



Tiroid Oftalmopati

Thyroid-associated Ophthalmopathy

Esra Şahlı*, Kaan Gündüz**

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

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

Öz

Tiroid oftalmopati, Graves hastalığının en sık görülen tiroid dışı tutulumudur; ancak ötiroid ve hipotiroid hastalarda da görülebilir. Otoimmün bir hastalıktır fakat patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid ve orbitada ortak olduğu varsayılan antijenlere karşı oluşan otoimmünite hastalığın patogenezinde rol oynar. Ekstraoküler kasların, orbital bağ ve yağ dokusunun hacminde artış görülür. Tiroid oftalmopatinin kliniğini, yumuşak doku tutulumu, göz kapağı retraksiyonu, propitozis, kompresif optik nöropati ve kısıtlayıcı miyopati oluşturur. Oftalmopatinin aktivitesini ve tedaviye cevabını değerlendirmek için enflamatuvar değişiklikleri yansıtan tutulumları içeren klinik aktivite skoru kullanılabilir. Hafif olgularda semptom ve bulgular, destekleyici yaklaşımlarla kontrol edilebilir. Şiddetli aktif hastalıkta, sistemik steroid ve/veya orbital radyoterapi asıl tedaviyi oluşturur. Hastalık inaktif ancak propitozis mevcutsa, orbital dekompresyon tercih edilebilir. İmmünsüpresif ilaçlar, somatostatin analogları, plazmaferez, intravenöz immünglobulinler ve antisitokin tedaviler gibi diğer tedaviler, klasik tedavilere dirençli hastalarda denenmiştir. Rehabilitatif cerrahiler, tedavi sonrası sıklıkla gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid oftalmopati, propitozis, steroid tedavisi, radyoterapi, dekompresyon cerrahisi

Abstract

Thyroid-associated ophthalmopathy is the most frequent extrathyroidal involvement of Graves' disease but it sometimes occurs in euthyroid or hypothyroid patients. Thyroid-associated ophthalmopathy is an autoimmune disorder, but its pathogenesis is not completely understood. Autoimmunity against putative antigens shared by the thyroid and the orbit plays a role in the pathogenesis of disease. There is an increased volume of extraocular muscles, orbital connective and adipose tissues. Clinical findings of thyroid-associated ophthalmopathy are soft tissue involvement, eyelid retraction, proptosis, compressive optic neuropathy, and restrictive myopathy. To assess the activity of the ophthalmopathy and response to treatment, clinical activity score, which includes manifestations reflecting inflammatory changes, can be used. Supportive approaches can control symptoms and signs in mild cases. In severe active disease, systemic steroid and/or orbital radiotherapy are the main treatments. In inactive disease with proptosis, orbital decompression can be preferred. Miscellaneous treatments such as immunosuppressive drugs, somatostatin analogs, plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and anticytokine therapies have been used in patients who are resistant to conventional treatments. Rehabilitative surgeries are often needed after treatment.

Keywords: Thyroid ophthalmopathy, proptosis, steroid therapy, radiotherapy, decompression surgery

Giriş

Tiroid oftalmopati (TO), sıklıkla tiroid fonksiyon bozukluğuyla birlikte bulunan bir göz hastalığı tablosudur ve Graves hastalığının en sık görülen ekstratiroidal

tutulumdur. Graves hastalığı, hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tiroid dermopati pretibial deride nodüler ya da diffüz kalınlaşmadır. Graves hastalığında, yüksek serbest

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Şahlı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 643 54 07 E-posta: esracansizoglu@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.02.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.04.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

tiroid hormon seviyesi ve baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyiyle birlikte, serum antitiroglobulin (TG) antikor, antitiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve TSH reseptör antikorlarının seviyeleri yüksek saptanabilir. Graves hastalığı, hipertiroidinin en sık nedenidir.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidans %0,3, İngiltere'de kadınlarda %2,7, erkeklerde %0,3 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 6-7 kat daha sık görülür. En sık görülme yaşı 3. ve 4. dekadlardır.² TO, genellikle Graves hastalığı olan kişilerde görülebilen bir patoloji olmakla birlikte (%80) otoimmün bir hipotiroidi olan Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanserleri (%10) ile hiçbir tiroid hastalığı olmayan kişilerde de (%10) görülebilir.³

Epidemiyoloji ve Patogenez

TO, kadınlarda 2,5-6 kat daha sık görülürken, erkeklerde şiddetli oftalmopati daha sıktır. Genellikle 30-50 yaşları arasında başlar, 50 yaşından sonra daha şiddetli seyreder. Graves hastalığı olanların %25-50'sinde, Hashimoto tiroiditi olanların %2'sinde oftalmopati geliştiği bildirilmiştir. Bu olguların %3-5'inde şiddetli oftalmopati görülür.⁴ Hastaların çoğunda oftalmopati, Graves hastalığı tanısı konduktan sonra 18 ay içinde gelişir. Buna karşın oftalmopati başlangıcı tiroid hastalığı başlangıcından 10 yıl öncesi ile 20 yıl sonrasına kadar olabilmektedir.⁵

TO'nun patogenezi halen tam olarak anlaşılmasa da otoimmün bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Otoimmünitenin, tiroid bezi ve orbitada ortak olan bir antijene karşı geliştiği kabul edilir. Patogenezde rol oynayan ortak antijenin TSH reseptörü olabileceğini destekleyen görüşlerin yanında,⁶ Salvi ve ark.⁷ tarafından tiroid bezi ve orbitada ortak olan 64-kDa'lık bir protein tanımlanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda TO'lu hastalarda kardiyak calsequestrin geninde up-regülasyon gösterilmiş ve calsequestrine karşı oluşan otoimmünitenin oftalmopati patogenezinde tetikleyici rolde olduğu öngörülmüştür.⁸ Oftalmopati ile TSH reseptör antikorları arasında yakın korelasyon varlığına rağmen, calsequestrine karşı geliştirilen otoimmünitenin yayınlanmasından sonra yakın zamanda "orbital fibroblast membran antijen kollajen XIII'e" karşı otoantikorlar da tanımlanmıştır.⁹

Tiroid bezi ve orbitadaki ortak antijeni tanıyan reaktif T lenfositler, orbitayı ve ekstraoküler kasların perimisyumunu infiltre ederler, bu olayı sitokinler tarafından uyarılan dolaşımdaki ve bölgedeki adezyon molekülleri destekler. Orbitanın T lenfositlerle infiltrasyonu sonrası ortak antijen, CD4+ T lenfositlerin (Th) üzerindeki T hücre reseptörü tarafından tanınır. Th lenfositler tarafından salınan sitokinlerle CD8+ T lenfositler ve otoantikor üreten B lenfositler aktive edilerek immün reaksiyon güçlendirilir.¹⁰ Bu sitokinler, fibroblastlardan glikozaminoglikanların (GAG) sentez ve sekresyonunu uyarırlar. GAG'lar sıvıyı çekme özellikleri sayesinde periorbital ödem, propitozis ve ekstraoküler kaslarda şişmeye yol açarlar.¹¹ Orbital içeriğin genişlemesinde sitokinler tarafından uyarılan fibroblast proliferasyonu da rol oynar. Orbital fibroblastlar, hormonal stimülasyon altında adipositlere dönüşen preadiposit hücrelerini içerirler. Bu hücreler de retroorbital yağ dokusunun hacminin artmasına katkıda bulunurlar.¹²

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tiroid otoantikorları ve immün sistem genlerinin oftalmopati gelişiminin önceden tahmininde ve geliştiğinde şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Oftalmopati varlığında %90 oranında Anti-TPO antikor pozitifliği, %50 oranında anti-TG antikor pozitifliği bildirilmiştir.^{13,14}

TO etiopatogenezinde otoimmünitenin yanında genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir.

