

# Tiroid Oftalmopatisinde Retroorbital Radyoterapi Sonuçlarımız

## Treatment Results of Retro-orbital Radiotherapy in Patients with Thyroid Ophthalmopathy

 Ziya AYHAN,<sup>a</sup>  
 Nesrin AKTÜRK,<sup>b</sup>  
 Okan ÖZDEMİR,<sup>b</sup>  
 Aylin YAMAN,<sup>a</sup>  
 Fadime AKMAN,<sup>b</sup>  
 Barbaros AYDIN,<sup>b</sup>  
 Meltem SÖYLEV BAJİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Radyasyon Onkolojisi AD,  
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 İzmir

Received: 17.11.2016  
 Received in revised form: 06.03.2017  
 Accepted: 09.03.2017  
 Available online: 22.02.2018

Correspondence:  
 Ziya AYHAN  
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Göz Hastalıkları AD, İzmir,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 zyayhan@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Tiroid oftalmopatisi nedeni ile retroorbital radyoterapi (RT) uygulanan hastaların klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında tiroid oftalmopatisi nedeni ile RT uygulanan 19 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Dokuz ay ve üzeri izlem altında olan 15 hasta çalışmaya alındı. Radyoterapi, retroorbital bölgeye, 10 fraksiyonda toplam 20 Gray, bireysel orbit baş maskesi kullanılarak uygulandı. Hastalar, RT uygulanması öncesi ile tedavi sonrasındaki izlemlerde klinik aktivite skoru, Hertel ölçümleri, göz hareketleri, diplopi varlığı, immünsüpresif ilaç ve ilave tedavi gereksinimleri açısından değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Wilcoxon bağımlı değer analizi kullanıldı. **Bulgular:** Hastaların 8'i kadın, 7'si erkek idi. Ortalama yaş  $49,6 \pm 12,5$  (30-72) yıl, ortalama izlem süresi  $26,5 \pm 13,2$  (9-168) ay olarak saptandı. Radyoterapi, 14 hastada her iki retroorbital bölgeye, bir hastada ise tek taraflı olmak üzere toplamda 29 göze uygulandı. Tedavi üç hastada konvansiyonel, diğer hastalarda üç boyutlu konformal teknikle uygulandı. Sekiz hastaya RT öncesi, yedi hastaya ise RT ile eş zamanlı steroid tedavisi verilmişti. Radyoterapi öncesi klinik aktivite skoru ortalama  $4,6 \pm 1,3$  (3-7) iken, RT sonrası 3,6 ve 9. aylarda sırasıyla  $2,7 \pm 1,1$ ,  $1,2 \pm 1,3$  ve  $0,2 \pm 0,4$  saptandı (her biri için  $p < 0,05$ ). Tedavi öncesi Hertel ölçüm değerleri ortalama 23,4 mm iken, tedavi sonrası 9. ayda 21,7 mm saptandı ( $p > 0,05$ ). Dört hastaya tarsorafı, kas gerileme cerrahisi, kas ve üst kapağa botoks enjeksiyonu şeklinde ilave cerrahi uygulamalar tekli ve/veya kombine olarak yapıldı. Hiçbir hastada RT'ye bağlı derece 3-4 yan etki saptanmadı. **Sonuç:** Tiroid oftalmopatisinin aktif döneminde retroorbital RT güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olup ciddi yan etki oluşturmadan hastaların klinik aktivite skorlarında belirgin düzelmeye sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Graves oftalmopatisi; radyoterapi

