimenzije i pozicija lakrimalne žlezde izračunati su na direktnom i rekonstruktivnom koronalnom MDCT skenu i omogućuju preciznu procenu aktivnosti i težine Grejvsove orbitopatije. Vrednost protruzije bulbusa (GPR) dobijena MDCT-om u odnosu na vrednost dobijenu Hertel egzoftalmometrijom (HR vrednost) daje bolju

ocenu stepena protruzije u korelaciji sa širinom ekstraokularnih mišića, debljinom ekstraokularnih mišića i volumenom retrobubarnog prostora, tj. pokazuje bolju predikciju za stepen protruzije bulbusa kod oba oka. Parametri od značaja za identifikaciju bolesti (GO) se razlikuju kod žena i muškaraca. Analiza antropometrijskih i kliničkih parametara pokazala je da su pušenje i gojaznost kod žena obolelih od GO statistički značajno različiti u odnosu na kontrolnu grupu. Kod muškaraca, statistički su značajni sledeći planimetrijski parametri : koronarna visina lakrimalne žlezde oba oka i koronarna širina lakrimalne žlezde levog oka. Kod žena su statistički značajne sledeći planimetrijski parametri : koronarna visina i aksijalna širina lakrimalne žlezde levog oka, kao i oba izmerena volumetrijska parametra : volumeni lakrimalne žlezde oba oka. MDCT pregled orbita treba da postane deo svakodnevne rutinske dijagnostike stepena protruzije zbog pružanja uvida u sve strukture orbite, preciznosti pregleda i mogućnosti njegovog ponavljanja, pogotovu u inicijalnom pregledu orbita.

Ključne reči: Grejvs orbitopatija, orbite, proptoza, protruzija, lakrimalne žlezde, multidetektorska kompjuterizovana tomografija, denziteti i dijometri ekstraokularnih mišića, Hertel egzoftalmometrija, orbitalna dekompresiona hirurgija

SIGNIFICANCE PLANIMETRIC AND VOLUMETRIC MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS GRAVES ORBITOPATHY

Igor B. Đorić

Introduction: Graves` orbithopathy (GO) as most frequent extra thyroid form of Graves` disease represents peculiar clinical entity. It is a matter of autoimmune disease affecting the thyroid, orbital and periorbital tissue functionality. Clinically it is present in around 50% of patients suffering from Graves` disease. Peak of age distribution of GO is between 30 and 50age. Cigarette smoking is the strongest risk factor for developing GO. Smokers will develop more serious form of the disease and that the response to immunosuppressive therapy will be worse. The use of MDCT in the diagnosis of GO enabled the production of large quantities of information in a relatively short time of the examination, but also a significant reduction of artifacts and errors in the measurement and evaluation of the orbital contents. Also, imaging software has ability to reformat images in three planes (trans axial, coronary and sagittal) as well as display high-resolution images of orbital structures. In addition to visualize thickened extraocular muscles and determinate the degree of protrusion, MDCT provides accurate insight view into the bone structure and the orbital apex region, which has a particular importance in the case of decompression surgery of orbit. The density and diameter of the extraocular muscles, length of interzygomatic lines, the degree of protrusion (GPR, fine protrusion; interzygomatic distance between the line and the front edge of bulb), the degree of proptosis (GP, fine position; interzygomatic distance between the line and the rear edge of the bulb), the width of the upper ophthalmic vein, the width of the optic nerve-sheath complex and location and dimensions of lacrimal glands are parameters that have to be measured in direct axial and reconstructive coronary MDCT scans.

Aim: The stated goals of are:

1. Percentage correlation of MSCT findings with clinical and laboratory parameters of disease activity and severity.
2. Evaluate importance of MDCT for the classification of the activity and severity Graves orbitopathy.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional study, conducted from September 2008 to October 2013 at the Radiology and Magnetic Resonance Center at the Clinical Center of Serbia, Belgrade, at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, and Clinic for Ophthalmology at the Clinical Center of Serbia as well. The Institutional Review Board of the Clinical Center of Serbia approved the study. 182 orbits of 91 patients (19 males and 72 females) with verified Graves' orbitopathy were analyzed in this study section and formed the study group. The control group consisted of patients without GO who are in routine daily work underwent multidetector computed tomography (MDCT) examination according to other indications. In the control group were examined 184 orbits of 92 patients (44 men and 48 women). In the study, all subjects were analyzed by demographic, anthropometric and clinical parameters such as: age, sex, smoking age experience, the number of cigarettes, body weight, height, body mass index (BMI), duration of disorders of thyroid function and duration of ocular signs. All patients underwent MDCT examination of orbit, or MDCT examination by other indications covered region of interest (orbit). MDCT examination of orbit was made according to standardized protocols on three CT scanners (GE Healthcare Bright Speed Elite 16-slice CT Scanner and GE Healthcare Light Speed VCT 64-slice CT Scanner) .All examinations were performed MDCT natively first, followed by the intravenous administration of iodine contrast (Ultravist 300 mg / mL) in an amount of 50 mL, delayed 40 seconds. Following parameters acquired by MDCT were analyzed: diameters of extraocular muscles (muscles width and thickness), unilateral or bilateral affection of extraocular muscles (in relation to muscles width and thickness), length of interzigomatic line, distance between interzigomatic line and bulbous front polarity (GPR, globe protrusion) and volume of retrobulbar space. Width and thickness of muscles was measured for individual muscles (inferior rectus, medial rectus, lateral rectus, superior rectus i superior obliquus), and

afterwards the mean value was calculated, used in the statistical analysis. Protrusion degree was measured with shortest (perpendicular) distance from interzygomatic line up to sclera surface for each bulbous individually, and it was expressed in mm, abbreviated defined as GPR value. The volume of retro bulbar space was gained by software, with utilization of „contouring“ method for right and left orbit separately.

Results: The average patient age in the study group was $49,49 \pm 12,02$ years, the oldest patient being 78, and the youngest one 18. The average patient age in the control group was $52,15 \pm 16,40$ years, the oldest being 89, and the youngest one 20. In the study group there were 52 smokers (57,1%) while 39 of them (42,9) were non-smokers. In the control group there were 33 smokers (38%), while 57 of them (62%) were non-smokers. CAS score for the right eye was in the value scope of 0 to 6, while the middle value was $1,78 \pm 1,34$. Right eye CAS score was in the value scope of 0 to 6, while the middle value was $1,63 \pm 1,45$. With MDCT the detected thickness increase in 19 patients (20, 88%) was unilateral right, in 12 (13,19%) unilateral left, while in 60 patients (65, 93%) it was bilateral. By MDCT detected width increase in 16 patients (17,58%) was unilateral right, in 10 (10,99%) unilateral left, while in 65 patients (71,43%) it was bilateral. The middle value of MDCT measured length of intersigomatic line in all examined patients (total 183) was $98,64 \pm 4,56$ cm. The middle value of Hertel basis in mm was $114,30 \pm 5,12$ mm in GO group.

Conclusion: The obtained results showed the following: in the group of men, no statistically significant differences between the patients and the control group, in women there was a statistically significant difference between patients and control groups in smoking, it is expressed a greater number of smokers in the affected group (38 of 72; 53% of those affected in comparison to the control 5 of 48; 10%), in weight, in which the group of patients had a greater weight to 72.72 ± 7.14 kg in comparison to the control 64.13 ± 10.85 kg and at parameter BMI in which the group of patients had a higher BMI 27.12 ± 5.2 kg / m² as compared to control 24.6 ± 4.1 kg / m². Other parameters showed no statistically significant differences. Diameters and density of extraocular muscles, length of the interzygomatic line, proptosis (distance from the interzygomatic line to the posterior margin of the globe), width of the optic nerve-

sheath complex, muscular index, width of superior ophthalmic vein, and lacrimal gland position were calculated on direct axial and reconstructed coronal CT scans, and interpreted as correct or incorrect according to standard CT data provide accurate assessment of activity and severity of Graves' orbitopathy. GPR value in relation to value obtained by Hertel's exophthalmometry (HR value) gives better assessment of protrusion degree in correlation with extraocular muscles width, extraocular muscles thickness and retro bulbous space volume, i.e. shows better prediction for globe protrusion degree in both eyes. The parameters of importance for the identification of disease (GO) differ in women and men. Analysis of anthropometric and clinical parameters showed that smoking and being overweight in women suffering from GO statistically significantly different from the control group. When men are statistically significant following planimetric parameters (diameters): coronary height of lacrimal glands of both eyes and coronary width of lacrimal glands of the left eye. In women were statistically significant following planimetric parameters (diameters): coronary height and the axial width of the lacrimal gland of the left eye as both measured volumetric parameters: volume of lacrimal gland of both eyes. MDCT exam of orbits should become part of daily routine diagnostic of protrusion degree in order to enable insight into all orbit structures, precision of examination and possibility of his reproducibility, especially in initial orbit examination.

Key words: Graves's orbitopathy, orbit, proptosis, protrusion, lacrimal glands, multidetector computed tomography, density and diameter of the extraocular muscles, Hertel exophthalmometry, decompression surgery of orbit

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Anatomija i multidetektorsko kompjuterizovano tomografska (MDCT) anatomija orbite	1
1.2. Epidemiologija Grejvsove orbitopatije	20
1.3. Faktori rizika za oboljevanje od Grejvsove orbitopatije	22
1.4. Orbito-tiroidna korelacija i patogeneza Grejvsove orbitopatije	25
1.5. Kliničke manifestacije Grejvsove orbitopatije	28
1.6. Terapija Grejvsove orbitopatije	33
1.6.1. <i>Medikamentozna terapija Grejvsove orbitopatije</i>	33
1.6.2. <i>Radioterapija Grejvsove orbitopatije</i>	38
1.6.3. <i>Hirurška (dekompresiona) terapija Grejvsove orbitopatije</i>	42
1.6.4. <i>Ostali terapijski modaliteti Grejvsove orbitopatije</i>	49
2. Dijagnostika Grejvsove orbitopatije	50
2.1. Laboratorijska dijagnostika	50
2.2. Oftalmološka dijagnostika	56
2.3. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) orbita	60
2.4. Magnetna rezonanca (MR) orbita	84
2.5. Pozitron-emisiona tomografija (PET-CT) orbita	90
3. Ciljevi rada	93
4. Materijal i metode	94
4.1. Izbor ispitanika	94
4.2. I grupa varijabli (anamnestički podaci, podaci o navikama, trajanju tegoba i o terapiji)	95
4.3. II grupa varijabli (antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi)	95
4.4. III grupa varijabli (oftalmološki parametri)	96
4.5. IV grupa varijabli (radiološki – MDCT parametri)	96
4.6. Statistička analiza	102

5. Rezultati studije	103
5.1. Opšti podaci o ispitanicima	103
5.2. Starost ispitanika	104
5.3. Pol ispitanika	105
5.4. Podaci o pušenju cigareta	107
5.5. Podaci o trajanju poremećaja tireoidne funkcije	109
5.6. Podaci o vrsti i ishodu primenjene terapije	109
5.7. Vrsta oboljenja tireoidee	113
5.8. Telesna težina, telesna visina i indeks telesne mase	114
5.9. Laboratorijske analize	115
5.10. Klinički parametri (NOSPECS i CAS)	119
5.11. Vrednost vizusa	122
5.12. Vrednost očnog pritiska	123
5.13. Prisustvo strabizma	123
5.14. Očuvanost kolornog vida	124
5.15. Prisustvo lagoftalmusa	125
5.16. Distribucija pacijenata prema tipu skenera na kome je pregled učinjen	125
5.17. Distribucija pacijenata u odnosu na MDCT-om pregledanu regiju	127
5.18. Analiza radioloških (MDCT) parametara	127
6. Diskusija	176
7. Zaključci	190
8. Literatura	194

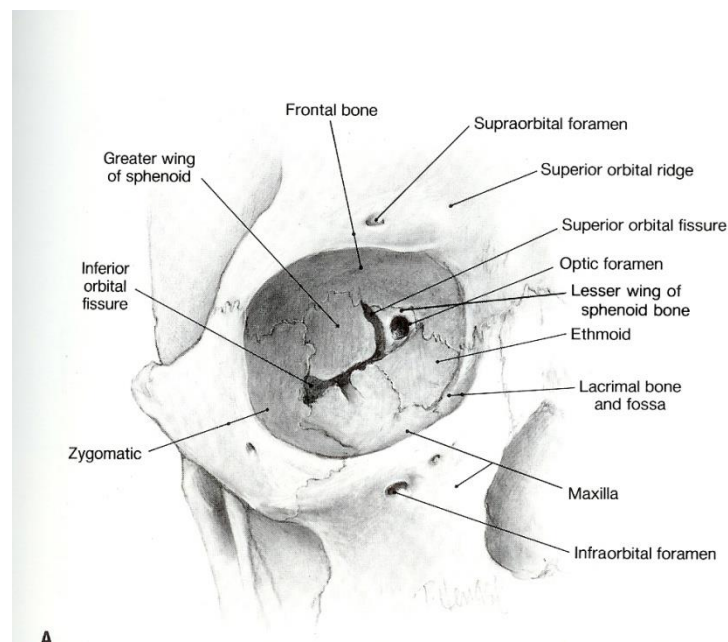
1. UVOD

1.1. ANATOMIJA I MULTIDETEKTORSKO KOMPJUTERIZOVANO TOMOGRAFSKA (MDCT) ANATOMIJA ORBITE

Validna i precizna dijagnostika orbitalnih bolesti moguća je pod uslovom da se u potpunosti poznaje anatomija, topografska kompartment-anatomija i multidetektorsko kompjuterizovano tomografska (MDCT) anatomija orbite.

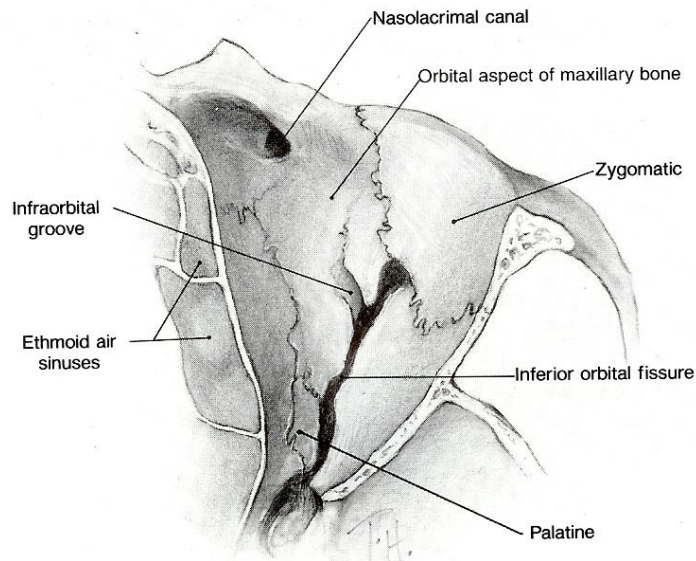
Oblik orbite najviše podseća na četverostranu piramidu čiji je vrh usmeren put unazad i medijalno pod uglom od oko 20° lateralno u odnosu na facijani masiv lica. Baza orbitalne piramide je okrenuta prema napred.

Koštani zidovi orbite (donji, medijalni, lateralni i gornji) nadovezuju se jedan na drugi, bez oštih granica. Svaka orbita je formirana od 7 kostiju : frontalne, ethmoidne, sphenoidne, lakrimalne, palatinalne, zygomatične i maksilarne (slika 1.).



Slika 1. Koštani zidovi orbite

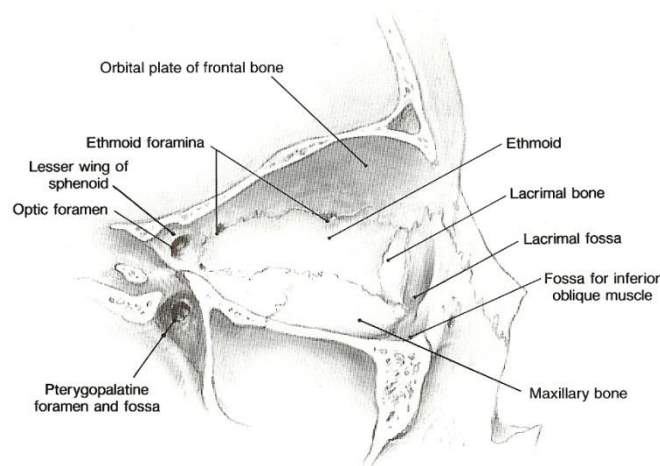
Pod orbite formiraju 3 kosti : maksilarna, palatinalna i zygomatična (njen orbitalni plato) kost (slika 2.).



Slika 2. Pod orbite

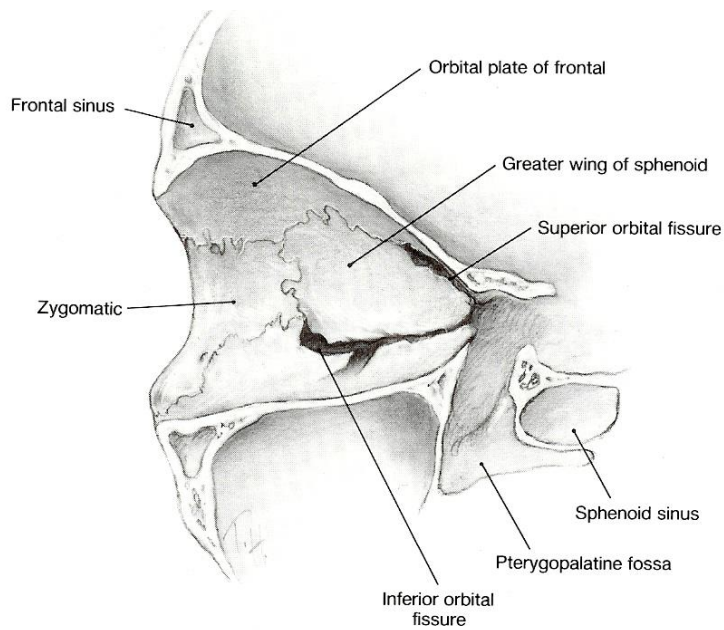
Podom orbite se iz dorzalnog pravca proteže sulcus infraorbitalis, koji se postepeno prekriva i pretvara u infraorbitalni kanal (canalis infraorbitalis). Kroz sulkus i kanal se protežu nervus et arteria infraorbitalis sve do infraorbitalnog foramena.

Medijalni zid orbite čine 4 kosti : maksilarna (njen frontalni procesus), lakrimalna, ethmoidalna (njena orbitalna lamina) i sphenoidna (njen korpus) kost (slika 3.).



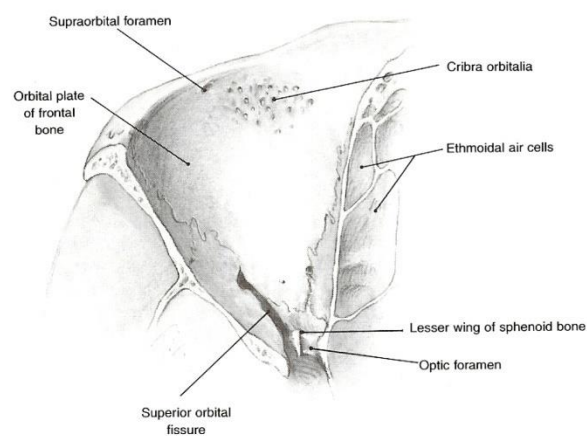
Slika 3. Medijalni zid orbite

Lateralni zid orbite sačinjen je od 3 kosti: frontalne, zygomatične i sphenoidne (njeno veliko krilo) kosti (slika 4.).



Slika 4. Lateralni zid orbite

Krov orbite najvećim delom je formiran od frontalne kosti (njeno orbitalnog dela), a manjim delom od sphenoidne (njeno malog krila) kosti (slika 5.).



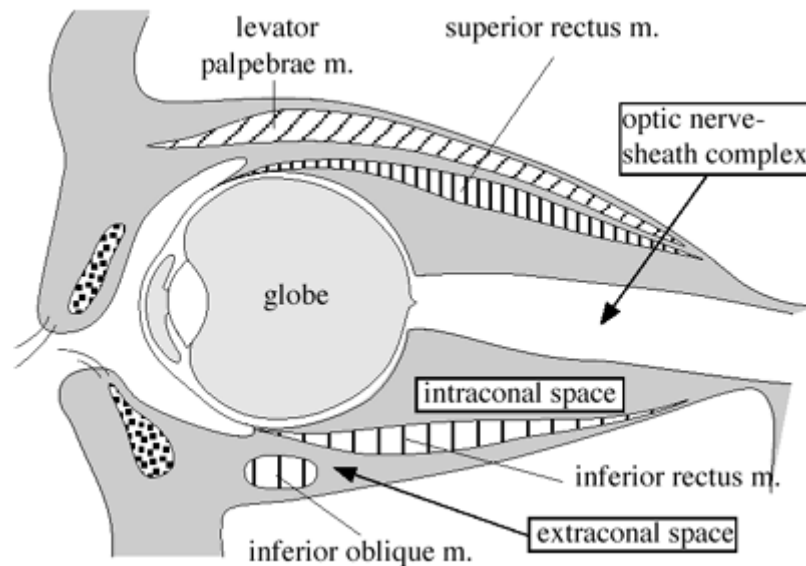
Slika 5. Krov orbite

Najveće udubljenje koje se nalazi na krovu orbite, smešteno napred i spolja, je udubljenje za suznu, tj. lakrimalnu žlezdu (fossa glandulae lacrimalis).

Topografska kompartment-anatomija je od velikog značaja za lokalizaciju patološkog procesa i može biti presudna u diferencijalnoj dijagnozi oboljena orbite.

Topografski se orbita deli na 2 prostora:

1. Intrakonalni prostor
2. Ekstrakonalni prostor (slika 6.).



Slika 6. Topografska kompartment anatomija orbite

Intrakonalni prostor sadrži:

- a. Orbitalnu mast
- b. Arteria-u ophthalmica-u
- c. Vena-u ophthalmica-u superior
- d. Nervii I, III, IV, V₁, VI

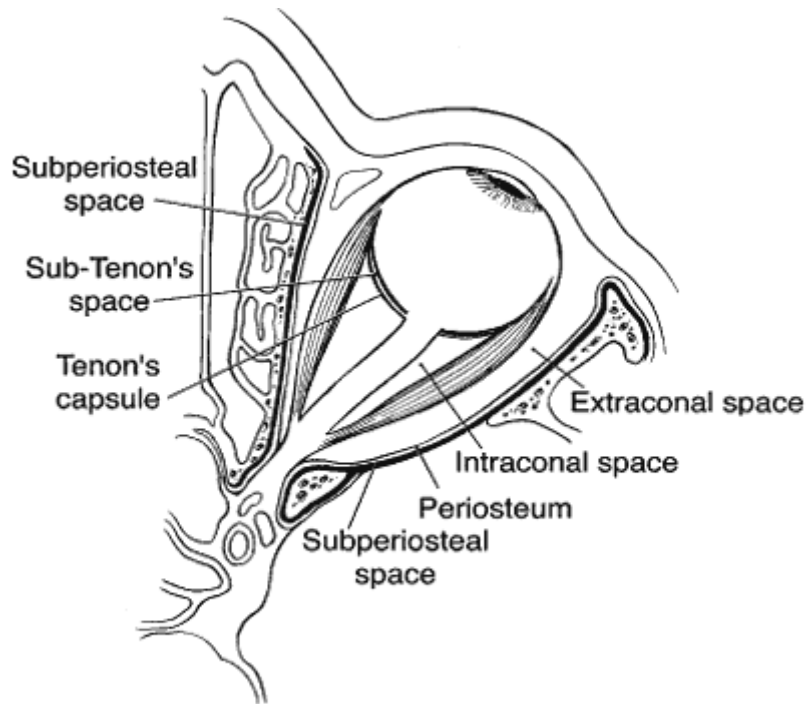
Ekstrakonalni prostor koji se nalazi između mišićnog konusa koštanog zida orbite sadrži:

- a. Orbitalnu mast
- b. Lakrimalnu žlezdu i lakrimalni sakus
- c. Deo venae ophthalmicae superior
- d. Nervii.

Takođe, topografski se prostor orbite deli na 2 prostora:

- 1) Bulbarni (pars bulbaris) prostor
- 2) Retrobulbarni (pars retrobulbaris) prostor,

Granicu između ova dva prostora čini vezivna gruba kapsula (capsula Tenoni) (slika 7.).



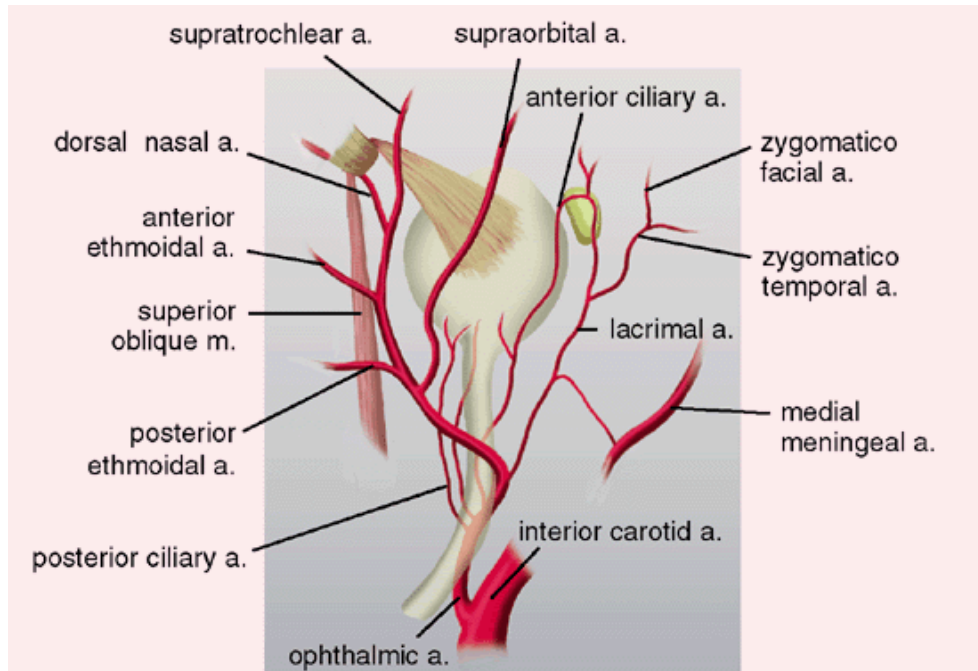
Slika 7. Capsula Tenoni

Arterijska vaskularizacija orbite ide preko grane a.carotis internae – a.opthalmicae (očne arterije) i njenih grana, kao i preko grane a.carotis externae, tj.njene grane a.maxillaris – a.orbitalis inferior (donje orbitalne arterije) (slika 8.).

A.opthlamica po odvajanju od arteriae carotis internae u projekciji kavernoznog sinusa ulazi zajedno sa nervus-om opticus-om kroz optički kanal (canalis nervi optici) u orbitu. Daje sledeće grane:

- a. Arteria centralis retinae
- b. Arteria lacrimalis
- c. Aa.ciliares
- d. Aa.ciliares posteriores breves
- e. Arteria ethmoidalis posterior
- f. Arteria ethmoidalis anterior

Završne grane a.opthalmicae su arteria supraorbitalis, arteria supratrochlearis i arteria dorsalis nasi.



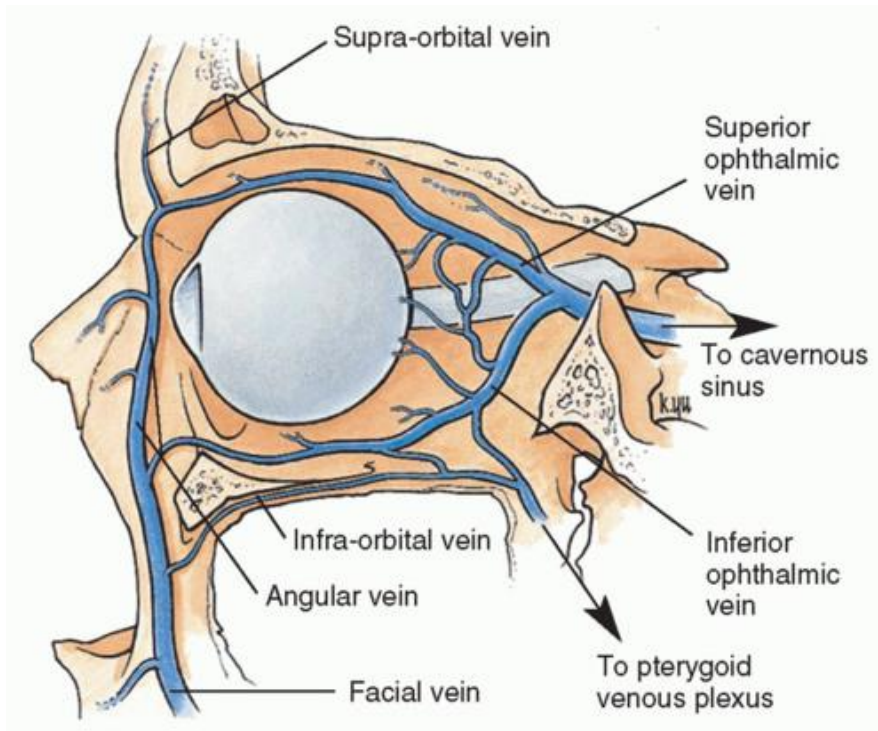
Slika 8. Arterijska vaskularizacija orbite

Venska dranaža orbite se obavlja preko 2 vene:

- a. Vena ophthalmica superior
- b. Vena ophthalmica inferior (slika 9.).

Vena ophthalmica superior, koja prati stablo a.ophthalmica-e, velikog je kalibra, i prisutna je kod svih osoba. Nastaje anastomoziranjem nazofrontalne (vena nasofrontalis) i ugaone (vena angularis) vene, u projekciji unutrašnjeg ugla oka (angulus medialis oculi). Dalje se proteže ispod gornjeg pravog mišića (musculus rectus superior), primajući veliki broj pritoka do svog izlaska iz orbite i ulivanja u kavernozi sinus (sinus cavernosus). Pritoke venae ophthalmice superior su :

- a. Vene mišića pokretača bulbusa
- b. Prednja i zadnja ethmoidalna vena
- c. Vena centralis retinae
- d. Vena lacrimalis
- e. Vena ciliaris
- f. Vena vorticosa
- g. Vena palpebralis
- h. Vena conjunctivalis
- i. Vena episcleralis.



Slika 9. Venska drenaža orbite

Po dolasku do orbitalnog vrha, vena ophthalmica superior se smešta između spoljašnjeg i gornjeg pravog mišića (musculus rectus lateralis et superior). Vena ophthalmica superior je na direktan ili indirektan način u komunikaciji sa svim orbitalnim venama.

Nervne strukture orbite su sledeće:

- a. N.opticus (II)
- b. N.oculomotorius (III)
- c. N.trochlearis (IV)
- d. N.abducens (VI)
- e. Ramus ophthalmicus nervi trigemini (V₁) (slika 10., 11., 12.).

N.opticus (optički nerv) polazi od papilae i proteže se kroz orbitu, i kroz canalis nervi optici nastavlja svoj tok do ukrštanja (chiasma opticum). Njegova dužina se kreće između 35 i 55 mm i deli se na 4 segmenta:

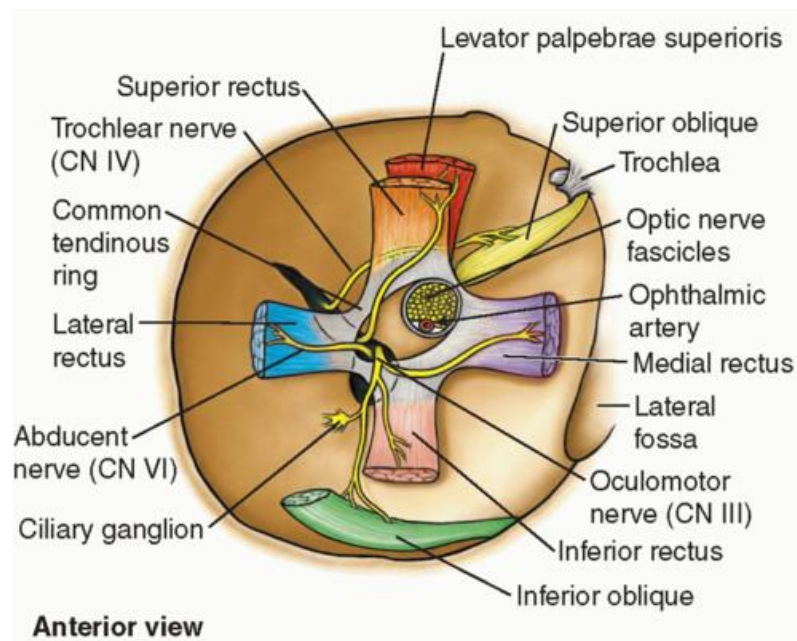
- 1) Intraokularni (1mm)
- 2) Intraorbitalni (25-30 mm)
- 3) Intrakanalni (4-20 mm)
- 4) Intrakranijalni (10 mm).

N.oculomotorius (zajednički mišićni nerv oka) se deli na 2 grane: ramus inferior i ramus superior. Ramus inferior inerviše:

- a. m.rectus inferior
- b.m.rectus medialis
- c.m.obliquus inferior.

Ramus superior inerviše :

- a.m.rectus superior
- b.m.levator palpebrae superior.



Slika 10. Nervne strukture orbite

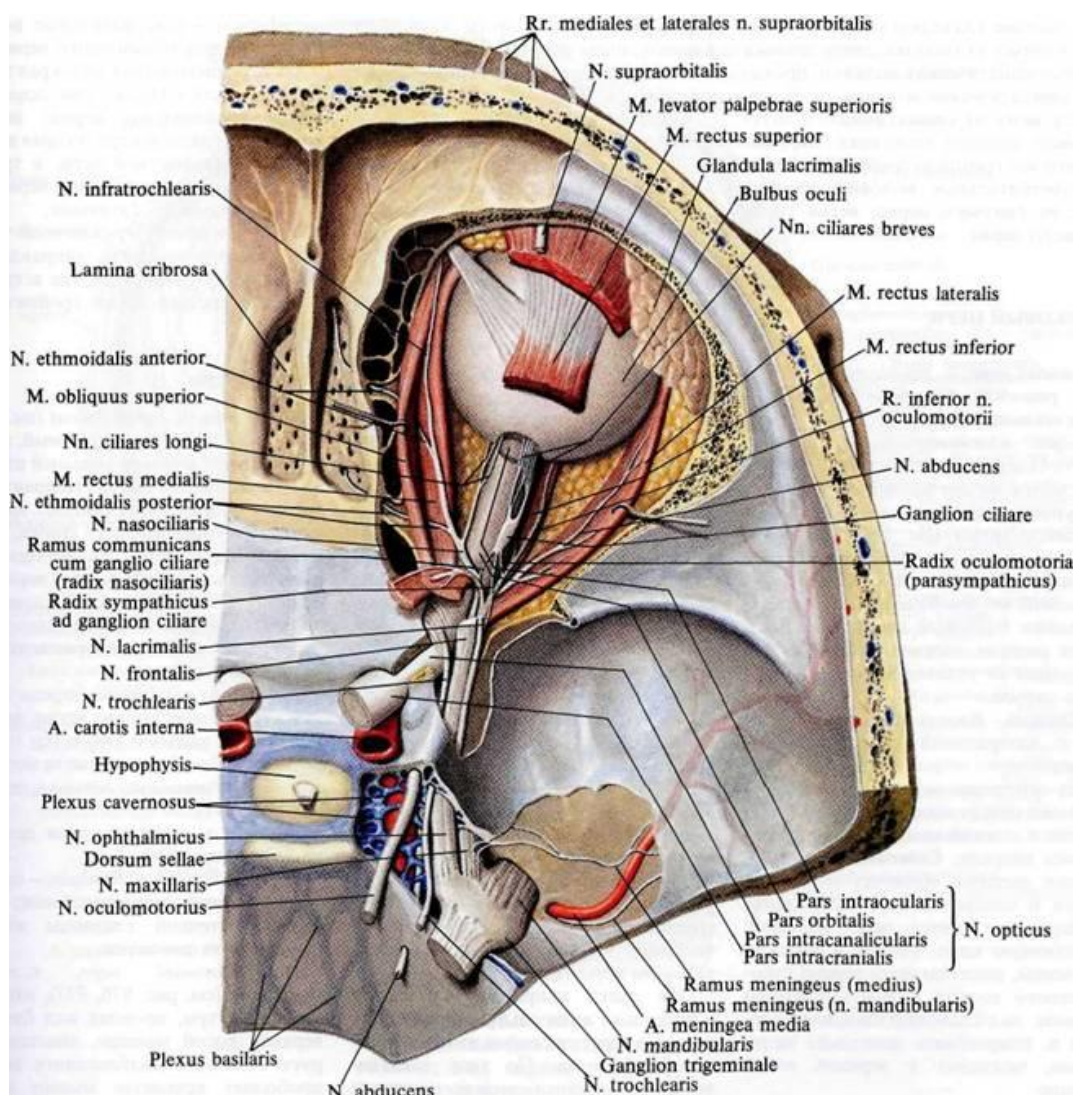
Po sinapsiranju u ganglionu ciliare, vlakna n.oculomotorius-a, zajedno sa senzitivnim i sipmatičkim vlaknima daju nn.ciliares breves (kratke cilijarne nerve) koja inervišu:

- a.mm.ciliares
- b.m.sphincter pupillae.

N.trochlearis (gornji mišićni nerv oka) inerviše m.obliquus superior.N.abducens (spoljašnji mišićni nerv oka) inerviše m.rectus lateralis.Ramus ophthalmicus je gornja grana nervus-a trigeminusa (V_1) i isključivo je senzitivan. Pre nego što uđe u orbitu, deli se na 3 grane:

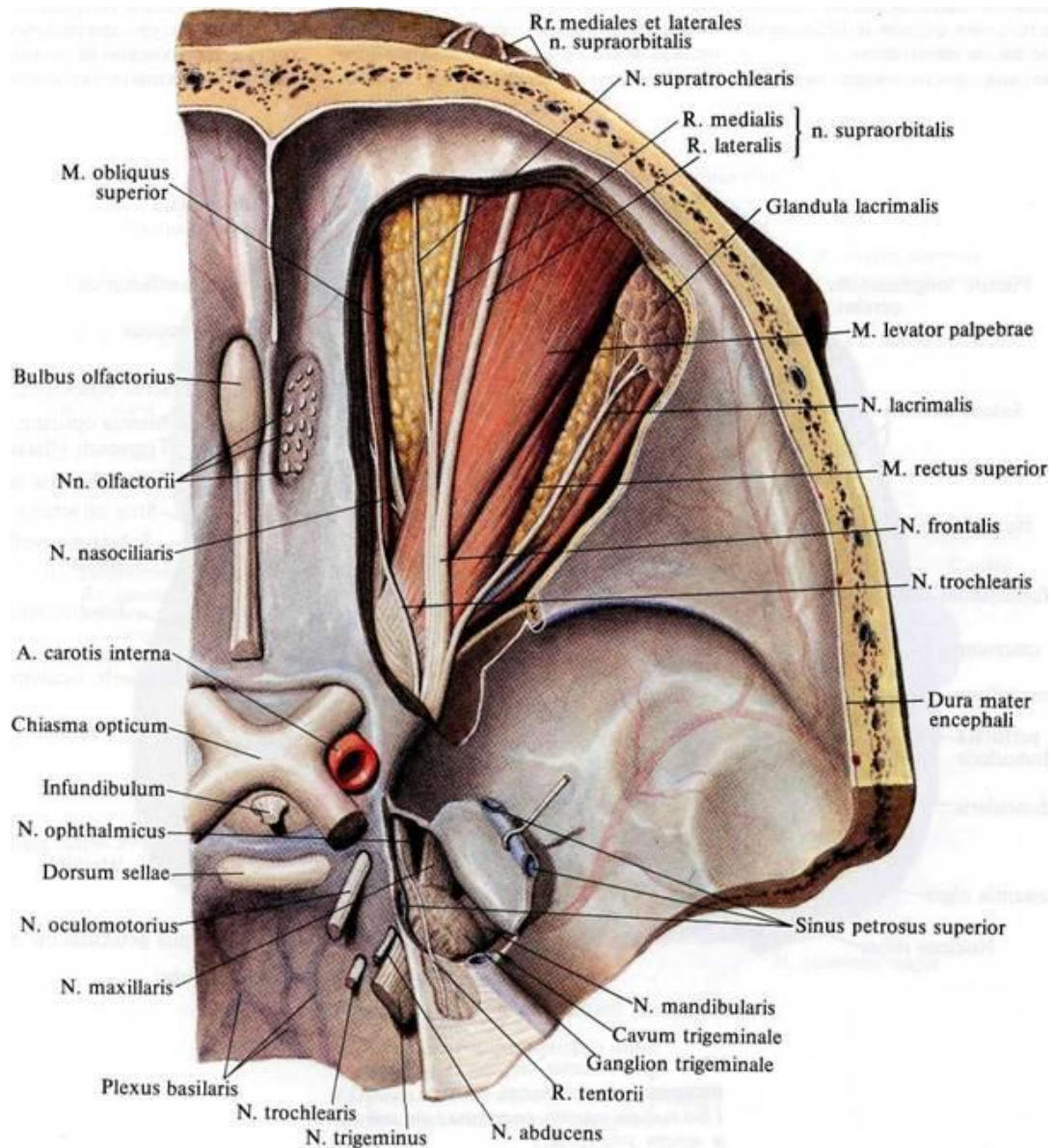
- a.n.lacrimalis (suzni nerv)
- b.n.frontalis (čeonni nerv)

c.n.nasociliaris (nosno-trepavični nerv).



Slika 11. Nervne strukture orbite

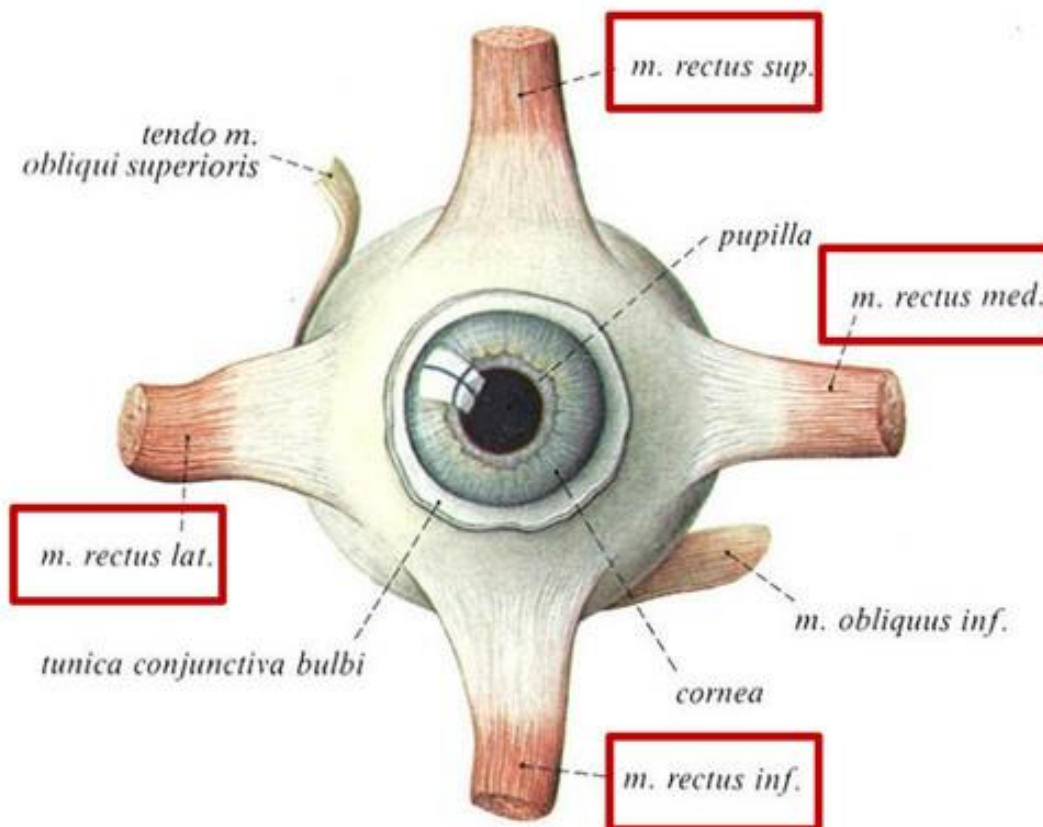
Ramus ophthalmicus inerviše bulbus, lakrimalnu žlezdu, konjuktivu, deo mukoze nosnog kaviteta, kožu nosa, čelo i skalp. N.nasociliaris je jedina grana V kranijalnog nerva koji daje senzitivnu inervaciju oku.



Slika 12. Nervne strukture orbite

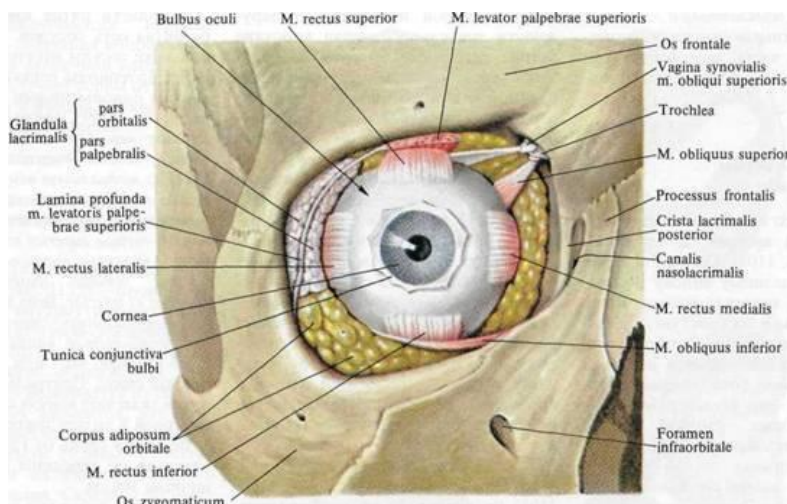
Okluomotorni aparat oka čine ekstraokularni mišići pokretači bulbusa (mm.extraoculares bulbi) (EOM), i to 4 prava mišića:

- 1.m.rectus inferior (donji pravi mišić)
- 2.m.rectus medialis (unutrašnji pravi mišić)
- 3.m.rectus lateralis (spoljašnji pravi mišić) i
- 4.m.rectus superior (gornji pravi mišić), i 2 kosa:
- 5.m.obliquus inferior (donji kosi mišić) i
- 6.m.obliquus superior (gornji kosi mišić), kao i poseban mišić:
- 7.m.levator palpebrae superioris (mišić podizač gornjeg kapka) (slika 13., 14., 15., 16.).

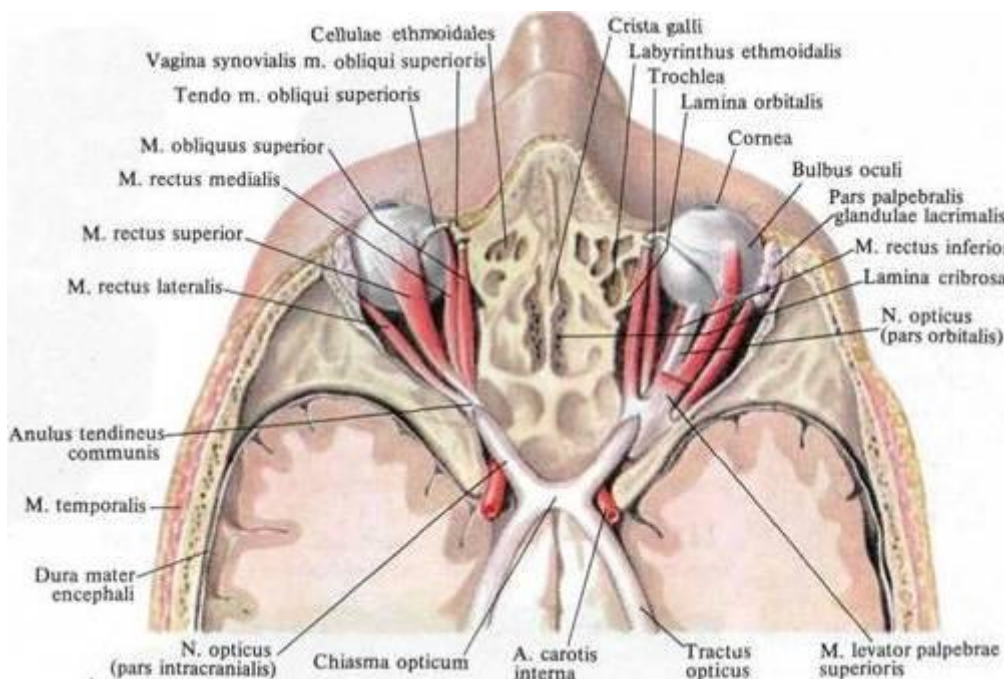


Slika 13. Ekstraokularni mišići pokretači bulbusa

Svi ekstraokularni mišići, izuzev donjeg kosog mišića, imaju ishodište u predelu orbitalnog apeksa iz Zinn-ove tetive, koja okružuje unutrašnji deo fisure orbitalis superior i orbitalni otvor n.opticus-a, gradeći apeks mišićnog konusa.



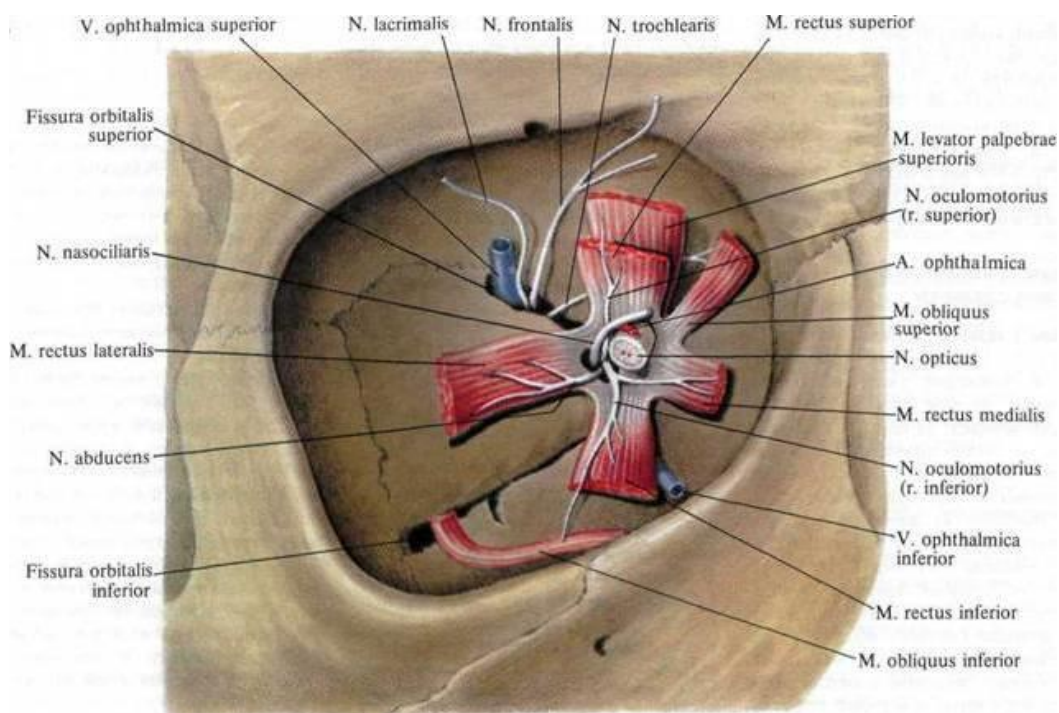
Slika 14. Ekstraokularni mišići pokretači bulbusa



Slika 15. Ekstraokularni mišići pokretači bulbosa

M.rectus inferior (m.capucinorum) pokreće bulbus nadole, što je izraženije ukoliko je oko jače u abdukciji.

M.rectus medialis (m.bibitorius), kao najmasivniji pravi mišić oka, ima za funkciju uglavnom adukciju, s tim da bilateralna kontrakcija dovodi do konvergencije.



Slika 16. Ekstraokularni mišići pokretači bulbosa

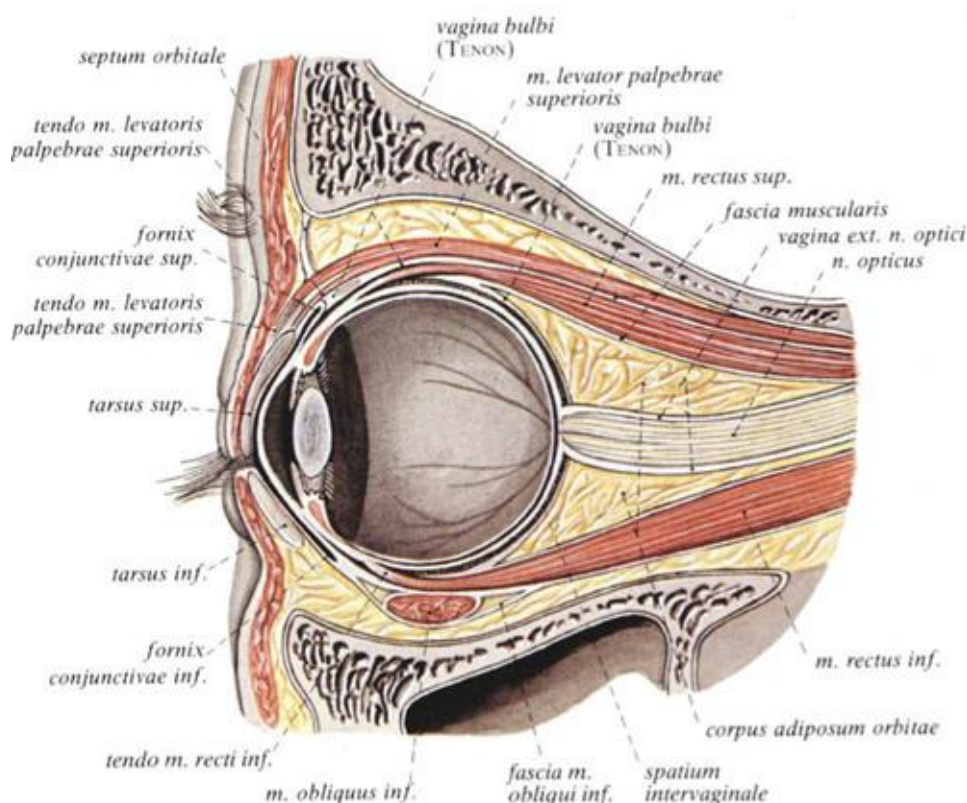
M. rectus lateralis (m. indignatorius s.m. abducens) pokreće bulbus prema put upolje.

M. rectus superior (m. religiosus s.m. superbus) podiže bulbus naviše (elevator bulbusa), a kako su tetivne ovojnice ovog i m. levator palpebrae superioris-a međusobno spojene, kontrakcija mišića podizača gornjeg kapka indirektno dovodi i do sinergičnog pokreta elevacije bulbusa i obrnuto.

M. obliquus inferior (m. amatorius) kao primarnu funkciju ima podizanje pogleda, koja se pojačava pri pogledu prema sredini (adukcija), a pri pogledu upolje (abdukcija) postepeno slabi, sve dok potpuno ne nestane.

M. obliquus superior (m. gracillimus s.m. albinus s.m. patheticus), kao najtanji od svih spoljnih mišića oka, kao glavnu funkciju ima obaranje pogleda, što je najizraženije kada se oko nalazi u adukciji, dok praktično ne postoji u krajnjoj abdukciji.

Masno tkivo orbite (corpus adiposum orbitae) ispunjava njen najveći deo, okružujući bulbus, ekstraokularne mišiće, krvne sudove i nerve (slika 17.).



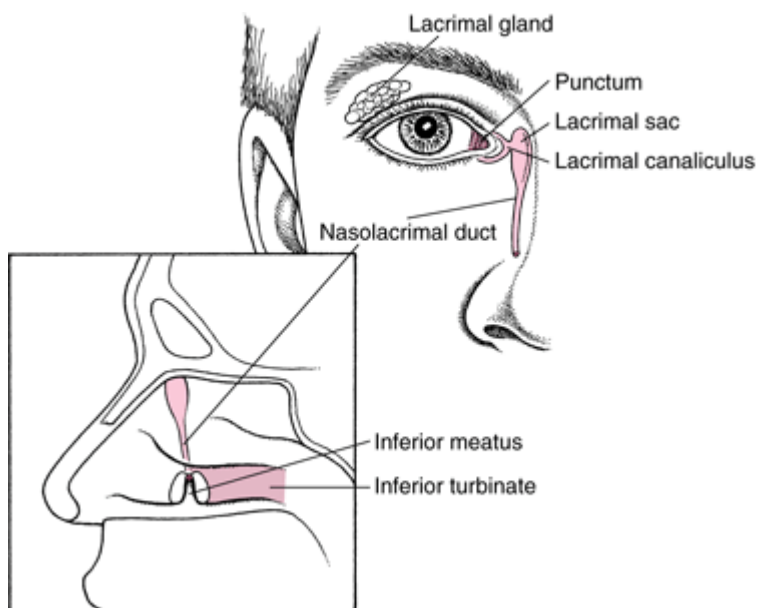
Slika 17. Masno tkivo orbite

Funkcije adipoznog tkiva orbite su potporna u održavanju bulbusa u željenom položaju, kao i fleksibilnog pomeranja mišića pokretača bulbusa, optičkog nerva i

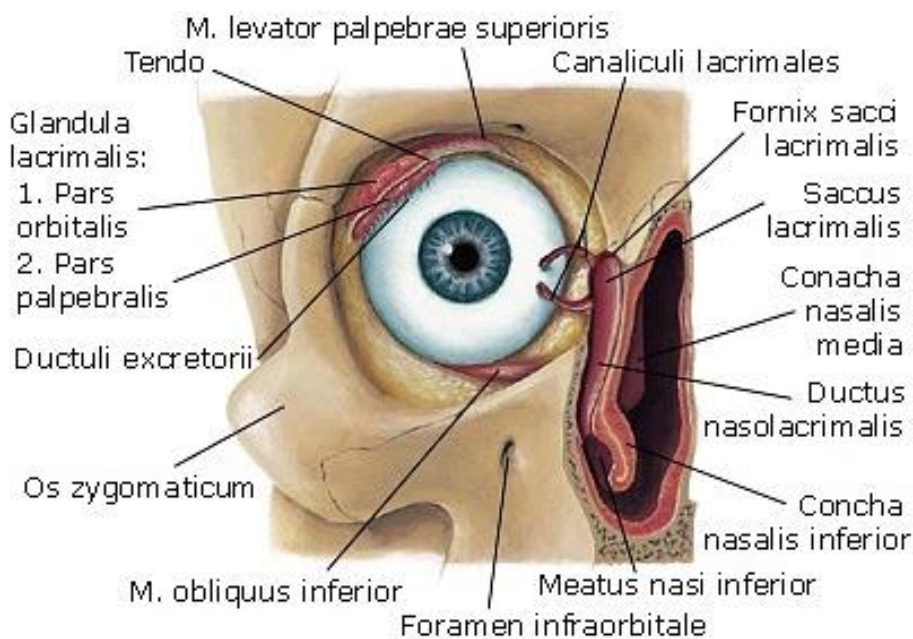
okolnih krvnih sudova i nerava. Naročito izražena hidrofilnost masnog tkiva posledica je velikog sadržaja mukoproteida, pre svega hijaluronske kiseline.

Suzni, tj. lakrimalni aparat oka čine:

- 1) Suzna žlezda (glandula lacrimalis)
- 2) Suzni kanalići (ductuli lacrimales)
- 3) Suzna kesica (saccus lacrimalis)
- 4) Suzno-nosni kanal (ductus naso-lacrimalis) (slika 18., 19.).



Slika 18. Suzni (lakrimalni) aparat oka



Slika 19. Suzni (lakrimalni) aparat oka

Dimenzije lakrimalne žlezde su oko 20 mm (dužina), oko 10-15 mm (širina) i oko 5-6 mm (debljina). U celini je podeljena na 2 dela – orbitalni i palpebralni deo. Orbitalni deo je 3 puta veći od palpebralnog.

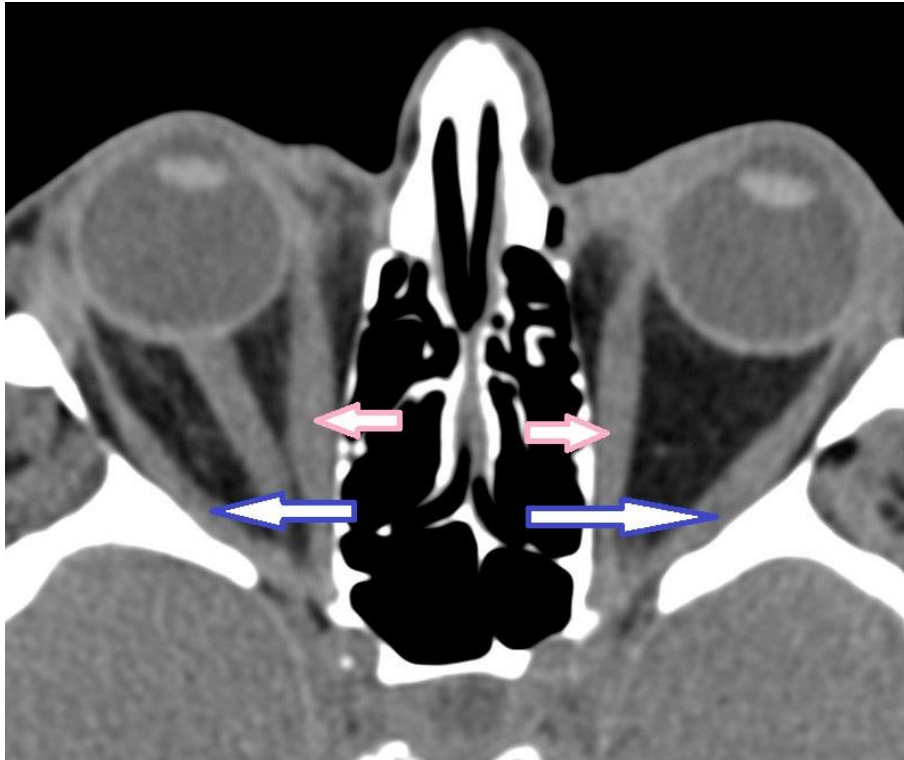
Multidetektorsko kompjuterizovano tomografska (MDCT) anatomija orbite je od presudnog značaja za kvalifikovanje i kvantifikovanje eventualne orbitalne patologije. Sledeće slike koje su rezultat naše dijagnostičke MDCT evaluacije (pacijenti pregledani u okviru studije) će dati precizan prikaz svih već opisanih anatomskih struktura orbite. O samoj tehnici i multiplanarnim modalitetima MDCT-a biće reči u poglavlju o samoj MDCT dijagnostici Grejvsove orbitopatije.

Na slici 20.prikazana su oba donja prava mišića pokretača oka (mm.rectii inferiores) (signirani brojevima 1. i 2.) (aksijalni MDCT sken).



Slika 20. MM.recti inferiores (MDCT aksijalni sken)

Na slici 21.dat je prikaz oba unutrašnja prava mišića pokretača oka (mm.rectii mediales) (signirano strelicama roze boje), kao i oba spoljašnja prava mišića pokretača oka (mm.rectii laterales) (signirano strelicama teget boje) (aksijalni MDCT sken).



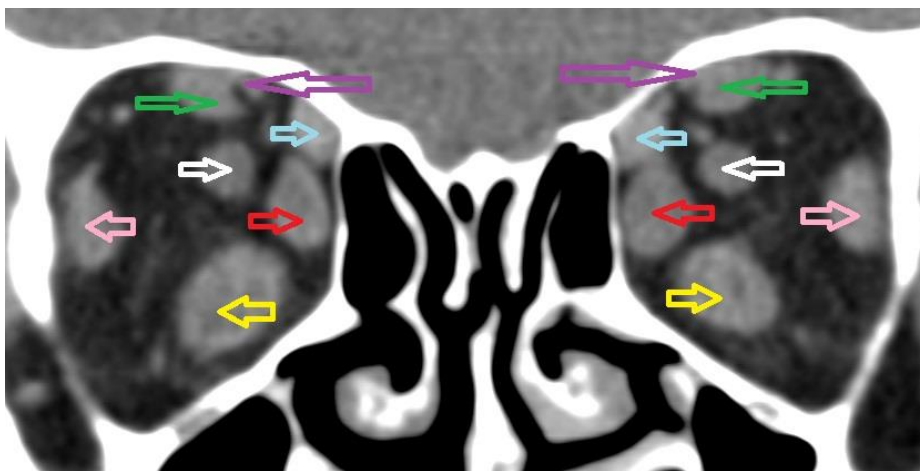
Slika 21. MM.recti mediales (signirani strelicama roze boje) i MM.recti laterales (signirani strelicama teget boje) (aksijalni MDCT sken)

Na slici 22.dat je prikaz oba gornja prava mišića pokretača oka (mm.rectii superiores) (signirano strelicama crvene boje (aksijalni MDCT sken).



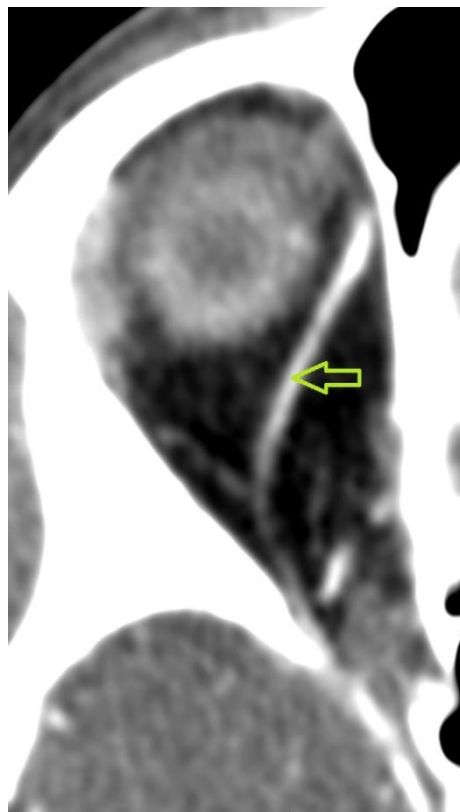
Slika 22. MM.recti superiores (signirani strelicama crvene boje) (MDCT aksijalni sken)

Na slici 23.dat je prikaz oba donja prava mišića pokretača oka (mm.rectii inferiores) (signirano strelicama žute boje), oba unutrašnja prava mišića pokretača oka (mm.rectii mediales) (signirano strelicama crvene boje), oba spoljašnja prava mišića pokretača oka (mm.rectii laterales) (signirano strelicama roze boje), oba gornja prava mišića pokretača oka (mm.rectii superiores) (signirano strelicama zelene boje), oba mišića podizača gornjeg kapka (mm.levatorii palpebrales superiores) (signirano strelicama ljubičaste boje), oba gornja kosa mišića pokretača oka (mm.obliquii superiores) (signirano strelicama svetlo plave boje), oba nervusa opticus (signirano strelicama bele boje) (koronarni MDCT sken).



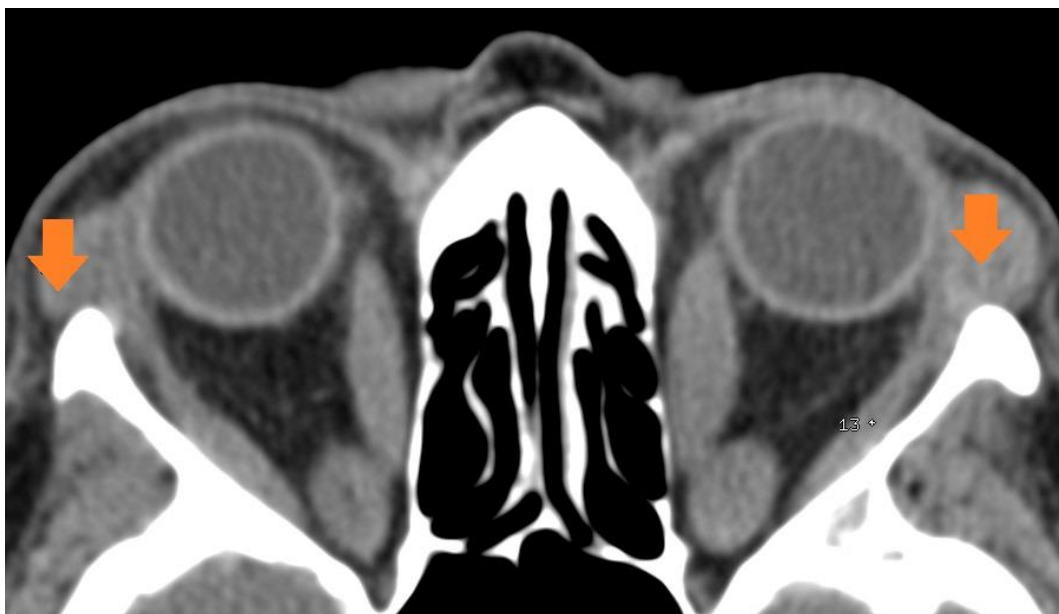
Slika 23. MM.rectii inferiores (signirani strelicama žute boje), MM.rectii mediales (signirani strelicama crvene boje), MM.rectii laterales (signirani strelicama roze boje), MM.rectii superiores (signirani strelicama zelene boje), MM.levatorii palpebrales superiores (signirani strelicama ljubičaste boje), MM.obliquii superiores (signirani strelicama svetlo plave boje), oba nervusa opticus (signirani strelicama bele boje) (koronarni MDCT sken).

