

Tiroid Oftalmopatide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Update on Diagnosis and Treatment of Thyroid Ophthalmopathy: Review

Tuba ÇELİK,^a
Mustafa KÖŞKER^b

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Gerede Devlet Hastanesi, Bolu
^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Ulus Devlet Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 30.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tuba ÇELİK
Gerede Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
drtubacelik@yahoo.com

ÖZET Tiroid oftalmopati olarak da bilinen Graves oftalmopatisi, tiroid bozukluğu olsun veya olmasın orbita ve ekstraoküler kasları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı ile yakın ilişkili olsa da göz bulguları tiroid fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak oluşabilir. Graves hastalığı ile ilişkili göz bulguları tiroid bozukluğu sırasında, öncesinde veya sonrasında oluşabilir. Genetik yatkınlık, yaş ve cinsiyet önlenemez risk faktörleri iken, sigara kullanımı, tiroid fonksiyon bozukluğu önlenemez risk faktörleridir. Tiroid uyarıcı hormon reseptörlerine karşı immün reaktivitenin Graves orbitopati immünopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Graves orbitopatinin kesin mekanizması hâlâ bilinmemektedir. Lenfositleri aktive eden bir otoantijenin ekstraoküler kasları ve diğer orbita dokularını da infiltrate ederek inflamasyona ve yumuşak dokuda ödeme neden olduğu düşünülmektedir. Graves orbitopati göz kapağı retraksiyonu, proptozis, oküler enjeksiyon, kemozis, korneal ülserler, göz dışı kas infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Graves oftalmopati yönetimi bireyselleştirilmeli ve eşlik eden tiroid hastalığının kontrolü ile başlatılmalıdır. Hafif belirtiler kendiliğinden düzelebilir, fakat göz kapağı fonksiyonu bozukluklarında ve görme kaybı olan durumlarda tedavi gerekli olabilir. Orbital dekompresyon cerrahisi görme tehdidi veya tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlar için düşünülmelidir. Ciddi Graves orbitopatili karmaşık hastaların tedavisi oftalmolog ve endokrinolog iş birliği içinde birleşik tiroid ve göz kliniklerinde eş zamanlı olarak yürütülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi; ekzoftalmos; infliksimab; rituksimab

ABSTRACT Graves ophthalmopathy which is also known as thyroid ophthalmopathy is an autoimmune disease affecting the orbit and extraocular muscles with or without thyroid disorder. It is closely associated with Graves disease but ocular findings may occur independently from thyroid dysfunction. The eye findings associated with Graves disease can occur before, during, or long after the thyroid disease. Genetic susceptibility, age, gender are non-preventable risk factors and smoking, thyroid dysfunction are preventable risk factors. Immune reactivity to the thyroid-stimulating hormone receptor is also thought to play a role in the immunopathogenesis of Graves orbitopathy. The exact mechanism of Graves orbitopathy remains still unknown. It is thought that autoantigen-activated lymphocytes causes inflammation and soft tissue swelling by infiltrating the extraocular muscle tissue. Graves orbitopathy is characterized by eyelid retraction, proptosis, ocular injection, chemosis, corneal ulcers, extraocular muscle infiltration and fibrosis. Management in Graves ophthalmopathy must be individualized and begin with control of the concomitant thyroid disease. Mild symptoms may completely self-resolve, but treatment may be necessary to restore eyelid function and restore vision. Surgical orbital decompression is reserved for those patients in which vision is threatened or failure of medical management. The management of more complicated patients with Graves' orbitopathy can best be performed in combined thyroid-eye clinics, in whom the patient is followed up simultaneously by the ophthalmologist and the endocrinologist.