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the clinical features and treatment results in patients with thyroid ophthalmopathy treated with retroorbital radiotherapy. **Material and Methods:** Medical records of 19 patients who were treated with orbital radiotherapy because of thyroid-associated ophthalmopathy between January 1998-February 2014 were reviewed retrospectively. Fifteen patients who were followed-up 9 months and more after the treatment were enrolled the study. Radiotherapy was delivered with personal orbit head mask to the retro-orbital field in 10 fractions with the total dose of 20 Gray. Clinical activity score, Hertel measurements, eye movements, diplopia, need for immunosuppressive treatment and additional surgery were evaluated. Wilcoxon dependent value analyses was used for statistical evaluation. **Results:** Eight patients were female and seven were male. Mean age of the subjects was  $49.6 \pm 12.5$  years (30-72 years). Mean follow-up period was  $26.5 \pm 13.2$  months (9-168 months). Radiotherapy was delivered to the bilateral retro-orbital field in 14 patients and unilaterally in one patient. Three patients were treated with the conventional radiotherapy technics and the others with conformal technics. Eight patients had steroid medication before radiotherapy and 7 patients had concurrently. While the mean clinical activity score was  $4.6 \pm 1.3$  (3-7) before radiotherapy, it was  $2.7 \pm 1.1$ ,  $1.2 \pm 1.3$  and  $0.2 \pm 0.4$  in 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> months after retro-orbital RT application, respectively ( $p < 0.05$  for each). The mean Hertel measurement value was 23.4 mm before treatment and 21.7 mm in 9<sup>th</sup> month after RT treatment ( $p > 0.05$ ). Four patients had further mono and/or combined surgical requirement such as tarsoraphy, muscle resection surgery, botox injection to the upper eyelid and muscle. None of the patients had grade 3-4 side effects associated with radiotherapy. **Conclusion:** Orbital radiotherapy is a safe and effective treatment option in the active period of the thyroid ophthalmopathy and provides remarkable improvement in clinical activity scores without any severe side effect.

**Keywords:** Graves ophthalmopathy; radiotherapy

**T**iroid oftalmopatisi (TO), otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili orbital dokuların inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır.<sup>1</sup> Hastalığın bulguları arasında göz kapağı retraksiyonu, proptoz, kemozis, periorbital ödem ve göz hareket bozuklukları yer almaktadır. Hastaların %20-25'inde tanı anında oftalmopati bulguları mevcuttur.<sup>2</sup> Hastalık genellikle hafif seyirli ve kendini sınırlayıcıdır.<sup>3</sup> Ancak, hastaların %3-5'inde hastalık ağır seyretmekte ve keratopati, kompresif optik nöropati gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir.<sup>3,4</sup> Hipertiroidinin kontrol altına alınması, sigaranın bırakılması hastalığın kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır.<sup>5-9</sup> Ancak, orta-ağır seyirli oftalmopatisi olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı orbital radyoterapi (RT), immünsüpresif ve biyolojik ajanlar ile cerrahi gibi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.<sup>10-30</sup>

Bu çalışmada, TO nedeni ile retroorbital RT yapılan hastaların klinik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında, TO nedeni ile izlem altında olan ve retroorbital RT uygulanan 19 hasta geriye dönük olarak incelendi. Dokuz ay ve üzeri izlem altında olan 15 hastanın 29 gözü çalışmaya alındı. RT; bütün hastalarda supin pozisyonda, planlama ve tedavi de bireysel orbit baş maskesi kullanılarak retroorbital bölgeye, 10 fraksiyonda 20 Gray toplam dozda, lineer hızlandırıcı ile 6 MV foton enerjisi kullanılarak uygulandı. Hastalar, RT öncesi ve sonrası alınan tedaviler, klinik aktivite skoru (KAS), Hertel ölçümleri, göz hareketleri, diplopi varlığı, immünsüpresif ajan ve cerrahi tedavi gereksinimleri açısından değerlendirildi. Klinik Aktivite Skoru değerlendirmesi için Avrupa Graves Orbitopati Grubu [European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)] kriterleri esas alındı (Tablo 1).<sup>31,32</sup> RT yan etki değerlendirmesi için Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu "Radiation Therapy Oncology Group" yan etki derecelendirme sistemi kullanıldı.<sup>33</sup> İstatistiksel analiz için Wilcoxon bağımlı değer analizi kullanıldı. Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olması nedeni ile etik kurul onayı alınmadı.

