TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORTA CİDDİ GRAVES ORBİTOPATİSİNİN SEYRİNDE ERKEN TOTAL TİROİDEKTOMİNİN MEDİKAL TEDAVİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özgür DEMİR

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

ANKARA
2010

ÖNSÖZ

Yan dal ihtisas eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgileri nedeni ile başta Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nilgün Başkal olmak üzere Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine, kaybettiğimiz değerli hocam Prof. Dr. Nuri Kamel'e, bu çalışmanın yapılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan'a, katkılarından dolayı Ankara Tiroid Çalışma Grubu içerisinde yer alan Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında görev yapan değerli hocalarım ve meslektaşlarıma ve her aşamada yardımlarını aldığım Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları hemşire ve personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Klinik ve Laboratuar Özellikler	2
2.2. Anatomik ve Histolojik Bulgular	3
2.3. Hücresel Kökenler	4
2.4. Moleküler Mekanizmalar	5
2.5. Doğal Seyir	9
2.6. Aktivite ve Şiddet	10
2.7. Tedavi	11
3. HASTALAR VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	18
3.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikorları	19
3.3. Tiroid Ultrasonografisi	20
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	27
ÖZET	28
SUMMARY	30
KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti TPO	Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
Anti Tg	Anti Tiroglobulin Antikor
BT	Bilgisaylı Tomografi
EUGOGO	Avrupa Graves Orbitopati Grubu
GO	Graves' orbitopati
IGF-1R	Insulin-like growth factor type 1 receptor
IL	İnterlökin
iv	İntravenöz
KAS	Klinik aktivite skoru
MHC	Major Histocompatibility Complex
MR	Magnetik resonans
PPAR	Peroxisome-proliferator-activated receptor
RANTES	Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
RT	Radyoterapi
sT4	Serbest Tetraiyodotironin
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
Tg	Tiroglobulin
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRAb	TSH reseptör antikoru
TT	Totale yakın tiroidektomi
TTA	Total tiroid ablasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.4.1. Graves orbitopatisinde (GO) karakteristik doku değişikliklerine yol açan orbital fibroblastlar ve otoimmün proses arasındaki ilişki modeli

Şekil 2.4.2. Graves orbitopatisinde (GO) karakteristik doku değişikliklerine yol açan orbital fibroblastlar ve otoimmün proses ilişki modeli

Şekil 2.5.1. Graves orbitopatisinin (GO) doğal seyrini gösteren "Rundle" eğrisi

Şekil 2.7.1. Graves obitopatisinin (GO) tedavisi.

Şekil 3.1.1. Çalışma akış şeması

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.6.1. Klinik aktivite skoru

Tablo 4.1. Cerrahi ve Medikal tedavi gruplarının başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2. Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının anti-TPO, anti-Tg, TRAb düzeylerindeki; egzoftalmus, kapak açıklığı, klinik aktivite skoru (KAS) ve diplopi ölçümlerindeki 12 ay içerisindeki değişimleri

Tablo 4.3. Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-Tg, TRAb) düzeylerindeki ve egzoftalmus ölçümündeki, kapak açıklığındaki, klinik aktivite skorundaki (KAS) değişimler açısından karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Graves oftalmopatisi (GO) veya tiroid ilişkili oftalmopati, Graves hastalarında morbiditenin ortak nedenidir. Graves hastalığı olanların yaklaşık %20-25'inde tanı anında klinik olarak belirgin GO mevcuttur. Orbital bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik resonans (MR) görüntüleme ile daha fazla hastada oftalmopati bulgusu saptanabilir (1).

GO, göz kapağı çekilmesi, propitozis, kemozis, periorbital ödem ve okuler motilitede değişiklikler ile sonuçlanabilir. Ciddi GO, kerotopati, diplopi ve görme kaybına yol açabilen optik nöropatiye yol açar (1). GO hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, fiziksel ve sosyal fonksiyon, mental sağlık, sağlık algısı ve bedensel ağrı kategorilerinde bu grup hastalarda düşük skorlar kaydedilmiştir (2).

Orta ciddi GO'nun tedavisi zordur, endokrinologlar ve oftalmologlardan oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu hastaları tedavi eden doktorlarla yapılan bir araştırma hastaların yaygın bir biçimde suboptimal olarak tedavi edildiklerini ortaya koymuştur (3). 2008'de yayınlanan Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) Uzlaşı Raporu, GO'lu hastalarda sonucu iyileştirmeyi hedefleyerek bu hastaların tedavisinde kanıta dayalı yaklaşıma olan ihtiyaca vurgu yapmıştır (4,5).

Tiroid otoimmünitesi ile ilişkisi, orbital dokuların lenfositik infiltrasyonu ve glukokortikoid bazlı immünbaskılayıcı tedavilere iyi yanıt vermesi, GO'nun otoimmün bir hastalık olduğunu gösterir ancak hedef antijenler iyi bilinmemektedir ve bu duruma yol açan moleküler mekanizmalar kısmen açıklanabilmektedir. Genel inanış, tiroid hücreleri ve orbital dokular tarafından eksprese edilen moleküllerin ya da tiroidden otoreaktif T-lenfositler ile birlikte salınıp orbitaya ulaşan antijenlerin patolojiden sorumlu olduğu şeklindedir (6). Bu hipoteze göre tiroid antijenlerinin ortadan kaldırılması GO'da faydalı olabilir.

Graves hipertiroidizminin tedavisinde kullanılan medikal antitiroid tedavilerinin ve cerrahi ablasyon tedavilerinin GO seyrindeki rolünü değerlendiren ve karşılaştıran prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Hastaların subtotal tiroidektomi veya metimazol ile tedavi edildiği randomize bir çalışmada GO gelişimi veya kötüleşmesi

cerrahi grubunda %11 (3/27) ve medikal tedavi grubunda %15 (4/37), benzer olarak tespit edilmiştir (7). 30 hastanın totale yakın tiroidektomi, 60 hastanın ise metimazol ile bir yıl süreyle takip edildiği olgu kontrol çalışmasında da, cerrahi grubunda GO'su olan hastaların birinde kötüleşme gözlenirken medikal tedavi grubunda iki hastada yeni GO gelişimi tespit edilmiştir (8). Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının ikisinde de serum antitiroid antikor düzeylerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır (9). Bu çalışmalara dahil edilen hastalar ya önceden GO'su olmayan ya da hafif aktif GO'lu hastalardır.

Çalışmamızda, erken total tiroidektomi ile medikal (antitiroid) tedavi gruplarında orta-ciddi şiddette aktif Graves' orbitopatisinin seyri değerlendirilmiştir. Prospektif, randomize planıyla bu konudaki ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

Graves orbitopatisi (GO), retroorbital dokuların otoimmün hastalığı olup, Graves hastalığının en sık ve en önemli tiroid dışı belirtisidir ancak hipertiroidizm olmaksızın ötiroid Graves hastalarında veya Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidizm olgularında da görülebilir (10). Yıllık insidans kadınlar için 16/100.000, erkekler için 3/100.000 olarak verilmektedir (11).

2.1 Klinik ve Laboratuar Özellikler:

Bilateral oküler belirtiler ve hipertiroidizm sıklıkla eş zamanlı veya birbirini takip eden 18 ay içerisinde ortaya çıkar ancak nadiren GO, hipertiroidizmden önce veya hipertiroidizmden yıllar sonra da görülebilmektedir (12). Graves hastalarının yaklaşık %50'sinde, kuruluk ve gözlerde batma hissi, fotofobi, aşırı yaşarma, çift görme ve göz arkasında basınç hissi gibi GO'ya ait belirtiler tanımlamaktadır. En sık klinik özellikler ise, üst kapak çekilmesi, periorbital dokuların ve konjunktivanın ödemi, eritemi, propitozisdir. GO'lu hastaların yaklaşık %3-5'i, yoğun ağrı, inflamasyon ve görmeyi tehdit eden korneal ülserasyon veya optik nöropati ile ciddi hastalığa sahiptir (13). Subklinik göz tutulumu ise sıktır: Graves hastalığı olan yetişkinlerin yaklaşık %70'inde

MR veya BT ekstraoküler kaslarda genişleme gösterir (14). Klinik olarak tek taraflı GO nadir görülmesine rağmen orbital görüntüleme genellikle asimetrik bilateral hastalık varlığını doğrular (15).

Graves hastalığı, tiroid folliküler endotel hücreleri üzerindeki tirotropin reseptörlerine otoantikorların bağlanması ve tiroid hormon üretiminin uyarılması sonucu gelişir (16). Anti-tirotropin reseptör antikorlarının tüm GO'lu hastalarda varlığı, tirotropin reseptörlerine karşı gelişen immünreaktivitenin hem GO'da hem de hipertiroidizmde altta yatan neden olduğunu düşündürür (17). Ötiroid veya hipotiroid olan GO'lu %5 hasta da genellikle bazı assaylerde ölçümü güç, düşük düzeyde anti-tirotropin reseptör antikorlarına sahiptir (18). Anti-tirotropin reseptör antikorlarının düzeyleri, GO klinik özellikleri ile pozitif korelasyon gösterir (19) ve prognozu etkiler (20).

Sigara kullanımı, GO'da en güçlü en güçlü düzeltilebilir risk faktörüdür, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde risk 7.7 kat artmıştır ve risk günlük içilen sigara sayısı ile orantılıdır (21). Sigara içenlerde GO, daha ciddi seyretmekte ve immün baskılayıcı tedavilere yanıt azalmaktadır (10). Sigara, pek çok otoimmün hastalık ile ilişkilidir. T-hücre aktivasyonunun özgül olmayan biçimde baskılanması, "natural killer" T hücrelerin azalması, humoral ve hücresel immünitenin bozulmasında rol oynayabilir (22). GO ve sigara içimi arasındaki güçlü ilişki, sigara toksinlerinin direkt etkisini ve ince medial orbital duvar aracılığıyla etmoid sinüslerden geçen ısı travmasını içeren ek faktörlerin varlığını düşündürmektedir (23).

2.2. Anatomik ve Histolojik Bulgular:

GO'nun klinik belirti ve bulgularının birçoğu, yumuşak dokunun genişlemesi ve bunun sonucunda kemik kavite içerisinde artan basınç nedeniyle gelişir. Hastaların birçoğunda hem ektraoküler kasların hem de adipoz dokunun genişlemesi söz konusudur. Yağ genişlemesi 40 yaşın altındaki hastalarda daha fazla iken ektraoküler kaslarda şişme 60 yaş üzerindeki hastalarda daha fazladır. Propitozis gelişimi ile göz küresi öne çıkarak orbita dekomprese olur. Orbital apeksteki kasların genişlemesine

karşın minimal propitozis görülen hastalar, orbital kavitedeki sıkışmaya bağlı optik nöropati açısından risk taşırlar (24).

Diplopi, ekstraoküler kasların inflamasyon ve şişmesine bağlı gelişir, genellikle paralitikten çok restriktiftir. En sık tutulan kas inferior rektus kasıdır. Üst kapak çekilmesi, Müller kasının artmış sempatetik uyarısı, levator kasının fazla çalışması veya levator ve çevreleyen dokular arasındaki yaralanma ile gelişir. Semptomatik korneal kuruluk, kapak çekilmesine, göz kırpmadaki azalmaya, göz yaşı buharlaşmasındaki artışa ve uyku sırasında göz kapaklarının tam kapanmamasına bağlıdır. Periorbital ödem, konjestiftir ve orbital alandaki vasküler kompresyona bağlı azalmış venöz drenajın göstergesidir (24).