Genetik Faktörler

Oftalmopati gelişiminde genetiğin rolünü araştıran çok sayıda çalışma vardır. TO, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olgularının birinci ve ikinci derece akrabalarında oküler ve göz kapağı bulgularını değerlendiren bir çalışmada ötiroid akrabaların %33'ünde üst kapak retraksiyonu gibi TO bulgularının mevcut olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Yapılan ikiz çalışmalarında Graves hastalığı sıklığının monozygotik ikizlerde %30'a kadar çıktığı gösterilmiş ve Graves hastalığı geliştirme riski açısından genetiğin yaklaşık %79, çevresel faktörlerin de %21 oranında etkili olduğu öngörülmüştür.¹⁶

Çok sayıda çalışmada Graves hastalığında HLADR-3, CTLA 4, PTPN22, CD40, IL-2RA, FCRL3 ve interlökin (IL)-23R gibi immün fonksiyonu etkileyen protein genlerinde ve TSH reseptör ve TG gibi tiroid spesifik proteinleri kodlayan genlerde polimorfizmler bildirilmiştir.¹⁷

TO'lu hastalarda TSH reseptörünü etkileyen tirozin fosfataz proteininde ve proenflamatuvar sitokinler olan IL-13, IL-21 ve IL-23 genlerinde tek nükleotid polimorfizmi varlığı gösterilmiştir.^{18,19,20,21,22} Transkripsiyon regülatörü *NF-κB* geninde polimorfizm ile oftalmopati gelişimi ve başlangıç yaşı arasında korelasyon bildirilmiştir.²³ Majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II insan lökosit antijen (HLA) allelleriyle oftalmopati ilişkisini değerlendiren bir çalışmada HLA-DRB1 alleliyle ekstraoküler kas tutulumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁴ *ARID5B* geninde ve *NRXN3* geninde tanımlanan tek nükleotid polimorfizmleri de yağlanmayı regüle eder ve Graves hastalığı ile ilişkili olabilir.^{25,26} Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda interferon (IFN)-α ile ilişkili TG promotor nükleotidinde yer değiştirme daha sık saptanmıştır. IFN-α'nın IFN regülatör faktör 1'in varyant TG promotor bağlanmasını uyararak tiroid otoimmünitesinin altında yatan gen ekspresyonunu direkt olarak etkilediği öne sürülmüştür.²⁷ Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada calsequestrin 1 gen tek nükleotid polimorfizmi TO için olası genetik marker olarak önerilmiştir.²⁸

Çevresel Faktörler

İlgili genlere sahip kişilerde stres, infeksiyöz ajanlar, iyot, IFN ve IL tedavileri, seks steroidleri gibi çevresel faktörler oftalmopatiyi tetikleyebilir. Bakteriler MHC sınıf II gibi kostimülatuvar moleküllerin ekspresyonunu uyararak ya da kendi proteinlerinin sunumunu değiştirerek enflamatuvar cevabı tetikleyebilir. Literatürde insan köpüklü virüsleri ve *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonu ile Graves hastalığı ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen ilişki henüz kesinleştirilememiştir.¹⁷ Sigara değiştirilebilir en güçlü risk faktörüdür. Risk günlük

içilen sigara sayısı ile orantılıdır.²⁹ Sigara içenlerde, TO daha sık ve daha şiddetli görülmektedir, tedavi sonrası relaps daha çok olmakta ve daha kötü seyretmektedir. Cawood ve ark.³⁰ sigara kullanımıyla doz bağımlı olarak GAG yapımı ve adipogenezde artış olduğunu *in vitro* TO modelinde göstermişlerdir. Aynı zamanda, sigara kullanımı, oftalmopati tedavisine cevabın gecikmesine ve azalmasına yol açmaktadır.³¹

Klinik Seyir ve Bulgular

Hasta değerlendirilirken öncelikle klinik tanının kesinleştirilmesi, hastalığın hangi fazda olduğunu saptanması ve son olarak klinik şiddetinin belirlenmesi doğru tedavi kararı için zorunludur.

Oftalmik bulgular, sıklıkla bilateraldir fakat unilateral ya da asimetrik de olabilir. Graves hastalığı olan olguların yarıya yakınında kuruluk ve batma hissi, fotofobi, sulanma, çift görme ve göz arkasında basınç hissi şikayetleri vardır.²⁹ TO'lu 120 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada saptanan göz bulguları sıklıkla sırasıyla göz kapağı retraksiyonu (%91), propitozis (%62), ekstraoküler kas disfonksiyonu (%42), konjonktival hiperemi (%34), kapak ödemi (%32) ve kemozis (%23) olarak bildirilmiştir. Optik nöropati bulguları ise daha nadir saptanmıştır (%6). Aynı hasta serisinde en sık saptanan semptom diplopi (%33) iken, bunu ağrı ve rahatsızlık hissi (%30), sulanma (%21), fotofobi (%16) ve bulanık görme (%9) takip etmiştir.³¹

Graves hipertiroidizmlı hastaların yaklaşık %70'inde subklinik tutulum vardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile ekstraoküler kaslarda genişleme saptanabilir. Yaklaşık %3-5 hastada şiddetli ağrı, enflamasyon, görmeyi tehdit eden korneal ülserasyon ve kompresif optik nöropati ile seyreden şiddetli hastalık görülür.²⁹

TO'nun kliniği, yumuşak doku enflamasyonu, göz kapağı retraksiyonu, propitozis, kısıtlayıcı miyopati ve optik nöropati başlıkları altında değerlendirilebilir.

Yumuşak Doku Enflamasyonu

TO'nun en erken bulgusu sıklıkla yumuşak doku enflamasyonudur. Yumuşak doku tutulumu; periorbital ödem, konjonktival hiperemi, kemozis ve superior limbik keratokonjonktiviti içerir. Yabancı cisim hissi, sulanma, kapak ve konjonktivada kızarıklık ve ödem, bulanık görme ve retroorbital ağrı gibi semptomlar görülebilir. Periorbital ödem, retroseptal yağ dokusunun göz kapaklarına prolapsusu, venöz dolaşım bozukluğu ve retroseptal infiltrasyon sonucu oluşur. Superior limbik keratokonjonktiviti (SLK), üst tarsal konjonktivada papillalar, üst bulber konjonktiva hiperemisi, limbusta papiller hipertrofi, punktat epiteliyopati ve üst korneada flamanlarla karakterizedir. SLK'li tüm hastalar tiroid fonksiyonları yönünden araştırılmalıdır.

Göz Kapağı Retraksiyonu

Üst kapak retraksiyonu (Dalrymple belirtisi) TO seyrinde erken görülebilen bir belirtidir. TO'da, tiroid hormonu, sempatik sinir stimülasyonu sonucu müller kasının aşırı uyarılmasıyla kapak retraksiyonuna neden olabilirken, levator kası ve çevresindeki dokular arasında oluşan skar dokusu ya da sıkı alt rektus kasına karşı fazla kasılan levator kası da retraksiyondan

sorumlu olabilir (Şekil 1).²⁹ Üst kapak retraksiyonu yanında üst kapak takipsizliği (von Graefe belirtisi) de önemli bir belirtidir. Hastanın bir objeyi takip etmesi istendiğinde gözler yukarıdan aşağı giderken üst kapakta meydana gelen gecikmeye üst kapak takipsizliği denilmektedir. Bu da TO'nun erken tanısında önemli bir kriterdir.

Propitozis

Propitozis, ekstraoküler kasların ve bağ dokusunun genişlemesi yanısıra orbital yağ depozitlerinin, GAG'ların ve lökositlerin orbital dokuyu infiltrate etmesi sonucu oluşan spontan dekompresyondur (Şekil 2). TO, erişkinlerdeki tek ve çift taraflı propitozisin en sık nedenini oluşturur. Hipertiroidizm tedavisinden etkilenmez ve %70 oranında kalıcıdır. Propitozis %90 sıklıkla bilateraldir. Ağır propitoziste kapakların yeterli kapanmamasına bağlı açıkta kalma keratopatisi, korneal ülser ve hatta korneal perforasyon gibi komplikasyonlar oluşabilir. Üst kapak retraksiyonu propitozis ile karıştırılabilir. Psödopropitozis yapan durumların arasında dejeneratif miyopi ve konjenital glokom (buftalmus) gibi göz küresinin büyük olduğu durumlar, üst kapak retraksiyonu ve kontralateral enoftalmus yer almaktadır.