Na slici 24.prikazan je n.opticus (signirano crvenom strelicom) (aksijalni MDCT sken), a na slici 25.gornja oftalmična vena (vena ophthalmica superior) (signirano svetlozelenom strelicom) (aksijalni MDCT sken).



Slika 24. N.opticus (aksijalni MDCT sken) Slika 25. Vena ophthalmica superior (aksijalni MDCT sken)

Na slici 26. prikazana su lakrimalne žlezde (signirano strelicama narandžaste boje) (aksijalni MDCT sken).

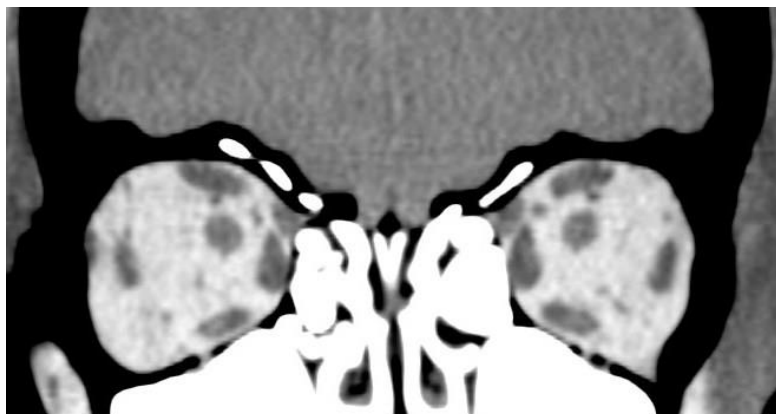


Slika 26. Suzne (lakrimalne) žlezde

Na slikama 27. i 28. su prikazane normale anatomske strukture oka (mišići, nervi, krvni sudovi) u aksijalnom i koronarnom MDCT skenu u posebnom prozoru („inverse grey window”), kao “simulacija” slike dobijene magnetnom rezonancom (MR).



Slika 27. „Inverse grey window“ (aksijalni MDCT sken)



Slika 28. „Inverse grey window“ (koronarni MDCT sken)

Napomena : Slike pod rednim brojem 1- 5 su autorsko vlasništvo Abdullah Al-Amri (Anatomy and Embriology of The Eye And Ocular Adnexa), slike pod rednim brojem 6-7. su autorsko vlasništvo Dahnert W.F. (Radiology Review Manual), slike pod rednim brojem 8-9. su autorsko vlasništvo Raed Behbehani (Orbital Vessels and Nerve), slike pod rednim brojem 10-19. su autorsko vlasništvo Frank H. Netter (Atlas of Human Anatomy), dok su slike pod rednim brojem 20-28. moje autorsko vlasništvo.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Graves-ova orbitopatija (GO) kao najčešći ekstratiroidni oblik Graves-ove bolesti (Graves' disease, GD) poseban je klinički entitet. Reč je o autoimunom procesu koji utiče na funkciju tiroidee, orbitalnog i periorbitalnog tkiva [1]. Klinički je prisutna kod oko 50 % obolelih od Graves-ove bolesti [2]. U Maleziji, Lim i autori [3], su došli do rezultata vezanih za stopu prevalencije GO u tri populacione grupe azijskih pacijenata sa GD od 34.7%. U studiji obavljenoj u okrugu Olmsted, u američkoj saveznoj državi Minesoti [4], incidenca GO kod žena je 16/100,000, a kod muškaraca iznosi 2,9/100,000. Većina pacijenata su uzrasta od 30-50 godina [5]. U oko 85% slučajeva, GO je prezentovana kao bilateralni egzoftalmus, a u oko 15-28% slučajeva kao unilateralni egzoftalmus [6,7].

Ime je dobila po **Dr Robert James Graves (28.03.1796.-20.03.1853.)**, (Slika. 29.) eminentnom irskom hirurгу, predsedniku Kraljevskog Koledža lekara Irske u periodu od 1843-1844. Za člana Kraljevskog Udruženja u Londonu izabran je 1849.godine. Bio je počasni član medicinskih udruženja u Berlinu, Beču, Hamburgu, Brižu i Montrealu. Godine 1834., na jednoj od sesija održanoj u Meath Bolnici u Dublinu (the Meath Hospital, Dublin, Ireland), doktor Graves je održao predavanje u kome je opisao 3 žene koje su imale palpitacije i uvećanu tiroideu [8]. Takođe, u svom izveštaju navodi i pacijentkinju, oko 20 godina starosti, koja je imala znake i simptome tireotoksikoze najmanje godinu dana. Graves daje detaljan opis njenih očiju – „**njene oči su imale jedinstven izgled, očigledno uvećane, tako da kad je spavala ili je pokušala da zatvori oči, nije mogla da zatvori kapke**“. Ovo je i prvi opis obolelog od GO, što je doktoru Graves-u donelo počast da se po njemu nazove ova bolest.



Slika 29. Dr Robert James Graves (1796-1853)

Za Grejvsovu orbitopatiju postoje mnogobrojni sinonimi, i to:

1. Grejvsova oftalmopatija (Graves' ophthalmopathy)
2. Oftalmična Grejvsova bolest (Ophthalmic Graves' disease)
3. Grejvsova bolest očiju (Graves' eye disease)
4. Tiroidno povezana oftalmopatija (Thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)
5. Tiroidna bolest očiju (Thyroid eye disease, TED)
6. Tiroidno povezana bolest očiju (Thyroid-related eye disease)
7. Tiroidni egzoftalmus (Thyroid exophthalmus)
8. Von Basedowa oftalmopatija (Von Basedow's ophthalmopathy).

O tome koliki je značaj Grejvsove orbitopatije, govore dve činjenice. Prva, da je 1999.godine formiran multidisciplinarni konzorcijum kliničara (endokrinologa, oftalmologa, **radiologa**, epidemiologa, psihologa i istraživačkih naučnika) iz cele Evrope, pod imenom **EUGOGO** (the **EU**ropean **G**roup **O**n **G**raeves' **O**rbitalopathy) u čiju formiranja zajedničke strategije o GO, koji je u početku uključivao 9 evropskih tiroidno-oftalmoloških centara. Posebna radna grupa u okviru EUGOGO je formirana novembra 2006.godine. Širim konsultacijama elektronskim putem preko dva reprezentativna Udruženja, Evropskog Tiroidnog Udruženja (the European Thyroid Association, ETA) i Evropskog Udruženja Oftalmične Rekonstruktivne i Plastične Hirurgije (the European Society of Ophthalmic Reconstructive and Plastic Surgeons, ESORPS), zajednički dokument je predstavljen na godišnjem sastanku ETA u Lajpcigu (Nemačka), septembra 2007.godine. Godine 2011.i Srbija je pristupila ovom Udruženju [9].

Druga činjenica je da su oktobra 2009.godine međunarodni eksperti za GO, predstavnici profesionalnih udruženja i pacijenata potpisali tzv.Amsterdamsku Deklaraciju. Kao primarni ciljevi Deklaracije se ističu smanjenje morbiditeta GO i poboljšanje života obolelih od GO, kao i prevencija razvoja GO kod osoba sa povećanim rizikom od oboljevanja [10]. Do sada, Amsterdamsku Deklaraciju o GO su potpisali predstavnici 82 organizacije, uključujući sva srodna tiroidna udruženja, 15 međunarodnih profesionalnih društava, 44 nacionalna stručna društva i 23 organizacije

pacijenata. Jedan od potpisnika je i Udruženje endokrinologa Srbije (Serbian Endocrine Society) [11].

1.3. FAKTORI RIZIKA ZA OBOLJEVANJE OD GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Graves-ova orbitopatija (GO) je multifaktorijalni poremećaj i rezultat je kompleksne interakcije endogenih i faktora sredine [12].

U **nepreventabilne riziko-faktore** se ubrajaju predisponirajući **genetski faktori, godine starosti i pol**, a u **preventabilne riziko-faktore**, na prvom mestu **pušenje cigareta, stres**, kao i **tiroidna disfunkcija** i pod određenim okolnostima i **terapija hipertireoidizma radioaktivnim jodom**[13, 14].

Pušenje cigareta povećava učestalost i težinu GO. Pacijenti koji puše imaju 5 puta veći rizik za razvoj GO od onih koji ne konzumiraju cigarete [15].

Cawood i kolege [16] su utvrdili da orbitalni fibroblasti kada su izloženi ekstraktu cigareta doza-statistički zavisnu pojačanu produkciju glukozaminoglikana (GAGs) i adipogeneze.

U Nurses'Health Study II kojom je obuhvaćeno više od 115000 žena starosti između 25 i 42 godine, pušenje cigareta je označeno kao ozbiljan prediktor za pojavu Graves hipertireoidoze, sa hazard-ratiom od 1.93 kod aktivnih pušača, 1.27 kod bivših pušača i 2.63 kod strastvenih pušača (25 i više cigareta na dan) [17].

U case-control studiji, odds-ratio pušenja za Graves hipertiroidizam bez očnih manifestacija je bio 1.7, ali je porastao na 7.7 kod Graves hipertiroidizmom udruženim sa orbitopatijom (GO). Odds-ratio je bio još veći kod pacijenata sa težom orbitopatijom [18].

U velikoj studiji preseka, prevalenca pušača među ženskim pacijentima sa Gravesovom hipertireoidozom i orbitopatijom (64%) bila je znatno veća nego kod žena sa Graves hipertireoidozom bez očnih manifestacija (48%) ili u normalnim kontrolama (oko 30%) [19].

Evropsko tiroidno Udruženje (European Thyroid Association, ETA), je u svom istraživanju došlo do rezultata da je u evropskim zemljama sa opadajućim trendom potrošnje duvana došlo do smanjenja incidence GO u zadnjoj deceniji za oko 43%, dok

je u zemljama sa povećanom potrošnjom duvana došlo do povećanja incidence GO za oko 12% [20].

Postoje dokazi koji govore u prilog činjenice da prestanak pušenja smanjuje rizik od pogoršanja GO, povećavajući šanse za povoljan odgovor na terapiju [21].

O efektima pasivnog pušenja još uvek nema dovoljno preciznih podataka kao o uticaju aktivnog pušenja cigareta na pojavu GO. U istraživanju ETA GO kod dece, najveći procenat ($\geq 35\%$) dece sa GO je u zemljama gde je prevalenca pušača među tinejdžerima takođe visoka ($\geq 25\%$). Oko 52% dece sa GO su imali u proseku oko 10 godina, što može (mada ne dokazuje), zbog njihove mladosti, a samim tim i manje verovatnoće da su pušači cigareta, da pasivna izloženost pušenju može takođe da doprinese povećanju rizika i samom nastanku GO [22].

Dokumentovano je da pušenje cigareta ima negativan uticaj na efektivnost orbitalne radioterapije i visokih doza sistemskih glukokortikoida. U jednoj studiji [23] % ispitanika koji su pozitivno odgovorili na terapiju je bio različit kod pušača i kod nepušača – 58 od 85 pušača (68%) i 61 od 65 nepušača (94%) anketiranih.

Pušenje cigareta je, takođe, povezano sa većom stopom recidiva hipertireoidoze posle tretmana antitiroidnim lekovima. Prestanak pušenja cigareta može da poveća šanse da Graves hipertireoidizam krene u pravcu stalne remisije i da spreči progresiju subkliničke u klinički manifestnu GO.

Posle iznetog je očigledno da je pušenje cigareta najvažniji faktor rizika za pojavu i progresiju GO.

TSH-R autoantitela (TRAB) mogu biti uključena u proces nastanka GO i njihova detekcija može biti od velike kliničke koristi. U eutireoidnoj kavkaskoj populaciji, aktivnost GO i stepen proptoze su uglavnom povezani sa vezivanjem TRAB frakcije za inhibitorna antitela (TBII). Nivoi TBII bili su u ispitivanjima značajno veći kod bolesnika sa ozbilnim tokom GO u poređenju sa blagim oblicima bolesti, i to je bio riziko-faktor nesavistan od starosti i od pušenja cigareta [24].

Genetski faktori igraju određenu ulogu u patogenezi GO.

Akaishi i autori [25], su, proučavajući frekvenciju II klase glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) kod 81 brazilskih pacijenata obolelih od GO i 161 normalnih (kontrolnih) pacijenata, došli do rezultata da pacijenti sa GO koji imaju signifikantno zadebljanje ekstraokularnih mišića pokretača bulbusa, imaju istovremeno i veću

učestalost HLA-DRB1*16 alela, a da oni koji imaju minimalno zadebljanje ekstraokularnih mišića pokretača bulbusa, imaju veću učestalost HLA-DRB1*03 alela. Nedavna segregaciona analiza pacijenata sa teškom GO nije uspela da pokaže hereditarni prenos bolesti, čak i u porodicama koje imaju izražen genetski uticaj za razvoj Grejvsove bolesti [26]. Čini se, za sada, verovatnijim da faktori životne sredine imaju važniju ulogu nego genetski faktori na razvoj GO. Ipak, verovatno je da određeni genetski doprinos razvoju GO postoji, ali to tek treba da se ispita.

Iako se GO može pojaviti u svim **starosnim grupama**, studija iz Okruga Olmsted (Minnesota) je pokazala je da postoji uzrast-specifična incidenca GO, koja je bimodalna, i kod žena i kod muškaraca – kod žena postoje 2 pika: u starosnoj grupi od 40-44 godine i od 60-64 godine, a kod muškaraca takođe 2 pika: nekih 5 godina kasnije nego kod žena [27]. Rizik od razvoja GO tako izgleda raste sa godinama starosti. Ovaj koncept je u skladu sa podatkom da se GO retko, i to u teškim oblicima, javlja u juvenilnom dobu [28].

Uticaj **pol**a na pojavu i progresiju GO je ocenjen u više studija. U jednoj od njih, Marcocci i autori [29], navode sledeće : žensko-muški odnos kod pacijenata sa Grejvsom bolešću bez GO je bio 3.4, kod pacijenata sa GO je bio 2.1, a 0.7 kod eutireoidnih Grejvs pacijenata. Razlozi za ove polno determinisane razlike nisu još uvek potpuno jasni, ali jedno od objašnjenja je veća rasprostranjenost pušača među muškarcima.

Stav da **terapija hipertireoidizma radioaktivnim jodom** može biti odgovorno za napredovanje GO ne dele svi autori [30], uglavnom na osnovu rezultata retrospektivnih i nekontrolisanih studija [31]. U velikoj, randomiziranoj i kontrolisanoj studiji, Tallsted i autori [32], su utvrdili da je stopa pojave ili pogoršanja GO bila mnogo veća posle terapije radioaktivnim jodom (13 od 39 pacijenata, 33%) u poređenju sa tretmanom thionamidom (4 od 38 pacijenata, 10%) ili tireoidektomijom (6 od 37 pacijenata, 16%).

1.4. ORBITO-TIROIDNA KORELACIJA I PATOGENEZA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Jedna od studija je pokazala da je u vreme postavljanja dijagnoze GO, 90% pacijenata sa klinički vidljivom orbitopatijom imalo hipertireoidizam, oko 3% je imalo Hashimoto tireoiditis, 1% su bili hipotireoidni, a 6% nije imalo abnormalnosti u funkciji tiroidee [33]. Pacijenti sa Grejvsovom bolešću (Graves disease, GD), mogu imati oftalmološke znake i simptome pre pojave drugih znakova hipertireoidizma ili čak posle regresije bolesti. Tako, oftalmološki znaci mogu dovesti do dijagnoze GD.

Najčešći uzrok hipertireoidoze, odgovoran za skoro 2/3 slučajeva je GD, autoimuni proces tiroidne žlezde, koji, takođe, pokazuje ekstra-tireoidne manifestacije [34].

Godine 1968., Wyse i autori [35], su prvi publikovali slučaj GO sa hipotireoidozom (Ho-GO). I drugi izveštaji, od tada, do danas [36, 37, 38, 39, 40, 41] su prikazali vezu Ho-GO i samim tim modifikovali koncept hipertireoidoze kao suštinske komponente GO. Kashkouli i autori [42], su prijavili u svojoj studiji 7.5% Ho-GO pacijenata. Clauser i saradnici [43], su dali izveštaj svoje studije u kojoj je bilo čak 20% Ho-GO pacijenata. Međutim, učestalost hipotireoidizma kao primarne tiroidne disfunkcije udružene sa GO (Ho-GO) je u rasponu od 0.2-8.6% pacijenata sa GO, od kojih je većina imala autoimuni oblik Ho (Hashimoto tireoiditis) [44, 45].

Unilateralna GO je dokumentovana kod 10.7% Hr-GO pacijenata (GO udružena sa hipertireoidizmom) i kod 8.6% Ho-GO pacijenata, i da postoji značajna razlika između unilateralne i bilateralne GO u pogledu demografskih karakteristika, tipa tiroidne bolesti, udruženih nalaza i ozbiljnosti i aktivnosti GO [46].

Vrlo je verovatno da genetska predispozicija neophodna za razvoj Hr-GO, a da kontrolisanjem faktora sredine može da se zaustavi napredovanje klinički prepoznatljivog oboljenja kod genetski predisponiranog pacijenta [47].

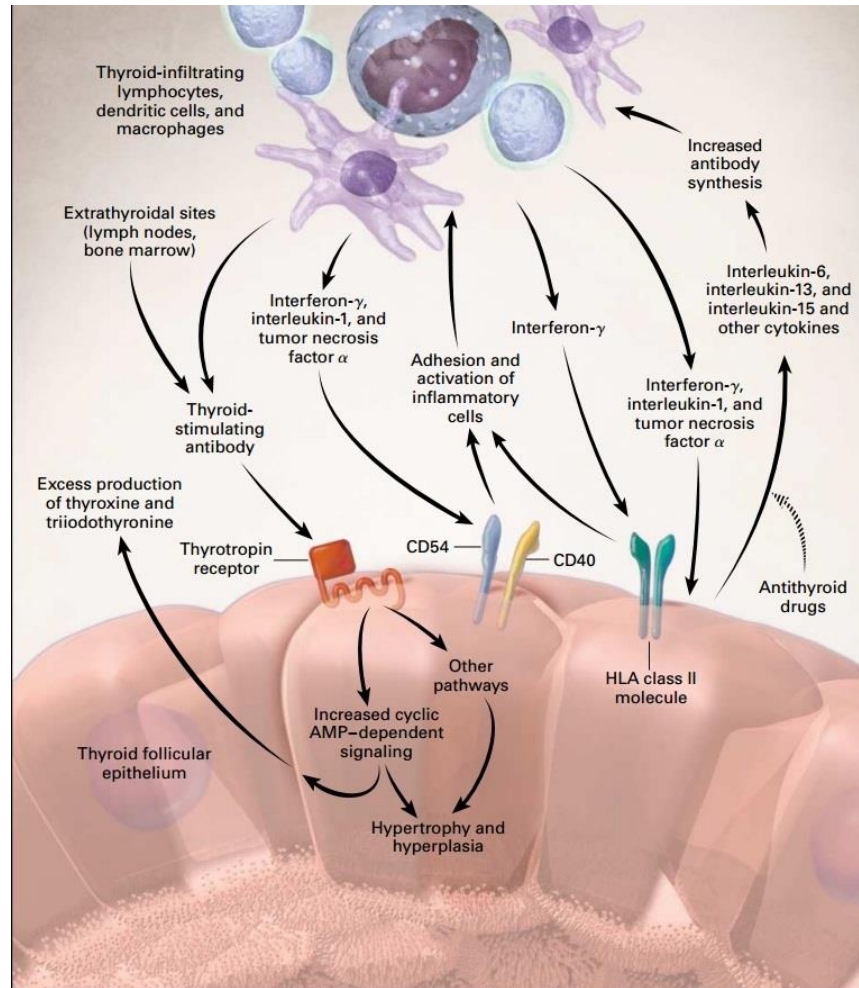
Grejvsova bolest (GD) je relativno česta autoimuna bolest, gde dolazi do produkcije autoantitela – Grejvs antitela – na tiroidno-stimulišući hormon-receptore (TSH-R), koja dovode do stalne stimulacije receptora. Ova konstantna stimulacija TSH-R-a Grejvs antitelima, koja nije inhibirana normalnim feedback mehanizmom, za

posledicu može imati nekontrolisanu sekreciju T3 i T4 hormona, i tako dovede do klinički ispoljene hipertireoidoze.

Najpopularnija teorija koja može da objasni udruženost GO sa autoimunom tireoidnom bolešću je imunološko unakrsna reaktivnost autoantitela i/ili senzibilisanih T-limfocita protiv antigena između tireoidee i orbite. Nekoliko predloženih antigenih meta (target-a) za GO je bilo:

- 1) Mitohondrijalna sukcinat dehidrogenaza flavoprotein subjedinica (SDHFP, a.k.a. 64 kDa protein) [48, 49]
- 2) Tireoid peroksidaza (TPO) [50]
- 3) Tireoglobulin (Tg) [51]
- 4) A fuzioni protein, G2s [52, 53]
- 5) TSH receptor [54, 55, 56]
- 6) Yersinia enterocolitica [57].

Višak proizvodnje tireoidnih hormona je izazvano aktivacijom tireotropnih receptora od strane tireo-stimulišućih antitela proizvedenih u i izvan tireoide. Intratireoidne inflamatorne ćelije takođe proizvode citokine (interleukin-1, tumor necrosis factor α , interferon- γ) koji indukuju ekspresiju adhezionih molekula kao što su CD54, regulatornih molekula kao što su CD40, i HLA klasu II molekula, što zauzvrat aktivira lokalne inflamatorne ćelije. Ovi citokini takođe indukuju ćelije tireoidee na sintezu citokina koji mogu da pomognu održavanju intratireoidnog autoimunog procesa. Antitireoidni lekovi smanjuju proizvodnju tireoidnih citokina – sposobnost koja može da objasni imunomodulatorne efekte (koji uključuju smanjenje produkcije tireostimulišućih antitela) i doprinosi remisiji kod nekih pacijenata. Na slici 30. je prikazan patogenetski mehanizam Grejvsove bolesti [58], a na slici 31. patogenetski mehanizam Grejvsove orbitopatije [58].

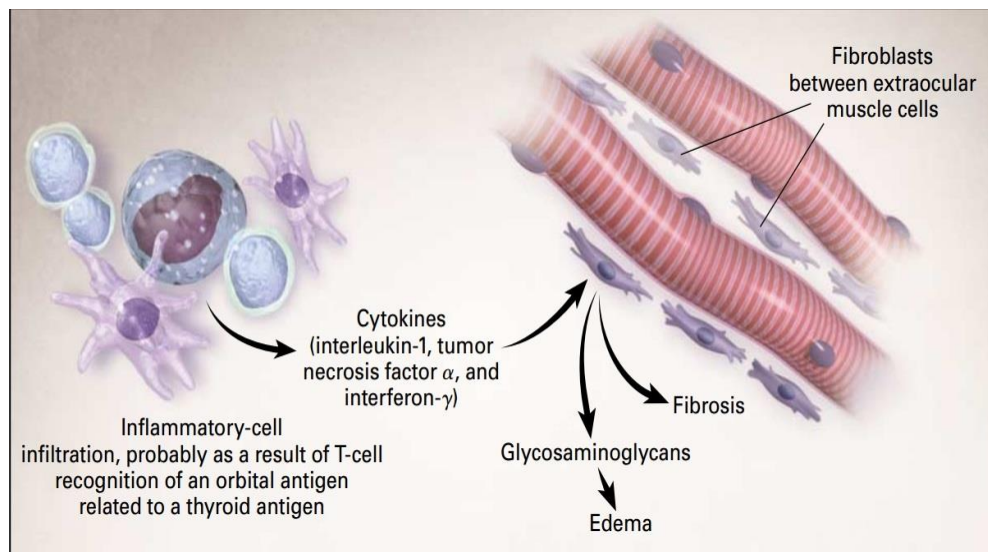


Slika 30. Patogeneza Grejvsove bolesti [58]

Postoje kontroverze koji tipovi ćelija su primarne lokacije za TSH-R kod GO. Glavni kandidati su orbitalni fibroblasti, adipociti i mišićne ćelije. Orbitalni fibroblasti imponuju kao target-ćelije zbog svoje velike produkcije glikozaminoglikana (GAGs), što dovodi do orbitalnih otoka [59, 60] (27, 28). TSH-R antitela iz seruma obolelih od GO mogu da stimulišu sintezu kolagena fibroblasta in vitro [61].

GO karakteriše edem i zapaljenje ekstraokularnih mišića i povećanje volumena orbitalnog vezivnog i masnog tkiva [62].

Edem nastaje zbog hidrofилnog delovanja GAGs koje luče fibroblasti. Inflamacija potiče od limfocitne i makrofagne infiltracije ekstraokularnih mišića i orbitalnog vezivnog tkiva.



Slika 31. Patogeneza Grejvsove orbitopatije[58]

Detekcija i merenje nivoa antitela za TSH receptore tireoidee (TRAb) u serumu veoma je senzitivna metoda za potvrdu dijagnoze GD i GO, ali i jedini visoko specifični in vitro metod za diferencijalnu analizu raznih oblika hipertireoidizma. Naši autori, Aleksić i saradnici [63], su ispitujući pouzdanost određivanja nivoa TRAb za dijagnozu i prognozu autoimunog hipertireoidizma, došli do sledećih rezultata. Dobijena senzitivnost TRAb testa je bila 80%, a specifičnost 100%. Nivo TRAb je koristan parametar u prognozi i praćenju uspešnosti medikamentnog tireosupresivnog lečenja GD. Visoki početni nivoi antitela predstavljaju loš prognostički faktor. Određivanje TRAb ima izvesnu prognostičku vrednost ne samo pre početka lečenja, već i 12 meseci po započetom lečenju. Odsustvo normalizacije nivoa antitela tokom terapije povezano je sa perzistirajućom hiperaktivnošću žlezde.

1.5. KLINIČKE MANIFESTACIJE GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Kliničke karakteristike Grejvs orbitopatije (GO) zavise od faze bolesti [64]. Aktivna faza inflamacije i progresija teže da se spontano stabilizuju u roku od 3-5 godina od početka bolesti [65, 66]. Početni simptomi GO na koje se pacijenti žale su osećaj prisustva stranog tela u oku, suženje oka i/ili fotofobija. Perioribitalno zapaljenje često preovlađuje rano u toku bolesti. Najkarakterističniji znaci su orbitalni eritem i otok, karunkularno i konjuktivalno ubrizgavanje [67].

Znaci udruženi sa GO su sledeći:

- 1) Von Graefe's sign – zaostajanje kapka pri pogledu nadole
- 2) Joffroy sign – odsustvo nabora na čelu pri pogledu nagore
- 3) Grove sign – otpor povlačenju nadole gornjeg kapka
- 4) Stellwag sign – nepotpuno i retko treptanje
- 5) Boston sign – iznenadni iregularni pokreti bulbusa pri pogledu nadole
- 6) Vigouroux sign – punoća (otok) kapaka
- 7) Dalrymple's sign – proširenje palpebralne aperture u toku fiksacije pogleda
- 8) Kocher's sign – zaostajanje bulbusa pri pogledu nagore
- 9) Möbius sign – loša konvergencija
- 10) Ballet sign – restrikcija jednog ili više ekstraokularnih mišića pokretača bulbusa
- 11) Gifford sign – teškoće u eventraciji gornjeg kapka
- 12) Griffith sign – zaostajanje donjeg kapka pri pogledu nadole
- 13) Jellink's sign – povećanja pigmentacija kapaka.

Fluktuirajući otok gornjeg ili donjeg kapka označava aktivnu bolest, a hronični otok sa odsustvom eritema sugerise kongestivnu orbitopatiju. **Proptoza i retrakcija kapaka se može javiti tokom bilo koje faze GO i daje karakterističan izgled bolesnika sa GO.** Retrakcija kapaka (Dalrymple's sign) se javlja kod oko 37-92% pacijenata [68]. Ovo može biti izolovan nalaz ili udružen sa egzoftalmusom. Retrakcija gornjeg kapka može biti rezultat povećanja simpatomimetičkog tonusa ili posledica fibroze kapaka [69, 70, 71]. Retrakcija donjeg kapka obično korelira sa ozbiljnošću proptoze [72]. U ranoj, aktivnoj fazi mogu biti vidljivi konjunktivalna hemoza i otok kapaka [73]. Egzoftalmus odražava povećanje volumena ekstraokularnih mišića pokretača bulbusa i volumena adipoznog tkiva orbite [74]. Intraokularni pritisak se može povećati pri pogledu u suprotnom pravcu od zadebljalog mišića (npr. ukoliko je zahvaćen donji pravi mišić, pritisak može porasti pri pogledu nagore). Neadekvatno zatvaranje kapaka, posledica proptoze i disfunkcije kapaka, doprinosi prekomernom gubitku vlažnosti, i mogu dovesti do ekspozicionog keratitisa. Gubitak vida je retka komplikacija GO i obično nastaje kao posledica kompresivne optičke neuropatije, koja se javlja u oko 5% obolelih od GO [75].

U istraživanju iranskih autora, Besharati-a i Rastegar-a [76] sa Klinike za oftalmologiju, navodi se da je najčešći očni znaci u GO egzoftalmus ili proptoza (49.5%) i retrakcija kapaka (48.4%), a da zatim slede zaostajanje kapaka, fiksacija pogleda, periorbitalni edem, zahvaćenost EOM, hemoza, kornealna iritacija, orbitalna kogestija, konjunktivitis, slabost konvergencije, povišen intraokularni pritisak, diplopije, lagoftalmus, keratitis, strabizam, papiloedem, oftalmoplegija, atrofija optičkog nerva, ptoza, kornealna ulceracija, limitiranost pogleda naviše, optički neuritis i papilitis. Frekvencija očnih znakova varira i u odnosu na starosnu grupu :

- a. Od 16 do 29 godina – retrakcija kapaka (53.3%), proptoza (30.0%) i zaostajanje kapaka (30%)
- b. Od 30 do 49 godina – proptoza (56.9%), retrakcija kapaka (51.0%) i zaostajanje kapaka (47.1%)
- c. Od 50 do 70 godina – proptoza (64.2%), periorbitalni edem (57.1%) i zaostajanje kapaka, zahvaćenost EOM verifikovana na MDCT-u i hemoza (50.0%).

Prevalenca okularnih znakova u zavisnosti od pola pacijenta bila je sledeća : proptoza – muškarci, 61.1%, žene 42.4%; retrakcija kapaka – muškarci 50.0%, žene 47.5%; zaostajanje kapaka – muškarci 42.2%, žene 42.4%. Ova razlika nije bila statistički značajna.

Najjednostavnija klasifikacija GO [77] je podela na:

- 1) **Tip I** koji se karakteriše minimalnom inflamacijom i restriktivnom miopatijom
- 2) **Tip II** koji se karakteriše signifikantnom orbitalnom inflamacijom i restriktivnom miopatijom.

Takođe, od 1969.godine, koristi se i **NOSPECS klasifikacija** (tabela 1., Werner, 1969.) koja predstavlja oftalmološki mnemotehnički alat i ima manju upotrebnu vrednost [78, 79, 80]:

- N** - No signs and symptoms,
- O** - Only signs,
- S** - Soft tissue involvement,
- P** - Proptosis,
- E** - Extraocular muscle involvement,
- C** - Corneal involvement and
- S** - Sight loss

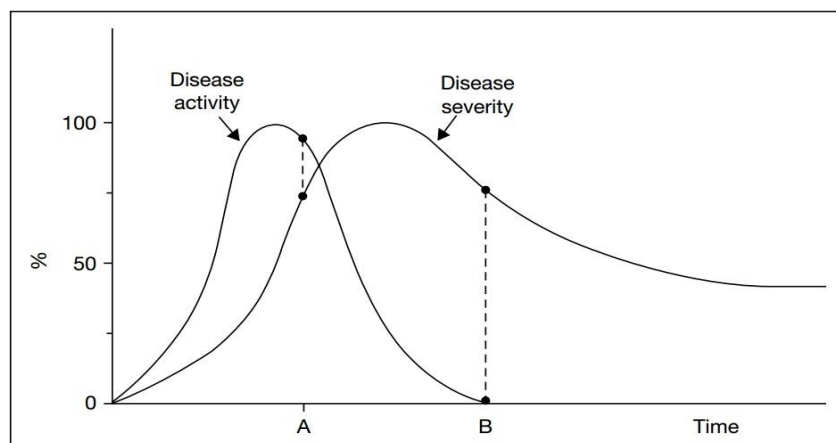
Tabela 1. NOSPECS classification (signs and symptoms) [78, 79, 80]

Score	Grade	
0		No signs or symptoms
1		Only signs
2		Soft tissue involvement, with symptoms and signs
	0	Absent
	a	Minimal
	b	Moderate
	c	Marked
3		Proptosis
	0	<23mm
	a	23-24mm
	b	25-27mm
	c	≥28mm
4		Extraocular muscle involvement
	0	Absent
	a	Limitation of motion in extremes of gaze
	b	Evident restriction of movement
	c	Fixed eyeball
5		Corneal involvement
	0	Absent
	a	Stippling of cornea
	b	Ulceration
	c	Clouding
6		Sight loss
	0	Absent
	a	20/20 – 20/60
	b	20/70 – 20/200
	c	<20/200

Procena aktivnosti bolesti određuje se **skorom kliničke aktivnosti (Clinical Activity Score – CAS)**, koji se ogleda prisustvom ili odsustvom 7 znakova ili simptoma koji ukazuju na inflamaciju (spontani retrobulbarni bol, bol prilikom pokreta očiju, crvenilo kapaka, crvenilo konjunktiva, oticanje kapaka, otok lakrimalne karunkule, konjunktivalni edem, tj.hemoza). Skor jednak 3 ili veći sugerise na aktivnu GO[**81, 82, 83**]. Ovu klasifikaciju koja se u praksi najčešće koristi, prezentovali su Mourits i kolege, 1989.godine [**84, 85**].

Važno je napraviti jasnu distinkciju između aktivnosti i ozbiljnosti, tj.težine (the activity and severity) Grejvsove orbitopatije. Stepen funkcionalnog ili kozmetičkog deficita u GO označava težinu bolesti [**86**]. Ovo se odnosi i na primarne (promene u

EOM, masnom i adipoznom tkivu orbite) i na sekundarne (kompresiju optičkog nerva) manifestacije GO. Aktivnost GO podrazumeva prisustvo inflamacije i samim tim mogućnost za promenu, bilo spontanu ili kao odgovor na imunomodulaciju. Zato je teže definisati aktivnost od težine GO [87]. Hipotetičko preklapanje aktivnosti i težine GO je prikazano na grafikonu 1. [88]. Promena težine GO podrazumeva aktivnu bolest, iako obrnuto ne mora nužno da važi.



Grafikon 1. Hipotetički odnos aktivnosti i ozbiljnosti GO [88]

EUGOGO [9] (tabela 2.) preporučuje sledeću klasifikaciju pacijenata sa GO u odnosu na težinu, tj. ozbiljnost bolesti:

1. **Preteće opasnom obliku GO** : pacijenti sa distireoidnom optičkom neuropatijom (DON) i/ili korealnim oštećenjem. Ova kategorija zahteva hitnu intervenciju.
2. **Umereno do ozbiljnom obliku GO** : pacijenti koji imaju obično jedan ili više znakova ili simptoma : retrakciju kapaka od 2 mm i veću, umereno ili teško zahvatanje masnog tkiva, egzoftalmus od 3 mm i veći u odnosu na pol i rasu, ili sa konstantnim diplopijama.
3. **Blag oblik GO** : pacijenti čije karakteristike imaju samo manji uticaj na svakodnevni život, dovoljan da se opravda imunosupresivno lečenje ili hirurški tretman. Oni imaju obično jedan ili više sledećih simptoma : retrakcija kapaka manja od 2mm, blagi otok masnog tkiva, egzoftalmus manji od 3 mm u odnosu na pol i rasu, ili prolaznim ili bez diplopija.

Tabela 2. Karakteristike blage i umereno do teške GO [9]

Table 2. Features of Mild and Moderate-to-Severe Graves' Ophthalmopathy.*		
Characteristic	Mild Graves' Ophthalmopathy	Moderate-to-Severe Graves' Ophthalmopathy
Eyelid retraction (mm)	<2	≥2
Exophthalmos (mm)	<3	≥3
Soft-tissue involvement	Mild	Moderate to severe
Extraocular muscle involvement (diplopia) †	None or intermittent	Inconstant or constant
Corneal involvement	Absent or mild	Moderate

* **Consensus Statement of the EUGOGO on Management of GO**

1.6. TERAPIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

1.6.1. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Glukokortikoidi (GC), sami ili udruženi sa radioterapijom, predstavljaju tretman izbora za umereno do ozbiljne oblike GO i za aktivnu GO [9]. U svakodnevnoj kliničkoj praksi evropski lekari još uvek nisu doneli odluku o dominantnom načinu administracije GC (intravenskom (i.v.), oralnom (per os) ili lokalnom (subkonjunktivalnom ili peribulbarnom). Veliki broj randomizovanih kliničkih studija [89, 90, 91, 92, 93] i dve meta analize [94, 95] su pokazale veću efikasnost i.v.pulsnog tretmana u odnosu na oralnu primenu GC.

Izbor optimalnog terapijskog režima je, s druge strane, još uvek predmet ozbiljnih stručnih debata, imajući u vidu prijavljene ozbiljne postterapijske komplikacije, posle aplikacije iv.CG, u vidu fatalne akutne insuficijencije jetre i kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih akcidenata [96, 97, 98, 99, 100].

Od 50-tih godina prošlog veka, GC su bili najčešći imunosupresori korišćeni u lečenju aktivnih i ozbiljnih oblika GO [101, 102, 103]. GC smanjuju upalnu reakciju, suzbijajući imune funkcije koje interferiraju sa funkcijama T i B limfocita, smanjujući „regrutovanje“ makrofaga i monocita, inhibirajući funkciju imunokompetentnih ćelija i

oslobađanje inflamatornih medijatora (citokini, prostaglandini), kao i smanjujući sintezu GAGs i lučenje aktiviranih orbitalnih fibroblasta [104, 105].

Sistemske GC često poboljšavaju akutne simptome GO i imaju blagotvorno dejstvo na smanjenje otoka mekih tkiva, povećanje oštine vida i povećanje očne pokretljivosti, a ograničen efekat na smanjenje stepena proptoze [106, 107].

Grupa naših autora [108], je došla do rezultata da se terapija iv.aplikacijom GC u pulsanim dozama pokazala potpuno uspešna kod 37.5 % ispitanika mlađe životne dobi (< 35 godina), sa brojnijom simptomatologijom i kod osoba muškog pola (100%). Delimičan uspeh je postignut kod 50.0% pacijenata, što su autori objasnili nešto nižom aktivnošću bolesti pre započinjanja terapije. I u ovom istraživanju je potvrđen postulat po kome način lečenja može uticati na uspeh lečenja GO, s tim da je najmanji uspeh postignut kod pacijenata koji su lečeni J-131, zatim kod osoba lečenih GC, a najbolji uspeh kod obolelih od GO koji su lečeni hirurškim putem. Kao finalni zaključak autori navode da za uspešnost kortikosteroidne terapije pored aktivnosti bolesti, značajnu ulogu ima pol, životna dob i posebno način lečenja hipertiroidizma. Najbolji odgovor na terapiju GO pulsanim dozama glukokortikoida imale su osobe kod kojih je lečenje hipertiroidizma bilo operativno, osobe muškog pola, mlađe životne dobi, a slabiji odgovor na lečenje imale su osobe sa niskom kliničkom aktivnošću bolesti (pre započinjanja terapije), starije životne dobi, kod kojih je GD lečena medikamentno ili radioterapijom.

Veći broj autora smatra da se mora objektivizovati procena uspeha primenjene terapije, npr.merenje volumena EOM i retrobulbarnog masnog tkiva, kao i stepena proptoze, pre i posle terapije, pomoću MDCT-a [109, 110].

Ebner i autori [111], su prikazali rezultate svoje studije, u kojoj su primenjivali triamcinolon acetat putem periokularnih injekcija u infeolateralni orbitalne kvadrant u 4 doze od po 20 mg (40 mg/mL). Na ovaj način administriran triamcinolon putem periokularne injekcije imao je za rezultat smanjenje diplopija i veličinu MDCT-om izmerenih EOM kod aktivnih i početnih oblika GO. Triamcinolon je sintetički GC sa potencijalom ekvivalentnom 5 puta većoj koncentraciji kortizola, metaboliše se u jetri (tetrahydrocortisol) i ekskretuje kao rastvorljivo jedinjenje putem urina.

Ukupno 13 nerandomizovanih studija (Nagayama, 1987.; Kendall-Taylor, 1988.; Hiromatsu, 1993.; Koshiyama, 1994.; Tagami, 1996.; Matejka, 1998.; Ohtsuka, 2002.;

Ohtsuka, 2003.; Hart, 2005.; Sánchez-Ortiga, 2009.; Mensah, 2009.; Kulig, 2009.; Sterker, 2009.) [112] (tabela 3.), koje su u periodu od 1987. do 2009.godine, obuhvatile 346 ispitanika, došle su do objedinjenog zaključka da je iv.terapija GC bezbedna i efikasna (stopa odgovora od oko 82.6%) i da je bila udružena sa nižom stopom recidiva i manje čestih neželjenih efekata u poređenju sa oralnim režimima administriranja. Kod pacijenata sa aktivnim i teškim oblikom GO došlo je do značajnog smanjenja dimenzija i volumena EOM.

Tabela 3. Nerandomizovane studije o iv.CG terapiji kod GO [112]

First author, year (Ref.)	iv group n*	Design	Dosage and treatment protocol	Comparison group	iv group response rate (%)	Patients with side effects (%)
Nagayama, 1987	5	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone sodium succinate for 3 consecutive days, repeated weekly for 3 to 7 wk. Cumulative dose not mentioned.	Only one group	4 (80%)	Adverse events not mentioned in the study (elevated blood glucose in two patients during pulse therapy)
Kendall-Taylor, 1988	11	Prospective	0.5 g iv methylprednisolone repeated once after 48 h, followed by tapering dose of oral prednisolone. Cumulative dose not mentioned.	Only one group	8 (72.7%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (7 minor adverse events)
Hiromatsu, 1993	15	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone for 3 consecutive days repeated weekly for 3-5 wk, followed by tapering dose of oral prednisolone. Cumulative dose not mentioned.	Only one group	No overall response rate mentioned. Improvement of eye motility, 12/15 (80%); diplopia, 9/15 (60%); periorbital edema, 9/15 (60%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (6 moderate adverse events, no major adverse events)
Tagami, 1996	27	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone sodium succinate for 3 consecutive days repeated once weekly until ophthalmopathy improved (up to 4 wk), followed by tapering dose of oral prednisolone. Cumulative dose, variable.	Only one group	No overall response rate mentioned. Improvement of diplopia, 21/27 (77.8%); proptosis, 15/27 (55.6%); visual acuity, 9/27 (33.3%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (2 minor, 5 moderate, and 1 major adverse event)
Matajka, 1998	8	Prospective	12.5 mg/kg BW iv methylprednisolone once monthly for 3-6 months, oral prednisone administered between the pulses and tapered down after the last pulse. Cumulative dose variable.	Only one group	7 (87.5%)	Adverse events not mentioned in the study
Ohtsuka, 2002	41	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone for 3 consecutive days, repeated once weekly over 3 wk, followed by oral prednisone. Cumulative dose not mentioned.	Only one group	No overall response rate mentioned. Improvement of eye motility, 15/41 (36.6%)	Adverse events not mentioned in the study
Ohtsuka, 2003	20	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone for 3 consecutive days repeated once weekly over 3 wk, oral prednisone administered between the pulses and tapered down after the last pulse. Cumulative dose not mentioned.	1 g/d iv methylprednisolone for 3 consecutive days repeated once weekly over 3 wk, oral prednisone administered during radiation and tapered down after radiotherapy. Cumulative dose not mentioned.	No overall response rate mentioned (immediate improvement of extraocular muscle hypertrophy, minimal improvement of proptosis)	Adverse events not mentioned in the study
Hart, 2005	18	Prospective	0.5 g/d iv methylprednisolone for 3 consecutive days, followed by oral prednisolone. Cumulative dose, 1.5 g.	Orbital irradiation with a cumulative dose of 24 Gray Only one group	12 (66%)	1 (5.6%) (only 1 minor adverse event documented)
Sánchez-Ortiga, 2009	13	Retrospective	6 doses of 0.5 g/wk iv methylprednisolone followed by 6 doses of 0.25 g/wk iv methylprednisolone. Cumulative dose, 4.5 g.	4 cycles 15 mg/kg BW iv methylprednisolone, then 4 cycles 7.5 mg/kg BW iv methylprednisolone. Cumulative dose, 90 mg/kg BW	12 (92%)	2 (15.4%) (1 minor and 1 major adverse event)
	11	Retrospective	4 cycles 15 mg/kg BW iv methylprednisolone, then 4 cycles 7.5 mg/kg BW iv methylprednisolone. Cumulative dose, 90 mg/kg BW.	6 doses of 0.5 g/wk iv methylprednisolone followed by 6 doses of 0.25 g/wk iv methylprednisolone. Cumulative dose, 4.5 g	11 (100%)	2 (18.2%) (1 minor and 1 moderate adverse event)
Mensah, 2009	28	Retrospective	0.5-0.75 g/d iv methylprednisolone for 3 d, followed by tapering dose of oral glucocorticoids.	Only one group	21 (75%)	Adverse events not mentioned in the study

(Continued)

Koshiyama, 1994	8	Prospective	1 g/d iv methylprednisolone sodium succinate for 3 consecutive days, repeated once weekly until diplopia improved, followed by oral prednisolone. Cumulative dose variable. + 2 Gray/d orbital irradiation over a 2-wk period., Cumulative dose, 20 Gray.	Only one group	No overall response rate mentioned. Improvement of diplopia, 5/8 (62.5%); eye motility, 1/8 (12.5%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (minor adverse events only)
Kulig, 2009	101	Prospective	1 g/d on 3 consecutive days for 3 to 6–7 pulses, followed by tapering dose of prednisone. Cumulative dose, variable. + 10 daily doses of 200 cGy to each eye between the 2nd and 4th iv pulses.	Only one group	No overall response rate mentioned. Improvement of diplopia, 85/101 (84.2%)	Adverse events not mentioned in the study
Sterker, 2009	21	Retrospective	0.5 g/wk iv methylprednisolone for 6 consecutive wk followed by 0.25 g/wk for 6 wk. Cumulative dose not mentioned. + Orbital irradiation with a cumulative dose of 13 Gray.	Only one group	15 (71.4%). Improvement of driving competency, 10/21 (47.6%); diplopia, 6/21 (28.6%)	2 (9.5%) (two moderate adverse events)
Total	346*				90 of 109 (82.6%) [†]	7 of 63 documented cases (11%)

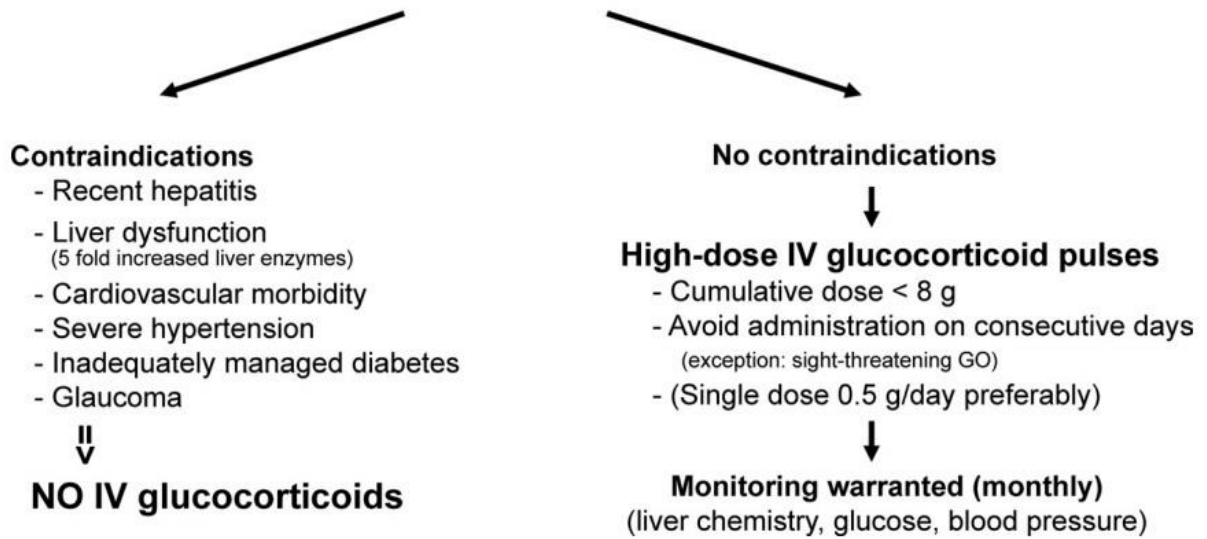
Takođe, i mnogobrojne randomizovane studije (Macchia, 2001.; Kauppinen-Mäkelin, 2002.; Kahaly, 2005.; Ng, 2005.; Wakelkamp, 2005.; Aktaran, 2007.; Menconi, 2007.; van Geest, 2008.; Marcocci, 2001.) [112] (tabela 4.), govore afirmativno o iv.aplikaciji GC u odnosu na oralne CG, u korelaciji sa CAS , stepenom proptoze, širinom palpebralne aperture, dijametrima i volumenima EOM, optičkom neuropatijom, očnim pritiskom i oštrinom vida. Jedna od studija, Kahaly-a (Prof. Dr. George J. Kahaly, Leiter der Schilddrüsen-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz und Oberarzt der I. Medizinischen Klinik Mainz) i autora [113], koji je ispitivanjem obuhvatio 70 ispitanika sa aktivnim i ozbiljnim oblikom GO, nasumično su raspoređeni u grupe – jednu koja je primila 500 mg methylprednisolona iv.jednom nedeljno u periodu od 6 nedelja, a zatim 250 mg methylprednisolona iv. jednom nedeljno u periodu od 6 nedelja (ukupno 4.5 g) i drugu koja je primila 100 mg prednisolona per os jednom dnevno u periodu od 1 nedelje, nakon čega je doza smanjena za 10 mg dnevno u nedeljnim intervalima i zaustavljena posle 12 nedelja (ukupno 4 g). Među pacijentima iz prve grupe (koji su primili iv.CG) , njih 27 (77.0%) je uspešno reagovalo na tretman, u poređenju sa pacijentima iz druge grupe (koji su primili per os CG) – njih 18 (51.0%) je pozitivno odreagovalo na terapiju. Kvalitet života je poboljšan kod pacijenata na iv.CG. Tokom 6 meseci praćenja, optička neuropatija se razvila kod 4 pacijenata per os CG grupe, i veći broj pacijenata u ovoj grupi je podvrgnut hirurškoj terapiji (orbitalna dekompresija).

Tabela 4. Randomizovane studije o iv. CG terapiji kod GO [112]

First author, year (Ref.)	Number of patients in the iv group n	Dosage and treatment protocol	Comparison group	Response rate in the iv group (%)	Patients with side effects (%) (documented side effects: minor/moderate/major)
Macchia, 2001	25	1 g/wk iv methylprednisolone for 6 wk. Cumulative dose, 12 g.	60–80 mg/d oral prednisone, reduced every second week for a total duration of 4–6 months	21 (84%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (17 minor and 18 moderate adverse events)
Kauppinen-Mäkelin, 2002	18	2 × 0.5 g (1 g/48 h) iv methylprednisolone repeated after 1 wk, oral prednisone administered between the pulses and tapered down after the last pulse. Cumulative dose, 2 g.	60 mg/d oral prednisone, reduced over 15 wk to 5 mg every other day for one more final week. Cumulative dose, 2990 mg	16 (89%)	Exact number of patients with side effects not mentioned
Kahaly, 2005	35	0.5 g/wk iv methylprednisolone, then 0.25 g/wk iv methylprednisolone (6 wk each). Cumulative dose, 4.5 g.	100 mg/d oral prednisolone tapered by 10 mg/wk over a total of 12 wk. Cumulative dose, 4 g	27 (77%)	6 (17%) (8 minor adverse events, no major adverse events)
Ng, 2005	7	0.5 g iv methylprednisolone for 3 consecutive days, followed by tapering dose of oral prednisolone. Cumulative dose, 4.46 g.	0.5 g iv methylprednisolone for 3 consecutive days. + 2 Gray/d orbital irradiation over 2 wk. Cumulative dose, 20 Gray.	2 (29%) improvement (soft tissue swelling and ocular motility)	Exact number of patients with side effects not mentioned (14 minor and 10 moderate adverse events)
Wakelkamp, 2005	9	1 g/d iv methylprednisolone for three consecutive days repeated after 1 wk, followed by tapering dose of oral prednisone. Cumulative dose, 6 g.	Orbital surgery (three wall coronal decompression)	5 (56%)	Exact number of patients with side effects not mentioned
Aktaran, 2007	25	0.5 g/wk iv methylprednisolone, then 0.25 g/wk iv methylprednisolone (6 wk each). Cumulative dose, 4.5 g.	72 mg/d oral methylprednisolone tapered by 8 mg/wk for a total of 12 wk. Cumulative dose, 4 g.	18 (72%)	14 (56%) (9 minor and 4 moderate adverse events)
Menconi, 2007	60	Two iv infusions of methylprednisolone acetate on alternate days each week: 15 mg/kg BW for the first four infusions, and 7.5 mg/kg BW for the last eight infusions. Cumulative dose, 6–10 g.	Patients were divided in two groups: 1) near-total thyroidectomy, and 2) near-total thyroidectomy and radioactive iodine. Both groups received the same treatment schedule of iv glucocorticoids	50 (83%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (no major adverse events)
van Geest, 2008	6	0.5 g iv methylprednisolone for 3 consecutive days. Cumulative dose, 6 g.	Placebo-controlled study	5 (83%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (6 minor and 3 moderate adverse events)
Marcocci, 2001	41	iv methylprednisolone acetate, 15 mg/kg BW for 4 cycles, then 7.5 mg/kg BW for 4 cycles. Cumulative dose, 9–12 g. + 2 Gray/d (4 meV linear accelerator). Cumulative dose, 20 Gray.	100 mg/d oral prednisone reduced weekly over 22 wk. Cumulative dose, 6 g + 2 Gray/d (4 meV linear accelerator). Cumulative dose, 20 Gray.	36 (88%)	23 (56%) (14 minor, 14 moderate and 2 major adverse events (transient hepatitis, depression))
Ng, 2005	8	0.5 g iv methylprednisolone for 3 consecutive days. Cumulative dose, 4.243 g. + 2 Gray/d orbital irradiation over 2 wk. Cumulative dose, 20 Gray.	0.5 g iv methylprednisolone for 3 consecutive days, followed by tapering dose of oral prednisolone	7 (87.5%)	Exact number of patients with side effects not mentioned (only moderate adverse events)
<i>(Continued)</i>					
Total	234			187 of 234 (79.9%) ^P	Total no. of patients with side effects: 43 of 101 documented cases (43%) Total no. of documented side effects: 68 minor, 49 moderate, 2 major

Algoritam iv.aplikacije GC u aktivnom i ozbiljnom obliku GO [112] prikazan je na grafikonu 2.

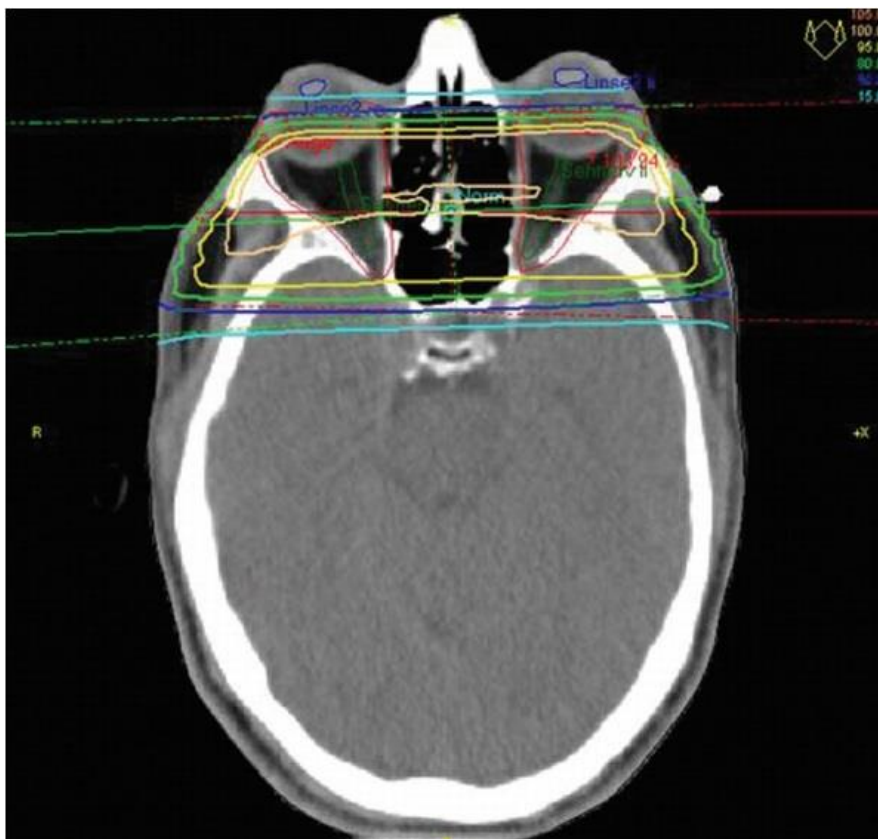
Active and Moderate to Severe Graves' Orbitopathy



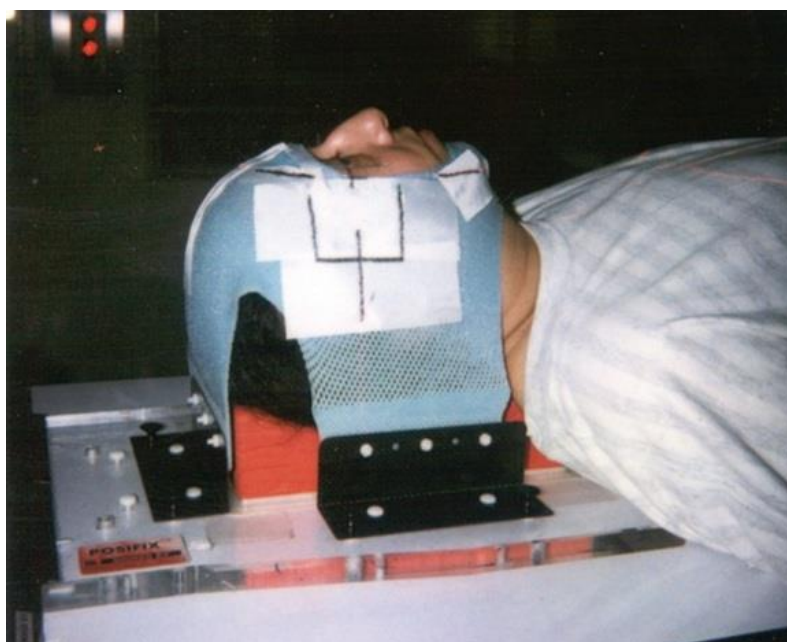
Grafikon 2. Algoritam iv.GC u aktivnom i ozbiljnom obliku GO [112]

1.6.2. RADIOTERAPIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Radioterapija se u lečenju GO koristi više od 100 godina [114]. Obrazloženje za njeno korišćenje je u anti-inflamatornim efektima i radiosenzitivnosti aktiviranih orbitalnih T-ćelija i fibroblasta. Niske doze orbitalne radioterapije imaju stopu pozitivnog odgovora od oko 65%, primarno na manifestacije u mekim tkivima, u frakcionisanom zračenju od 10 frakcija po 2 Gy (greja) na celu orbitu [115]. Target volumen za radioterapiju GO obuhvata zadnje 2/3 bulbusa oba oka (5-6 mm iza temena krivine očnog sočiva) i obuhvata sve ekstraokularne mišiće pokretače bulbusa [116]. Unilateralno radioterapija je nije uobičajena. Da bi se postigla optimalna zaštita sočiva, koristi se tzv split beam tehnika ili tehnika zadnje ugaono-bočno oponentno suprotstavljenih portala. Veličina standarnog zračnog polja se kreće od 2.5 x 2.5 cm² do 6.0 x 8.0 cm² (slika 32, 33 i 34.).



Slika 32. 3D-CT plan lečenja GO [116]



Slika 33. Imobilizacija pacijenta sa poljima tretmana označenim na mrežici [116]

Pozitivan odgovor na radioterapiju se očekuje u proseku posle 4-6 nedelja, a maksimalno pozitivan odgovor posle 4 meseca [117, 118]. Ovaj vid terapije GO se bolje toleriše nego kortikosteroidna terapija sa manjim sporednim nus-efektima, kao što su gubitak kose slepoočno (oko 14%) i prolazno povećanje volumena okolnog mekog tkiva (takode oko 14%) [119]. Radijaciona retinopatija je ekstremno retka [120]. Teorijski, pojava kancera indukovana radioterapijom, procenjuje sa na samo 0.39% [121].

Indikacije za radioterapiju GO su sledeće:

- a. Rapidoprogresivna teška GO
- b. Izražene i klinički problematične promene mekih tkiva
- c. Kada je kortikosteroidna terapija neefikasna ili kontraindikovana.

Radioterapija je kontraindikovana kod osoba sa diabetes mellitus-om ili vaskularnom bolešću, jer može ubrzati tok vaskularne retinopatije [118].

Rezultati nekih studija dovode u sumnju efikasnost radioterapije u lečenju GO, navodeći da nije došlo do značajnog napretka ili je evidentiran samo minimalno poboljšanje miopatiije [115, 122]. Gorman i autori [123], su mišljenja da treba preispitati kriterijume za uključivanje pacijenata u program radioterapijskog tretmana, s tim da, po njim, prednost treba da imaju pacijenti u stabilnoj fazi bolesti, a ne oni sa teškim oblicima GO [124, 125, 126].

Bredley i autori [127, 128, 129, 130] su prikazali objedinjene rezultate uloge radioterapije u lečenju GO identifikujući 5 opservacionih i 9 randomizirano kontrolisanih studija (RCTs), koji su heterogeni i obuhvataju promene u jednom ili više kliničkih parametara (palpebralna apertura, stepen proptoze, zadebljanje ekstraokularnih mišića pokretača bulbusa), promene u MDCT parametrima (dijametri, volumeni) i NOSPECS klase ili stadijuma.

Ipak, mnogi lekari u svetu koriste ovaj vid terapije za naročito teške oblike GO, s tim da je u najčešćoj upotrebi kombinacija kortikosteroidne i radioterapije, koja je efikasnija od monoterapije [115, 131].

Istraživanje primene radioterapije u lečenju GO, organizovano u periodu 1995-1998, od strane nemačke kooperativne grupe za radioterapiju benignih oboljenja (the German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases, GCG-BD) i nemačkog udruženja za radijacionu onkologiju (the German Society of Radiation Oncology, DEGRO) [132], u kome je učestvovalo 135 od 152 radioterapijskih centara,

pokazalo je da je simultana steroidna terapija rutinski administrirana u 14% centara, sa inicijalnom dozom steroida u rasponu od 20-100 mg, dok je u 75% centara odluka o steroidnoj terapiji zavisila od prethodnog radioterapijskog tretmana ili se preklapala sa početkom radioterapije.



Slika 34. Pacijent sa GO pre i posle radioterapije [116]

U našoj zemlji se u praksi radioterapija u lečenju GO praktično više ne koristi, pre svega zbog dominantne savremene medikamentozne kortiko i nekortikosteroidne terapije, kao i zbog suverenog hirurškog lečenja, dekompresijom.

Imajući u vidu delikatnost ove metode, ovde ćemo u sledećoj tabeli (tabela 5) [133] prikazati odgovor normalnih orbitalnih struktura na zračenje (prema Moss-u i Cox-u).

Tabela 5. Odgovor normalnih orbitalnih struktura na zračenje [133]

Structure	Safe dose range	Toxic dose
Eyelashes		> 20 Gy in 2 weeks
Eyelid	40-50 Gy in 4-5 weeks	
Lacrimal gland	30-40 Gy	
Cornea	30-50 Gy	> 60 Gy
Lens	< 2 Gy single dose or < 4 Gy over 3-12 weeks or < 5.5 Gy over 12 weeks	
Retina	< 40-50 Gy over time	> 20 Gy single dose
Optic nerve	< 50-60 Gy	

1.6.3. HIRURŠKA (DEKOMPRESIONA) TERAPIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Pored konzervativne, medikamentne terapije glikokortikoidima, i radioterapije u lečenju GO, sve više se u svetu koristi i hirurška (dekompresiona) hirurgija. Ovde nije kako mnogi to ističu reč o „kozmetičkoj dekompresiji“, već o vidu ozbiljne rekonstruktivne hirurgije koja se bavi abnormalnostima koji dovode do bolesti [134].

Svaki, pa i ovaj vid terapije GO, zahteva preciznu procenu aktivnosti i težine bolesti, kao i vremensku progresiju. Aktivna umerena ili teška kongestivna orbitopatija zahteva neposrednu intervenciju, dok aktivni blagi oblici GO mogu zahtevati samo mere podrške, a period posmatranja će otkriti da li bolest ide u smeru poboljšanja ili pogoršanja [135, 136, 137].

Distiroidna optička neuropatija (DON) sa pretećim gubitkom vida javlja se u oko 5% pacijenata sa Grejvsovom bolešću. Klinički pokazatelji DON mogu biti gubitak oštine vida ili nedostatak raspoznavanja boja, kao i defekti u vidnom polju. Bez lečenja, nepovratan vizuelni gubitak se javlja u oko 30% slučajeva [138]. Stariji uzrast, muški pol i pušenje cigareta su najbitniji faktori povezani sa povećanim rizikom za pojavu DON [139]. Najšire prihvaćen patofiziološki mehanizam je kompresija optičkog nerva u regiji apeksa od strane EOM, kao i smanjeno snabdevanje krvlju. Sam stepen proptoze loše korelira sa rizikom od pojave DON.

Wakelkamp i saradnici [140], su u svom randomiziranom kliničkom istraživanju pokazali da u slučaju prisustva DON promptna dekompresiona hirurgija ne dovodi do boljih rezultata u poređenju sa terapijom GC. Zato se kao tretman prve linije ipak savetuju visoke pulsne doze iv.GC. Međutim, ako ne dođe do poboljšanja vizuelnih funkcija, ide se na operativni tretman. Da bi se izbegao uporni do potpuni gubitak vida, mora se sprečiti atrofija optičkog nerva, hirurškim pristupom apeksu orbite (apikalni orbitalni sindrom), resekcijom na medijalnom zidu, duboko prema apeksu. Postoje i retki slučajevi kada se DON javlja u odsustvu apikalne kompresije, već je uzrok npr.povećani orbitalni pritisak (orbitalni kompartment sindrom). Ovde treba razmotriti lateralnu orbitalnu tehniku [141].

Zato je od neizmernog značaja rana upotreba savremenih vizualizacionih metoda, u ovom konkretnom slučaju upotreba magnetne rezonance (MR) koja ima veću

senzitivnost od multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) upravo za evaluaciju apikalne regije orbite. Opet, MDCT ima značajno veću senzitivnost u vizualizaciji koštanih orbitalnih strukture od MR-a. Svakako da, zato, obe ove metode zajedno, jedino precizno mogu dati odgovore na sve diferencijalno dijagnostičke dileme kliničara [142].

U odstustvu DON, elektivna rekonstruktivna hirurgija u smanjenju egzoftalmusa ili ublažavanju difuznog retrobulbarnog pritiska, se primenjuje ako simptomi i znaci bolesti perzistiraju najmanje 3-6 meseci. Prerana orbitalna dekompresija može da ugrozi hirurški povoljan ishod i da poveća rizik od jatrogeno nastalih poremećaja motiliteta [143]. Takođe, u slučaju potrebe za orbitalnom dekompresionom hirurgijom, nju treba praktikovati pre EOM orbitalnih operacija, jer to može uticati na ravnotežu i motilitet EOM [144].

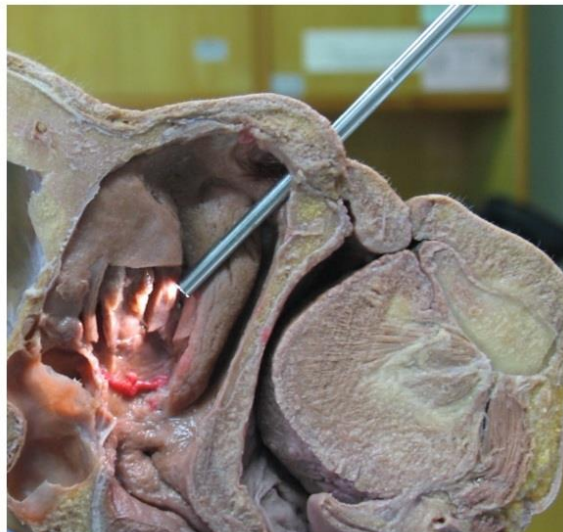
Intaktni orbitalni septum može da izdrži eksperimentalno pritisak između 50 i 120 mmHg [145]. Očni pritisak se kod zdravih osoba kreće između 3-6 mmHg, a kod obolelih od GO se kreće u rasponu od 7-15 mmHg [146]. Kod pacijenata sa DON, očni pritiska može da se kreće u rasponu od 12.4 ± 4.9 mmHg.