**TABLO 1:** Tiroid oftalmopatisinde klinik aktivite skoru.\*

1.	Spontan retrobulber ağrı
2.	Göz hareketleriyle ağrı
3.	Göz kapağında kızarıklık
4.	Konjonktival hiperemi
5.	Göz kapağında şişlik
6.	Karünkül şişliği
7.	Konjonktival ödem

\*EUGOGO: Avrupa Graves Orbitopati Grubu; Her bir bulguya 1 puan verilmekte ve  $\geq 3/7$  olduğun da hastalık aktif kabul edilmektedir.

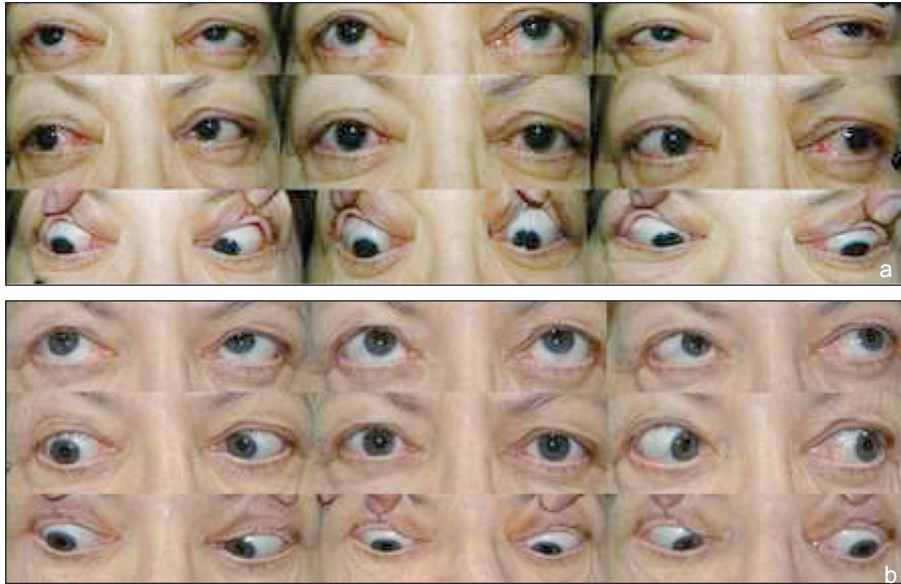
## BULGULAR

Hastaların 8'i kadın, 7'si erkek idi. Ortalama yaş aralığı 49,6±12,5 (30-72) yıl, izlem süresi 26,5 (9-168) ay olarak saptandı. Tüm hastalar Graves hastalığı tanısı ile izlem altında idi. Sekiz hastada sigara kullanımı, dört hastada tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavi öyküsü mevcuttu. Sekiz hastaya RT öncesi 5 intravenöz (IV), 3 peroral (PO), yedi hastaya ise RT ile eş zamanlı PO farklı dozlarda steroid tedavisi verilmişti. RT, hastaların 14'ünde her iki retroorbital bölgeye, birinde tek taraflı olmak üzere, üç hastada konvansiyonel, diğer hastalarda ise üç boyutlu konformal teknikte uygulandı. RT öncesi hastaların KAS ortalaması 4,6±1,3 (3-7) iken, RT sonrası 3, 6 ve 9 aylarda sırasıyla 2,7±1,1, 1,2±1,3 ve 0,2±0,4 olarak saptandı (Her biri için  $p<0,05$ ). Hastaların tedavi öncesi Hertel ölçüm değerleri ortalama 23,4 mm 14-32 mm iken; tedavi sonrası 9. ayda 21,7 mm 14-29 mm saptandı ( $p<0,05$ ). Sekiz hastada tedavi öncesi diplopi saptanmış olup, tedavi sonrası sadece bir hastada diplopide düzelme olduğu görüldü. Hiçbir hastaya immünsüpresif ajan gereksinimi olmadı. Dört hastaya tarsorafı, kas geriletme cerrahisi, kas ve üst kapağa botoks enjeksiyonu şeklinde ilave cerrahi uygulamalar tekli ve/veya kombine olarak yapıldı. İzlem süresince hiçbir hastada RT'ye bağlı erken ya da geç dönemde derece 3-4 yan etki saptanmadı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Yedinci hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafları Resim 1a,b'de görülmektedir.