Aktif GO'da, ekstraoküler ve levator kaslarda, lakrimal bezlerde ve adipoz dokuda fokal ve yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Bu hücreler primer olarak CD4+ T hücreleridir ancak az sayıda CD8+ hücreler, B hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajlarda bulunmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde tip 1 helper T hücreleri baskın olup, interlökin (IL)-2, interferon-γ ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler üretip hücresel immünitenin çalıştığı gözlemlenir. Uzun süreli hastalıkta ise, IL-4, IL-5 ve IL-10 üreten tip 2 helper T hücreleri baskındır ve otoantikor üretimini sağlar. Makrofajlar, fibroblastlar ve adipositler de IL-1,6 ve 16, "transforming growth factor" (TGF)-β gibi diğer inflamatuar aracıları üretirler (24-27).

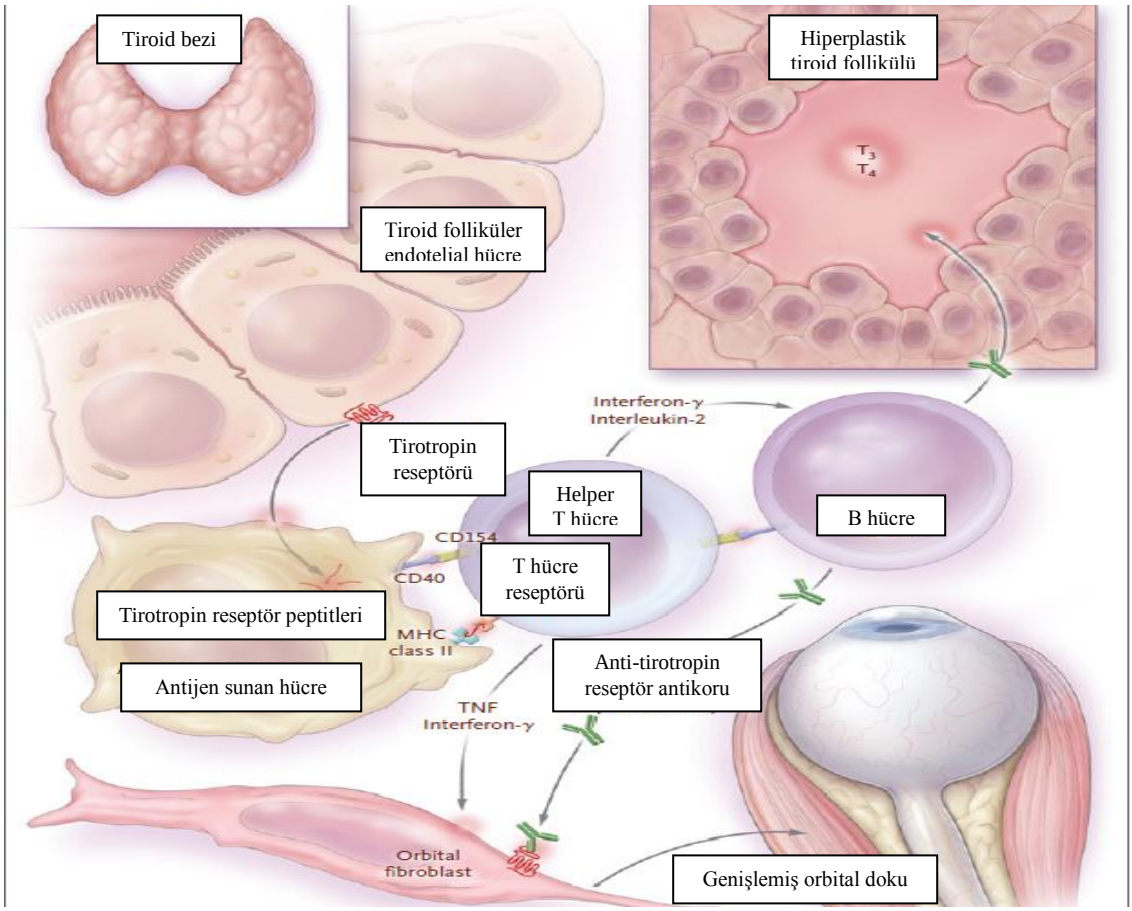
2.3. Hücresel Kökenler:

Mevcut kanıtlar, GO'da hedef hücrelerin orbital fibroblastlar olduğunu ve bu fibroblastların işlevlerinin otoimmün mekanizmalar aracılığıyla bozulduğunu göstermektedir (6, 28). Fibroblast proteinlerinin GO'da otoantijen olduğu düşüncesi, GO hastalarından elde edilen orbital T hücrelerinin, otolog orbital fibroblast proteinleri ile in vitro olarak karşılaştığında çoğalmasından kaynaklanmaktadır (29). Bu orbital fibroblastlar, değişik sitokinlere cevap olarak büyük miktarlarda hiyaluronan salgılamakta (6) ve orbital fibroblastların bir alt grubu artmış tirotropin reseptör ekspresyonu gösteren olgun adipositlere farklılaşabilmektedir (30-32). Bu hücresel

değişiklikler, GO'lu hastalarda karakteristik göz kaslarındaki ve orbital yağ dokusundaki genişlemeye yol açmaktadır.

2.4. Moleküler Mekanizmalar:

Araştırıcılar, orbitada otoimmünitenin hedefinin tirotropin reseptörü olduğunu bildirmişlerdir. Tirotropin reseptörlerinin klonlanması, bu reseptörün tiroid dışı dokularda ekspresyonunun değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Çeşitli gruplar, orbital fibroblast kültürlerinde ve normal orbital adipoz dokularda düşük oranlarda tirotropin resptörleri bildirmişlerdir. Çalışmalarda orbital dokulardaki tirotropin reseptör ekspresyonunun, GO'lu hastalarda arttığı, en yüksek düzeylerin de klinik aktif hastalığı olanlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, GO ve Graves hipertiroidizmi arasındaki yakın ilişki ve GO'da anti-tirotropin reseptör antikorlarındaki sürekli yükseklik ile birlikte değerlendirildiğinde tirotropin reseptörlerinin GO'da primer otoantijen olduğu görüşünü destekler (33-38) (Şekil 2.4.1)



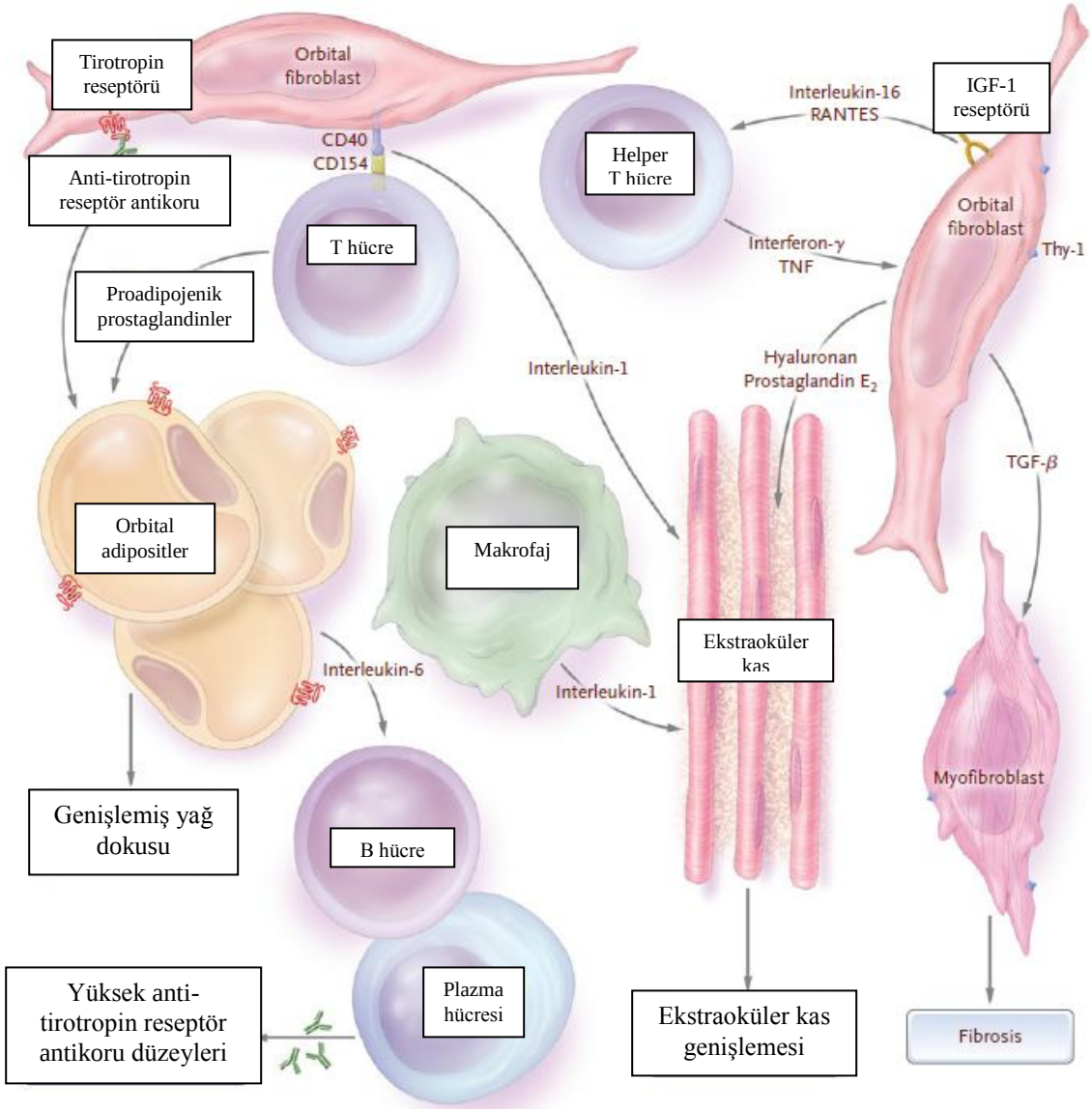
Şekil 2.4.1. Graves oftalmopatisinde karakteristik doku değişikliklerine yol açan orbital fibroblastlar ve otoimmün proses arasındaki ilişki modeli

T hücrelerin tirotropin reseptörlerine toleransının bilinmeyen nedenlerle kaybolması, bu reseptörü hedefleyen otoimmünitenin gelişimine neden olur. Tirotropin reseptörleri, antijen sunan hücreler tarafından alınır ve parçalanır. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II antijenleri ile ilişkili bir şekilde tirotropin reseptör peptitleri, helper T hücrelerine sunulur. Bu hücreler aktive olarak CD154-CD40 köprüsü aracılığıyla otoreaktif B hücreleri ile etkileşir ve IL-2, interferon-γ salgılar. Bu sitokinler, B hücrelerinin anti-tirotropin reseptör antikorları salgılayan plasma hücrelerine farklılaşmasını başlatırlar. Bu antikorlar, tiroid folliküler epitelyum

hücreleri üzerindeki tirotropin reseptörlerini uyarır, hiperplaziye ve tiroid hormonlarının artmış üretimine neden olurlar. Antitirotropin reseptör antikorları, orbital fibroblastlar üzerindeki tirotropin reseptörlerini de fark eder ve salgılanan tip 1 helper T sitokinleri, interferon-γ, TNF ile birlikte GO için karakteristik doku değişikliklerini başlatırlar (24).