Orbitalna dekompresiona hirurgija GO počela je davne 1890.godine, kada je Julius Dollinger (1849-1937), u Budimpešti, operisao 2 pacijenta sa GO koristeći Kroenleinovu tehniku (Professor Rudolf Ulrich Kröenlein (1847-1910) je bio slavni švajcarski hirurg koji je 1889.godine obavio prvu osteoplastičnu orbitotomiju lateralnim pristupom, operišući dermoidnu cistu orbite). To je bio prvi uspešan pokušaj dekompresije orbite, dozvoljavajući prolaps orbitalnog sadržaja u infratemporalnu fossu [147, 148, 149]. Zbog postoperativnih ožiljaka putem Kroenleinovom incizijom, ova vrsta operativne tehnike nije bila široko prihvaćena. Godine 1929.Oskar Hirsch (1877-1965) (Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beču, gde je od 1902.godine radio kao otorinolaringolog u Rufolfs-Bolnici (the Rudolfs-Spital) i u Opštoj Bolnici u Beču (the Vienna's General Hospital). Godine 1927.dobio je zvanje vanrednog profesora. Uže područje interesovanja su mu bili tumori hipofize i njihova operacija transnazalnim putem. Zbog svoje rasne pripadnosti (jevrejsko poreklo) bio je od strane nacional-socijalističkog režima progonjen i godine 1938.uspeo je da prebегne u Boston (Massachusetts, USA)) je prikazao slučaj pacijenta sa GO, starog 24 godine, sa unilateralnim egzoftalmusom na desnom oku. Operacija je za rezultat imala smanjenje

stepena egzoftalmusa za 3 mm (sa 27 na 24 mm) [150]. Transfrontalni pristup preko krova orbite zagovarao je i prvi primenio 1931.godine Howard Christian Naffziger (Professor Emeritus, the University of California School of Medicine, the Department of Neurological Surgery) [151].

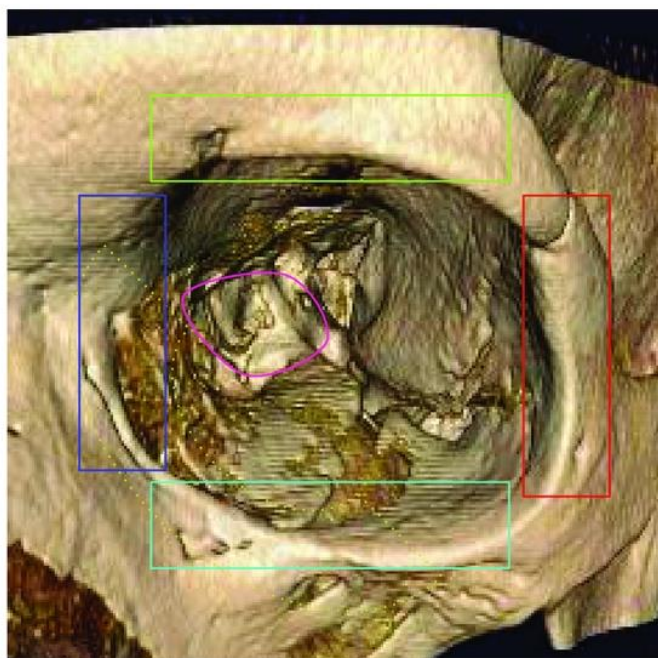
Sewallov medijalni pristup (uveden 1936.godine) podrazumevao je uklanjanje medijalnog zida orbite uključujući lateralnu ethmoidektomiju [152], čime je omogućeno da se orbitalni sadržaj proširi medijalno prema kavitetu nosa. Kombinovani pristup opisali su Walsh i Ogura 1957.godine [153], koji je podrazumevao transnazalni Caldwell-Luc pristup dekompresiji preko medijalnog i inferiornih orbitalnih zidova, uz izbegavanje lateralnih zidova. Ovaj je pristup bio široko prihvaćen i koristio se do ranih 1980-ih. Međutim, velika učestalost postoperativnih diplopija i infraorbitalne hipoestezije, pa čak i bol su bile značajne komplikacije [154]. Transnazalni endoskopski pristup je prvi uveo Kennedy (Professor Dawid W. Kennedy, the University of Pennsylvania, the Department of Otorhinolaryngology) sa saradnicima [155] 1990.godine i Michel (Professor Olaf Michel, the University of Köln, Germany) sa saradnicima [156] 2001.godine. Endoskopska dekompresiona hirurgija pruža odličnu vizualizaciju bez spoljnih rezova i olakšava maksimalnu dekompresiju bez povećanog rizika od krvarenja, oštećenja vida ili infekcija.

Na slici 35. [157] prikazan je patoanatomski model bitan za transnazalnu endoskopsku dekompresionu hirurgiju.



Slika 35. Patoanatomski supstrat kod transnazalne endoskopije [158]

Pregled različitih operativnih tehnika, tj.pristupa prikazan je na slici 36.[134].



- Lateral wall decompression (Dollinger 1911)
- Transfrontal roof decompression (Naffziger 1931)
- Medial wall decompression (Sewall 1936)
- Orbital floor decompression (Hirsch 1950)
- Transantral Caldwell-Luc decompression (Walsh and Ogura 1957)
- Endonasal apical (Kennedy et al. 1990, Michel et al. 2001)

Slika 36. Različiti operativni dekompresioni pristupi [134]

Pored koštane orbitalne dekompresije (bony orbital decompression, BOD), postoji i paralelno egzistira i orbitalna dekompresija uklanjanjem masti (fat removal orbital decompression, FROD). FROD može biti izvedena samostalno ili u kombinaciji sa BOD. FROD kod GO prvi je opisao Neven Olivari, 1988.godine [158]. On je izvestio „znatno nižu stopu komplikacija i višu stopu uspeha lečenja“ u poređenju sa BOD posle uklanjanja oko 6 mL masti [159]. Ovde treba napomenuti činjenicu da je prosečna zapremina masnog tkiva oko 8 mL u normalnoj orbiti, dok kod pacijenata sa GO može biti 10 mL i veća. Svakako da je ova metoda indikovana u slučajevima gde precizna MDCT i MR dijagnostika konstatuju povećanje volumena orbitalne masti.

Olivari [158] u svom radu opisuje da je za smanjenje stepena proptoze od oko 6 mm potrebno uklanjanje orbitalne masti u količini od 6.2 mL. Kao jedinu ozbiljnu komplikaciju, autor navodi pojavu strabizma kod oko 4% operisanih. Adenis i autori [160, 161], (Professeur Jean-Paul Adenis, Université d'ophtalmologie, Chef de Clinique des Hôpitaux de Limoges) su prikazali rezultate svog istraživanja u kome su, primenjujući FROD, odstranjivanjem orbitalne masti u volumenu od 7.3 ± 1.9 mL (raspon 3.25-12 mL) postigli smanjenje proptoze u proseku za 4.7 ± 2.4 mm (opseg 1-11 mm). Prijavili su samo manje neželjene efekte koji su se odnosili na pokretljivost očiju. Tek su u kasnijem praćenju, utvrdili i izvestili od komplikacijama u vidu diplopija kod oko 32% operisanih.

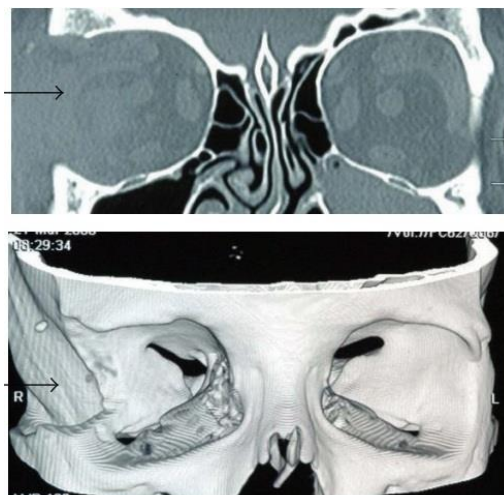
Na slici 37. Prikazan je slučaj 38-godišnje ženske osobe [134] sa značajnim egzoftalmusom, retrakcijom kapaka, senzacijom retrobularnog pritiska i bez poremećaja vida : (a) preoperativno, (b) postoperativno, nakon lateralne dekompresije (egzoftalmus desno smanjen za 5.0 mm, a levo za 4.0 mm), (c) MDCT sken nakon lateralne dekompresije na desnom oku (nedostaje lateralni zid orbite) (koronarni MDCT sken i VR prikaz).



(a)



(b)



(c)

Slika 37. Slučaj iz prakse [134] (a) preoperativno (b) postoperativno (c) MDCT koronarni sken i volume rendering (VR) format

Moguće postoperativne komplikacije dekompresione hirurgije oka kod obolelih od GO su :

- 1) Pojava diplopija i poremećaj pokretljivosti očiju.

Diplopije [162, 163] (slika 38) su relativno česte posle dekompresije preko medijalnog zida orbite, gde je prijavljena incidenca pojavljivanja između 15 i 74%. U većini slučajeva smatra se da je pojava diplopija rezultat promene u vektorima privlačenja EOM. Kod pacijenata sa DON, sa apikalnim sindromom, polako se istiskuje potpuna resekcija medijalnog zida.

- 2) Postoperativni gubitak vida.

Ovo je komplikacija koja najviše „plaši“ hirurge, i koja se može javiti kako intraoperativno, vaskularne geneze ili kao posledica pritiska na bulbus ili optički nerv, tako i postoperativno, u kontekstu orbitalnog krvarenja ili vazospastične ishemije. Rose i autori [164] su prijavili slepilo sa stopom od 0.56% nakon operacije orbite, nakon istraživanja u Bolnici Moorfields, u periodu od 1990 do 2005 (rezultati publikovani 2007.godine). Ova studija je obuhvatila 1350 orbitalnih dekompresionih procedura kod obolelih od GO, i kod svih evidentiranih sa gubitkom vida, gubitak vida je nastao postoperativno. Savet je eminentnih oftalmo-hirurga koji se bave dekompresionom hirurgijom da se

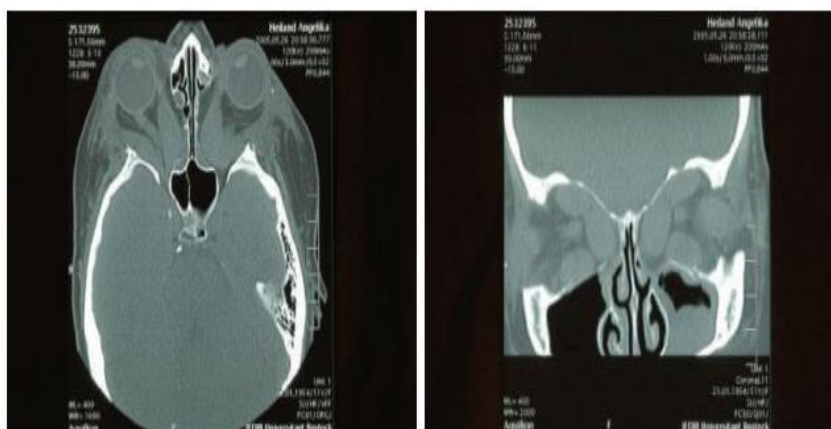
posebna pažnja upravo zbog ove najteže komplikacije, obrati do nedelju dana od operativnog tretmana.



(a)



(b)



(c)

Slika 38. Slučaj iz prakse [134] (a) preoperativno (b) postoperativno (c) MDCT aksijalni i koronarni sken (51-godišnja pacijentkinja, preoperativno – teška DON sa izraženo smanjenom oštrinom vida, bez diplopija; učinjena kombinovana medijalna i lateralna dekompresija, poboljšana oštrina vida na oba oka, ekscesivna konvergentna ezotropija, diplopije pri pogledu u svim pravcima; MDCT skenovi prikazuju pomak pravih mišića ka novostvorenom prostoru u paranasalnim šupljinama i temporalnoj fossi)

1.6.4. OSTALI TERAPIJSKI MODALITETI GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Od ostalih terapijskih modaliteta koji se primenjuju u terapiji GO, treba pomenuti sledeće kako konzervativne, tako i hirurške tretmane:

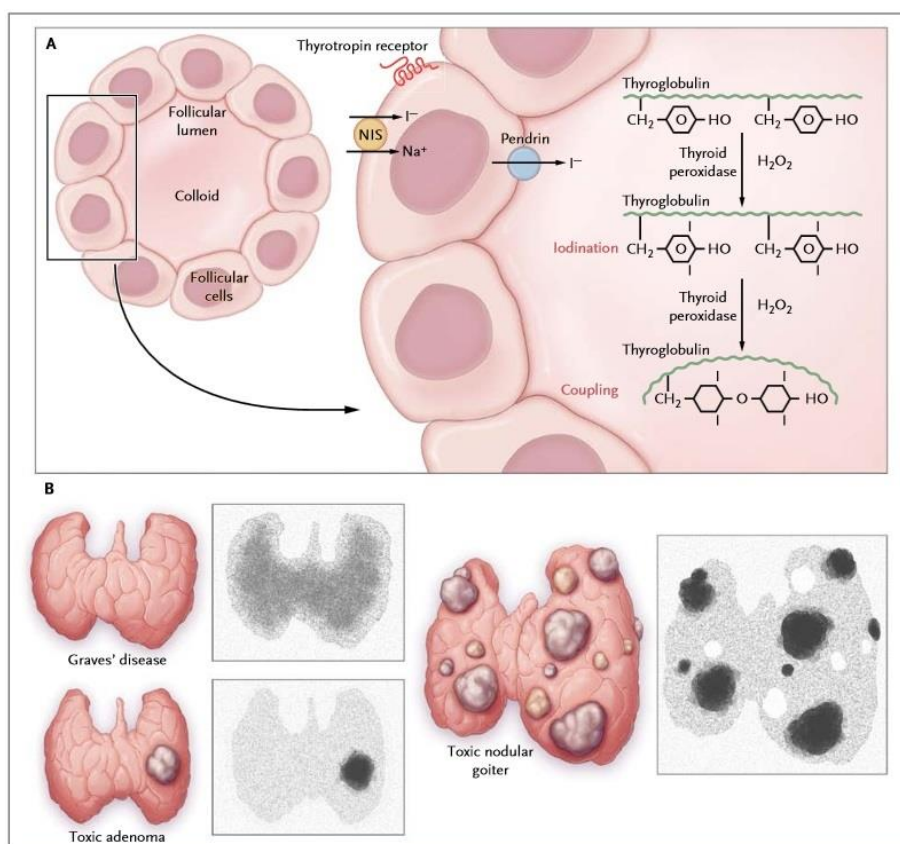
1) Terapija Rituximab-om (RTX)

Pokazano je da **RTX** kod pacijenata sa aktivnom GO utiče na inflamatornu aktivnost i težinu GO [165].

2) Terapija radioaktivnim jodom

Način preuzimanja (uptake) radioaktivnog joda u tireoidei prikazan je na slici 39. [166]. (NIS - natrijum jodni symporter).

Panel A prikazuje obradu radioaktivnog joda u folikulima tireoidee, a panel B obrasce preuzimanja kod Grejvsove bolesti (difuzni uptake), kod toksičnog adenoma (fokalni uptake) i kod toksične nodularne strume (fokalni ili nejednaki uptake).



Slika 39. Način preuzimanja radioaktivnog joda u tireoidei [166]

3) Totalna ili subtotalna tireoidektomija

Tireoidektomija kod pacijenata sa Grejvsovom bolešću može se primenjivati sa niskim stopama komplikacija, i u slučaju da je totalna, skoro da ne postoji opasnost od recidiva [167]. Prema savetima Američkog Tireoidnog Udruženja (the American Thyroid Association) [168], pre tireoidektomije mora se administrirati kalijum-jodid (KI) i postići eutireoidni status kod pacijenta.

4) Terapija selenom

Selen ili selenijum (Se) je element u tragu i neophodan je za pravilan rad enzimskih sistema, pre svega glutation-peroksidaze, koja katališe reakcije „neutralisanja“ reaktivnih kiseoničnih vrsta, kao što su peroksidi. Selen štiti eritrocite i stabilizuje ćelijske membrane, ali i učestvuje u tireoidnoj autoimunosti [169]. Administracija selena značajno poboljšava kvalitet života, redukciju okularnih manifestacija i usporava napredovanje bolesti kod pacijenata sa GO [170].

2. DIJAGNOSTIKA GREJVSOVE ORBITOPATIJE

2.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Imunopatogeneza Grejvsove orbitopatije (GO) i danas je intrigantna [171].

Na međunarodnom simpozijumu o GO, godine 1991., učesnici su bili anketirani da li je TSH receptor (TSHR) primarni autoantigen odgovoran za GO. Samo njih 4 od 150 je odgovorilo potvrdno. Do promene mišljenja je došlo tek 2009.godine na međunarodnom simpozijumu u Amsterdamu – sad je većina od 200 učesnika favorizovala uzročnu vezu između autoimunosti protiv TSHR i GO, ali istovremeno ne isključujući ulogu IGF-I receptora (IGF-1R) kao drugi involviran autoantigen. Otkriće funkcionalnih TSHR na orbitalnim fibroblastima (OF) je promenilo mišljenje stručnjaka. Upravo su OF prepoznati kao target ćelija autoimunog napada u GO. Nekoliko studija to potvrđuje. Prvo, retrobulbarne CD8+ T ćelije kod GO pacijenata prepoznaju autologne OF (ali ne i ćelije EOM) u glavnom histokompatibilnom

kompleksu (MHC) klase I [172]. Drugo, retrobulbarne T ćelije kod GO pacijenata se razmnožavaju u odgovoru na autologne proteine iz OF (ali ne iz orbitalnih mioblasta) [173]. Treće, OFse razmnožavaju u odgovoru na autologne T ćelije zavisne od MHC klase II i CD40-Cd40L signala [174]. I četvrto, humani leukocitni antigeni (HLA)-DR svoju ekspresiju ima preko intersticijalnih ćelija uključujući OF, ali ne i ćelije mišićnih vlakana [175]. Zaključno, autoimuna reakcija kod GO je usmerena primarno na OF, a ne protiv ćelija EOM [176]. Ovo stručno mišljenje je u skladu sa histopatologijom GO, kod koje postoji povećana količina fibroblasta i vezivnog tkiva u endomisijalnom prostoru i vezujućem-apidopznom tkivu, dok nije evidentirano povećanje mišićnih vlakana niti ultrastrukturalna oštećenja mišićnih ćelija osim u veoma uznapredovalim oblicima GO. Autoimunitet protiv EOM antigena [177] je verovatno sekundarni odgovor na destrukciju tkiva i oslobađanje inflamatornih proteina. Karakteristični otok EOM i orbitalne masti se javlja usled inflamatornog edema i akumulacije glycosaminoglycana (GAG), hidrofilnih jedinjenja koja osmotski privlače i vezuju veliku količinu vode. Nivo orbitalnih GAG kod GO (pretežno chondroitin sulfat i hyaluron) oko 70% je veći nego kod populacije zdravih [178]. OF su, na taj način, i važne efektorne ćelije u GO, sposobne za sekreciju hijalurona preko hijaluron-sintetaza nakon odgovarajuće stimulacije proinflamatornih citokina kao što su IL-1 β [179, 180].

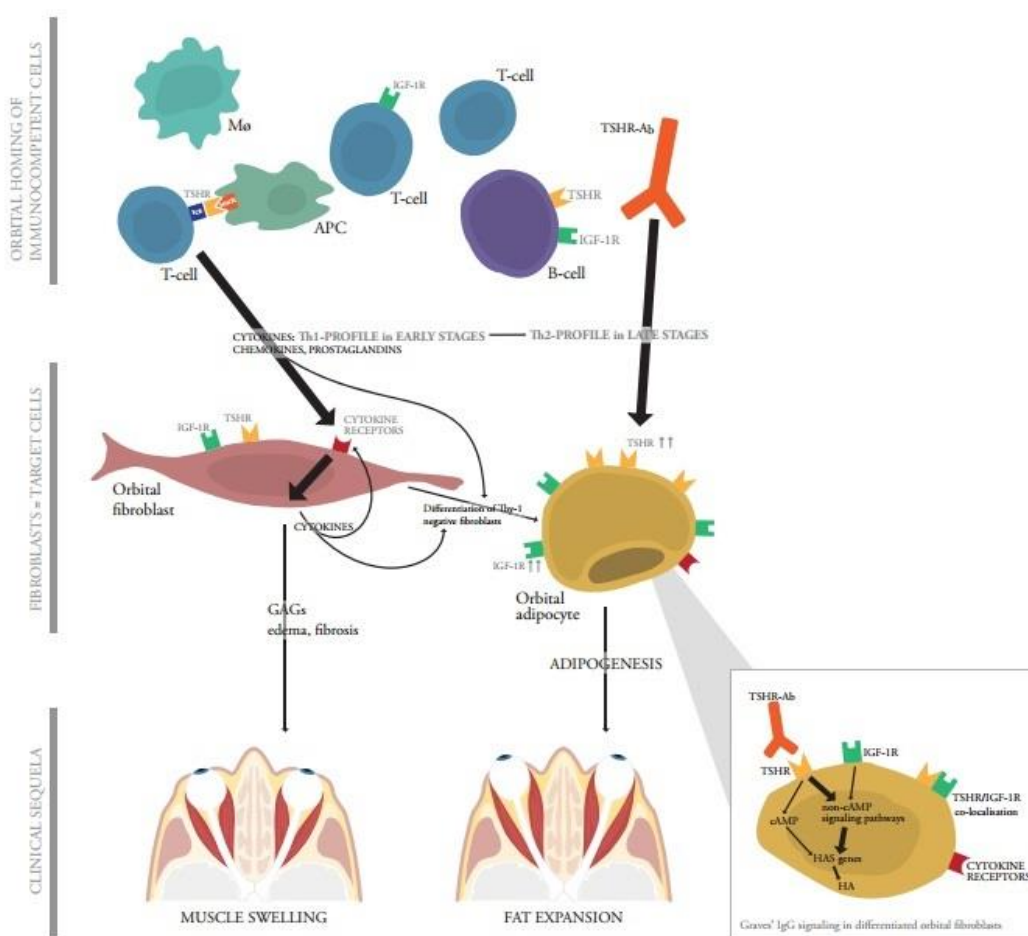
Nekoliko relevantnih studija su svojim rezultatima indirektno afirmisale hipotezu da je autoimuna reakcija protiv TSHR glavni uzrok GO:

- 1) Prevalenca nelečenih GO pacijenata sa Grejvs hipertireoidizmom (GD) raste sa višim nivoom TSH povezanim inhibitornim imunoglobulinima (TBII) na dozno- zavistan način, sa 14% TBII 2-10 U/L na 38% TBII 40 U/L [181].
- 2) TSHR antitela (TSHR-Ab) se mogu detektovati kod ogromne većine, ako ne i svih eutireoidnih GO pacijenata [182]
- 3) TSHR-Ab su direktno povezani sa težinom i aktivnošću bolesti [183, 184, 185]
- 4) TSHR –Ab ima prognostičku vrednost za tok GO (viši nivoi koreliraju sa lošijim ishodom) [186]
- 5) Nivo TSHR-Ab raste 70% u prvih 6 meseci nakon terapije GD I-131 (radioaktivnim jodom), obebeđujući prihvatljiv biološki mehanizam za povećanje rizika od razvoja ili pogoršanja GO nakon radiojednog tretmana;

nasuprot tome, zapaža se pad nivoa TSHR-Ab posle primene antireoidne terapije ili tireoidektomije, koji nisu povezani sa povećanim rizikom od GO [187, 188]

- 6) TSHR ekspresija u orbitalnoj masti/vezivnom tkivu veća je u aktivnoj nego u neaktivnoj fazi GO, što je u direktnoj vezi sa IL-1 β [189].

Na slici 40. [171] prikazana je simplifikovan model imunopatogeneze GO.



Slika 40. Simplifikovani model imunopatogeneze GO [171]

Proces adipogeneze povećava volumen orbitalne masti, doprinoseći proptozii. Kliničko iskustvo govori da ponekad kod pacijenata sa GO evidentiramo samo povećanje volumena orbitalne masti, ali ne i volumena EOM. U jednoj studiji [190], kod 95 lečenih pacijenata sa GO, to se desilo kod 5.3% pacijenata. Volumen orbitalne masti je veći kod pacijenata kod kojih GO traje duže od 1 godine u poređenju sa

pacijentima sa trajanjem bolesti kraćim od 1 godine. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da je proces adipogeneze prilično kasni fenomen u patogenezi GO, u skladu sa podatkom da je na početku bolesti ekspresija TSHR na orbitalnim fibroblastima niska.

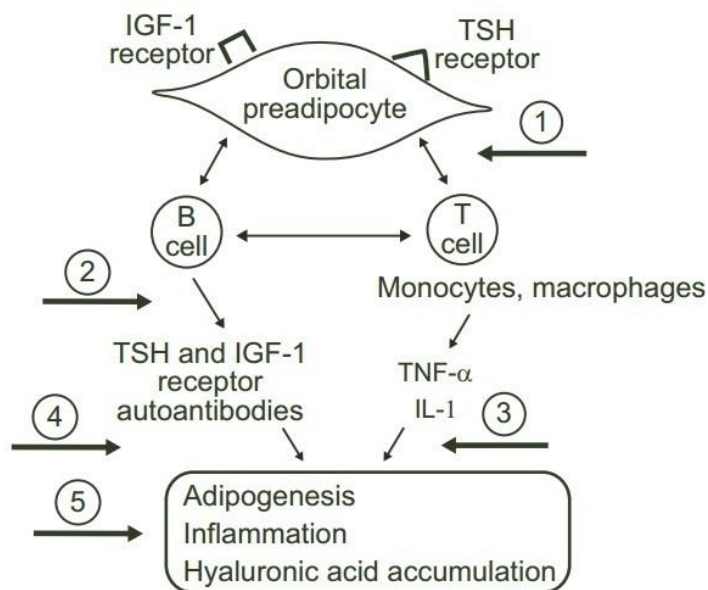
U GO opisana su sledeća antitela prema mnogobrojnim antigenima, kao i imuni kompleksi i asocijacije sa limfocitima u antitelo-zavisnoj citotoksičnosti (makrofagi i ćelije-ubice):

- 1) Antitela na TSH receptore (TRAb), koja mogu biti blokirajuća i aktivirajuća.
- 2) Antitela prema TPO (thyroid-peroxidase enzyme)
- 3) Tireoglobulin antitela (TgAb) **[191-196]**.

Antitela na TSH receptore mogu biti blokirajuća ili aktivirajuća, te u zavisnosti od njihove prevage možemo imati sliku hipo- ili hipertireoidizma.

TPOAb se lokalizuju imunoflorescencijom na apikalnom polu folikulskih ćelija i ona fiksiraju komplement i imaju sposobnost indukcije citotoksičnih promena. Histološke lezije i titar ovih antitela pokazuju dobru korelaciju. Ona se nalaze kod bolesnika sa GD, a u više od 90% kod bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom.

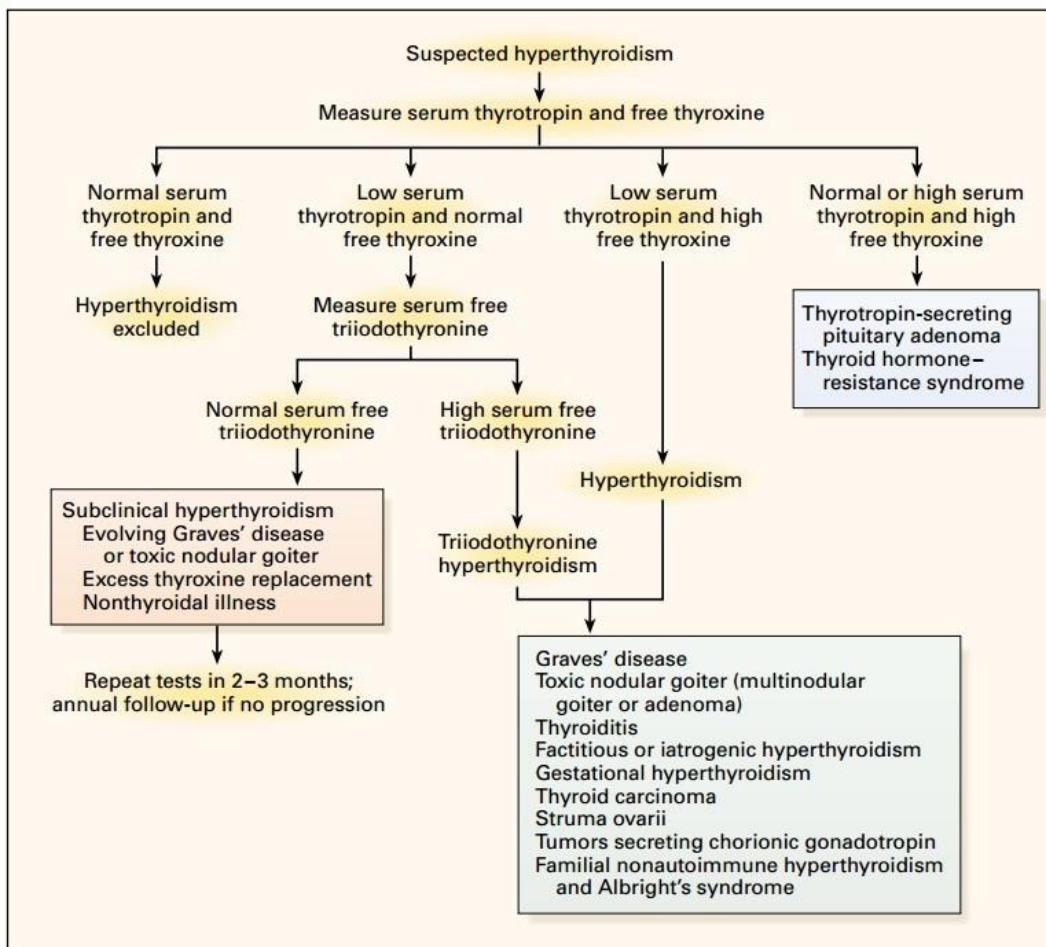
TgAb pripadaju svim klasama imunoglobulina, ali su to, ipak, najčešće IgG imunoglobulini. Ne fiksiraju komplement i pokazuju species specifičnost. Ponekad se mogu naći i u zdravih osoba. Njihov titar je klasično povećan u GD, Hashimoto tireoiditisu, subakutnom tireoiditisu, i kod nekih tumora (manji titar). U Hashimoto tireoiditisu TgAb se nalaze povišena u oko 70% pacijenata, uz umereno povećanje tireoglobulina. U studiji Goh-a i autora **[190]**, kod GO pacijenata sa dominantnim oftalmološkim manifestacijama, utvrđen je značajno niži nivo anti-TPO i anti-Tg antitela. Slične rezultate, uz povećan titar TSHR-Ab i negativan nalaz anti-TPO i anti-Tg antitela, publikovao je i Khoo sa saradnicima **[194]**. Na slici 41.prikazan je koristan shematski prikaz imunopatogenetskog mehanizma koji može biti od koristi za identifikovanje „meta“ adekvatne terapije GO **[197]**.



Proposed targets for agents of potential benefit in the treatment of Graves' ophthalmopathy. 1) blocking T-cell co-stimulation, 2) depleting B cells, 3) inhibiting cytokine action, 4) targeting the insulin-growth factor I (IGF-I) receptor or the thyrotropin (TSH) receptor, and 5) preventing connective tissue remodeling. Adapted with permission from Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):147–153. Copyright © 2008 Elsevier.

Slika 41. Predložene „mete“ za efikasnu terapiju GO [197]

Pored određivanja nivoa antitela, svakako da je važno odrediti i nivoe ukupnih tireoidnih hormona, TT3(trijodtironin, tri-iodothyronine) i TT4 (tiroksin, thyroxine), kao i TSH (tireostimulirajući hormon, thyrotropin). Merenje serumskog tirotopina je koristan skrining test za prisustvo hipertireoze, jer veoma mali porast sekrecije tireoidee smanjuje lučenje tirotopina, s tim što dijagnoza hipertireoze mora biti potvrđena merenjem nivoa slobodnog tiroksina [198]. Pacijenti u najranijoj fazi GD mogu imati samo pojačano lučenje T3. Merenje ukupnih nivoa T3 i T4 u serumu su manje pouzdani. Šema za utvrđivanje dijagnoze Graves hipertireoidizma je prikazana na grafikonu 3. [58].



Grafikon 3. Šema za utvrdjivanje dijagnoze GD, laboratorijski i klinički aspekt [58]

Referentne vrednosti nivoa i hormona [199, 200] su sledeće :

1. Ukupni TT3 1.23-3.08 nmol/L (0.92-2.79 nmol/L)
2. Ukupni TT4 58-154 nmol/L (58.1-140.6 nmol/L)
3. Slobodna frakcija fT3 3.5-9.0 pmol/L (3.5-6.5 pmol/L)
4. Slobodna frakcija fT4 10-25 pmol/L (11.5-22.7 pmol/L)
5. TSH 0.3-4 mIU/L (0.55-4.78 mIU/L)
6. Tireoglobulin (Tg) 1.4-78.0 ng/mL (0-78 ng/mL)
7. TRAb 0-1 IU/L (0-1.75 IU/L)
8. TPOAb 0-50 IU/mL (0-60 IU/mL)
9. TgAb 0-40 IU/mL (0-60 IU/mL).

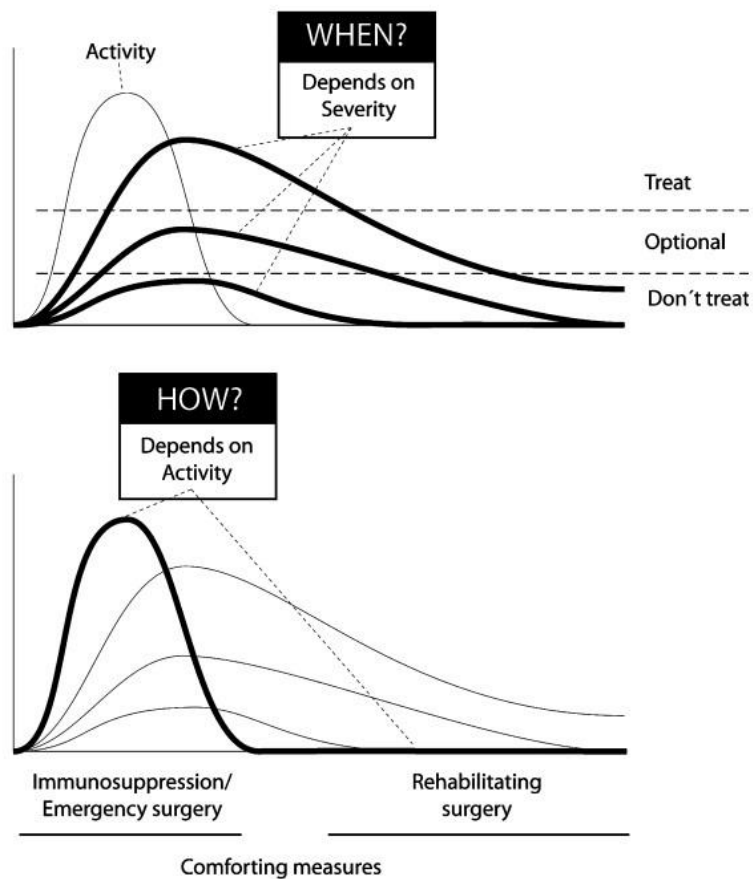
U zagradama su referentne vrednosti centralne biohemijske laboratorije Kliničkog centra Srbije.

2.2. OFTALMOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Oftalmološka evaluacija pacijenata sa sumnjom na GO treba biti usmerena na:

- 1) Procenu potencijalnih rizika za vizualni ili socijalni invaliditet, i
- 2) Pružanje informacija neophodnih za pravilan i pravovremen izbor terapije.

Odluka o tome da li pacijenta sa GO treba podvrgnuti aktivnom tretmanu, u velikoj meri, zavisi od ozbiljnosti, tj.težine bolesti [201] (grafikon 4.). Ozbiljnost određuju i uzroci smanjenja ili gubitka vida (dešavanja na optičkom nervu, zahvatanje rožnjače, disfunkcija EOM i egzoftalmos).



Grafikon 4. Šematski prikaz vremena i izbora terapije kod GO [201]

Kompletno oftalmološko ispitivanje podrazumeva sledeće:

1. Ispitivanje funkcije kapaka
 2. Ispitivanje suznog aparata
 3. Ispitivanje konjunktive
 4. Ispitivanje oštine vida
 5. Ispitivanje očnog dna
 6. Ispitivanje motiliteta bulbusa
 7. Ispitivanje očuvanosti raspoznavanja boja
 8. Određivanje visine intraokularnog pritiska
 9. Ispitivanje sposobnosti refrakcije i akomodacije
 10. Određivanje vidnog polja
 11. Ispitivanje egzoftalmusa.
-
1. Ispitivanje kapaka podrazumeva inspekciju i palpaciju kapaka, pregled ivice kapaka, položaja kapaka, kao i ispitivanje aktivne i pasivne pokretljivosti kapaka.
 2. Ispitivanje suznog aparata podrazumeva inspekciju palpebralnog dela suzne, tj.lakrimalne žlezde, njegove veličine i položaja, koji je kod GO pomeren put unapred, kao i ispitivanje prolaznosti suznih kanalića propiranjem.
 3. Ispitivanje konjunktive podrazumeva inspekciju svih njenih delova metodom elektroponiranja (izvrtanja) kapka i dvostrukog elektroponiranja.
 4. Određivanje oštine vida (visus-a) se vrši pomoću optotipa. Oštrina vida, tj.sposobnost oka da vidi odvojeno 2 tačke pod određenim minimalnim uglom, je osnovni parametar određivanja vidne sposobnosti oka i kod eventualnog postojanja refrakcione mane ispituje se uz punu korekciju i to odvojeno za daljinu i za blizinu. Normalna vidna oštrina označava se s 1,0 ili 100%.
 5. Ispitivanje očnog dna se vrši metodom direktne oftalmoskopije u uspravnoj slici pomoću električnog oftalmoskopa.
 6. Ispitivanje očnih pokreta (motiliteta) za svako oko zasebno se uočavaju eventualni nedostaci u funkcionisanju jednog ili više bulbomotora (EOM), kao i ispitivanje očuvanosti sinergije (sinergisti su pri pogledu udesno – desni m.rectus lateralis i levi m.rectus medialis, pri pogledu ulevo – levi m.rectus

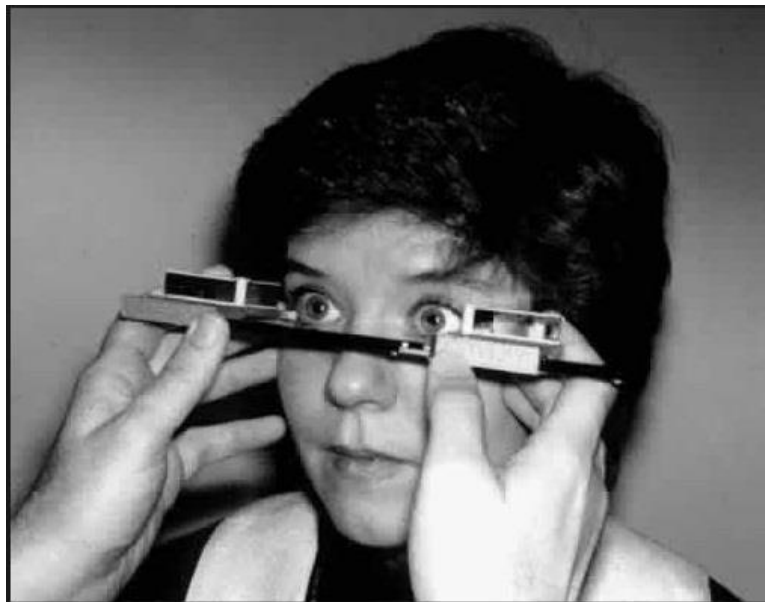
lateralis i desni m.rectus medialis, pri pogledu gore i levo – desni m.obliquus inferior i levi m.rectus superior, pri pogledu gore i desno – levi m.obliquus inferior i desni m.rectus superior, pri pogledu dole i levo – desni m.obliquus superior i levi m.rectus inferior i pri pogledu dole i desno – levi m.obliquus superior i desni m.rectus inferior).

7. Ispitivanje očuvanosti raspoznavanja boja, tj.očuvanosti kolornog vida vrši se pomoću denominacije, komparacije, diskriminacije i egalizacije.
8. Ispitivanje intraokularnog pritiska se vrši pomoću tonometra, s tim da se referentne vrednosti intraokularnog pritsika kreću u rasponu od 1.5 do 3.0 kPa (kilopaskala).
9. Ispitivanje refrakcije podrazumeva utvrđivanje refrakcionih mana : hipermetropije, miopije i astigmatizma oftalmoskopijom, a ispitivanje akomodacije podrazumeva određivanje obima i širine akomodacije.
10. Ispitivanje vidnog polja vrši se pomoći perimetra i daje informacije da li postoje defekti u vidnom polju, tzv.skotomi.
11. Ispitivanje egzoftalmusa određuje se pomoću Hertel egzoftalmometra (slika 42). Ernst Hertel (Ernst Härtel, 1870-1943; bio je nemački oftalmolog koji je doktorirao 1895 u Jeni, a od 1920. do odlaska u penziju 1935.godine je radio na Univerzitetu u Lajpcigu (die Universität Leipzig, Deutschland). Novembra 1933.godine, bio je jedan od potpisnika peticije podrške Hitleru i nazi partiji profesora na nemačkim univerzitetima i koledžima. Po njemu je metod za određivanje egzoftalmusa dobio ime (die Exophthalmometrie nach Härtel)).



Slika 42. Hertel egzoftalmometar

Kraci ovog aparata naslone se na lateralnu ivicu koštanog zida orbite. Ispitivač čita na jednom sistemu dobijenom pomoću dva ukrštena ogledalca koliko vrh rožnjače prominira u odnosu na koštanu ivicu lateralnog zida orbite (slika 43.). Vrednosti dobijene na egzoftalmometru se izražavaju u milimetrima (mm).



Slika 43. Merenje stepena proptoze Hertel egzoftalmometrom

Ograničenja Hertel egzoftalmometrije su u svom istraživanju prikazali Vardizer i saradnici [202], procenjujući tačnost 8 egzoftalmometra. Sam dizajn egzoftalmometra utiče na njegovu tačnost. Nekoliko grešaka su opisali pri korišćenju Hertel egzoftalmometra. Neke od njih nastaju od samog instrumenta, a druge iz njegove upotrebe u praksi. Greške mogu biti rezultat promene položaja glave pacijenta prilikom pregleda, položaja pogleda, većeg ili manjeg pritiska samog aparata na orbitalni obod, ili zbog prisustva otoka na lateralnom kantsu. Van den Bosch [203] je izneo u svom radu zaključak da nepomeranje glave samog ispitivača tokom merenja može stvoriti grešku prilikom očitavanja ekstremno visokih ili niskih vrednosti Hertel egzoftalmometrima. Egzoftalmometrija, kao metoda kvantitativne procene položaja bublusa u orbiti, je, svakako, korisna u rutinskom ispitivanju svih obolelih od očnih bolesti, a posebno kod obolelih od GO [204].

2.3. MULTIDETEKTORSKA KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (MDCT) ORBITA

Od davne 1971.godine, kada je Sir Godfrey Neobold Hounsfield (slika 44.) (engleski elektroinženjer, koji je zajedno sa Allanom McLeod Cormack-om, godine 1979. dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu [205], zbog velikog dijagnostičkog napretka u upotrebi X-zraka, otkrićem kompjuterizovane tomografije – CT-a, i u čiju čast kvantitativna skala radiodenziteta na CT-u nosi njegovo ime.) [206 - 208] uradio samom sebi CT pregled mozga, do danas, kada je broj detektora drastično povećan, a vreme ekspozicije enormno skraćeno, multidetektorska kompjuterizovana tomografija je našla svoje neprikosnoveno mesto u dijagnostici svih patoloških entiteta celog tela, uključujući i orbite.



**Slika 44. Sir Godfrey Neobold Hounsfield
(1919-2004)**

Interesantna je činjenica da su Hounsfield i Cormac do dobijanja Nobelove nagrade bili malo poznati u naučnim krugovima, i da ni jedan ni drugi nisu imali doktorat iz bilo koje oblasti. To je potvrdio i sam Cormac na svečanosti posle ceremonije dodele Nobelove nagrade, kada je rekao : "It is not much of an exaggeration to say that what Hounsfield and I know about medicine and physiology could be written on a small prescription form." („Nije preterano reći da ono što Hounsfield i ja znamo o medicini može da stane na mali recept“).

Prvi CT pregled koji je novu dijagnostičku metodu uveo u medicinsku praksu obavljen je 01. oktobra 1971. godine, kada je u Atkinson Morley Hospital in Wimbledon (London, United Kingdom) (slika 45.) dijagnostikovana cerebralna cistična lezija [209].



Slika 45. Atkinson Morley Hospital in Wimbledon

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) je neprocenjiv imaging modalitet u evaluaciji GO, koristeći X-zrake i njihovu promenjivu apsorpciju u svim orbitalnim strukturama, što kvalifikuje i kvantifikuje orbitalnu patologiju. Orbitalna mast i voda, na primer, apsorbuju manje X-zraka nego strukture veće gustine (optički nerv i orbitalna kost), što za rezultat ima da se masti i voda prikazuju kao hipodenzne od kosti i nerva. Dobijene razlike u gustinama orbitalnih tkiva dozvoljavaju čak i snimanje bez intravenski administriranog kontrastnog sredstva. Kontrast je po nekim autorima rezervisan za slučajeve patoloških promena na optičkom nervu ili kod gubitka vida [210-212]. Veća rezolutivnost i dijagnostička upotrebljivost savremenih MDCT-a postignuta je upotrebom spiralne tehnike i slojeva tanjih od 1 mm (slika 46.) [213].

Detector/slice CT	Year	Spatial resolution (mm)	Temporal resolution (ms)	Scan time (s)	Longitudinal coverage (cm)
4	2000	1–1.25	165–330	40	0.4
16	2002	0.75	105–210	20	0.8
64	2004	0.5–0.6	82–165	10	3.2–4
First-generation DSCT (2 × 64)	2006	0.6	84	7	3.2
Second-generation DSCT (2 × 128)	2009	0.6	75	<1	7.3
HDCT	2008	0.23	175	5–7	3.5
256	2010	0.6	135	1.5	8.0
320	2008	0.5	175	0.35	16

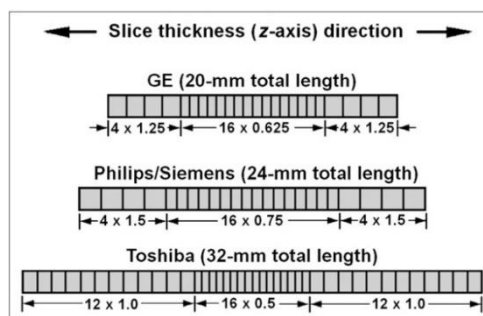
CT: Computed tomography; DSCT: Dual source computed tomography; HDCT: High-definition computed tomography.

Slika 46. Prostorna i vremenska rezolucija, vreme skeniranja i longitudinalna pokrivenost u odnosu na broj detektora MDCT-a [213]

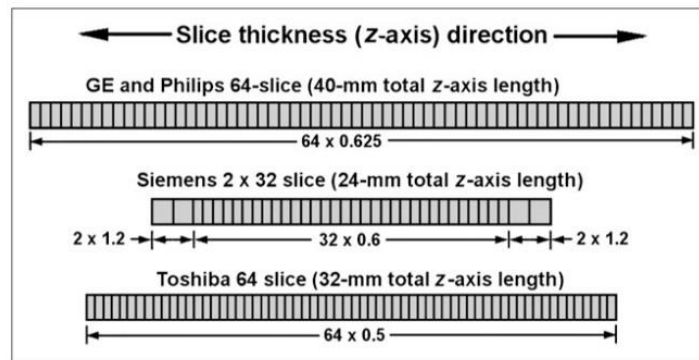
Istorijski gledano, sledeće godine su bitne u napretku MDCT-a:

- a) 1998.godina – u rutinsku kliničku upotrebu uvedeni multidetektorski-multislajсни skeneri,
- b) 2000.godina – u upotrebu uvedena PET-CT metoda (pozitronska emisiona tomografija), zaslugom Ronald Nutt-a i David William Townsend-a,
- c) 2004.godina – predstavljen 256-MDCT prototip skenera,
- d) 2005.godina – u Univerzitetškoj Bolnici u Čikagu instaliran je 64-slajсни Philips-ov skener, koji je napravio kombinaciju neprevaziđenog kvaliteta slike i izuzetne brzine, uveden u upotrebu pre svega za vizualizaciju krvnih sudova srca, mozga i pluća,
- e) 2005.godina – Siemens je uveo SOMATOM Dual source, koji je znatno redukovao absorbovanu dozu koju pacijent primi prilikom pregleda, čak oko 50% manju primljenu dozu u odnosu na single source MDCT,
- f) 2007.godina – uvedena u upotrebu kompjuter-asistirana detekcija CT-om (CAD CT), za vizualizaciju lezija u šupljim organima (bronh, kolon),
- g) 2008.godina – Siemens razvio SOMATOM Definition Flash skener, koji ima najveću brzinu skeniranja kad su MDCT aparati u pitanju – 43cm/s i vremensku rezoluciju od 75ms, što omogućava kompletno skeniranje regije od interesa, npr.toraksa za samo 0.6 sekundi. Pacijenti nisu više dužni da zadrže dah prilikom pregleda. Istovremeno, ovaj tip skenera funkcioniše sa izuzetno sniženim dozama zračenja (pr.skeniranje srca daje dozu zračenja od samo 1 milisiverta (mSv), dok je prosečna efektivna doza potrebna za tu svrhu u rasponu od 8-40 mSv).

Osnovna razlika između single-slice CT-a (SSCT) i multi-slice CT-a (MS(MD)CT) je u dizajnu detektora (slike 47.i 48.) [214-218].



Slika 47. Dizajn konfiguracije 16-slajсных detektora [214]



Slika 48. Dizajn konfiguracije 64-slajsnih detektora [214]

Najvažniji parametri MDCT skeniranja koji su prikazani u tabeli 6. [219-221] su sledeći :

1. Područje od interesa za pregled
2. Pravac skeniranja
3. Radiografski lokalajzer
4. Trajanje skeniranja
5. Gantry - vreme revolucije
6. Brzina stola, beam pitch, beam collimation
7. Rekonstrukcija slajsova
8. Veličina preklapanja
9. Rekonstrukcija algoritama
10. Kilovoltaza cevi
11. Miliamperaža cevi i automatska kontrola ekspozicije
12. Radijaciona doza.

Tabela 6. Najvažniji parametri MDCT skeniranja [219]

CT scanning parameters	Contrast consideration
Scan area of interest	Contrast versus noncontrast
Scan direction	Route
Localizer radiograph	Concentration
Scan duration	Volume
Gantry revolution time	Rate of injection
Table speed, beam pitch, beam collimation	Trigger-fixed, automatic tracking, or test bolus
Reconstructed section thickness	
Extent of overlap	
Reconstruction algorithms	
Tube potential	
Tube current and automatic exposure control	
Radiation dose	

Poboljšanje kvaliteta slike MDCT je ostvarila istovremenom akvizicijom multiplih slajsova i brzom rotacijom gentryja [222].

MDCT orbita ima u multimodalnom pristupu uspostavljanja sigurne radiološke dijagnoze posebno mesto koje se ogleda u brzom volumetrijskoj akviziciji i mutiplanarnoj rekonstrukciji (MPR) [223]. Aksijalno, koronarno i sagitalno MDCT skeniranje orbita (slika 53, 54 i 55.) je jednostavno, brzo i neinvazivno snimanje koje daje obilje informacija o ekstraokularnim mišićima, retrobulbarnoj masti i stepenu protruzije bulbosa [224]. Sva ispitivanja MDCT-om sprovodi neuroradiolog [225].

Prednosti MDCT-a orbita [226, 227] kao metode dijagnostikovanja GO su sledeće:

1. Visoka rasprostranjenost (rutinska primena u većini zdravstvenih ustanova)
2. Znatno skraćeno vreme pregleda (meri se u sekundama)
3. Precizan imiging orbitalnog apeksa, koštanih struktura orbite i paranazalnih šupljina
4. Precizno određivanje „regije od interesa“ za kvalitetan pregled
5. Maksimalna prezentacija ekstraokularnih mišića (EOM), orbitalnog masnog tkiva, optičkog nerva (i njegovog odnosa sa EOM u regiji apeksa), lakrimalnih žlezdi, položaja bulbosa i stepena proptoze
6. Visoka tačnost egzaminacije od strane kompetentnog neuroradiologa
7. Mogućnost pregleda pacijenata sa metalnim i elektronskim implantima (proteze, pace-maker i sl.)
8. Dostupnost metode pacijentima mlađe životne dobi (deci), klaustrofobičnim i psihijatrijskim pacijentima sa GO.

Jedina „mana“ MDCT-a orbita kod dijagnostikovanja GO jeste izlaganje dozi radijacije od 0.5 mSv/2mm tankom sloju preseka, što čini ukupnu dozu na očna sočiva od oko 40 mSv/slojevima.

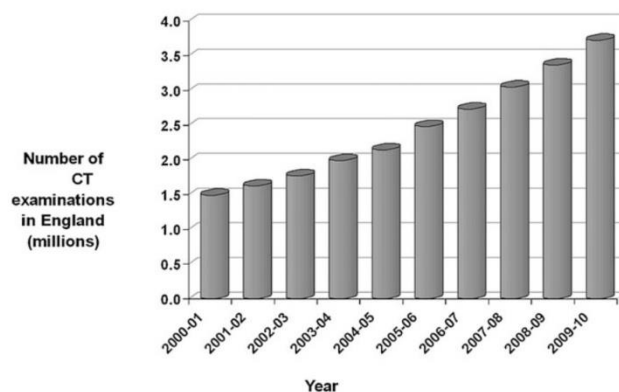
Medicinsko zračenje je daleko najveći veštački izvor izlaganja stanovništva jonizujućem zračenju, čineći oko 90% svih doza veštačkih izvora [228]. Ovo artefijalno zračenje ima trend rasta, a u USA se to povećanje objašnjava povećanom upotrebom MDCT-a. Uprkos činjenici da MDCT-om bude pregledano samo oko 11% pacijenata, ono čini oko 68% kolektivne doze zračenja. U poređenju sa tim, konvencionalno radiografski snimanje obuhvata oko 90% pacijenata, ali čini samo 19% kolektivne doze zračenja [229]. Od 1980.do 2006.godine došlo je do povećanja od oko

6 puta u kumulativnoj efektivnoj dozi po osobi u USA od 0.5 na 3.0 mSv (prema izveštaju br.160 iz 2009.godine NRCP-a; The National Council on Radiation Protection and Measurements) (tabela 7.) [230]. Uopšte nije neočekivano da je doza zračenja na CT-u po glavi ispitanika najveća i da iznosi oko 1.47 mSv.

Tabela 7. Procenjeni broj kolektivnih efektivnih doza od radioloških i nuklearnomedicinskih procedura u USA za 2006 (NRCP report no 160) [230]

Type of Procedure	No. of Procedures (in millions)	Percentage of Total No. of Procedures	Collective Effective Dose (person-sievert)	Percentage of Collective Dose from Procedures	Per-Capita Dose (mSv)
Diagnostic radiographic and fluoroscopic studies	293	74%	100,000	11%	0.33
Interventional procedures	17	4%	128,000	14%	0.43
CT scanning	67	17%	440,000	49%	1.47
Nuclear medicine studies	18	5%	231,000	26%	0.77
Total	395	100%	899,000	100%	3.01

Opšti trend je sličan i u Velikoj Britaniji. Nedavna publikacija Agencije za zaštitu zdravlja (The Health Protection Agency) iz 2010.godine [231] pokazala je porast od 28% u 2008. u odnosu na 1997/98.godinu (u Velikoj Britaniji) (grafikon 5). Opet je „krivac“ bio MDCT.



Grafikon 5. Izveštaj o broju urađenih CT pregleda u Velikoj Britaniji [231]

U tabeli 8. [232] dat je prikaz godišnje kolektivne doze po glavi stanovnika nekih evropskih zemalja (prednjače Nemačka sa 1.52 mSv, Belgija sa 1.39 mSv i Švajcarska sa 1.37 mSv).

Tabela 8. Kolektivna doza po glavi st. za 2008.godinu [232]

Country	Annual collective dose per caput (mSv)
Germany	1.52
Belgium	1.39
Switzerland	1.37
Iceland	1.28
France	1.11
Norway	0.94
Sweden	0.59
Netherlands	0.48
Lithuania	0.47
Denmark	0.46
Finland	0.35
United Kingdom	0.30

Strategija optimizacije doze zračenja na MDCT-u podrazumeva:

1) Eliminaciju doze

Najbolji način zaštite je „ne uraditi pregled“. Ovde se pre svega misli da treba drastično smanjiti broj nepotrebnih MDCT pregleda. U 2005.je procenjeno da je 1 MDCT pregled učinjen na svakih 5 Amerikanaca. Američko Udruženje Radiologa (The American College of Radiology, ACR), Kraljevsko Udruženje Radiologa Velike Britanije (the Royal College of Radiologists in the UK, RCR) i Evropska Komisija objavili su smernice za svrsishodno korišćenje MDCT-a. Ovo je dalo svoje prve rezultate. Godišnje MDCT stope smanjene su sa 25.9 na 1000 pregleda u 2000.godini na 17.3 na 1000 pregleda u 2003.godini [233]

2) Redukciju doze

Ovo se pre svega odnosi na smanjivanje vremena skeniranja putem savremenih tehničkih inovacija (od 1980.godine su u upotrebi scintilacioni detektori u čvrstom stanju, elektronska kola, nizovi multidetektora, snažnije rendgen cev i oblikovanje snopa filterima

3) Automatsku kontrolu ekspozicije (AEC)

Ovo je jedna od najvažnijih tehnika u kliničkoj praksi da se smanji doza zračenja, bez kompromisa po pitanju kvaliteta slike. AEC ne podrazumeva samo trenutnu modulaciju cevi, već i isporuku prave doze za svakog pacijenta ponaosob (od deteta do gojazne odrasle osobe) [234]

4) Modulaciju cevi

Ovo se postiže održavanjem konstantnog noise nivoa longitudinalnom i/ili angularnom modulacijom [235-239]

5) Korigovanje voltaže cevi

Spuštanje napona smanjuje prodornost jonizujućeg zračenja (što znači da je manje korisno kod pacijenata sa većim BDI). Dijagnostičke slike se mogu praviti pri naponu između 80 i 100 kV [240].

U radu Wang-a i saradnika [241], prikazani su rezultati istraživanja upotrebe nisko-doznog MDCT-a, sa „idealnom miliamperazom“ od 100 mA, u odnosu na konvencionalnu dozu od 300 mA. Ova niska doza prilikom MDCT pregleda orbita može smanjiti dozu zračenja koju primi očno sočivo, ostvarajući princip optimizacije medicinskog imiginga i jasnim prikazom regionalnih anatomskih struktura. Osim toga, to produžava „vek“ CT cevi i na taj način smanjuje troškove bolnici. Anatomske karakteristike orbitu čine odličnim kandidatom za niskodozno snimanje MDCT-om, zbog različite tkivne gustine, koje same po sebi imaju dobar prirodni kontrast. Očno sočivo je radiosenzitivan organ, i doza zračenja iznad praga može izazvati pojavu katarakte [242-244]. Ipak, ne možemo smanjivati mA nauštrb kvaliteta slike. Tako, struja cevi od 30 mA MDCT sliku čini nekvalitetnom i dijagnostički neupotrebljivom, a struja od 70 mA MDCT sliku čini grubom, noise index je povećan, a kvalitet slike na ivici upotrebljivog.

Postoje 2 bitna parametra koja su u vezi sa MDCT-radijacionom dozom prilikom pregleda:

1. CT dozni index (CTDI) (the CT dose index) i
2. CT doza-dužina proizvod (DLP) (the dose length product) [245-246].

CTDI predstavlja onu radijacionu dozu pojedinačnog CT skena determinisanu upotrebom akrilnog fantoma (cilindar standardnih dužnih dijametara od 16 i 32 cm [245].

Na slici 49.prikazan je primer iz prakse i kalkulacija primljene efektivne doze zračenja u mSv.

Exam Description: CT BRAIN					
Dose Report					
Series	Type	Scan Range (mm)	CTDI _{vol} (mGy)	DLP* (mGy-cm)	Phantom cm
1	Scout	-	-	-	-
2	Axial	131.000-5106.525	13.57	193.46	Head 16
Total Exam DLP:				193.46	

Slika 49. Dozni izveštaj sa LightSpeed 64-slice CT-a (GE Healthcare, Waukesha, WI) pri rutinskom nekontrastnom CT pregledu mozga 4 meseca starog deteta. Strelicom je označen volumni CT dozni index (CTDI_{vol}), a zvezdicom doza-dužina proizvod (DLP). Sken parametri : 150 mAs, 120 kVp, vreme rotacije 0.6 sec. Efektivna doza u mSv = DLP x faktor konverzije 193.46 mGy-cm x 0.02185 mSv/cm = 4.23 mSv; T.Yoshizumi [246]

Ponderisana CTDI (CTDI_w) odražava ponderisani zbir 2/3 periferne doze i 1/3 doze u 100mm-skome opsegu na akrilnom fantomu:

$$CTDI_w = 2/3(CTDI_{100})_{\text{peripheral}} + 1/3(CTDI_{100})_{\text{center}}$$

Volumni CTDI (CTDI_{vol}) predstavlja odnos CTDI_w i snopnog pitch faktora (the beam pitch factor):

$$CTDI_{\text{vol}} = CTDI_w / \text{pitch}$$

DLP je CTDI_{vol} pomnožen sa dužinom skena (debljina preseka x broj slajsova) u centimetrima (cm):

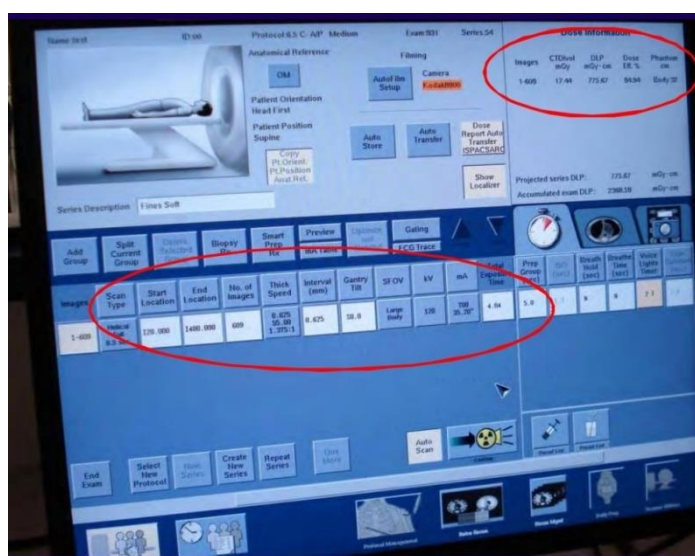
$$DLP = CTDI_{\text{vol}} \times \text{length of scan (cm)}$$

I CTDI_{vol} i DLP mogu da se koriste za poređenje individualnih sken-protokola sa dijagnostičkim referentnim nivoima (diagnostic reference levels, DRL_s). Dijagnostički referentni nivoi imaju za cilj da prikažu 75-to procentualnu dozu zračenja za dato CT ispitivanje. Najnovija preporuka Američkog Koledža za Radiologiju (the American College of Radiology), usvojena januara 2008.godine, preporučuje DRL od 75 mGy za skeniranje glave odrasle osobe [247].

Odnos između struje cevi i doze zračenja je linearan. Smanjenje struje cevi od 50% će u suštini smanjiti dozu zračenja za 50% [248]. U istraživanju MacLennan-a i saradnika [249], doza od 70.3 mGy je doza koju primi očno sočivo pri struji cevi od 475

mAs, dozu od 17.6 mGy pri struji od 210 mAs, i dozu od 4.7 mGy pri struji od 30 mAs. Ovo smanjenje struje cevi posebno dolazi do izražaja kod MDCT pregleda paranasalnih šupljina (bony window) [250-253]. Za razliku od odnosa između struje cevi i doze, odnos između kilovoltaže i doze zračenja je nelinearan [254]. Tako, povećanje kV sa 120 na 140 kV (od 17%) povećava CTDI_w za 37.5% za glavu fantoma i za 39.0% za telo fantoma. Pič (the pitch) predstavlja distancu stola prilikom pune rotacije (360°) i obrnuto je proporcionalan dozi zračenja. Povećanje piča sa 1.0 na 1.5 redukuje dozu pacijent-dozu za 33% [255]. Smanjenje brzine gentry rotacije linearno smanjuje dozu zračenja [256]. Brža rotacija gentry-a, niža doza. Povećanje brzine ciklusa rotacije sa 1.0 na 0.5 sec za 360°, smanjuje dozu zračenja u suštini za 50%.

Na slici 50. Prikazan je displej **LightSpeed 64-slice MDCT-a** (na kome smo u našoj studiji ispitivali pacijente iz grupe obolelih od GO) koji prikazuje parametre od interesa : Thick Speed, kV, mA, Total Exposure Time, Dose Information (CTDI_{vol}, DLP, Dose Eff.%).



Slika 50. DisplayLightSpeed 64-slice MDCT-a

Sama tehnika MDCT pregleda je komforna za pacijenta, pregled traje kratko i ne postoje kontraindikacije za njegovo izvođenje. Pacijent se pozicionira u supinacioni položaj, fiksira mu se glava, i pregled se vrši prvo nativno, a zatim uz aplikaciju jednog kontrastnog sredstva u bolusu (50 mL), odloženo na 40 sec (delay). Pacijent sve vreme drži oči zatvorene. Na slici 51. prikazan je 64-MDCT GE-skener, a na slici 52. određivanje regije od interesa (polja) za MDCT pregled orbita.



Slika 51. 64 MDCT GE - scanner



Slika 52. Određivanje regije od interesa za MDCT pregled orbita

U skladu sa preporukama **EUGOGO [9]**, imaging orbita pomoću MDCT-a (i MR-a) se preporučuje :

- 1) kada je dijagnoza zasnovana na kliničkim ili sreološkim nalazima nepouzdana
- 2) u slučaju evidentne unilateralne bolesti
- 3) sumnje na distiroidnu optičku neuropatiju
- 4) kod određivanja stepena zadebljanja ekstraokularnih mišića (EOM) i njihove bilateralne zahvaćenosti
- 5) za praćenje progresije bolesti

- 6) za isključivanje diferencijalno dijagnostičkih dilema
- 7) kod pružanja pomoći planiranju operativnog tretmana bolesti i procenjivanju rezultata optičke dekompresione hirurgije.

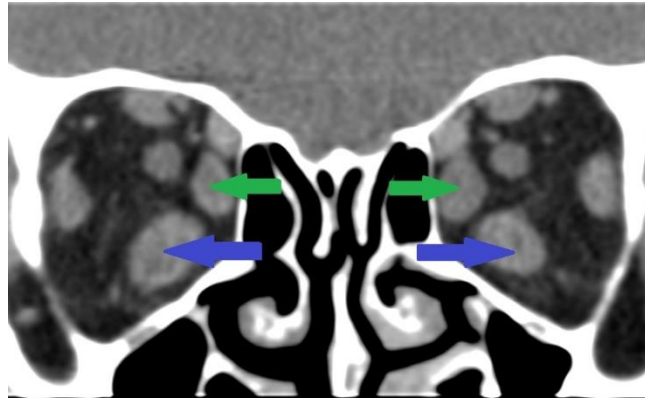
MDCT parametri koji podležu egzaminaciji su sledeći:

1. **Denziteti ekstraokularnih mišića (EOM)**
2. **Dijametri ekstraokularnih mišića (debljina, širina, površina, volumen)**
3. **Mišićni indeksi**
4. **Stepen proptoze**
5. **Širina optičkog nerva**
6. **Širina i položaj venae ophthalmicae superior**
7. **Položaj i dimenzije lakrimalnih žlezda**
8. **Volumeni bulbusa i retrobulbarnih prostora.**

Mogućnost da se MDCT-om prikažu EOM bitno je doprinela korelaciji između promena na njima i patološkog supstrata GO [257] (slika 53, 54 i 55.).



Slika 53. MDCT aksijalni sken (fuzifiromno uvećanje oba m.rectus-a medialis-a (signirano zelenim strelicama) i oba m.rectus-a inferior-a (signirano plavim strelicama)) (primer iz naše kliničke prakse)



Slika 54. MDCT koronarni sken (isti pacijent iz naše kliničke prakse, sa slike 53.)