**TABLO 2:** TO hastalığında KAS (EUGOGO).

Hasta no	Yaş cinsiyet	Takip süresi ay	Retroorbital Radyoterapi Uygulaması							
			Önce				Sonra			
			Sigara	Tiroid cerrahisi	RAI tedavisi	Diplopi	KS kullanımı	RT+KS	Diplopi	Ek cerrahi
1	43,K	10	-	+	+	+	+(IV, 5,0 g)	-	+	-
2	46,K	168	+	-	+	+	+(PO, 4,5 g)	+(PO, 3,0 g)	+	+*
3*	72,E	10	-	-	-	-	-	+(PO, 3,0 g)	-	+**
4	39,K	9	-	+	-	-	+(PO,4,0 g)	+(PO, 2,5 g)	-	
5	53,K	39	+	-	-	+	-	-	+	+^
6	63,E	25	+	-	-	+	-	-	+	
7	50,E	10	+	-	-	-	-	+(PO, 3,0 g)	-	
8	32,E	18	-	-	-	+	-	+(PO, 2,0 g)	+	+^
9	71,E	12	-	-	-	+	-	-	+	
10	60,K	15	+	-	-	-	-	-	-	
11	41,E	13	+	+	+	+	+(PO,4,0 g)	+(PO, 2,5 g)	-	
12	30,E	26	+	-	-	+	+(IV, 5,5 g)	-	+	
13	51,K	10	-	+	-	-	+(IV, 5,5 g)	-	-	
14	48,K	14	-	-	+	-	+(IV, 5,5 g)	-	-	
15	45,K	19	+	-	-	+	+(IV, 5,5 g)	+(PO, 2,5 g)	+	

K: Kadın, E: Erkek, RAI: Radyoaktif iyot; KS: Klinik aktivite skoru, RT: Radyoterapi, IV: İntravenöz, PO: Peroral, \*: Tek taraflı RT uygulaması, \*\*:Bimediyal gerileme, \*\*:tarsorafı, ^:Bilateral inferior rektusa gerileme sağ üst kapağa botoks enjeksiyonu, ^: Mediyal rektus kasına botoks enjeksiyonu.



**RESİM 1: a)** 7 no'lu hastaya ait tedavi öncesi görünüm (KAS; 4, spontan retrobulber ağrı, konjunktival hiperemi, göz kapağında ödem, karunkül şişliği); **b)** Eş zamanlı RT ve KS uygulaması sonrası 9. ay görünüm. Hastanın tüm bulgularında gerileme izlenmekte.

## TARTIŞMA

TO'nun doğal seyrinde, başlangıçta aktif inflamatuvar faz ön planda olup, ilerleyen süreçte geç fib-

rotik faz görülmektedir.<sup>31</sup> EUGOGO tarafından, 2006 ve 2008 yıllarında TO aktivasyon ve şiddetinin tarifi yapılmıştır. Hafif şiddette tutulumu olan hastalar ile KAS <3 olan hastalarda izlem önerilir

iken, orta-ağır tulumu olan hastalar ile KAS  $\geq 3$  olanların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiş ve tedavi protokolleri önerilmiştir.<sup>31,32</sup>