GO'da orbitada adipogenezin aktif olduğuna ait kanıtlar mevcuttur. Adipogenezi uyarabilecek faktörler, siklooksijenaz-2 aktivitesi aracılığıyla aktive T hücreleri tarafından üretilen proadipojenik prostaglandinler olan, doğal "peroxisome-proliferator-activated receptor" (PPAR) γ ligandlarıdır. Siklooksijenaz-2, GO hastalarının orbitalarında artmıştır ve bu hastalarda T hücreleri orbital fibroblastlarda adipogenezi başlatan prostaglandinleri üretirler (39,40). Tirotropin, fare embriyonik kök hücrelerinde, diğer adipojenik faktörler olmaksızın da adipojenezi uyarabilir, bu da tirotropin reseptörlerinin aktivasyonunun yeni yağ hücresi gelişimini başlattığını düşündürür (41). Böylece, anti-tirotropin reseptör antikorlarının tirotropin reseptörlerine bağlanması ile GO'da görülen orbitadaki karakteristik yumuşak doku değişiklikleri ortaya çıkabilir (Şekil 2.4.1).

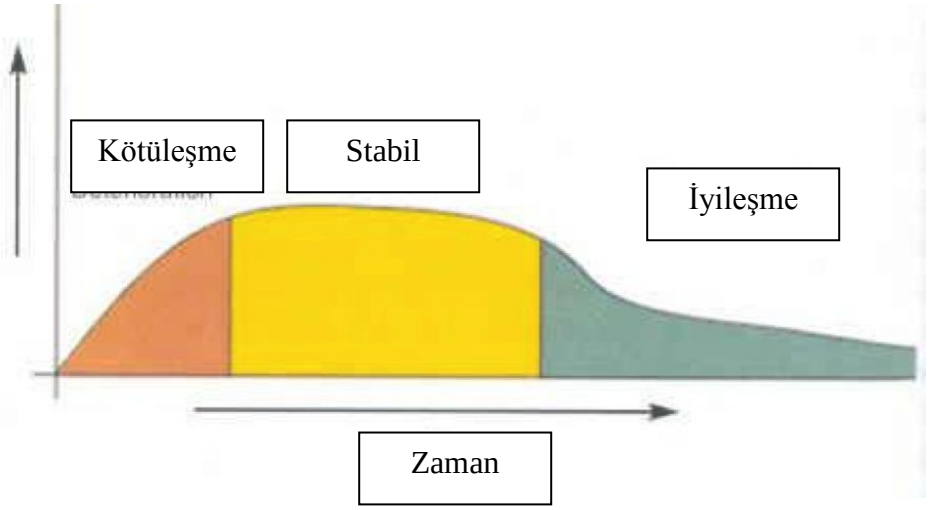
Tip 1 "insulin-like growth factor receptor" (IGF-1R), GO'da önemli diğer bir otoantijen olabilir. Hastalardaki orbital fibroblastlar normal fibroblastlara oranla daha fazla IGF-1R eksprese etmektedir (42). Graves hastalarından elde edilen serumlardaki IgG fraksiyonları, GO'lu hastaların fibroblastlarını, CD4+ T hücrelerin trafiğini geliştiren IL-6 ve RANTES ("regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted) sentezini yapmak üzere uyaran otoantikorlar içermektedir (Şekil 2.4.2) (43). Dahası, Graves hastalarından elde edilen IgG, GO hastalarının fibroblastlarında hiyaluronan sentezini uyarırken bu uyarıyı normal orbital hücre kültürlerinde yapmamaktadır (44). Tsui ve arkadaşları (45), IGF-1R ve tirotropin reseptörleri arasında fiziksel ve fonksiyonel ilişkiler olduğunu ve IGF-1R'i özgül olarak bloke eden bir monoklonal antikorun tirotropince indüklenen kinaz sinyal yolunu baskıladığını göstermişlerdir.



Şekil 2.4.2. GO'da karakteristik doku değişikliklerine yol açan orbital fibroblastlar ve otoimmün proses ilişki modeli

2.5. Doğal Seyir:

GO'nun doğal seyri değişkendir. Hastaların önemli bir kısmında GO kendiliğinden düzelir. Tiroid disfonksiyonunun kontrolü dışında herhangi bir tedavi verilmeyen GO hastalarının tipik seyri ilk kez Rundle tarafından gösterilmiştir ve "Rundle eğrisi" olarak bilinir. Başlangıç genellikle sinsidir ama bazen akut da olabilir. İlk olarak birkaç ay süren ve otoimmün prosesin gelişimini yansıtan ilerleyici kötüleşme (aktif ilerleyici faz) olur. Aktivite azaldıkça bir platoya ulaşılır. Bu süreci, bir yıl veya daha fazla süren kendiliğinden yavaş iyileşme takip eder. Sonrasında statik hale gelir ancak inflamasyonun gerilemesi ile fibrozis gelişebilir, dolayısıyla etkilenen dokular önceki sağlıklı durumlarına dönemez. Propitozis ve ekstraoküler kasların kronik disfonksiyonu gibi bulgular kalıcı olabilir (46) (Şekil 2.5.1).



Şekil 2.5.1. Graves orbitopatisinin (GO) doğal seyrini gösteren "Rundle eğrisi"

Bazı hastalarda oftalmopati yıllar içerisinde çok az değişirken, diğerlerinde kötüleşebilir veya iyileşebilir, hatta az sayıda hastada alevlenmeler ve remisyonlarla seyredebilir. Bu değişkenlik tedavilerin etkinliğini değerlendirmede de sorun yaratır (47). Bir çalışmada, göz hastalığına yönelik herhangi bir tedavi almamış 59 hafif-orta GO'lu hasta değerlendirilmiştir. Hastalar yalnızca anti-tiroid ilaç kullanmışlardır. İlk 12 ay boyunca hastaların %22'sinde kesin iyileşme, %42.4'ünde hafif iyileşme olmuş, %22'sinde değişiklik gözlenmemiş, %13.5'inde ise kötüleşme tespit edilmiştir (48).

Tedavi kararını verirken gözlerin iyi ve detaylı bir biçimde değerlendirilmesi, hastalığın doğal seyrinin iyi bilinmesi, GO'nun aktivitesi ve şiddetinin belirlenmesi, tedavilerin etkinlik ve yan etkilerinin göz önünde bulundurulması gereklidir.

2.6. Aktivite ve Şiddet:

Aktivite, inflamasyonun klasik özelliklerine dayanılarak klinik aktivite skoru (KAS) ile değerlendirilir (Tablo 2.6.1). KAS ≥ 3/7 olduğunda aktif GO'yu gösterir (4,5).

Tablo 2.6.1. Klinik aktivite skoru (KAS)

Kendiliğinden retrobulbar ağrı	1
Hareketle retrobulbar ağrı	1
Göz kapaklarında şişlik	1
Göz kapaklarında kızarıklık	1
Konjunktivada kızarıklık	1
Konjunktival ödem	1
Karunkül inflamasyonu	1

Hafif GO: Günlük yaşam üzerinde minör etkisi olan, immün baskılayıcı veya cerrahi tedaviye ihtiyacı olmayan hastalardır. Genellikle şu özelliklerden bir veya birkaçını gösterirler: hafif kapak çekilmesi (< 2 mm), hafif yumuşak doku tutulumu, ırk ve cinsiyet için normale göre < 3 mm egzoftalmus, geçici diplopi veya diplopinin olmaması, lubrikanlarla tedavi edilebilen korneal açıklık (4,5).

Orta-ciddi GO: Görme tehdidi olmaksızın, immün baskılayıcı veya cerrahi tedavi gerektirecek derecede günlük hayatını etkilenen hastalardır. Genellikle şu özelliklerden bir veya birkaçını gösterirler: ≥ 2 mm kapak çekilmesi, orta-ciddi yumuşak doku tutulumu, ırk ve cinsiyet için normale göre ≥ 3 mm egzoftalmus, diplopi (4,5).

Görmeyi tehdit eden GO: Distiroid optik nöropati (DON) ve/veya korneal delinme gösteren hastalardır ve acil müdahale gerektirir (4,5).

2.7. Tedavi:

GO'lu hastaların tedavisinin üç bileşeni vardır:

1. Hipertiroidizmin düzeltilmesi
2. Periorbital dokulardaki inflamasyonu azaltmaya yönelik glukokortikoid ve/veya orbital radyoterapi ve/veya orbital dekompresyon cerrahisi
3. Semptomatik tedavi

Siklosporin gibi diğer immün baskılayıcı ilaçların etkinliği kanıtlanmamıştır (49). Somatostatin analoğu olan oktreotid, hastalık aktivitesini veya şiddetini düzeltmemekte ancak propitozisi azaltmaktadır (50,51). B hücre monoklonal antikoru olan, Rituximab, glukokortikoid ilişkili yan etkiler olmaksızın glukokortikoidler kadar etkili olarak bildirilmiştir ancak konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (52).

2.7.1. Anti-tiroid tedavi:

Antitiroid tedavi ile hastalıkta iki majör etki söz konusudur: tiroid hormon salgısında azalma ve olası direkt etkiler. Tiroid hormon salgısını azaltmak GO patolojisini düzeltmemektedir ancak kapak çekilmesini ve canlı bakışı azaltır. Hipotiroidizm ve eşlik eden sıvı tutulması da oftalmopati üzerinde olumsuz etki gösterebilir, bu nedenle kaçınılmalıdır. Daha önemlisi anti-tiroid tedavinin hastalık üzerindeki etkisidir. Oftalmopati üzerinde anti-tiroid tedavinin ilk etkisi tedavinin tipi ile değişiklik göstermektedir.

Cerrahi veya Antitiroid İlaçlar: Subtotal tiroidektomi ve anti-tiroid ilaçlar, oftalmopatinin seyri üzerinde olumsuz etki göstermezler. Hastaların subtotal tiroidektomi veya metimazol ile tedavi edildiği randomize bir çalışmada GO gelişimi veya kötüleşmesi cerrahi grubunda %11 (3/27) ve medikal tedavi grubunda %15 (4/37), benzer olarak tespit edilmiştir (7). 30 hastanın totale yakın tiroidektomi, 60 hastanın ise metimazol ile 1 yıl süreyle takip edildiği olgu kontrol çalışmasında da, cerrahi grubunda GO'su olan hastaların birinde kötüleşme gözlenirken medikal tedavi grubunda iki hastada yeni GO gelişimi tespit edilmiştir (8). Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının ikisinde de genellikle serum antitiroid antikor düzeylerinde düşüş saptanmıştır (9). Bu çalışmalara dahil edilen hastalar ya önceden GO'su olmayan ya da hafif aktif GO'lu hastalardır. Total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi ile karşılaştırıldığında, 3 yıl sonunda oftalmopatide benzer düzelmeler saptanmıştır ancak cerrahi komplikasyonlar, total tiroidektomi grubunda daha yüksektir (53). Total tiroidektomi, tüm majör tiroid antijenlerine karşı antikorların tamamen ortadan kaybolması ile sonuçlanmıştır (54). Genel kanı eğer cerrahi tedavi seçilecekse total tiroidektominin tercih edilmesidir çünkü subtotal tiroidektomiye göre postoperatif propitozisde kötüleşme oranları daha düşüktür (55).