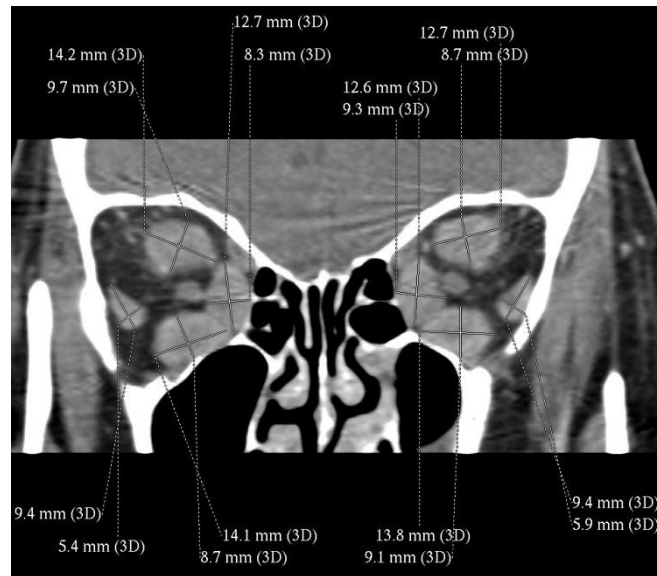
Slika 55. MDCT sagitalni sken leve orbite (fuziformno uvećanje m. rectus-a inferior-a (signirano crvenom strelicom) i m. rectus-a superior-a (signirano žutom strelicom)) (drugi primer iz naše kliničke prakse)

Rasponi denziteta EOM procenjuju se u aksijalnim MDCT skenovima, prekontrastno i posle aplikacije kontrastnog sredstva. Densiteti zadebljanih EOM su, po pravilu, niži od denziteta nišića nepromenjenih dijametara. Densiteti se izražavaju u tzv. Hounsfieldovim jedinicama (Hounsfield unit, HU).

Još je, godine 1988., Uhlenbrock [255], posmatrajući na CT-u EOM, konstatovao da kod pacijenata sa GO postoji promena u denzitetu u odnosu na vrednosti denziteta kod normalnih osoba. Smanjenje denziteta EOM kod GO koreliralo je sa dužinom trajanja bolesti.

Pored merenja vrednosti denziteta EOM, svakako da je od najveće kliničke važnosti izmeriti dijemetre EOM, i to kako planimetrijske (debljina, širina, površina),

tako i volumetrijske. Svakako, **najvažnija karakteristika MDCT nalaza kod GO je fuziformno uvećanje EOM sa normalnom tendinoznom insercijom za bulbus**. Po pravilu, vizualizacija EOM je optimalna ako je ravan preseka paralelna sa tokom mišića [257]. U aksijalnoj ravni (aksijalni MDCT sken) meri se samo jedna veličina (planimetrijska) – širina, a u koronarnoj ravni (koronarni MDCT sken) obe planimetrijske veličine –debljina i širina (slika 56.).



**Slika 56. Dijametri EOM (koronarni MDCT sken)
(primer iz naše kliničke pakse)**

Radi lakšeg pamćenja, uvedena je mnemotehnička skraćenica koja se lako pamti „I’M SLO“ (Inferior, Medial, Superior, Lateral and Oblique muscle), za učestalost zahvatanja EOM, u opadajućem redosledu frekvencija [258].

Moeller [259], daje prikaz vrednosti debljine EOM kod zdravih osoba (tabela 9.).

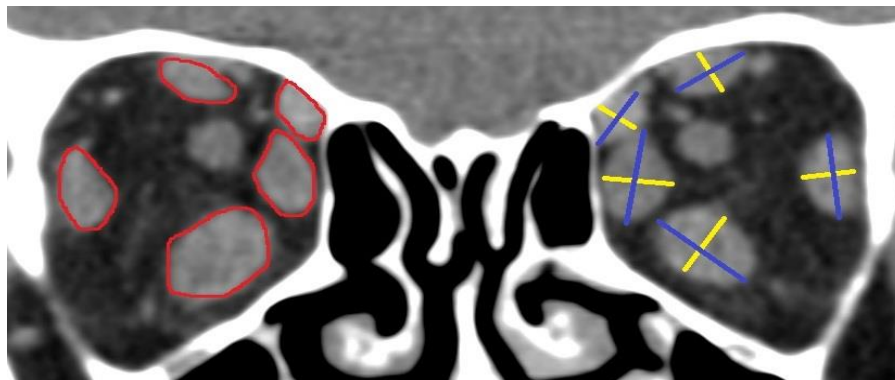
Tabela 9. Vrednosti debljine EOM merenih MDCT-om kod zdravih osoba [259]

Eye muscles:	
a	Lateral rectus: 2.9 mm ± 0.6 mm
b	Medial rectus: 4.1 mm ± 0.5 mm
c	Superior rectus: 3.8 mm ± 0.7 mm
d	Oblique: 2.4 mm ± 0.4 mm
e	Inferior rectus: 4.9 mm ± 0.8 mm
f	Levator palpebrae superioris: 1.75 mm ± 0.25 mm

Pored dijametara EOM (debljine i širine), mađarski autori Farkas i saradnici [260], su u svom istraživanju prikazali merenje površine mišića, izračunate na osnovu koronarnog MRI skena. Mi smo u našoj studiji to isto izračunali na osnovu koronarnog

MDCT skena. Imajući u vidu da je u koronarnom preseku svaki od EOM nalik elipsi (slika 57.), površinu smo dobili prema formuli:

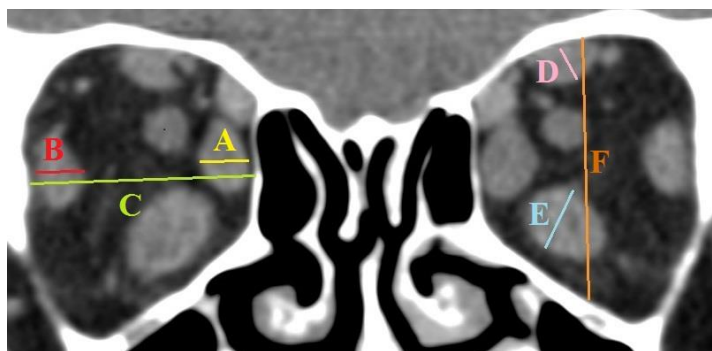
$$A_{\text{calc}} = (D_{\text{long}} \times D_{\text{short}} \times \pi) / 4.$$



Slika 57. D_{long} (širina) (signirano plavim dužima), D_{short} (debljina) (signirano žutim dužima) i A_{meas} (površina poprečnog preseka) (signirano crvenim) (koronarni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

Ovo izračunavanje površine koronarnog preseka svakog od EOM je takođe značajan korelat uspeha odabrane terapije i treba ga primenjivati u svakodnevnoj evaluaciji kako MDCT, tako i MR imiging-a.

Mikita i Krupski [261], su u svom radu, prikazali važnost merenja mišićnih indeksa, izračunatih na osnovu odnosa dijametara debljine EOM i dijametara orbite za svaku orbitu posebno upotrebom MDCT skena (slika 58.). Ovi indeksi nose naziv Barrett-ovi indeksi po autoru koji ih je prvi opisao [262].



Slika 58. A-debljina MRM, B-debljina MRL, C-širina orbite, D-debljina MRS-MLPS, E-debljina MRI, F-visina orbite (primer iz naše kliničke prakse)

Horizontalni mišićni indeks (HMI) predstavlja % širine orbite (C) zauzete medijalnim (A) i lateralnim (B) rektusom, u tački na polovini rastojanja između zadnje ivice bulbusa i orbitalnog apeksa:

$$\text{HMI} = [(A+B)/C].$$

Vertikalni mišićni indeks (VMI) predstavlja % visine orbite (F) zauzete superior rektus-levator palpebrae mišićnim kompleksom (D) i inferior (E) rektus mišićem u tački na polovini rastojanja između zadnje ivice bulbosa i orbitalnog apeksa:

$$\text{VMI} = \frac{(D+E)}{F}.$$

Veći od ova 2 indeksa predstavlja signifikantniji uticaj na optički nerv.

Barretovi indeksi (BI) dobijeni kalkulacijom MDCT dijametara orbite i EOM, svoju najvažniju ulogu imaju u evaluaciji distiroidne optičke neuropatije (DON) kod pacijenata sa GO [263]. Pacijente sa GO koji imaju $BI \geq 60\%$ treba pažljivo ispitati i pratiti zbog razvoja DON. Sam Barret [262] je vrednost $BI \geq 67\%$ smatrao pouzdanim prediktorom pojave DON. I drugi autori su koristeći BI, donosili zaključke o pojavi DON. Tako je Giaconi sa saradnicima [264], kod pacijenata sa DON, pokazao da je vrednost BI veća od 50% udružena sa pojavom DON.

Simptomi i znaci DON mogu da uključuju smanjenje oštine vida, abnormalnosti u vidnom polju, izmenjenu percepciju boja i svetlosti, aferentne pupilarne defekte i edem ili atrofiju optičkog nerva [265-267]. DON se javlja u oko 3.4-8.0% pacijenata i smatra se da je uzrok nastanka kompresija optičkog nerva uvećanim, tj. zadebljalim EOM u regiji orbitalnog apeksa [268-269]. Upravo, MDCT na brz, kvalitetan i precizan način identifikuje orbitalnu patologiju, vizualizujući EOM, orbitalno masno tkivo i orbitalni apeks [270-271]. Chan i autori [272], se slažu da DON korelira sa dešavanjima u regiji orbitalnog apeksa. Pored zadebljanja EOM, u etiopatogenezi DON se navodi i povećanje volumena orbitalne masti [273].

U najnovije vreme, sa razvojem software-a, MDCT-om učinjen pregled orbita u svojoj evaluaciji podrazumeva i merenje volumena bulbosa, pojedinačnih EOM i retrobulbarnog prostora u celini, kao prediktora težine i aktivnosti GO, ali i praćenja terapijskog tretmana, kao i odluke kada napustiti konzervativno i započeti operativno lečenje GO. Volumetrijska merenja nisu korisna samo u analizi MDCT-a kod GO, već i kod ostalih patološko-kliničkih entiteta, npr. fraktura orbite [274-276].

Sagitalni prečnik bulbosa kod odraslih se kreće u rasponu od 21 do 26 mm, a prosečna vrednost je 24 mm. Prečnik ekvatora bulbosa kod odraslih se kreće takođe u rasponu od 21 do 26 mm, a prosečna vrednost je 23.4 mm. Obim bulbosa iznosi oko 74.91 mm, a volumen oko 6.5 cm³. Volumen orbite iznosi kod odraslih u proseku 27.14

(22.8 – 31.00) cm³. U tabeli 10. dat je prikaz izmerenih vrednosti volumena orbita u istraživanju raznih autora [277-280].

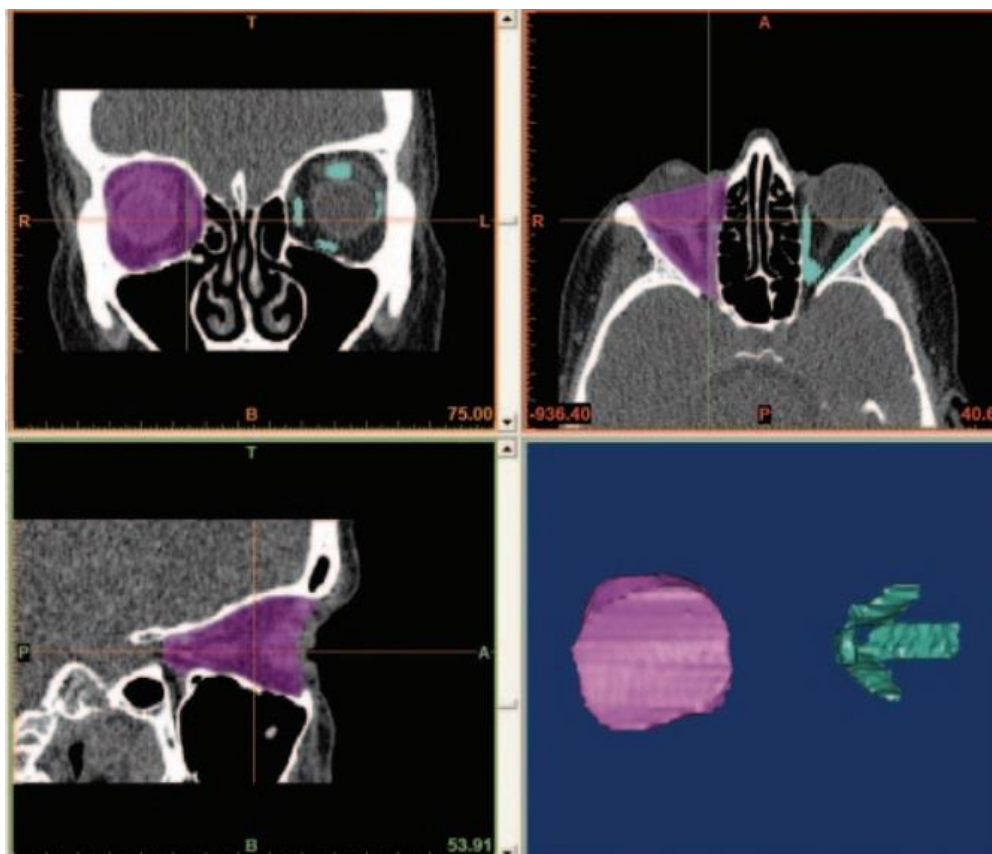
Tabela 10. Izmerene vrednosti volumena orbite (cm³) [277-280]

Volumen orbite (cm ³)	Deveci et al. [277]	Forbes et al. [278]	Furuta [279]	Kwon et al. [280]
Muškarci	28.41	23.90	23.60	25.50
Žene		23.63	20.90	

Volumen retrobulbarnog prostora se dobija tzv. „iscrtavanjem“ regije od interesa koju obavlja neuroradiolog. Mi smo u našem istraživanju, vršili „iscrtavanje“ svakog retrobulbrabnog prostora za sbe (desnog i levog oka) 3 puta i nakon toga uzimali aritmetičku sredinu kao validnu vrednost (slika 59.). Na slici 60. je dat prikaz kompletnog „iscrtavanja“ kako retrobulbarnog prostora, tako i pojedinačnih EOM [281].



Slika 59. Area označena crvenim je samo jedan korak do dobijanja reformatirane 3-D, tj.VR (volume rendering) slike retrobulbarnog prostora (primer iz naše kliničke prakse)

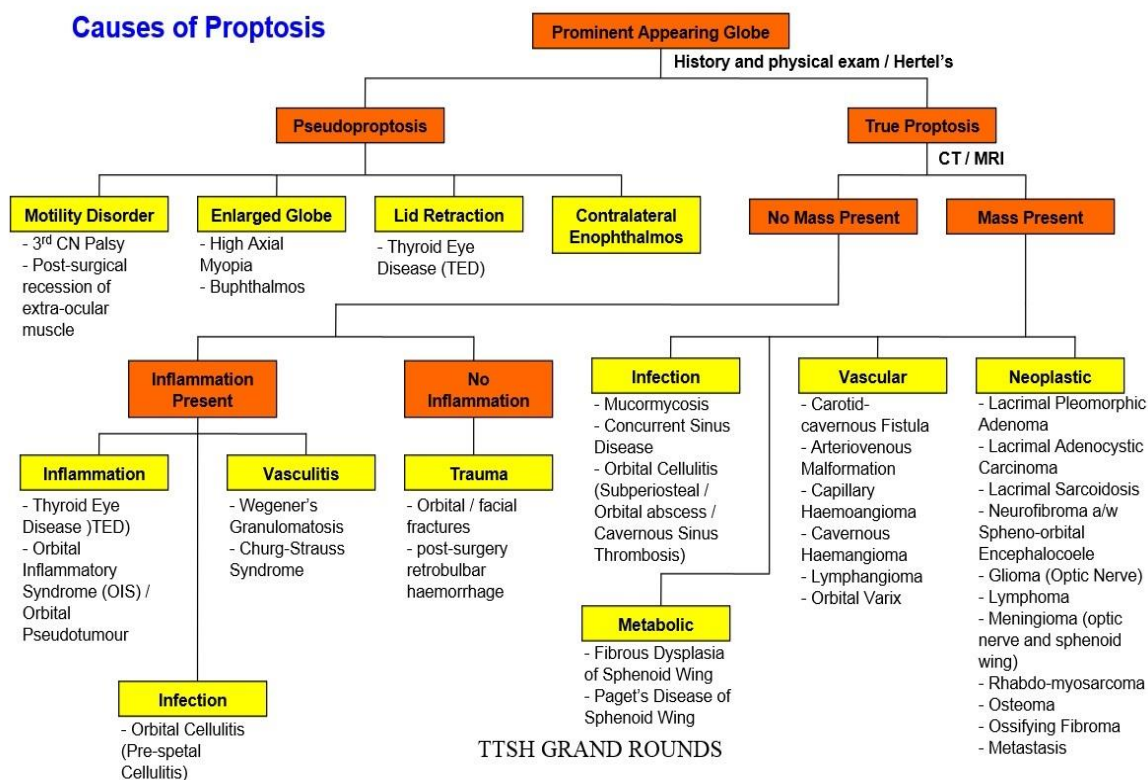


Slika 60. Postupak „iscrtavanja“ i dobijanja konačne VR slike pojedinačnih EOM i retrobulbarnog prostora [281]

Mnogi autori su upravo volumetrijskom ispitivanju dali primat u odnosu na planimetrijsko korelirajući sa dobijenim podacima težinu i aktivnost GO, i prognostički značaj za dalji tok bolesti [282-283].

Mišljenja smo da i naša studija daje skroman doprinos ovom stremnjenju.

O proptozu kao jednom od glavnih znakova GO već je bilo reči. Uzroci proptoze su polivalentni i nisu ekskluziva isključivo GO. Na sledećem grafikonu dat je prikaz uzroka proptoze (grafikon 6.).



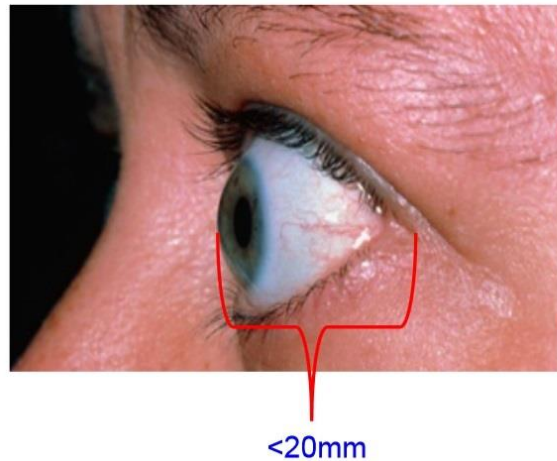
Grafikon 6. Uzroci proptoze [284]

Takođe, razni autori drugačije gledaju na termine proptoza i egzoftalmus (tabela 11.) [284-286]. Načelno, mišljenja smo da su ovo sinonimi.

Tabela 11. Definicija proptoze i egzoftalmusa [284-286]

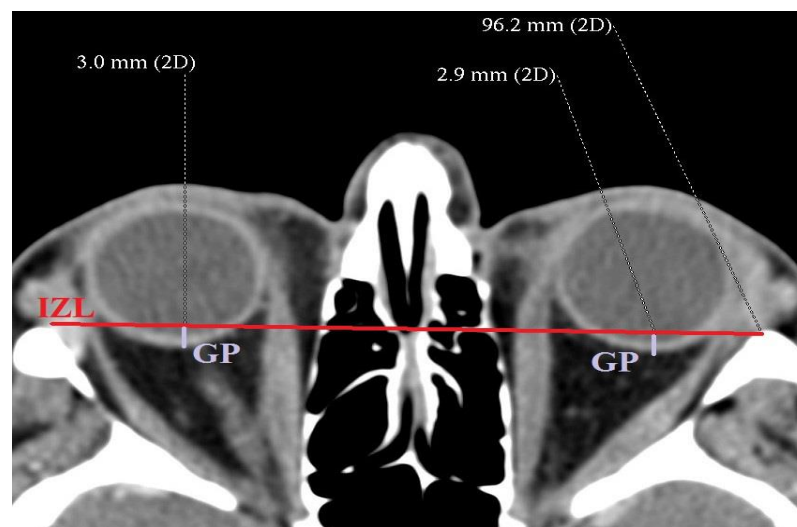
PROPTOSIS	EXOPHTHALMOS	SOURCE
Forward displacement or bulging of any organ , especially of the eye	abnormal protrusion of the eye ie. proptosis of the globe	H.I.E Saunders. Dorland's Medical Dictionary 26 th Ed. Harcourt International Edition (2001)
Protrusion of the globe ≤18mm	Protrusion of the globe >18mm	Owen Epstein, David Perkin, John Cookson, David P de Bono. Clinical Examination 3 rd Ed. St. Louis: Mosby (April 2003)
Protrusion of the globe secondary to non-endocrine causes	Protrusion of the globe secondary to endocrine dysfunction	Henderson JW. Orbital Tumors. 3 rd ed. New York: Raven Press (1994)

Na ovom mestu ćemo dati prikaz potrebnih merenja stepena proptoze, tj. egzoftalmusa (slika 61.) upotrebom MDCT-a.

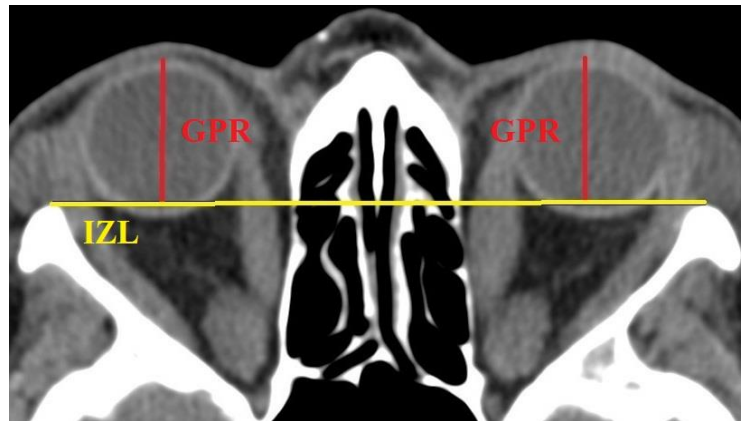


Slika 61. Proptosis

Stepen proptoze određuje se na osnovu najkraće distance između interzygomaticke linije (IZL) i posteriorne ivice bulbusa u aksijalnom MDCT skenu i označava se sa GP (globe position), dok se najkraća distanca između interzygomaticke linije i anteriorne ivice bulbusa u aksijalnom MDCT skenu označava sa GPR (globe protrusion) (slika 62. i 63.).



Slika 62. GP (globe position) (signirano svetloljubičastom bojom) i IZL (interzygomaticka linija) (signirano crvenom bojom) (aksijalni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

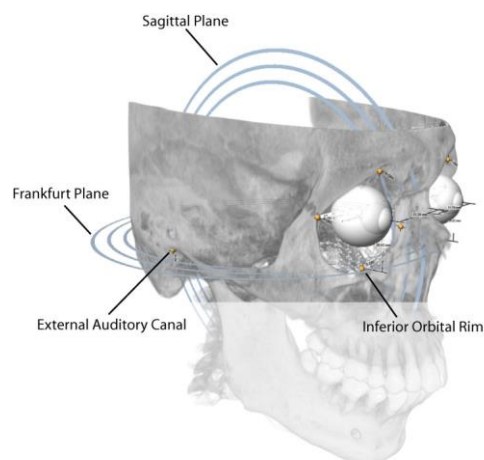


Slika 63. GPR (globe protrusion) (signirano crvenom bojom) i IZL (interzygomaticna linija) (signirano žutom bojom)(aksijalni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

Veći broj istraživanja smatra MDCT mnogo preciznijom metodom merenja stepena proptoze [287-288]. Isti autori, ipak, smatraju da MDCT ne treba koristiti u rutinskoj praksi već samo u istraživačkim projektima. U našoj studiji smo prikazali rezultate koji govore protiv ove teze. MDCT kao egzaktanu metodu treba izdašno koristiti i kod održavanja stepena proptoze.

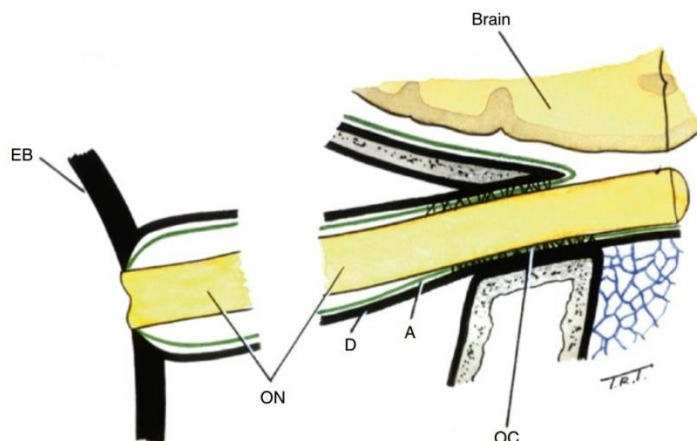
MDCT egzoftalmometrija sve više potiskuje klasičnu egzoftalmometriju, pre svega zbog mogućnosti multiplanarne rekonstrukcije i volume-rendering prikaza [289]. Ovo je moguće zbog postojanja savremenih softverskih paketa (the Stratovan Maxillo software) (slika 64.).

Zhang i autori [290-291] mereći distancu između kornee i interzygomaticne linije pomoću MDCT-a kod zdravih Kineza, opisuju raspon normalnih vrednosti od 9.9 - 14.1 mm, uz prosečnu vrednost od 12.4 mm.



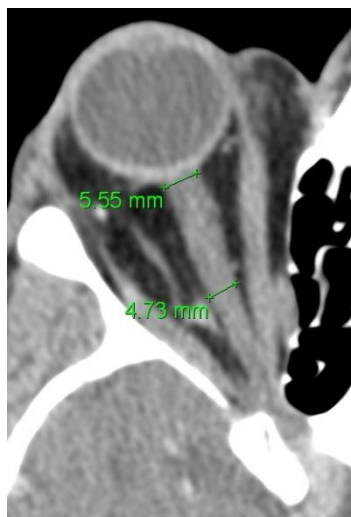
Slika 64. MDCT egzoftalmometrija (MPR i VR prikaz) [289]

Optički nerv (n.opticus) kod pacijenata sa GO „zaslužuje“ posebnu pažnju prilikom MDCT pregleda orbita. Dužina optičkog nerva je u proseku od 35 do 55 mm. U potpori vidnog živca učestvuje sistem kolagenih vlakana. Postoje dva omotača optičkog nerva – spoljašnji i unutrašnji. Spoljašnji omotač se može smatrati nastavkom dure mater cerebri, a unutrašnji omotač predstavlja arachnoideu. Pia mater prislonjena je direktno na optički nerv (slika 65.) [292].

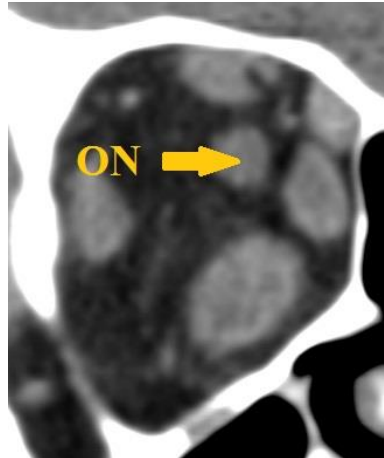


Slika 65. Šema optičkog nerva. A arachnoid, D dura, EB eyeball, OC optic canal, ON optic nerve [292]

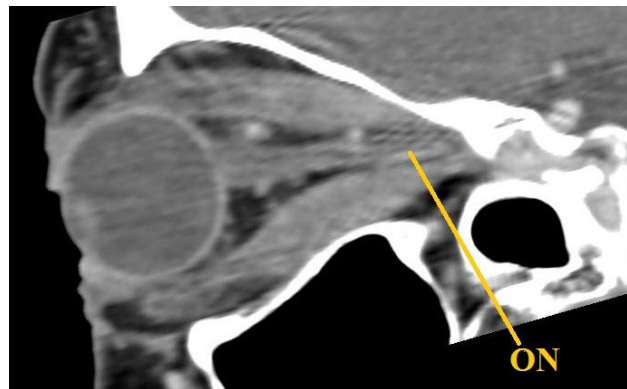
MDCT je suverena metoda za merenje dijametara kompleksa optički nerv-omotač nerva (optic nerv sheath diameter, ONSD) i to u dve tačke – retrobulbarno i u „struku“ nerva (slika 66., 67.i 68.).



**Slika 66. N.opticus – ONSD retrobulbarno i u „struku“(aksijalni MDCT sken)
(primer iz naše kliničke prakse)**

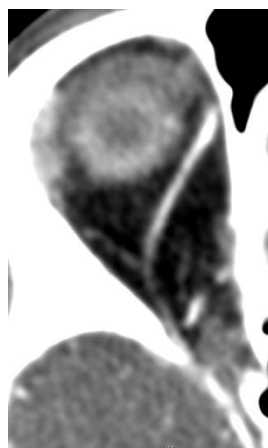


Slika 67. N.opticus (ON) (koronarni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)



Slika 68. N.opticus (ON) (sagitalni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

Širina i položaj venae ophthalmicae superior (VOS) izmerene MDCT-om je još jedan od veoma bitnih parametara kod obolelih od GO (slika 69.).



Slika 69. Vena ophthalmica superior (VOS) (aksijalni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

Dijametar VOS je u značajnoj korelaciji sa visinom intrakranijalnog pritiska (ICP). Lirng i autori [293], u svom istraživanju iznose rezultate po kojima pacijenti sa povećanim ICP imaju značajno veću srednju prosečnu vrednost dijametra VOS od onih sa normalnim vrednostima ICP. Kod pacijenata sa dijametrom VOS ≤ 1 mm, verovatnoća da je povećan ICP je bila veoma mala (oko 3%). Nasuprot tome, rizik za povećanje ICP značajno raste (oko 58%) ako je dijametar VOS bio ≥ 2 mm.

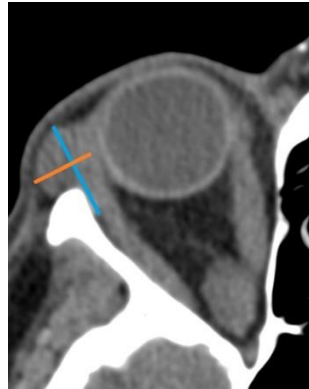
Glavni argument za intravensko aplikovanje kontrastnog sredstva prilikom MDCT pregleda, a nakon nativno učinjenog pregleda, kod pacijenata sa GO, svakako je vizualizacija krvnih sudova pre svega VOS i a.ophthalmicae. Razvojem ultrabrzih MDCT-a, stvorena je nesagledivo dodatna informativna dijagnostička mogućnost u vidu MDCT angiografije krvnih sudova mozga (MDCTA), koja daje najbolji prikaz krvnih sudova orbite (slika 70.).



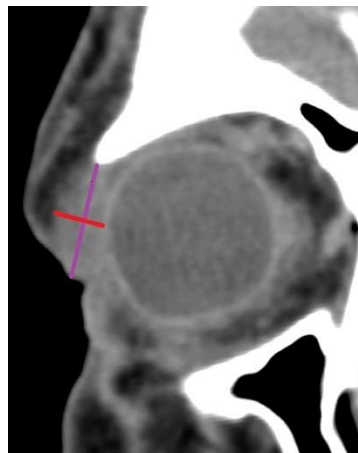
Slika 70. Unilateralna dilatacija VOS – MDCTA (aksijalni MDCT sken)

Veličina i položaj lakrimalnih žlezdi se jasno i precizno prikazuje na MDCT pregledu, a kod obolelih od GO se u većem broju istraživanja posebno ističe uvećanje i pomeranje put napred lakrimalnih žlezdi [294-296].

Od planimetrijskih parametara značajno je merenje aksijalne dužine (AD), aksijalne širine (AŠ), koronarne visine (KV) i koronarne širine (KŠ) (slika 71.i 72.), a od volumetrijskih izračunavanje samog volumena lakrimalne žlezde metodom „iscrtavanja“.



Slika 71. Aksijalna dužina (signirano plavom bojom) i aksijalna širina (signirano narandžastom bojom) (aksijalni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)



Slika 72. Koronarna visina (signirano ljubičastom bojom) i koronarna širina (signirano crvenom bojom) (koronarni MDCT sken) (primer iz naše kliničke prakse)

U zaključku, možemo dodati da ova sveobuhvatna evaluacija parametara pomoću MDCT-a daje kompletnu sliku aktivnosti i težine GO, izbora, planiranja i ishoda terapijskog tretmana i u potpunosti je prihvatljiv, lako dostupan i brz imaging u poređenju sa ostalim dijagnostičkim modalitetima (MR, PET-CT).

2.4. MAGNETNA REZONANCA (MR) ORBITA

Magnetna rezonanca (MR) orbita sa svoja dva relaksaciona vremena, T1 i T2, ima svoju ulogu u razlikovanju različitih tkiva na osnovu gustine protona. T1 ili longitudinalno relaksaciono vreme zavisi od sastava tkiva, njegove strukture i okoline. T1 je duže od T2 ili transverznog relaksacionog vremena, varira u zavisnosti od jačine

magnetnog polja i duže je u jačem magnetnom polju. Voda ima dugačko T1, a mast kratko T1 vreme. Takođe, voda ima duže T2 vreme od gušćih tečnosti koje se sastoje od većih molekula. Kada nema većih razlika u jačini magnetnog polja u samom tkivu, protoni duže ostaju u fazi i T2 vreme je samim tim duže. Sa porastom T1 vremena intenzitet signala opada, a sa porastom T2 intezitet signala raste (cerebrospinalni likvor je svetao na T2).

Broj protona u datom volumenu doprinosi svim slikama. Ako nema protona u nekom volumenu, nema ni signala, bez obzira da li koristimo T1 ili T2 efekat. Što je veća koncentracija protona u posmatranoj regiji tkiva, veća je transverzalna komponenta magnetizacije i veći je intezitet signala na slici koja predstvalja gustinu fotona. Suprotno tome, kada je broj protona manji, manja je transverzalna magnetizacija, te je u toj regiji intenzitet signala niži [297].

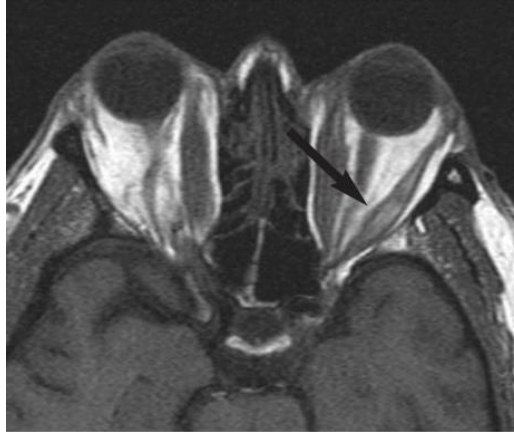
U GO se koristi i pojačano T2-weighted and fat suppressed image, tzv. TIRM /Turbo- Inverison Recovery-Magnitude) sekvenca koja može biti posebno korisna u otkrivanju edema, a samim tim i inflamacionog procesa u EOM [298-299].

Na T1-w slici, pojačanje kontrasta gadolinijumom, u kombinaciji sa saturacijom masti, značajno doprinosi otkrivanju inteziviranja signala EOM ili kapaka, što je slučaj u aktivnoj, inflamatornoj fazi GO (slika 73.) [300-301].



Slika 73. Koronarna T1-w, gadolinijum pojačana slika sa masnom saturacijom – EOM u akutnoj fazi (zadebljanje MRI et MRM obostrano) [209]

U dijagnostici GO, standardizovani protokol uključuje fast spin echo T1-w i T2-w TIRM sequences u transverzalnoj i koronarnoj ravni, sa debljinom sloja od 3 mm (slika 74.)



Slika 74. Transverzalna T1-w spin echo sekvenca bez kontrasta (nativno) ili zasićenja masti – lipomatozno i fibrozno izmenjen levi MRL (znak dugotrajne GO) [209].

Prednosti MR-a orbita [209, 223] kao metode dijagnostikovanja GO su sledeće:

1. Detaljan imaging orbitalne anatomije
2. Visok mekotkivni kontrast
3. Multiplanarna rekonstrukcija
4. Tanki preseci
5. Verifikovanje intersticijalnog edema (EOM, orbitalno masno tkivo)
6. Snimanje bez jonizujućeg zračenja
7. Tačnost obezbeđena nezavisnošću neuroradiologa
8. Visoka negativna prediktivna vrednost,

dok su mane sledeće:

1. Slaba evaluacija koštanih struktura
2. Smanjenja mogućnost detekcije kalcifikacija
3. Nesaradljivost pacijenta (klaustrofobija)
4. Dugo vreme ispitivanja (preko 30 minuta)
5. Nemogućnost pregleda pacijenata sa elektronskim implantima (pace-maker, spinal cord stimulator)
6. Relativno teško dostupna i skupa metoda i u svetu i kod nas.

Praktično svi parametri koji su bitni u MDCT ispitivanju podležu i MR egzaminaciji.

Većina pacijenata sa GO, uključujući i one bez evidentnih poremećaja u pokretljivosti bulbusa, mogu pokazivati određeni stepen zahvaćenosti EOM, što se upravo može vizualizovati MR tehnikom [302-304].

Shen i saradnici [305], su u svom istraživanju normalnih vrednosti dijametara EOM i njihovih površina, kao i dijametra optičkog nerva (ON), pomoću 3T (3-Tesla) MR, dobili rezultate prikazane u tabeli 12. i 13.

Tabela 12. Normalne vrednosti debljine EOM merene MR-om kod orbita kineske populacije [305]

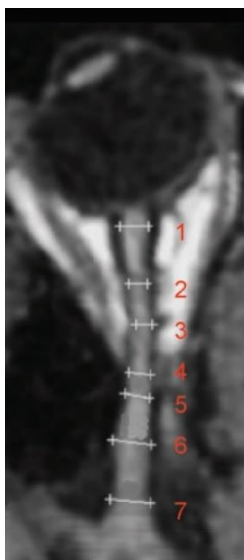
Parameter	Thickness (mm)					
	at 0 mm			at 7 mm		
	Mean	SD	Normal Range	Mean	SD	Normal Range
SMG	N/A			N/A		
MR	3.6	0.4	2.8-4.4	3.2	0.6	2.0-4.4
IR	3.7	0.8	2.1-5.3	3.9	0.8	2.3-5.5
LR	2.3	0.5	1.3-3.3	4.0	0.8	2.4-5.6
SO	2.4	0.6	1.2-3.6	2.2	0.7	0.8-3.6
ON	5.4	0.7	4.0-6.8	4.2	0.5	3.2-5.2

Tabela 13. Normalne vrednosti površina EOM merene MR-om kod orbita kineske populacije [305]

Parameter	Cross-sectional Area (mm ²)					
	at 0 mm			at 7 mm		
	Mean	SD	Normal Range	Mean	SD	Normal Range
SMG	28.2	6.5	15.2-41.2	24.1	6.6	10.9-37.3
MR	25.5	3.2	19.1-31.9	19.1	4.6	9.9-28.3
IR	26.9	7.2	12.5-41.3	29.5	6.6	16.3-42.7
LR	17.3	3.9	9.5-25.1	32.3	6.5	19.3-45.3
SO	10.5	3.5	3.5-17.5	9.7	3.9	1.9-17.5
ON	27.6	6.1	15.4-39.8	17.1	2.9	11.3-22.9

Autori su uočili konzistentnu statističku korelaciju između izmerenih MR parametara i demografskih faktora (pol i godine starosti), što je u skladu sa podacima iz literature [306, 371].

Poseban značaj MR-a kao imaging-a u dijagnostici GO svakako da pripada evaluaciji optičkog nerva (ON), i promene kompleksa optički nerv-omotač nerva (ONSD). Britanski naučnici, Dodds i saradnici [307], pomoću MR-a ispitali su hipotezu da je DON kod GO povezana saq nerljivom kompresijom ON, kod 32 zdrava ispitanika i 27 pacijenata sa GO. Protokolarno je urađena T1 weighted volume imaging with MPR i prečnik ON je meren u 7 pozicija (slika 90.). Raspon srednje vrednosti dijametara ON kod zdravih ispitanika izmerenih MR-om bio je 2.2 – 5.2 mm. Prosečan dijametar ON-a se smanjivao idući od bulbosa put optičkog kanala. Dijametar ON kod GO pacijenata bez DON nije se bitno razlikovao od vrednosti izmerenih kod normalne populacije. Kod pacijenata GO sa DON, dijametar ON-a je bio celom dužinom smanjen, ali najmanji u regiji optičkog kanala ($p<0.05$) i segmentu prehijazmatskog intrakranijalnog ON-a ($p<0.05$). Ova ozbiljna i sveobuhvatna studija podržava tezu da je za DON kod GO odgovorna kompresija nerva u regiji orbitalnog apeksa (tabela 14.). Najmanji dijametar ON-a je u tački 3 (15 mm od zadnjeg pola bulbosa) (slika 75.).



Measurement points along the optic nerve		Distance from the globe (mm)
1–4	Equally spaced along orbital optic nerve	5, 10, 15, 20
5	Orbital end of optic canal	25
6	Cranial end of optic canal	30
7	Pre-chiasmal	38

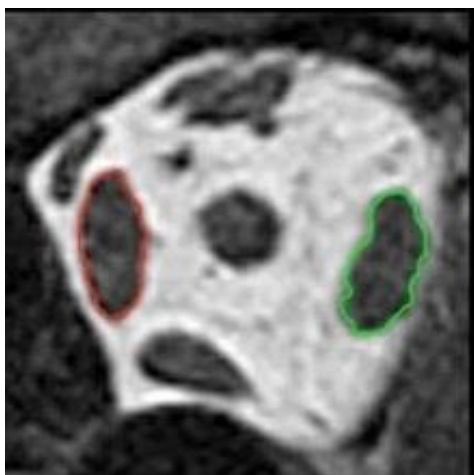
Slika 75. N.opticus (ON) (T1w MR aksijalni sken) [307]

Tabela 14. Vrednosti (raspon) ON dijametara u 3 grupe pacijenata [307]

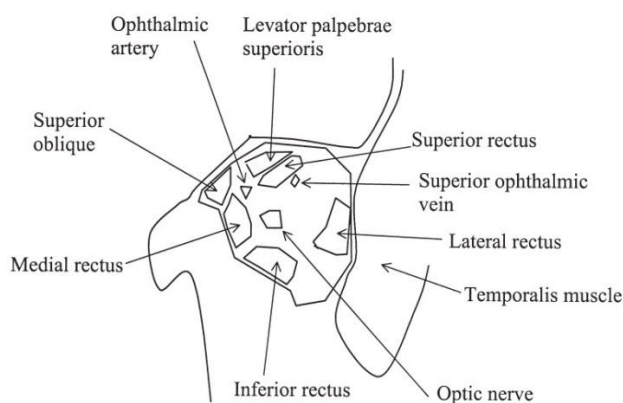
Position	Normal (n=64)	Graves' disease (n=48)	Neuropathy (n=6)
1	2.9 (1.5–4.4)	2.9 (1.1–4.7)	2.5 (1.2–3.9)
2	2.5 (0.9–3.8)	2.35 (0.7–3.9)	2.0 (0.9–3.2)
3	2.2 (1.8–2.5)	2.0 (0.8–3.1)	1.6 (0.5–2.6)*
4	2.4 (1.9–3.0)	2.4 (1.9–3.0)	1.8 (0.4–3.3)*
5	3.7 (2.4–4.8)	3.5 (2.2–4.7)	3.0 (1.7–4.3)
6	5.0 (3.6–6.5)	5.0 (3.6–6.4)	4.8 (3.8–5.6)
7	5.2 (4.7–5.5)	5.2 (4.7–5.6)	4.3 (3.3–5.4)*

The asterisk indicates a significant difference between neuropathic and non-neuropathic Graves' disease.

Detaljan imaging orbitalne anatomije pomoću MR-a pruža „naizgled“ veću informativnost od MDCT-a, što se navodi kao jedna od najvažnijih njenih prednosti (slika 76.) [308], što u potpunosti odgovara šematskom prikazu na slici 77.

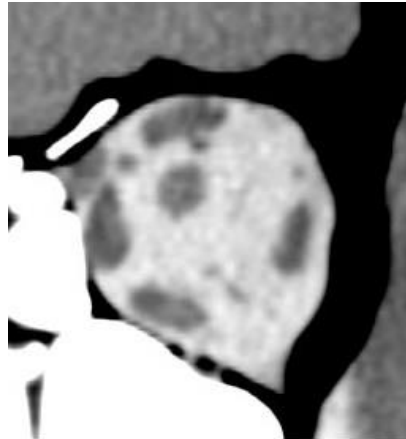


Slika 76. MR orbitalna anatomija (crvenom bojom signiran MRM, a zelenom bojom MRL) [308]

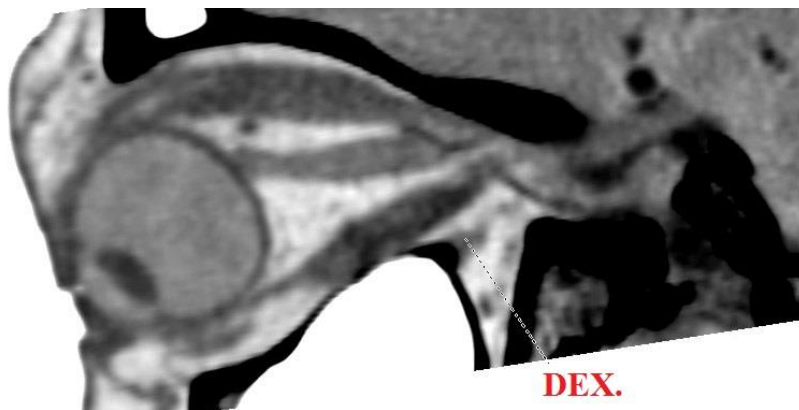


Slika 77. Šematski prikaz orbitalne anatomije [308]

Na sledećom slici (koja predstavlja primer iz naše kliničke prakse) nije MR imaging, već MDCT – „inverse gray image“, koja praktično upotpunosti „simulira“ MR sliku i daje istovetne anatomske i patoanatomske informacije (slika 78. i 79.).



Slika 78. MDCT – „inverse gray image“ orbite (primer iz naše kliničke prakse)



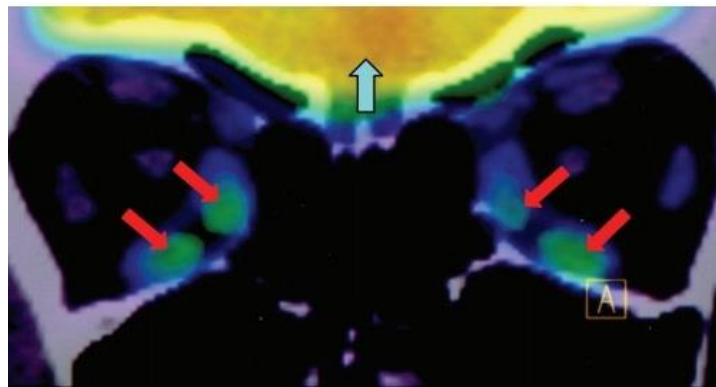
Slika 79. MDCT – „inverse gray image“ orbite (primer iz naše kliničke prakse)

2.5. POZITRON-EMISIONA TOMOGRAFIJA (PET-CT) ORBITA

Pozitron emisiona tomografija (PET) je neinvazivna dijagnostička metoda koja se koristi kao sredstvo za diferencijalnu dijagnozu inflamatornih i malignih procesa i nudi mogućnost da da funkcionalnu i metaboličku procenu u slučajevima u kojima ne postoji jasna strukturalna promena [309-310]. Jedna od glavnih prednosti PET-a u odnosu na druge metode je njena sposobnost da detektuje inflamatorni proces u ranoj fazi [311-312].

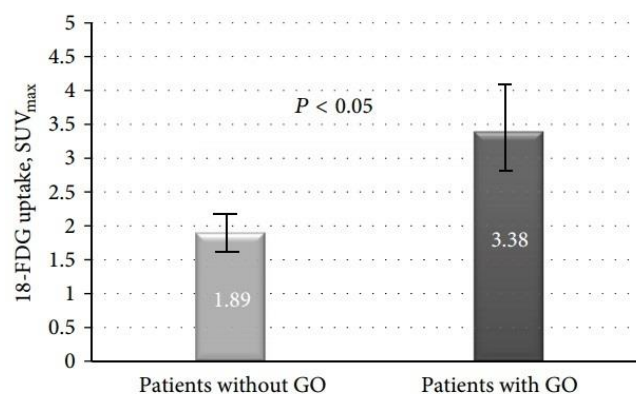
García-Rojas sa saradnicima [313], pokazao je u svom istraživanju, koristeći PET u kombinaciji sa CT-om (PET/CT), značajan stepen korelacije između vezivanja (uptake) 18-fluoro-deoxyglucose (FDG) u EOM i razvoja GO kod hipertireoidnih pacijenata.

FDG je radionuklidni analog glukoze koji se koristi kao metabolički marker. Razlika u njegovoj koncentraciji je osnova za dijagnostiku PET-om [314]. Limfociti su pokazali visok afinitet za FDG [315-316]. Glikolitički metabolizam kod zapaljenskih procesa je povišen zbog leukocitne infiltracije i metabolizma. Vezivanje FDG-a od strane EOM je statistički značajno veće ($p < 0.05$) kod pacijenata sa GO u odnosu na one bez GO (slika 80.) (grafikon 7.).



Slika 80. PET/CT koronarni prikaz EOM. FDG vezivanje u mozgu (plava strelica).

Povećano vezivanje FDG u MRI i MRM obostrano (crvene strelice) [313]



Grafikon 7. Statistički značajno vezivanje FDG kod pacijenata sa GO u odnosu na pacijente bez GO [313]

Fiziološke vrednosti vezivanja FDG-a u svim EOM, kao i prosečne vrednosti prikazane su u tabeli 15. [313]

Tabela 15. Fiziološke vrednosti vezivanja FDG u EOM [313]

Muscle	Average	SD	Range	
SR	2.01	0.61	1.41	2.62
IR	1.98	0.58	1.40	2.56
MR	1.84	0.45	1.39	2.29
LR	1.86	0.44	1.42	2.29
SO	1.77	0.48	1.29	2.24
Average	1.89	0.52	1.37	2.41

SR: superior rectus, IR: inferior rectus, MR: medial rectus, LR: lateral rectus, and SO: superior oblique.

I Burrell i van den Abbeele [317], su opisali da je vezivanje FDG najveće u regiji orbitalnog apeksa, ali da se može videti celom dužinom EOM.

Već pomenuti meksički naučnik Leonardo García-Rojas je u još jednom svom istraživanju sa saradnicima [318], prikazao rezultate prema kojima nema korelacije između vezivanja FDG od strane EOM, s jedne strane, i kliničkih znakova upale i dijametara EOM, s druge strane. Iako je FDG korišten kao marker inflamacije u mnogim patološkim stanjima, upala kod GO može biti klinički detektovana u PET/CT negativnim slučajevima, dok slučajevi sa negativnom kliničkom ekspresijom mogu da pokažu znake upale na PET/CT-u. Zato sama klinička evaluacija jeste obavezna, ali može biti nedovoljna i netačna za klasifikaciju GO. Zaključak ovog istraživanja je da je potrebna veća i homogenija grupa ispitanika sa GO, da bi se jasno definisala uloga PET/CT-a u detekciji, gradiranju i praćenju GO, a sve u cilju optimizacije tretmana. U tabeli 16. dat je prikaz raspona prosečnih vrednosti dijametara (debljine) EOM, ON i VOS (SOV) izmerenih CT-om i PET-om.

Tabela 16. Rasponi prosečnih vrednosti dijametara (debljine) EOM, ON i VOS (SOV) izmerenih CT-om i PET-om [318]

Structure	CT (mm)		PET (SUV_{max})	
	Average \pm 2 SD	Range	Average \pm 2 SD	Range
MR	4.45 \pm 1.74	2.4-9.5	3.52 \pm 1.44	2.07-4.96
SR	5.07 \pm 1.94	2.6-10	3.36 \pm 1.23	2.13-4.59
LR	3.44 \pm 0.93	2-5.9	3.04 \pm 1.55	1.49-4.58
IR	5.13 \pm 1.72	2-9.5	3.50 \pm 1.71	1.80-5.21
SO	3.11 \pm 0.85	2-5.5	3.63 \pm 1.23	2.40-4.86
IO	4.10 \pm 1.26	2.6-6.8	2.59 \pm 1.48	1.11-4.08
ON	4.08 \pm 0.93	2.4-6.5	1.62 \pm 0.48	1.14-2.10
SOV	1.96 \pm 0.59	1-3.1	0	0

CT Computed Tomography, PET Positron Emission Tomography, SD Standard Deviation, mm millimeters, SUV_{max} maximum Standardized Uptake Value, MR Medial Rectus, SR Superior Rectus, LR Lateral Rectus, IR Inferior Rectus, SO Superior Oblique, IO Inferior Oblique, ON Optic Nerve, SOV Superior Ophthalmic Vein.

3. CILJEVI RADA

Graves-ova orbitopatija (GO) je konstelacija simptoma i znakova koji proističu iz hroničnog autoimuno indukovano orbitalnog inflamatornog procesa.

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) je neprocenljiv dijagnostički modalitet u evaluaciji Grejvsove orbitopatije. Koristeći rendgenske (X) zrake i njihov različit stepen apsorpcije u svim orbitalnim strukturama, MDCT veoma precizno može kvalifikovati i kvantifikovati orbitalnu patologiju.

Ciljevi naše studije bili su sledeći:

- 1. Proceniti korelaciju multidetektorsko kompjuterizovano tomografskih (MDCT) nalaza sa kliničkim i laboratorijskim parametrima težine i aktivnosti bolesti.**
- 2. Proceniti značaj multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) za klasifikaciju aktivnosti i težine Grejvsove orbitopatije.**

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Izbor ispitanika

U **Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije**, na odeljenjima Urgentne radiološke dijagnostike i Polikliničke MDCT dijagnostike, u periodu od septembra 2008.do oktobra 2013.godine u cilju procene aktivnosti i težine bolesti i eventualnog hirurškog lečenja urađen je **multidektorsko kompjuterizovano tomografski (MDCT) pregled orbita kod 183 pacijenata**. Ukupno 12 pacijenata iz studije smo isključili zbog nekompletne medicinske dokumentacije.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe, **studijsku i kontrolnu**. Studijsku grupu su činili pacijenti koji su na osnovu preporuka Evropske grupe za orbitopatije (EUGOGO, The European Group on Graves Orbitopathy) vezanih za pregled aktivnosti i težine bolesti, imali neki od oblika Grejvsove orbitopatije (GO). U studijsku grupu su bili uključeni pacijenti sa GO kojima je u inicijalnoj dijagnostičkoj obradi bilo potrebno uraditi MDCT orbita, radi procene aktivnosti i težine bolesti, pacijenti koji su bili već podvrgnuti nekom od terapijskih modaliteta (kortikosteroidna i/ili radioterapija) i pacijenti koji su imali najteži oblik GO (koji imaju distiroidnu optičku neuropatiju i/ili oštećenje kornee i koji imaju enormno zadebljanje ekstraokularne muskulature, tj.potencijalni kandidati za hiruršku dekompresiju), bez formiranja posebnih podrupa. Kontrolnu grupu su činili pacijenti koji su u rutinskom svakodnevnom radu podvrgnuti MDCT pregledu po drugim indikacijama i koji se po istim protokolima obavljaju, a obuhvataju i regiju od interesa – orbite, ali kod kojih je isključeno postojanje oboljenja štitaste žlezde (MDCT pregled endokranijuma, MDCT pregled temporalnih kostiju, MDCT pregled paranazalnih šupljina, MDCT pregled angiografija glave).

Svi pacijenti studijske grupe su bili hospitalizovani u **Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije**, dok su ispitanici kontrolne gupe bili ispitivani u toku svakodnevnog rutinskog rada, kako ambulantly, tako i pacijenti hospitalizovani na drugim Institutima i Klinikama Kliničkog centra Srbije, koji dolaze na MDCT pregled drugih regija od interesa.

Oftalmološko ispitivanje je bilo obavljano na **Klinici za oftalmologiju Kliničkog centra Srbije.**

Ispitivane varijable su bile grupisane u **4 grupe.**

4.2. I grupa varijabli (anamnestički podaci, podaci o navikama, trajanju tegoba i o terapiji)

I grupu su činili:

1. anamnestički podaci o godinama starosti i polu pacijenta
2. podaci o konzumaciji cigareta (broj cigareta i pušački staž)
3. podaci o trajanju poremećaja tiroidne funkcije
4. podaci o trajanju očnih znakova
5. podaci o terapiji GO i odgovoru na terapiju i
6. podaci o tireoidnom statusu (eu-, hipo- ili hipertiroza).

4.3. II grupa varijabli (antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi)

II grupu su činili **antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi:**

1. telesna težina izražena u kilogramima (kg)
2. telesna visina izražena u centimetrima (cm)
3. indeks telesne mase (BMI, body mass index), određivan kao količnik telesne težine izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima
4. tireostimulirajući hormon, TSH, izražen u mIU/L
5. slobodni tiroksin, FT4, izražen u pmol/L
6. tireoglobulinska antitela, anti-TG-AB, TgAb, izražena u IU/mL
7. TSH receptor antitela, anti-TSH receptorska AB, TRAb, izražena u IU/mL
8. Antitela prema TPO (thyroid-peroxidase enzyme), anti-TPO-AB, TPOAb, izražena u IU/mL
9. tireoglobulin, Tg, izražen u $\mu\text{g/L}$ i

10. glikemija, izražena u mmol/L.

4.4. III grupa varijabli (oftalmološki parametri)

III grupu su činili oftalmološki parametri:

1. kategorizacija pacijenata prema NOSPECS klasifikaciji
2. određivanje zbira kliničke aktivnosti (Clinical activity score, CAS)
3. određivanje stepena proptoze Oculus Hertel exophthalmometrom, izraženim u mm (Hertel egzoftalmometrija je korišćena za merenje protruzije očnih jabučica izvan orbite. Oftalmolog sedi naspram ispitivanog pacijenta i aparatom meri stepen protruzije u nivou očiju. Pacijent drži oči širom otvorene i fiksira pogled prema napred. Egzoftalmometrom je meren odnos između orbitalne ivice i prednje površine rožnjače. Vrednost izmerenu Carl ZeissHertel egzoftalmometrom smo skraćeno definisali kao HR vrednost.
4. određivanje vizusa sa korekcijom
5. određivanje vrednosti očnog pritiska, izražene u mmHg
6. verifikovanje postojanja strabizma i
7. ispitivanje očuvanosti kolornog vida
8. ispitivanje postojanja lagoftalmusa.

4.5. IV grupa varijabli (radiološki – MDCT parametri)

IV grupu su činili radiološki parametri.

Pregledi orbita multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT) su bili rađeni na jednom od 2 CT uređaja:

1. GE Healthcare BrightSpeed Elite 16-slice CTScanner
2. GE Healthcare LightSpeed VCT 64-slice CT Scanner

Svi MDCT pregledi su urađeni prema standardizovanim protokolima za orbite kod odraslih (tabela 17.), prvo nativno, pa zatim uz intravensku aplikaciju jednog kontrastnog sredstva u bolusu (Ultravist 300mg/mL) u količini od 50 mL, odloženo 40 sekundi.

Tabela 17. Tehničke specifikacije i protokoli pregleda

Scanner	GE Brightspeed Elite 16	GE Lightspeed VCT 64
Scan Type	Helical	Helical
Rotation Time (sec)	0,6	0,5
Detector Coverage (mm)		
Beam Collimation (mm)	10	20
Detector Rows	16	16
Pitch	0,562	0,531
Speed (mm/rot)	5,625	10,62
Detector configuration	16 x 0,625	64 x 0,625
Slice Thickness (mm)	1,25	1,25
Interval (mm)	0,75	0,625
Scan FOV	Head	Head
kV Interval	80 - 140	80 - 140
Smart mA/Auto mA Range	130 - 440	200 - 450
Manual mA	350	400
Noise Index	5,6	5,6
DFOV (cm)	18 - 20	18 - 22
Contrast bolus (mL)	50	50
Flow of contrast (mL/sec)	4	4
Delayed time (sec)	40	40

Objedinjen protokol za MDCT pregled orbita podrazumevao je: struju od 130 do 250 mAs, voltažu od 120 kVp, preseke debljine 5mm, sa retro-rekonstrukcijom na 0.625mm, pitch-om 0.563mm, rotation time 0.75sec, noise indeks-om 5.6, u standardnoj rezoluciji, sa windowing-om WC60 i WW360, i sa upotrebom filtera za meka tkiva.

Postprocesing tehnike su obuhvatile 3D MDCT slike i VR (“volume-rendering”) format.

Analizom opisanog **MDCT pregleda** su bili obuhvaćeni sledeći **planimetrijski i volumetrijski radiološki parametri**:

1. denziteti ekstraokularnih mišića (pre i postkontrastno), izraženi u **Hounsfield unit (jedinicama), HU** (u tabeli 18. su prikazane vrednosti denziteta u HU za razna tkiva i organe)

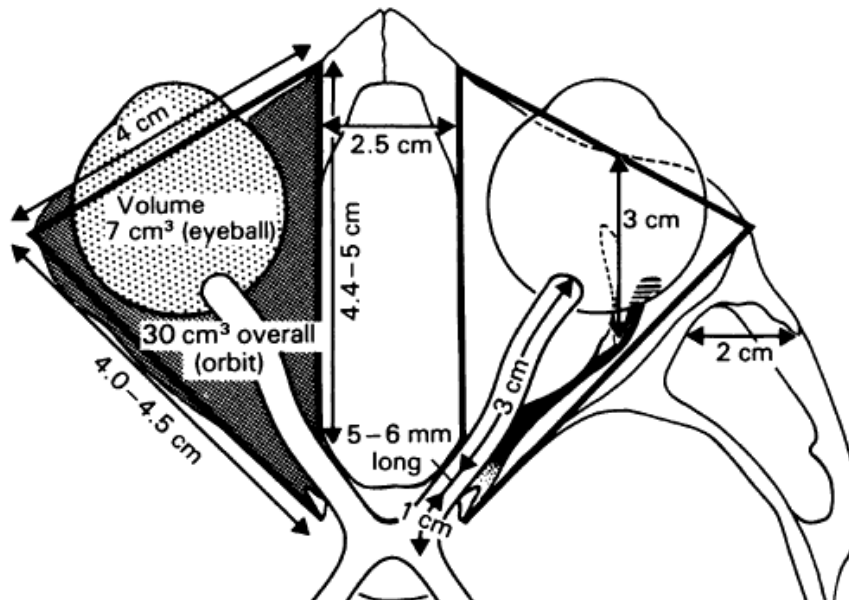
Tabela 18. Densiteti u HU za razna tkiva i organe [205]

Substance	HU
Air	-1000
Lung	-500
Fat	-100 to -50
Water	0
CSF	15
Kidney	30
Blood	+30 to +45
Muscle	+10 to +40
Grey matter	+37 to +45
White matter	+20 to +30
Liver	+40 to +60
J-O Blast	+20 to +30
Soft Tissue, Contrast	+100 to +300
Bone	+700 (cancellous bone) to +3000 (dense bone)

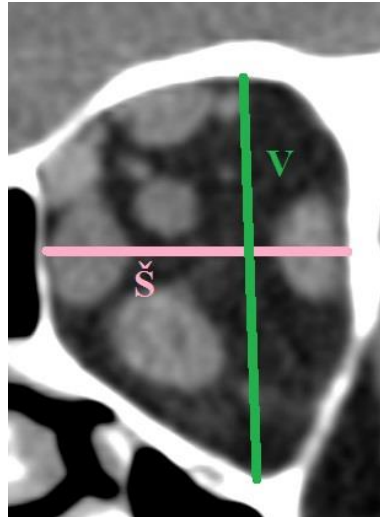
2. dijometri ekstraokularnih mišića (širina i debljina mišića), izraženi u milimetrima (mm)
3. površine ekstraokularnih mišića dobijene matematičkim putem, izražene u cm^2 (prema formuli: $A_{\text{calc}} = (D_{\text{long}} \times D_{\text{short}} \times \pi) / 4$, gde je D_{long} širina, D_{short} debljina svakog od EOM)
4. unilateralna ili bilateralna zahvaćenost ekstraokularnih mišića (u odnosu na širinu i na debljinu mišića)
5. mišićni indeksi (horizontalni, HMI, i vertikalni, VMI, indeks)
6. dužina interzygometrične linije, izražena u milimetrima (mm)
7. stepen proptoze (GP, globe position), koji je meren najkraćom (perpendikularnom) distancom između interzygometrične linije i zadnje ivice bulbosa za svaki bulbus posebno i bio je izražen u milimetrima (mm)
8. stepen protruzije (GPR, globe protrusion), koji je meren najkraćom (perpendikularnom) udaljenošću od interzygometrične linije do površine sklere za svaki bulbus posebno i bio je izražen u milimetrima

9. širina optičkog nerva, tj.preciznije kompleksa optički nerv – omotač nerva (merena u dve pozicije : retrobulbarno i u središnjem delu - “struku” nerva), izražena u milimetrima (mm)
10. širina (izražena u milimetrima (mm)) i položaj v.ophthalmicae superior (VOS)
11. širina, visina i dubina orbite, izmerenih u koronarnom skenu, izražene u milimetrima (mm)
12. položaj, dimenzije (aksijalna dužina, aksijalna širina, koronarna visina i koronarna širina) (izraženi u milimetrima (mm)) i volumeni lakrimalnih žlezda (izraženi u centrimetrima kubnim (cm³)) i
13. volumeni bulbosa i retrobulbarnog prostora (izraženi u centrimetrima kubnim (cm³)) (volumen retrobulbarnog prostora se izračunavao po matematičkoj formuli i softverski prema vrednosti dobijenom tzv.iscrtavanjem volumena od interesa).

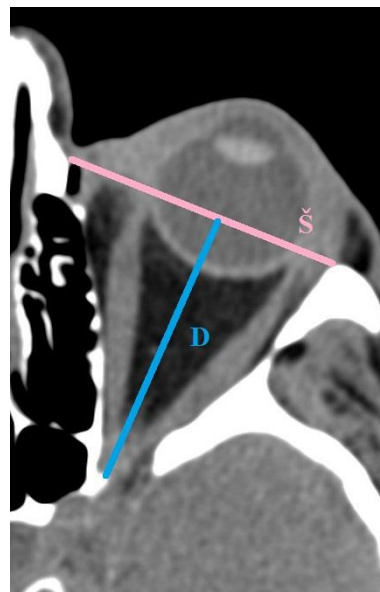
Na slikama 81., 82. i 83. su prikazane dimenzije orbite merene u našoj studiji.



Slika 81. Dimenzije orbite, njenih i okolnih struktura kod zdrave populacije (shematski prikaz)



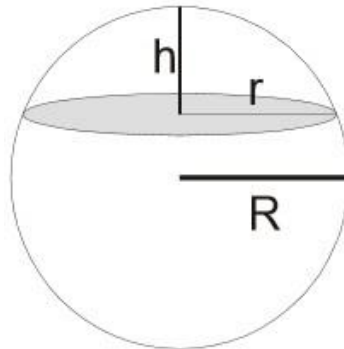
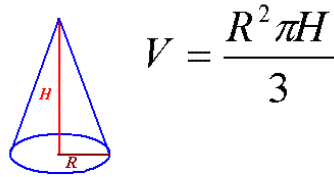
Slika 82. Dimenzije orbite: V – visina, Š – širina (merene u koronarnom MDCT skenu) (primer iz naše kliničke prakse)



Slika 83. Dimenzije orbite : Š – širina, D - dubina (merene u koronarnom MDCT skenu) (primer iz naše kliničke prakse)

Matematička formula koja je korištena za izračunavanje volumena retrobulbarnog prostora je podrazumevala oduzimanje dva izračunata volumena – volumena kupe (simulacija orbite) i volumena loptinog odsečka (simulacija dela bulbosa koji se nalazi u orbiti (naravno, ako se nalazi):

ZAPREMINA KUPE



Zapremina loptinog odsečka: $V = \frac{\pi h^2}{3} (3R - h)$

Ovaj dobijeni volumen je statistički upoređivan sa volumenom retrobulbarnog prostora dobijenim softverski „iscrtavanjem“.

Inače, svaki od postupaka „iscrtavanja“ za svaku orbitu posebno je 3 puta sukcesivno učinjen, i onda se konačna vrednost dobijala kao aritmetička sredina te 3 izmerene vrednosti, što je povećavalo tačnost izmerenog.

Zajedničko za sve ispitanike je bilo:

- isti MDCT protokol koji se standardno primenjuje za ispitivanje orbita,
- isti Hertel egzoftalmometar na kome su urađena sva egzoftalmometrijska ispitivanja (merjenja),
- isti neuroradiolog je tumačio sve MDCT snimke,

što je sve zajedno eventualne greške svelo na minimum.