Sistemik kortikosteroid uygulaması orta ve ağır seyirli TO'da medikal tedavinin esasını teşkil etmektedir.<sup>10-13</sup> Steroid tedavisi ile orbital dokuların lenfosit infiltrasyonunu azaltmakta ve fibroblastlardan glikozaminoglikan salınımı önlenmektedir. Kahaly ve ark., orta-ağır Graves oftalmopati (GO) olan hastalarına haftalık IV metilprednizolon 0,5 g, sonra 6 hafta 0,25 g tedavisi ya da oral prednizolon 0,1 g/gün, sonra haftada 0,01 g/hafta doz azaltımı 6 hafta tedavisi uygulamışlardır.<sup>11</sup> IV metilprednizolon tedavisi alan grupta hastalığın şiddeti, aktivitesi ve hastaların yaşam kalitelerinde, oral tedavi alan hasta grubuna göre daha fazla düzelme elde etmişlerdir. Aktif hastalığın tedavisinde IV metilprednizolonun daha etkili ve tolere edilebilir olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, IV pulse metilprednizolon tedavisi alan hastalarda diplopi, proptoz ve yumuşak doku aktivite skoru, oral prednizolon tedavisi alan hastalara oranla daha fazla iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, ilave tedavi gereksiniminin IV tedavi uygulanan grupta daha az olduğu belirtilmiştir.<sup>12</sup> Macchia ve ark. TO olan 25 hastaya haftada 2 doz olacak şekilde 1 g IV metilprednizolon tedavisi ile 26 hastaya 60-80 mg/gün oral prednizolon, 2 haftada bir doz azaltımı yapılacak şekilde toplamda 4-6 ay süreli sistemik steroid tedavisi uygulamışlardır.<sup>13</sup> Tüm hastalarda orbital inflamasyon semptom ve bulgularında belirgin düzelme elde etmişlerdir. Ancak, oral steroid tedavisi alan hastalarda ciddi yan etkiler gözlemlenmesine karşın, IV tedavisi alan hasta grubunda hafif mide ağrısı ve ciltte kızarıklık dışında yan etki görülmediğini belirtmişlerdir. IV steroid uygulamasının oral uygulamaya oranla daha iyi tolere edilmesine karşın, %0,8 hastada akut karaciğer hasarı ve hayatı tehdit edici karaciğer yetmezliği gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır.<sup>34</sup> Bir tedavi seansı süresince güvenli IV metilprednizolonun kümülatif dozu 8 g olarak belirtilmiştir.<sup>35</sup>

TO tedavisinde orbital RT, 1915 yılından itibaren günümüze kadar kullanılmaktadır.<sup>36-39</sup> Orbital bölgeye uygulanan radyasyonun inflamasyondan sorumlu lenfositler ile glikozaminoglikan üreten