Radyoaktif İyot Tedavisi: Çalışmaların çoğunda radyoaktif iyot tedavisi ile, anti-tiroid ilaçlar veya cerrahi karşılaştırıldığında yeni GO'nun ortaya çıkması veya hastalığın alevlenmesi daha sık görülmektedir (7,56,57). Radyoaktif iyot tedavisi, TSH

reseptör (ve diğer tiroid antijenlerine yönelik) antikor düzeylerini artırır, bu da GO'nun ortaya çıkması veya alevlenmesinde önemli olabilir (58). Antikor üretiminde artış, T düzenleyici hücrelere tiroid içi radyoaktif iyot kaynaklı ışımadan kaynaklanan, immün toleransdaki eksikliğe ikincil olabilir. Randomize bir çalışmada, 443 Graves hipertiroidizmi olup GO'su olmayan veya hafif GO'su olan hasta üç grupta incelenmiştir. Bir gruba yalnızca radyoaktif iyot (120-150 μCi/g tiroid dokusu), bir gruba radyoaktif iyodu takiben 3 ay prednizon (0.4-0.5 mg/kg 1 ayı takiben 2 ayda tedrici azaltıp kesme) tedavisi, diğer gruba da 18 ay süreyle metimazol tedavisi verilmiştir. Yalnızca radyoaktif iyot tedavisi verilen 150 hastanın 23'ünde (%15) tedaviden 2-6 ay sonra GO gelişmiş veya mevcut GO kötüleşmiştir. Bu değişiklik 15 hastada geçici süreyle gerçekleşirken diğer 8 hastada kalıcı olmuştur. Radyoaktif iyot sonrası prednizon tedavisi verilen 135 hastanın hiçbirisinde GO gelişmemiş veya mevcut GO kötüleşmemiştir aksine GO'su olan 75 hastanın 50'sinde (%67) iyileşme olmuştur. Metimazol ile tedavi edilen 148 hastadan 3'ünde (%2) GO'da iyileşme, 4'ünde (%3) kötüleşme olurken 141'inde ise değişiklik olmamıştır. Bu hastalar hipotiroidizm gelişimi açısından yakından takip edilmiş ve hemen tedavi edilmişlerdir (59). Radyoaktif iyot, GO gelişimi ve kötüleşmesinde rol oynayabilir ancak bu değişiklikler, en azından tedavi öncesi GO'su olmayan veya hafif GO'lu hastalarda, sıklıkla hafif ve geçicidir. Başlangıçta hafif GO'su olanlarda kötüleşme, eş zamanlı glukokortikoidlerin kullanımı ile önlenebilmektedir (56,59). Bazı yazarlar karşı çıksa da (60) genel kanı, orta-ciddi GO'su olanlarda radyoaktif iyottan kaçınılması lehinedir, çünkü etkin tedavi alternatifleri mevcuttur (61). Radyoaktif iyot, sigara içimi ve yüksek bazal serum triiodotironin (>325 ng/dL [5 nmol/L]; normal aralık 1.1-2.5 nmol/L) gibi GO için risk faktörleri taşıyan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır (7). Primer tedavi olarak kullanıldığında GO'yu kötüleştirebileceği kanaatine rağmen totale yakın tiroidektomi ile birlikte kullanıldığında, total tiroidektomiye göre GO'nun daha az aktive olduğu iki çalışmada gösterilmiştir (62,63).

2.7.2. Semptomatik Tedavi:

Göz kapamaları, suni göz yaşı ve gece yatarken başın yükseltilmesi gibi lokal önlemler sıklıkla göz belirtilerinin rahatlamasına yol açar ve ek tedaviler gerekmez. Fotofobi, rüzgar veya soğuk havaya duyarlılık, koyu renk gözlüklerin kullanılması ile rahatlayabilir.

2.7.3. Agresif Tedavi:

Propitozisdeki artma ve yumuşak doku bulgularında kötüleşme daha agresif tedavilerin gündeme gelmesine neden olur. Diüretikler yardımcı değildir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, hafif göz tahriş belirtilerinde yardımcı olabilir. Oral veya intravenöz glukokortikoidler, ciddi GO tedavisinde primer tedavidir. Radyoterapi ve cerrahi dekompresyon ise seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

Glukokortikoid Tedavisi: Oral prednizon, az sayıda prospektif, kontrollü çalışma olmakla birlikte, ciddi GO tedavisinde geniş kabul görmektedir (49,56). Optimal doz bilinmemektedir. Genellikle, 1 mg/kg/gün gibi yüksek dozla başlanır ancak 30-40 mg/gün dozunda da etkindir ve daha az yan etki görülmektedir. İyileşme genellikle 4 haftada gerçekleşmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı 6 ayın sonunda değerlendirildiğinde prednizona yanıt alınmaktadır. Ekstraoküler kaslarda daha az şişmesi olan hastaların yanıt vermesi daha olasıdır (64). Hastalar 4-6 hafta içerisinde yanıt vermezse, uzun dönem yüksek doz steroid tedavisinin yan etkileri düşünüldüğünde, diğer tedaviler düşünülmelidir. Eğer iyi cevap alınmışsa, günlük doz düzelmenin devam ettiği en düşük doza inilmelidir.

Intravenöz (IV) glukokortikoid puls tedavisi, yüksek doz oral prednizon tedavisine göre daha etkin olup, bu tedavi ile yan etkiler de daha az görülmektedir (47,61). Tedavi edilmemiş ciddi GO'su olan 70 ötiroid hastanın, haftada bir IV metilprednizolon (0.5 g/hafta 6 hafta süresince sonra 0.25 g/hafta 6 hafta boyunca) ve oral prednizon (100 mg/gün, haftada bir 10 mg azaltılarak) tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Üçüncü ayda, IV grupta 27/35 (%77) ve oral grupta 18/35 (%51) hastada

tedavi cevabı alınmıştır. Bazale göre görme keskinliğinde, kemozisde ve yaşam kalitesinde görülen düzelme IV grupta daha belirgindir. Bu grupta ek tedavi gereksinimi daha az olmuştur ve yan etki sıklığı daha azdır (65).

Akut karaciğer hasarı ve hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliği, IV glukokortikoidlerle yüksek kümülatif dozlarda %0.8 oranında görülebilir (66). Güvenli kümülatif doz 8 gr'ın altı olduğundan bu kümülatif dozun aşılmamasına dikkat edilmelidir (67). 4.5 gr ve altında hiçbir hastada hepatik nekroz bildirilmemiştir (65).

Somatostatin Analogları: Orbital fibroblastların somatostatin reseptörleri olduğu ve oftalmopati aktivitesinin oktreotid sintigrafilerindeki aktivite ile korelasyon gösterdiği gözlemlerine dayanarak somatostatin analoglarının tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, uzun etkili oktreotid ile plaseboya göre klinik aktivite skorunda ve kapak açıklığında düzelme saptanmıştır (68). Buna karşın, diğer iki benzer çalışmada, oktreotid ile sınırlı yarar elde edilmiştir (50,51). Oktreotid, GO'nun rutin tedavisinde yararlı bir yaklaşım olarak görünmemektedir.

Orbital Radyoterapi: Retroorbital T hücrelerini öldürür. Etkinliği çelişkilidir. İki çalışmada glukokortikoid tedavisinden daha etkin bulunmuştur (61,69) ancak bir başka çalışmada diğer tedavilerden üstün bulunmamıştır (70). Sıklıkla glukokortikoidlerin konrendike olduğu, tolere edilemediği veya GO'daki alevlenmeler nedeniyle bırakıldığı durumlarda kullanılmaktadır. Radyoterapi ve glukokortikoidler birlikte verildiğinde, tek tek verilmelerine göre daha etkin olduğu gözlenmiştir (71,72). Eş zamanlı glukokortikoid tedavi planlandığında tercih yüksek doz IV tedavi yönünde olmalıdır çünkü daha etkindir, daha iyi tolere edilir ve daha az yan etki görülür. Orbital radyoterapi, inflamatuar bulguların tedavisinde etkindir, propitozis ve kas fonksiyonları üzerinde etkisi yok denecek kadar azdır ancak bir randomize çalışmada, göz kaslarının hareketlerini düzeltmede ve diplopi ciddiyetini azaltmada etkin bulunurken GO'nun kötüleşmesini önleyememiştir (73). Genellikle 200 rads (2 Gy)'lık 10 doz şeklinde, toplam 2000 rads (20 Gy), iki haftada verilir. Ortalama 11 yıllık takip sonucu 204 hastada bildirilen olası yan etkiler: 1) Katarakt, cobalt ile %18, lineer akselaratör ile %8 oranında bildirilmiştir ve 60 yaş altı hastalarda genel populasyonla karşılaştırıldığında

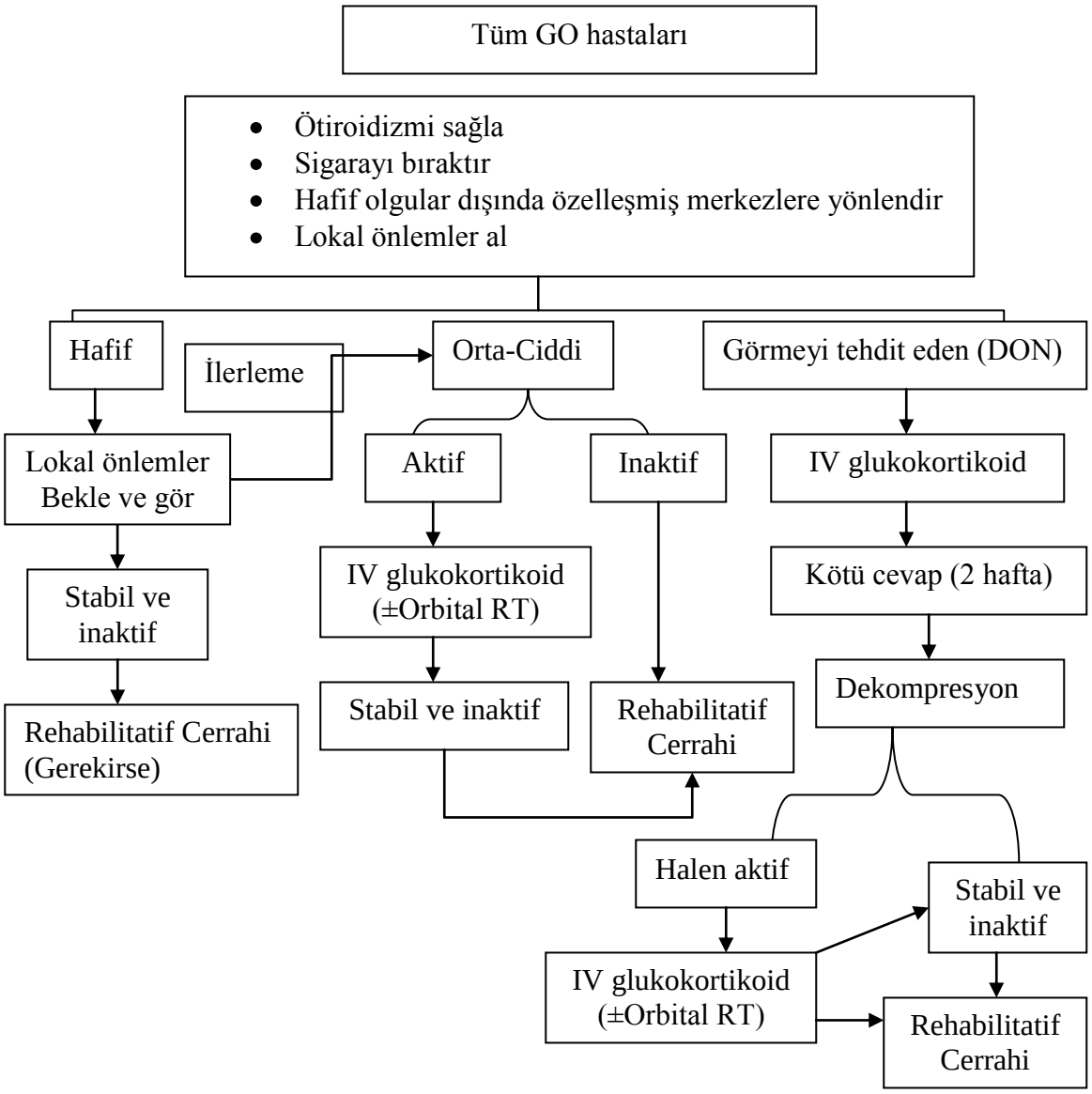
artmamıştır; 2) Hafif retinopati, diyabet ve hipertansiyonu olanlarda %14, yalnızca hipertansiyonu olanlarda %3 oranında gözlenirken yalnızca diyabeti olanlarda tespit edilmemiştir; 3) İkincil tümörler bildirilmemiştir; 4) Optik sinir hasarı sonucu geçici körlük olabilir (74,75).