4.6. Statistička analiza

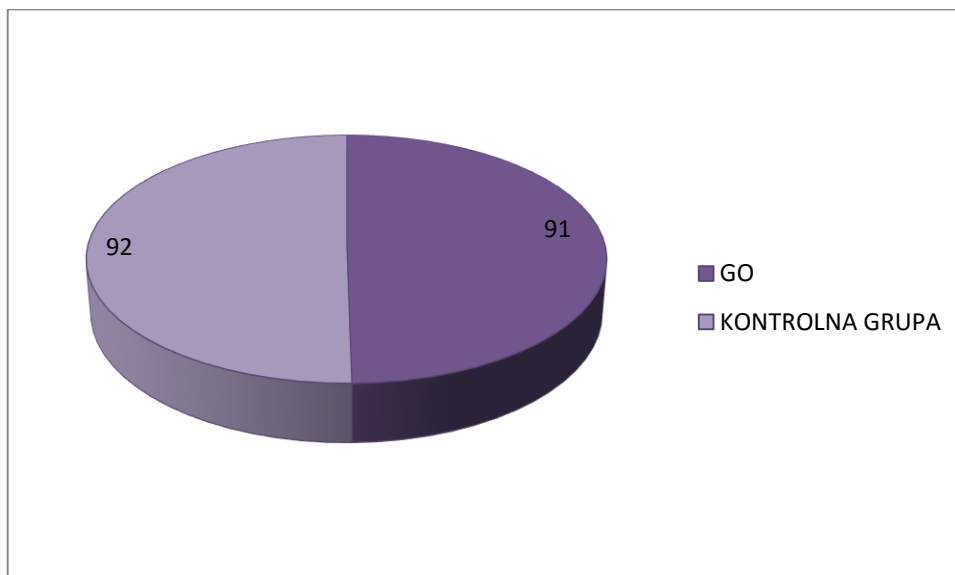
U obradi i analizi dobijenih podataka, biće korišćene sledeće statističke metode: metode univarijantne statističke analize, deskriptivna statistika za opis podataka, eksploratorna analiza za međugrupnu analizu, Kolmogorov-Smirnov Hi kvadrat test za testiranje postojanja normalne raspodele, Pirsonov Hi kvadrat test za utvrđivanje postojanja veze između parametara, Hi kvadrat Likelihood Ratio test za utvrđivanje postojanja veze između parametara, Cochran test za Odds Ratio i Relativni Rizik, ROC kriva za određivanje tačke prevoja kod analize senzitivnosti i specifičnosti, Hi kvadrat test za jednakost raspodele parametara, Studentov t test za razliku između grupa, Upareni Studentov t test za parove promenljivih, Levenov test homogenosti varijanse, Pirsonov koeficijent korelacije za određivanje stepena povezanosti parametara, analiza varijanse za razliku između grupa po LSD i Bonferoni metodi određivanja razlika, test proporcije za utvrđivanje postignutog odnosa, metode multivarijacione analize, test homogenosti varijanse i metode klaster analize grupisanja podataka. Analize će biti rađene sa verovatnoćom od 95% ($p \leq 0.05$). Obradeni podaci i dobijeni rezultati biće prikazani grafički.

5. REZULTATI STUDIJE

5.1. Opšti podaci o ispitanicima

Ispitivanje je obavljeno u **Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije u Beogradu**, na **Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma** i **Klinici za oftalmologiju Kliničkog centra Srbije**, u periodu od septembra 2008.do oktobra 2013.godine.

182 orbite 91 pacijenta (19 muškaraca i 72 žene) sa verifikovanom Grejvsovom orbitopatijom su analizirani u ovoj studiji preseka i činili su studijsku grupu. Kontrolnu grupu su činili pacijenti koji su u rutinskom svakodnevnom radu podvrgnuti multidetektorsko kompjuterizovano tomografskom (MDCT) pregledu po drugim indikacijama i koji se po istim protokolima obavljaju, a obuhvataju i regiju od interesa – orbite (pregled endokranijuma, temporalnih kostiju, paranasalnih šupljina, angiografija glave). U kontrolnoj grupi je pregledano 184 orbite 92 pacijenta (44 muškaraca i 48 žena). (grafikon 8.)

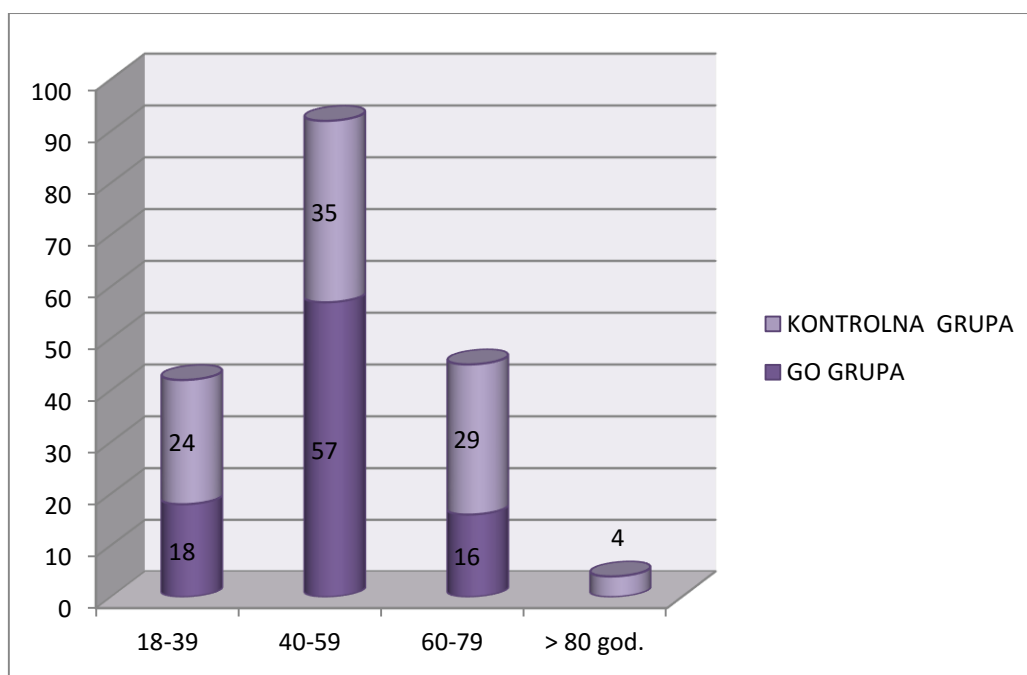


Grafikon 8. Distribucija oboljenja (GO)

5.2. Starost ispitanika

U grupi obolelih od GO (91) najveći broj ispitanika bio je u starosnoj grupi od 40-59 godina (62.64 %), zatim slede oni u starosnoj grupi od 18-39 godina (19.78 %) i od 60-79 godina (17.58 %). Nije bilo pacijenata u grupi ≥ 80 godina. Prosečna starost pacijenata je bila 49.49 ± 12.02 godina, s tim što je najstariji pacijent imao 78 godina, a najmlađi 18 godina.

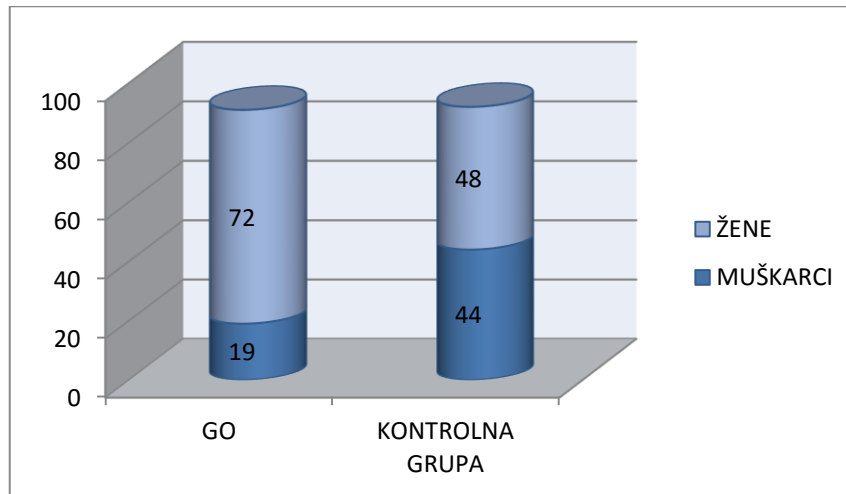
U kontrolnoj grupi (92) najveći broj ispitanika bio je takođe u starosnoj grupi od 40-59 godina (38.04 %), zatim u grupi od 60-79 godina (31.52 %), grupi od 18-39 godina (26.09 %) i na kraju u grupi od ≥ 80 godina (4.35 %). Prosečna starost pacijenata je bila 52.15 ± 14.44 godina, s tim što je najstariji pacijent imao 89 godina, a najmlađi 20 godina (grafikon 9.).



Grafikon 9. Distribucija pacijenata po starosnim grupama

5.3. Pol ispitanika

U grupi obolelih od GO (91) bilo je 72 (79 %) žene i 19 (21 %) muškaraca, što predstavlja odnos 3.8 : 1 u korist pacijenata ženskog pola, a u kontrolnoj grupi (92) 48 (52 %) žena i 44 (48 %) muškarca (grafikon 10.).



Grafikon 10. Distribucija pacijenata po polu

Analizom parametara utvrđeno je sledeće:

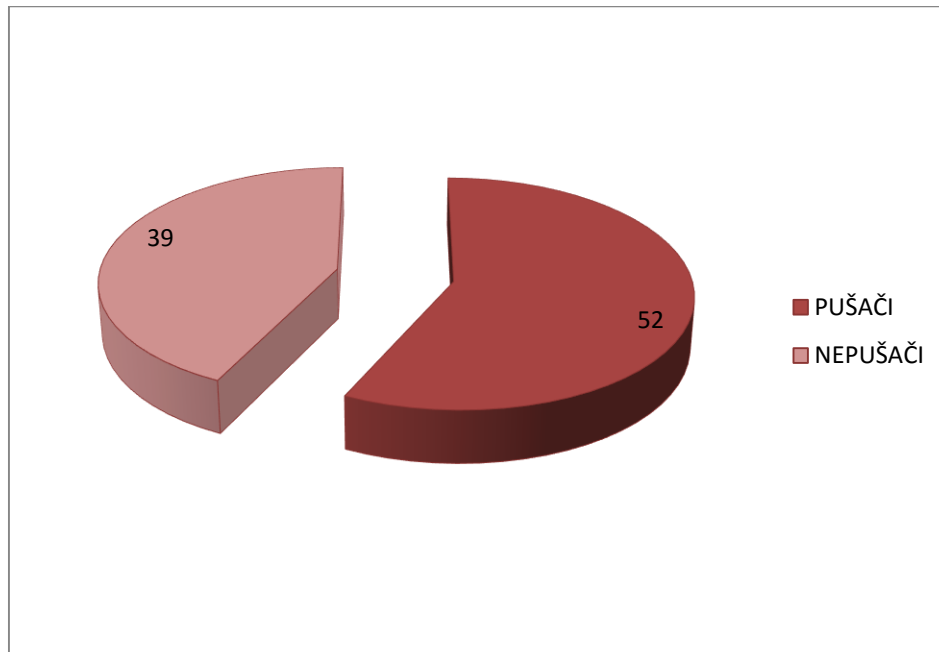
1. U grupi muškaraca nije bilo statistički značajne razlike između obolelih i kontrolne grupe
2. U grupi žena utvrđena je statistički značajna razlika između obolelih i kontrolne grupe kod pušenja, gde je izraženo veći broj pušača u oboleloj grupi (38 od 72; 53% kod obolele u odnosu na kontrolnu 5 od 48; 10%) i kod telesne težine, gde je grupa obolelih imala veću težinu 72.72 ± 14.07 kg u odnosu na kontrolnu 64.13 ± 10.85 kg i kod parametra BMI gde je grupa obolelih imala veći BMI 27.12 ± 5.2 kg/m² u odnosu na kontrolnu 24.6 ± 4.1 kg/m². Ostali parametri nisu iskazivali statistički značajne razlike (tabela 19.).

Tabela 19. Prosečne vrednosti numeričkih obeležja u odnosu na posmatranu grupu

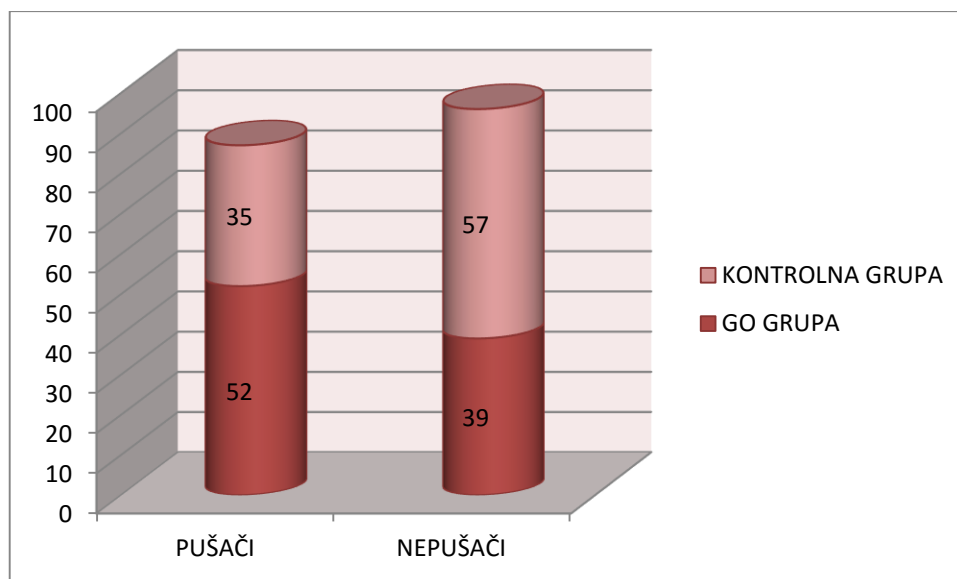
OBELEŽJA POSMATRANJA		POL							
		MUŠKARCI				ŽENE			
	Group	N	Mean	SD	p	N	Mean	SD	p
GODINE STAROSTI	Patients	19	50.421	12.438	0.481	72	49.250	11.979	0.517
	Control	44	53.295	15.662		48	51.104	17.141	
PUŠENJE CIGARETA	Patients	19	Yes/No	14/6	0.662	72	Yes/No	38/34	0.000
	Control	44	Yes/No	30/15		48	Yes/No	5/43	
PUŠAČKI STAŽ	Patients	14	25.500	11.713	0.247	37	23.865	10.253	0.269
	Control	30	30.600	14.122		5	29.200	7.294	
BR.CIGARETA/DAN	Patients	14	31.429	12.924	0.623	38	21.579	10.274	0.934
	Control	30	29.667	9.994		5	22.000	13.038	
TEL.VISINA (cm)	Patients	19	175.263	5.476	0.755	72	163.889	6.200	0.075
	Control	44	175.977	12.573		48	161.604	7.687	
TEL.TEŽINA (kg)	Patients	19	87.632	17.982	0.711	72	72.722	14.070	0.000
	Control	44	86.023	14.707		48	64.125	10.848	
BMI (kg/m ²)	Patients	19	28.031	4.651	0.761	72	27.120	5.195	0.006
	Control	44	27.702	3.556		48	24.596	4.123	
TRAJANJE POREMEĆAJA TIROIDNE FUNKCIJE (meseci)	Patients	19	48.053	51.929	-	72	49.597	59.613	-
Control	0			0					
TRAJANJE OČNIH ZNAKOVA (meseci)	Patients	19	30.842	35.428	-	72	27.972	45.493	-

5.4. Podaci o pušenju cigareta

U grupi obolelih od GO, bilo je 52 pušača cigareta (57.1 %), dok njih 39 (42.9 %) nije pušilo cigarete, dok je u kontrolnoj grupi bilo 35 pušača cigareta (38 %) i 57 nepušača (62 %) (grafikon 11. i 12.).

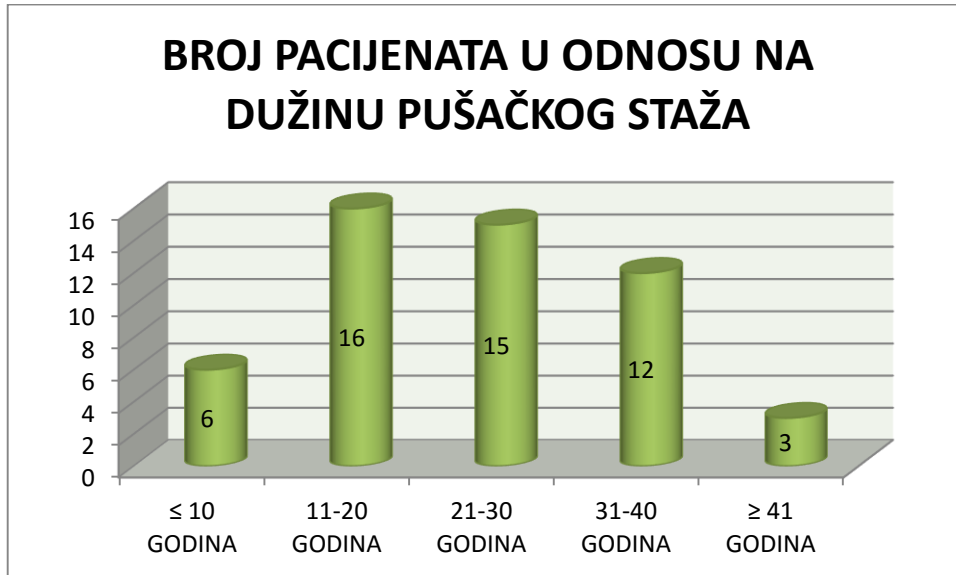


Grafikon 11. Distribucija pacijenata prema pušačkom statusu u GO grupi



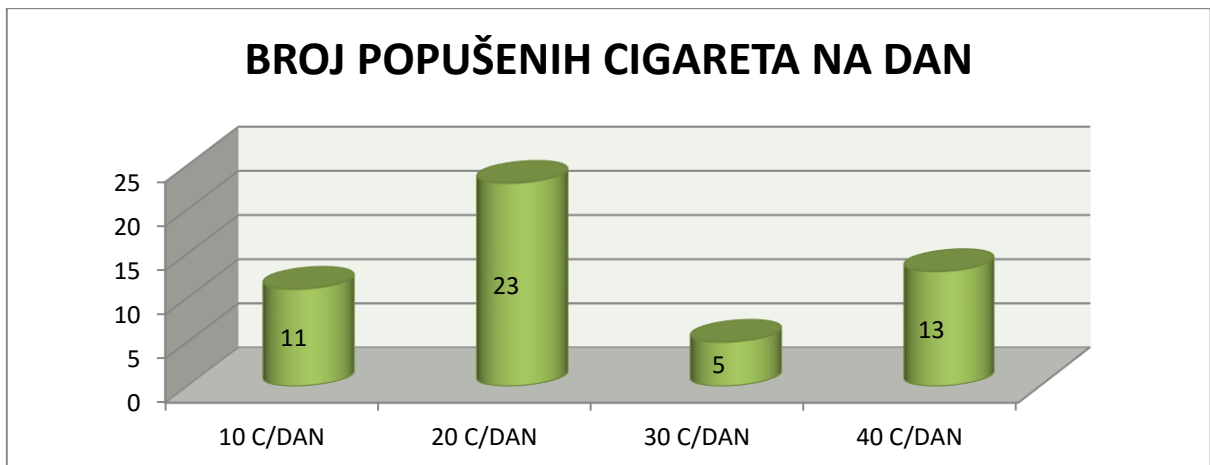
Grafikon 12. Distribucija pušača i nepušača u GO i kontrolnoj grupi

Distribucija GO pacijenata u odnosu na dužinu pušačkog staža u našem istraživanju je prikazana na grafikonu 13.



Grafikon 13. Distribucija pacijenata u odnosu na dužinu pušačkog staža

Distribucija GO pacijenata u odnosu na broj popušenih cigareta na dan u našem istraživanju prikazana je na grafikonu 14.



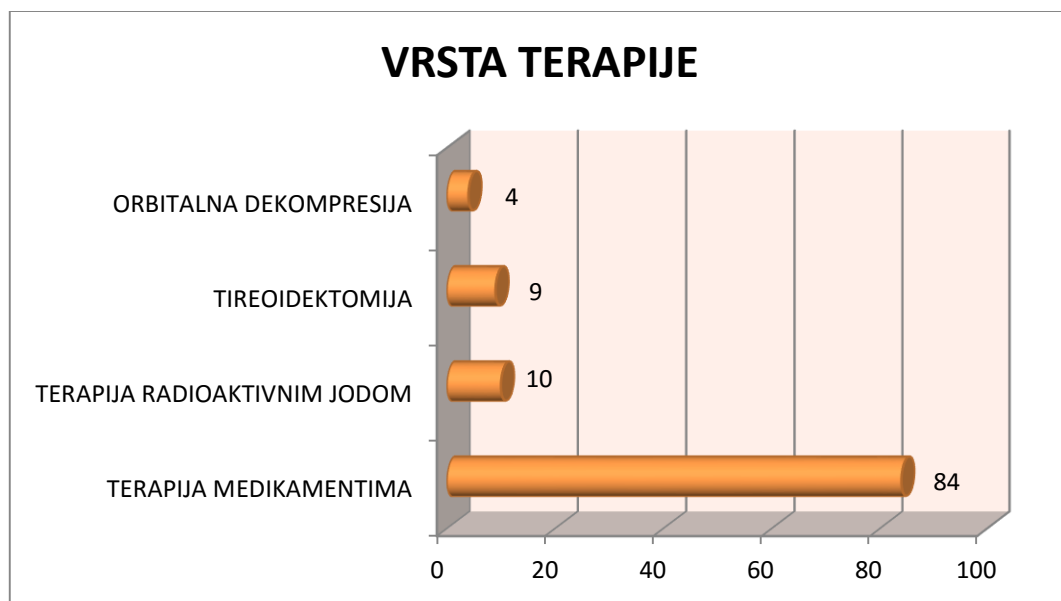
Grafikon 14. Distribucija pacijenata u odnosu na broj popušenih cigareta na dan

5.5. Podaci o trajanju poremećaja tireoidne funkcije

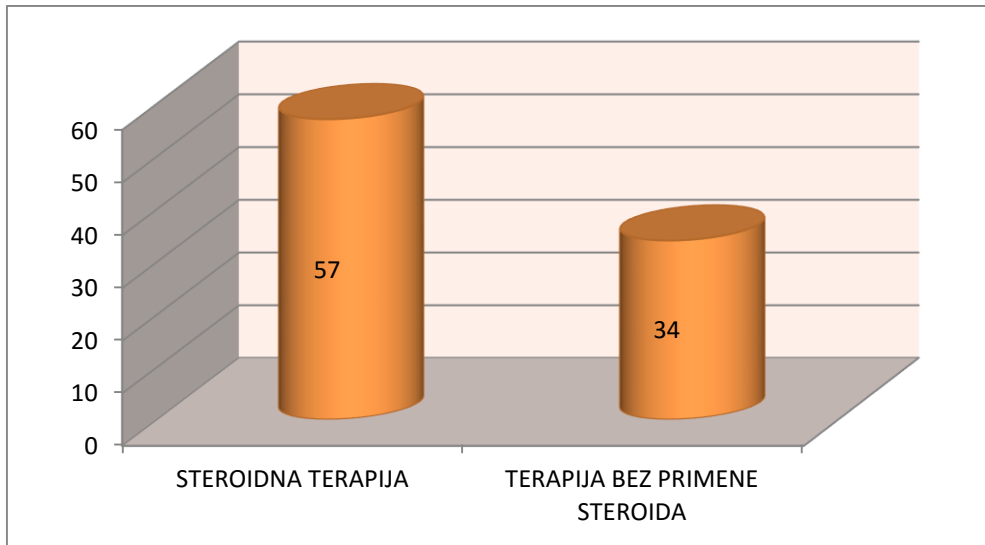
Trajanje poremećaja tiroidne funkcije kod naših pacijenata obolelih od GO je bilo u proseku 49.27 ± 57.82 meseci, a trajanje očnih tegoba u proseku 28.57 ± 43.42 meseca.

5.6. Podaci o vrsti i ishodu primenjene terapije

Distribucija pacijenata prema vrsti primenjene terapije u našem istraživanju je prikazana na grafikonima 15., 16. i 17.



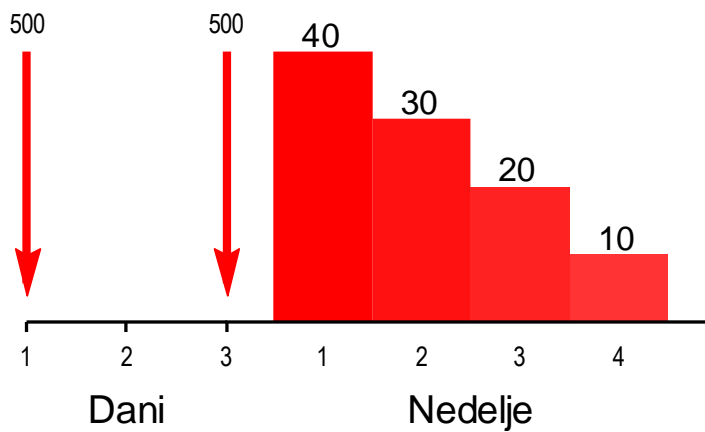
Grafikon 15. Distribucija pacijenata prema vrsti primenjene terapije



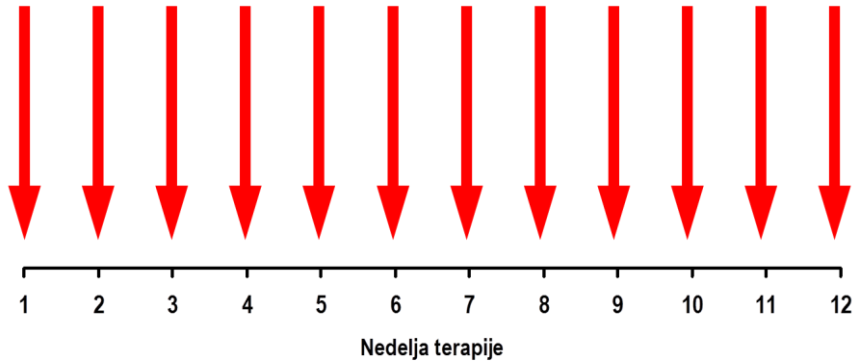
Grafikon 16. Distribucija pacijenata u odnosu na primenu kortikosteroidne terapije

U našoj studiji smo koristili 2 terapijska protokola:

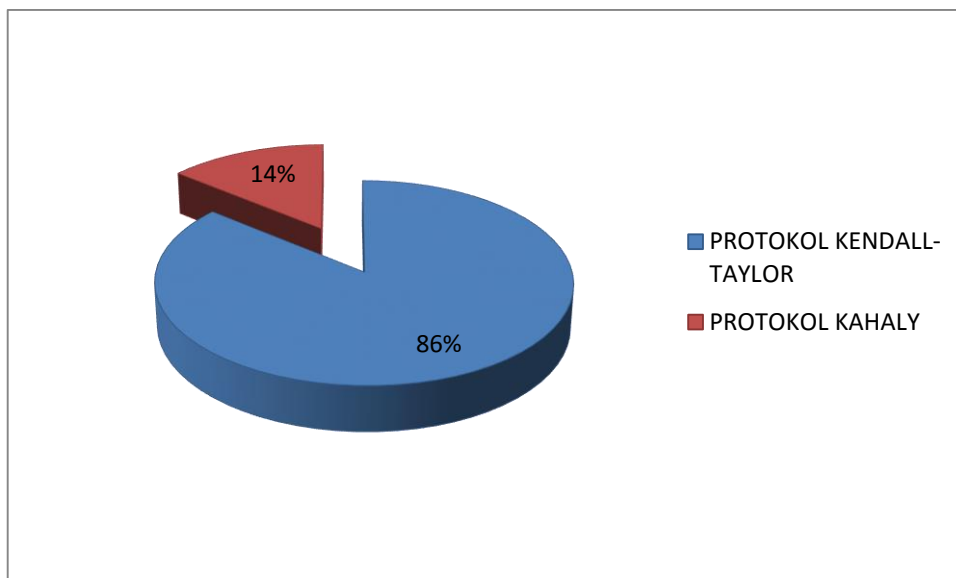
1. **Kendal Tayllor** : Methylprednisolon 500 mg infuzija dve infuzije, a zatim pronison per os, šest ciklusa (1)



2. **Kahaly** : Metilprednizolon 500 mg iv jedan put nedeljno, šest nedelja, a zatim, metilprednizolon 250 mg iv jedan put nedeljno, šest nedelja (2)



- (1) Kauppinen-Mäkelin et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid associated ophthalmopathy. Acta Ophthalmol. Scand. 2002; 80: 316–321
- (2) Kahaly et al. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 90: 5234–5240, 2005

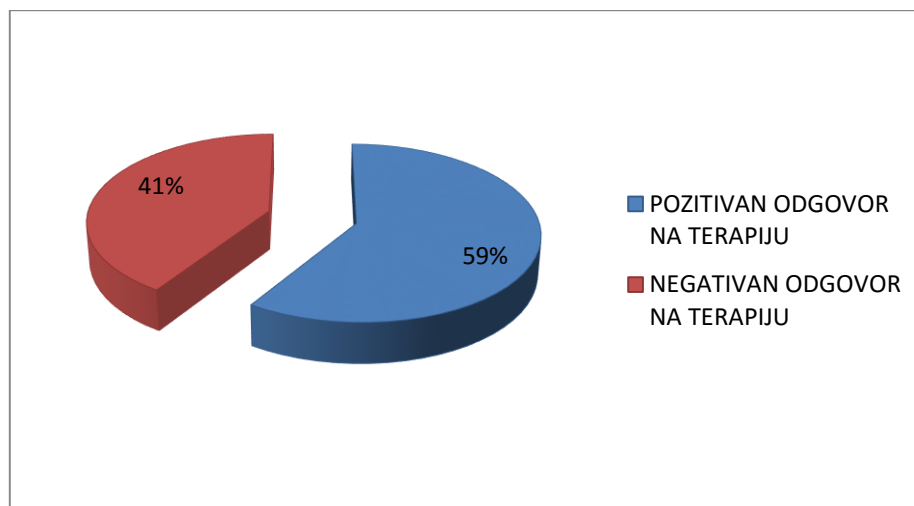


Grafikon 17. Distribucija primenjenih kortikosteroidnih protokola

Svi terapijski modaliteti su bili zastupljeni, kod nekih pacijenata je bila primenjena kombinacija raznih vrsta terapije, a kod pacijenata kod kojih je učinjena korektivna hirurgija (kod 4 pacijenta je učinjena orbitalna koštana dekompresija uz evakuaciju određene količine orbitalne masti) prethodni konzervativni terapijski modaliteti nisu dali očekivane rezultate.

Distribucija GO pacijenata prema ishodu, tj.uspešnosti primenjene terapije prikazana je na grafikonu 18.

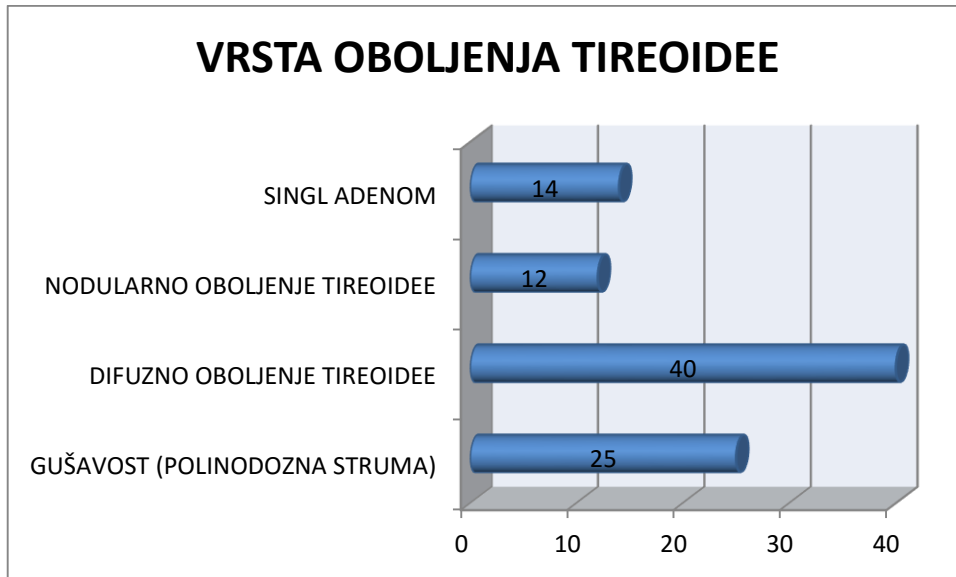
Uspeh primenjene terapije je bio verifikovan kod 54 pacijenata (oko 59 %), dok kod 37 pacijenata (oko 41 %) terapija nije dala zadovoljavajuće rezultate.



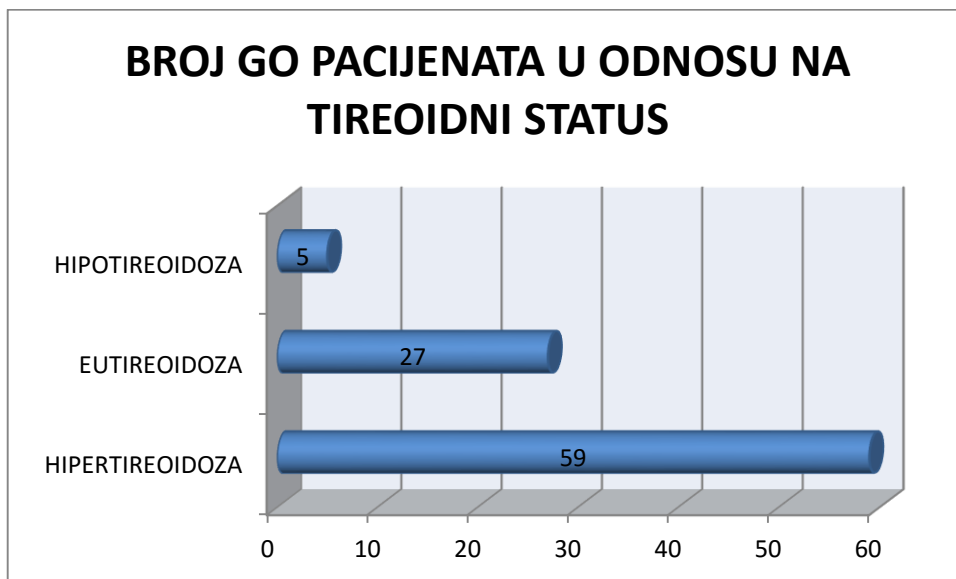
Grafikon 18. Distribucija GO pacijenata prema ishodu, tj.uspešnosti primenjene terapije

5.7. Vrsta oboljenja tiroidee

Distribucija GO pacijenata prema vrste oboljenja tiroidee prikazana je na grafikonu 19., a broj GO pacijenata u odnosu na tireoidni status na grafikonu 20.



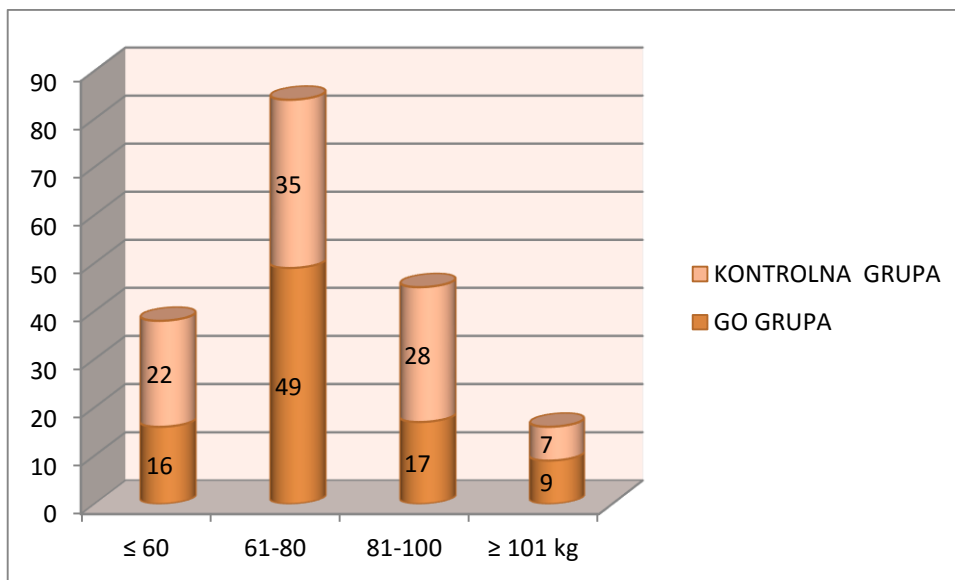
Grafikon 19. Distribucija oboljenja tiroidee



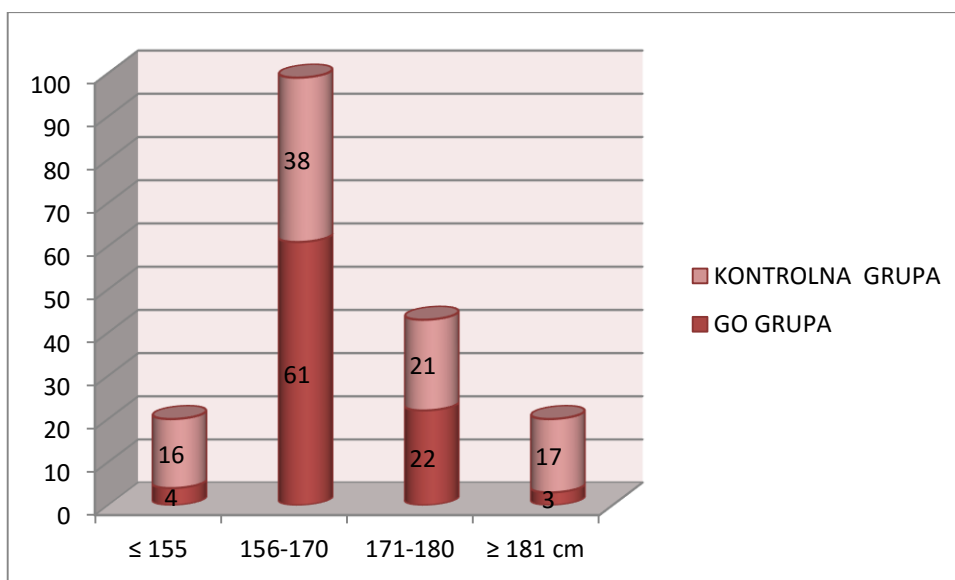
Grafikon 20. Distribucija GO pacijenata u odnosu na tireoidni status

5.8. Telesna težina, telesna visina i indeks telesne mase

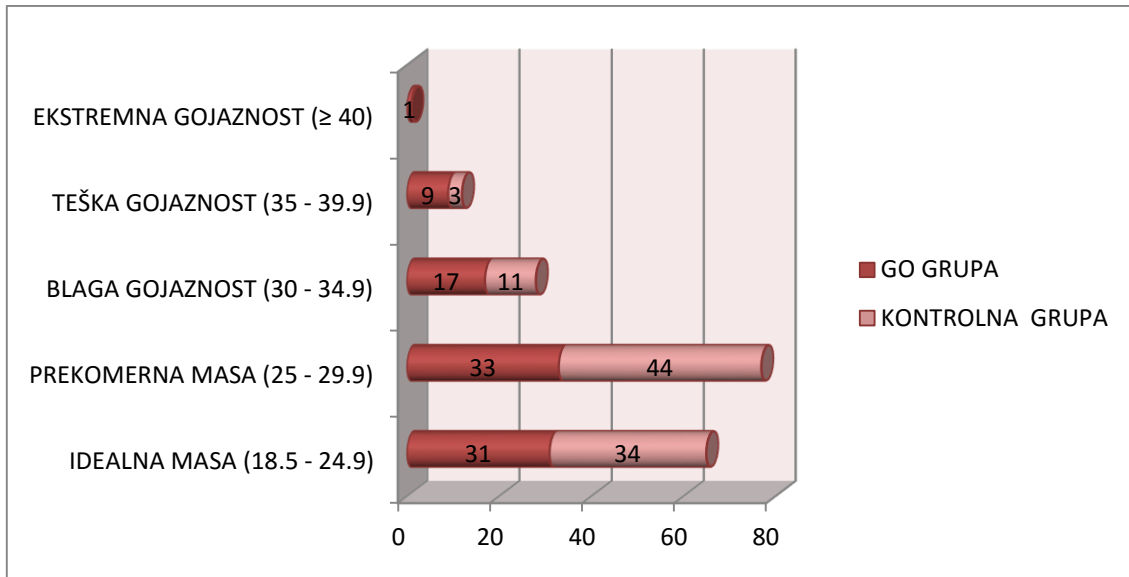
Distribucija GO pacijenata, i pacijenata kontrolne grupe u odnosu na telesnu težinu u kilogramima, telesnu visinu u centrimetrima, kao i BMI i kg/m^2 , prikazana je u grafikonima 21, 22 i 23.



Grafikon 21. Distribucija pacijenata GO i kontrolne grupe u odnosu na telesnu težinu u kilogramima (kg)



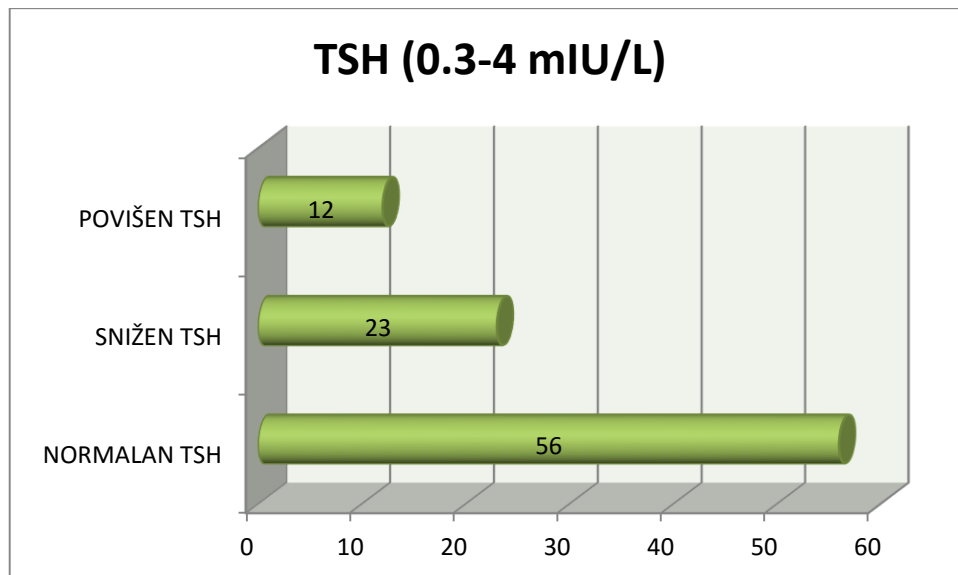
Grafikon 22. Distribucija pacijenata GO i kontrolne grupe u odnosu na telesnu visinu u centrimetrima (cm)



Grafikon 23. Distribucija pacijenata GO i kontrolne grupe u odnosu na BMI (kg/m^2)

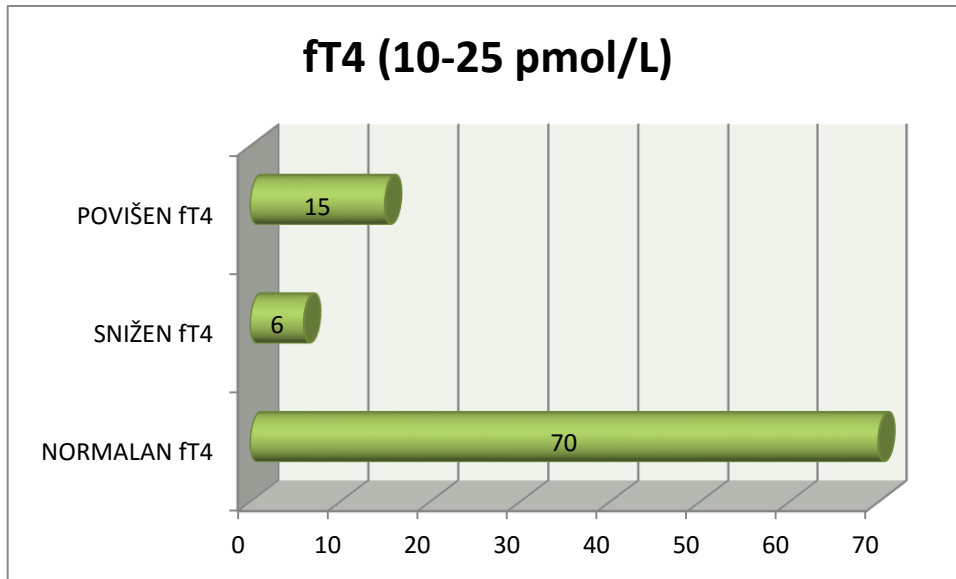
5.9. Laboratorijske analize

Distribucija GO pacijenata u odnosu na pregledane laboratorijske parametre (TSH, ft_4 , TgAB, TRAb, TPOAb, Tg i glikemiju) prikazana je u grafionima 24, 25, 26, 27, 28, 29 i 30.



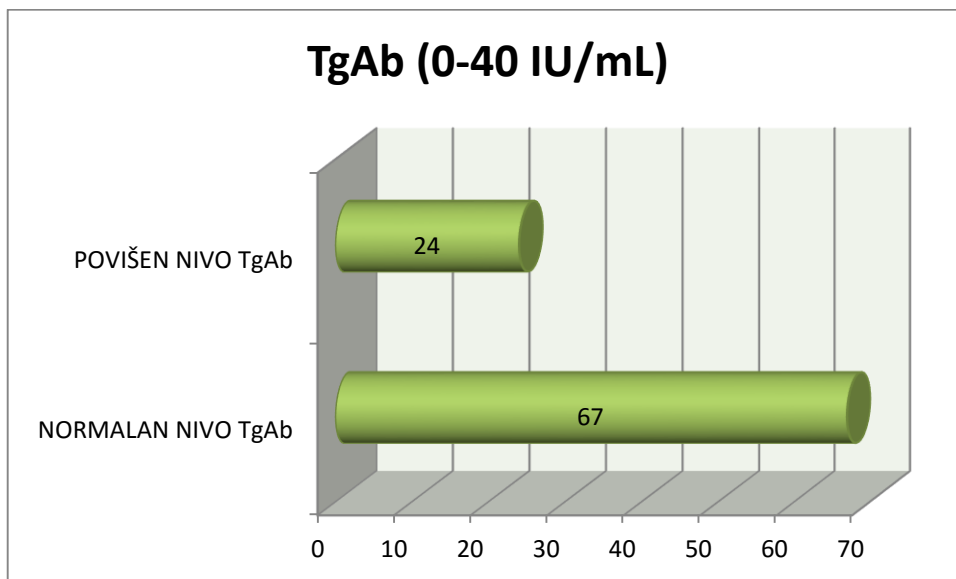
Grafikon 24. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo TSH

Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo TSH – 56 pacijenata ili 61.54 %.



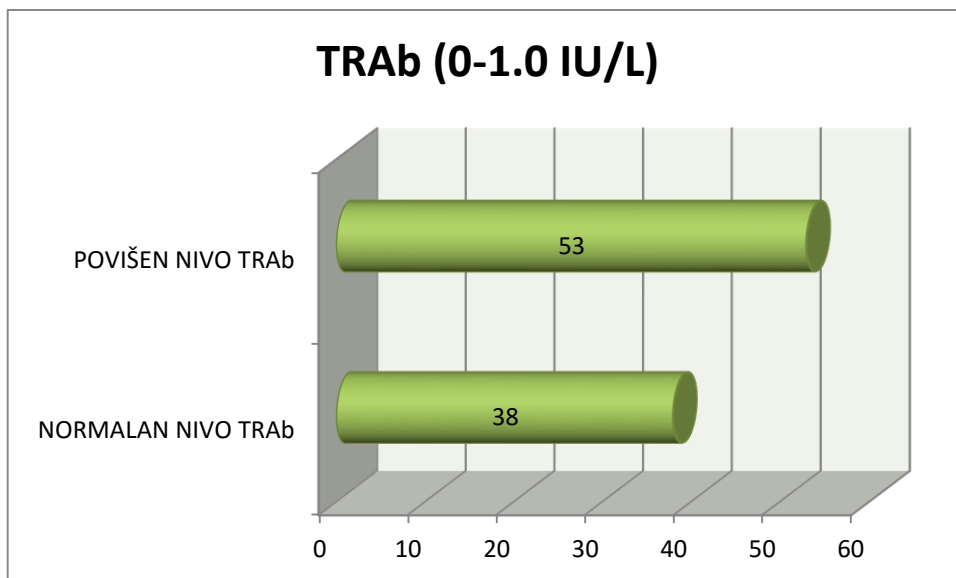
Grafikon 25. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo fT4

Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo fT4 – 70 pacijenata ili 76.92 %.



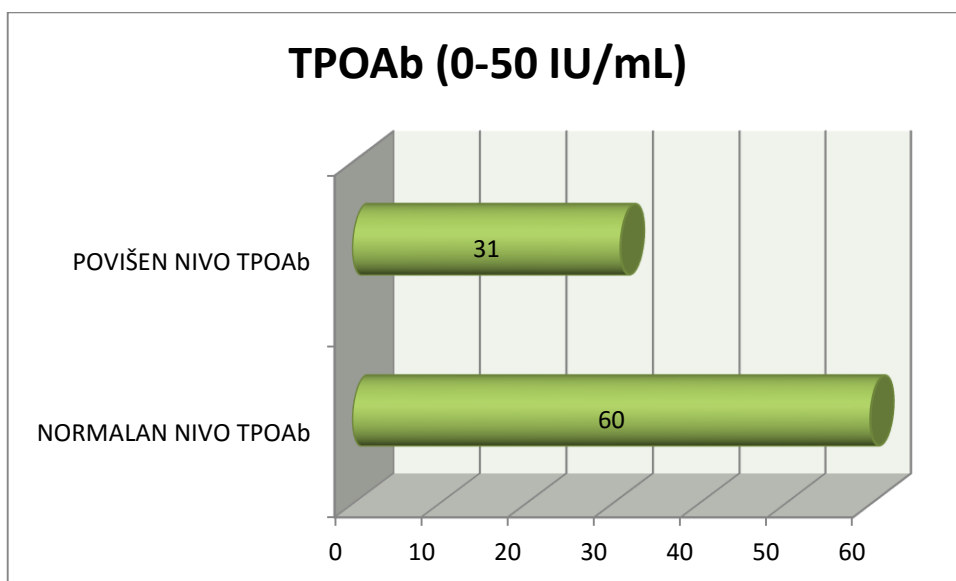
Grafikon 26. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo TgAb

Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo TgAb – 67 pacijenata ili 73.63 %.



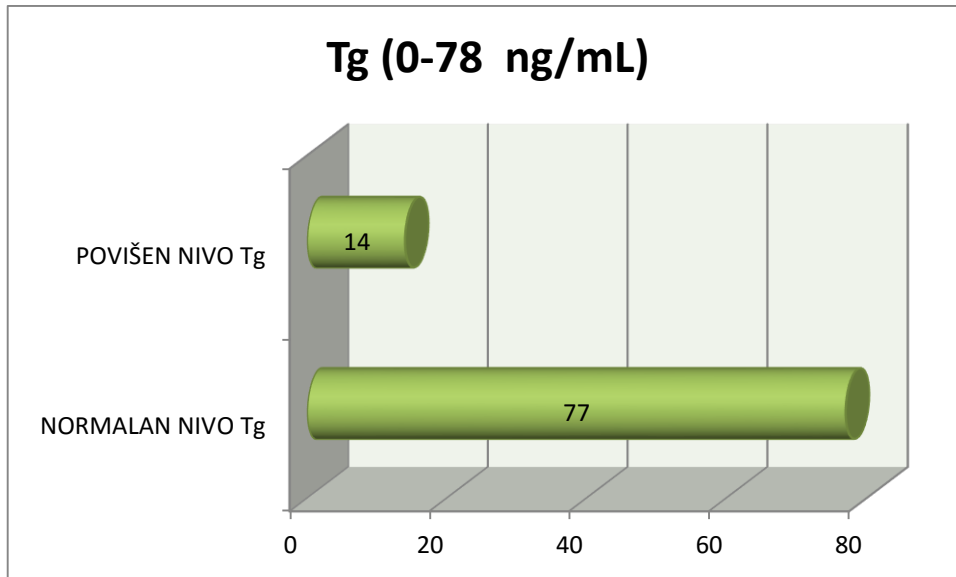
Grafikon 27. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo TRAb

Najveći broj GO pacijenata je imao povišen nivo TRAb – 53 pacijenata ili 58.24 %.



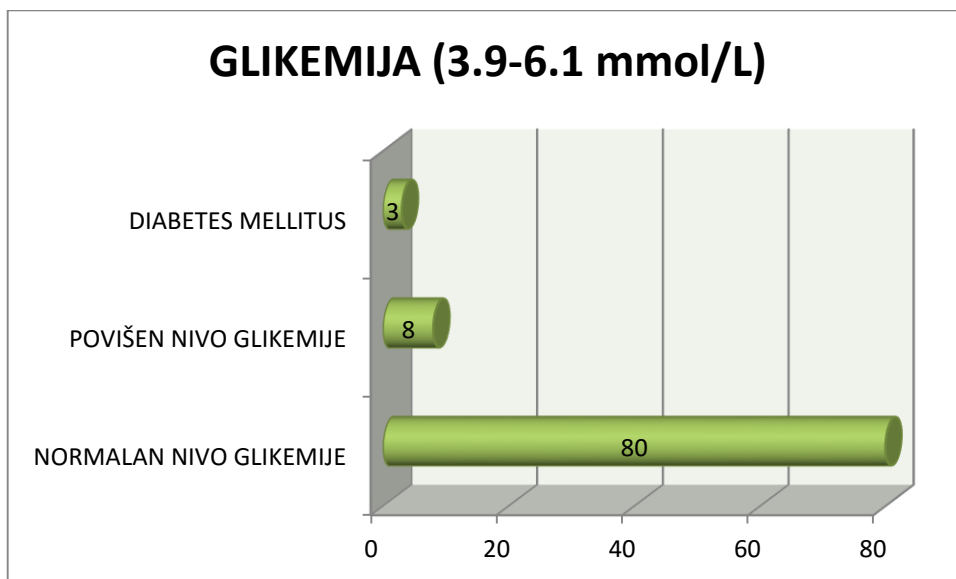
Grafikon 28. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo TPOAb

Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo TPOAb – 60 pacijenata ili 65.93 %.



Grafikon 29. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo Tg

Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo Tg – 77 pacijenata ili 84.62 %.

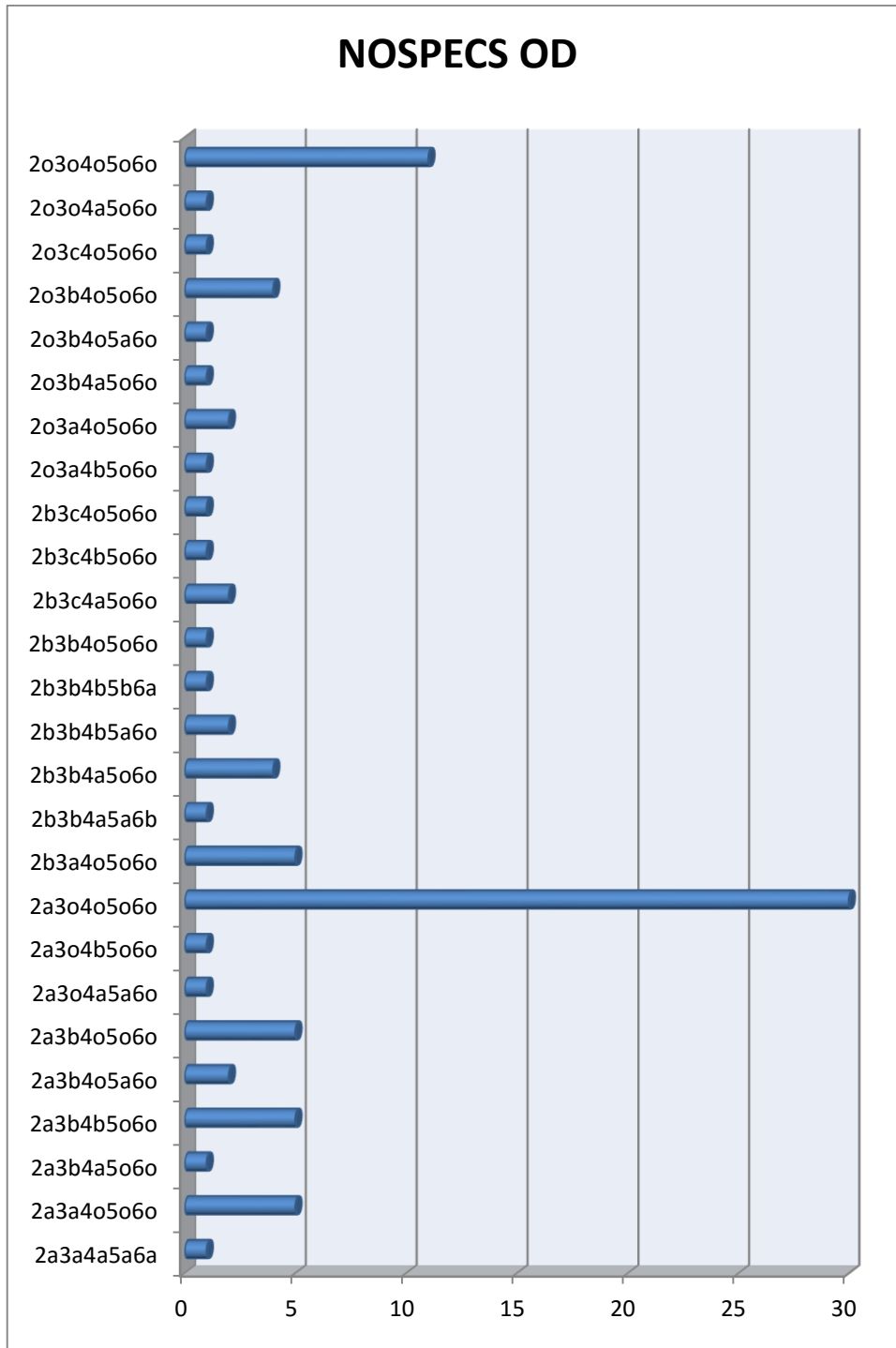


Grafikon 30. Distribucija GO pacijenata u odnosu na nivo glikemije

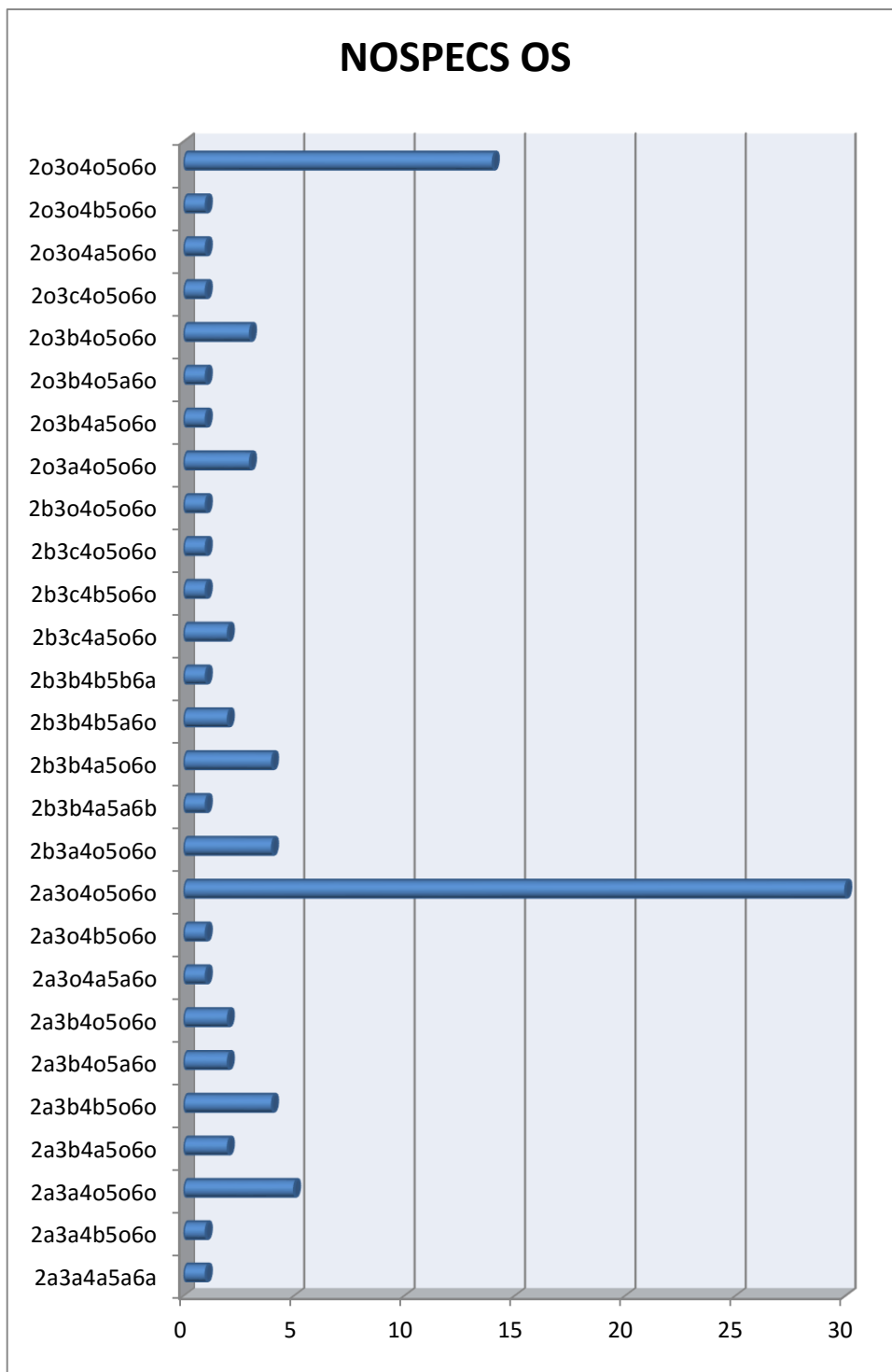
Najveći broj GO pacijenata je imao normalan nivo glikemije – 80 pacijenata ili 87.91%.

5.10. Klinički parametri (NOSPECS i CAS)

Distribucija kliničkih parametara (NOSPECS i CAS) za desno i levo oko prikazana je u grafikonima 31, 32, 33, 34 i 35.

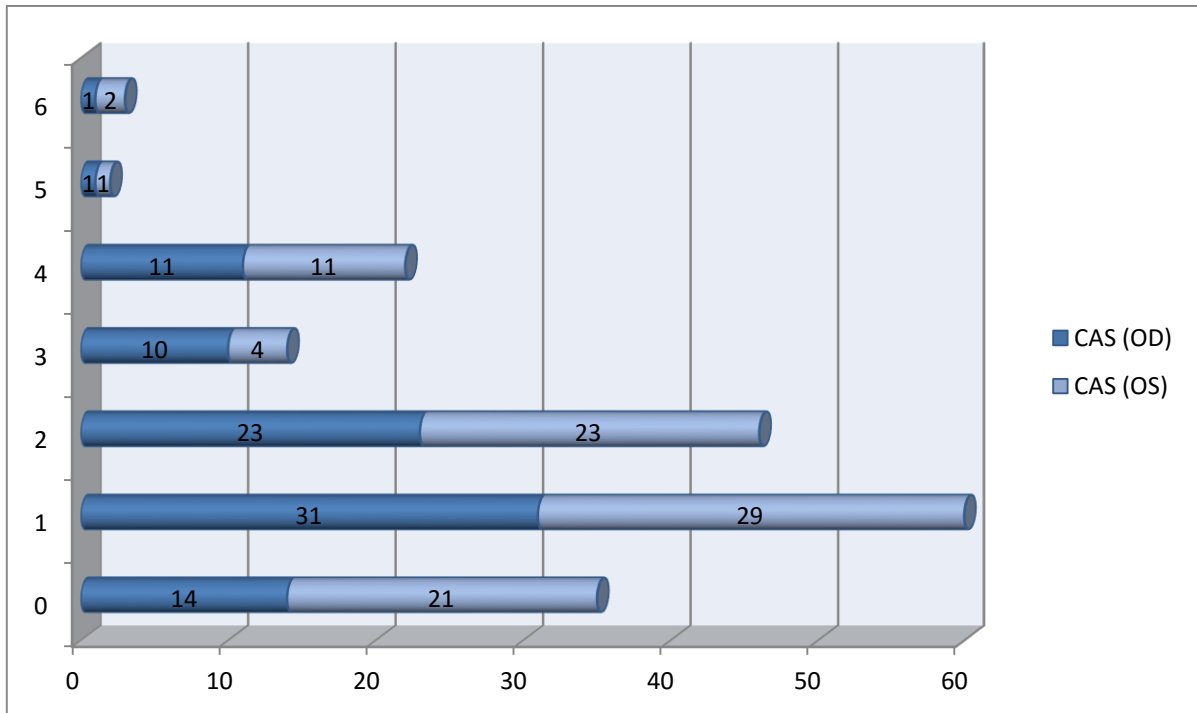


Grafikon 31. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na NOSPECS za desno oko (OD)

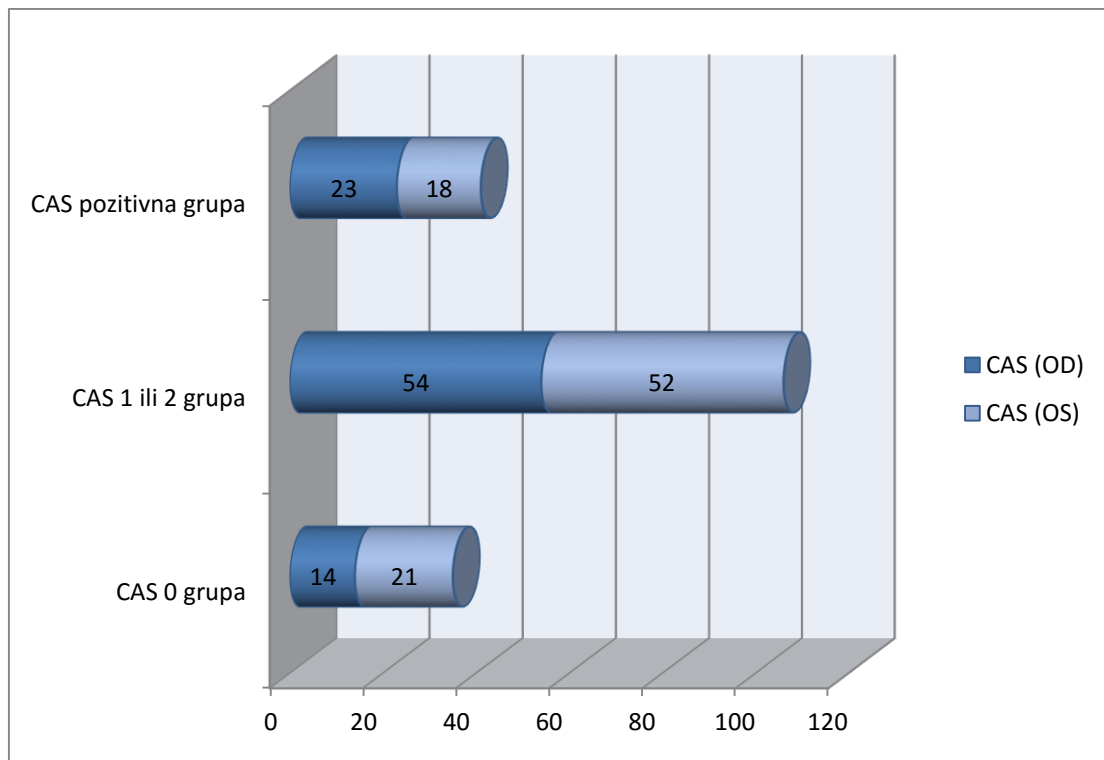


Grafikon 32. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na NOSPECS za levo oko (OS)

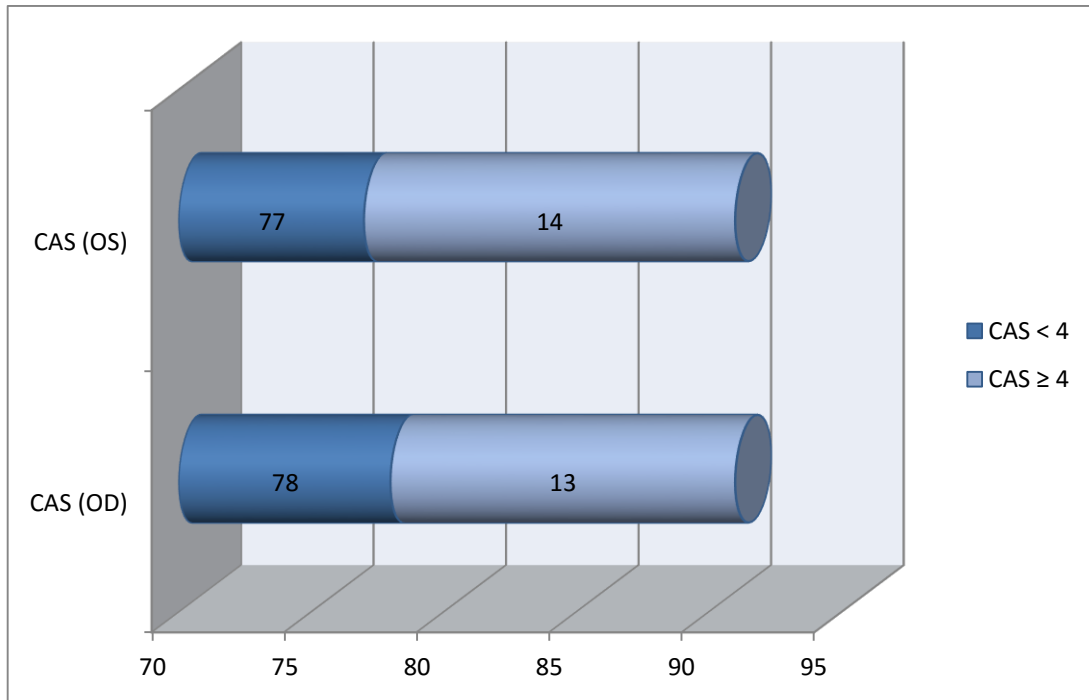
Najveći broj GO pacijenata je u odnosu na NOSPECS za oba oka bio u grupi 2a3o4o5o6o.