fibroblastların ölümüne neden olarak etki ettiği düşünülmektedir. Mourits ve ark., 59 orta-ağır GO olan hastanın 30'una bilateral orbital RT 10 fraksiyonda 20 Gy, 29'una da bilateral sham RT 10 fraksiyonda 0 Gy uygulamışlardır.<sup>40</sup> Altıncı aydaki kontrollerde, RT uygulanan grupta glob yüksekliğinde ve çift görmede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanır iken, kapak aralığı, yumuşak doku şişliği ve proptoz açısından fark saptamamışlardır. Hiçbir hastada RT'ye bağlı yan etki tespit edememişlerdir. Gorman ve ark. tarafından, bilateral hafif-orta GO olan 42 hastanın bir gözüne RT, diğer gözüne "sham" RT uygulanmış ve 6 aylık izlemler sonucunda her iki grupta kasların hareket aralığında belirgin bir fark saptanmaz iken, 12. ayda hafif düzelme elde edilmiştir.<sup>41</sup> Ayrıca, her iki grupta orbital kas ve yağ doku hacminde, kapak aralığında ve proptozta hafif değişiklikler gözlemlenmiştir. Üç hastada RT sonrası 3. yılda retinal damarlarda kaçak saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada, 88 hafif TO olan hastalar RT uygulanan ve kontrol grubu olarak iki eşit gruba ayrılmıştır. On iki aylık izlemler sonunda, göz hareketlerinde ve çift görmede düzelme RT alan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunur iken; KAS, kapak aralığı ve proptoz açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>42</sup> Kahaly ve ark., RT dozlarını karşılaştırmak için planladıkları çalışmalarında, hastalarını 3 gruba ayırmışlar: 1. gruptaki 18 hastaya 20 fraksiyonda haftalık 1 Gy, 20 hafta; 2 ve 3. gruba 10 fraksiyonda günlük sırayla 1 ve 2 Gy, 2 hafta süreyle RT uygulamışlardır.<sup>15</sup> Klinik aktivite skorundaki azalma gruplarda sırasıyla 3, 2 ve 1,5 iken terapötik başarı sırayla %67, %59 ve %55 olarak saptanmıştır. Genellikle 2 hafta süre ile 10 fraksiyonda 20 Gy RT uygulaması etkin ve güvenilir iken, 20 haftada haftalık 1 Gy tedavi protokolü eş etkinlik ve daha iyi tolere edilebilir olarak belirtilmektedir.<sup>15,43</sup> Daha fazla dozlarda daha fazla etkinlik sağlanamamaktadır.<sup>44</sup> Orbital RT uygulaması güvenli ve etkin olmasına karşın kontrolsüz hipertansiyon ve diyabeti olan hastalarda önerilmemektedir.<sup>45</sup> Prummel ve ark.'nın çalışmasında, orta-ağır seyirli GO tedavisinde oral prednizolon ve orbital RT tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve 24 haftalık izlem sonunda tedavi et-

kinlikleri açısından gruplar arasında fark bulunmaz iken, steroid tedavisi alan grupta daha fazla ve ciddi yan etki saptanmıştır.<sup>46</sup>

Orbital RT ve steroid uygulamasının etki mekanizmalarının farklı olması nedeni ile kombine olarak kullanımı, sadece RT ya da steroid uygulamasına göre daha etkilidir.<sup>47-49</sup> Ng ve ark.nın çalışmasında, orbital RT ve steroid alan grup ile sadece steroid alan grubun 52 haftalık izlemleri sonunda toplam KAS, yumuşak doku ödemi, göz hareketleri, görme keskinliği ve hayat kalitesinde düzelme olduğu belirtilmiştir.<sup>47</sup> Ancak, total KAS'da düzelme, orbital RT ve steroid alan grupta sadece steroid alan gruba göre daha erken dönemde gözlenmiştir. Ayrıca, ekstraoküler kas kalınlığında azalma sadece RT-steroid kombine tedavisi alan grupta gözlenmiştir. Kombine tedavi ile yumuşak doku ödemi, göz hareketleri ve görme keskinliğinde düzelenin hem daha erken dönemde olduğu hem de daha fazla oranda düzelme sağlandığı belirtilmiştir. Marcocci ve ark.nın çalışmasında, orbital RT ve steroid tedavisi ile sadece RT uygulamasının etkinliği karşılaştırılmıştır.<sup>49</sup> Kombine tedavinin yumuşak doku ödemi ve kas tutulumunun tedavisinde daha etkili olduğu, ancak geç dönem restriktif kas tutulumuna her iki tedavi rejiminin de etkili olmadığı belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, orbital RT ve oral steroid tedavisi ile orbital RT ve IV steroid tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve KAS düzelme orbital RT ve IV steroid tedavi uygulanan grupta daha fazla bulunmuştur.<sup>50</sup>

Çalışmamızda, beş hastada akut dönemde olmak üzere toplam sekiz hastada %53 derece I konjonktivit saptanmıştır. Kahalay ve ark.nın, 3 farklı RT şemasını kıyasladığı çalışmasında ise haftalık 1 Gy, toplam 20 Gy RT uygulanan grupta hiç konjonktivit görülmez iken, 10 fraksiyon 1 Gy RT uygulanan kolda %18, 10 fraksiyon 2 Gy RT uygulanan kolda ise %36 oranında konjonktivit saptanmış, ancak çalışmada konjonktivitin derecesi belirtilmemiştir.<sup>15</sup>