Kısıtlayıcı Miyopati

Ekstraoküler kaslarda infiltratif evre sırasında oluşan ödem ve sonrasında gelişen fibrozis nedeniyle göz hareketleri kısıtlanmıştır. Bir görüntünün üzerinde başka bir görüntünün görülmesi şeklinde olan diplopi sıktır. Primer pozisyonunda ve okuma pozisyonunda olması durumunda günlük aktiviteleri



Şekil 1. Otuz sekiz yaşında erkek hastada sağ üst kapak retraksiyonu. Üst kapak retraksiyonu (Dalrymple belirtisi) tiroid oftalmopatinin ilk belirtisi olabilir



Şekil 2. Otuz üç yaşında kadın hastada bilateral infiltratif tipte tiroid oftalmopati. Her iki göz hertel ekzoftalmometre ölçümü 28 mm

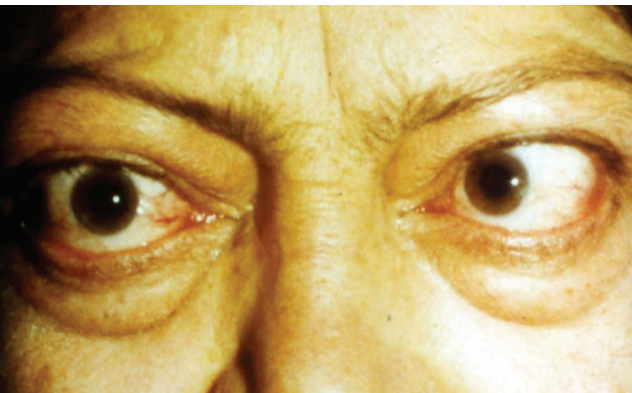
etkileyerek, kişide belirgin rahatsızlık hissine neden olur. TO'da ekstraoküler kaslarda genişleme görülmesine rağmen kas fibrilleri normaldir. Kas genişlemesi, kas fibrillerinin sıvı ve yağ depozitleriyle ve GAG materyaliyle birbirinden ayrılması, fibrozis, skar oluşumu ve lökosit infiltrasyonu sonucu oluşur. Genellikle tek bir kas tutulmuştur. Altı ekstraoküler kasın herhangi biri tutulabilirken oftalmopati çoğu hastada, inferior rektus kasında genişleme görülür (Şekil 3). Bunu mediyal ve superior rektus tutulumu izler (Şekil 4).³² Fibrotik inferior rektus kasının gözküresine baskı yapması nedeniyle yukarı bakış sırasında göz içi basıncında artış görülebilir. Bazen ekstraoküler kaslardaki fibroze bağlı sürekli göz içi basıncı yüksekliği de görülebilir.³³

Optik Nöropati

Optik nöropati, genişlemiş kasların doğrudan optik sinire veya onu besleyen damarlara baskı yapması sonucu oluşur. Görme keskinliğinde yavaş ilerleyen azalma, renk görme bozukluğu, görme alanında santral, parasantral skotomlarla seyredebilir. Fundus muayenesi genellikle normalken, bazen disk ödemi,



Şekil 3. Tiroid oftalmopatisi olan hastanın orbita bilgisayarlı tomografisinde genişlemiş alt rektus ve iç rektus kasları izleniyor. Alt rektus kaslarının orbita tümörünü taklit eder tarzda büyümüş olduğu görülüyor



Şekil 4. Elli beş yaşında tiroid oftalmopati hastasında sol iç rektus kas fibrozisine bağlı sol gözde içe deviyasyon izleniyor

koroid kıvrımları, optik disk solukluğu görülebilir. Optik nöropati varlığı, sıklıkla propitozisle korele değildir.³⁴

Orbital görüntüleme ultrason, BT ya da MRG ile yapılabilir. Ultrason hızlı değerlendirme olanağı sağlar ancak tecrübeli kişilerce yapılmalıdır. BT ve MRG'de tüm orbitayı görüntüleme avantajı vardır. BT ekstraoküler kas genişlemesini göstermede daha duyarlıdır. T2 ağırlıklı MRG'de aktif hastalıkta ekstraoküler kaslarda hiperintensite görülebilir.³⁵

Oftalmopatinin doğal seyri tam olarak anlaşılamamışsa da, genellikle ortalama 3-6 ay süren ancak 3 yıla kadar uzayabilen enflamatuvar aktif fazı, fibrotik inaktif faz takip eder. İnaktif bir dönemin arkasından hastaların %1'inde tekrar aktivasyon görülebilir. İnaktif fazın ne zaman başlayacağını bir göstergesi mevcut değildir ancak 6 ay boyunca klinik bulguların stabil olması inaktif faza geçildiğini gösterebilir.³⁶

Oftalmopati şiddetinin belirlenmesi amacıyla ilk kez 1969 yılında Werner³⁶ tarafından TO'nun klinik özellikleri sistematik olarak sınıflanmıştır. Buna göre göz bulguları 7 sınıfa ayrılmış ve sınıfların baş harfleriyle uyumlu olarak "NO SPECS" kısaltmasıyla tanımlanmıştır. 1977 yılında bu sınıflama "Amerikan Tiroid Birliği" tarafından modifiye edilmiştir.³⁷ Subjektif kriterlere bağlı olması, aktiviteyle ilgili bilgi vermemesi ve hastaların çoğunda kliniğin düzensiz ilerlemesi sonucu sınıflamaya uymaması gibi kısıtlılıkları nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

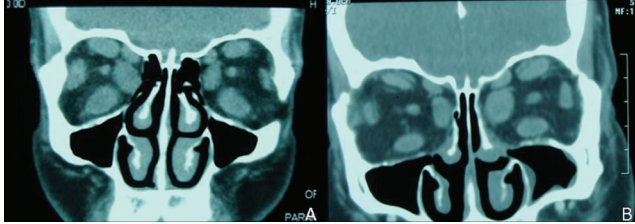
Mourits ve ark.³⁸ oftalmopati aktivitesini değerlendirmek için 1989 yılında "Klinik Aktivite Skoru"nu (KAS)" tanımlamışlardır (Tablo 1). On farklı enflamatuvar değişikliği içeren bu formüle göre, her bir bulguya bir puan verilerek 0 ile 10 arasında değişen aktivite skoru elde edilir. 1992 yılında dört tiroid derneğinin oluşturduğu komite tarafından KAS kriterleri azaltılarak modifiye edilmiştir. Oftalmopati tedavisi sonrası oküler değişikliklerin değerlendirilmesinde yardımcı olması amacıyla yayınlanmıştır (Tablo 2).³⁹

Avrupa Graves Orbitopati Grubu'na göre radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde KAS skorunun 3 ve üstü olması %65 pozitif prediktif oranla aktif TO olarak tanımlanmıştır. Buna göre yüksek KAS değerine sahip olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt vereceği öngörülebilir.^{29,40} Buna rağmen KAS skorlamasının değerlendirene bağlı bir metot olması ve klinik değişikliklerin takibinde yetersiz olması gibi eksiklikleri vardır.⁴¹



Şekil 5. Altmış bir yaşında kadın hastada infiltratif tipte tiroid oftalmopati (A). Hastada belirgin ağrı, kapak ve konjonktiva ödemi izleniyor. Aynı hastanın 3 aylık intravenöz kortikosteroid tedavisi sonrasında klinik belirtilerinde belirgin gerileme görülüyor (B)

Yakın zamanda Dolman ve Rootman⁴² tarafından TO'yu görme, enflamasyon, şaşılık ve görünümünden oluşan dört bulguya göre değerlendiren VISA sınıflaması tanımlanmıştır (Tablo 3). Her bir parametre ayrı ayrı evrelenmiştir ve puanlanmıştır. Aktif hastalık VISA parametrelerinin herhangi birinde kötüleşme olarak belirtilmiştir. Hastalığın aktivitesinin ve şiddetinin



Şekil 6. Tiroid oftalmopati bir olgunun koronal bilgisayarlı tomografisi (A). Aynı olgunun orbita dekompresyon cerrahisi sonrasında (B) koronal bilgisayarlı tomografi kesitleri. Ameliyat sonrası kesitlerde öncesine göre iç orbita duvarının bulunmadığı ve dış duvarda kortikal kemikte incelme dikkati çekmektedir

Tablo 1. Klinik Aktivite Skoru kriterleri. Son 3 ay içinde muayenesi olmayan hastada ilk 7 kriterden 3 ve daha fazlasının mevcut olması, son 3 ay içinde muayenesi olan hastada 10 kriterden 4 ve daha fazlasının mevcut olması aktif hastalık olarak kabul edilir (Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol. 1989;73:639-644.)

Klinik Aktivite Skoru

1. Glob üzerinde ya da arkasında ağrı ve baskı hissi
2. Yukarı, aşağı ve yan bakışlarda ağrı
3. Göz kapaklarında kızarıklık
4. Konjonktivada diffüz kızarıklık
5. Göz kapaklarında şişlik
6. Kemozis
7. Karinkülde şişlik
8. Son 1-3 ayda propitoziste 2 mm ve daha fazla artış
9. Son 1-3 ayda görme keskinliğinde 1 ve daha fazla Snellen sırası azalma
10. Son 1-3 ayda göz hareketlerinde herhangi bir yönde 5 derece ve daha fazla azalma

Tablo 2. Modifiye Klinik Aktivite Skoru kriterleri (Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, Schleusener H, Romaldini J, Niepominiscze H, Nagataki S, Izumi M, Inoue Y, Stockigt J, Wall J, Greenspan E, Solomon D, Garrity J, Gorman CA. Classification of eye changes of Graves' disease. Thyroid. 1992;2:235-236.)