Grafikon 33. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na CAS za desno i levo posebno



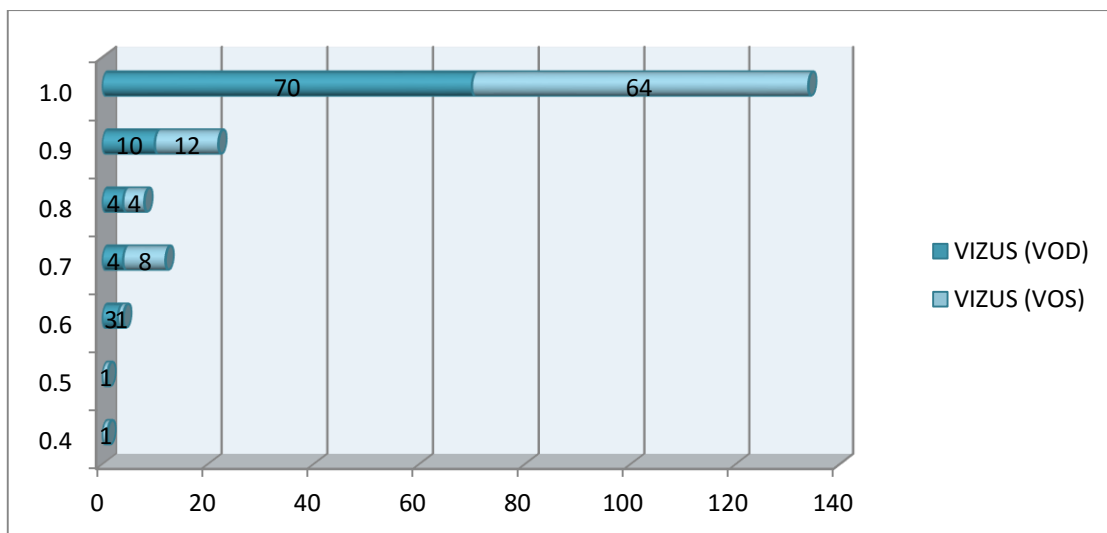
Grafikon 34. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na CAS podgrupe za desno i levo posebno



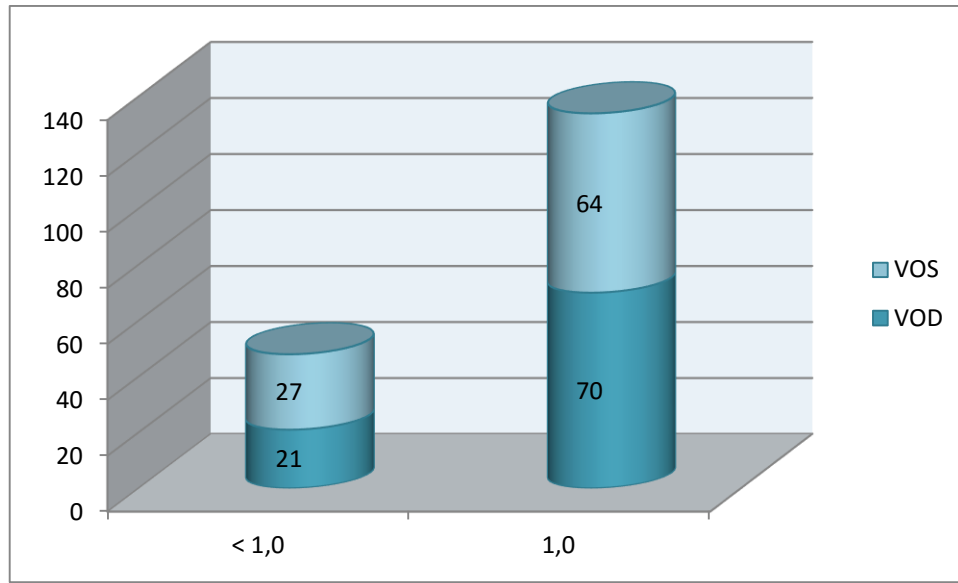
Grafikon 35. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na CAS podgrupe za desno i levo posebno

5.11. Vrednost vizusa

Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na vrednost vizusa sa korekcijom za oba oka data je u grafikonima 36 i 37.



Grafikon 36. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na vrednost vizusa sa korekcijom za desno i levo oko posebno



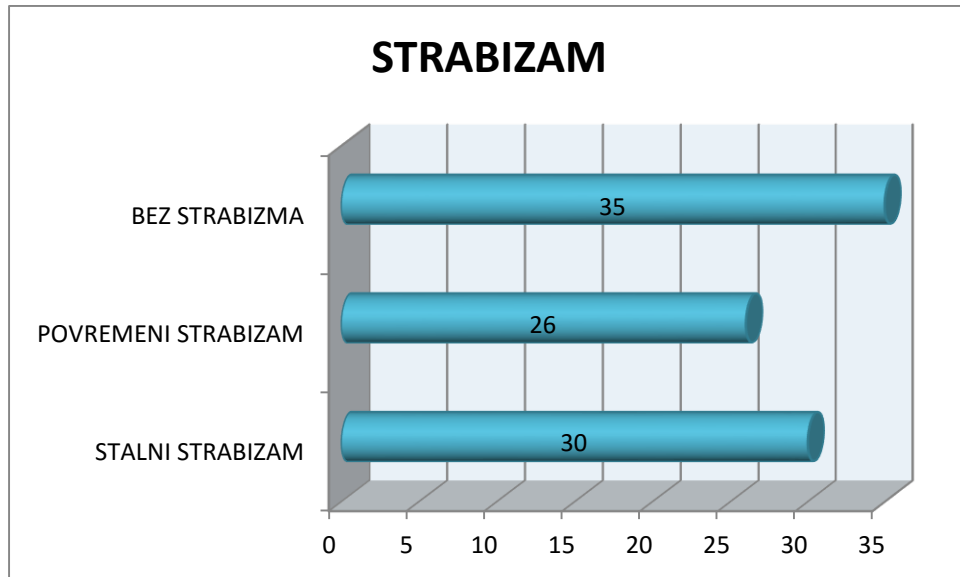
Grafikon 37. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na vrednost vizusa sa korekcijom za desno i levo oko posebno (grupa sa normalnim i smanjenim vizusom)

5.12. Vrednost očnog pritiska

Kod 2 GO pacijenta je na oba oka bio povišen očni pritisak (>3.0 kPa), dok je kod 1 GO pacijenta očni pritisak bio povišen na levom oku (>3.0 kPa), dok je na desnom oku bio na gornjoj granici (2.93 kPa). Svi ostali GO pacijenti su imali vrednosti očnog pritiska u referentnom intervalu (1.5-3.0 kPa).

5.13. Prisustvo strabizma

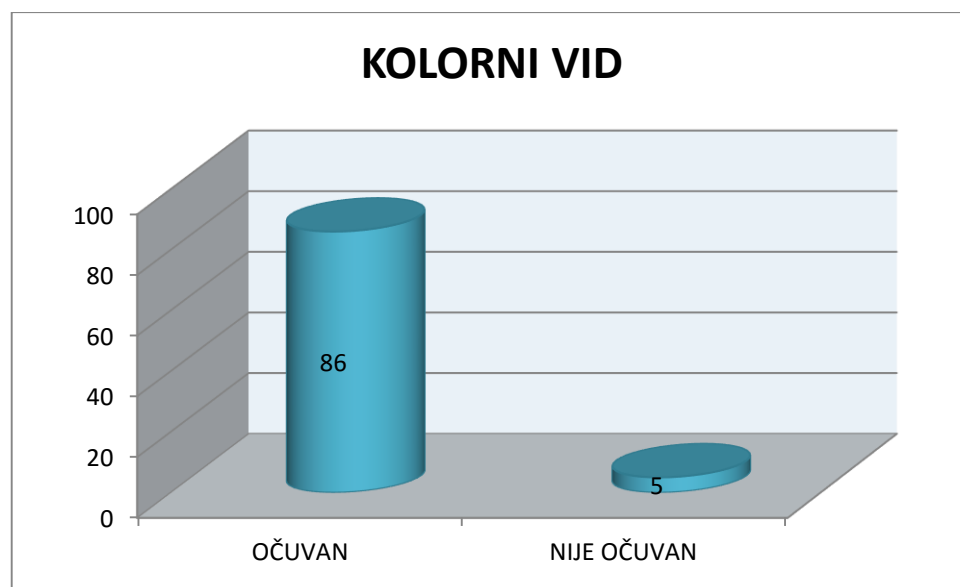
Ukupno 30 pacijenata (32,97%) je imalo stalni strabizam, njih 26 (28,57%) je imalo povremeni strabizam, dok njih 35 (38,46%) nije imalo strabizam.



Grafikon 38. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na postojanje strabizma

5.14. Očuvanost kolornog vida

Kolorni vid je bio očuvan kod 86 pacijenata (94,5%), dok kod 5 pacijenata (5,5%) nije bio očuvan.

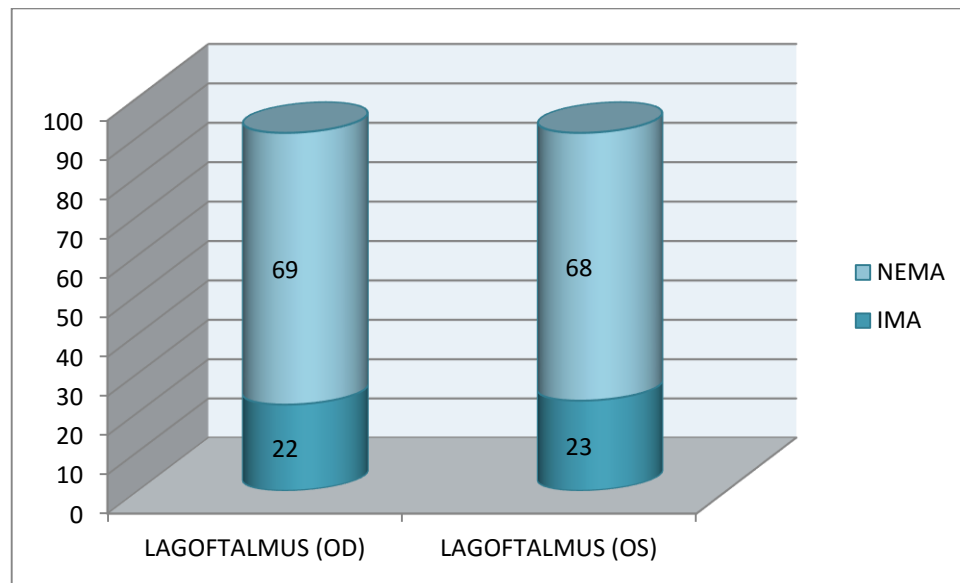


Grafikon 39. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na očuvanost kolornog vida

5.15. Prisustvo lagoftalmusa

Lagoftalmus na desnom oku je imalo 22 pacijenta (24,2%), a 69 (75,8%) ga nije imalo.

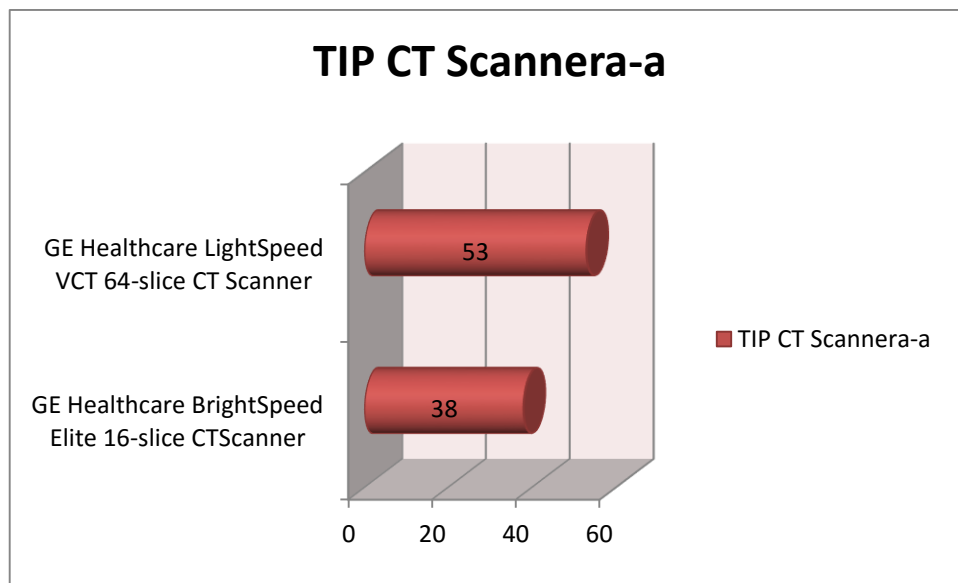
Lagoftalmus na levom oku je imalo 23 pacijenta (25,3%), a 68 (74,7%) ga nije imalo.



Grafikon 40. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na postojanje lagoftalmusa za desno i levo oko posebno

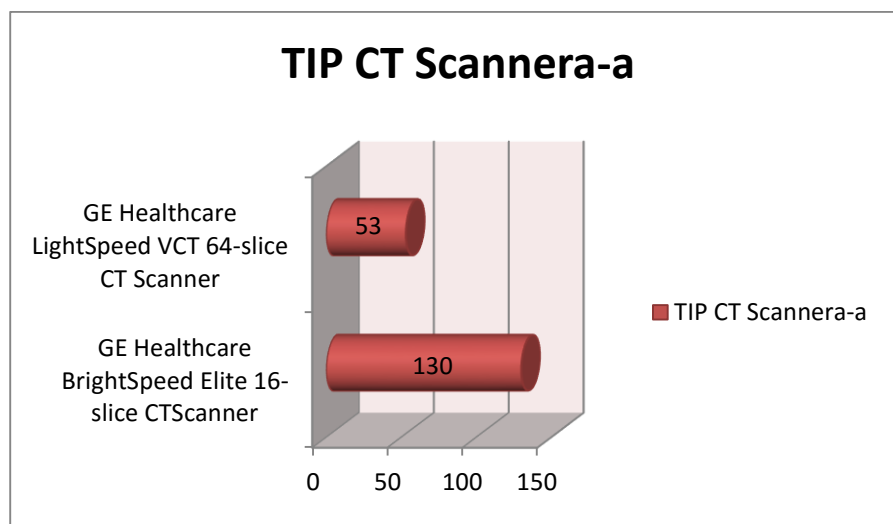
5.16. Distribucija pacijenata prema tipu skenera na kome je pregled učinjen

Od 91 GO pacijenata, 53 pacijenta (58,24%) je pregledano na GE Healthcare LightSpeed VCT 64-slice CT Scanneru, a njih 38 (41,76%) pregledano je na GE Healthcare BrightSpeed Elite 16-slice CT Scanneru.



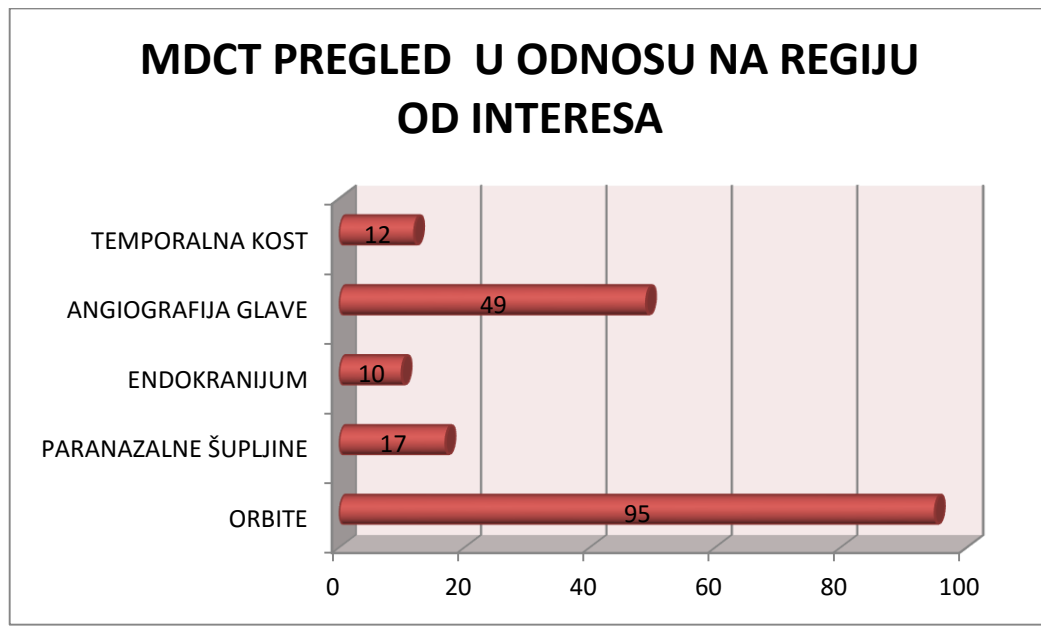
Grafikon 41. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na tip skenera na kome su učinjeni MDCT pregledi

Svi pacijenti kontrolne grupe (ukupno 92) je pregledano na GE Healthcare BrightSpeed Elite 16-slice CT Scanneru, tako da je distribucija svih pregledanih pacijenata na MDCT-aparatima bila sledeća : 53 pacijenta (oko 29 %) je pregledano na GE Healthcare LightSpeed VCT 64-slice CT Scanneru, dok je ukupno 130 pacijenata (oko 71 %) pregledano na GE Healthcare BrightSpeed Elite 16-slice CT Scanneru.



Grafikon 42. Distribucija pacijenata GO i kontrolne u odnosu na tip skenera na kome su učinjeni MDCT pregledi

5.17. Distribucija pacijenata u odnosu na MDCT-om pregledanu regiju



Grafikon 43. Distribucija pacijenata GO i kontrolne grupe u odnosu na MDCT-om pregledanu regiju od interesa

5.18. Analiza radioloških (MDCT) parametara

Tabela 20. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (denzitet MRM)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
DENZITET MRM PREKONTRASTNO (OD) (HU)	3,820	181	,000	4,029	12,639
	3,813	160,682	,000	4,017	12,650
DENZITET MRM PREKONTRASTNO (OS) (HU)	2,189	181	,030	,441	8,502
	2,186	169,820	,030	,434	8,510
DENZITET MRM POSTKONTRASTNO (OD) (HU)	4,986	181	,000	8,808	20,343
	4,976	156,903	,000	8,790	20,361
DENZITET MRM POSTKONTRASTNO (OS) (HU)	3,625	181	,000	4,940	16,741
	3,619	163,113	,000	4,926	16,756

Skraćenice : MRM – m.rectus medialis, OD – oculus dexter, OS – oculus sinister, HU – Hounsfield unit

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima denziteta MRM (m.rectus medialis) oba oka, i to kako prekontrastno, tako i postkontrastno ($p < 0.05$).

Tabela 21. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (debljina MRI, MRM, MRL, MRS i MOS)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
OD DEBLJINA MRI (mm)	7,859	181	,000	1,4524	2,4263
	7,828	119,785	,000	1,4488	2,4298
OD DEBLJINA MRM (mm)	8,232	181	,000	1,2617	2,0571
	8,197	109,936	,000	1,2582	2,0606
OD DEBLJINA MRL (mm)	4,275	181	,000	,4247	1,1529
	4,267	159,202	,000	,4237	1,1539
OD DEBLJINA MRS (mm)	6,718	181	,000	1,0043	1,8396
	6,691	119,298	,000	1,0012	1,8427
OD DEBLJINA MOS (mm)	4,263	181	,000	,2297	,6257
	4,254	157,276	,000	,2291	,6263
OD DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	9,524	181	,000	,98900	1,50588
	9,485	114,871	,000	,98692	1,50795
OS DEBLJINA MRI (mm)	6,291	181	,000	1,0576	2,0244
	6,265	115,798	,000	1,0538	2,0282
OS DEBLJINA MRM (mm)	6,515	181	,000	,9697	1,8123
	6,486	107,441	,000	,9659	1,8162
OS DEBLJINA MRL (mm)	5,003	181	,000	,5973	1,3753
	4,989	143,275	,000	,5955	1,3771
OS DEBLJINA MRS (mm)	6,610	181	,000	1,0281	1,9031
	6,585	123,153	,000	1,0251	1,9062
OS DEBLJINA MOS (mm)	4,468	181	,000	,2453	,6332
	4,461	165,995	,000	,2448	,6336
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	8,140	181	,000	,88234	1,44692
	8,105	110,011	,000	,87986	1,44940

Skraćenice : MRM – m.rectus medialis, MRI – m.rectus inferior, MRL – m.rectus lateralis, MRS – m.rectus superior, MOS – m.obliquus superior, OD – oculus dexter, OS – oculus sinister

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima debljine svih EOM

(ekstraokularnih mišića) oba oka, kao i u srednjim vrednostima debljina oba oka ($p = 0.000$).

Tabela 22. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (širina MRM, MRS, MRI, MOS)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
OD ŠIRINA MRM (mm)	3,755	181	,000	,3743	1,2032
	3,745	143,966	,000	,3725	1,2051
OD ŠIRINA MRS (mm)	6,209	181	,000	,9770	1,8872
	6,192	145,755	,000	,9750	1,8892
OD ŠIRINA MOS (mm)	5,300	181	,000	,63790	1,39463
	5,287	152,100	,000	,63653	1,39600
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	7,627	181	,000	,81817	1,38926
	7,601	129,887	,000	,81643	1,39099
OS ŠIRINA MRI (mm)	7,888	181	,000	1,3740	2,2906
	7,859	124,414	,000	1,3709	2,2937
OS ŠIRINA MRM (mm)	3,969	181	,000	,41661	1,24034
	3,957	137,212	,000	,41446	1,24249
OS ŠIRINA MRS (mm)	5,003	181	,000	,7199	1,6576
	4,990	148,475	,000	,7180	1,6595
OS ŠIRINA MOS (mm)	5,282	181	,000	,6322	1,3861
	5,266	139,123	,000	,6303	1,3880
OS ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	6,793	181	,000	,70811	1,28794
	6,768	125,186	,000	,70618	1,28986

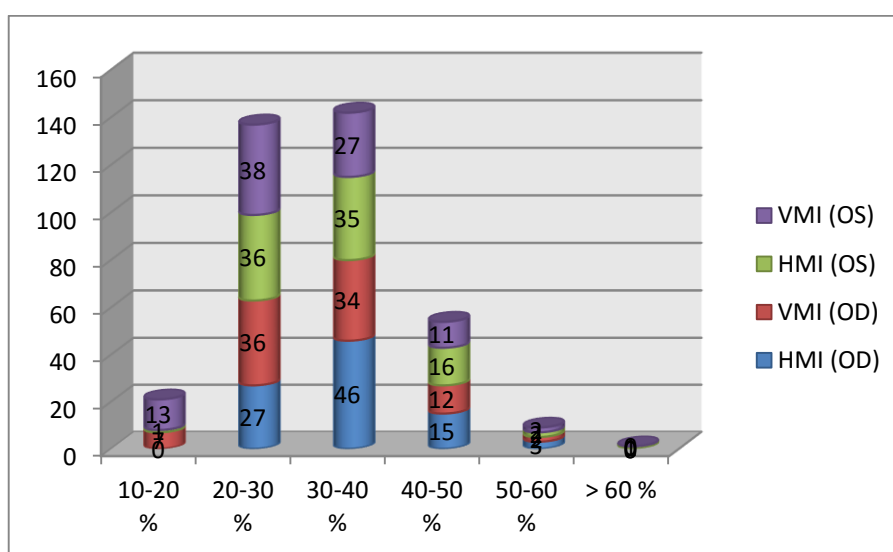
Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima širine MRM, MRS i MOS oba oka, širine MRI levog oka (OS), kao i u srednjim vrednostima debljina oba oka ($p = 0.000$).

Tabela 23. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (HMI, VMI, GP, GPR, širina ON i VOS)

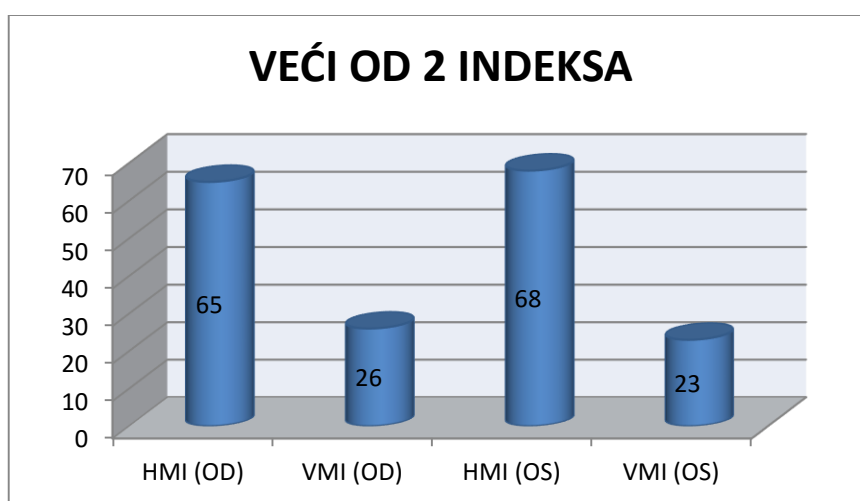
OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
OD MIŠIĆNI INDEKS HMI	8,659	181	,000	5,81355	9,24505
	8,629	128,946	,000	5,80294	9,25565
OD MIŠIĆNI INDEKS VMI	10,399	181	,000	7,897160	11,595987
	10,353	110,296	,000	7,881034	11,612113
OS MIŠIĆNI INDEKS HMI	7,605	181	,000	5,41186	9,20383
	7,575	118,588	,000	5,39760	9,21808
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	8,500	181	,000	6,652435	10,674576
	8,464	111,864	,000	6,635379	10,691633
INTERZIGOMATICNA LINIJA (mm)	-2,201	181	,029	-2,78492	-,15197
	-2,201	180,982	,029	-2,78477	-,15212
GLOBE POSITION GP OD (mm)	-10,297	181	,000	-5,5985	-3,7980
	-10,280	165,020	,000	-5,6006	-3,7959
GLOBE POSITION GP OS (mm)	-9,310	181	,000	-5,2264	-3,3984
	-9,291	158,197	,000	-5,2291	-3,3957
GLOBE PROTRUSION GPR OD (mm)	8,639	181	,000	3,26389	5,19621
	8,620	155,935	,000	3,26077	5,19933
GLOBE PROTRUSION GPR OS (mm)	7,225	181	,000	2,71237	4,75045
	7,206	146,695	,000	2,70810	4,75472
ŠIRINA OPTIČKOG NERVA (ON) RETROBULBARNO OD (mm)	-3,808	181	,000	-,51488	-,16341
	-3,816	159,402	,000	-,51467	-,16362
ŠIRINA ON U SREDIŠNJEM DELU OD (mm)	-3,337	181	,001	-,38124	-,09792
	-3,339	179,955	,001	-,38118	-,09798
ŠIRINA ON SREDNJA VREDNOST OD (mm)	-4,047	181	,000	-,43043	-,14829
	-4,055	164,530	,000	-,43027	-,14845
ŠIRINA ON RETROBULBARNO OS (mm)	-4,008	181	,000	-,54190	-,18436
	-4,015	163,712	,000	-,54170	-,18456
ŠIRINA ON U SREDIŠNJEM DELU OS (mm)	-3,642	181	,000	-,40854	-,12142
	-3,646	175,211	,000	-,40842	-,12154
ŠIRINA ON SREDNJA VREDNOST OS (mm)	-4,322	181	,000	-,45742	-,17068
	-4,330	163,979	,000	-,45726	-,17085
ŠIRINA V.OPHTHALMICAЕ SUPERIOR VOS OD (mm)	-2,322	181	,021	-,39720	-,03223
	-2,328	150,038	,021	-,39699	-,03244
ŠIRINA V.OPHTHALMICAЕ SUPERIOR VOS OS (mm)	-3,026	181	,003	-,54573	-,11492
	-3,039	113,855	,003	-,54567	-,11498

Skraćenice : HMI – horizontalni mišićni indeks, VMI – vertikalni mišićni indeks, GP – stepen proptoze, GPR – stepen protruzije, ON – optički nerv, VOS – v.opthalmica superior

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima horizontalnih i vertikalnih mišićnih indeksa (HMI i VMI) oba oka, dužine interzygomatične linije, stepena proptoze (GP) i stepena protruzije (GPR) oba oka, širine optičkog nerva retrobulbarno i u središnjem delu i njihove srednje vrednosti oba oka, kao i širine v.opthalmicae superior (VOS) oba oka ($p < 0.05$).



Grafikon 44. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na mišićne indekse (HMI i VMI) za desno i levo oko posebno

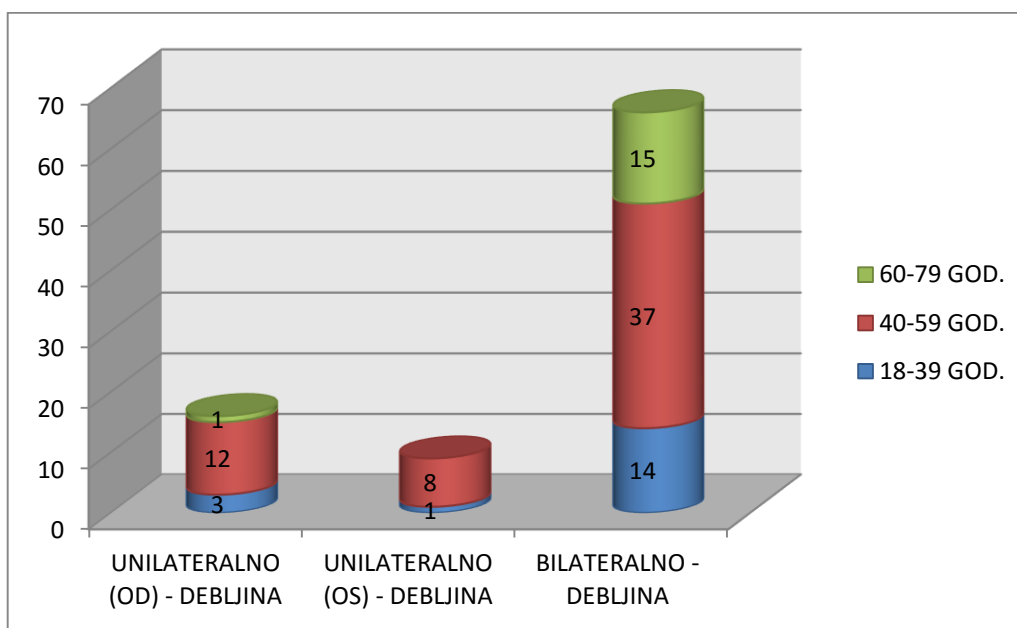


Grafikon 45. Distribucija pacijenata GO grupe u odnosu na mišićne indekse (komparacija indeksa za desno i levo oko posebno)

U našoj studiji u odnosu na debljinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 25 pacijenata sa GO (27.47 %), dok je kod 66 pacijenata zahvaćenost EOM bila bilateralna (72.53 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na debljinu bio 2.64 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti.

Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 16 pacijenata (17.58 %) i levo kod 9 pacijenata (9.89 %).

Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 37 (oko 40.7 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na debljinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.

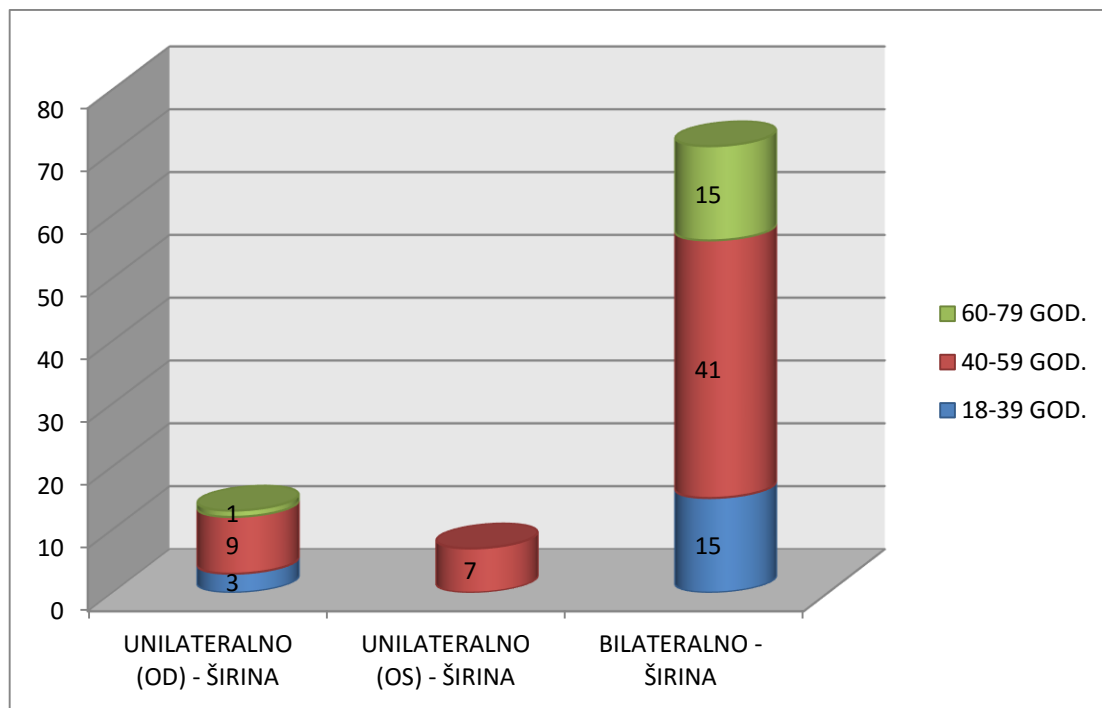


Grafikon 46. Distribucija unilateralne i bilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na debljinu mišića prema starosnim grupama

U našoj studiji u odnosu na širinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 20 pacijenata sa GO (oko 22 %), dok je kod 71 pacijenta zahvaćenost EOM bila bilateralna (oko 78 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na širinu bio 3.55 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti.

Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 13 pacijenata (oko 14.3 %) i levo kod 7 pacijenata (oko 7.7 %).

Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 41 (oko 45 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na širinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.



Grafikon 47. Distribucija unilateralne i bilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na širinu mišića prema starosnim grupama

Tabela 24. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (AD, AŠ, KŠ i KV, kao i volumena lakrimalnih žlezdi)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
DIJAMETAR LAKRIMALNE ŽLEZDE (LŽ) - AKSIJALNA DUŽINA (AD) OD (mm)	5,670	181	,000	1,5798	3,2660
	5,666	176,302	,000	1,5789	3,2669
DIJAMETAR LŽ - AKSIJALNA ŠIRINA (AŠ) OD (mm)	5,864	181	,000	,7307	1,4718
	5,856	170,377	,000	,7301	1,4725
DIJAMETAR LŽ - KORONARNA VISINA OD (mm)	5,793	181	,000	1,5105	3,0711
	5,783	163,857	,000	1,5087	3,0730
DIJAMETAR LŽ - KORONARNA ŠIRINA (KŠ) OD (mm)	5,689	181	,000	,6108	1,2596
	5,682	173,034	,000	,6103	1,2601
VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OD (cm ³)	5,873	181	,000	,152972	,307780
	5,864	166,781	,000	,152807	,307944
DIJAMETAR LŽ - AKSIJALNA DUŽINA (AD) OS (mm)	4,601	181	,000	1,1097	2,7759
	4,598	177,495	,000	1,1090	2,7766
DIJAMETAR LŽ - AKSIJALNA ŠIRINA (AŠ) OS (mm)	5,488	181	,000	,6833	1,4504
	5,479	163,592	,000	,6824	1,4514
DIJAMETAR LŽ - KORONARNA VISINA (KV) OS (mm)	5,568	181	,000	1,4002	2,9375
	5,560	169,306	,000	1,3988	2,9389
DIJAMETAR LŽ - KORONARNA ŠIRINA (KŠ) OS (mm)	5,284	181	,000	,5485	1,2023
	5,278	173,631	,000	,5480	1,2027
VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OS (cm ³)	5,086	181	,000	,122008	,276708
	5,076	162,305	,000	,121808	,276908

Skraćenice : AD – aksijalna dužina, AŠ- aksijalna širina, KV – koronarna visina, KŠ – koronarna širina, LŽ – lakrimalna žlezda

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima planimetrijskih parametara lakrimalnih žlezdi oba oka (aksijalna dužina i širina i koronarna visina i širina), kao i u vrednostima njihovih volumena ($p = 0.000$).

Tabela 25. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (površina EOM)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
POVRŠINA (P) MRI OD (mm ²)	8,567	181	,000	,226961	,362788
	8,526	101,390	,000	,226270	,363479
P MRM OD (mm ²)	7,241	181	,000	,12760	,22319
	7,206	101,939	,000	,12711	,22367
P MRL OD (mm ²)	3,124	181	,002	,02344	,10384
	3,115	142,371	,002	,02325	,10403
P MRS OD (mm ²)	6,843	181	,000	,12302	,22271
	6,812	106,962	,000	,12256	,22317
P MOS OD (mm ²)	4,980	181	,000	,02619	,06056
	4,964	134,697	,000	,02609	,06066
P MRI OS (mm ²)	7,114	181	,000	,16518	,29197
	7,080	100,470	,000	,16452	,29262
P MRM OS (mm ²)	5,865	181	,000	,10574	,21295
	5,836	98,988	,000	,10517	,21352
P MRL OS (mm ²)	3,794	181	,000	,04473	,14164
	3,781	126,240	,000	,04441	,14196
P MRS OS (mm ²)	6,218	181	,000	,11661	,22501
	6,190	106,950	,000	,11611	,22551
P MOS OS (mm ²)	5,397	181	,000	,02856	,06148
	5,379	131,800	,000	,02846	,06157
POVRŠINA EOM OD (mm ²)	9,226	181	,000	,11794	,18212
	9,183	103,975	,000	,11763	,18243
POVRŠINA EOM OS (mm ²)	7,762	181	,000	,10395	,17482
	7,724	100,869	,000	,10359	,17518

Skraćenice : EOM – ekstraokularni mišići, P –površina EOM merena u aksijalnom skenu

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima površina EOM oba oka, kao i njihovim srednjim vrednostima ($p < 0.05$).

Tabela 26. Poređenje prosečnih vrednosti numeričkih obeležja posmatranja u odnosu na grupu (volumen retrobularnog prostora i visina orbite)

OBELEŽJA POSMATRANJA	vrednost t testa				
	t	df	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OD V1OD (cm ³)	5,264	181	,000	1,948603	4,285239
	5,252	151,892	,000	1,944341	4,289501
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OD V2OD (cm ³)	6,298	181	,000	2,180629	4,170233
	6,296	179,864	,000	2,180212	4,170649
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OS V1OS (cm ³)	4,898	181	,000	1,774969	4,169461
	4,887	153,754	,000	1,770830	4,173600
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OS V2OS (cm ³)	5,846	179	,000	1,91547	3,86754
	5,837	176,434	,000	1,91395	3,86906
VISINA ORBITE OD (mm)	-2,742	181	,007	-1,58626	-,25863
	-2,742	181,000	,007	-1,58623	-,25867
VISINA ORBITE OS (mm)	-2,539	181	,012	-1,70903	-,21441
	-2,536	170,754	,012	-1,71030	-,21315

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima volumena retrobularnog prostora oba oka, dobijenih softverskim i matematičkim putem, kao i u vrednostima visine obe orbite ($p < 0.05$).

Tabela 27. Analiza varijanse prema NOSPECS

OBELEŽJA POSMATRANJA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OD DEBLJINA MRI (mm)	Between Groups	52,591	2	26,296	6,138	,003
	Within Groups	376,987	88	4,284		
	Total	429,578	90			
OD DEBLJINA MRM (mm)	Between Groups	23,630	2	11,815	3,737	,028
	Within Groups	278,220	88	3,162		
	Total	301,850	90			
OD DEBLJINA MRL (mm)	Between Groups	15,128	2	7,564	3,785	,026
	Within	175,842	88	1,998		

	Groups					
	Total	190,970	90			
OD DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	14,975	2	7,487	6,033	,004
	Within Groups	109,208	88	1,241		
	Total	124,183	90			
OD ŠIRINA MRI (mm)	Between Groups	52,760	2	26,380	5,929	,004
	Within Groups	391,556	88	4,449		
	Total	444,316	90			
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	13,645	2	6,822	4,750	,011
	Within Groups	126,388	88	1,436		
	Total	140,033	90			
OD MIŠIĆNI INDEKS HMI	Between Groups	388,375	2	194,187	3,641	,030
	Within Groups	4692,874	88	53,328		
	Total	5081,249	90			
OD MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	550,512	2	275,256	4,062	,021
	Within Groups	5963,920	88	67,772		
	Total	6514,432	90			
GLOBE POSITION GP OD (mm)	Between Groups	169,210	2	84,605	7,857	,001
	Within Groups	947,546	88	10,768		
	Total	1116,755	90			
GLOBE PROTRUSION GPR OD (mm)	Between Groups	137,621	2	68,811	4,890	,010
	Within Groups	1238,280	88	14,071		
	Total	1375,901	90			
ŠIRINA OPTIČKOG NERVA RETROBULBARNO OD (mm)	Between Groups	1,450	2	,725	3,392	,038
	Within Groups	18,811	88	,214		
	Total	20,262	90			

ŠIRINA OPTIČKOG NERVA SREDNJA VREDNOST OD (mm)	Between Groups	1,020	2	,510	3,421	,037
	Within Groups	13,122	88	,149		
	Total	14,142	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OD V1OD (cm ³)	Between Groups	271,888	2	135,944	6,668	,002
	Within Groups	1794,007	88	20,386		
	Total	2065,896	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OD V2OD (cm ³)	Between Groups	78,028	2	39,014	3,299	,042
	Within Groups	1040,653	88	11,826		
	Total	1118,681	90			
VISINA ORBITE OD (mm)	Between Groups	46,222	2	23,111	4,896	,010
	Within Groups	415,400	88	4,720		
	Total	461,622	90			
P MRI OD (mm ²)	Between Groups	1,368	2	,684	7,672	,001
	Within Groups	7,844	88	,089		
	Total	9,211	90			
P MRM OD (mm ²)	Between Groups	,316	2	,158	3,281	,042
	Within Groups	4,233	88	,048		
	Total	4,549	90			
P MRL OD (mm ²)	Between Groups	,270	2	,135	5,120	,008
	Within Groups	2,321	88	,026		
	Total	2,591	90			
POVRŠINA EOM OD (mm ²)	Between Groups	,286	2	,143	7,215	,001
	Within Groups	1,742	88	,020		
	Total	2,028	90			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema NOSPECS klasifikaciji u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za desno oko (OD) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Debljina MRI, MRM i MRL, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
2. Širina MRI, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
3. Vrednost oba mišićna indeksa (HMI i VMI)
4. Step proptoze (GP) i stepen protruzije (GPR)
5. Širina optičkog nerva (ON) retrobulbarno i njena srednja vrednost
6. Volumen retrobulbarnog prostora dobijen softverskim i matematičkim putem
7. Visina orbite
8. Površine MRI, MRM i MRL, kao i srednja vrednost površine svih EOM.

Tabela 28. Analiza varijanse po proceni težine bolesti

OBELEŽJA POSMATRANJA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OS DEBLJINA MRI (mm)	Between Groups	92,714	2	46,357	12,014	,000
	Within Groups	339,568	88	3,859		
	Total	432,281	90			
OS DEBLJINA MRL (mm)	Between Groups	38,549	2	19,274	8,367	,000
	Within Groups	202,709	88	2,304		
	Total	241,258	90			
OS DEBLJINA MRS (mm)	Between Groups	50,313	2	25,156	7,622	,001
	Within Groups	290,437	88	3,300		
	Total	340,750	90			
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	32,257	2	16,129	11,853	,000
	Within Groups	119,748	88	1,361		
	Total	152,005	90			
OS ŠIRINA MRI (mm)	Between Groups	93,736	2	46,868	14,851	,000
	Within	277,710	88	3,156		

	Groups					
	Total	371,446	90			
OS ŠIRINA MRL (mm)	Between Groups	19,574	2	9,787	3,663	,030
	Within Groups	235,099	88	2,672		
	Total	254,673	90			
OS ŠIRINA MOS (mm)	Between Groups	19,924	2	9,962	4,133	,019
	Within Groups	212,099	88	2,410		
	Total	232,023	90			
OS ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	23,770	2	11,885	8,418	,000
	Within Groups	124,239	88	1,412		
	Total	148,009	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS HMI	Between Groups	747,828	2	373,914	5,667	,005
	Within Groups	5806,564	88	65,984		
	Total	6554,393	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	1612,590	2	806,295	11,773	,000
	Within Groups	6027,021	88	68,489		
	Total	7639,611	90			
GLOBE POSITION GP OS (mm)	Between Groups	307,233	2	153,617	14,937	,000
	Within Groups	905,045	88	10,285		
	Total	1212,278	90			
GLOBE PROTRUSION GPR OS (mm)	Between Groups	342,848	2	171,424	11,786	,000
	Within Groups	1279,953	88	14,545		
	Total	1622,801	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OS V1OS (cm ³)	Between Groups	346,723	2	173,361	8,490	,000
	Within Groups	1796,891	88	20,419		
	Total	2143,614	90			

VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OS V2OS (cm ³)	Between Groups	136,633	2	68,316	6,359	,003
	Within Groups	923,972	86	10,744		
	Total	1060,604	88			
VISINA ORBITE OS (mm)	Between Groups	53,944	2	26,972	3,511	,034
	Within Groups	675,968	88	7,681		
	Total	729,912	90			
P MRI OS (mm ²)	Between Groups	2,128	2	1,064	15,772	,000
	Within Groups	5,938	88	,067		
	Total	8,066	90			
P MRL OS (mm ²)	Between Groups	,645	2	,323	8,191	,001
	Within Groups	3,466	88	,039		
	Total	4,112	90			
P MRS OS (mm ²)	Between Groups	,813	2	,406	7,327	,001
	Within Groups	4,882	88	,055		
	Total	5,695	90			
P MOS OS (mm ²)	Between Groups	,032	2	,016	3,305	,041
	Within Groups	,428	88	,005		
	Total	,460	90			
POVRŠINA EOM OS (mm ²)	Between Groups	,581	2	,291	13,230	,000
	Within Groups	1,933	88	,022		
	Total	2,515	90			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema NOSPECS klasifikaciji u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za levo oko (OS) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Debljina MRI, MRS i MRL, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
2. Širina MRI, MRL i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM

3. Vrednost oba mišićna indeksa (HMI i VMI)
4. Step en proptoze (GP) i step en protruzije (GPR)
5. Volumen retrobulbarnog prostora dobijen softverskim i matematičkim putem
6. Visina orbite
7. Površine MRI, MRS, MRL i MOS, kao i srednja vrednost površine svih EOM.

Tabela 29. Povezanost strabizma sa CAS skorom

			STRABIZAM			Total
			Stalni	Nema	Povremeni	
CAS SCORE OD GPR	Kninički nemo	Count	2	9	3	14
		% within CAS SCORE OD GPR	14,3%	64,3%	21,4%	100,0%
	Srednje	Count	23	19	12	54
		% within CAS SCORE OD GPR	42,6%	35,2%	22,2%	100,0%
	Pozitivno	Count	5	7	11	23
		% within CAS SCORE OD GPR	21,7%	30,4%	47,8%	100,0%
Total		Count	30	35	26	91
		% within CAS SCORE OD GPR	33,0%	38,5%	28,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10.839 ^a	4	,028
Likelihood Ratio	10,437	4	,034
Linear-by-Linear Association	1,300	1	,254
N of Valid Cases	91		

a. 2 cells (22.2%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS za desno oko u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.034$) kod obolelih od GO koji imaju strabizam.

Tabela 30. Povezanost lagoftalmusa OD sa CAS skorom

			LAGOFTALMUS OD		Total
			Ima	Nema	
CAS SCORE OD GPR	Kninički nemo	Count	1	13	14
		% within CAS SCORE OD GPR	7,1%	92,9%	100,0%
	Srednje	Count	9	45	54
		% within CAS SCORE OD GPR	16,7%	83,3%	100,0%
	Pozitivno	Count	12	11	23
		% within CAS SCORE OD GPR	52,2%	47,8%	100,0%
Total		Count	22	69	91
		% within CAS SCORE OD GPR	24,2%	75,8%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.712 ^a	2	,001
Likelihood Ratio	12,957	2	,002
Linear-by-Linear Association	11,634	1	,001
N of Valid Cases	91		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.38.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS za desno oko u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.002$) kod obolelih od GO koji imaju lagoftalmus.

Tabela 31. Povezanost unilateralne zahvaćenosti mišića OD širine i CAS skora

			UNILATERALNA ZAHVAĆENOST		Total
			MIŠIĆA OD ŠIRINA		
			Da	Ne	
CAS SCORE OD GRP	Kninički nemo	Count	0	14	14
		% within CAS SCORE OD GPR	0,0%	100,0%	100,0%
	Srednje	Count	6	48	54
		% within CAS SCORE OD GPR	11,1%	88,9%	100,0%
	Pozitivno	Count	7	16	23
		% within CAS SCORE OD GPR	30,4%	69,6%	100,0%
Total		Count	13	78	91
		% within CAS SCORE OD GPR	14,3%	85,7%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.676 ^a	2	,022
Likelihood Ratio	8,700	2	,013
Linear-by-Linear Association	7,304	1	,007
N of Valid Cases	91		
a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS za desno oko u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.013$) kod obolelih od GO koji imaju unilateralnu zahvaćenost mišića u odnosu na parametra širine.

Tabela 32. Povezanost steroida sa CAS skorom

			STEROIDI		Total
			Da	Ne	
CAS SCORE OS GPR	Kninički nemo	Count	8	13	21
		% within CAS SCORE OS GPR	38,1%	61,9%	100,0%
	Srednje	Count	35	17	52
		% within CAS SCORE OS GPR	67,3%	32,7%	100,0%
	Pozitivno	Count	14	4	18
		% within CAS SCORE OS GPR	77,8%	22,2%	100,0%
Total		Count	57	34	91
		% within CAS SCORE OS GPR	62,6%	37,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.652 ^a	2	,022
Likelihood Ratio	7,571	2	,023
Linear-by-Linear Association	6,744	1	,009
N of Valid Cases	91		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.73.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.023$) kod obolelih od GO koji su primali steroidnu terapiju u lečenju GO.

Tabela 33. Povezanost Kendal Tailor mere sa CAS skorom

			KendalTailor		Total
			Da	Ne	
CAS SCORE OS GPR	Kninički nemo	Count	4	17	21
		% within CAS SCORE OS GPR	19,0%	81,0%	100,0%
	Srednje	Count	34	18	52
		% within CAS SCORE OS GPR	65,4%	34,6%	100,0%
	Pozitivno	Count	11	7	18
		% within CAS SCORE OS GPR	61,1%	38,9%	100,0%
Total		Count	49	42	91
		% within CAS SCORE OS GPR	53,8%	46,2%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.400 ^a	2	,001
Likelihood Ratio	14,023	2	,001
Linear-by-Linear Association	7,593	1	,006
N of Valid Cases	91		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.31.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.001$) kod obolelih od GO koji su primali terapiju po protokol Kendal-Tailor u lečenju GO.

Tabela 34. Povezanost lagoftalmusa OS sa CAS skorom

			LAGOFTALMUS OS		Total
			Ima	Nema	
CAS SCORE OS GPR	Kninički nemo	Count	3	18	21
		% within CAS SCORE OS GPR	14,3%	85,7%	100,0%
	Srednje	Count	11	41	52
		% within CAS SCORE OS GPR	21,2%	78,8%	100,0%
	Pozitivno	Count	9	9	18
		% within CAS SCORE OS GPR	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Count	23	68	91
		% within CAS SCORE OS GPR	25,3%	74,7%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.637 ^a	2	,022
Likelihood Ratio	7,050	2	,029
Linear-by-Linear Association	6,148	1	,013
N of Valid Cases	91		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.55.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS za levo oko u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.029$) kod obolelih od GO koji imaju lagoftalmus.

Tabela 35. Analiza varijanse prema CAS skoru OD

OBELEŽJA POSMATRANJA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OD DEBLJINA MRI MM (mm)	Between Groups	48,467	2	24,234	5,596	,005
	Within Groups	381,111	88	4,331		
	Total	429,578	90			
OD DEBLJINA MRM (mm)	Between Groups	49,407	2	24,704	8,611	,000
	Within Groups	252,443	88	2,869		
	Total	301,850	90			
OD DEBLJINA MOS (mm)	Between Groups	10,456	2	5,228	9,832	,000
	Within Groups	46,792	88	,532		
	Total	57,247	90			
OD DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	21,053	2	10,526	8,982	,000
	Within Groups	103,130	88	1,172		
	Total	124,183	90			
OD ŠIRINA MRI (mm)	Between Groups	43,953	2	21,977	4,830	,010
	Within Groups	400,363	88	4,550		
	Total	444,316	90			
OD ŠIRINA MRM (mm)	Between Groups	29,596	2	14,798	5,355	,006
	Within Groups	243,185	88	2,763		
	Total	272,781	90			
OD ŠIRINA MOS (mm)	Between Groups	25,694	2	12,847	5,929	,004
	Within Groups	190,695	88	2,167		
	Total	216,389	90			
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	16,104	2	8,052	5,717	,005
	Within	123,930	88	1,408		

	Groups					
	Total	140,033	90			
OD MIŠIĆNI INDEKS HMI	Between Groups	544,689	2	272,344	5,283	,007
	Within Groups	4536,560	88	51,552		
	Total	5081,249	90			
OD MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	706,122	2	353,061	5,349	,006
	Within Groups	5808,310	88	66,004		
	Total	6514,432	90			
GLOBE POSITION GP MM OD (mm)	Between Groups	176,661	2	88,330	8,268	,001
	Within Groups	940,094	88	10,683		
	Total	1116,755	90			
GLOBE PROTRUSION GPR MM OD (mm)	Between Groups	136,545	2	68,273	4,848	,010
	Within Groups	1239,356	88	14,084		
	Total	1375,901	90			
ŠIRINA OPTIČKOG NERVA RETROBULBARNO OD (mm)	Between Groups	1,395	2	,698	3,254	,043
	Within Groups	18,867	88	,214		
	Total	20,262	90			
ŠIRINA OPTIČKOG NERVA OD SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	1,114	2	,557	3,763	,027
	Within Groups	13,028	88	,148		
	Total	14,142	90			
DIJAMETAR LZ - AKSIJALNA ŠIRINA OD (mm)	Between Groups	21,444	2	10,722	5,944	,004
	Within Groups	158,727	88	1,804		
	Total	180,172	90			
DIJAMETAR LZ - KORONARNA VISINA OD (mm)	Between Groups	88,554	2	44,277	5,138	,008
	Within Groups	758,291	88	8,617		
	Total	846,845	90			

DIJAMETAR LZ - KORONARNA ŠIRINA OD (mm)	Between Groups	16,908	2	8,454	6,347	,003
	Within Groups	117,207	88	1,332		
	Total	134,115	90			
VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OD (cm ³)	Between Groups	,652	2	,326	3,834	,025
	Within Groups	7,480	88	,085		
	Total	8,132	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OD V1OD (cm ³)	Between Groups	250,486	2	125,243	6,071	,003
	Within Groups	1815,410	88	20,630		
	Total	2065,896	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OD V2OD (cm ³)	Between Groups	76,038	2	38,019	3,209	,045
	Within Groups	1042,643	88	11,848		
	Total	1118,681	90			
VISINA ORBITE OD (mm)	Between Groups	31,772	2	15,886	3,252	,043
	Within Groups	429,851	88	4,885		
	Total	461,622	90			
P MRI OD (mm ²)	Between Groups	1,022	2	,511	5,492	,006
	Within Groups	8,189	88	,093		
	Total	9,211	90			
P MRM OD (mm ²)	Between Groups	,776	2	,388	9,047	,000
	Within Groups	3,773	88	,043		
	Total	4,549	90			
P MOS OD (mm ²)	Between Groups	,087	2	,043	9,387	,000
	Within Groups	,407	88	,005		
	Total	,494	90			
POVRŠINA EOM OD (mm ²)	Between Groups	,331	2	,166	8,589	,000

	Within Groups	1,697	88	,019		
	Total	2,028	90			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS-u u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za desno oko (OD) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Debljina MRI, MRM i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
2. Širina MRI, MRM i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
3. Vrednost oba mišićna indeksa (HMI i VMI)
4. Step proptoze (GP) i stepen protruzije (GPR)
5. Širina optičkog nerva retrobulbarno i njegova srednja vrednost
6. Dijametri lakrimalne žlezde (aksijalna širina, koronarna visina i koronarna širina)
7. Volumen lakrimalne žlezde
8. Volumen retrobulbarnog prostora dobijen softverskim i matematičkim putem
9. Visina orbite
10. Površine MRI, MRM i MOS, kao i srednja vrednost površine svih EOM.

Tabela 36. Analiza varijanse prema CAS skor OS

OBELEŽJA POSMATRANJA		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OS DEBLJINA MRI (mm)	Between Groups	118,696	2	59,348	16,654	,000
	Within Groups	313,586	88	3,563		
	Total	432,281	90			
OS DEBLJINA MRM (mm)	Between Groups	68,906	2	34,453	11,055	,000
	Within Groups	274,251	88	3,116		
	Total	343,157	90			
OS DEBLJINA MRL (mm)	Between Groups	43,472	2	21,736	9,671	,000
	Within Groups	197,786	88	2,248		

	Total	241,258	90			
OS DEBLJINA MRS (mm)	Between Groups	44,722	2	22,361	6,647	,002
	Within Groups	296,029	88	3,364		
	Total	340,750	90			
OS DEBLJINA MOS (mm)	Between Groups	5,291	2	2,645	5,048	,008
	Within Groups	46,114	88	,524		
	Total	51,405	90			
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	47,360	2	23,680	19,913	,000
	Within Groups	104,646	88	1,189		
	Total	152,005	90			
OS ŠIRINA MRI (mm)	Between Groups	56,127	2	28,063	7,832	,001
	Within Groups	315,319	88	3,583		
	Total	371,446	90			
OS ŠIRINA MRM (mm)	Between Groups	27,240	2	13,620	4,743	,011
	Within Groups	252,685	88	2,871		
	Total	279,924	90			
OS ŠIRINA MOS (mm)	Between Groups	32,168	2	16,084	7,082	,001
	Within Groups	199,855	88	2,271		
	Total	232,023	90			
OS ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	21,774	2	10,887	7,589	,001
	Within Groups	126,235	88	1,434		
	Total	148,009	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS HMI	Between Groups	1615,625	2	807,812	14,394	,000

	Within Groups	4938,768	88	56,122		
	Total	6554,393	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	1864,212	2	932,106	14,203	,000
	Within Groups	5775,399	88	65,630		
	Total	7639,611	90			
GLOBE POSITION GP MM OS (mm)	Between Groups	309,988	2	154,994	15,117	,000
	Within Groups	902,290	88	10,253		
	Total	1212,278	90			
GLOBE PROTRUSION GPR MM OS (mm)	Between Groups	308,973	2	154,487	10,347	,000
	Within Groups	1313,828	88	14,930		
	Total	1622,801	90			
DIJAMETAR LZ - AKSIJALNA ŠIRINA OS (mm)	Between Groups	20,088	2	10,044	4,778	,011
	Within Groups	184,978	88	2,102		
	Total	205,066	90			
DIJAMETAR LZ - KORONARNA ŠIRINA OS (mm)	Between Groups	15,450	2	7,725	5,676	,005
	Within Groups	119,777	88	1,361		
	Total	135,227	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OS V1OS (cm ³)	Between Groups	493,963	2	246,981	13,175	,000
	Within Groups	1649,651	88	18,746		
	Total	2143,614	90			
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OS V2OS (cm ³)	Between Groups	176,215	2	88,107	8,568	,000
	Within Groups	884,389	86	10,284		
	Total	1060,604	88			

VISINA ORBITE OS (mm)	Between Groups	65,473	2	32,737	4,336	,016
	Within Groups	664,439	88	7,550		
	Total	729,912	90			
P MRI OS (mm ²)	Between Groups	1,920	2	,960	13,742	,000
	Within Groups	6,147	88	,070		
	Total	8,066	90			
P MRM OS (mm ²)	Between Groups	,992	2	,496	9,055	,000
	Within Groups	4,822	88	,055		
	Total	5,814	90			
P MRL OS (mm ²)	Between Groups	,575	2	,288	7,160	,001
	Within Groups	3,536	88	,040		
	Total	4,112	90			
P MRS OS (mm ²)	Between Groups	,503	2	,251	4,262	,017
	Within Groups	5,192	88	,059		
	Total	5,695	90			
P MOS OS (mm ²)	Between Groups	,067	2	,034	7,514	,001
	Within Groups	,393	88	,004		
	Total	,460	90			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS-u u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za levo oko (OS) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Debljina MRI, MRM, MRL, MRS i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
2. Širina MRI, MRM i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM

3. Vrednost oba mišićna indeksa (HMI i VMI)
4. Step en proptoze (GP) i step en protruzije (GPR)
5. Dijametri lakrimalne žlezde (aksijalna širina i koronarna širina)
6. Volumen lakrimalne žlezde
7. Volumen retrobulbarnog prostora dobijen softverskim i matematičkim putem
8. Visina orbite
9. Površine MRI, MRM, MRL, MRS i MOS.

Srednja vrednost MDCT-om izmerene dužine interzigomatične linije iznosila je $97,90 \pm 25,43$ mm.

Srednja vrednost baze Hertela u milimetrima bila je kod GO grupe $114,30 \pm 5,12$ mm.

Srednje vrednosti MDCT-om izmerenih vrednosti debljine i širine ekstraokularnih mišića, volumena retrobulbarnog prostora i GPR vrednosti, kao i Hertel egzofthalmometrijom izmerene HR vrednosti u studijskoj (GO) grupi prikazane su u tabeli 37. (OD – desno oko, OS – levo oko).

Tabela 37. Srednje vrednosti parametara

Srednje vrednosti kod GO grupe		OD	OS
	GPR VREDNOST (mm)	$21,575 \pm 3,910$	$21,210 \pm 4,246$
	HERTEL VREDNOST (mm)	$21,786 \pm 3,581$	$21,333 \pm 3,600$
GPR VREDNOST	M	$23,347 \pm 3,608$	$23,300 \pm 4,198$
	F	$21,107 \pm 3,875$	$20,658 \pm 4,112$
HERTEL VREDNOST	M	$23,158 \pm 3,610$	$23,105 \pm 3,755$
	F	$21,424 \pm 3,509$	$20,865 \pm 3,434$
	DEBLJINA MIŠIĆA (mm)	$4,984 \pm 1,175$	$4,866 \pm 1,300$
	ŠIRINA MIŠIĆA (mm)	$9,876 \pm 1,247$	$9,698 \pm 1,282$
	VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA (cm ³)	$25,602 \pm 4,791$	$25,656 \pm 4,880$

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara pomoću metode korelacije pokazuje da :

1.postoji statistički značajna veza između GPR I HR vrednosti za oba oka (koeficijent korelacije za OD $r = 0,760$; $p = 0,000$; koeficijent korelacije za OS $r = 0,799$; $p = 0,000$)

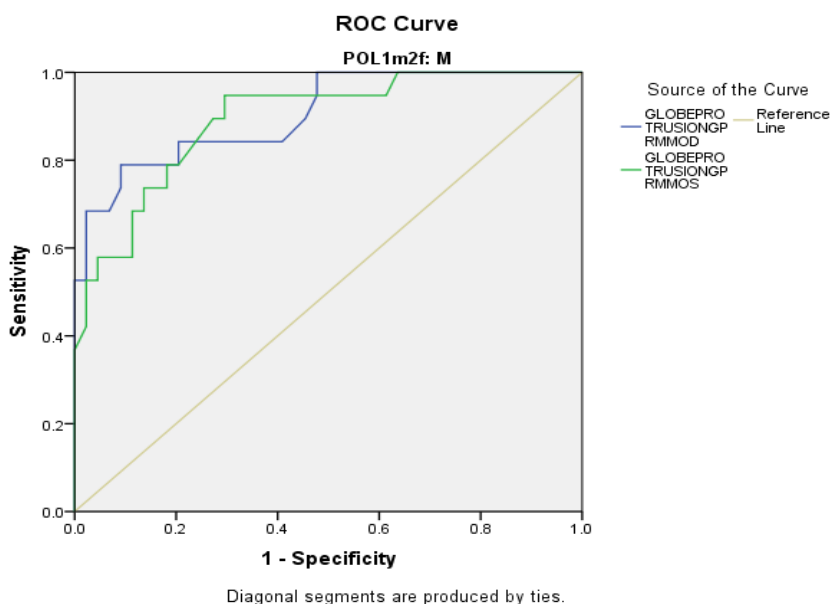
2.ukoliko se zna jedna od ove dve vrednosti (GPR ili HR), za OD može da se predvidi druga vrednost kod 57,76 % pacijenata (koeficijent determinacije za OD $r^2 = 0,5776$), a za OS kod 63,84 % pacijenata (koeficijent determinacije za OS $r^2 = 0,6384$).

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na pol pacijenata, pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima stepena protruzije - za GPR kod oba oka, a za HR kod levog oka (za OD : GPR: $t = 2,273$; $df = 89$; $p = 0.025$; za OS : GPR: $t = 2,480$; $df = 89$; $p = 0.015$; za OS : HR: $t = 2,480$; $df = 89$; $p = 0.015$).

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na na godine (starost pacijenata), pušenje cigareta, indeks telesne mase (BMI index), trajanje poremećaja tiroidne funkcije i trajanje očnih tegoba, nije nađena značajna razlika ($p > 0,05$) u odnosu na vrednost GPR-a i HR-a.

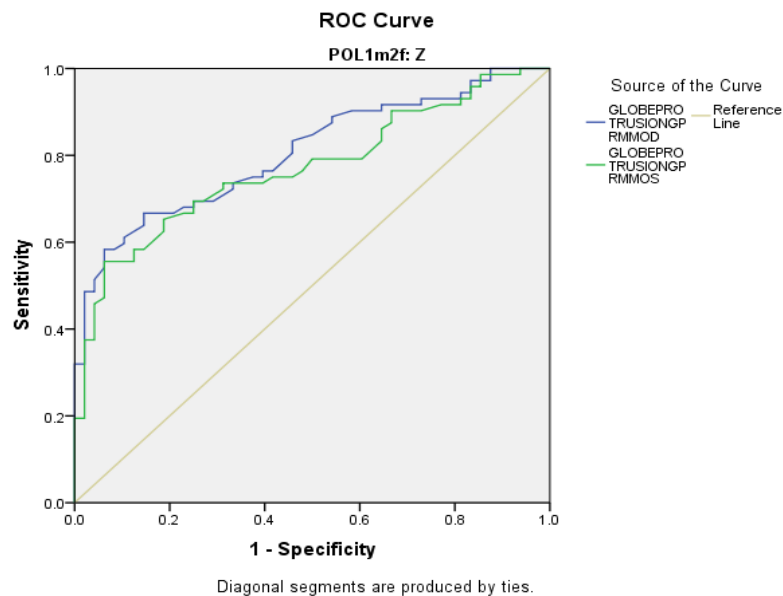
Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara Spirmanovom korelacijom pokazuje da stepen bolesti (CAS score) podjednako korelira sa GPR i HR (za OD : GPR : $r = 0,272$; $p = 0,009$; za OD : HR : $r = 0,304$; $p = 0,003$; za OS : GPR : $r = 0,412$; $p = 0,000$; za OS : HR : $r = 0,381$; $p = 0,000$).

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara ROC – krivom (P/N ratio) (AUC = 0,904; $p = 0,000$ (95CI = 0,821 – 0,987)) kod muškaraca za OD GPR iznosi 19,85mm. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara ROC – krivom (P/N ratio) (AUC = 0,892; $p = 0,000$ (95CI = 0,808 – 0,976)) kod muškaraca za OS GPR iznosi 19,45mm (grafikon 48.)