Bilateral retroorbital RT uygulanan hastalardan ikisinde (5 ve 9 numaralı hasta) tek taraflı katarakt saptanmış, tek taraflı RT uygulanmış olan hastanın (3 numaralı hasta), RT uygulanan gözünde geç dönemde katarakt geliştiği görülmüştür (%20). Hasta-

ların yaşı dikkate alındığında 3 ve 9 numaralı hastalarda gelişen katarakt direkt olarak RT ile ilişkilendirilmemiştir. Marcocci ve ark., orbital RT uygulanan hastaların uzun dönem izlemlerinde, hastaların %10,3'ünde katarakt saptamışlardır.<sup>50</sup> Wakelkamp ve ark.nın çalışmasında, RT uygulanan grupta %29 oranında katarakt saptanır iken, steroid uygulanan grupta %34 oranında tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>51</sup> Uzun dönem izlem sonuçları ile RT'nin katarakt ve retinopati açısından güvenli bir tedavi yöntemi olduğu belirtilerek diyabetin retinopati açısından risk oluşturabileceği vurgulanmıştır.

RT'nin en önemli geç yan etkilerinden biri de ikincil kanserler olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda ikincil kanser oranları düşük olarak gözlenmiştir.<sup>50,51</sup> Ancak Marcocci ve ark., uzun dönem izlem sonuçlarını yayımladıkları çalışmalarında, hiçbir hastada ikincil kanser raporlamamışlardır.<sup>51</sup> Biz de hiçbir hastada izlemler süresince ikincil kanser saptamadık.

TO'da, çift görmeye neden olan restriktif şaşılık, göz kapağı retraksiyonu ve orbital yağ doku prolapsusu hastalığının aktif inflamasyon sürecinin geçtiği kronik fibrotik fazda tedavi edilmektedir. Orbital dekompresyon, restriktif şaşılık, kapak uzatma ve blefaroplasti cerrahileri ile botulinum A enjeksiyonu kronik dönem komplikasyonların tedavisinde etkili yöntemlerdir.<sup>52-58</sup> Biz de 4 göze hastalığının inaktif olduğu dönemde tarsorafi, kas gerileme cerrahisi, üst kapağa ve mediyal rektus kasına botoks uygulaması yaptık.

## SONUÇ

Orta-ağır TO'da kortikosteroid tedavisi ile kombine orbital RT, KAS'da belirgin düzelme sağlamaktadır. Fonksiyonel ve kozmetik tedavi yaklaşımları, hastalığın kronik inaktif döneminde yapılmalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

**Çıkar Çatışması**

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

**Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Meltem Söylev Bajin, Aylin Yaman, Fadime

Akman; **Tasarım:** Ziya Ayhan; **Denetleme/Danışmanlık:** Meltem Söylev Bajin, Aylin Yaman, Fadime Akman; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ziya Ayhan, Nesrin Aktürk, Okan Özdemir, Barbaros Aydın; **Analiz ve/veya Yorum:** Ziya Ayhan, Nesrin Aktürk, Okan Özdemir, Barbaros Aydın, Meltem Söylev Bajin, Aylin Yaman, Fadime Akman; **Kaynak Taraması:** Ziya Ayhan, Nesrin Aktürk, Okan Özdemir, Barbaros Aydın; **Makalenin Yazımı:** Ziya Ayhan; **Eleştirel İnceleme:** Meltem Söylev Bajin, Aylin Yaman, Fadime Akman.