Orbital Dekompresyon Cerrahisi: Aşağıdaki durumlarda endikedir: 1) Eğer glukokortikoid tedavisi veya orbital radyoterapi, GO'daki ilerlemeyi durduramazsa, 2) Kornea ulserasyonu veya infeksiyonu veya retina veya optik sinirdeki değişiklikler nedeniyle görme kaybı tehdidi söz konusuysa, 3) Ciddi propitozisin kozmetik düzeltilmesi amaçlı uygulanabilir (76). Bu koşulda dekompresyon cerrahisi, kortikosteroid tedavisi ile hastalık stabilleşene kadar ertelenmelidir.

Orbita, lateral duvarın, tavanın veya medial duvarın ve tabanın çıkarılması ile dekomprese edilebilir (77,78). Transantral dekompresyon olarak bilinen tabanın ve medial duvarın çıkarıldığı yöntemde yüzde skar oluşmaz ve kraniotomiden kaçınılır. Propitozis ve ödem azalır ancak diplopi genellikle düzelmez ve kötüleşebilir, dolayısıyla sonrasında şaşılık cerrahisi mutlaka gerekir. Transantral veya endonazal dekompresyon yapılan 78 hastada propitozis 4.4-4.7 mm azalmıştır; görme keskinliği 44'ünde %55'e yükselmiş, 18'inde %20'e gerilemiştir; diplopi %50'sinde sebat ederken %54'ünde düzelme göstermiştir (79).

Diğer Operasyonlar: Ciddi propitozisi olan ve gözlerini kapatamayan hastalarda korneal hasarı önlemek veya en aza indirmek için geçici olarak bilateral lateral tarsorafi yapılabilir. Müller kasının ve levatorun cerrahi olarak çekilmesi, üst kapak çekilmesini düzeltir. Ancak her iki sorun için de dekompresyon cerrahisi tercih edilir çünkü fonksiyonel ve kozmetik olarak daha etkilidir. Ara sıra hastalar belirgin periorbital ödemin düzeltilmesi için plastik cerrahiye ihtiyaç duyabilirler.

GO'lu hastalardaki tedavi yaklaşımı 2008'de yayınlanan Avrupa Graves Orbitopati Grubu (EUGOGO) Uzlaşısında (4,5) Şekil 2.7.1'deki gibi şematize edilmiştir.



Şekil 2.7.1. Graves obitopasisinin (GO) tedavisi. EUGOGO Uzlaşısı. Rehabilitatif cerrahi: orbital dekompresyon, şaşılık cerrahisi, kapak uzatma ve blefaroplasti/kaş düzeltme cerrahilerini içerir. IV: intravenöz; RT: radyoterapi; DON: distiroid optik nöropati

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Orta-ciddi şiddette aktif orbitopatisi olan Graves hastalarından,

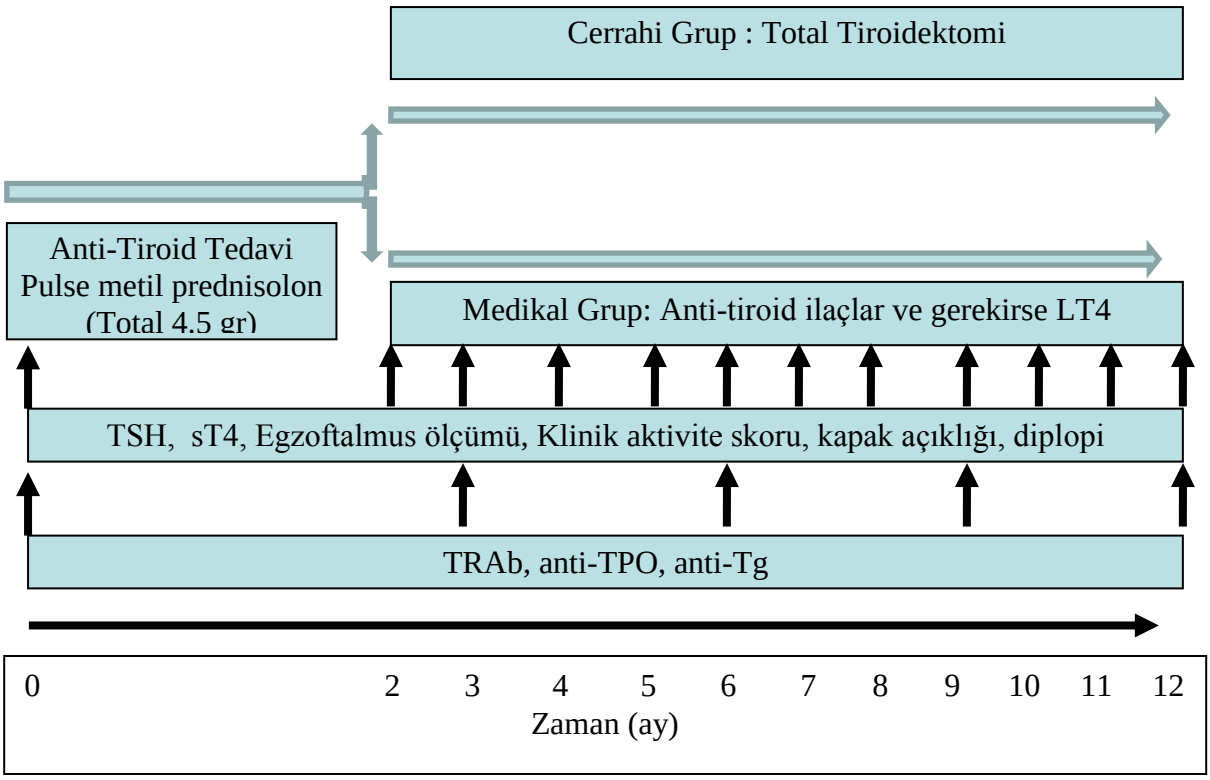
1. Hipertiroidizmi ve GO, son 6 ay içerisinde ortaya çıkanlar,
2. Tiroid hacimleri tiroid USG ile 15 ml ve üzerinde olanlar,
3. GO için lokal önlemler dışında tedavi almamış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

GO açısından KAS 3/7 ve üzerinde olup aşağıdaki kriterlerden en az birisine sahip hastalar çalışmaya alınmıştır:

1. Egzoftalmus ölçümünün en az bir gözde 21 mm ve üzerinde olması,
2. İki göz arasında 2 mm ve üzerinde fark olması,
3. Diplopi varlığı
4. Göz kapak açıklığının 9 mm ve üzerinde olması

Hastalar öncelikle antitiroid tedavi ile ötiroid hale getirilerek TSH 0.4-1 mIU/L düzeyinde tutulmuştur. Bu dönemde tüm hastalara haftada 2 gün 500 mg/gün olacak şekilde 6 doz ve ardından haftada 2 gün 250 mg/gün olacak şekilde 6 doz, toplam 4.5 gr IV pulse metil prednisolon tedavisi verilmiştir. Pulse steroid tedavisi sonrası hastalar, başvuru sıralarına göre iki gruba randomize edilmiştir. Birinci grup, total tiroidektomi için cerrahiye yönlendirilmiştir. Cerrahi sonrasında hemen başlanan levotiroksin tedavisi ile hastaların TSH'sı 0.4-1 mIU/L aralığında tutulmuştur. İkinci grup, antitiroid tedavi (Thyramazol veya Propylthiouracil) ve gereğinde bu tedaviye levotiroksin eklenmesi ile TSH'sı 0.4-1 mIU/L aralığında tutulacak şekilde izlenmiştir. Hastalar, sigara içimi açısından sorgulanmış ve tiroid hacmini belirlemek için tiroid USG yapılmıştır. Takipte ayda bir TSH, sT4; üç ayda bir TSH reseptör antikoru (TRAb), anti-Tg, anti-TPO serum düzeyleri ölçülmüş, postoperatif dönemde tiroglobulin değerlerine bakılarak ve tiroid USG ile rezidü tiroid dokusu değerlendirmesi yapılmıştır. Ayda bir hertel oftalmometre ile egzoftalmus ölçümü, GO aktivitesi için

KAS değerlendirmesi, kapak açıklığı ve diplopi incelemeleri yinelenmiştir. Tüm hastalar 1 yıl süresince takip edilmiştir. Çalışma akış şeması Şekil 3.1.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1.1. Çalışma akış şeması

3.2. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikorları

sTSH, sT4, anti-Tg, anti-TPO ve TRAb ölçümleri, A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi Merkez ve Endokrinoloji ve Metabolizma Laboratuarlarında yapıldı. sTSH (normal aralık 0.34-5.6 μIU/ml), sT4 (normal aralık 7-16 pmol/L), anti-Tg (normal aralık 0-4 IU/ml) ve anti-TPO (normal aralık 0-9 IU/ml) düzeyleri chemiluminescent immunoassay yöntemiyle (Beckman Coulter®, A.B.D.), TRAb (normal aralık 0-9 U/L) düzeyi radioreceptor assay yöntemiyle (RIAZEN TSH-R-Ab, ZenTech®, Belçika) ölçüldü.