Grafikon 48. Analiza ROC krive za GPR OD i GPR OS kod muškaraca

Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara ROC – krivom (P/N ratio) (AUC = 0,806; $p = 0,000$ (95CI = 0,730 – 0,881)) kod žena za OD GPR iznosi 18,50mm. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara ROC – krivom (P/N ratio) (AUC = 0,770; $p = 0,000$ (95CI = 0,687 – 0,853)) kod žena za OS GPR iznosi 18,50mm (grafikon 49.)



Grafikon 49. Analiza ROC krive za GPR OD i GPR OS kod žena

Sve srednje vrednosti širine i debljine ekstraokularnih mišića i volumena retrobulbarnog prostora za oba oka bolje koreliraju sa GPR – om nego sa HR – om (kod svih je $p = 0,000$).

Analizom dobijenih rezultata numeričkih parametara metodom linearne regresije širina mišića, debljina mišića i volumen retrobulbarnog prostora „pogađaju“ HR sa $r^2 = 0,331$ i najbitnija varijabla je volumen retrobulbarnog prostora kod OD, dok „pogađaju“ GPR sa $r^2 = 0,438$ i najbitnije varijable su volumen retrobulbarnog prostora i širina ekstraokularnih mišića kod OD.

Analizom dobijenih rezultata numeričkih parametara metodom linearne regresije širina mišića, debljina mišića i volumen retrobulbarnog prostora „pogađaju“ HR sa $r^2 = 0,335$ i najbitnija varijabla je volumen retrobulbarnog prostora kod OS, dok „pogađaju“ GPR sa $r^2 = 0,507$ i najbitnija varijable je volumen retrobulbarnog prostora kod OS.

U Tabeli 38. prikazane su razlike između obolele i kontrolne grupe u odnosu na sledeće parametre (dijametri i volumeni). Analiza je rađena posebno za desno i za levo oko.

Tabela 38. Razlike pacijenata i kontrolne grupe prema polu

OBELEŽJA POSMATRANJA	Muški	N	Mean	SD	p	Ženski	N	Mean	SD	p
AKSIJALNA DUŽINA LŽ OD (mm)	Pat	19	17.784	3.513	0.001	Pat	72	16.931	2.988	0
	Con	44	14.43	2.64		Con	48	14.921	2.688	
AKSIJALNA ŠIRINA LŽ OD (mm)	Pat	19	5.789	1.952	0.008	Pat	72	5.572	1.25	0
	Con	44	4.423	0.974		Con	48	4.602	1.223	
KORONARNA VISINA LŽ OD (mm)	Pat	19	17.784	2.862	0	Pat	72	16.863	3.11	0
	Con	44	14.593	2.33		Con	48	14.921	2.124	
KORONARNA ŠIRINA LŽ OD (mm)	Pat	19	4.947	1.486	0.011	Pat	72	5.063	1.152	0
	Con	44	4.077	1.082		Con	48	4.127	0.914	
VOLUMEN LŽ OD (cm ³)	Pat	19	0.763	0.451	0.002	Pat	72	0.735	0.25	0
	Con	44	0.499	0.196		Con	48	0.521	0.25	
AKSIJALNA DUŽINA LŽ OS (mm)	Pat	19	17.058	3.456	0.008	Pat	72	16.403	2.927	0.002
	Con	44	14.545	2.425		Con	48	14.644	2.893	
AKSIJALNA ŠIRINA OS (mm)	Pat	19	5.758	2.14	0.018	Pat	72	5.5	1.309	0
	Con	44	4.439	1.009		Con	48	4.531	1.165	
KORONARNA VISINA OS (mm)	Pat	19	16.647	3.346	0.025	Pat	72	17.388	2.843	0
	Con	44	14.98	2.292		Con	48	15.142	2.291	
KORONARNA ŠIRINA OS (mm)	Pat	19	5	1.047	0	Pat	72	4.918	1.275	0.001
	Con	44	3.977	0.974		Con	48	4.135	1.038	
VOLUMEN LŽ OS (cm ³)	Pat	19	0.753	0.49	0.039	Pat	72	0.719	0.24	0
	Con	44	0.497	0.181		Con	48	0.554	0.245	

Poredjenje parametara je pokazalo statistički značajne razlike u svim slučajevima i kod muškaraca i kod žena. Posmatranjem volumena u grupi muškaraca za desno oko izmedju obolele i kontrolne grupe nadjena je statistički značajna razlika $p=0.002$ (0.763 ± 0.451 cm³ vs. 0.499 ± 0.196 cm³), a za levo oko statistički značajna razlika je bila na nivou $p=0.039$ (0.753 ± 0.490 cm³ vs. 0.497 ± 0.181 cm³). Posmatranjem volumena u grupi žena za desno oko izmedju obolele i kontrolne grupe nadjena je statistički značajna razlika $p=0.000$ (0.735 ± 0.250 cm³ vs. 0.521 ± 0.250 cm³), a za levo oko statistički značajna razlika je bila na nivou $p=0.000$ (0.719 ± 0.240 cm³ vs. 0.554 ± 0.245 cm³).

Radi utvrđivanja parametara od značaja za iskazivanje stepena bolesti primenjena je multivarijaciona binomna logistička regresija i u grupi muškaraca utvrđeni su parametri od značaja i to : koronarna visina lakrimalne žlezde desnog oka ($p=0.001$), koronarna visina lakrimalne žlezde levog oka ($p=0.013$) i koronarna širina lakrimalne žlezde levog oka ($p=0.011$). Ista metoda je primenjena i u grupi žena gde su utvrđeni parametri od značaja, i to: koronarna visina lakrimalne žlezde levog oka

($p=0.007$), aksijalna širina lakrimalne žlezde levog oka ($p=0.008$), volumen lakrimalne žlezde desnog oka ($p=0.048$) i volumen lakrimalne žlezde levog oka ($p=0.040$) (tabela 39.).

Tabela 39. Multivarijaciona binomna logistička regresija, metod korak po korak unapred za procenu značajnosti parametara

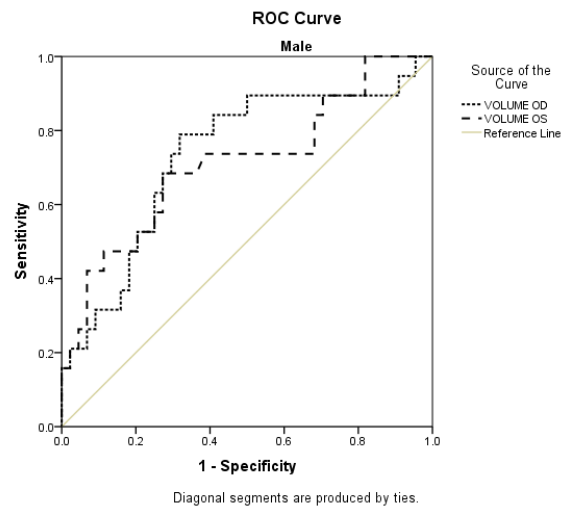
Pol	OBELEŽJA POSMATRANJA	OR	p	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
Muški	KORONARNA VISINA LŽ OD (mm)	0.405	0.001	0.239	0.689
	KORONARNA VISINA LŽ OS (mm)	1.804	0.013	1.133	2.872
	KORONARNA ŠIRINA LŽ OS (mm)	0.365	0.011	0.168	0.790
	Constant	42939.845	0.001		
Ženski	KORONARNA VISINA LŽ OS (mm)	0.712	0.007	0.558	0.910
	VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OD (cm^3)	0.042	0.048	0.002	0.969
	AKSIJALNA ŠIRINA LŽ OS (mm)	0.500	0.008	0.300	0.834
	VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OS (cm^3)	68.678	0.040	1.222	3860.159
	Constant	2553.667	0.000		

Radi utvrđivanja vrednosti cutoff za posmatrane parametre uradjena je ROC krive za muškarce i za žene. Svi posmatrani parametri su bili statistički značajni za određivanje senzitivnosti i specifičnosti (Tabela 40.).

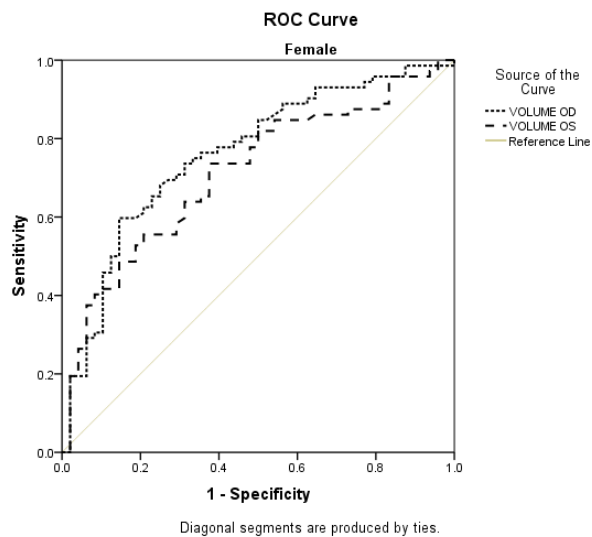
Tabela 40. ROC analiza sa prelomnom tačkom definisano na pozitivno/negativnim racion

PARAMETRI	Muškarci					Žene				
	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut off Value for P/N Ratio	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut off Value for P/N Ratio
			Lower Bound	Upper Bound				Lower Bound	Upper Bound	
AKSIJALNA DUŽINA LŽ OD (mm)	0.76 7	0.00 1	0.638	0.896	15.400	0.71 0	0.00 0	0.617	0.804	15.700
AKSIJALNA ŠIRINA LŽ OD (mm)	0.71 4	0.00 8	0.556	0.871	4.800	0.71 6	0.00 0	0.623	0.809	5.000
KORONARN A VISINA LŽ OD (mm)	0.81 8	0.00 0	0.707	0.930	15.900	0.69 8	0.00 0	0.605	0.791	15.500
KORONARN A ŠIRINA LŽ OD (mm)	0.69 6	0.01 4	0.555	0.836	4.200	0.75 3	0.00 0	0.665	0.841	4.500
VOLUMEN LAKRIMALN E ŽLEZDE OD (cm ³)	0.73 3	0.00 3	0.592	0.874	0.585	0.76 0	0.00 0	0.672	0.849	0.580
AKSIJALNA DUŽINA LŽ OS (mm)	0.71 1	0.00 8	0.569	0.854	15.200	0.68 0	0.00 1	0.584	0.777	15.500
AKSIJALNA ŠIRINA LŽ OS (mm)	0.69 2	0.01 6	0.540	0.844	4.800	0.72 5	0.00 0	0.630	0.820	4.900
KORONARN A VISINA LŽ OS (mm)	0.65 7	0.05 0	0.500	0.814	15.300	0.73 8	0.00 0	0.648	0.828	15.900
KORONARN A ŠIRINA LŽ OS (mm)	0.78 7	0.00 0	0.671	0.904	4.400	0.69 4	0.00 0	0.597	0.791	4.300
VOLUMEN LAKRIMALN E ŽLEZDE OS (cm ³)	0.71 2	0.00 8	0.565	0.860	0.563	0.71 4	0.00 0	0.621	0.806	0.610

Na grafikonu 50. prikazane su ROC krive za volumene desnog i levog oka kod muškaraca a na grafikonu 51. ROC krive za volumene kod žena.



Grafikon 50. ROC analiza volumena za muškarace



Grafikon 51. ROC analiza volumena za muškarace

Tabela 41. Korelacija TOD (kPa) sa parametrima dimenzija OD

OBELEŽJA POSMATRANJA		TOD (kPa)
OD DENZITET MRI PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.243*
	Sig. (2-tailed)	,020
	N	91
OD DENZITET MRS PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.264*
	Sig. (2-tailed)	,012
	N	91
OD DENZITET MOS PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.306**
	Sig. (2-tailed)	,003
	N	91
OD DEBLJINA MRI (mm)	Pearson Correlation	.221*
	Sig. (2-tailed)	,035
	N	91
OD DEBLJINA MRM (mm)	Pearson Correlation	.281**
	Sig. (2-tailed)	,007
	N	91
OD DEBLJINA MRL (mm)	Pearson Correlation	.213*
	Sig. (2-tailed)	,043
	N	91
OD DEBLJINA MRS (mm)	Pearson Correlation	.208*
	Sig. (2-tailed)	,047
	N	91
OD DEBLJINA MOS (mm)	Pearson Correlation	.222*
	Sig. (2-tailed)	,035
	N	91
OD DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Pearson Correlation	.320**
	Sig. (2-tailed)	,002
	N	91
OD ŠIRINA MRS (mm)	Pearson Correlation	.238*
	Sig. (2-tailed)	,023
	N	91
OD ŠIRINA MOS (mm)	Pearson Correlation	.362**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	91
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Pearson Correlation	.268*
	Sig. (2-tailed)	,010
	N	91

OD MIŠIĆNI INDEKS HMI	Pearson Correlation	.277**
	Sig. (2-tailed)	,008
	N	91
OD MIŠIĆNI INDEKS VMI	Pearson Correlation	.235*
	Sig. (2-tailed)	,025
	N	91
GLOBE POSITION GP OD (mm)	Pearson Correlation	-.305**
	Sig. (2-tailed)	,003
	N	91
GLOBE PROTRUSION GPR OD (mm)	Pearson Correlation	.312**
	Sig. (2-tailed)	,003
	N	91
ŠIRINA OPTIČKOG NERVA RETROBULBARNO OD (mm)	Pearson Correlation	.208*
	Sig. (2-tailed)	,048
	N	91
VOLUMEN LAKRIMALNE ŽLEZDE OD (cm ³)	Pearson Correlation	-.247*
	Sig. (2-tailed)	,018
	N	91
P MRM OD (mm ²)	Pearson Correlation	.259*
	Sig. (2-tailed)	,013
	N	91
P MRS OD (mm ²)	Pearson Correlation	.210*
	Sig. (2-tailed)	,045
	N	91
P MOS OD (mm ²)	Pearson Correlation	.335**
	Sig. (2-tailed)	,001
	N	91
OD DENZITET SREDNJA VREDNOST PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.346**
	Sig. (2-tailed)	,001
	N	91
POVRŠINA EOM OD (mm ²)	Pearson Correlation	.294**
	Sig. (2-tailed)	,005
	N	91

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema očnom pritisku u korelaciji sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za desno oko (OD) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Denziteti MRI, MRS i MOS prekontrastno, kao i srednja vrednost svih EOM prekontrastno

2. Debljina MRI, MRM, MRL, MRS i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
3. Širina MRS i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
4. Vrednost oba mišićna indeksa (HMI i VMI)
5. Step proptoze (GP) i stepen protruzije (GPR)
6. Širina optičkog nerva retrobulbarno
7. Volumen lakrimalne žlezde
8. Površine MRM, MRS i MOS, kao i srednja vrednost površina svih EOM.

Tabela 42. Korelacija TOD (kPa) sa parametrima dimenzija OS

OBELEŽJA POSMATRANJA		TOD (kPa)
OS DENZITET MRI PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.300**
	Sig. (2-tailed)	,004
	N	91
OS DENZITET MRL PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.291**
	Sig. (2-tailed)	,005
	N	91
OS DENZITET MRS PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.242*
	Sig. (2-tailed)	,021
	N	91
OS DENZITET MRS POSTKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.286**
	Sig. (2-tailed)	,006
	N	91
OS DENZITET MOS POSTKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.257*
	Sig. (2-tailed)	,014
	N	91
OS DEBLJINA MRI (mm)	Pearson Correlation	.381**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	91

OS DEBLJINA MRS (mm)	Pearson Correlation	.234*
	Sig. (2-tailed)	.026
	N	91
OS DEBLJINA MOS (mm)	Pearson Correlation	.237*
	Sig. (2-tailed)	.024
	N	91
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Pearson Correlation	.293**
	Sig. (2-tailed)	.005
	N	91
OS ŠIRINA MRI (mm)	Pearson Correlation	.312**
	Sig. (2-tailed)	.003
	N	91
OS ŠIRINA MOS (mm)	Pearson Correlation	.310**
	Sig. (2-tailed)	.003
	N	91
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	Pearson Correlation	.378**
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	91
GLOBE POSITION GP OS (mm)	Pearson Correlation	-.311**
	Sig. (2-tailed)	.003
	N	91
GLOBE PROTRUSION GPR OS (mm)	Pearson Correlation	.310**
	Sig. (2-tailed)	.003
	N	91
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA MATEMATIČKI OS V2OS (cm ³)	Pearson Correlation	.217*
	Sig. (2-tailed)	.041
	N	89
P MRI OS (mm ²)	Pearson Correlation	.349**
	Sig. (2-tailed)	.001
	N	91
P MRS OS (mm ²)	Pearson Correlation	.214*

	Sig. (2-tailed)	,041
	N	91
OS DENZITET SREDNJA VREDNOST PREKONTRASTNO (HU)	Pearson Correlation	-.321**
	Sig. (2-tailed)	,002
	N	91
POVRŠINA EOM OS (mm ²)	Pearson Correlation	.243*
	Sig. (2-tailed)	,020
	N	91

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema očnom pritisku u korelaciji sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za levo oko (OD) dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Denziteti MRI, MRL i MRS prekontrastno, kao i denziteti MRS i MOS postkontrastno
2. Debljina MRI, MRS i MOS, kao i srednja vrednost debljine svih EOM
3. Širina MRI i MOS
4. Vrednost mišićnog indeksa (VMI)
5. Step proptoze (GP) i stepen protruzije (GPR)
6. Širina optičkog nerva retrobulbarno
7. Volumen retrobulbarnog prostora dobijen matematičkim putem
8. Površine MRI i MRS, kao i srednja vrednost površina svih EOM
9. Srednja vrednost denziteta svih EOM prekontrastno.

Tabela 43. Analiza varijanse prema pojavi strabizma

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OS DEBLJINA MRI (mm)	Between Groups	51,599	2	25,799	5,964	,004
	Within Groups	380,682	88	4,326		
	Total	432,281	90			
OS DEBLJINA MRM (mm)	Between Groups	45,175	2	22,588	6,671	,002
	Within Groups	297,982	88	3,386		
	Total	343,157	90			
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	18,035	2	9,018	5,923	,004

	Within Groups	133,970	88	1,522		
	Total	152,005	90			
OD ŠIRINA MRS (mm)	Between Groups	26,441	2	13,220	3,890	,024
	Within Groups	299,066	88	3,398		
	Total	325,507	90			
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	12,746	2	6,373	4,406	,015
	Within Groups	127,288	88	1,446		
	Total	140,033	90			
OS ŠIRINA MRM (mm)	Between Groups	36,669	2	18,335	6,633	,002
	Within Groups	243,255	88	2,764		
	Total	279,924	90			
OS ŠIRINA MRS (mm)	Between Groups	32,921	2	16,460	4,719	,011
	Within Groups	306,944	88	3,488		
	Total	339,864	90			
OS ŠIRINA MOS (mm)	Between Groups	19,281	2	9,640	3,988	,022
	Within Groups	212,742	88	2,418		
	Total	232,023	90			
OS ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Between Groups	20,930	2	10,465	7,247	,001
	Within Groups	127,079	88	1,444		
	Total	148,009	90			
OD MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	476,265	2	238,132	3,471	,035
	Within Groups	6038,167	88	68,616		
	Total	6514,432	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS HMI	Between Groups	526,997	2	263,498	3,847	,025
	Within Groups	6027,396	88	68,493		
	Total	6554,393	90			
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	Between Groups	775,675	2	387,838	4,972	,009
	Within Groups	6863,936	88	77,999		
	Total	7639,611	90			

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema postojanju strabizma u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim

MDCT-om za oba oka dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Debljina MRI i MRM, kao i srednja vrednost debljine svih EOM levog oka
2. Širina MRS i srednja vrednost širine svih EOM desnog oka
3. Širina MRM, MRS i MOS, kao i srednja vrednost širine svih EOM levog oka
4. Mišićni indeks (VMI) za desno oko i oba mišićna indeksa (HMI i VMI) za levo oko.

Tabela 44. Poređenja posmatranih parametara u odnosu na kolorni vid

OBELEŽJA POSMATRANJA		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
OD DENZITET MRL POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,009	,925	2,749	89	,007	6,506	40,424
	Equal variances not assumed			2,728	4,469	,047	,539	46,391
OD DENZITET MRS POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,036	,850	2,359	89	,021	3,305	38,612
	Equal variances not assumed			2,094	4,365	,099	-5,934	47,850
OD DENZITET MOS POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,158	,692	3,025	89	,003	9,112	44,013
	Equal variances not assumed			3,394	4,623	,022	5,942	47,183
OS DENZITET MRS POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,024	,878	2,540	89	,013	5,344	43,740
	Equal variances			2,343	4,398	,073	-3,536	52,619

	not assumed							
OS DENZITET MOS POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,214	,645	2,110	89	,038	1,171	38,964
	Equal variances not assumed			1,739	4,308	,152	-11,080	51,214
OD DEBLJINA MRM (mm)	Equal variances assumed	,012	,914	-3,097	89	,003	-4,0926	-,8939
	Equal variances not assumed			-3,112	4,483	,031	-4,6265	-,3600
OD DEBLJINA MRL (mm)	Equal variances assumed	,030	,864	-2,624	89	,010	-2,9933	-,4132
	Equal variances not assumed			-2,486	4,423	,062	-3,5359	,1294
OD DEBLJINA MOS (mm)	Equal variances assumed	,010	,921	-2,273	89	,025	-1,5281	-,1026
	Equal variances not assumed			-1,981	4,350	,113	-1,9226	,2919
OD DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Equal variances assumed	,017	,896	-2,874	89	,005	-2,52677	-,46104
	Equal variances not assumed			-2,640	4,394	,052	-3,01098	,02316
OS DEBLJINA MRM (mm)	Equal variances assumed	3,444	,067	-2,171	89	,033	-3,6605	-,1623
	Equal variances			-1,305	4,149	,260	-5,9220	2,0993

	not assumed							
OS DEBLJINA MRL (mm)	Equal variances assumed	1,337	,251	-2,424	89	,017	-3,2358	-,3205
	Equal variances not assumed			-4,820	6,640	,002	-2,6601	-,8962
OS DEBLJINA MOS (mm)	Equal variances assumed	1,242	,268	-2,019	89	,047	-1,3695	-,0109
	Equal variances not assumed			-1,540	4,258	,194	-1,9051	,5247
OS DEBLJINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Equal variances assumed	,005	,944	-2,746	89	,007	-2,73214	-,43819
	Equal variances not assumed			-2,251	4,304	,083	-3,48706	,31674
OD ŠIRINA MRI (mm)	Equal variances assumed	,432	,513	-2,152	89	,034	-4,1477	-,1653
	Equal variances not assumed			-2,168	4,486	,089	-4,8047	,4917
OD ŠIRINA MRM (mm)	Equal variances assumed	,051	,822	-2,090	89	,039	-3,2056	-,0809
	Equal variances not assumed			-1,857	4,365	,131	-4,0209	,7344
OD ŠIRINA MOS (mm)	Equal variances assumed	6,437	,013	-3,698	89	,000	-3,79642	-1,14242
	Equal variances			-1,983	4,113	,116	-5,88942	,95058

	not assumed							
OD ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Equal variances assumed	,563	,455	-3,435	89	,001	-2,94004	-,78531
	Equal variances not assumed			-2,452	4,222	,067	-3,92851	,20316
OS ŠIRINA MRM (mm)	Equal variances assumed	1,843	,178	-2,553	89	,012	-3,57549	-,44591
	Equal variances not assumed			-1,768	4,207	,148	-5,10825	1,08686
OS ŠIRINA MRL (mm)	Equal variances assumed	3,238	,075	-2,131	89	,036	-3,1259	-,1094
	Equal variances not assumed			-1,369	4,174	,240	-4,8459	1,6105
OS ŠIRINA SREDNJA VREDNOST (mm)	Equal variances assumed	,111	,740	-2,673	89	,009	-2,65971	-,39145
	Equal variances not assumed			-2,129	4,285	,096	-3,46420	,41304
OD MIŠIĆNI INDEKS HMI	Equal variances assumed	,608	,437	-3,487	89	,001	-17,84770	-4,89114
	Equal variances not assumed			-2,859	4,304	,042	-22,10968	-,62915
OS MIŠIĆNI INDEKS HMI	Equal variances assumed	,007	,935	-2,608	89	,011	-17,48437	-2,36307
	Equal variances			-2,312	4,363	,076	-21,46184	1,61439

	not assumed							
OS MIŠIĆNI INDEKS VMI	Equal variances assumed	,028	,868	-2,242	89	,027	-17,536570	-1,058034
	Equal variances not assumed			-2,098	4,411	,097	-21,161685	2,567080
GLOBE POSITION GP OD (mm)	Equal variances assumed	,792	,376	2,850	89	,005	1,3463	7,5454
	Equal variances not assumed			1,858	4,180	,134	-2,0851	10,9767
GLOBE POSITION GP OS (mm)	Equal variances assumed	1,487	,226	3,096	89	,003	1,7896	8,2002
	Equal variances not assumed			1,967	4,169	,118	-1,9427	11,9324
GLOBE PROTRUSION GPR OD (mm)	Equal variances assumed	,217	,643	-2,785	89	,007	-8,27779	-1,38384
	Equal variances not assumed			-2,732	4,457	,047	-9,54852	-,11311
GLOBE PROTRUSION GPR OS (mm)	Equal variances assumed	,083	,774	-3,499	89	,001	-10,10377	-2,78460
	Equal variances not assumed			-3,225	4,397	,028	-11,79923	-1,08914
KORONARNA VISINA LŽ OD (mm)	Equal variances assumed	6,136	,015	2,315	89	,023	,4519	5,9286
	Equal variances			6,824	15,201	,000	2,1949	4,1856

	not assumed							
KORONARNA VISINA LŽ OS (mm)	Equal variances assumed	,000	,995	2,669	89	,009	,8961	6,1151
	Equal variances not assumed			2,462	4,398	,064	-,3106	7,3217
VOLUMEN RETROBULBARNOG PROSTORA SOFTVERSKI OS VIOS (cm ³)	Equal variances assumed	,024	,877	-2,156	89	,034	-9,118159	-,371655
	Equal variances not assumed			-2,359	4,588	,069	-10,057926	,568112
P MRL OD (mm ²)	Equal variances assumed	1,452	,231	-3,023	89	,003	-,37448	-,07747
	Equal variances not assumed			-2,273	4,250	,082	-,49574	,04379
P MOS OD (mm ²)	Equal variances assumed	4,828	,031	-3,625	89	,000	-,17959	-,05241
	Equal variances not assumed			-1,930	4,111	,124	-,28114	,04914
P MRM OS (mm ²)	Equal variances assumed	1,920	,169	-2,530	89	,013	-,51294	-,06163
	Equal variances not assumed			-1,556	4,157	,192	-,79222	,21765
P MRL OS (mm ²)	Equal variances assumed	,143	,707	-2,408	89	,018	-,42108	-,04035
	Equal variances			-2,553	4,546	,056	-,47019	,00876

	not assumed							
P MOS OS (mm ²)	Equal variances assumed	,875	,352	-2,177	89	,032	-,13425	-,00611
	Equal variances not assumed			-1,476	4,197	,211	-,19977	,05941
OD DENZITET SREDNJA VREDNOST POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,009	,925	2,620	89	,010	4,14348	30,13931
	Equal variances not assumed			2,136	4,300	,095	-4,54342	38,82621
OS DENZITET SREDNJA VREDNOST POSTKONTRASTNO (HU)	Equal variances assumed	,200	,655	2,250	89	,027	2,01023	32,33582
	Equal variances not assumed			1,692	4,250	,162	-10,36752	44,71357
POVRŠINA EOM OD (mm ²)	Equal variances assumed	,158	,692	-3,160	89	,002	-,33891	-,07725
	Equal variances not assumed			-2,518	4,285	,061	-,43157	,01542
POVRŠINA EOM OS (mm ²)	Equal variances assumed	,066	,799	-2,757	89	,007	-,35211	-,05716
	Equal variances not assumed			-2,187	4,282	,089	-,45776	,04849

Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema očuvanosti kolornog vida u odnosu sa radiološkim parametrima dobijenim MDCT-om za oba oka dobijene su statistički značajne razlike ($p < 0.05$) kod sledećih parametara:

1. Densiteti MRL, MRS i MOS desnog oka postkontrastno
2. Densiteti MRS i MOS levog oka postkontrastno
3. Debljina MRM, MRL i MOS oba oka, kao i srednja vrednost debljine svih EOM oba oka
4. Širina MRI, MRM i MOS desnog oka, kao i srednja vrednost širine svih EOM desnog oka
5. Širina MRM i MRL levog oka, kao i srednja vrednost širine svih EOM levog oka
6. Mišićni indeks HMI desnog oka i oba mišićna indeksa (HMI i VMI) levog oka
7. Step en proptoze i step en protruzije oba oka
8. Koronarna visina lakrimalne žlezde oba oka
9. Volumen retrobulbarnog prostora levog oka dobijen softverskim putem
10. Površine MRL i MOS desnog oka i površine MRM, MRL i MOS levog oka
11. Srednja vrednost denziteta svih EOM postkontrastno oba oka
12. Srednja vrednost površine svih EOM oba oka.

6. DISKUSIJA

Rezultate naše studije koje smo prikazali na ukupnom broju od 183 ispitanika, upoređićemo sa podacima drugih autora i studija i na taj način utvrditi koliko smo komplementarni sa njima.

Pacijenti sa GO su stariji od pacijenata sa Graves hipertireoidizmom (GH) s tim da je prosečna starost obolelih od GO oko 46.4 godina, a obolelih od GH oko 40.0 godina [319, 320].

U 152 novo zabeleženih pacijenata sa GO iz 8 EUGOGO centara, prosečna starost pacijenata je bila oko 49 godina [321].

Sonam i saradnici [5], su konstantovali da je većina pacijenata obolelih od GO bila u starosnoj grupi od 30-50 godina.

Palisoc i autori [322], prikazali su svoje rezultate po kojima se GO javlja češće među pacijentima starosti između 30 i 49 godina.

U našem istraživanju, prosečna starost pacijenata obolelih od GO je bila oko 49 godina, s tim da je najveći broj obolelih bio u starosnoj grupi od 40-59 godina (62,64%).

Rezultati dobijeni u našoj studiji se ne razlikuju bitno od drugih autora, odnosno najpribližniji su rezultatima grupe autora iz 8 EUGOGO centara [321], iz 2012.godine.

GO, kao i GH, je češća kod žena nego kod muškaraca. Žensko-muški odnos je 9.3 kod blagih oblika GO, 3.2 sa umerenim GO i 1.4 kod teških oblika GO [323]. Polna razlika se smanjuje kod težih oblika GO, od koje češće obolevaju muškarci [324-326]. Inače, GO ima tendenciju da bude ozbiljnija i prognostički nepovoljnija kod starijih pacijenata i kod muškaraca. Razlog za ovu činjenicu nije do kraja definisan, ali se smatra da je uzrok veća prevalenca pušenja cigareta kod muškaraca.

Britanski naučnici, Allahabadia i saradnici [327], su u svom istraživanju godina starosti i pola kao prediktivnih faktora za ishod lečenja GH, ispitali 536 pacijenata, od kojih je bilo 444 žena i 92 muškarca, što znači da je odnos žene : muškarci bio 4.8 :1. U ovom obimnom istraživanju pripadnost muškom polu bila je statistički značajno povezana sa neuspehom terapije ($p < 0.01$).

Korejski autori, Choi i saradnici [328], su u svom istraživanju kvaliteta života od GO obolelih korejskih pacijenata, prikazali da je odnos žene: muškarci kod GO 4.1 : 1.

I u našem istraživanju je GO češće zastupljena kod žena (79%) nego kod muškara (21%), tako da je odnos žene : muškarci bio kod GO 3.8 : 1.

Naši rezultati su najbliži rezultatima koje su dobili Choi i saradnici [328] .

Pušenje cigareta utiče na tok GO tokom tretmana na dozno-zavistan način, a odgovor na terapiju je odložen i znatno slabiji kod pušača. Nemački autori, Eckstein i ostali [139] , su u svojoj studiji ispitivali uticaj pušenja cigareta na odgovor terapije GO. U ovoj prospektivnoj studiji, koja je obuhvatila 67 pacijenata sa aktivnom GO umerene težine (manifestacije kraće od 12 meseci pre početka studije), od kojih je 60 pacijenata praćeno u periodu od godinu dana, i koji su statistički obrađeni (5 pacijenata je izgubljeno tokom perioda praćenja zbog promene prebivališta ili nepridržavanja dizajnu studije; 2 pacijenta su isključena zbog primene terapije radioaktivnim jodom), upotreba duvana je ocenjivana kvantitativnom analizom derivata hemoglobina (the haemoglobin adduct N-2-hydroxyethylvaline , HEV). Od pacijenata koji su statistički obrađeni, 41 su bili pušači (11 muškaraca i 30 žena, prosečne starosti 46 (interval 18-70) godina) i 19 nepušači (4 muškarca i 15 žena, prosečne starosti 47 (interval 30-69) godina). Nije bilo razlike u kliničkim manifestacijama GO između pušača i nepušača na početku lečenja, ali je CAS (clinical activity score) smanjen ($p < 0.05$) i motilitet poboljšan ($p < 0.02$) znatno brže i u većoj meri kod nepušača nego kod pušača. Obrnuta korelacija između smanjenja CAS i nivoa HEV je bila primećena 4.5 i 7.5 meseci nakon početka terapije i između poboljšanja motiliteta i nivoa HEV posle 1.5, 4.5 i 7.5 meseci, što ukazuje na doznu zavisnost.

U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 253 pacijenata sa Grejvsomovom bolešću, pušenje cigareta je bilo u korelaciji sa 1.3-strukog porasta rizika od razvoja klinički evidentne GO, i sa 2.6-puta i 3.1-puta većeg rizika od razvoja proptoze i diplopija respektivno [329]. Zanimljivo je da su ovi rizici povezani sa trenutnim pušenjem, a ne sa upotrebom duvana tokom života. Tako su, u ovom istraživanju, bivši pušači imali manji rizik od razvijanja GO od pušača sa uporedivom ukupnom potrošnjom duvana.

Thornton i autori [330], su pokazali snažnu vezu između pušenja cigareta i razvoja GO. Isti autor je sa kolegama [331], u drugom svom istraživanju, prikazao vezu

između pušenja cigareta i razvoja dobno-zavisne makularne degeneracije, a Kelly i autori [332] su dali dokaze o vezi između pušenja cigareta i razvoja katarakte.

Lim i autori [333], su u svom istraživanju došli do rezultata da su pušači sa GD u 2.75 puta većem riziku od nepušača za pojavu GO ($p=0.019$).

I mi smo, u našoj studiji, došli do rezultata da je pušenje glavni faktor rizika za pojavu GO i da je veći broj pušača kod GO u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0.000$).

Tesni klinički i vremenski odnosi između Graves hipertireoidoze (GH) i Graves oftalmopatije (GO), kao i Graves dermopatije, ukazuju da sve proističe iz jednog sistemskog procesa sa promenljivom ekspresijom u različitim organima (tireoidea, oči, koža). Bilateralni očni simptomi i hipertireoidoza se najčešće javljaju istovremeno ili u roku od 18 meseci jedan od drugog, mada povremeno GO prethodi pojavi GH ili početak GH usledi posle mnogo godina [334]. Gotovo 50 % pacijenata sa GH ima simptome GO (osećaj suvoće ili pretrano suženja očiju, fotofobija, duple slike, osećaj pritiska u očima).

Sasim i autori [335], su u svom istraživanju prikazali rezultate svog retrospektivnog istraživanja, u kome su analizirali 117 nasumično odabranih GO pacijenata iz grupe od 1600 pacijenata koji su od 1992.do 2002.godine pregledani u Oftalmološkoj klinici Univerzitetskog medicinskog centra u Utrehtu, prema kojima, u momentu dijagnostikovanja GO, je 3 % pacijenata imalo samo znake, ali ne i simptome bolesti (OSNS; Only Signs but No Symptoms), 61% je imalo blag oblik GO, 27% umereno težak oblik GO, a 9% ozbiljan oblik GO. 15% pacijenata je imalo neaktivnu GO, 65% je imalo granično aktivnu bolest, dok je samo 20% imalo aktivnu GO.

Trajanje poremećaja tiroidne funkcije kod naših pacijenata obolelih od GO je bilo u proseku 49.27 ± 57.82 meseci, a trajanje očnih tegoba u proseku 28.57 ± 43.42 meseca.

Schott i Scherbaum [336], ističu prednost validne ultrazvučne dijagnostike oboljenja tiroidee kod obolelih od GO. Detekcija nodularnih lezija i difuzno nehomogene strukture tiroidee najčešći su modaliteti GH udruženi sa GO.

Hemminki i autori [337], su u svom obimnom istraživanju u trajanju od 1987-2007.godine, na uzorku hospitalizovanih pacijenata i to 11659 njih sa netoksičnom strumom, 9514 sa GH i 1728 sa toksičnom nodularnom strumom, dali zaključak da je familijarni rizik od pojave bolesti bio najveći kod GH (SIR 3.87).

Mi smo u našem istraživanju dobili sledeću distribuciju oboljenja tiroidee udruženu sa GO : difuzno oboljenje tiroidee je bilo zastupljeno u najvećem procentu (oko 44%), zatim polinodozna struma (oko 28%), singl adenoma (oko 15%) i nodozno oboljenje tiroidee (oko 13%).

Tireoidni status je posebnog značaja i uticaja na klinički razvoj i tok GO [338]. Bhatnagar i autori [339], su kao poseban dijagnostički izazov pred sebe postavili ispitivanje obolelih od GO koji su bili eutireoidni. Od ukupno 669 pacijenata sa GH koji su posmatrani u periodu od 6 godina, njih 63 je postiglo eutireoidni status.

Rezultati naše studije su pokazali da je najveći broj obolelih od GO imao hipertireoidni status (65%), zatim eutireoidni status (30%) i hipotireoidni status (5%).

Brazilski autori, da Silva i dr [340], su ispitivali odnos povišenog očnog pritiska i glaukoma kod pacijenata obolelih od GO. Od ukupno 107 pacijenata sa GO povišen očni pritisak je imalo njih 4 i svi pacijenti su bili ženskog pola. Komorbiditetni faktori su bili postojanje anemije i hepatits. Troje pacijenata je imalo glaukom. Autori nisu otkrili statistički značajnu razliku u prevalenciji okularne hipertenzije ili glaukoma između pacijenata obolelih od GO i opšte populacije.

U našoj sudiji, kod 2 GO pacijenta je na oba oka bio povišen očni pritisak (>3.0 kPa), dok je kod 1 GO pacijenta očni pritisak bio povišen na levom oku (>3.0 kPa), dok je na desnom oku bio na gornjoj granici (2.93 kPa). Svi ostali GO pacijenti su imali vrednosti očnog pritiska u referentnom intervalu (1.5-3.0 kPa).

Australijski autori, Khong i dr [341], su došli do zaključka da su stariji pacijenti sa ograničenom pokretljivošću očiju, strabizmom i aktivnim oblikom GO pod većim rizikom od pojave distiroidne optičke neuropatije.

Korejski autori, Choi i dr [342], su u retrospektivnom istraživanju poredili 15 GO pacijenata sa strabizmom (25 očiju) i 24 GO pacijenta bez strabizma (39 očiju) od avgusta 2011.do decembra 2013.godine i došli su do rezultata da je prosečna starost pacijenata sa strabizmom bila 52.53 godina u odnosu na GO pacijente bez strabizma čija je prosečna starost iznosila 40.33 godina ($p=0.004$). Razlike u vizusu i vrednostima očnog pritiska između ove dve grupe nisu bile statistički značajne. Hertel egzoftalmometrija je pokazala manji stepen proptoze kod GO pacijenata sa strabizmom u odnosu na grupu GO pacijenata bez strabizma (16.84 mm vs 18.67 mm). Volumen retrobulbarnog masnog tkiva nije se statistički značajno razlikovao. Zadebljanje

ekstraokularnih mišića pokretača bulbosa detektovano MDCT-om je bilo znatno veće kod GO pacijenata sa strabizmom.

Naši rezultati su pokazali da je ukupno 30 pacijenata (32,97%) imalo stalni strabizam, njih 26 (28,57%) povremeni strabizam, dok njih 35 (38,46%) nije imalo strabizam.

Arda i autori [343], su istraživali uticaj pušenja na gubitak kolornog vida. Prethodno smo izneli činjenice koje govore u prilog visoke kauzalne korelacije između pušenja cigareta i pojave GO. Ova studija je obuhvatila 91 pušača i 88 nepušača (ukupno 179 volontera). Auotri su došli do zaključaka da mlađi pušači izloženi dugotrajnoj i povećanoj konzumaciji cigareta imaju statistički značajno veći rizik za gubitak kolornog vida (FMHT test) od nepušača ($p=0.004$).

Mi smo došli do rezultata za grupu obolelih od GO da je kolorni vid bio očuvan kod 86 pacijenata (94,5%), dok kod 5 pacijenata (5,5%) nije bio očuvan. 3 od 5 pacijenata kod kojih kolorni vid nije bio očuvan su bili pušači.

Gornji normalan limit vrednosti proptoze (definisan kao 2 SD iznad srednje vrednosti) je 24.7 mm za crne muškarce i 23.0 mm za crne žene, 21.7 mm za belce i 20.1 mm za bele žene, 19.3 mm za Irance, 18.6 mm za Kineze i 17.7 mm za Japance [344].

Ampudia i autori [345], su poredili vrednosti stepena protruzije izmerenih Hertel egzoftalmometrom i MDCT-om. Egzoftalmus izmeren Hertel egzoftalmometrom iznosio je 22.5 ± 2.5 mm za desno i 23.2 ± 3.2 mm, a meren MDCT je bio manji - 20.8 ± 3.2 mm za desno i 20.9 ± 2.9 mm za levo oko.

Ograničenije pokretljivosti bulbosa direktna je posledica patoloških promena koje zahvaćenih EOM. Najčešće zahvaćen je m.rectus inferior, zatim m.rectus medialis, a potom m.rectus superior [346]. Disfunkcija motiliteta kosih mišića je generalno potisnuta angažovanjem pravih mišića pokretača očnih jabučica.

Orbitalna dekompresija je efikasna u smanjivanju proptoze, izloženosti oka keratopatiji i kongestivnom apikalnom sindromu, ali i u poboljšanju spoljašnjeg izgleda, što ima, pogotovu kod ženske populacije, nekad i primarni benefit.

Italijanski plastični i rekonstruktivni hirurg, Chiarelli sa saradnicima [347], je u svom istraživanju došao do rezultata da je srednja vrednost smanjenja stepena proptoze od oko 3.40 mm (0-8mm), odgovarala uklanjanju orbitalne masti, a od oko 5.40mm (1-

10 mm), odgovarala uklanjanju orbitalne masti i koštanoj dekompresiji zajedno. U prvom slučaju odstranjeno je prosečno oko 5.33 mL (raspon: 2.5-9.5 mL) orbitalne masti, a u drugom slučaju oko 4.97 mL (raspon : 2.5-7.5 mL) orbitalne masti uz koštanu dekompresiju.

U našem istraživanju, srednje vrednosti MDCT-om izmerenog stepena protruzije (GPR vrednost) su za desno oko iznosile 21.58 ± 3.91 mm, a za levo oko 21.21 ± 4.25 mm.

U objavljenim rezultatima Palisoc-a i autora [322], bilo je više pacijenata sa bilateralnom GO (65.5 %) nego onih sa unilateralnom GO (35.5 %).

Besharati i kolege [76], takođe, navode da je bilateralna zahvaćenost EOM češća od unilateralne kod GO, i da učestalost raste sa godinama.

Palisoc i autori [322], analizirajući kliničke manifestacije GO, došli su do rezultata da su najčešći simptomi po učestalosti bili : retrakcija kapaka (88 %), proptoza (76 %), zaostajanje kapaka (69 %), fiksirani pogled (66 %) i periorbitalni edem (62 %). Nijedan pacijent nije imao DON. Kod pacijenata koji su imali unilateralnu GO, oni koji su imali < 30 godina su imali značajno manji broj očnih simptoma u odnosu na one koji su imali od 30 do 49 godina ($p=0.005$).

U našoj studiji u odnosu na debljinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 25 pacijenata sa GO (27.47 %), dok je kod 66 pacijenata zahvaćenost EOM bila bilateralna (72.53 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na debljinu bio 2.64 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti.

Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 16 pacijenata (17.58 %) i levo kod 9 pacijenata (9.89 %).

Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 37 (oko 40.7 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na debljinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.

U našoj studiji u odnosu na širinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 20 pacijenata sa GO (oko 22 %), dok je kod 71 pacijenta zahvaćenost EOM bila bilateralna (oko 78 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na širinu bio 3.55 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti.

Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 13 pacijenata (oko 14.3 %) i levo kod 7 pacijenata (oko 7.7 %).

Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 41 (oko 45 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na širinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) orbita ima u multimodalnom pristupu uspostavljanja sigurne radiološke dijagnoze posebno mesto koje se ogleda u brzom volumetrijskoj akviziciji i mutiplanarnoj rekonstrukciji (MPR) [348]. Aksijalno i koronarno MDCT skeniranje orbita je jednostavno, brzo i neinvazivno snimanje koje daje obilje informacija o ekstraokularnim mišićima, retrobulbarnoj masti i stepenu protruzije bulbusa [349]. Sva ispitivanja MDCT-om sprovodi neuroradiolog [350]. Kirsch i autori [351] su kao najveće prednosti MDCT-a istakli kratko vreme skeniranja, precizan imidžing orbitalnog apeksa i posebno prikaz koštanih struktura orbite što je potreban putokaz u slučaju planiranja orbitalne dekompresione hirurgije kao terapijskog modaliteta. Godine 2007., Lerdlum i saradnici, [352] su prikazali rezultate istraživanja debljine ekstraokularnih mišića u populaciji od 200 ispitanika, na MDCT-u, gde opisuju sledeće srednje vrednosti i vrednosti intervala debljine u milimetrima : 3,7 mm (2,8 – 4,6 mm) za MR (medijalni rectus), 3,6 mm (2,4 – 4,8 mm) za LR (lateralni rectus), 3,8 mm (2,4 – 5,3 mm) za SC (superior complex) i 4 mm (2,6 – 5,4 mm) za IR (inferior rectus).

Nishida i saradnici [353] su postavili hipotezu da je za stepen protruzije bulbusa značajnije povećanje volumena retrobulbarne masti nego zadebljenje ekstraokularnih mišića. Regensburg i saradnici [354] su pokazali u svom istraživanju da je srednja vrednost denziteta retrobulbarne masti bila veća kod ispitanika sa Grejvsomom orbitopatijom nego kod zdrave populacije i našli su negativnu korelaciju između denziteta i volumena retrobulbarne masti. Veći broj istraživanja smatra MDCT mnogo preciznijom metodom merenja stepena proptoze [355, 356]. Isti autori, ipak, smatraju da MDCT ne treba koristiti u rutinskoj praksi već samo u istraživačkim projektima.

Tradicionalan način ispitivanja stepena protruzije bulbusa podrazumeva upotrebu Hertel egzoftalmometra. Treba imati u vidu da postoje razlike u volumenu retrobulbarne masti u odnosu na pol, rod i starost pacijenta [357]. Beden i autori [358] su obavili ispitivanje kod turske populacije mereći Hertel vrednost (HR) kod 2477 pacijenata. Srednja vrednost HR bila je 13 mm, a kod 95% ispitanika gornja granica za

HR nije prelazila 17mm za oba oka. Takođe je prezentovan podatak da se HR vrednost značajno smanjuje posle tridesete godine života. Vrednost Hertel baze imala je umerenu linearnu korelaciju sa HR vrednostima. Jang i autori [359] su prikazali rezultate istraživanja u korejskoj populaciji u odnosu na dve grupe, jedne eutiroidne i druge hipertiroidne. U prvoj, eutiroidnoj, grupi, HR vrednost je iznosila $17,04 \pm 3,71$ mm, a u drugoj, hipertiroidnoj grupi HR vrednost je bila $18,56 \pm 3,19$ mm. Mallika i saradnici [360] su prikazali rezultate istraživanja u kojima navode da je gornja granica HR normalno za belce 18 mm, za crnce 21 mm, a da je za Azijate normalan opseg HR vrednosti 12 – 18 mm. Isti autori navode da razlika u čitanju dobijena Hertel egzoftalmometrom veća od 2 mm između oba oka treba da ukazuje na protruziju.

U novije vreme su vršena ispitivanja koja objektivizuju samu metodu egzoftalmometrije. U istraživanju Jankauskiene-a i autora [361], kombinovani su Hertel egzoftalmometrija, video kamera i personalni kompjuter u određivanju stepena protruzije kod dece obolele od Grejvsove bolesti. Autori su došli do zaključaka da razlika vrednosti u milimetrima (HR) između desnog i levog oka nije postojala, da je stepen protruzije bio značajno veći kod obolelih u odnosu na kontrolnu grupu i da je sama metoda merenja uporediva i korisna kod praćenja napredovanja bolesti.

Ograničenja Hertel egzoftalmometrije su u svom istraživanju prikazali Vardizer i saradnici [362], procenjujući tačnost 8 egzoftalmometra. Sam dizajn egzoftalmometra utiče na njegovu tačnost. Nekoliko grešaka su opisali pri korišćenju Hertel egzoftalmometra. Neke od njih nastaju od samog instrumenta, a druge iz njegove upotrebe u praksi. Greške mogu biti rezultat promene položaja glave pacijenta prilikom pregleda, položaja pogleda (the position of gaze), većeg ili manjeg pritiska samog aparata na orbitalni obod, ili zbog prisustva otoka na lateralnom kantsu (the presence of swelling at the lateral canthus). Van den Bosch [363] je izneo u svom radu zaključak da nepomeranje glave samog ispitivača tokom merenja može stvoriti grešku prilikom očitavanja ekstremno visokih ili niskih vrednosti Hertel egzoftalmometrima.

U većem broju istraživanja ističe se posebno uvećanje i pomeranje put napred lakrimalnih žlezdi kod GO [364-366].

U istraživanju Tamboli-a i saradnika [367], pregledano je ukupno 293 orbitalna MDCT skena. Srednja vrednost aksijalne dužine desne orbite iznosila je 14,7 mm i 14,5 mm kod leve orbite. Koronalna dužina (visina) iznosila je 17,7 mm desno i 16,9 mm

levo. Nije nađena statistički značajna razlika u dimenzijama lakrimalnih žlezda po polovima. Nađena je značajna inverzna linearna relacija između veličine lakrimalne žlezde prema starosti pacijenta.

Korejski autori, Lee et all. [368], su koristili MDCT za merenje planimetrijskih dimenzija lakrimalnih žlezda kod normalne populacije. Cilj ovog ispitivanja je bio da se proceni normalan raspon dimenzija lakrimalnih žlezda kod zdravih orbita Korejanaca i da se proceni njihova veza sa kliničkim nalazima. U ispitivanje je bilo uključeno 180 subjekata (90 muškaraca i 90 žena), starijih od 20 odina i bez postojanja orbitalne bolesti. Pacijenti sa traumom orbite ili bilo kojom poznatom bolesti lakrimalnih žlezda bili su isključeni. Srednja vrednost aksijalne dužine za desno oko iznosila je 14,9 mm, a za levo oko 14,7 mm. Koronarna dužina (visina) je u proseku iznosila 20,9 mm za desno oko, dok je za levo oko bila 20,7 mm. Srednja vrednost aksijalne širine za desno oko je bila 4,1 mm, a za levo oko 4,3 mm. Koronarna širina je u proseku iznosila za desno oko 3,6mm, a za levo oko 3,8 mm. Značajan inverzni linearni odnos je zabeležen kod obe orbite za sve veličine lakrimalnih žlezdi u odnosu na starost ispitanika, sa izuzetkom aksijalne širine. Ovo ispitivanje može pomoći u diferencijaciji bolesne u odnosu na zdravu lakrimalnu žlezdu.

Bingham i autori [369], su pregledali 125 orbitalnih MDCT skenova sa verifikovanom GO. Koristili su OsiriX software za izračunavanje volumena lakrimalnih žlezda i poredili su ih sa ranije objavljenim rezultatima normalne populacije. Posmatrani su rasna pripadnost, pol, pušački status, prisustvo diplopija, suženje /tearing/, stepen protruzije, postojanje superficijalnog tačkastog keratitisa /superficial punctate keratitis; SPK/, prisutvo lagoftalmusa i restirkcija motiliteta. Autori su došli do rezultata da je srednja vrednost volumena lakrimalne žlezde kod pacijenata sa GO za desno oko iznosila $0,890 \pm 0,348 \text{ cm}^3$, a za levo oko $0,851 \pm 0,350 \text{ cm}^3$, bez statistički značajne razlike između desnog i levog oka ($p = 0,311$). Srednja vrednost volumena lakrimalne žlezde desno kod muškaraca iznosila je $0,811 \pm 0,386 \text{ cm}^3$, a kod žena $0,911 \pm 0,335 \text{ cm}^3$, bez postojanja značajne razlike u odnosu na pol ($p = 0,774$). Ovi nalazi su potvrđeni i kod leve orbite. Volumeni desne i leve lakrimalne žlezde su dobro korelirali ($r = 0,777$, $p < 0,0001$). Takođe, volumeni lakrimalnih žlezdi kod pacijenata sa GO bili su veći u poređenju sa normalnom populacijom (t – test; $p < 0,0001$).

U istraživanju Mombaerts-a i saradnika [370], od avgusta 1998.do oktobra 2000.godine, u kome je MDCT-om pregledano 109 pacijenata sa GO, za njih 57 (52%) CT pregledi su bili dostupni. Zadebljanje mišića gornjeg levatora palpebre (the levator palpebrae superioris muscle) je pronađeno kod 43% očiju, zadebljanje donjeg pravog mišića (inferior rectus muscle) kod 61%, zadebljanje unutrašnjeg pravog mišića (medial rectus muscle) kod 47%, zadebljanje (enlargement) gornjeg pravog mišića (superior rectus muscle) kod 41%, zadebljanje spoljašnjeg pravog mišića (lateral rectus muscle) kod 28%, pomeranje put napred lakrimalnih žlezdi kod 34%, a uvećanje lakrimalnih žlezda kod 41%.

Özgen i saradnici [256], su u svom istraživanju kvantitativnih parametara CT-om pregledanih pacijenata sa GO, posebnu pažnju obratili na denzitete i veličinu EOM, poziciju bulbusa i širinu kompleksa optički nerv-omotač nerva. Klinički su i MDCT-om ispitali 174 orbita 87 pacijenata sa GO i kontrolnu grupu 200 orbita 100 zdravih pacijenata. Srednje vrednosti denziteta za svaki EOM, kao i rasponi denziteta za svaki EOM kod zdravih ispitanika prikazani su na tabeli 45.

Tabela 45. Vrednosti denziteta (HU) EOM kod zdravih osoba [256]

Measurement	Mean (HU)	Normal range (HU) (mean \pm 2 SD)
Medial rectus	45	28–63
Lateral rectus	51	24–78
Superior group	44	28–62
Inferior rectus	41	20–64

Kod 51 od 77 (66%) pacijenata sa GO utvrđene su promene u denzitetima EOM. Neki od EOM su bili nehomogenog denziteta, uz evidentnu masnu infiltraciju. 50 od 87 (57%) pacijenata je imalo najmanje jedan uvećan EOM, a 47 (54%) pacijenata je imalo egzoftalmus. M.rectus inferior i superiorna grupa mišića su mišići sa češćom promenom vrednosti denziteta u odnosu na m.rectus lateralis i m.rectus medialis. Interesantno je, da je superorna grupa mišića kod GO imala manje denzitete od normalnih, dok je većina m.rectus medialis-a imala veće denzitete od normalnih.

Dok mišići sa veoma niskim denzitetima imaju masnu infiltraciju, tačan uzrok blage promene denziteta EOM, bilo iznad, bilo ispod normalnih vrednosti, ostaje nedovoljno jasan [256].

Rezultati naše studije pokazuju sledeće vrednosti denziteta EOM desnog oka (OD) prekontrastno : 26,46±14.59 HU za MRI, 33.71±17.13 HU za MRM, 30.11±12.33 HU za MRL, 33.26±13.80 HU za MRS i 25.81±13.26 HU za MOS, postkontrastno : 60.98±19.28 HU za MRI, 70.93±23.26 HU za MRM, 66.18±19.22 HU za MRL, 68.41±19.80 HU za MRS i 71.70±19.94 HU za MOS i srednju vrednost denziteta svih EOM OD prekontrastno 29.87±9.21 HU i postkontrastno 67.64±14.68 HU.

Rezultati naše studije pokazuju sledeće vrednosti denziteta EOM levog oka (OS) prekontrastno : 27.98±13.87 HU za MRI, 33.42±15.43 HU za MRM, 31.53±12.53 HU za MRL, 33.76±13.84 HU za MRS i 27.25±13.22 HU za MOS, postkontrastno : 64.88±24.09 HU za MRI, 73.33±23.26 HU za MRM, 70.78±20.21 HU za MRL, 68.59±21.63 HU za MRS i 71.16±21.07 HU za MOS i srednju vrednost svih EOM OS prekontrastno 30.59±9.22 HU i postkontrastno 69.75±16.96 HU.

Özgen i Ariyurek [371], su, u sklopu svog već pomenutog istraživanja, posmatrajući isključivo zdravu populaciju (200 orbita 100 pacijenata), prikazali rezultate izmerenih vrednosti debljine EOM, distance između interzigomatične linije i zadnjeg pola bulbusa (GP, globe position), širine kompleksa optički nerv-omotač nerva i dužinu interzigomatične linije (tabela 46.).

Tabela 46. Vrednosti debljine EOM kod zdravih osoba [371]

Measurement	Mean (mm)	Normal Range (± 2 SDs) (mm)	Difference Range ^a (mm)
Muscle			
Medial rectus	4.2	3.3–5.0	0.5
Lateral rectus	3.3	1.7–4.8	0.7
Superior group	4.6	3.2–6.1	0.9
Inferior rectus	4.8	3.2–6.5	1.1
Sum of all muscles	16.9	13.1–20.7	1.4
Globe position ^b	9.4	5.9–12.8	1.0
Optic nerve–sheath complex	4.4	3.2–5.6	0.7
Interzygomatic line	99	91–108	

Note.—Medial and lateral rectus muscles were measured on axial plane, and superior group and inferior rectus muscle were measured on coronal plane at window level and width settings of 50 and 250 H, respectively. The diameter of each muscle was measured at its maximum.

^aDifference range between right and left orbit data in 95th percentile limits.

^bPerpendicular distance between interzygomatic line and posterior margin of the globe.

Takođe, rezultati ove studije su pokazali da su prosečne vrednosti debljine EOM, na MDCT-u, kod muškaraca znatno veće nego kod žena (tabela 47.).

Tabela 47. Dijametri EOM i dužina interzygomaticke linije kod muških i ženskih ispitanika merenih MDCT-om [371]

Measurement	Mean ^a (mm)		Normal Range \pm 2 SDs (mm)	
	Men	Women	Men	Women
Muscle				
Medial rectus	4.3	4.1	3.6–5.0	3.1–5.0
Lateral rectus	3.6	3.1	2.0–5.2	1.7–4.4
Superior group	4.9	4.4	3.3–6.5	3.2–5.6
Inferior rectus	5.1	4.6	3.6–6.7	3.0–6.1
Sum of all muscles	18.0	16.0	14.1–21.8	13.0–19.0
Interzygomatic line	103	96	96–109	91–102

Note.—Medial and lateral rectus muscles were measured on axial plane, and superior group and inferior rectus muscle were measured on coronal plane at window level and width settings of 50 and 250 H, respectively. The diameter of each muscle was measured at its maximum.

^aMean values for male and female patients are statistically different ($p \leq .007$).

U svom istraživanju, Nugent i autori [372], su kod zdravih ispitanika, prikazali rezultate prosečne veličine (debljine) EOM, u opadajućem redosledu : m.rectus inferior (MRI)>m.rectus medialis (MRM)> superiorna grupa mišića (m.rectus superior i m.levator complex) (MRS i MOS)>m.rectus lateralis (MRL), kao i kod obolelih od GO : MRS i MOS>MRM>MRI>MRL. Ovi autori zaključuju da je MRI često klinički i MDCT zahvaćen EOM, jer je fiziološki i najveći, a da je grupa MRS i MOS najviše pogođena kod GO.

Rezultati naše studije pokazuju sledeće vrednosti debljine EOM desnog oka (OD) : 6.42 ± 2.18 mm za MRI, 5.56 ± 1.83 mm za MRM, 5.37 ± 1.46 mm za MRL, 4.82 ± 1.88 mm za MRS i 2.75 ± 0.80 mm za MOS, i vrednosti debljine EOM levog oka (OS): 5.97 ± 2.19 mm za MRI, 5.37 ± 1.95 mm za MRM, 5.44 ± 1.64 mm za MRL, 4.84 ± 1.95 mm za MRS i 2.71 ± 0.80 mm za MOS i srednju vrednost debljine svih EOM OD 4.98 ± 1.17 mm i OS 4.87 ± 1.30 mm.

Rezultati naše studije pokazuju sledeće vrednosti širine EOM desnog oka (OD) : 12.12 ± 2.22 mm za MRI, 10.27 ± 1.74 mm za MRM, 10.27 ± 1.68 mm za MRL, 10.45 ± 1.90 mm za MRS i 6.27 ± 1.55 mm za MOS, i vrednosti širine EOM levog oka (OS): 11.37 ± 2.03 mm za MRI, 10.22 ± 1.76 mm za MRM, 10.29 ± 1.68 mm za MRL, 10.37 ± 1.94 mm za MRS i 6.24 ± 1.61 mm za MOS i srednju vrednost širine svih EOM OD 9.88 ± 1.25 mm i OS 9.70 ± 1.28 mm.

Legrand i saradnici [373], su prikazali rezultate svog istraživanja, po kome se kompleks optički nerv-omotač nerva (ONSD) kod zdravih osoba retrobulbarno kretao u rasponu od 6.8 ± 0.1 mm.

Özgen i Ariyurek [371] u rezultatima svog istraživanja navode da se dijametar ONSD kod zdravih osoba kretao u rasponu od 3.2 – 5.6 mm, s tim da je prosečna vrednost bila 4.4 mm.

Kalantari i autori [374], došli su do objedinjenog zaključka da ONSD retrobulbarno izmeren MDCT-om ili MR-om zadovoljava referentne vrednosti do 5.0 mm.

Moeller [259], u svojoj publikaciji, daje prikaz vrednosti ONSD, izmerenih MDCT-om, koje se retrobulbarno kreću u rasponu od 5.5 ± 0.8 mm, i u „struku“ $4.2 \pm 0,6$ mm, kao i raspon vrednosti VOS kod zdravih osoba, i to 1.8 ± 0.5 mm (u aksijalnom MDCT skenu) i 2.7 ± 1.0 mm (u koronarnom MDCT skenu).

Lima i Perry [375], su pregledavši MDCT-om visoke rezolucije 40 orbita 20 pacijenata sa GO (sa ili bez DON), došli do rezultata da je dijametar VOS u rasponu od 2.4 ± 0.4 mm visoko statistički bio značajan u korelaciji sa pojavom DON.

Harris i autori [376], su u svom radu korelirali veličinu lakrimalnih žlezdi na MDCT-u kod obolelih od GO sa kliničkim podacima. Ukupno je pregledano 128 pacijenata po protokolu za orbite. Merene su aksijalna širina i dužina i koronarna širina i dužina obe lakrimalne žlezde kod pacijenata sa GO i kod kontrolne grupe bez GO i vršeno je njihovo poređenje. Klinički relevantni parametri su bili pol, starost pacijenta, pušenje cigareta, egzoflammometrijom izmeren stepen protruzije, očni pritisak i subjektivne diplopije. Rezultati istraživanja su da su lakrimalne žlezde značajno veće u svim izmerenim dimenzijama ($p = 0,0001$ za svaku dimenziju) kod obolelih od GO. Takođe, nije nađena razlika između polova (p vrednosti su u rasponu od 0,3855 i 0,8699). Pušenje značajno korelira sa povećanjem lakrimalnih žlezdi u obe koronarne dimenzije i u aksijalnoj širini. Stepenn protruzije izmeren egzoflammometrijom, kao i inflamatorna aktivnost bolesti pokazali su slabu korelaciju sa veličinom žlezde u svim dimenzijama.

Poljski autori, Mikita i Krupski [261], su u svom istraživanju 46 orbita kod 23 pacijenata, MDCT-om kod obolelih od GO, prikazali rezultate po kojima je kod 58% ispitanika došlo do pomeranja put napred lakrimalnih žlezda obostrano.

U tabeli 48. dat je uporedni prikaz MDCT-om izmerenih referentnih vrednosti prema različitim autorima [371, 372, 377, 378].

Tabela 48. MDCT parametri od interesa kod zdravih osoba [371, 372, 377, 378]

		Mean \pm 2 SD	Normal ranges mean \pm 2 SD*	Normal ranges mean \pm 2 SD#	Normal ranges mean \pm 2 SD§	Normal ranges mean \pm 2 SD¶
Muscle	Medial rectus	5.4 \pm 1.8	4.1 \pm 0.5	3.3 – 5.0	3.7 \pm 1.5	4 \pm 1.8
	Lateral rectus	3.9 \pm 1.6	2.9 \pm 0.6	1.7 – 4.8	3.4 \pm 1.3	3.4 \pm 2.0
	Inferior rectus	6.5 \pm 2.5	4.9 \pm 0.8	3.2 – 6.5	4.2 \pm 0.8	3.9 \pm 2.4
	Superior group	5.3 \pm 1.9	3.8 \pm 0.7	3.2 – 6.1	4.0 \pm 1.4	4.7 \pm 2.6
	Superior oblique	2.9 \pm 1.2	2.4 \pm 0.4	-	-	-
	MDI	25 \pm 5.7	18.2 \pm 1.4	13.1 – 20.7	14.5 \pm 4.5	-
Superior ophthalmic vein	Axial	1.8 \pm 0.3	1.8 \pm 0.5	-	-	-
Optic nerve sheath	Retrobulbar	5.2 \pm 0.8	5.5 \pm 0.8	3.2 – 5.6	4.2 \pm 0.6	-
	Waist	4.3 \pm 0.7	4.2 \pm 0.6			
Interzygomatic line		96.3 \pm 4.4	-	91 – 108	105.0 \pm 5.1	96 \pm 7.6
Globe position		3.7 \pm 2.8	9.9 \pm 1.7	5.9 – 12.8	11.1 \pm 1.8	7.1 \pm 5.2
Muscular index (%)		59.2 \pm 8.67	-	-	-	-

*According to Nugent et al., 1990; #According to Özgen et Ariyurek, 1998; §According to Lee et al., 2001; ¶According to Sheikh, 2007.

Mi smo u rezultatima naše studije dobili sledeće vrednosti za ONSD desnog oka (OD) retrobulbarno 5.56 \pm 0.47 mm i u središnjem delu 4.15 \pm 0.46 mm, a za ONSD levog oka (OS) retrobulbarno 5.60 \pm 0.50 mm i u središnjem delu 4.07 \pm 0.44 mm, za dijametar VOS desnog oka 1.80 \pm 0.46 mm, a za dijametar VOS levog oka 1.69 \pm 0.35 mm, za vrednosti širine orbite OD 32.24 \pm 2.52 cm, visine orbite OD 36.24 \pm 2.26 cm i dubine orbite OD 41.35 \pm 2.62 cm, a za vrednosti širine orbite OS 31.90 \pm 2.44 cm, visine orbite OS 36.15 \pm 2.85 cm i dubine orbite OS 41.06 \pm 2.65 cm.

Vrednosti srednjih vrednosti površina svih EOM su u našem istraživanju iznosile za desno oko (OD) 0.42 \pm 0.15 mm², a za levo oko (OS) 0.40 \pm 0.17 mm².

Vrednosti srednjih vrednosti volumena bulbusa desnog oka (OD) su u našoj studiji bile 8.16 \pm 1.21 cm³, a srednje vrednosti volumena bulbusa levog oka (OS) 8.15 \pm 1.21 cm³, dok je srednja vrednosti volumena retrobulbarnog prostora dobijene softvreskim putem desnog oka (OD) iznosila 25.60 \pm 4.79 cm³, a levog oka (OS) 25.66 \pm 4.88 cm³.