Modifiye Klinik Aktivite Skoru

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Göz hareketleriyle ağrı
3. Göz kapağı eritemi
4. Konjonktival enjeksiyon
5. Kemozis
6. Karinkülde şişlik
7. Göz kapağı ödemi ve dolgunluğu

değerlendirilmesinde ve tedavi kararının verilmesinde en sık kullanılan başka bir sınıflama yöntemi de Avrupa Graves Orbitopati Grubu (European Group of Graves' Orbitopathy) sınıflamasıdır (Tablo 4).⁴³

Tedavi

TO'lu hastaların çoğunluğunda göz tutulumu hafif ve nonprogresiftir ve özel bir tedavi gerektirmezler. Şiddetli olmayan oftalmopatiler genellikle spontan iyileşme eğilimindedirler.³

TO tedavi seçenekleri medikal ve cerrahi tedaviler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Medikal tedavilerin, hastalığın aktif evresinde uygulanması uygun olur. Bu tedavilerin sönmüş bir oftalmopatide uygulanması etkisizdir ve yan etki riski taşır. Cerrahi tedaviler ise, hem medikal tedavilerle kontrol edilemeyen görmeyi tehdit eden durumlarda, hem de hastalığın inaktif evresinde fonksiyonun korunmasında ve görünüşün düzeltilmesinde kullanılabilir.

Sigaranın oftalmopati şiddetini artırıcı ve tedaviye cevabını azaltıcı etkisi nedeniyle, sigara kullanan hastaların sigarayı bırakması sağlanmalıdır.⁴⁴ Tiroid fonksiyon bozukluğunun, özellikle hipotiroidinin, oftalmopatinin gidişatını olumsuz etkilemesi nedeniyle ötiroidinin en kısa zamanda sağlanması ve sürdürülmesi gerekmektedir.⁴⁵ Ötiroidi, antitiroid ilaçlarla, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisiyle ya da tiroidektomiyle sağlanabilir. Ancak RAİ tedavisinin yeni oftalmopati gelişimine yol açtığı ve mevcut oftalmopatiyi şiddetlendirdiği gösterilmiştir. RAİ, steroid tedavisiyle kombine edildiğinde bu etki görülmemektedir.⁴⁶ Bu etki, iki mekanizmayla açıklanabilir. Birincisi, radyasyonun yol açtığı tiroid hasarı sonucu tiroid ve retroorbital dokularda ortak olan antijenler salınabilir ve bu antijenler immün aracılı oftalmopati gelişiminde rol oynayabilir. İkincisi, RAİ tedavisi, hızla hipotiroidi oluşturarak TSH salınımını ve böylelikle tiroisitlerden antijen üretimini uyandırır.⁴⁷ Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmaya göre ise aksine RAİ tedavisinin oftalmopati gelişme ve şiddetlenme riskini artırmadığı iddia edilmiştir.⁴⁸

Korneanın korunması ve kuruluk semptomlarının rahatlatılması amacıyla lubrikanlar önerilebilir. Gün içinde suni gözyaşı damla ve jel tedavisi yanında, geceleri de konjonktival eksojuru önlemek için göz kapakları bantlanabilir ve merhemler kullanılabilir. Göz kapağı retraksiyonu tedavisinde guanetidin ve β bloker damlalar kullanılabilir. Periorbital ödemi belirgin olan hastalar, yatarken başlarının yükseltilmesinden fayda görebilirler. Güneş gözlüğü kullanımı da hastalarda semptomatik rahatlama sağlar. Diplopi varlığında prizmatik gözlükler verilebilir.⁴⁹ Botulinum toksin enjeksiyonu, üst kapak retraksiyonunda ve kısıtlayıcı miyopati tedavisinde, geçici olarak iyileşme sağlayabilir.^{50,51}

Medikal Tedaviler

Steroid Tedavisi

Steroidler, halen aktif TO'da en uygun medikal tedavidir. Antienflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin yanında orbital fibroblastlardan GAG sentez ve sekresyonunu azaltıcı etkileri de vardır. Oral, intravenöz, retrobulber ve subkonjonktival olarak

Tablo 3. VISA sınıflaması (Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006;22:319-324)

Orbitopati Başlangıç zamanı Gelişim Gidiş Semptomlar Tedavi	Tiroid Başlangıç zamanı Gelişim Durum Semptomlar Tedavi RAI			Genel Sigara Aile hikayesi Medikal hikaye Allerji İlaçlar
Subjektif	Objektif	Sağ	Sol	
Görme normal/anormal	Santral görme	20/	20/	Refraksiyon
Renkli görme	Renkli görme hataları Aff pupil defekti	var/yok	var/yok	
Fundus	Optik sinir: ödem solukluk	var/yok var/yok	var/yok var/yok	
Enflamasyon Retrobulber ağrı İstirahatte (0-1) Bakışla (0-1) Kapak ödemi	Kemozis (0-2) Konjonktival kızarıklık (0-1) Kapak kızarıklığı (0-1) Kapak ödemi üst (0-2) alt (0-2)			Enflamatuvar indeks Kemozis (0-2): Konjonktival kızarıklık (0-1): Kapak kızarıklığı (0-1): Kapak ödemi (0-2): Retrobulber ağrı (0-2): Toplam (8):
Şaşılık Diplopi Yok (0) Bakışla (1) Aralıklı (2) Sabit (3) Kafa pozisyonu: var/yok	Düksiyonlar (dereceleri): Restriksiyon >45° 30-45° 15-30° <15°	0 1 2 3	0 1 2 3	Prizma ölçümleri:
Görünüm Kapak retraksiyonu var/yok Propitozis Sulanma Yabancı cisim hissi	Kapak retraksiyonu üst: alt: Levator fonksiyonu Lagoftalmus Ekzoftalmometri Korneal erozyonlar Korneal ülserler GİB karşıya bakışta yukarıya bakışta	mm mm mm mm mm var/yok var/yok mmHg mmHg	mm mm mm mm mm var/yok var/yok mmHg mmHg	
Hastalık evrelemesi V (optik nöropati) I (inflamasyon) 0-8 S (şaşılık) 0-3 (restriksiyon) 0-3 A (görünüm)		Evre var/yok /8 /3 /3 Hafif/orta/şiddetli		

uygulanabilirler. Retrobulber ve subkonjonktival steroidler de çok etkili olmamaları ve yan etkileri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır.⁴⁹

Oral steroidlerin etkili olabilmeleri için genellikle yüksek dozda (60-100 mg/gün veya daha yüksek doz prednizolon) ve uzun süreli (10-20 hafta) verilmeleri gerekir. Başlangıç dozu birkaç hafta içerisinde tedaviye cevaba göre basamaklı olarak azaltılabilir. Haftada 5-10 mg'lık düşüşün genellikle güvenli olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda ilacın azaltılması ve kesilmesi sırasında rekürrens görülebilir. Yumuşak

doku değişiklikleri, oküler motilite ve optik nöropati üzerine etkileri ispatlanmıştır ancak propitozis üzerine etkisi sınırlıdır. Yüksek doz steroid tedavisini takiben bazı hastalarda travma, cerrahi veya enfeksiyon durumunda steroid gereksiniminin duyulduğu adrenokortikal yetmezlik gelişebilir. Cushingoid görünüm, diyabet, hipertansiyon ve osteoporoz gibi yan etkilerin görülmesi durumunda tedavi birkaç aya sınırlanır. Uzun süreli tedavi gerektiğinde nonsteroid immünsüpresanların ya da orbital radyoterapinin yardımcı tedavi olarak verilmesi steroid dozunun azaltılmasını sağlayacaktır.⁵²

Tablo 4. Tiroid oftalmopati tedavi algoritması (Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment and management. J Ophthalmol. 2015;2015:249125.)