3.3. Tiroid Ultrasonografisi

Hastalara ultrasonografide deneyimli endokrinoloji uzmanı tarafından 7.5mHz'lik bir probe ile General Electric® Logic 5 marka ultrasonografi cihazı kullanılarak real-time B-mode tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid bezi hacmi; uzunluk, genişlik ve kalınlık ölçümleri esas alınarak hesaplandı. Tiroid bezi hacmini hesaplamak için Brunn ve arkadaşları tarafından önerilen elipsoid cisim formülü (uzunluk x genişlik x derinlik x $\pi/6$) kullanıldı (80). Tiroid USG'de nodül saptanan ve sonografik özellikleri ile gerekli görülen hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Sitolojik incelemeler, A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Başlangıçta her iki grubu karşılaştırırken yaş için T-test; cinsiyet için Chi-Square test; sigara tüketimi, hipertiroidizm süresi, orbitopati süresi, tiroid hacimleri için Mann-Whitney test kullanıldı. Her bir grupta takip süresince TSH, sT4, TRAb, Anti-TPO ve Anti-Tg değerlerindeki, egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS ölçümlerindeki değişimleri değerlendirmek için Friedman testi; diplopideki değişimi belirlemek için McNemar testi yapıldı. Her iki grup arasında belirtilen parametrelerdeki değişimleri karşılaştırmak için Mann-Whitney testi kullanıldı. $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Cerrahi tedavi grubuna alınan 12 hastanın (5 erkek, 7 kadın) yaş ortalaması±SD 45.8±10.8, medikal tedavi grubuna alınan 11 hastanın (7 erkek, 4 kadın) yaş ortalaması±SD 36±12.5 idi. Cerrahi ve Medikal tedavi grupları karşılaştırıldığında, başlangıçta her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara içimi, hipertiroidizm, orbitopati süreleri, tiroid hacimleri, TSH, sT4, anti-TPO, anti-Tg ve TRAb değerleri açısından fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cerrahi ve Medikal tedavi gruplarının başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması

	Cerrahi	**Medikal**	**p**
Hasta sayısı (%)	12 (%52.2)	11 (%47.8)	
Yaş (ortalama±SD)	45.8±10.8	36±12.5	0.59
Cinsiyet (E/K)	5/7	7/4	0.292
Sigara (ortalama paket.yıl)	12.3	7.6	0.608
Hipertiroidizm süresi (ortanca ay)	6	6	0.740
Orbitopati süresi (ortanca ay)	4.5	4	0.651
Tiroid hacmi (ortalama±SD)	33.6±15.6	28.7±11.2	0.449
TSH (ortalama μIU/mL)	0.3	0.8	0.74
sT4 (ortalama pmol/L)	22.07	20.67	0.487
Anti-TPO (ortalama U/mL)	379.11	319.22	0.487
Anti-Tg (ortalama U/mL)	552.56	113.01	0.51
TRAb (ortalama U/L)	79.65	54.28	0.134

Cerrahi tedavi grubunda, anti-TPO ve anti-Tg'de bazale göre altıncı aydan itibaren TRAb'da bazale göre on ikinci ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme kaydedilmiştir. Medikal tedavi grubunda ise takip süresince anti-TPO, anti-Tg ve

TRAb'da anlamlı bir azalma olmamıştır. Cerrahi grubunda egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS açısından anlamlı düzelme gözlenirken diplopi açısından fark saptanmadı. Medikal tedavi grubunda ise egzoftalmus ölçümü ve KAS'da anlamlı düzelme izlenirken kapak açıklığı ve diplopi açısından fark tespit edilmedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının anti-TPO, anti-Tg, TRAb düzeylerindeki; egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı, klinik aktivite skoru ve diplopi ölçümlerindeki 12 ay içerisindeki değişimleri

		0. ay	**3. ay**	**6. ay**	**12. ay**	**P[1]**
Cerrahi (n=12)	**Anti-TPO**	379.11	169.11	89.23[1]	51.02[1]	<0.001
	Anti-Tg	552.56	154.43	99.97[1]	67.29[1]	<0.001
	TRAb	79.65	35.48	22.33	17.27[1]	<0.01
	Egzoftalmus ölçüm					
	Sağ	19.5	18.25	18.25	18.08[1]	<0.05
	Sol	20.08	18.92	18.5[1]	18.58[1]	<0.05
	Kapak açıklığı Sağ	11.58	9.92	10.17	10.25[1]	<0.05
	Sol	11.83	11.33	11	10.92[1]	0.05
	KAS	4	2	1.5	1[1]	<0.001
	Diplopi (n)	6	5	3	3	>0.05
Medikal (n=11)	**Anti-TPO**	319.22	260.35	213.2	187.95	>0.05
	Anti-Tg	113.01	80.45	67.15	53.97	>0.05
	TRAb	54.28	16.42	15.61	16.23	>0.05
	Egzoftalmus ölçüm					
	Sağ	19.09	18.36	17.91[1]	17.73[1]	<0.05
	Sol	19.18	18.45	18.09[1]	18.09[1]	<0.05
	Kapak açıklığı Sağ	11.82	11	11.18	11.09	>0.05
	Sol	12.64	11.64	11.64	11.64	>0.05
	KAS	3	1[1]	0[1]	0[1]	<0.001
	Diplopi (n)	3	1	1	1	>0.05

Cerrahi tedavi grubu medikal tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-Tg, TRAb) düzeylerindeki yüzde değişim olarak azalma, cerrahi grubunda medikal tedavi grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı iken egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS'daki yüzde değişim olarak düzelme her iki grupta benzer şekilde izlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Cerrahi ve medikal tedavi gruplarının tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-Tg, TRAb) düzeylerindeki ve egzoftalmus ölçümündeki, kapak açıklığındaki, KAS'daki değişimler açısından karşılaştırılması

	Cerrahi	**Medikal**	**p**
Δ Anti-TPO	-90.39	0	0.009
Δ Anti-Tg	-95.77	-42.13	0.05
Δ TRAb	-78.71	0	0.05
Δ Egzoftalmus ölçümü			
Sağ	-7.78	-5.56	0.976
Sol	-4.65	-5.56	0.928
Δ KA			
Sağ	-13.33	0	0.169
Sol	-4.55	0	0.880
Δ KAS	-75	-100	0.104

Cerrahi kolundaki dört hastaya ek tedaviler uygulanmak zorunda kalındı: Üç hastada üçüncü ayda GO'da aktivasyon olması nedeniyle bu hastaların puls metilprednizolon tedavisi toplamda 12 gr'a tamamlanmıştır. Daha sonra bu hastaların ikisinde görme sorunları ve optik nöropati gelişimi nedeniyle dekompresyon cerrahisi yapıldı. Bir hastada ise patolojide papiller tiroid karsinomu saptanması üzerine hastaya 100 mCi radyoaktif iyot tedavisi bilgimiz dışıda verildi.

5. TARTIŞMA

GO'lu hastalarda hipertiroidizm tedavisindeki farklı yöntemlerin göz üzerindeki etkilerine ait bilgiler çelişkilidir çünkü bu konudaki çalışmaların çoğu retrospektiftir, kontrolsüzdür ve gözdeki değişiklikleri değerlendirdikleri metotlar standardize değildir (81). Aynı zamanda, bu hastalarda gözdeki değişikliklerin hastalığın doğal seyri (48) sonucu mu yoksa hipertiroidizm tedavisinde seçilen yöntemin etkisi mi olduğu da netleştirilememiştir.

Antiroid ilaçların başlanmasını takiben gözde iyileşme sıklıkla görülür ancak başlangıçtaki bu olumlu etki, antitiroid ilaçların GO üzerindeki direkt etkilerinden ziyade ötiroidizmin sağlanması ile ilişkili görünmektedir (82). Uzun dönemde antitiroid ilaçların, GO'nun seyrini etkilemediği düşünülmektedir (83). GO hastalarında antitiroid ilaç tedavisinin önemli bir diğer kısıtlaması da, tedavi kesildikten sonra hipertiroidizmde yüksek tekrarlama oranlarıdır (84). Hipertiroidizmdeki tekrarlama ile birlikte tiroid otoimmünite fenomeni de tekrar aktive olmakta ve orbita tarafından paylaşılan antijenlere karşı otoimmün olaylardaki alevlenme de, GO'da kötüleşmeye yol açabilmektedir. Bu, GO'lu hastalarda tiroidektomi ile hipertiroidizmin kalıcı kontrolünün sağlanmasını savunanların tezlerinden biridir (85).

Aktif GO'nun varlığı, son 20-30 yılda iki düşünce yaratmıştır. Birincisi, GO aktif olduğunda, antitiroid ilaçlarla devam edilirken gerektiğinde immün baskılayıcı tedaviler (glukokortikoidler ve orbital RT) veya orbital dekompresyon tercih edebilir, cerrahi, göz hastalığı düzelene kadar ertelenebilir şeklindedir (86). İkincisi ise, tiroid ve orbita arasındaki patojenik bağlantı düşünüldüğünde hipertiroidizmin cerrahi ile kesin tedavisi ve eş zamanlı GO tedavisi yönündedir (87). Bu yaklaşımlardan hangisinin daha iyi olduğunu gösterir kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Birinci yaklaşım, özgül tedavi gerektirmeyen hafif GO olgularında mantıklıdır, böylece göz hastalığı doğal seyri içerisinde kendiliğinden düzelir. Orta-ciddi GO olgularında ise cerrahiyi tercih eden ikinci yaklaşım seçilebilir çünkü cerrahi ile uzun dönemde tiroid antijenlerinin ve otoreaktif T lenfositlerin ortadan kaldırılması ile GO üzerinde olumlu etkiler gözlenebilir.

Çalışmamız, bu konudaki ilk prospektif, randomize çalışma olup total tiroidektomi ile medikal antitiroid tedavinin orta-ciddi şiddette aktif GO seyrine etkilerini birebir karşılaştırılmaktadır. Cerrahi grup medikal tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-Tg, TRAb) düzeylerindeki azalma cerrahi grupta istatistiksel olarak daha anlamlı iken egzoftalmus, kapak açıklığı ve KAS'daki düzelme her iki grupta benzer şekilde izlenmiştir. Bir başka deyişle, tiroid otoantikorları, cerrahi tedavi ile ortadan kaldırılmasına rağmen bu, 12 aylık takip süresinde, GO seyrine olumlu bir biçimde yansımamıştır. Aksine daha kötü gidişe işaret edebilecek, cerrahi grubunda 3/12 (%25) hastada 3. ayda GO aktivasyonu nedeniyle ek doz metilprednisolon ve 2/12 (%17) hastada orbital dekompresyon tedavisine gereksinim olmuştur.

Diferansiye tiroid kanserli, serum tiroid otoantikorları pozitif hastalarda totale yakın tiroidektomiyi takiben radyoaktif iyot tedavisi ile total tiroid dokusu ablasyonunun sağlandığı durumda, tiroid antijenlerinin ortadan kaldırılmasının otoimmün cevabın azalmasına yol açtığını gösterir şekilde, serumda anti-Tg ve anti-TPO'nun 3-5 yıl içerisinde negatifleştiği gösterilmiştir (54). Prospektif, tek kör, randomize bir çalışmada, 60 hafif-orta GO'su olan hasta, totale yakın tiroidektomi (TT) ve totale yakın tiroidektomi+^{131}I (total tiroid ablasyonu, TTA) ardından IV glukokortikoid gruplarına randomize edilmiştir. Dokuz ayda GO açısından sonuç, TTA grubunda daha iyi olmuştur. ^{131}I uptake testi ve tiroglobulin düzeyleri, TTA grubunda tam ablasyonu gösterirken bu, TT grubunda sağlanamamıştır (63). Kısa dönemde TTA ardından IV glukokortikoidler ile TT'e göre GO açısından daha iyi sonuçlar elde edilmekle birlikte, uzun dönemde de TTA'nın bu avantajının devem edip etmeyeceği bilinmemektedir. Uzun süreli GO'lu hastalarda, orbital otoimmün proses, olasılıkla tiroid otoimmünite gelişiminden bağımsız mekanizmalarla sürdürülmektedir. Bu hastalarda, TTA'nın GO'yu düzeltmede başarısız olması muhtemeldir. Bizim çalışmamıza, orta-ciddi GO'su olan hastalar dahil edildiğinden radyoaktif iyot tedavisi verilmemiş ancak total tiroidektomi sonrası hastaların Tg düzeyleri <0.1 olduğundan hastalarımızda TTA gerçekleşmiştir. Uzun dönemde tiroid otoimmünite gelişiminden

bağımsız mekanizmalar olabileceği düşünülerek orbitopati süresi altı aydan kısa olan (ortanca 4-4.5 ay) hastalar çalışmaya alınmıştır.