Key Words: Graves ophthalmopathy; exophthalmos; infliximab; rituximab

Tiroid oftalmopati, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, retrobulber dokuların inflamasyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Tiroid hastalığındaki göz tutulumunu tanımlamak için tiroid oftalmopati, Graves oftalmopatisi, distroid orbitopati gibi farklı terminolojiler kullanılmaktadır.¹

Tiroid oftalmopati, en sık görülen orbita patolojilerinden olup, bilateral proptozisin %85'inden, tek taraflı proptozisin ise %15-30'undan sorumludur.² Graves hastalığı ailevi eğilim gösterir. %30 olguda aile hikâyesi mevcuttur. İnsidansı kadınlarda 16/100 000, erkeklerde 3/100 000'tür. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4/1 olup, sıklıkla 40-50 yaşlarında görülmektedir. Erkeklerde yaş ile birlikte hastalığın seyri ağırlaşabilmekte ve kadınlara göre daha ağır seyredebilmektedir.^{2,3} Genetik yatkınlık, yaş ve cinsiyet önlenemeyen risk faktörleriyken, tiroid disfonksiyonu ve sigara önlenebilir risk faktörleridir.⁴

Genellikle oftalmopati hafif ya da orta derecede seyrederek, ancak hastaların %3-5'inde belirgin proptozis ve hareket kısıtlılığı ile birlikte olan şiddetli infiltratif orbita miyopatisi ile karşılaşılabilir.⁵ Bununla birlikte bu şiddetli durum saptanabilen bir tiroid anomalisi olmaksızın da ortaya çıkabilir. Göz bulguları hipotiroidizm ve hipertiroidizmden önce başlayabildiği gibi, aynı zamanda veya daha sonra da ortaya çıkabilir. Olguların %10-25'inde distroid orbitopati tiroid fonksiyon bozukluğuna ait herhangi bir klinik veya biyokimyasal bulgu olmaksızın ortaya çıkar.⁶ Çoğunlukla göz bulguları ortaya çıktığında sistemik bulgular zaten mevcuttur ve çoğu hastada hipertiroidi tanısı konulduktan sonraki ilk yıl içerisinde Graves oftalmopati gelişir. Oftalmopati teşhisinden sonraki dönemde tiroid hastalığının belirginleşmesi ilk yılda %25 ve beş yıl içinde %50'dir.^{5,6} Oftalmopati gelişen hastalar sıklıkla hipertiroid olmakla birlikte, hipotiroid ya da ötiroid de olabilirler. Oftalmopatisi olan hastaların %10-50'sinde tiroid fonksiyon bozukluğu bulunurken, yaklaşık %10-25'i ötiroiddir.⁷

Bu derlemede, Graves oftalmopatinin klinik özellikleri, güncel tanı yöntemleri ve görüntüleme tekniklerine değinilirken, temel tedavi ilkeleri ve güncel tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

PATOFİZYOLOJİ

Tiroid oftalmopati organa özgül otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi kesin olarak netlik kazanmasa da genetik yatkınlıktan bahsedilmektedir. Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha sık rastlanmaktadır. HLA B8 ve HLA DR3 bulunarlarda Graves oftalmopati ortaya çıkma riski yüksektir.⁸ Patogenezdeki immün reaksiyonda, immün sistem tiroide ve retroorbital dokuya ait ortak antijeni tanır. Tiroid folliküler hücrelerdeki tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerine karşı tiroid uyarıcı antikor (TSAb) veya TSH-reseptör antikoru (TRAb) oluşmaktadır. Kanda dolaşan antikorlar esas değişikliklerden sorumlu tutulurlar. Retroorbital fibroblastlarda TSHR mRNA ekspresyonu artmıştır ve ağır oftalmopatisi olan hastalarda TRAb titreleri yüksek olarak tespit edilmiştir.^{9,10} Tiroid oftalmopatinin pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, romatoid artrit, Myastenia Gravis, idiyoPATİK trombositopenik purpura gibi bazı otoimmün hastalıklarla sık olan birlikteliği otoimmüniteye ait düşünceleri desteklemektedir.^{10,11}

Graves hastalığında tiroid folikül hücrelerini tanıyan T hücreleri orbita dokusunda aynı ve benzer antijene karşı aktive olur ve orbitayı infiltrate ederler.¹² Aktif T hücrelerinden birçok sitokinler salgınır (interferon, interlökin-1, tümör nekrosiz faktör-alfa gibi).¹³ Bu durumdan ortamdaki diğer hücreler etkilenir, makrofajlardan sitokinler salgınır, orbitadaki fibroblast ve adipozitlerden glikozaminoglikan (GAG)'lar sentezlenir. Orbita bağ dokusundaki artışın nedeni hidrofilik özelliğe sahip olan hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat gibi GAG'lardır. Bu mukopolisakkaritlerin artması ile orbitanın yağ ve bağ dokusunda ödem, hacim artışı ve sonrasında fibrozis ile ekstraoküler kas hareketlerinde kısıtlanma görülür.¹⁴ Histolojik değişiklikler infiltratif ve fibrotik dönem olmak üzere iki dönemde incelenir. İnfiltratif dönemde oftalmopatinin erken bulguları interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Kasın tendon dışı parçası (orta ve arka 1/3 kısmı) tutulur. Kasın interstisyel dokusunda lenfosit, plazmosit ve seyrek monosit birikimi vardır. Bu dönemde kas lifleri sağlamdır. Lenfositler fibroblastların