Tüm hastalar	Ötiroidi oluştur Sigarayı bırakır	
Şiddeti	Aktif	Aktif olmayan
Hafif	Suni gözyaşları Güneş gözlüğü Yatak başının yükseltilmesi Prizmatik gözlük	Suni gözyaşları Prizmatik gözlük Cerrahi müllerektomi Blefaroplasti
Orta - şiddetli	İntravenöz metilprednizolon Steroide dirençli hastalarda siklosporin A+ oral steroid immünsüpresif tedaviler anti-sitokin/lenfosit ajanlar Motilite bozukluğu belirginse orbital radyoterapi	Orbital dekompresyon Şaşılık cerrahisi Kapak cerrahisi
Görmeyi tehdit eden Optik nöropati Şiddetli korneal tutulum	İntravenöz metilprednizolon 1 gr, 3 gün cevapsızsa orbital dekompresyon +/- intravenöz steroid +/- radyoterapi İntravenöz steroid, lubrikasyon, tarsorafi orbital dekompresyon	Acil cerrahi dekompresyon Lateral tarsorafi, orbital dekompresyon, amniyon membran transplantasyonu,

İntravenöz steroidler, sıklıkla yüksek dozda (0,5-1 g metil prednizolon asetat) 3 gün kullanımlarını takiben oral prednizolonla devam edilmesi şeklinde uygulanır. İntravenöz pulse steroidler bir veya iki haftalık sikluslar şeklinde verildiğinde oral steroidlerden daha etkili bulunmuştur (Şekil 5A, 5B). Oral ve intravenöz steroidlerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, KAS'ı düşürmede intravenöz steroidlerin daha başarılı olduğu; cushingoid görünüm, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, gastrik irritasyon gibi steroidlere bağlı yan etkilerin de oral steroidlerle daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁵² Kahaly ve ark.⁵³ intravenöz ve oral steroid tedavisini karşılaştırdıkları kontrollü bir çalışmada 6 hafta boyunca haftada bir intravenöz 500 mg metil prednizolonu takiben 6 hafta haftada bir 250 mg metilprednizolon (toplam 4,5 g) uygulanan grupta haftada bir 10 mg azaltılarak 12 hafta boyunca verilen oral 100 mg/gün prednizolon (toplam 4 g) karşılaştırılmış. Tedaviye cevabın propitozis, kapak aralığı, oküler basınç, rektus kaslarının genişliği ve diplopi derecesinde azalmayla ve görme keskinliğinde artışla değerlendirildiği çalışmada intravenöz gruptaki hastaların %77'si, oral gruptaki hastaların %60'ının tedaviye cevap verdiği gösterilmiştir. Altı aylık takipte oral steroid alan grupta daha fazla cerrahi gereksinimi ve optik nöropati saptanmıştır.⁵³ Macchia ve ark.⁵⁴ 6 hafta boyunca haftada iki kez intravenöz 1 g metil prednizolon tedavisiyle 4-6 ay boyunca 2 haftada bir azaltılan 60-80 mg/gün oral prednizolon tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grupta da orbital enflamasyon semptom ve bulgularında belirgin azalma ve propitozis ve diplopide belirgin düzelleme olmuştur. Tedaviye bağlı yan etkiler oral steroid grubunda görülmüştür. Üç günlük pulse 1 g metil prednizolonu takiben 3 aylık oral prednizolon tedavisiyle yalnız başına oral prednizolon

tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise diplopi, propitozis ve yumuşak doku aktivite skorlarında farklılık saptanmamıştır.⁵⁵ Pulse intravenöz steroid tedavisinin bir avantajı da tedaviye cevabın 1-2 hafta içerisinde gözlenebilmesidir. İntravenöz steroidler en çok enflamatuvar yumuşak doku bulgularını ve oküler motilite bozukluklarını azaltmada etkilidir. Ancak pulse steroid tedavisi sırasında nadiren akut ve ciddi karaciğer yetmezliği saptanan olgular mevcuttur. Bu hastalarda kümülatif metil prednizolon dozu 10-24 g'dır. Bu akut karaciğer hasarı ile geçirilmiş viral hepatit arasında ilişki saptanmıştır. İntravenöz steroid tedavisinin ani kesilmesi altta yatan otoimmün karaciğer hastalığının yeniden alevlenmesine neden oluyor olabilir. Bu nedenle kümülatif metil prednizolon dozunun 6-8 mg ile sınırlanması ve tedavi öncesi karaciğer morfolojisinin, viral markırların ve otoantikörlerin değerlendirilerek riskli hastaların belirlenmesi faydalı olacaktır.^{52,56,57}

Orbital Radyoterapi

Orbital radyoterapinin oftalmopati tedavisindeki yeri, nonspesifik antienflamatuvar etkisi, GAG üretimini azaltması ve orbital dokuyu infiltre eden lenfositlerin yüksek radyosensitivite özelliğinden kaynaklanmaktadır.⁵⁸ Orbital radyasyon tedavisinin en önemli etkisi motiliteyi iyileştirici etkisidir. Oftalmopati tedavisinde, orbital radyoterapinin (10 bölünmüş fraksiyonda toplam 20 Gy dozda) aktivite skoru, propitozis ve kapak retraksiyonu bakımından plaseboya göre bir avantajının olmadığı, diplopi tedavisinde ise plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Genellikle 1500-2000 cGy 10 güne bölünmüş dozda uygulanır. Yüksek ve düşük doz radyasyonun (sırasıyla 16 Gy'a karşı 2,4 Gy ve 20 Gy'a karşı 10 Gy) etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik yönünden belirgin bir farklılık olmadığı ve TO için yapılacak radyoterapi dozunun 2,4 Gy'ı geçmemesi

gerektiği bildirilmiştir.⁶⁰ Radyasyonun etkisini göstermesi birkaç haftayı bulabilir, etkisi geçicidir ve enflamasyonda artışa neden olabilir. Bu nedenle tedavinin ilk haftalarında steroid tedavisine devam edilmelidir. Etkisi başlangıçta yavaştır ve tedaviden 6 ay sonra en fazladır. En önemli yan etkisi erken başlangıçlı katarakttır. Ayrıca radyasyon retinopatisi ve radyasyona bağlı optik nöropatiye neden olabilir. Doz uygun olarak bölündüğünde ve gözler kapatıldığında bu komplikasyonlar sık görülmez. Marquez ve ark.,⁶¹ çalışmalarında radyasyon tedavisi sonrası ortalama 11 yıllık takipte hastaların %12'sinde katarakt geliştiği tespit etmiştir. Diyabetin retinopatiji kötüleştirme riskinden dolayı radyasyon için relatif kontrendikasyon sayılabileceğini belirtmiştir.⁶²

Orbital radyoterapi ve sistemik steroid kombinasyonunun tedavi başarısının tek başına steroid tedavisine göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁶³ Orbital radyoterapi ile oral steroid tedavisinin benzer etkinlikte olduğu fakat steroidlerle daha fazla yan etki görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁴

İmmünsüpresif Tedaviler

TO'nun otoimmün mekanizması nedeniyle hastalığın tedavisinde siklosporin, azatioprin ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlarla, siamekson gibi immünmodülatör ajanlar denenmiştir. Oftalmopati tedavisinde en sık kullanılan immünsüpresif ilaç siklosporindir. Siklosporin, sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu, monosit ve makrofajların antijen sunumunu inhibe ederek; supresör T lenfositlerin aktivasyonunu indükleyip sitokin üretimini inhibe ederek etki eder. Oral steroid tedavisine ilave olarak siklosporin kullanımı, yalnız başına oral steroid kullanımına göre aktivite skorunu daha fazla düşürmekte, özellikle propitozis ve diplopie belirgin düzelme sağlamak ve steroid tedavisi kesildikten sonra relaps oranını azaltmaktadır.⁶⁵ Azatioprin tedavisinin oftalmopatideki etkinliği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Azatioprin kullanan hastaların tiroidle ilişkili antikor seviyeleri düşmesine rağmen, klinik parametrelerde kontrol grubuna göre bir farklılık saptanmamıştır.⁶⁶ Literatürde steroid tedavisine ve/ya radyoterapiye dirençli hastalarda intravenöz siklofosfamid tedavisinin klinik ve immünolojik iyileşme sağladığını gösteren olgu sunumları mevcuttur.^{67,68,69}

Oktreotid, pentoksifilin, nikotinamid, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (İVİg) gibi tedaviler, oftalmopatide denenmişlerdir fakat ana tedavi yöntemleri arasında sayılamazlar.