Glukokortikoidler, aktif GO tedavisinde en sık kullanılan immün baskılayıcı tedavidir. Çalışmalarda, IV metilprednizolon tedavisinin oral prednizolon tedavisine göre, aktif ve ciddi GO'lu hastalarda oftalmik belirti ve bulguları iyileştirmede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bu rejimin bir avantajı da, cevap veren hastalarda yanıtın hızla ortaya çıkmasıdır. Aynı zamanda IV tedavi ile yan etkilerde daha az izlenmiştir (65) ancak GO hastalarında IV puls steroid tedavisi sırasında, sporadik olgularda akut ve ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (88). Bu durum IV metilprednizolonun 10-24 gr kümülatif dozlarında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da, etkisinin hızlı başlaması, etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin daha iyi olması nedeniyle IV puls metilprednizolon tedavisi seçilmiş ve kümülatif dozu güvenli kabul edilen 4.5 gr'da tutulmuştur. Yalnızca üç hastada, GO'da 3. ayda görülen aktivasyon nedeniyle kümülatif doz 12 gr'a çıkılmıştır. Tüm hastalar IV puls steroid tedavisini çok iyi tolere etmiş ve herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

Tiroid hormon statüsü dışında diğer faktörler de hastalık seyrini etkileyebilir. GO'nun klinik özellikleri ve seyri, TRAb düzeyi ile korelasyon gösterir (89,90). Sigara kullanımı, GO gelişim riskini ve GO ciddiyetini artırır. Sigara içicileri, steroidlerle tedaviye daha az yanıt verir (91). Yaş ve cinsiyet de GO'nun ciddiyetini etkiler. 60 yaşın üzerindeki hastalar, özellikle erkekler, ciddi hastalık gelişimi açısından risklidir (92). Genetik yatkınlık ve aile hikayesi de GO seyrini etkileyebilir (93). Çalışmamızda, 3. ayda GO aktivasyonu nedeniyle ek doz IV puls steroid tedavisine gereksinim duyulan hastalardan biri 41 yaşında kadındı ve hiç sigara içmemişti, TRAb düzeyi 75.62-95.6 U/L aralığında seyretti; diğeri 49 yaşında erkekti ve o da hiç sigara içmemişti, TRAb düzeyi 0.2 U/L'den 9.8 U/L'e yükselmişti. Her iki hastada da görme sorunları ve optik nöropati gelişmesi üzerine orbital dekompresyon cerrahisine verilmek zorunda kalındı. Üçüncü hasta ise 49 yaşında kadındı ve 20 paket.yıl sigara içimi mevcuttu, TRAb düzeyi başlangıçta 260 U/L iken 1 yıl sonunda 12 U/L'e geriledi. Bu üç hastanın da GO açısından aile hikayesi mevcut değildi.

6. SONUÇ

Aktif GO'nun varlığında, antitiroid ilaçlarla devam edilip gerektiğinde immün baskılayıcı tedaviler (glukokortikoidler ve orbital RT) veya orbital dekompresyon mu tercih edilmelidir yoksa tiroid ve orbita arasındaki patojenik bağlantı düşünüldüğünde hipertiroidizmin cerrahi ile kesin tedavisi ve eş zamanlı GO tedavisi mi düşünülmelidir? Bu yaklaşımlardan hangisinin daha iyi olduğunu gösterir kontrollü bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamız, bu konudaki ilk prospektif, randomize çalışma olup total tiroidektomi ile medikal tedavinin orta-ciddi şiddette aktif GO seyrine etkilerini birebir karşılaştırılmaktadır: Cerrahi grubu medikal tedavi grubu ile karşılaştırıldığında

1. Tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-Tg, TRAb) düzeylerindeki azalma cerrahi grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı iken
2. Egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS'daki düzelme her iki grupta benzer şekilde izlenmiştir.

Bir başka deyişle, tiroid otoantikorları, cerrahi tedavi ile anlamlı olarak düşürülmesine rağmen bu, 12 aylık takip süresinde, GO seyrine olumlu bir biçimde yansımamıştır. Aksine, cerrahi grubunda 3/12 (%25) hastada 3. ayda GO aktivasyonu nedeniyle ek doz metilprednisolon ve 2/12 (%17) hastada orbital dekompresyon tedavisine gereksinim olmuştur.

Konuda benzer yapıda, çok merkezli, hasta sayısı yüksek, uzun süreli, randomize çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

ÖZET

Amaç: Orta-ciddi şiddette aktif orbitopatisi olan Graves hastalarında erken total tiroidektominin medikal tedavi ile karşılaştırıldığında orbitopati seyrinde rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar-Yöntem: Orta-ciddi şiddette aktif orbitopatisi olan Graves hastalarından, hipertiroidizmi ve Graves orbitopatisi (GO) son 6 ay içerisinde ortaya çıkanlar, tiroid hacimleri ≥15 ml olanlar ve GO için lokal önlemler dışında tedavi almamış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. GO aktivitesi, klinik aktivite skorunun (KAS) ≥3/7 ile proptozisin en az bir gözde ≥21 mm olması veya iki göz arasında ≥2 mm fark olması, diplopi varlığı veya göz kapak açıklığının ≥9 mm olması kriterlerinden en az birinin varlığıyla belirlenmiştir. Hastalar antitiroid tedavi ile ötiroid hale getirilerek TSH 0.4-1 mIU/L düzeyinde tutulmuştur. Bu dönemde tüm hastalara toplam 4.5 gr İV puls metil prednizolon tedavisi verilmiştir. Puls steroid tedavisi sonrası hastalar, iki gruba randomize edilmiştir. Birinci grup, total tiroidektomi için cerrahiye yönlendirilmiştir. Cerrahi sonrasında levotiroksin tedavisi ile hastaların TSH'sı 0.4-1 mIU/L aralığında tutulmuştur. İkinci grup, antitiroid tedavi (Thyramazol veya Propylthiouracil) ve gereğinde bu tedaviye levotiroksin eklenmesi ile TSH'sı 0.4-1 mIU/L aralığında tutulacak şekilde izlenmiştir. Hastalar, sigara içimi açısından sorgulanmış ve tiroid hacmini belirlemek için tiroid USG yapılmıştır. Takipte ayda bir TSH, sT4; üç ayda bir TSH reseptör antikoru (TRAb), anti-Tg, anti-TPO serum düzeyleri ölçülmüş, postoperatif dönemde tiroglobulin değerlerine bakılarak ve tiroid USG ile rezidü tiroid dokusu değerlendirmesi yapılmıştır. Hastalar ayda bir propitozis açısından hertelmetre ölçümü ile, GO aktivite değerlendirmesi için KAS ile, kapak açıklığı ve diplopi açısından incelenmiştir. Tüm hastalar 1 yıl süresince takip edilmiştir.

Bulgular: Cerrahi tedavi grubuna alınan 12 hastanın (5 erkek, 7 kadın) yaş ortalaması±SD 45.8±10.8, medikal tedavi grubuna alınan 11 hastanın (7 erkek, 4 kadın) yaş ortalaması±SD 36±12.5 idi. Cerrahi ve Medikal tedavi grupları karşılaştırıldığında, başlangıçta her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara içimi, hipertiroidizm ve orbitopati süreleri, tiroid hacimleri, TSH, sT4, anti-TPO, anti-Tg ve TRAb değerleri açısından fark

yoktu. Cerrahi tedavi grubunda, bazale göre anti-TPO, anti-Tg'de altıncı ayda ve TRAb'da on ikinci ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme kaydedildi. Medikal tedavi grubunda ise takip süresince anti-TPO, anti-Tg ve TRAb'da anlamlı bir azalma olmadı. Cerrahi grubunda egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS açısından anlamlı düzelme gözlenirken diplopi açısından fark saptanmadı. Medikal tedavi grubunda ise egzoftalmus ölçümü ve KAS'da anlamlı düzelme izlenirken kapak açıklığı ve diplopi açısından fark tespit edilmedi. Cerrahi grubu medikal tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, tiroid otoantikor azalma cerrahi grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı iken egzoftalmus ölçümü, kapak açıklığı ve KAS'daki düzelme her iki grupta benzer şekilde izlendi. Cerrahi kolundaki dört hastaya ek tedaviler gerekti: Üç hastada üçüncü ayda GO'da aktivasyon olması nedeniyle puls metilprednizolon tedavisi 12 gr'a tamamlandı. Daha sonra bu hastaların ikisinde görme sorunları ve optik nöropati gelişimi nedeniyle dekompresyon cerrahisi yapıldı. Bir hastada ise patolojide papiller tiroid karsinomu saptanması üzerine hastaya 100 mCi radyoaktif iyot tedavisi verilmişdi.

Sonuç: Tiroid otoantikorları, cerrahi tedavi ile anlamlı olarak düşürülmesine rağmen bu, 12 aylık takip süresinde, GO seyrine olumlu bir biçimde yansımamıştır. Aksine, cerrahi grubunda 3/12 (%25) hastada 3. ayda GO aktivasyonu nedeniyle ek doz metilprednisolon ve 2/12 (%17) hastada orbital dekompresyon tedavisine gereksinim olmuştur. Konuda benzer yapıda, çok merkezli, hasta sayısı yüksek, uzun süreli, randomize çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: Graves' orbitopati, TSH reseptör antikoru, antitiroid tedavi, tiroidektomi, puls steroid tedavisi

SUMMARY

Aim: We aimed to compare early total thyroidectomy performed within six months of Graves' orbitopathy (GO) with the anti-thyroid treatment regimens, in patients with moderate to severely active GO prospectively and evaluated the clinical course of eye disease.