proliferasyonunu ve buna bağlı olarak mukopolisakkarit ile kollajen yapımını uyarırlar. Mukopolisakkaritler su tutucu özelliğiyle kasın interstisyel dokusunda ödeme neden olur.^{14,15} Fibrotik dönemde ise erken dönemde mukopolisakkarit depolanması daha çok iken subakut ve kronik dönemde kollajen depolanması daha çok olur. Fibrotik dönemde kollajen liflerinin aktif sentezi söz konusudur. Bu sentez arttıkça kas liflerine olan bası artar, sonuçta kas liflerinde ikincil dejenerasyon gelişir. Buradaki kas lifleri atrofi birincil değil, fibrozise bağlı olarak ikincildir.¹⁴

Tiroid oftalmopatisini kolaylaştırıcı faktörler; kontrolsüz uzun süren hipertiroidinin varlığı, yaşlı erkek hasta, sigara içimi, stres ve tiroide yönelik tahrip edici tedavilerin uygulanmış olması olarak sayılabilir.¹⁵ Bu faktörler arasında en önemlisi sigaradır. Sigara kullananlarda hastalık daha çok görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Sigaranın etkisi in vitro olarak hipoksinin ekstraoküler adaledeki fibroblastları uyarmasıyla açıklanmaktadır.¹⁶

KLİNİK BULGULAR VE SINIFLANDIRMA

Klinik bulgular, fibroblastların aktivasyonu neticesinde gelişen GAG sentezindeki artışa bağlı olarak çeşitli şekillerde karşımıza çıkar. Proptozis ve konjestif semptomlara yol açan interstisyel doku hacmi artışı ve nadir olgularda da orbita apeksinde genişlemiş kasların direkt basısıyla gelişebilen optik nöropati bu klinik bulgulardan bazılardır.¹⁷ Diplopi gibi diğer manifestasyonlar, göz dışı kaslarının hacim artışı ve kısıtlayıcı miyopati sonucudur. Belirli kas fibrilleri sadece ekstraoküler kaslarda bulunmakta ve bunların dağılımı da kaslar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle bazı kaslar özgül olarak tutulmaktadır. Ekstraoküler kaslardaki tutulum genellikle asimetriktir; superior, lateral veya oblik kaslara göre medial ve inferior kaslar daha sık tutulur. Diplopi sıklıkla yukarı bakışta başlar. Ağır olarak tutulan inferior rektus kasının gerilmesi yukarı bakışta veya şiddetli olgularda düz bakışta göz içi basıncında artış ile sonuçlanır.¹⁸ Periorbital şişme genellikle venöz drenaj yetersizliği veya daha ciddi olgularda orbital septum vasıtasıyla yağ fitikleşmesine bağlıdır.¹⁹

Tiroid hastalığı ile ilişkili proptoze başlangıcı genellikle sinsidir ve ilerlemesi yavaştır. Genellikle iki taraflı olup, %10 olguda tek taraflıdır. Proptoze derecesi gözün dış bileşkesinden, göz küresinin ön kutbuna olan yüksekliktir. Türk popülasyonunda normalin üst sınırı 20 mm'dir. Afrika kökenli Amerikalılarda 22 mm, Doğulularda ise 18 mm'dir. Ekzoftalmometrede 21 mm üzeri değerler veya iki göz arasında 2 mm'den fazla farkın olması anlamlıdır. Fakat ırksal faktörlerden ötürü bu değerler değişebilir.⁵