**KAYNAKLAR**

- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14(6):747-93.
- Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 1989;21(2):73-82.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21(2):168-99.
- Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner's & Ingbar's the Thyroid-A Fundamental and Clinical Text*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.474-87.
- Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1098-101.
- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1992;2(2):171-8.
- O'Hare JA, Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease. *Eur J Intern Med* 1993;4:289-92.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):153-61.
- Hegediüs L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004;27(3):265-71.
- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi E, et al. 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(8):3562-7.
- 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(9):5234-40.
- Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löytyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):316-21.
- 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(3):152-8.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Rocchi R, Mazzi B, Barbesino G, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):245-50.
- Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):102-8.
- Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 1995;196(3):857-62.
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355(9214):1505-9.
- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):15-20.
- Brabant G, Peter H, Becker H, Schwarzrock R, Wonigeit K, Hesch RD. Cyclosporin in infiltrative eye disease. *Lancet* 1984;1(8375):515-6.
- Weetman AP, McGregor AM, Ludgate M, Beck L, Mills PV, Lazarus JH, et al. Cyclosporin improves Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1983;2(8348):486-9.
- Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986;16(5):415-22.
- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321(20):1353-9.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):33-40.
- Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Gameau HC, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010;117(1):133-9.e2.
- Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Introna M, Rossi S, Bonara P, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):122-4.
- Silkiss RZ, Reier A, Coleman M, Lauer SA. Rituximab for thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2010;26(5):310-4.
- McNab AA. Extracranial orbital decompression for optic neuropathy in Graves' eye disease. *J Clin Neurosci* 1998;5(2):186-92.
- Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope* 2003;113(7):1206-9.

29. Paridaens DA, Verhoeff K, Bouwens D, van Den Bosch WA. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Br J Ophthalmol* 2000;84(7):775-81.
30. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT, Truong TV, Osborn DR. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1997;13(3):153-60.
31. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006;155(3):387-9.
32. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18(3):333-46.
33. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
34. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2000;14(5):403-6.
35. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007;17(4):357-62.
36. Juler FA. III. Diseases of the orbit. Acute purulent keratitis in exophthalmic goitre treated by repeated tarsorrhaphy, resection of the cervical sympathetic and x-rays; retention of vision in one eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1913;33:58-62.
37. Mandeville FB. Roentgen therapy of orbital-pituitary portals for progressive exophthalmos following subtotal thyroidectomy. *Radiology* 1943;41(3):268-71.
38. Jones A. Orbital x-ray therapy of progressive exophthalmos. *Br J Radiol* 1951;24(288):637-46.
39. Beierwaltes WH. X-ray treatment of malignant exophthalmos: a report on 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13(9):1090-100.
40. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355(9214):1505-9.
41. Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001;108(9):1523-34.
42. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):15-20.
43. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 1995;196(3):857-62.
44. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3857-65.
45. 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(8877):949-54.
46. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. 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(5):322-30.
47. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6):1139-44.
48. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991;14(10):853-60.
49. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. 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(8):3562-7.
50. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, Morabito E, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3561-6.
51. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004;111(8):1557-62.
52. Fichter N, Schittkowski MP, Vick HP, Guthoff RF. [Lateral orbital decompression for Graves' orbitopathy. Indication, surgical technique, and treatment success]. *Ophthalmologie* 2004;101(4):339-49.
53. Baldeschi L. Small versus coronal incision orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Orbit* 2009;28(4):231-6.
54. Nguyen VT, Park DJ, Levin L, Feldon SE. Correction of restricted extraocular muscle motility in surgical management of strabismus in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2002;109(2):384-8.
55. Prendiville P, Chopra M, Gauderman WJ, Feldon SE. The role of restricted motility in determining outcomes for vertical strabismus surgery in Graves' ophthalmology. *Ophthalmology* 2000;107(3):545-9.
56. Thomas SM, Cruz OA. Comparison of two different surgical techniques for the treatment of strabismus in dysthyroid ophthalmopathy. *J AAPOS* 2007;11(3):258-61.
57. Träisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction--a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(6):585-8.
58. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002;109(6):1183-7.