Somatostatin Analogları

Oktreotid, sentetik somatostatin analogudur ve octreoscan-111 pozitifliği TO'nun aktivitesini yansıtabilir ve tedaviye cevabın öngörülmesinde yardımcı olabilir.⁷⁰ Fransa'da yapılan bir çalışmada, uzun salınımlı oktreotid ile tedavi edilen hastaların klinik aktivite skorlarında düşme olduğu görülmüştür. Propitozisi belirgin olarak azaltmasına rağmen uzun salınımlı oktreotidin hafif TO'da aktiviteyi yatıştırmak için uygun bir tedavi olmadığı bildirilmiştir.⁷¹ Oktreotide bağlı yumuşak doku bulgularında düzelme sağlanan olguların varlığına rağmen, etkinliğinin yeterli olmadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.^{70,72,73} Oktreotidin kısa yarıömürlü

olması dezavantajı nedeniyle uzun etkili somatostatin analogu lanreotid geliştirilmiştir. Oftalmopati tedavisinde 2 haftada bir kez 3 ay boyunca uygulamanın özellikle yumuşak doku değişiklikleri üzerinde faydalı olduğu gösterilmiştir.⁷⁴

Pentoksifilin ve Nikotinamid

Pentoksifilin ve nikotinamidin, oftalmopati tedavisinde fayda sağladığı sınırlı sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Her iki ajanın da retroorbital fibroblastlardan sitokinle indüklenen GAG sentezini inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Pentoksifilinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, enflamatuvar semptomların ve propitozisin düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.^{75,76}

İntravenöz İmmünglobulin

Oftalmopati tedavisinde plazmaferez ve İVİg tedavisinin rolü halen iyi tanımlanmamıştır. Aktif TO'lu hastalarda İVİg tedavisinin, oral steroid tedavisi ve radyoterapiyle benzer etkinlikte olduğunu gösteren çalışmaların⁷⁷ yanında Seppel ve ark.⁷⁸ İVİg tedavisinin oftalmopatide etkisiz olduğunu bildirmiştir.

Plazmaferez

Plazmaferez, TO patogeneğinde rol oynayan immünglobulinlerin ve immünkomplekslerin uzaklaştırılmasını hedefler. İmmünsüpresif tedaviyle kombine olarak, 5-8 günlük bir periyotta 4 seans şeklinde uygulandığında oftalmopati kliniğinde belirgin düzelme görülmüştür ancak bir yıl sonra hastaların bir kısmında rekürrens görülmüş ve uygulama tekrarlanmıştır.⁷⁹ Plazmaferez şiddetli TO'da diğer tüm tedaviler başarısız olduğunda, ümitsiz olarak denenebilir.

Antisitokin ve Antilenfosit Antikorlar

Antisitokin ve antilenfosit monoklonal antikorlar, geleneksel immünsüpresif tedavilere cevap vermeyen olgularda denenebilecek yeni terapötik yaklaşımlardır.⁶⁸ Anti-tümör nekrozis alfa (Anti-TNF- α) monoklonal antikorlar (etanercept, infliximab), anti CD-25 antikor (daklizumab) ve anti B lenfosit antikorun (rituksimab) oftalmopatide enflamatuvar semptomlar üzerine etkili olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{69,80,81} TO'da TNF'nin hedeflenmesi preadipositlerden kemoatraktan protein 1 ve makrofaj çeken protein üretimini etkiliyor olabilir.²⁹ Aktive B lenfositleri inhibe edici etkisi olan bir monoklonal antikor olan rituksimab, umut vaat edici görülmektedir.⁸² Bir çalışmada rituksimabın stimülatör antitirotropin reseptör antikor subgrubunda belirgin düşüşe yol açtığı gösterilmiştir.⁸³

Topikal %5 guanetidin damla, üst kapak retraksiyonunda kullanılmış fakat günümüzde terk edilmiş bir tedavidir.⁸⁴

Cerrahi Tedaviler

TO'lu hastaların yaklaşık %5'i cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Gerekli görüldüğünde cerrahi, orbital dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, kapak uzatıcı cerrahi ve blefaroplasti sırasını izleyerek yapılmalıdır.

Orbital dekompresyon cerrahisi, kemik orbitanın genişletilmesi ve orbital yağ dokusunun çıkarılmasını veya ikisinin kombinasyonunu içerir. Steroid tedavisine ve orbital radyoterapiye cevap vermeyen kompresif optik nöropati

ya da şiddetli korneal tutuluma neden olacak belirgin propitozis varlığında endikedir.¹ Aktif hastalık döneminde uygulanmamalıdır. Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada optik nöropati varlığında ilk basamak tedavi olarak cerrahi ve medikal dekompresyon karşılaştırılmış ve acil dekompresyon cerrahisi uygulanmasının steroid tedavisinden daha iyi sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Optik nöropati varlığında ilk seçenek tedavi intravenöz ve takiben oral steroid tedavisi olmalıdır.⁸⁵ Dekompresyon cerrahisinde hedef kemik orbitanın hacmini artırarak direkt olarak apikal basıncı mümkün olduğunca rahatlatmaktır. Mediyal duvarla birlikte inferior duvarın çıkarılması, inferomediyal ve lateral duvarın çıkarılması, dengeli mediyal ve lateral duvarın çıkarılması ve derin lateral duvar dekompresyonu sık kullanılan tekniklerdir. Mediyal orbital duvar yoluyla dekompresyon sağlanırken retraktörlerin uyguladığı güç zaten yüksek olan retrobulber basıncı artırarak optik sinir lifleri için kritik seviyenin üstüne çıkarabilir. Önlem olarak lateral duvarın çıkarılması orbitanın derinliklerine daha kolay ulaşılmasını sağlar ve orbital basınç artışı riskini azaltır. Mediyal duvarın çıkarılmasında transkarunküler ya da inferior forniks yoluyla insizyon yapılması skar oluşumunu önler. Endoskopik transnazal yaklaşım ise intraorbital basıncı artırmadan apekse ulaşmayı sağlayan bir alternatiftir.⁸⁶ De Santo'nun⁸⁷ 1957'de tanımladığı transantral yaklaşımla antral etmoidal dekompresyonun en önemli dezavantajı %52 oranında motilite bozukluğu oluşturmaktadır. Orta dereceli ekzoftalmusu olan olgularda kapak yoluyla antral etmoidal dekompresyon iyatrojenik diplopi riskinin (%4,6) düşük olması nedeniyle geçerli bir alternatiftir. Daha şiddetli ekzoftalmusta inferomediyal dekompresyon lateral dekompresyonla kombine olarak kullanılabilir.⁸⁶ 1989'da Leone ve ark.⁸⁸ dekompresyon sonrası strabismus azaltmak için dengeli mediyal ve lateral duvar çıkarılmasını önermiştir. Bu teknikte teorik olarak iyatrojenik diplopi riski azalmış gibi görünse de diplopi riski lateral duvarın yalnız başına ya da inferomediyal duvarla birlikte çıkarılması veya 3 duvar çıkarılması tekniğine göre daha yüksek bulunmuştur.⁸⁹ Günümüzde kemik dekompresyon cerrahisinde mediyal duvar, orbita tabanı ve lateral duvar kullanılmaya devam etmektedir (Şekil 6A, 6B). Orbita tavanı çıkarılması ise orbita genişlemesine katkısı minimal olduğu için ve potansiyel komplikasyon ve yan etki riski taşıdığı için terkedilmiştir. Minimal invaziv yaklaşımlar ve konjonktiva ve üst kapak kıvrımı gibi gizli insizyonlar tercih edilmektedir. Ekzoftalmusun şiddetine göre inferomediyal dekompresyona lateral duvar dekompresyonu ve/ya özellikle inferior lateral kadrandan yağ dokusu çıkarılması eklenebilir. Postoperatif diplopiyi azaltmak için ilk olarak yağ dokusu eksizyonu ile birlikte ya da yalnız lateral duvar çıkarılması, ikinci olarak gerekiyorsa mediyal ve inferior duvarın çıkarılması önerilmektedir.⁸⁶ Yakın zamanda rehabilitatif koronal yaklaşımla 3 duvar dekompresyonunun bir parçası olarak derin lateral duvar çıkarılması tanımlanmıştır. Bu teknikte geleneksel 3 duvar dekompresyonuna göre konsektif diplopi riskinde artış olmadan ekzoftalmusta %32 azalma bildirilmiştir. Ancak derin lateral duvarın hacminde bireysel değişkenliğin yüksek oranda olduğu ve her zaman gerekli orbital hacmin sağlanmasında yeterli olmadığı belirtilmiştir.⁹⁰

Orbital içeriğin dekompresyonunda, farklı bir yaklaşım da üst mediyal veya alt lateral orbitotomi yoluyla orbital yağ dokusu çıkarılmasıdır. Propitoziste gerileme ortalama 1,8 mm (0-6 mm)'dir.⁹¹ Son yıllarda kemik dekompresyonun yağ dokusu çıkarılmasıyla kombinasyonu popülerite kazanmıştır ve güvenilirlik ve etkinlik bakımından tek başına yağ veya kemik dekompresyonuna üstündür.⁸⁶