Graves hastalarının %50'sinde fonksiyonel ve kozmetik sorunlara neden olan üst ve alt kapak retraksiyonu gelişir. Kapak retraksiyonu başlangıçta Müller kasının aşırı sempatik uyarısına bağlı iken, ileri evrelerde hipotropyaya ikincil olarak levator-üst rektus kompleksinin aşırı uyarımına ve kapak fibrozisine bağlıdır.²⁰ Kapak disfonksiyonu, proptoze ve Bell fenomeni kaybına bağlı olarak eksojür keratit gelişebilir.⁵ Temporal ve nazal konjonktivada derin enjeksiyon, horizontal kasların sonlanma yerlerinde genişlemiş damarlar, kapak ve konjonktiva ödemi ile süperior limbik keratokonjonktivit gelişebilir. Süperior limbik keratokonjonktivit, yumuşak doku tutulumunun önemli ve duyarlı göstergelerinden biridir.²¹

Optik nöropati insidansı %5 olup, tiroid oftalmopatinin ciddi fakat seyrek oluşan bir komplikasyonudur. Eğer ekstraoküler kaslarda aşırı genişleme olursa belirgin proptoze eşlik etmeden orbita apeksinde optik sinir basısı gelişebilir. Afferent pupilla defekti, renkli görmede bozulma ve görme keskinliğinde azalma erken bulgulardandır. Eğer kompresyon rahatlatılmazsa optik atrofi gelişmesi muhtemeldir.⁵

Amerikan Tiroid Birliği Graves Oftalmopatisi Sınıflandırması'nda (sınıflandırmanın İngilizce olarak ilk harfleri kullanıldığında NOSPECS olarak da adlandırılabilir) belirti ve bulgu yokluğundan başlayarak, belirti yokken bulgu varlığı (kapak retraksiyonu), yumuşak doku tutulumu, proptoze, ekstraoküler kas tutulumu, kornea tutulumu ve hastalığın en ileri şekli olan optik nöropatiye kadar sınıflandırma yapılır. Ancak klinik bulgular her zaman bu sınıflandırmadaki sırayla ilerlemeyebi-

lır. Örneğin; optik sinir tutulumu proptozis olmadan da ortaya çıkabilir.¹⁹

NOSPECS sınıflamasının pratikte kullanımının sınırlı olması nedeniyle bugün için en sık kullanılan sınıflama Avrupa Graves Oftalmopati Grubu (EUGOGO) tarafından öngörülen Klinik Aktivite Skoru'dur.²² Klinik Aktivite Skoru (KAS)'nda, kapak kızarıklığı, kapak ödemi, konjonktiva kızarıklığı, konjonktiva ödemi, karünlük ödemi, göz hareketleri ile olan ağrı ve göz arkasında sürekli olan basınç-ağrı hissi değerlendirilir ve bu şekilde pozitif olan her bulgu için bir puan verilerek hesaplanır. KAS>4 ise olgular klinik olarak aktif kabul edilirler. Otörler, klinik aktivite skorunun <4 olması durumunda kortikosteroid veya radyoterapiye cevabın düşük olacağını bildirmişlerdir.

TANI

Hastaların büyük bir çoğunluğu tanı konulmasını zorlaştıracak şekilde tiroid fonksiyon bozukluğu belirtileri olmadan atipik ve tek taraflı göz bulguları ile başvururlar. Biyomikroskopi, oftalmoskopi, proptozis araştırılması, oküler hareket bozukluklarının değerlendirilmesi, göz kapağı fonksiyonunun değerlendirilmesi, renkli görme, görme alanı, orbital ultrasonografiyi de içeren ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır.²³

Laboratuvar testlerinden, serbest T4 (ST4), TSH, Anti-Tg, tiroid uyarıcı immünoglobülin (TSI) ve TSH reseptör antikoları ölçülebilir. Rutin tiroid fonksiyon testleri normal olduğu halde, bazen TSI titreleri artmış olabilir. Üriner total GAG ve komponentleri düzeylerinin hastalığın aktivitesi, ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olduğu; aktif ve tedavi almamış Graves oftalmopati hastalarda yüksek olduğu bildirilmektedir.^{23,24}

Hastalığın aktif ve inaktif fazına göre tedavi planlaması değişebileceği için ikisinin ayrımında görüntüleme yöntemleri son derece önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinden orbital ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafinin klinik ile uyumlu olarak hastalığın değerlendirilmesinde ayrı ayrı önemi vardır.