7. ZAKLJUČCI

1. U grupi žena utvrđena je statistički značajna razlika između obolelih i kontrolne grupe kod pušenja, gde je izraženo veći broj pušača u oboleloj grupi (38 od 72; 53% kod obolele u odnosu na kontrolnu 5 od 48; 10%) i kod telesne težine, gde je grupa obolelih imala veću težinu 72.72 ± 14.07 kg u odnosu na kontrolnu 64.13 ± 10.85 kg i kod parametra BMI gde je grupa obolelih imala veći BMI 27.12 ± 5.2 kg/m² u odnosu na kontrolnu 24.6 ± 4.1 kg/m². Ostali parametri nisu iskazivali statistički značajne razlike
2. U grupi muškaraca nije bilo statistički značajne razlike između obolelih i kontrolne grupe
3. Prosečna starost pacijenata obolelih od GO je bila oko 49 godina, s tim da je najveći broj obolelih bio u starosnoj grupi od 40-59 godina (62.64%).
4. GO je bila češće zastupljena kod žena (79%) nego kod muškaraca (21%), tako da je odnos žene : muškarci bio kod GO 3.8 : 1.
5. U grupi obolelih od GO, bilo je 52 pušača cigareta (57.1 %), dok njih 39 (42.9 %) nije pušilo cigarete, tako da je odnos pušači : nepušači kod GO bio 1.33 : 1
6. Najveći broj obolelih od GO je imao pušački staž u grupi od 11-20 godina, dok je najveći broj popušanih cigareta kod obolelih od GO bio 20 cigareta na dan
7. Trajanje poremećaja tiroidne funkcije kod pacijenata obolelih od GO je bilo u proseku 49.27 ± 57.82 meseci, a trajanje očnih tegoba u proseku 28.57 ± 43.42 meseca.
8. Difuzno oboljenje tiroidee je bilo zastupljeno u najvećem procentu (oko 44%), zatim polinodozna struma (oko 28%), singl adenoma (oko 15%) i nodozno oboljenje tiroidee (oko 13%).
9. Najveći broj obolelih od GO je imalo hipertireoidni status (65%), zatim eutireoidni status (30%) i hipotireoidni status (5%)
10. Kod 2 GO pacijenta je na oba oka bio povišen očni pritisak (>3.0 kPa), dok je kod 1 GO pacijenta očni pritisak bio povišen na levom oku (>3.0 kPa), dok je na desnom oku bio na gornjoj granici (2.93 kPa). Svi ostali GO pacijenti su imali vrednosti očnog pritiska u referentnom intervalu (1.5-3.0 kPa)

11. Ukupno 30 pacijenata (32,97%) je imalo stalni strabizam, njih 26 (28,57%) je imalo povremeni strabizam, dok njih 35 (38,46%) nije imalo strabizam.
12. Kolorni vid je bio očuvan kod 86 pacijenata (94,5%), dok kod 5 pacijenata (5,5%) nije bio očuvan. 3 od 5 pacijenata kod kojih kolorni vid nije bio očuvan su bili pušači.
13. Srednje vrednosti MDCT-om izmerenog stepena protruzije (GPR vrednost) su za desno oko iznosile 21.58 ± 3.91 mm, a za levo oko 21.21 ± 4.25 mm.
14. U odnosu na debljinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 25 pacijenata sa GO (27.47 %), dok je kod 66 pacijenata zahvaćenost EOM bila bilateralna (72.53 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na debljinu bio 2.64 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti. Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 16 pacijenata (17.58 %) i levo kod 9 pacijenata (9.89 %). Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 37 (oko 40.7 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na debljinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.
15. U odnosu na širinu EOM, unilateralna zahvaćenost EOM bila je MDCT-om verifikovana kod 20 pacijenata sa GO (oko 22 %), dok je kod 71 pacijenta zahvaćenost EOM bila bilateralna (oko 78 %), što znači da je odnos bilateralne i unilateralne zahvaćenosti EOM u odnosu na širinu bio 3.55 : 1 u korist bilateralne zahvaćenosti. Unilateralno zahvaćeni EOM desno su bili prisutni kod 13 pacijenata (oko 14.3 %) i levo kod 7 pacijenata (oko 7.7 %). Najveći broj naših pacijenata obolelih od GO, 41 (oko 45 %), imao je bilateralnu zahvaćenost EOM u odnosu na širinu u starosnoj grupi od 40-59 godina.
16. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima denziteta MRM (m.rectus medialis) oba oka, i to kako prekontrastno, tako i postkontrastno ($p < 0.05$).
17. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima debljine svih EOM (ekstraokularnih mišića) oba oka, kao i u srednjim vrednostima debljina oba oka ($p = 0.000$).

18. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima širine MRM, MRS i MOS oba oka, širine MRI levog oka (OS), kao i u srednjim vrednostima debljina oba oka ($p = 0.000$).
19. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara u odnosu na posmatranu grupu pokazuje da postoji statistički značajna razlika u vrednostima horizontalnih i vertikalnih mišićnih indeksa (HMI i VMI) oba oka, dužine interzygomaticne linije, stepena proptoze (GP) i stepena protruzije (GPR) oba oka, širine optičkog nerva retrobulbarno i u središnjem delu i njihove srednje vrednosti oba oka, kao i širine v.ophthalmicae superior (VOS) oba oka ($p < 0.05$).
20. Analizom dobijenih rezultata numeričkih obeležja posmatranja u proceni težine bolesti prema CAS za desno oko u odnosu sa MDCT izmerenom vrednošću GPR-a dobijena je statistički značajna razlika ($p=0.034$) kod obolelih od GO koji imaju strabizam.
21. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara pomoću metode korelacije pokazuje da postoji statistički značajna veza između GPR i HR vrednosti za oba oka (koeficijent korelacije za OD $r = 0,760$; $p = 0,000$; koeficijent korelacije za OS $r = 0,799$; $p = 0,000$)
22. Analiza dobijenih rezultata numeričkih parametara pomoću metode korelacije pokazuje da ukoliko se zna jedna od ove dve vrednosti (GPR ili HR), za OD može da se predvidi druga vrednost kod 57,76 % pacijenata (koeficijent determinacije za OD $r^2 = 0,5776$), a za OS kod 63,84 % pacijenata (koeficijent determinacije za OS $r^2 = 0,6384$).
23. Vrednost protruzije bulbusa (GPR) dobijena MDCT-om odnosu na vrednost dobijenu Hertel egzoftalmometrijom (HR vrednost) daje bolju ocenu stepena protruzije u korelaciji sa širinom ekstraokularnih mišića, debljinom ekstraokularnih mišića i volumenom retrobulbarnog prostora, tj.pokazuje bolju predikciju za stepen protruzije bulbusa kod oba oka.
24. Dijametri i denziteti ekstraokularnih mišića, dužina interzygomaticne linije, stepen proptoze (distanca od interzygomaticne linije do zadnje ivice bulbusa), širina kompleksa optički nerv-omotač nerva, mišićni indeksi, širina gornje oftalmične vene i dimenzije i pozicija lakrimalne žlezde izračunati na direktnom

i rekonstruktivnom koronarnom MDCT skenu omogućuju preciznu procenu aktivnosti i težine Grejvsove orbitopatije

- 25.** Parametri od značaja za identifikaciju bolesti (GO) se razlikuju kod žena i muškaraca. Analiza antropometrijskih i kliničkih parametara pokazala je da su pušenje i gojaznost kod žena obolelih od GO statistički značajno različiti u odnosu na kontrolnu grupu. Kod muškaraca, statistički su značajni sledeći planimetrijski parametri : koronarna visina lakrimalne žlezde oba oka i koronarna širina lakrimalne žlezde levog oka. Kod žena su statistički značajni sledeći planimetrijski parametri : koronarna visina i aksijalna širina lakrimalne žlezde levog oka, kao i oba izmerena volumetrijska parametra : volumeni lakrimalne žlezde oba oka.
- 26.** MDCT pregled orbita treba da postane deo svakodnevne rutinske dijagnostike stepena protruzije zbog pružanja uvida u sve strukture orbite, preciznosti pregleda i mogućnosti njegovog ponavljanja, pogotovu u inicijalnom pregledu orbita.

8. LITERATURA

1. Mallika PS, Tan AK, Aziz S, Syed Alwi SAR, Chong MS, Vanitha R, Intan G. Thyroid Associated Ophthalmopathy – A Review. *Malaysian Family Physician*. 2009;4(1):8-14
2. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):855-60.
3. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008;18(12):1297-301
4. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):273-9. doi: 10.1016/j.beem. 2011.10.005.
5. Sonam AB, Saurabh K, Ruchi G, Sushil K, Smriti B, Madhu S. Thyroid Associated Ophthalmopathy *Del J Ophthalmol* 2012;22(4):249-255.
6. Rootman J. Inflammatory diseases of the orbit. *Highlights. J Fr Ophtalmol*. 2001; 24:155-61.
7. Lawton NF. Exclusion of dysthyroid eye disease as a cause of unilateral proptosis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979; 99:226-8.
8. Graves RJ: Clinical lectures. *Lond Med Surg J* 1835;7:513-520.
9. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves Orbitopathy. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C., Mourits M.P., Perros P., Boboridis K., Boschi A., Curro N., Daumerie Ch., Kahaly G.J., Krassas G., Lane C.M., Lazarus J.H., Marino M., Nardi M., Neoh Ch., Orgiazzi J., Pearce S., Pinchera A., Pitz S., Salvi M., Sivelli P., Stahl M., von Arx G., Wiersinga W.M. *Thyroid*. Vol.18, Number 3, 2008. Doi: 10.1089/thy.2007.0315
10. The Amsterdam Declaration on Graves' Orbitopathy. Perros P., Wiersinga W.M. *Thyroid*. Vol.20, Number 3, 2010. Doi: 10.1089/thy.2010.1618

11. Graves' Orbitopathy: Improving Outcomes for Thyroid Eye Disease – The Amsterdam Declaration. *Thyroid*. Vol.20, Number 3, 2010. Doi: 10.1089/thy.2010.1619
12. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726–738.
13. Wiersinga WM, Bartalena L: Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:855–860.
14. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A: Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 2002;146:457–461.
15. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach. Basel: Karger; 2007.
16. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:59–64.
17. Holm IA, Manson JAE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD: Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606–1611.
18. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479–482.
19. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A: More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989;12:733–737
20. Weetman AP, Wiersinga WM: Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe: results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:21–28.
21. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: The plot thickens. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:777–80.
22. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM: Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:515–521.
23. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E & Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998 129 632–635.

24. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG: Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464–3470.
25. Akaiishi PM, Cruz AA, Silva FL, Rodrigues Mde L, Maciel LM, Donadi EA. The role of major histocompatibility complex alleles in the susceptibility of Brazilian patients to develop the myogenic type of Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2008;18:443–7.
26. Villanueva R, Inzerillo AM, Tomer Y, Barbesino G, Meltzer M, Concepcion ES, Greenberg DA, MacLaren N, Sun ZS, Zhang DM, Tucci S & Davies TF. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. *Thyroid*. 2000 10 791–798.
27. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmology Society* 1994 92 477– 588.
28. Rivkees SA. Management of Graves' disease in children. In *Graves' Disease – Pathogenesis and Treatment*, pp 185–203. Eds B Rapoport & SM McLachlan. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000.
29. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M & Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinologica* 1989 120 473–478.
30. Gorman CA. Radioiodine does not aggravate Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 340–342.
31. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G & Pinchera A. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1992 2 171–178.
32. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, Taube A & the Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 1992 326 1733–1738.

33. Camezind P, Robert PY, Adenis JP (2004). "[Clinical signs of dysthyroid orbitopathy]" (in French). *Journal français d'ophtalmologie* 27 (7): 810–4. doi:10.1016/S0181-5512(04)96220-1. PMID 15499282.
34. McIver B., Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 73-89.
35. Wyse EP, McConahey WM, Woolner LB, Scholtz DA, Kearns TP. Ophthalmopathy without hyperthyroidism in patients with histologic Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28: 1623–1629.
36. Eckstein A, Loesch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetric Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93: 1052.
37. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxin and triiodothyronine levels: prevalence, natural history and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 2000;10: 1093–1100.
38. Starrenburg AJ, Cabezas M, Gan IM, Njo TL, Rietveld AP, Elte JW. Four patients with hypothyroid Graves' disease. *Neth J Med* 2010;68(4): 178–180.
39. Macia-Bobes C, Ronzon-Fernandez A. Dysthyroid ophthalmopathy associated hypothyroidism. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82: 765–767.
40. Campos-Pavon J, Mencia-Guitierrez E, Gutierrez-Diaz E. Malignant exophthalmos in hyperthyroidism with a hypothyroid crisis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81: 721–724.
41. Taylor T, Czarnowski C. Asymmetric ophthalmopathy in a hypothyroid patient. *Can Fam Physician* 2007;53:635–638.
42. Kashkouli M.B., Pakdel F., Kiavash V., Heidari I., Heirati A., Jam S. Hyperthyroid vs hypothyroid eye disease: the same severity and activity. *Eye* (2011) 25,1442–1446
43. Clauser L, Galie M, Sarti E, Dallera V. Rationale of treatment in Graves' ophthalmopathy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1880–1894.
44. Rajput R, Dhingra A, Kumar K, Sen J. Infiltrative ophthalmopathy and hypothyroidism: a rare clinical manifestation of a common disease. *Postgrad Med J* 2009;85: 40–42.

45. Tari AS, Rajabi MT, Hamzedust K, Tabatabaie SZ. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in Iran. *Int J Ophthalmol* 2007;7: 322–326.
46. Kashkouli MB, Kaghazkanani R, Heidari I, Ketabi N, Jam S, Azarnia SH et al. Bilateral versus unilateral thyroid eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2011 (in press).
47. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 930–934.
48. Kubota S, Gunji K, Ackrell BA, et al. The 64-kilodalton eye muscle protein is the flavoprotein subunit of mitochondrial succinate dehydrogenase: the corresponding serum antibodies are good markers of an immune-mediated damage to the eye muscle in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 443-7.
49. Zhang ZG, Wall JR, Berna rd NF. Tissue distribution and quantitation of a gene expressing a 64-kDa antigen associated with thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 236-44.
50. Khoo DH, Ho SC, Seah LL, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid* 1999; 9: 1175-80.
51. Kodama K, Sikorska H, Bayly R, Bandy-Dafoe P, Wall JR. Use of monoclonal antibodies to investigate a possible role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 67-73.
52. Gunji K, De Bellis A, Li AW, et al. Cloning and characterization of the novel thyroid and eye muscle shared protein G2s: autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1641-7.
53. De Bellis A, Bizzarro A, Conte M, et al. Relationship between longitudinal behaviour of some markers of eye autoimmunity and changes in ocular findings in patients with Graves' ophthalmopathy receiving corticosteroid therapy. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 388-95.

54. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 267-71.
55. Costagliola S, Many MC, Denef JF, Pohlenz J, Refetoff S, Vassart G. Genetic immunization of outbred mice with thyrotrophin receptor cDNA provides a model of Graves' disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 803-11.
56. Cundiff JG, Kaithamana S, Seetharamaiah GS, Baker JR, Jr., Prabhakar BS. Studies using recombinant fragments of human TSH receptor reveal apparent diversity in the binding specificities of antibodies that block TSH binding to its receptor or stimulate thyroid hormone production. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4254-60.
57. Luo G, Fan JL, Seetharamaiah GS, et al. Immunization of mice with *Yersinia enterocolitica* leads to the induction of antithyrotrophin receptor antibodies. *J Immunol* 1993; 151:922-8.
58. Weetman A.P. Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000; Volume 343 Number 17. 1236-1248
59. Bahn RS. The fibroblast is the target cell in the connective tissue manifestations of Graves' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 213-8.
60. Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, et al. TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 437-41.
61. Franklyn JA. Graves' ophthalmopathy and the TSH receptor [comment]. *Lancet* 1993; 342: 318-9.
62. Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol* 1995;132:532-41.
63. Aleksić A.Z., Aleksić Ž.P., Mitov V.M., Jović M.J. Pouzdanost određivanja nivoa antitela za TSH receptore za dijagnozu i prognozu autoimunskog hipertireoidizma. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(10): 779-784
64. Mallika P.S., Tan A.K., Aziz S., Syed Alwi S.A.R., Chong M.S., Vanitha R., Intan G. Thyroid associated ophthalmopathy – a review. *Malaysian Family Physician* 2009; Volume 4, Number 1.ISSN: 1985-207X (print), 1985-2274 (electronic)

65. Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996; 103:958-62.
66. Prummel MF. Pathogenetic and clinical aspects of endocrine ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999.575-8.
67. Prummel M, Bakker A, Wiersinga W, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:491-5.
68. Konuk EB, Konuk O, et al. Expression of cyclogenase-2 in orbital fibroadipose connective tissues of Graves'Ophthalmopathy Patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:681-5.
69. Cruz AA, Akaishi PM, Coelho RP. Quantitative comparison between upper eyelid retraction induced voluntarily and by Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003; 19:212-15.
70. Cockerham KP, Hidayat AA, Brown HG, et al. Clinicopathologic evaluation of the Mueller muscle in thyroid associated orbitopathy. *Ophthal Plast Recon Surg* 2002; 18:11-7.
71. Hamada N, Okamoto Y, Yoshida H, et al. Sympathetic overactivity in the development of eyelid retraction in a patient with euthyroid Graves' disease evaluated by accommodation. *Endocr J* 2000; 47:623-8.
72. van den Bosch WA, Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Eyeball position in Graves orbitopathy and its significance for eyelid surgery. *Ophthal Plast Recon Surg* 1998; 14:328-35.
73. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:639-44
74. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid Eye Disease: Clinical review. *BMJ* 2009;338:b560.
75. Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18:177-82.
76. Besharati M.R., Rastegar A. Clinical Study of Ophthalmopathy in Patients with Graves'Disease. *Asian J Ophthalmol* 2005; 7(3):108-112.

77. Ing E, Abuhaleeqa K. Graves' Ophthalmopathy (thyroid-associated orbitopathy). *Clinical and Surgical Ophthalmology* 2007; 25:386-92
78. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1969;68:646-8.
79. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical valuation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(3):283-303
80. Soeters M.R., van Zeijl C.J.J., Boelen A., Kloos R., Saeed P., Vriesendorp T.M., Mourits M.P. Optimal management of graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2011, vol.69, no 7/8
81. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158:273-85
82. Tachibana S., Murakami T., Noguchi H., Noguchi Y., Nakashima A., Ohyabu Y., Noguchi S. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine Journal* 2010, 57 (10), 853-861
83. Bartalena L., Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
84. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:639-44
85. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:9-14.
86. Garrity, J.A., Terwee, C.B., Feldon, S.E. & Wiersinga, W.M. (2000). Assessment of disease severity. In *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy* (ed. M.F. Prummel), pp. 39±57. Kluwer Academic Publishers, London.

87. Prummel, M.F., Wiersinga, W.M. & Mourits, M.P. (2000) Assessment of disease activity of Graves' ophthalmopathy. In *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy* (ed. M.F. Prummel), pp. 59±80. Kluwer Academic Publishers, London.
88. Wiersinga WM, Prummel MF. Retrobulbar radiation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:345-347
89. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M & Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 3562–3567. (doi:10.1210/jc.86.8.3562)
90. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G & Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001 24 152–158.
91. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A & Valimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2002 80 316–321. (doi:10.1034/j.1600-0420.2002.800316.x)
92. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G & Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 5234–5240. (doi:10.1210/jc.2005-0148)
93. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S & Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Clinical Practice* 2007 61 45–51. (doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01004.x)
94. Zang S, Ponto KA & Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96:320–332. (doi:10.1210/jc.2010-1962)

95. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I & Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 2708–2716. (doi:10.1210/jc.2009-0376)
96. Marino´ M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A & Marocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004 14 403–406. (doi:10.1089/105072504774193276)
97. Weissel M & Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eyedisease. *Thyroid* 200010521.
98. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC & Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009191431–1432. (doi:10.1089/thy.2009.0069)
99. Owecki M & Sowin´ski J. Acute myocardial infarction during highdose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharmacy World Science* 2006 28 73–75. (doi:10.1007/s11096-006-9013-y)
100. Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, Corapcioglu D & Kamel N. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2006 29 513–516. (doi:10.1385/ENDO:29:3:513)
101. Kinsell LW, Partridge JW, Foreman N1953 The use of ACTH and cortisone in the treatment and in the differential diagnosis of malignant exophthalmos. *Ann Intern Med* 38:913-917
102. Brent GA2008 Graves' disease. *N Engl J Med* 358:2594 –2605
103. Kahaly GJ. 2010 Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves' orbitopathy—a multidisciplinary approach, questions and answers*. 2nd revised edition. Basel, Switzerland: Karger;120 –158
104. Kahaly GJ, Bang H, Berg W, Dittmar M2005-Fodrin as a putative autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 140:166 –172

105. Modjtahedi SP, Modjtahedi BS, Mansury AM, Selva D, Douglas RS, Goldberg RA, Leibovitch I. 2006 Pharmacological treatments for thyroid eye disease. *Drugs* 66:1685–1700
106. Bartalena L 2010 What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 73:149 –152
107. Abalkhail S, Doi SA, Al-Shoumer KA 2003 The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: a quantitative evaluation. *Med Sci Monit* 9: CR477–CR483
108. Bubanja D., Ćirić J., Mladenović V., Đukić S., Nešić J., Bubanja I. Prognostički faktori ishoda lečenja Graves-ove orbitopatije primenom pulsniha doza glikokortikoida. 2009. 2 (07- 12) M.Č. ISSN0350.1221.UDK.61.
109. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh Cet al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5321-3.
110. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998, 338: 73-8.
111. R Ebner, M H Devoto, D Weil, M Bordaberry, C Mir, H Martinez, L Bonelli, H Niepomniszczce. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1380–1386. doi: 10.1136/bjo.2004.046193
112. S. Zang, K. A. Ponto, and G. J. Kahaly. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 96:320 –332, 2011
113. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M 2005 Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5234 –5240
114. Juler FA. III. Diseases of the orbit. Acute purulent keratitis in exophthalmic goitre treated by repeated tarsorrhaphy, resection of cervical sympathetic and x-rays; retention of vision in one eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1913;33; 58–62.

115. Mourits M P, Kampen van-Harteveld L, Garcia M B., Koppeschaar H P, Tick L, Tarwee C B. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo controlled study. *Lancet* 2000; 355:1505–1509.
116. Seegenschmiedt M.H., Heyd R., Esser J., Mould R.F. Graves' disease with special reference to radiation therapy. *NOWOTWORY Journal of Oncology* •2006 •volume 56 Number 5 •505–512
117. Kanski J J. *Clinical Ophthalmology*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1995.
118. Rootman J, Dolman P. Thyroid orbitopathy. In: Rootman J, ed. *Diseases of the orbit*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 169–212.
119. Wiersinga W M, Prummel M F. An evidence based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:297–319.
120. Miller M L, Goldberg S H, Bullock J D. Radiation retinopathy after standard radiotherapy for thyroid related ophthalmopathy (letter). *Am J Ophthalmol* 1991; 112:600–601.
121. Wiersinga WM. Retrobulbar irradiation in Graves orbitopathy. The Dutch experience. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18:175–176.
122. Bartley G B, Gorman C A. Perspective: Part 1: The Mayo orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy (ORGO) study: Lessons learnt. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18:170–172.
123. Gorman C A, Garrity J A, Fatourechhi V, et al. A prospective, randomised, double blind, placebo controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:1523–1534.
124. Bartalena L. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: Author reply. (Letter). *Ophthalmology* 2003; 110:452–453.
125. Ainbinder D J, Halligan. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy. (Letter). *Ophthalmology* 2003; 110:449.
126. Meyer D R. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: Author reply. (Letter) *Ophthalmology* 2003; 110:450–451.
127. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, et al. Orbital radiation for Graves ophthalmopathy – A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115:398–409.

128. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1523–1534.
129. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:15–20.
130. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: Results of a prospective randomised study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:853–860.
131. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrinol Rev* 2000; 21:168–199.
132. Heyd R, Seegenschniedt MH, Strassmann G et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: results of a national survey. *Strahlentherapie* 2003;179: 372-6.
133. Moss WT. The orbit. In: Moss WT, Cox JD (eds.). *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 6th edn. St Louis: CV Mosby; 1989, p 173-83
134. Fichter N., Guthoff R.F., Schittkowski M.P. Orbital Decompression in Thyroid Eye Disease. *ISRN Ophthalmology*. Volume 2012, Article ID 739236, 12 pages doi:10.5402/2012/739236
135. W. M. Wiersinga and M. F. Prummel, "Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 13, no. 7, pp. 280–287, 2002.
136. L. Bartalena, L. Baldeschi, A. J. Dickinson et al., "Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy," *Thyroid*, vol. 18, no. 3, pp. 333–346, 2008.
137. Bartalena L., Pinchera A., Marocci C. (2000) Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 21:168-199
138. D. Char, *Thyroid Eye Disease*, Butterworth-Heinemann, Boston, Mass, USA, 3rd edition, 1997.
139. Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G., Rettenmeier A.W., Hoermann R., Mann K., Steuhl P., Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:773–776.

140. I. M. Wakelkamp, L. Baldeschi, P. Saeed, M. P. Mourits, M. F. Prummel, and W. M. Wiersinga, "Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial," *Clinical Endocrinology*, vol. 63, no. 3, pp. 323–328, 2005.
141. N. Fichter, M. P. Schittkowski, H. P. Vick, and R. F. Guthoff, "Lateral orbital decompression for Graves' orbitopathy. Indication, surgical technique, and treatment success," *Ophthalmologe*, vol. 101, no. 4, pp. 339–349, 2004.
142. E. C. Kirsch, A. H. Kaim, M. G. De Oliveira, and G. Von Arx, "Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy—a pilot study at 1.5 T," *Neuroradiology*, vol. 52, no. 2, pp. 91–97, 2010.
143. L. Baldeschi, I. M. M. J. Wakelkamp, R. Lindeboom, M. F. Prummel, and W. M. Wiersinga, "Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy. A retrospective study in 125 patients," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 5, pp. 874–878, 2006.
144. M. Schittkowski, N. Fichter, and R. Guthoff, "Strabismus surgery in thyroid ophthalmopathy—dose-effect relationships and functional results," *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, vol. 221, no. 11, pp. 941–947, 2004.
145. J.A.Fleishman, R.W.Beck, and R.O.Hoffman, "Orbital emphysema as an ophthalmologic emergency," *Ophthalmology*, vol. 91, no. 11, pp. 1389–1391, 1984.
146. V. Kratky, J. J. Hurwitz, and D. R. Avram, "Orbital compartment syndrome. Direct measurement of orbital tissue pressure: 1. Technique," *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 25, no. 6, pp. 293–297, 1990.
147. Alper M.G. Pioneers in the history of orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. R.U.Kroenlein (1847-1910), O.Hirsch (1877-1965) and H.C.Naffziger (1884-1961). *Documenta Ophthalmologica* 89: 163-171, 1995.
148. J. Dollinger, "Die drickentlastung der augenhokle durch entfurnung der ausseren orbitalwand bei hochgradiegen exophthalmos und konsekwter hornhauterkronkung," *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 37, pp. 1888–1890, 1911.

149. R. Kroenlein, "Zur pathologie und operativen behandlung der dermoidcysten der orbita," *Orbita*, vol. 4, p. 149, 1888.
150. O. Hirsch, "Surgical decompression of exophthalmos," *Archives of Otolaryngology*, vol. 51, p. 325, 1950.
151. H. C. Naffziger, "Progressive exophthalmos following thyroidectomy, its pathology and treatment," *Annals of Surgery*, vol. 94, no. 4, pp. 582–586, 1931.
152. E. Sewall, "Operative control of progressive exophthalmos," *Archives of Otolaryngology*, vol. 24, p. 621, 1936.
153. T. E. Walsh and J. H. Ogura, "Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos," *The Laryngoscope*, vol. 67, no. 6, pp. 544–568, 1957.
154. L. Tallstedt, L. Lundblad, and A. Änggård, "Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy," *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol. 78, no. 2, pp. 206–210, 2000.
155. D. W. Kennedy, M. L. Goodstein, N. R. Miller, and S.J. Zinreich, "Endoscopic transnasal orbital decompression," *Archives of Otolaryngology*, vol. 116, no. 3, pp. 275–282, 1990.
156. O. Michel, N. Oberländer, P. Neugebauer, A. Neugebauer, and W. Rüßmann, "Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 2, pp. 400–404, 2001.
157. Wang T., Kang Zh., Li P., Zang Q., Liu X., Zhang G., Li Y. Anatomical and Imaging Studies of Endoscopic Optic Nerve Decompression. *The Journal of Bioscience and Medicine* 2, 1 (2012)
158. N. Olivari, "Transpalpebral decompression in Graves' disease," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 138, no.18, pp. 452–455, 1988.
159. N. Olivari, "Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat:experience with 147 operations over 5 years," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 87, no. 4, pp. 627–641, 1991.
160. J. P. Adenis, P. Y. Robert, J. G. H. Lasudry, and Z. Dalloul, "Treatment of proptosis with fat removal orbital decompression in Graves' ophthalmopathy," *European Journal of Ophthalmology*, vol. 8, no. 4, pp. 246–252, 1998.

161. J. P. Adenis, P. Camezind, P. Y. Robert et al., “Is incidence of diplopia after fat removal orbital decompression a predictive factor of choice of surgical technique for Graves’ ophthalmopathy?” *Bulletin de l’Academie Nationale de Medecine*, vol.187, no. 9, pp. 1649–1660, 2003.
162. R. Metson and M. Samaha, “Endoscopic orbital decompression,” in *Manual of Endoscopic Lacrimal and Orbital Surgery*, J.J. Woog, Ed., Butterworth-Heinemann, Philadelphia, Pa, USA, 2004.
163. M. D. Abràmoff, R. Kalmann, M. E. L. De Graaf, J. S. Stilma, and M.P.Mourits, “Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances, ”*Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 43, no. 2, pp. 300–307, 2002.
164. G. E. Rose, “The “devil’s touch”; visual loss and orbital surgery. A synopsis of the Mustardé lecture, 2006, ” *Orbit*, vol.26,no.3, pp. 147–158, 2007.
165. Salvi M., Vannucchi G., Beck-Peccoz P. Rituximab for the Treatment of Graves’ Orbitopathy. *European Endocrinology*, 2011;7(2):108–14.
166. Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Manetti, L., Tanda, M.L., Dell’Unto, E., Bruno-Bossio, G., Nardi, M., Bartolomei, M.P., Lepri, A., Rossi, G., Martino, E. & Pinchera, A. (1998) Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves’ ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, 338 (2), 73 – 78.
167. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves’ ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the Medical Outcomes Study instrument. *Thyroid* 1997;7:885-9.
168. Dehina NE, Minich W, Behrends T, Morgenthaler NG, Kohrle J, Schomburg L. Circulating selenoprotein P concentrations are decreased in patients with Graves’ disease and correlate inversely to severity of orbitopathy. *Acta Med Port* 2009;22:1.
169. C. Marcocci, G. J. Kahaly, G. E. Krassas et al., “Selenium and the course of mild Graves’ orbitopathy,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 20, pp. 1920–1931, 2011.

170. Otto EA, Ochs K, Hansen C, Wall JR, Kahaly GJ 1996 Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3045–3050
171. Feldon SE, Park DJ, O'Laughlin CW, Nguyen VT, LandskronerEiger S, Chang D, Thatcher TH, Phipps RP 2005 Autologous T lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3913–3921
172. Pappa A, Lawson JM, Calder V, Fells P, Lightman S 2000 T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 84:517–522
173. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ 2003 Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 24:802– 835
174. Gopinath B, Musselman R, Beard N, El-Kaissi S, Tani J, Adams CL, Wall JR. 2006 Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 145:56 – 62
175. de Haan S, Lahooti H, Morris O, Wall JR. 2010 Epitopes, immunoglobulin classes and immunoglobulin G subclasses of calsequestrin antibodies in patients with thyroid eye disease. *Autoimmunity* 43:698 –703
176. Hansen C, Rouhi R, Förster G, Kahaly GJ 1999 Increased sulfation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1409 –1413
177. Han R, Smith TJ 2006 T helper type 1 and type 2 cytokines exert divergent influence on the induction of prostaglandin E2 and hyaluronan synthesis by interleukin-1 in orbital fibroblasts: implications for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinology* 147:13–19
178. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM 2008 Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism : a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:311– 317

179. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, Fong KS, Chee SP, Choo CT, Aw SE2000 Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid* 10:1093–1100
180. Gerding MN, Meer JWC van der Broenink, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF2000 Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:267–271
181. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG2004 Clinical results of antiinflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:612– 618
182. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ 2010 A novel thyroid stimulating bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2123–2131
183. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O 2008 TSH receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery, or radioactive iodine: a 5-yr prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69 –75
184. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O2008 TSH receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with antithyroid drugs, surgery, or radioactive iodine: a 5-yr prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69 –75
185. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. 2008 Radioiodine therapy for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:943–950
186. Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF2003 TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:280 –287
187. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP2011 Do subtypes of Graves' ophthalmopathy exist? *Ophthalmology* 118:191–196

- 188.** Cakir M. Euthyroid Graves' Ophthalmopathy with Negative Autoantibodies. Journal of the national medical association. Vol.97, NO 11, november 2005. 1547-1549
- 189.** Noh JY, Hamada N, Inoue Y, et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. Thyroid. 2000;10:809-813.
- 190.** Goh SY, Ho SC, Seah LL, et al. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease. Clin Endocrinol. 2004;60:600-607.
- 191.** Gerding MN, van der Meer JWC, Broenink M, et al. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol. 2000;52:267-271.
- 192.** Kim WB, Chung HK, Park YJ, et al. Clinical significance of Graves' disease according to the characteristics of TSH receptor antibodies. Korean J Intern Med. 2001;16:187-200.
- 193.** Kim WB, Chung HK, Park YJ, et al. The prevalence and clinical significance of blocking thyrotropin receptor antibodies in untreated hyperthyroid Graves' disease. Thyroid. 2001;10:579-586.
- 194.** Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. Thyroid. 2000;10:1093-1100.
- 195.** Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. Am J Ophthalmol. 2006;142(1):147-153.
- 196.** Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G., Rettenmeier A.W., Hoermann R., Mann K., Steuhl P., Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Br J Ophthalmol 2003;87:773-776
- 197.** Tan M.J., Tan F., Hawkins R., Cheah W.K., Mukherjee J.J. A Hyperthyroid Patient with Measurable Thyroid-stimulating Hormone Concentration – A Trap for the Unwary. Ann Acad Med Singapore 2006;35:500-3

198. Åsman P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2003; 81: 437–448
199. Vardizer Y., Berendschot Tos T.J.M., and Mourits M.P. Effect of Exophthalmometer Design on Its Accuracy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; Vol. 21, No. 6, pp 427–430
200. Van den Bosch WA. Normal exophthalmometry values: the need for calibrated exophthalmometers [Editorial]. *Orbit* 2004; 23: 147–51
201. Stan, MN, Garrity, JA, Bahn, RS (2012) The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North America*, 96(2): 311-28.
202. Peeters, F.; Verbeeten Jr, B.; Venema, H. W. (1979). "Nobel Prize for medicine and physiology 1979 for A.M. Cormack and G.N. Hounsfield". *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 123 (51): 2192–2193.
203. Wells, P. N. T. (2005). "Sir Godfrey Newbold Hounsfield KT CBE. 28 August 1919 - 12 August 2004: Elected F.R.S. 1975". *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 51: 221–210.
204. Young, Ian (Jan 2009). "Hounsfield, Sir Godfrey Newbold (1919–2004)". *Oxford Dictionary of National Biography* (Online ed.).
205. Richmond, C. (2004). "Sir Godfrey Hounsfield". *BMJ* 329 (7467): 687–687.
206. Beckmann, E. C. (2006). "CT scanning the early days". *British Journal of Radiology* 79 (937): 5–8.
207. Rabinowitz M.P., Carrasco J.R. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2012
208. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145(2): 107–18.
209. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(43–44): 618–23.
210. Ko B.S., Cameron J.D., Meredith I.T., Seneviratne S.K. Deciphering the Role of Cardiac Computed Tomography in Interventional Cardiology. *Interv Cardiol.* 2012; 4(4): 481–494
211. Goldman L.W. Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol* 2008; 36: 57–68

212. Lewis M, Keat N, Edyvean S. 32 - 64 Slice CT scanner comparison report version 14. Report 06013, Feb-06. Available at: http://www.impactscan.org/reports/Report_06013.htm. Accessed March 26, 2008.
213. Goldman LW. Principles of CT: radiation dose and image quality. *J Nucl Med Technol.* 2007;35:213–225.
214. Hsieh J. Investigation of the slice sensitivity profile for step-and-shoot mode multi-slice computed tomography. *Med Phys.* 2001;28:491–500.
215. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol.* 2007;35:115–128.
216. Saini S (2004) Multi-detector row CT: principles and practice for abdominal applications. *Radiology* 233 (2):323–327
217. Jhaveri KS, Saini S, Levine LA et al (2001) Effect of multislice CT technology on scanner productivity. *AJR Am J Roentgenol* 177(4):769–772
218. Kalra MK, Maher MM, Toth TL et al (2004) Techniques and applications of automatic tube current modulation for CT. *Radiology* 233(3):649–657
219. Flohr T, Stierstorfer K, Bruder H, Simon J, Schaller S. New technical developments in multislice CT–Part 1: Approaching isotropic resolution with sub-millimeter 16-slice scanning. *Rofo.* 2002;174(7):839-45, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32692>.
220. Hande P.C., Talwar I. Multimodality imaging of the orbit. *Indian Journal of Radiology and Imaging / August 2012 / Vol 22 / Issue 3*
221. Fang ZJ, Zhang JY, He WM. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):146-149
222. Weis E., Heran M.K.S., Jhamb A., Chan A.K., Chiu J.P., Hurley M.C., Rootman J. Clinical and Soft-Tissue Computed Tomographic Predictors of Dysthyroid Optic Neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(10):1332-1336
223. Kahaly G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* (2001) 145 107-118
224. Kirsch E., Hammer B., von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *SWISS MED WKLY* 2009; 139 (43–44):61 8–623

225. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. (2010). Sources and effects of ionizing radiation. Medical radiation exposures, annex A. 2008 Report to the General Assembly with Annexes. New York, NY: United Nations, 2010.
226. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K, et al. (2009). Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950-2007. *Radiology* 2009 ; 253 (2): 520- 531
227. NCRP (2009). Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP Report 160. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda MD.
228. Hart, Wall, Hillier, Shrimpton. (2010). HPA-CRCE-012 - frequency and collective dose for medical and dental x-ray examinations in the UK, 2008. Health protection agency December 2010: Available from: [http://www.hpa.org.uk/Publications/Radiation/CRCE Scientific And Technical Report Series/HPA CRCE 012/](http://www.hpa.org.uk/Publications/Radiation/CRCE_Scientific_And_Technical_Report_Series/HPA_CRCE_012/). Accessed 5 May 2011.
229. Aroua A, Olerud HM et al (2010). Collective doses from medical exposures: an intercomparison of the “Top 20” radiological examinations based on the EC guidelines RP 154. Proceedings of the Third European IRPA Congress, June 2010, Helsinki, Finland.
230. Blachar A, Tal S, Mandel A, Novikov I, Polliack G, Sosna J, Freedman Y, Copel L, Shemer J. (2006). Preauthorization of CT and MRI examinations: assessment of a managed care preauthorization program based on the ACR Appropriateness Criteria and the Royal College of Radiology guidelines. *J Am Coll Radiol*. Nov;3(11):851-9.
231. McCollough CH. (2005). Automatic exposure control in CT: are we done yet? *Radiology* Dec; 237(3): 755-756.
232. Kalra, M.K., Maher, M.M., Toth, T.L., Hamberg, L.M., Blake, M.A., Shepard, J.A. & Saini, S. (2004). Strategies for CT Radiation Dose Optimization1, *Radiology*, 230(3), p. 619. – 2004a

233. Kalra MK, Maher MM, Kamath RS, et al. (2004). Sixteen-detector row CT of abdomen and pelvis: study for optimization of Z-axis modulation technique performed in 153 patients. *Radiology*; 233:241-249. – 2004b
234. Kalra MK, Maher MM, Prasad SR, et al. (2003). Correlation of patient weight and cross-sectional dimensions with subjective image quality at standard dose abdominal CT. *Korean J Radiol*; 4:234-238.
235. Schindera ST, Nelson RC, Toth TL, et al. (2008). Effect of patient size on radiation dose for abdominal MDCT with automatic tube current modulation: phantom study. *AJR Am J Roentgenol*, 190:W100-W105.
236. Liu YJ, Zhu PP, Chen B, et al. (2007). A new iterative algorithm to reconstruct the refractive index. *Phys Med Biol*, 52:L5 – L13
237. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky et al. (2009). Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*;301:500-7.
238. Wang JW, Tang C, Pan BR. Data analysis of low dose multislice helical CT scan in orbital trauma. *Int J Ophthalmol* 2012;5(3):366-369
239. Fish DE, Kim A, Ornelas C, Song S, Pangarkar S. The risk of radiation exposure to the eyes of the interventional pain physician. *Radiol Res Pract*. 2011; 2011:609537
240. Rehani MM, Vano E, Ciraj-Bjelac O, Kleiman NJ. Radiation and cataract. *Radiat Prot Dosimetry*. 2011; 147(1-2):300-304
241. Chiewvit P, Ananwattanasuk J, Mongkolsuk M, Boonma C, Suthipongchai S. Evaluation of image quality and lens's radiation dose of a low-dose cranial CT scan. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(6):831-834
242. Lai KC, Frush DP. Managing the radiation dose from pediatric CT. *Appl Radiol*. 2006;35(April suppl);13-20
243. Yoshizumi TT, Nelson RC. Radiation issues with multidetector row helical. *Crit Rev Comput Tomogr*. 2003;44:95-117.
244. American College of Radiology. ACR Practice Guideline for diagnostic reference levels in medical x-ray imaging (Resolution 3). Adopted 2008: 802.
245. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: What pediatric health care providers should know. *Pediatrics*. 2003;112:951-957.

246. MacLennan AC. Radiation dose to the lens from coronal CT scanning of the sinuses. *Clin Radiol.*1995;50:265-267.
247. Tack D, Widelec J, De Maertelaer V, et al. Comparison between low-dose and standard-dose multidetector CT in patients with suspected chronic sinusitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:939-944.
248. Hagtvedt T, Aalokken TM, Notthelien J, Kolbenstvedt A. A new low-dose CT examination compared with standard-dose CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Eur Radiol.* 2003;13:976-980.
249. Hojreh A, Czerny C, Kainberger F. Dose classification scheme for computed tomography of the paranasal sinuses. *Eur J Radiol.*2004;56:31-37.
250. Bassim MK, Ebert CS, Sit RC, Senior BA. Radiation dose to the eyes and parotids during CT of the sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:531-533.
251. McNitt-Gray MF. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT: Radiation dose in CT. *RadioGraphics.* 2002;22:1541-1553.
252. Huda W, Slone R. Review of Radiologic Physics. 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003.
253. Smergel E, Benson D. Radiation dose on pediatric CT: Losing track of time [Letter]. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:507-508.
254. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1981;88(6):553-64.
255. Uhlenbrock D. Computed tomography in Graves' ophthalmopathy – evaluation regarding the muscle size and density units. *Neurosurg Rev* 1988;11:45-51.
256. Özgen A., Alp M.N., Ariyürek M., Tütüncü N.B., Can I., Günalp I. Quantitative CT of the orbit in Graves' disease. *The British Journal of Radiology*, 72 (1999), 757-762.
257. Unsöld R., Newton T.H., De Groot J. CT evaluation of extraocular muscles: anatomic-CT correlations. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Ophthalmol* 1980; 214:155-180
258. Fang Z.J., Zhang J.Y., He W.M. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):146-149

259. Moeller T.B., Reif E. Normal findings in CT and MRI. Thieme. 2000;17-21.
260. Farkas Z.S., Toth J., Balazs E., Galuska L., Burman K.D., Karanyi Z., Leovey A., Nagy E.V. Using Morphologic Parameters of Extraocular Muscles for Diagnosis and Follow-Up of Graves’Ophthalmopathy: Diameters, Areas, or Volumes? AJR 2002;179:1005–1010.
261. Mikita E.F., Krupski W. Computed tomography imaging of orbits in thyroid orbitopathy. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, Vol 2, No 1, 059-063.
262. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. Radiology. 1988;167:503-7.
263. Monteiro MLR, Gonçalves ACP, Silva CTM, Moura JP, Ribeiro CS, Gebrim EMMS. Diagnostic ability of Barrett’s index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography. Clinics. 2008;63:301-6.
264. Giacconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002;18:177-82.
265. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy. Semin Ophthalmol 2002;17:18–21.
266. A.C.Goncalves,E.M.Gebrim,andM.L.Monteiro,“Imaging studies for diagnosing Graves’ orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy,”Clinics, vol. 67, no. 11, pp. 1327–1334, 2012.
267. D. McKeag, C. Lane, J. H. Lazarus et al., “Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves’Orbitopathy (EUGOGO) survey,”British Journal of Ophthalmology, vol.91, no.4, pp.455–458,2007.
268. A.C.Goncalves, L.N.Silva, E.M.Gebrim, S.Matayoshi, and M. L. Monteiro, “Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures” Clinics,vol.67, no.8, pp.891–896,2012.
269. A.C.Goncalves, L.N.Silva, E.M.Gebrim, and M.L.Monteiro, “Quantification of orbital apex crowding for screening of dysthyroid optic neuropathy using multidetector CT,” American Journal of Neuroradiology, vol.33, no.8, pp.1602–1607,2012.
270. E. Weis, M. K. Heran, A. Jhamb et al., “Quantitative computed tomographic predictors of compressive optic neuropathy in patients with thyroid orbitopathy: a volumetric analysis,”Ophthalmology, vol.119, no.10, pp.2174–2178, 2012.

271. Moug Al-Bakri, Åse Krogh Rasmussen, Carsten Thomsen, and Peter Bjerre Toft. Orbital Volumetry in Graves' Orbitopathy: Muscle and Fat Involvement in relation to Dysthyroid Optic Neuropathy. Hindawi Publishing Corporation ISRN Ophthalmology. Volume 2014, Article ID 435276, 6 pages
272. L.L.Chan, H.E.Tan, S.Fook-Chong, T.H.Teo, L.H.Lim, and L.L.Seah, "Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk," American Journal of Neuroradiology, vol.30, no. 3, pp. 597–602, 2009.
273. Z.J.Fang, J.Y.Zhang, and W.M.He, "CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy," International Journal of Ophthalmology, vol.6, no. 2, pp. 146–149, 2013.
274. Ploder O, Klug C, Backfrieder W, Voracek M, Czerny C, Tschabitscher M. 2D and 3D-based measurement of orbital floor fractures from CT scans. J Craniomaxillofac Surg. 2002;30(3):153-159.
275. Ahn HB, Ryu WY, Yoo KW, et al. Prediction of enophthalmos by computerbased volume measurement of orbital fractures in a Korean population. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2008;24(1):36-39.
276. Fan X, Li J, Zhu J, Li H, Zhang D. Computer-assisted orbital volume measurement in the surgical correction of late enophthalmos caused by blowout fractures. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2003;19(3):207-211.
277. Deveci M, Ozturk S, Sengezer M, Pabuscu Y. Measurement of orbital volume by a 3-dimensional software program: an experimental study. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(6):645-648.
278. Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, Brennan MD, Jackson IT. Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. AJR Am J Roentgenol. 1985;145(1):149-154.
279. Furuta M. Measurement of orbital volume by computed tomography: especially on the growth of the orbit. Jpn J Ophthalmol. 2001;45(6):600-606.
280. Kwon J., Barrera J.E., Jung T.Y., Most S.P. Measurements of Orbital Volume Change Using Computed Tomography in Isolated Orbital Blowout Fractures. Arch Facial Plast Surg. 2009;11(6):395-398.

281. Regensburg N.I., Kok P.H.B., Zonneveld F.W., Baldeschi L., Saeed P., Wiersinga W.M., Mourits M.P. A New and Validated CT-Based Method for the Calculation of Orbital Soft Tissue Volumes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1758–1762.
282. Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurements of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit.* 2006;25:83–91.
283. Ramieri G, Spada MC, Bianchi SD, Berrone S. Dimensions and volumes of the orbit and orbital fat in posttraumatic enophthalmus. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2000;29:302–311.
284. H.I.E Saunders. *Dorland's Medical Dictionary* 26th Ed. Harcourt International Edition (2001)
285. Owen Epstein, David Perkin, John Cookson, David P de Bono. *Clinical Examination* 3rd Ed. St. Louis: Mosby (April 2003)
286. Henderson JW. *Orbital Tumors.* 3rd ed. New York: Raven Press (1994)
287. Kim IT, Choi JB. Normal range of exophthalmos values on orbit computerized tomography in Koreans. *Ophthalmologica* 2001;215: 156-62.
288. Segni M, Bartley GB, Garrity JA, Bergstralh EJ, Gorman CA. Comparability of proptosis measurements by different techniques. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 813-8.
289. Nkenke E, Benz M, Maier T, Wiltfang J, Holbach LM, Kramer M, Häusler G, Neukam FW. "Relative en- and exophthalmometry in zygomatic fractures comparing optical non-contact, non-ionizing 3D imaging to the Hertel instrument and computed tomography", *J Craniomaxillofac Surg.* 2003 Dec;31(6):362-8.
290. Zhang M., Yu B.L., Wang Z.Z., Wang S.J., Wang L. Measurements Chinese people by exophthalmus in healthy and its clinical significances. *J Xian Med Univ.* 1999; 20(3):367-369
291. Li F.M. *Ophthalmology Britannica.* First edition. Beijing, People's Medical Publishing House. 1996.113, 124.
292. Hayreh SS. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema) – A preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1964; 48:522–43.

293. Lirng J.F., Fuh J.L., Wu Z.A., Lu Sh.R., Wang Sh.J. Diameter of the Superior Ophthalmic Vein in Relation to Intracranial Pressure. *AJNR Am J Neuroradiol.* 24:700–703, April 2003
294. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):283-303
295. Soni Ch.R., Johnson L.N. Visual neuropraxia and progressive vision loss from thyroid-associated stretch optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20 (2): 429-436
296. Kalyanpur T., Cheriyan M. Role of MRI and CT in Ocular and Orbital Diseases. *Kerala Journal of Ophthalmology.* 2009. Vol. XXI, No. 4;430-441
297. Rinck PA. Magnetic Resonance in medicine. The basic textbook of the European Magnetic Resonance Forum. 3rd.ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993.
298. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, Hsuan J, Kabala J, Goddard P, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol.* 2005;56:20–4.
299. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002;12:223–7.
300. Ott M, Breiter N, Albrecht CF, Pradier O, Hess CF, Schmidberger H. Can contrast enhanced MRI predict the response of Graves' ophthalmopathy to orbital radiotherapy? *Br J Radiol.* 2002;75:514–7.
301. Cakirer S, Cakirer D, Basak M, Durmaz S, Altuntas Y, Yigit U. Evaluation of extra-ocular muscles in the edematous phase of Graves' ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *Comput Assist Tomogr.* 2004;28:80–6.
302. Firbank MJ, Coulthard A. Evaluation of a technique for estimation of extraocular muscle volume using 2D MRI. *Br J Radiol* 2000; 73:1282-9

303. Aydin K, Guven K, Sencer S, et al. A new MRI method for the quantitative evaluation of extraocular muscle size in thyroid ophthalmopathy. *Neuroradiology* 2003; 45:184-7.
304. Kvetny J, Puhakka KB, Rohl L. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:419 – 423.
305. Shen S., Fong K.S., Wong H.B., Looi A., Chan L.L., Rootman J., Seah L.L. Normative Measurements of the Chinese Extraocular Musculature by High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:631–636
306. Ozgen A, Aydingoz U. Normative measurement of orbital structures using MRI. *J Comp Assist Tomogr.* 2000;24:493– 496.
307. Dodds N.I., Atcha A.W., Birchall D., Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *The British Journal of Radiology*, 82 (2009), 541-544.
308. Firbank M.J., Coulthard A. Evaluation of a technique for estimation of extraocular muscle volume using 2D MRI. *The British Journal of Radiology*, 73(2000), 1282-1289
309. Alavi A, Kung JW, Zhuang H. Implications of PET based molecular imaging on the current and future practice of medicine. *Semin Nucl Med.* 2004;34(1):56-69.
310. A.G.Lee, P.W.Brazis, J.A.Garrity, and M.White, "Imaging for neuro-ophthalmic and orbital disease," *American Journal of Ophthalmology*, vol.138, no.5, pp.852–862, 2004.
311. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med.* 2010;51(12):1937-49
312. G.El-Haddad, H.Zhuang, N.Gupta, and A.Alavi, "Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders," *Seminars in Nuclear Medicine*, vol.34, no.4, pp.313–329, 2004.
313. García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Alexánder E, Tovilla-Canales JL 18-Fluoro-deoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography in

- Extraocular Muscles of Patients with and without Graves' Ophthalmology. *Journal of Ophthalmology*. 2013; e529187:1-4.
- 314.** R. D. Finn, "The search for consistency in the manufacture of PET radiopharmaceuticals," *Annals of Nuclear Medicine*, vol.13, no. 6, pp. 379–382, 1999.
- 315.** L.A.Forstrom,B.P.Mullan,J.C.Hung,V.J.Lowe, and L.M. Thorson, "18F-FDG labelling of human leukocytes," *Nuclear Medicine Communications*, vol.21, no.7, pp.691–694, 2000.
- 316.** T. Ishimori, T. Saga, M. Mamede et al., "Increased 18F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation," *Journal of Nuclear Medicine*, vol.43, no.5, pp.658–663, 2002.
- 317.** S. C. Burrell and A. D. van den Abbeele, "2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose—positron emission tomography of the head and neck: an atlas of normal uptake and variants," *Molecular Imaging and Biology*, vol.7, no.3, pp.244–256, 2005.
- 318.** García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Mendoza-Vázquez G., Alexánderson E, Tovilla-Canales JL. Orbital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging findings in graves ophthalmopathy. *BMC Research Notes* 2013,6:353.
- 319.** Perros P, Kendall-Taylor P: Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:423–425.
- 320.** Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479–482.
- 321.** Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A: Multi-Center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003;148:491–495.
- 322.** Palisoc E.D., Morabe E.S., Pagkatipunan P.M.N. Prevalence of Graves ophthalmopathy among patients with thyroid disease. *Philippine Journal of Ophthalmology*. (2010); Vol.35, No.1:32-35.

323. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS & Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid–eye clinic. *Clinical Endocrinology* 1993 38 367–372.
324. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168–199.
325. Wiersinga WM, Bartalena L: Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:855–860.
326. Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA: The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995;120:511–517.
327. Allahabadia A., Daykin J., Holder R.L., Sheppard M.C., Gough S.C.L., Franklyn J.A. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves'Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1038-1042, 2000.
328. Choi Y.J., Lim H.T., Lee S.J., Lee S.Y., Yoon J.S. Assessing Graves'ophthalmopathy-specific quality of life in Korean patients. *Eye* (2012) 26, 544-551.
329. Pfeilschifter J & Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology*1996 45 477–481.
330. Thornton J., Kelly S.P., Harrison R.A., Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* (2007) 21,1135–1145.
331. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19: 935–944.
332. Kelly SP, Thornton J, Edwards R, Sahu A, Harrison R. Smoking and cataract: review of causal association. *J Cataract Refract Surg* 2005;31: 2395–2404.
333. Lim Sh.L., Lim A.K.E., Mumtaz M., Hussein E., Bebakar W.M.W., KhirA.S. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Features of Thyroid-Associated Ophthalmopathy in Multiethnic Malaysian Patients with Graves' Disease. *Thyroid*. December 2008, 18(12): 1297-1301.
334. Bahn R.S. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-738.

335. Sasim I.V., Berendschot T.T.J.M., van Isterdael Ch., Mourits M.P. Planning health care for patients with Graves' orbitopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. September 2008, Volume 246, Issue 9, pp 1315-1321.
336. Schott M., Scherbaum W.A. Autoimmune Thyroid Disease. *Dtsch Arztebl* 2006; 103 (45): A 3023-32
337. Hemminki K., Shu X., Li X., Ji J., Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for hospitalized Graves'disease and goiter. *European Journal of Endocrinology* (2009) 161:623–629
338. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol* 2004;88:72-4
339. Bhatnagar A., Tsirbas A, Douglas RS, et al. Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 2007;114:392
340. FLM da Silva, M de Lourdes Veronese Rodrigues, PMS Akaishi and AAV Cruz.. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye* (2009) 23, 957–959
341. Jwu Jin Khong, Sue Finch, Chamika De Silva, Stacey Rylander, Jamie E Craig, Dinesh Selva, and Peter R Ebeling. Risk factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-4294>
342. Kyung Jun Choi, Seung Hyun Kim, Joo Yeon Lee. Comparison of Patient Characteristics in Thyroid-Associated Ophthalmopathy with and without Strabismus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56(10):1610-1616
343. Arda H, Mirza GE, Polat OA, Karakucuk S, Oner A, Gumus K. Effects of chronic smoking on color vision in young subjects. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8(1): 77–80.
344. Tsai CC, Kau HC, Kao SC, Hsu WM: Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan. *Eye* 2006;20:569–577.
345. Ampudia J, Guardia E, Castillo P, et al. Thyroid ophthalmopathy: clinical and tomographic study. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 447-449.
346. Murakami Y, Kanamoto T, Tuboi T, et al. Evaluation of extraocular muscle enlargement in dysthyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45:622-7.

347. Chiarelli A.G.M., De Min V., Saetti R., Fusetti S., Al Barbir H. Surgical management of thyroid orbitopathy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2008) xx, 1-7.
348. Hande P.C., Talwar I. Multimodality imaging of the orbit. *Indian Journal of Radiology and Imaging / August 2012 / Vol 22 / Issue 3*
349. Fang ZJ, Zhang JY, He WM. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):146-149
350. Weis E., Heran M.K.S., Jhamb A., Chan A.K., Chiu J.P., Hurley M.C., Rootman J. Clinical and Soft-Tissue Computed Tomographic Predictors of Dysthyroid Optic Neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1332-1336
351. Kirsch E., Hammer B., Von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging Procedures. *SWISS MED WKLY*.2009;1 39(43-44):61 8-623
352. Lerdlum S, Boonsirikamchai P, Setsakol E:Normal Measurements ofExtraocular Muscle Using Computed Tomography.*J Med Assoc Thai*2007,90(2):307-312.
353. Nishida Y., Tian S., Isberg B., Hayashi O., Tallstedt L., Lennerstrand G.Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(7): 515-520
354. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP.Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg*2011;27(4):236-240
355. Kim IT, Choi JB. Normal range of exophthalmos values on orbitcomputerized tomography in Koreans. *Ophthalmologica* 2001;215: 156-62.
356. Segni M, Bartley GB, Garrity JA, Bergstralh EJ, Gorman CA.Comparability of proptosis measurements by different techniques. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 813-8.
357. Regensburg NI, Wiersinga WM, van Velthoven ME, Berendschot TT, Zonneveld FW, Baldeschi L, et al. Age and gender-specific reference values of orbital fat and muscle volumes in Caucasians. *Br J Ophthalmol*. 2010;7: ahead of print.
358. Beden Ü. , Özarslan Y., Öztürk H.E., Sönmez B., Erkan D.. Öge I.Exophthalmometry values of Turkish adultpopulation and the effect of age,

- sex, refractivestatus, and Hertel base values on Hertelreadings. Eur J Ophthalmol 2008; 18: 165-71
- 359.** Jang S.Y., Lee S.Y., Lee E.J., and Zoon J.S. Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in clinically euthyroid Korean patients. Eye (2012) 26,1263–1269
- 360.** Mallika PS, Tan AK, Aziz S, Syed Alwi SAR, Chong MS, Vanitha R, Intan G. Thyroid Associated Ophthalmopathy – A Review. Malaysian Family Physician. 2009;4(1):8-14
- 361.** Jankauskiene J., Jarusaitiene D. Estimating proptosis by digitalized exophthalmometry in children and teenagers with thyroid diseases. Scholarly Journal of Medicine, Vol. 2(4) pp. 51-56 June, 2012
- 362.** Vardizer Y., Berendschot Tos T.J.M., and Mourits M.P. Effect of Exophthalmometer Design on Its Accuracy. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 2005; Vol. 21, No. 6, pp 427–430
- 363.** Van den Bosch WA. Normal exophthalmometry values: the need for calibrated exophthalmometers [Editorial]. Orbit 2004;23:147–51
- 364.** Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(3):283-303
- 365.** Soni Ch.R., Johnson L.N. Visual neuropraxia and progressive vision loss from thyroid-associated stretch optic neuropathy. Eur J Ophthalmol 2010; 20 (2): 429-436
- 366.** Kalyanpur T., Cheriyan M. Role of MRI and CT in Ocular and Orbital Diseases. Kerala Journal of Ophthalmology. 2009. Vol. XXI, No. 4;430-441
- 367.** Tamboli D.A., Harris M.A., Hogg J.P., Realini T., Sivak-Callcott J.A. Computed Tomography Dimensions of the Lacrimal Gland in Normal Caucasian Orbits. Ophthal Plast Reconstr Surg 2011 Nov-Dec;27(6):453–456
- 368.** Lee J.S., Lee H., Kim J.W., Chang M., Park M., Baek S. Computed Tomographic Dimensions of the Lacrimal Gland in Healthy Orbits. Journal of Craniofacial Surgery: May 2013 - Volume 24 - Issue 3 - p 712–715; doi: 10.1097/SCS.0b013e31827fecc0

369. Bingham Ch., Harris M., Realini T., Nguyen J., Hogg J., Sivak-Callcott J. Calculated Computed Tomography Volumes of Lacrimal Glands and Comparison to Clinical Findings in Patients With Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery: POST AUTHOR CORRECTIONS*, 20 January 2014; doi: 10.1097/IOP.000000000000015
370. Mombaerts I., Vandelanotte S., Koornneef L. Corneal astigmatism in Graves' ophthalmopathy. *Eye* (2006) 20,440–446
371. Özgen A., Ariyurek M. Normative Measurements of Orbital Structures Using CT. *AJR* 1998; 170:1093-1096.
372. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology*1990;177(3):675–82.
373. Legrand A., Jeanjean P., Delanghe F., Peltier J., Lecat B., Dupont H. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. *Critical Care* 2013, 17:R61
374. Kalantari H., Jaiswal R., Bruck I., Matari H., Ghobadi F., Weedon J., Hassen G.W. Correlation of optic nerve sheath diameter measurements by computed tomography and magnetic resonance imaging. *American Journal of Emergency Medicine* 31 (2013) 1595-1597.
375. Lima B.de R., Perry J.D. Superior ophthalmic vein enlargement and increased muscle index in dysthyroid optic neuropathy. *Ophthal plast Reconstr Surg* 2013 May-Jun; 29 (3):147-149.
376. Harris M., Realini T., Hogg J., Sivak-Callcott J. CT Dimensions of the Lacrimal Gland in Graves Orbitopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery: January/February 2012 .Volume 28. Issue 1. p 69–72*
377. Lee JS, Lim DW, Lee SH, Oum BS, Kim HJ, Lee HJ: Normative measurements of Korean orbital structures revealed by computerized tomography *Acta Ophthalmol Scand.* 2001, 79, 197-200.
378. Sheikh M, Abalkhail S, Doi S, Al-Shoumer K: Normal measurement of orbital structures: Implications for the assessment of Graves' ophthalmopathy. *Australas Radiol*2007, 51, 253-256.

SPISAK SKRAĆENICA

GO – Grejvs-ova orbitopatija

MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija

MR – magnetna rezonanca

PET-CT – pozitronska emisiona tomografija

BMI – „body mass index“

GE – General electric

VOS - vena ophthalmica superior

EOM – ekstraokularni mišići pokretači bulbusa

MRI – m.rectus inferior (donji pravi mišić)

MRM - m.rectus medialis (unutrašnji pravi mišić)

MRL – m.rectus lateralis (spoljašnji pravi mišić)

MRS – m.rectus superior (gornji pravi mišić)

MOS – m.obliquus superior (gornji kosi mišić)

GD - Graves' disease (Grejvs-ova bolest)

GH – Graves' hipertireoidoza

TAO – thyroid-associated ophthalmopathy (tiroidno povezana oftalmopatija)

TED - thyroid eye disease (tiroidna bolest očiju)

EUGOGO - the **EU**ropean **G**roup **O**n **G**raeves' **O**rbithopathy

ETA - the European Thyroid Association

TRAB - TSH-R autoantitela

MHC – glavni histokompatibilni kompleks

Ho-GO – GO udružena sa hipotireoidizmom

Hr-GO – GO udružena sa hipertireoidizmom

SDHFp - mitohondrijalna sukcinat dehidrogenaza flavoprotein subjedinica

TPO - tiroid peroksidaza

TSH – tireostimulirajući hormon

Tg – tireoglobulin

GAGs – glikozaminoglikani

NOSPECS - **N** - No signs and symptoms, **O** - Only signs, **S** - Soft tissue involvement, **P** - Proptosis, **E** - Extraocular muscle involvement, **C** - Corneal involvement and **S** - Sight loss

CAS - Clinical Activity Score

GC – glukokortikoidi

Gy – grey

GCG-BD - the German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases

DEGRO - the German Society of Radiation Oncology

DON – distiroidna optička neuropatija

BOD - bony orbital decompression

FROD - fat removal orbital decompression

VR – volume rendering

RTX - Rituximab

NIS - natrijum jodni symporter

KI – kalijum-jodid

Se – selen

TT3 - trijodtironin (tri-iodothyronine)

TT4 - tiroksin (thyroxine)

HU – Hounsfield unit

MPR – multiplanarna rekonstrukcija

mSv – milisivert

NRCP - the National Council on Radiation Protection and Measurements

ACR - the American College of Radiology

AEC – automatska kontrola ekspozicije

CTDI - CT dozni index (the CT dose index)

DLP - CT doza-dužina proizvod (the dose length product)

CTDI_w - ponderisana CTDI

CTDI_{vol} - Volumni CTDI

HMI – horizontalni mišićni indeks

VMI – vertikalni mišićni indeks

IZL – interzygomaticna linija

GP – globe position

GPR – globe protrusion

ON – optički nerv

ONSD - optic nerv sheath diameter

MDCTA – multidetektorska kompjuterizovano tomografska angiografija

LŽ – lakrimalna žlezda

AD – aksijalna dužina

AŠ – aksijalna širina

KV – koronarna visina

KŠ – koronarna širina

TRIM - Turbo-Inversion Recovery-Magnitude sekvenca

T – tesla

FDG - 18-fluoro-deoxyglucose

HR – vrednost izmerena Hertel egzoftalmometrom

V – visina orbite

Š – širina orbite

D – dubina orbite

P – površina EOM

V1 – volumen retrobulbarnog prostora dobijen softverskim putem

V2 – volumen retrobulbranog prostora dobijen matematičkim putem

ROC-curve - receiver operating characteristic

Biografija kandidata

Igor B. Đorić, rođen je 18.marta 1973.god.u Vrnjačkoj Banji.

Upisao je Medicinski Fakultet u Beogradu školske 1992/93.godine, a diplomirao 01.11.1999.godine sa prosečnom ocenom 9.46 u toku studija. Obavezan lekarski staž je obavio na Medicinskom Fakultetu u Beogradu, a stručni ispit položio 26.02.2001.godine. Odobrena mu je specijalizacija iz radiologije u Institutu za radiologiju Kliničkog Centra Srbije, a 2006.godine je položio specijalistički ispit iz Radiologije. Godine 2004.je odbranio magistarsku tezu pod nazivom "VREDNOST KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE (CT) GRUDNOG KOŠA U ODREĐIVANJU STADIJUMA KARCINOMA BRONHA" pred Komisijom u sastavu: Prof.dr Ž.Marković, predsednik, Prof.dr D.Mandarić i Prof.dr S.Čikarić. Mentor je bila Doc.dr Tatjana Stošić-Opinćal.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka, na XXI sednici održanoj 28.05.2013.godine donelo je Odluku o davanju saglasnosti na predlog teme DOKTORSKE DISERTACIJE pod nazivom :

„ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA MULTIDETEKTORESKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE ORBITOPATIJE“. Za mentora doktorske disertacije imenovan je Prof.dr Đorđije Šaranović, a za komentora Prof.dr Miloš Žarković.

Godine 2011.Ministarstvo zdravlja Republike Srbije na zahtev Kliničkog centra Srbije donosi Rešenje o saglasnosti na Odluku Direktora KCS-a o odobrenju uže specijalizacije iz NEURORADIOLOGIJE, a Veće za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta na svojoj sednici od 23.06.2014.donosi Odluku o davanju saglasnosti na temu uže specijalizacije pod nazivom :

„KOMPJUTERIZOVANO TOMOGRAFSKO ANGIOGRAFSKI PREDIKTIVNI FAKTORI ZA RUPTURU ANEURIZME NA PREDNJOJ KOMUNIKATNOJ ARTERIJI“. Za mentora je imenovan Prof.dr Dragan Sagić, a za komentora Doc.dr Goran Tasić.

Od početka specijalističkih studija i zasnivanja radnog odnosa u Institutu za Radiologiju KCS- a, radio je i dežurao u Odeljenju Urgentne radiologije, u periodu od decembra 2001.godine do aprila 2013.godine, kada je raspoređen u Odsek neuroradiologije na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Član je Udruženja radiologa Srbije, Udruženja neuroradiologa Srbije i Evropskog udruženja radiologa .

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Dr Igor B. Đorić

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA MULTIDETEKTORSKE
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE ORBITOPATIJE

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 20.04.2016.god.

Потпис докторанда



Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Igor B. Đorić

Број уписа _____

Студијски програм radiologija

Наслов рада ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA MULTI-
DETEKTORSKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE ORBITO-
PATIJE Ментор Prof.dr Đorđije Šaranović

Коментор Prof.dr Miloš Žarković

Потписани Igor B. Đorić

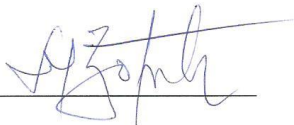
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 20.04.2016.god.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ZNAČAJ PLANIMETRIJSKIH I VOLUMETRIJSKIH PARAMETARA MULTIDETEKTORSKE
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI GREJVSOVE ORBITOPATIJE

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

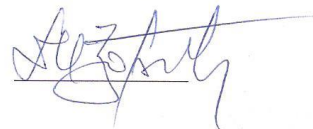
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 20.04.2016.god.

Потпис докторанда



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.