Orbital yağ dekompresyonunda okülomotor sinir siliyer dalı, lakrimal sinir, orbital damar yapısı, ekstraoküler kaslar, optik sinir ve göz küresi hasarı riski kemik dekompresyonundan daha fazladır. Kemik dekompresyonunda konsektif strabismus, infraorbital hipoestezi, sinüzit, alt kapak entropiyonu, beyin omurilik sıvı sızıntısı, santral sinir sistemi enfeksiyonları, göz küresi, optik sinir ya da damar yapısının hasarı, serebral vazospazm, iskemi ve infarkt nadir görülen komplikasyonlardır.⁸⁶ Son yıllarda tanımlanmış nadir görülen (%1,3) başka bir komplikasyon da rehabilitatif kemik dekompresyonu sonrası TO reaktivasyonudur. Perioperatif steroid tedavisi almayan hastalarda cerrahi sonrası normal iyileşme dönemini takiben birkaç hafta sonra ortaya çıkan aktif TO semptom ve bulgularıyla karakterize bu tabloya "gecikmiş dekompresyonla ilişkili reaktivasyon" adı verilmiştir. Sistemik immünsüpresyon veya radyoterapiyle tedavi edilir.⁹²

Ekstraoküler kas cerrahisi, diplopiyi azaltmak amacıyla yapılır. Hastalık 6 aydır stabil olmalıdır. En sık düzeltici cerrahi gereksinimi olan kas, inferior rektustur, onu mediyal rektus takip eder. Ayarlanabilir sütürler tercih edilmelidir. Bu şekilde nadir olmayan birden fazla cerrahi gereksinimi, azaltılmış olur. Oküler iskemik sendromu önlemek için her bir gözde iki kastan fazlası opere edilmemelidir ve rezeksiyon yerine gerileme cerrahisi tercih edilmelidir. Ekstraoküler kasların gergin olması, kolay kanayabilmesi, postoperatif skar olabilmesi ve kapak ödemi nedeniyle ameliyat alanının kısıtlanması cerrahi başarısızlık nedenleridir.⁹³ Şaşılık cerrahisi, primer pozisyonda ve okuma pozisyonunda binoküler tek görmenin sağlanması için şiddetli oftalmopati hastaların çoğunda gerekmektedir.

Göz kapağı cerrahisi, ekspojuz keratitli ya da korneal ülserli hastalarda acil bir girişim olarak tarsorafi şeklinde veya sıklıkla rehabilitasyon amaçlı ve kapak şekil bozukluklarında uygulanır. Hastaların 6-12 ay boyunca ötiroid olmaları ve oftalmopatinin stabil ve inaktif olması istenir. Üst kapak retraksiyonu tedavisinde sıklıkla müller kası eksizyonu ya da geriletilmesi yeterli olur. Levator aponevrozunun geriletilmesi ve levator miyotomisi uygulanabilir.⁹⁴ Alt kapak retraksiyonu, aselüler dermis, tars ya da konjonktival ara madde yerleştirilerek kapak retraktörlerinin geriletilmesiyle düzeltilmeye çalışılır.⁹⁵

TO'lu hastalarda tedavi planı hastaya göre belirlenmelidir. Kısıtlayıcı miyopati, optik nöropati gibi ciddi komplikasyonların gelişme riski olan hastaların zamanında tanınması çok önemlidir. Yüksek riskli hastalar (ileri yaş, erkek cinsiyet, diyabet, sigara kullanımı gibi), ailesinde oftalmopati hikayesi olan ve orta seviyeli enflamatuvar bulguları olan hastalar yakın takip edilmelidir. Renkli görme ya da santral görme kaybı olan, progresif diplopi olan ve şiddetli enflamatuvar bulguları olan hastaya acil müdahale edilmelidir.⁴³

Mevcut çalışmalar ışığında TO tedavisinde şöyle bir algoritma izlenebilir: TO'lu tüm hastalarda ötiroidi sağlanmaya çalışılmalı, sigara kullanıyorsa bıraktırılmalıdır. Hafif hastalıkta topikal lubrikanlar, güneş gözlüğü kullanımı, yatak başının yükseltilmesi, diplopi varlığında prizmatik gözlük kullanımı ya da müler kasına botulinum toksin enjeksiyonu gibi uygulamalarla semptomlarda rahatlatma sağlanabilir. Orta ve şiddetli aktif hastalıkta çoğu hastada intravenöz steroid tedavisiyle enflamatuvar yumuşak doku değişikliklerinde ve kas motilite bozukluklarında düzelme gösterilmiştir. Steroid tedavisine dirençli hastalarda immünsüpresif tedaviler (oral steroidle kombine siklosporin ya da siklofosamid) ya da oküler motilite bozukluğu belirgin olan hastalarda orbital radyoterapi tercih edilebilir. Geleneksel immünsüpresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda antilenfosit antikor (rituksimab) denenebilir. Orta ve şiddetli inaktif hastalıkta gerektiğinde sırasıyla orbital dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, levator ya da kapak retraktörlerinin geriletilmesi ve blefaroplasti uygulanmalıdır. Görmeyi tehdit eden şiddetli eksojor keratopatinin olduğu belirgin propitozis ya da kompresif optik nöropatinin olduğu aktif hastalık varlığında intravenöz pulse steroid takiben oral steroid tedavisi ve orbital radyoterapiye cevap vermeyen hastalar acil orbital dekompresyon cerrahisine adaydır. Ciddi korneal tutulumu olan hastalarda lateral tarsorafi, amniyotik membran transplantasyonu ve keratoplasti gibi yaklaşımlardan da fayda sağlanabilir.⁴³

Sonuç

TO yaşam kalitesini etkileyen önemli bir otoimmün hastalıktır. Hastaların çoğunluğunda oftalmopati hafif ve nonprogresif olsa da riskli hastaların yakın takibi, hastalığın şiddetine ve aktivitesine göre uygun tedavinin doğru zamanda uygulanması önem taşımaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Kaan Gündüz, Konsept: Esra Şahlı, Dizayn: Kaan Gündüz, Veri Toplama veya İşleme: Esra Şahlı, Analiz veya Yorumlama: Esra Şahlı, Kaan Gündüz, Literatür Arama: Esra Şahlı, Kaan Gündüz, Yazan: Esra Şahlı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*. 2003;168: 575-585.
- Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:851-861.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-199.
- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120:473-478.
- Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol*. 2002;146:457.
- McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? *Lancet*. 1998;352:595-596.
- Salvi M, Miller A, Wall JR. Human orbital tissue and thyroid membranes express a 64 kDa protein which is recognized by autoantibodies in the serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *FEBS Lett*. 1988;232:135-139.
- Gopinath B, Wescombe L, Nguyen B, Wall JR. Can autoimmunity against calsequestrin explain the eye and eyelid muscle inflammation of thyroid eye disease. *Orbit*. 2009;28:256-261.
- Wall JR, Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease--does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol Pol*. 2010;61:222-227.
- Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:532-541.
- Korducki JM, Loftus SJ, Bahn RS. Stimulation of glycosaminoglycan production in cultured human retroocular fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2037-2042.
- Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3428-3431.
- Kumar S, Schiefer R, Coenen MJ, Bahn RS. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid*. 2010;20:59-65.
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser 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.
- Ardley M, Mc Corquodale T, Lahooti H, Champion B, Wall JR. Eye findings and immunological markers in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity. *Thyroid Res*. 2012;5:4.
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs 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.
- Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1735-1748.
- Syed AA, Simmonds MJ, Brand OJ, Franklyn JA, Gough SCL, Heward JM. Preliminary evidence for interaction of PTPN12 polymorphism with TSHR genotype and association with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:663-667.
- Chong KK, Chiang SW, Wong GW, Tam PO, Ng TK, Hu YJ, Yam GH, Lam DS, Pang CP. Association of CTLA-4, IL-13 Gene polymorphism with Graves' disease and ophthalmopathy in Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2409-2415.
- Huber AK, Jacobson EM, Jazdzewski K, Concepcion ES, Tomer Y. Interleukin (IL)-23 receptor is a major susceptibility gene for Graves' ophthalmopathy: the IL-23/T-helper 17 axis extends to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1077-1081.
- Brand OJ, Gough SC. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:135-143.
- Zhang J, Xiao XW, Zhu FY, Muhali FS, Xiao L, Jiang WJ, Shi XH, Zhou LH, Zhang JA. Polymorphisms of interleukin-21 and interleukin-21-receptor genes confer risk for autoimmune thyroid diseases. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:26.
- Kurylowicz A, Hiromatsu Y, Jurecka-Lubieniecka B, Kula D, Kowalska M, Ichimura M, Koga H, Kaku H, Bar-Andziak E, Nauman J, Jarzab B, Ploski R, Bednarczuk T. Association of NFKB1 -94ins/del ATTG promoter polymorphism with susceptibility to and phenotype of Graves' disease. *Genes Immun*. 2007;8:532-538.