BT ve MRG ile ekstraoküler kaslardaki kalınlaşma, proptozis derecesi ve orbita apeksinin değerlendirilmesi mümkündür.^{25,26} Görme keskinliği azalmış hastalarda optik sinire orbita apeksinde bası yapan hipertrofiye kaslar BT ile gösterilebilir. BT, MRG ile kıyaslandığında daha hızlı, daha kolay, daha ucuz bir tekniktir, fakat hastalığın aktivitesiyle uyumunu değerlendirememeye dolayısıyla tedavi planlamasında kullanılamaması ve optik sinir değerlendirmesinin zayıf olması gibi dezavantajları vardır.²⁶

MRG, hastalığın aktivitesinin ve inflamasyonun değerlendirilmesinde, ekstraoküler kasların boyutunun ölçülmesinde, optik sinir değişikliklerinin ve orbita ve adnekslerindeki yumuşak doku değişikliklerinin görüntülenmesinde radyasyon kullanılmadan uygulanan bir tetkiktir, fakat pahalı olması, uzun süre alması ve kemik çözünürlüğünün az olması BT ile kıyaslandığında bu tetkikin kullanımını sınırlar.^{27,28} BT ayrıca, orta ve arka orbitayı etkili bir biçimde görüntüler ve retrobulber tümörlerin kolayca ekarte edilmesini sağlar. BT kadar yararlı olmamakla birlikte, ön ve orta orbita patolojilerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi de kullanılabilir. Ultrasonun daha ucuz, daha kısa süreli olması ve radyasyon riskinin olmaması avantajlarıdır, ancak arka orbitanın görüntülenmesindeki düşük güvenilirlik ve BT'ye göre komşu yapıların ayrımındaki yetersizlik ultrasonografinin kullanımını sınırlayan faktörlerdir. BT görüntüleme, kemik detaylarının değerlendirilmesi ve daha ekonomik olması nedeniyle tercih edilebilir.^{25,28} Oktreotid sintigrafisi, inflamasyon ve hastalık aktivitesi için çok duyarlı bir yöntem olarak tedavi planlanmasında önemli bir rehber iken pahalı olması ve çoğu merkezde bulunmaması gibi dezavantajları nedeniyle çok fazla uygulanmamaktadır.²⁹

Fiziksel bulgu, laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarını ile çoğu olguda tanı kolaylıkla konur. Ayrırcı tanıda, orbital selülit, orbital psödötümör, mukormukozis, kronik orbital miyozit, orbital tümörler, sarkoidoz ya da Wegener granülopatisi gibi granülopatöz hastalıklar, orbital kistler ve Myastenia gravis akla getirilmelidir.¹⁹

TEDAVİ

Graves oftalmopati, genelde kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Sigara, Graves oftalmopati gelişme riskini yedi-sekiz kat arttırmakla kalmaz, hastalığın ciddiyetini, ilerlemesini arttırır ve tedaviye cevabın minimum olmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle hastalar sigara bırakılması konusunda uyarılmalıdır.¹⁶ Orbita hastalığının tedavisinde çok önemli olan tiroid fonksiyonlarının optimal kontrolü bir endokrinoloji uzmanı tarafından düzenlenmelidir. Hipertiroidi tedavisinin, tiroid oftalmopati üzerine çok az etkisi olduğu ve herhangi bir tedavi tipi ile tiroid oftalmopatinin durumu arasında çok sınırlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak semptomatik bir hipertiroidizm varsa mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir.³⁰

Tedavi seçeneği hastalığın hangi fazda olduğuna dayanır. Aktif hastalık genellikle immünsüpresiflerle tedavi edilir. Şiddetli olguların tedavisi zordur ve disiplinli bir çalışma gerektirir. Gözün kırmızı olduğu ve ekzoftalmusun hızlı ilerlediği aktif evre genellikle 6-18 ay sürer. Bu evre kortikosteroid, immünsüpresif veya orbital radyoterapi uygulamasına iyi yanıt verir.^{31,32} Hareket kısıtlılığı ve ekzoftalmusun ilerlemeden seyrettiği kronik evredeki kalıcı bulgular herhangi bir süpresif tedaviye yanıt vermezler. Bu evrede cerrahi tedavi uygundur.³⁰