Materials and Methods: The patients with moderate to severely active GO were enrolled in the study fulfilling the following criteria: Hyperthyroidism and GO developed in the last six months, thyroid volume ≥15 mL, no previous treatment except local interventions for GO. GO activity has been defined as clinical activity score (CAS) ≥3 and carrying at least one of the following criteria; Proptosis ≥21 mm in one eye, ≥2 mm difference between two eyes, presence of diplopia , lid aperture ≥9 mm. Initially, all the patients were made euthyroid with anti-thyroid drugs and TSH levels were kept within the range 0.4-1 mIU/L. Pulse methylprednisolone of total 4.5 gr were given intravenously to all patients before randomization to two groups. In the first group, patients were sent to total thyroidectomy and their TSH levels were kept within the range 0.4-1 mIU/L with levothyroxine treatment starting levothyroxine early after surgery. Second group of patients were followed with anti-thyroid drugs and with the addition of levothyroxine, when necessary, to keep TSH within the range 0.4-1 mIU/L. Patients were asked for smoking habits, family history of GO. Thyroid USG was performed for the determination of thyroid volume. CAS, proptosis with hertelmeter, lid aperture and diplopia were evaluated. TSH, freeT4, TSH receptor antibody (TRAb), anti-TPO and anti-Tg levels were measured

Results: 12 patients with a mean age of 45.8±10.8 years were randomized to the total thyroidectomy (TT) group and 11 patients with a mean age of 36±12.5 years were randomized to the medical antihyroid treatment (AT) group. There were no difference between the two groups with respect to age, gender, smoking habit, duration of hyperthyroidism and GO, thyroid volume, TSH, free T4, anti-TPO, anti-Tg and TRAb levels initially. In TT group, thyroid autoantibodies (anti-TPO, anti-Tg in the sixth month and TRAb in the twelveth month) decreased significantly and there were

statistically significant improvements in proptosis, lid aperture and CAS while there was no improvement in diplopia. In AT group the decreases in thyroid antibodies were not significant, but there were statistically significant improvements in proptosis and CAS while there was no improvement in lid aperture and diplopia. When the TT group was compared with AT group, thyroid antibodies were significantly decreased in TT group while there was no significant difference with respect to proptosis, lid aperture, CAS and diplopia between groups. However in TT group four patients required additional interventions; Additional pulse methylprednisolone treatment was given to three patients because of the activation of GO, approximately after three months after surgery. Urgent orbital decompression was applied to two of those patients due to optic neuropathy and visual disturbances. Papillary thyroid carcinoma was detected in one patient and 100 mCi radioiodine treatment was given.

Conclusion: Although the significant decrease of thyroid autoantibodies were achieved in TT group, this was not reflected as an beneficial effect on the course of GO during the 12 months follow-up period. However it is important to note that additional pulse methylprednisolone treatment was given to 3 (25%) patients and urgent orbital decompression was applied to 2 (17%) of those patients in TT group. In this subject, studies with similar design, done in multicenters, including large numbers of patients, long lasting, randomized trials are needed.

Key words: Graves' orbitopathy, TSH receptor antibody, antithyroid treatment, thyroidectomy, pulse steroid treatment

KAYNAKLAR:

1. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. 2009 Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab.;94(8):2708-16.
2. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM 1997 Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. Thyroid 7:885–889.
3. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Wiersinga WM 2006 A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. Eur J Endocrinol 155:207–211.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM 2008 Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. Thyroid 18:333–346.
5. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM 2008 Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 158:273–285
6. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. 2003 Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocr Rev 24:802–835.

7. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. 1992 Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. N Engl J Med. 25;326(26):1733-8.
8. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L. 1999 The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. Clin Endocrinol (Oxf) 51(4):503-8.
9. Weetman AP. 1994 The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. Thyroid 4(2):145-6.
10. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. 2000 Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev. 21(2):168-99.
11. Bartley GB. 1994 The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota.Trans Am Ophthalmol Soc 92:477-588.
12. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. 1988 Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. J Endocrinol Invest 11:615-9
13. Wiersinga WM, Bartalena L. 2002 Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 12:855-60.
14. Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP. 1979 Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. J Comput Assist Tomogr 3:815-9.
15. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. 1989 Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. Ophthalmic Res 21:73-82.
16. Rapoport B, McLachlan SM. 2007 The thyrotropin receptor in Graves' disease. Thyroid 17:911-22.
17. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. 2000 Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. Thyroid 10:1093-100.

18. Eckstein AK, Losch C, Glowacka D, et al. 2009 Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. Br J Ophthalmol 93:1052-6.
19. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. 2000 Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves'ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 52:267-71.
20. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. 2006 Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves'ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab 91:3464-70.
21. Prummel MF, Wiersinga WM. 1993 Smoking and risk of Graves' disease. JAMA 269:479-82.
22. Costenbader KH, Karlson EW. 2006 Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? Lupus 15:737-45.
23. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. 2007 Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. J Clin Endocrinol Metab 92:59-64.
24. Bahn RS. 2010 Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 25;362(8):726-38.
25. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. 2000 Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 85:776-80.
26. Kumar S, Bahn RS. 2003 RelatIVe overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patientswith Graves'ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 88:4246-50.
27. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. 2000 Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 85:1194-9.
28. Bahn RS. 2003 Clinical review 157: pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. J Clin Endocrinol Metab 88:1939-46.

29. 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 81:3045-50.
30. Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. 1996 Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. J Clin Endocrinol Metab 81:3428-31.
31. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, et al. 1999 Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. J Clin Endocrinol Metab84: 2557-62.
32. Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M. 2003 Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. J Mol Endocrinol 30:369-80.
33. Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, Donovan KA, Bahn RS. 1993 Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. Thyroid 3: 297-300.
34. Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, et al. 1994 TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. J Endocrinol Invest 17:437-41.
35. Crisp MS, Lane C, Halliwell M, Wynford- Thomas D, Ludgate M. 1997 Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 82: 2003-5.
36. Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, Bonavolonta G, Avvedimento EV, Fenzi G. 1993 Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. Lancet 342:337-8.
37. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. 1998 Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/ connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 83:998-1002.

38. Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. 2003 TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. Clin Endocrinol (Oxf) 58:280-7.
39. Konuk EB, Konuk O, Misirlioglu M, Menevse A, Unal M. 2006 Expression of cyclooxygenase-2 in orbital fibroadipose connective tissues of Graves' ophthalmopathy patients. Eur J Endocrinol 155:681-5.
40. Feldon SE, O'Loughlin CW, Ray DM, Landskroner-Eiger S, Seweryniak KE, Phipps RP. 2006 Activated human T lymphocytes express cyclooxygenase-2 and produce proadipogenic prostaglandins that drive human orbital fibroblast differentiation to adipocytes. Am J Pathol 169:1183-93.
41. Lu M, Lin RY. 2008 TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. J Endocrinol 196:159-69.
42. Smith TJ. 2003 The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. Autoimmunity 36:409-15.
43. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. 2003 Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. J Immunol 170:6348-54.
44. Smith TJ, Hoa N. 2004 Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulinlike growth factor-I receptor. J Clin Endocrinol Metab 89:5076-80.
45. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. 2008 Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. J Immunol 181:4397-405.
46. Rundle FF. 1957 Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease. Metabolism 6(1):36-48
47. Burch HB, Wartofsky L. 1993 Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev. 14(6):747-93

48. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. 1995 Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 42(1):45-50.
49. Wiersinga WM. 1992 Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2(3):229-33
50. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P. 2004 Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab.89(12):5910-5
51. Wémeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S. . 2005 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. 90(2):841-8.
52. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. 2006 The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. Eur J Endocrinol. 154(5):623-32.
53. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjövall K, Winsa B, Rastad J, Karlsson FA; TEO Study Group. 2005 Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy-long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. Thyroid. 15(10):1157-64.
54. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. 2003 Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med. 2;139(5 Pt 1):346-51.
55. Kurihara H. 2002 Total thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy. Thyroid 12(3):265-7.
56. Bartalena, L, Marcocci, C, Bogazzi, F, et al. 1989 Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med; 321:1349.

57. Kung AW, Yau CC, Cheng A. 1994 The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. J Clin Endocrinol Metab. 79(2):542-6.
58. McGregor AM, Petersen MM, Capiferri R, Evered DC, Smith BR, Hall R. 1979 Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 11(4):437-44.
59. 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. 1998 Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 8;338(2):73-8.
60. Gorman CA. 1995 Therapeutic controversies. Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 80(2):340-2
61. Prummel, MF, Wiersinga, WM. 1995 Medical management of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 5:231.
62. Moleti M, Mattina F, Salamone I, Violi MA, Nucera C, Baldari S, Lo Schiavo MG, Regalbuto C, Trimarchi F, Vermiglio F. 2003 Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of graves' ophthalmopathy. Thyroid 13(7):653-8.
63. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, Bartalena L, Marcocci C. 2007 Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. J Clin Endocrinol Metab. 92(5):1653-8
64. Chang, T-C, Huang, K-M, Hsiao, Y-L, et al. 1997 Relationships of orbital computed tomographic findings and actIVity scores to the prognosis of corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. Acta Ophthalmol Scand. 75:301.
65. Kahaly, GJ, Pitz, S, Hommel, G, Dittmar, M. 2005 Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 90:5234.

66. Marino` M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A & Marcocci C. 2004 Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. Thyroid 14:403–406.
67. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP & Wiersinga WM. 2007 Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. Thyroid 17:357–362.
68. Stan, MN, Garrity, JA, Bradley, EA, et al. 2006 Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 91:4817
69. Prummel, MF, Mourits, MP, Blank, L, et al. 1993 Randomized double blind controlled of prednisolone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Lancet 342:949.
70. Gorman, CA, Garrity, JA, Fatourechi, V, et al. 2001 A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Ophthalmology 108:1523.
71. Bartalena, L, Marcocci, C, Chiovato, L, et al. 1983 Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab. 56:1139.
72. Wiersinga, WM, Prummel, MF. 2000 An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 29:297.
73. Prummel, MF, Terwee, CB, Gerding, MN, et al. 2004 A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 89:15.
74. Marcocci, C, Bartalena, L, Rocchi, R, et al. 2003 Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 88:3561.
75. Nygaard, B, Specht, L. 1998 Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. Lancet 351:725.

76. Lyons, CJ, Rootman, J. 1994 Orbital decompression for disfiguring exophthalmos in thyroid orbitopathy. Ophthalmology 101:223.
77. Ogura, JH, Thawley, SE. 1980 Orbital decompression for exophthalmos. Otolaryngol Clin North Am. 13:29.
78. Shorr, M, Seiff, SR. 1986 The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. Ophthalmology 93:476.
79. Jernfors, M, Valimaki, MJ, Setala, K, et al. 2007 Efficacy and safety of orbital decompression in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy: long-term follow-up of 78 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 67:101.
80. Brunn J, Blocjk U, Ruf J. 1981 Volumetrie der schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie. Deutsche Medizinische Wonchenschriftt 106:1338- 1340.
81. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. 1992 Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. Thyroid 2(2):171-8
82. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. 1989 Ameloriation of eye changes of Graves' ophtalmopathy by achieving euthyroidism. Acta Endocrinol (Copenh) 121(suppl 2):185-189
83. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. 2004 Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. J Endocrinol Invest.27(3):288-94
84. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. 1997 Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 7(3):369-75
85. Marcocci C, Bartalena L, Pinchera A. 1 998AblatIVe or non-ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy? J Endocrinol Invest. 21(7):468-71.
86. Wiersinga WM. 1998 Preventing Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 8;338(2):121-2.

87. Pinchera A, Bartalena L, Marcocci C. 1995 Therapeutic controversies. Radioiodine may be bad for Graves' ophthalmopathy, but.... J Clin Endocrinol Metab. 80(2):342-5.
88. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. 2004 Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. Thyroid 14(5):403-6.
89. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. 2000 Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 52(3):267-71.
90. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG. 2006 Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab.91(9):3464-70
91. Mann K. 1999 Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes.107 Suppl 5:S164-7
92. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. 1993 Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin Endocrinol (Oxf). 38(4):367-72.
93. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. 2002 The genetics of autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 87(12):5385-97