24. Akaishi PM, Cruz AA, Silva FL, Rodrigues Mde L, Maciel LM, Donaldi EA. The role of major histocompatibility complex alleles in the susceptibility of Brazilian patients to develop the myogenic type of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:443-447.
25. Whitson RH, Tsark W, Huang TH, Itakura K. Neonatal mortality and leanness in mice lacking the ARID transcription factor Mrf-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:997-1004.
26. Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, Johansson A, Harris TB, Fu M, Haritunians T, Feitosa MF, Aspelund T, Eiriksdottir G, Garcia M, Launer LJ, Smith AV, Mitchell BD, McArdle PF, Shuldiner AR, Bielinski SJ, Boerwinkle E, Brancati F, Demerath EW, Pankow JS, Arnold AM, Chen YD, Glazer NL, McKnight B, Psaty BM, Rotter JJ, Amin N, Campbell H, Gyllenstein U, Pattaro C, Pramstaller PP, Rudan I, Struchalin M, Vitart V, Gao X, Kraja A, Province MA, Zhang Q, Atwood LD, Dupuis J, Hirschhorn JN, Jaquish CE, O'Donnell CJ, Vasan RS, White CC, Aulchenko YS, Estrada K, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Witteman JC, Oostra BA, Kaplan RC, Gudnason V, O'Connell JR, Borecki IB, van Duijn CM, Cupples LA, Fox CS, North KE. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000539.
27. Stefan M, Jacobson EM, Huber AK, Greenberg DA, Li CW, Skrabanek L, Conception E, Fadlalla M, Ho K, Tomer Y. Novel variant of thyroglobulin promoter triggers thyroid autoimmunity through an epigenetic interferon alpha-modulated mechanism. *J Biol Chem*. 2011;286:31168-31179.
28. Lahooti H, Cultrone D, Edirimanne S, Walsh JP, Delbridge L, Cregan P, Champion P, Wall JR. Novel single-nucleotide polymorphisms in the caldesmon-1 gene are associated with Graves' ophthalmopathy and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1731-1740.
29. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738.
30. 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.
31. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, 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.
32. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:284-290.
33. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M. Intraocular pressure and superior orbital vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1555-1559.
34. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo AI, Kahaly G, Krassas G, Marcocci C, Marinò M, Mourits MP, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Perros P, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:455-458.
35. Ahn ES, Subramanian PS. Treatment modalities of thyroid related orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:999-1002.
36. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29:982-984.
37. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:203-204.
38. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:639-644.
39. Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, Schleusener H, Romaldini J, Niepominisze H, Nagataki S, Izumi M, Inoue Y, Stockigt J, Wall J, Greenspan F, Solomon D, Garrity J, Gorman CA. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid*. 1992;2:235-236.
40. 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.
41. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, Cirillo S. Disease activity in Graves' Ophthalmopathy: Diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score. *Neuroradiol J*. 2013;26:555-564.
42. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2006;22:319-324.
43. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velazquez-Villoria A, Galofre JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment and management. *J Ophthalmol*. 2015;2015:249125.
44. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2007;21:1135-1145.
45. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno, Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78.
46. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5321-5323.
47. Walsh JP, Dayan CM, Potts MJ. Radioiodine and thyroid eye disease. *BMJ*. 1999;319:68-69.
48. El-Kaissi S, Bowden J, Henry MJ, Yeo M, Champion BL, Brothie P, Nicholson GC, Wall JR. Association between radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism and thyroid-associated ophthalmopathy. *Int Ophthalmol*. 2010;30:397-405.
49. Dickinson J, Perros P. Thyroid-associated orbitopathy: who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38:373-388.
50. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology*. 2002;109:1183-1187.
51. Kikkawa DO, Cruz RC Jr, Christian WK, Rikkers S, Weinreb RN, Levi L, Granet DB. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:427-431.
52. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach*. Basel; Karger; 2007:120-152.
53. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5234-5240.
54. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:152-158.
55. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyneemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:316-321.
56. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract*. 2007;61:45-51.
57. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3562-3567.
58. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Rocchi R, Cartei F, Pinchera A. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1998;8:439-441.
59. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:15-20.
60. Gerling J, Kommerell G, Henne K, Laubenberger J, Schulte-Mönting J, Fells P. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:182-189.

61. Marquez SD, Lum BL, McDougal IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, Donaldson SS. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:766-774.
62. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2004;111:1557-1562.
63. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J*. 2005;11:322-330.
64. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342:949-954.
65. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1989;321:1353-1359.
66. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;122:8-12.
67. Tanikawa T, Okada Y, Tanaka Y. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy is effective for refractory Graves' ophthalmopathy. *J UOEH*. 2006;28:185-191.
68. Bigos ST, Nisula BC, Daniels GH, Eastman RC, Johnston HH, Kohler PO. Cyclophosphamide in the management of advanced Graves' ophthalmopathy. A preliminary report. *Ann Intern Med*. 1979;90:921-923.
69. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am*. 2012;96:311-328.
70. Krassas GE. Somatostatin analogues in the treatment of thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998;8:443-445.
71. Wémeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S. Octreotide (long acting release formulation) treatment in patients with Graves orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:841-848.
72. Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1996;6:381-384.
73. Ozata M, Bolu E, Sengul A, Tasar M, Beyhan Z, Corakci A, Gundogan MA. Effects of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy and circulating sICAM-1 levels. *Thyroid*. 1996;6:283-288.
74. Pilarska K, Kulig G. Lanreotide in the treatment of thyroid orbitopathy. *Przegl Lek*. 2004;61:845-847.
75. Chang CC, Chang TC, Kao SC, Kuo YF, Chien LF. Pentoxifylline inhibits the proliferation and glycosaminoglycan synthesis of cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129:322-327.
76. Hiromatsu Y, Yang D, Miyake I, Koga M, Kameo J, Sato M, Inoue Y, Nonaka K. Nicotinamide decreases cytokine-induced activation of orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:121-124.
77. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, Fallahi P. Intravenous immunoglobulin vs. corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1997;7:579-585.
78. Seppel T, Schlaghecke R, Becker A, Engelbrecht V, Feldkamp J, Kornely E. High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(Suppl 15):109-114.
79. Berlin G, Hjelm H, Lieden G, Tegler L. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy. *J Clin Apher*. 1990;5:192-196.
80. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, Lawnicka H, Stepień H. Anti-cytokine and anti-lymphocyte monoclonal antibodies in the treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;22:571-574.
81. Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, Nielsen CH. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:1-8.
82. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associate ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:33-40.
83. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L, Nielsen CH. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*. 2009;130:252-258.
84. Cant JS, Lewis DR, Harrison MT. Treatment of dysthyroid ophthalmopathy with local guanethidine. *Br J Ophthalmol*. 1969;53:233-238.
85. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:323-328.
86. Baldeschi L. Orbital decompression. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach*. Basel; Karger; 2007:163-175.
87. De Santo LW. Transantral orbital decompression. In: Gorman CA, Waller RR, Dyer JA eds. *The Eye and Orbit in Thyroid disease*. New York; Raven Press; 1984:231-251.
88. Leone CR, Piest KL, Newman RJ. Medial and lateral wall decompression for thyroid ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:160-166.
89. Goldberg RA, Perry JD, Hortoleza V, Tong JT. Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2000;16:271-277.
90. Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:642-647.
91. Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology*. 1993;100:674-682.
92. Baldeschi L, Lupetti A, Vu P, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression. *Ophthalmology*. 2007;114:1395-1402.
93. Mourits MP, Koornneef L, van Mourik-Noordenbos AM, van der Meulen-Schor HM, Prummel MF, Wiersinga WM, Berghout A. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *Br J Ophthalmol*. 1990;74:481-483.
94. Putterman AM. Thyroid ophthalmopathy: surgical management. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 6th. Mosby; St. Louis; 1997:85-90.
95. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14:747-793.