Korneanın açıkta kalması ve oküler yüzey hastalığı genellikle topikal lubrikanlarla tedavi edilir. Lagoftalmi olup olmadığı sık aralarla kontrol edilmelidir. Kornea epitel hasarı saptandığında etkili bir antibiyotik tedavisi ve gerekirse parsial tarso-rafi yapılmalıdır.³³

Diplopiden korunmak için monooküler kapa-pama veya prizma kullanımı önerilmektedir. Prizmalar küçük dereceli kaymalarda yararlıdır. Çift görme cerrahi gerektirecek kadar rahatsızlık veremeyebilir.^{18,19}

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Kortikosteroid, ilk tercih edilen immünsüpresif ajandır. Antiinflamatuvar ve immünomodulatuar etkilerinin yanı sıra, direkt olarak fibroblastlardan

GAG sentez ve salınımını inhibe ederler. Tek başına ya da immünsüpresiflerle birlikte, radyoterapi ve cerrahi ile birlikte de uygulanabilir. Çok uzun zamandır kortikosteroidler %80'e kadar yanıt oranlarıyla orta-ciddi Graves orbitopati hastalarında kullanılmaktadır.³⁴

İntravenöz prednizolonun yüksek doz oral tedaviye göre daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.³⁵ Yumuşak doku inflamasyonunun bulgularından olan enjeksiyon ve konjonktiva ödeminin hızla iyileşmesini sağlar. Kompresyona bağlı optik nöropatide önemli iyileşmeler yapmasının yanında proptozis ve oftalmoplejide de iyileşme görülür.^{34,35} Glukokortikoidler 60-140 mg/gün olmak üzere değişen dozlarda başlanabilir. Aynı dozda iki-dört doz (2,5-10 mg kadar) ile kemozis ve beraberindeki semptomlar 48 saat içinde düzelir. Ekstraoküler kaslarda iyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında görülür. Prednizolon 60-80 mg/gün ve üç-dört doza bölünmüş halde kullanıldıktan sonra aşamalı olarak azaltılır. Optik nöropatide düzelmeye en erken iki haftada görülür, birkaç aya kadar uzayabilir. Bunun yanında düşük dozla tedaviyi savunan görüşler de mevcuttur (20-30 mg/gün) idame dozu 10-15 mg civarındadır.^{36,37} Büyük dozlarda (1000 mg) metilprednizolonun (puls tedavisi) intravenöz verilmesi üçüncü alternatif olarak uygulanmaktadır. Kortikosteroid tedavisi özellikle optik nöropati, akut inflamatuvar göz bulgu ve semptomları varlığında yararlıdır.³⁷

Sistemik glukokortikoid etkilerinden korunmak amacıyla, depo glukokortikoidler periyodik olarak konjonktiva altına veya orbita arkasına enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır; fakat bu metot çok fazla tavsiye edilmemektedir. Kapak retraksiyonu ve diplopi gibi fibrotik kas ile ilgili semptomlar iyileşmekle beraber, tedavinin etkinliği değişken olabilmekte ve sistemik etkiler bu tedavide de görülebilmektedir. Bu yöntemle göz küresi delinmesi ve orbita arkası hematoma riski mevcuttur.³⁸

DİĞER İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİLER

Siklosporin-A, diğer tedavilerin mümkün olmadığı durumlarda kullanılır. Prummel ve ark., tek başına siklosporin ve tek başına prednizolon teda-

vilerini karşılaştırmışlar prednizolona yanıt oranını %65, siklosporine ise %22 bulmuşlardır. Her iki grupta cevapsız olgularda kombinasyon tedavisi olarak siklosporin ilave edilenlerde %56, prednizolon ilave edilenlerde %62 oranında yanıt alınmıştır. Siklosporinle birlikte uygulanan prednizolon tedavisinin daha etkin olduğunu özellikle tek başına steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılabileceğini düşünmüşlerdir.³⁹ Uzun süreli kortikosteroid gerektiren veya kortikosteroid kesilmesiyle birlikte nüks olasılığı olan hastalara 5 mg/kg gün ve ortalama sekiz hafta olarak uygulanır. Nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkiler yapabileceği de unutulmamalıdır.⁴⁰ İntravenöz immüngloblin uygulanması prednizolon tedavisine eşdeğer görülmekte fakat pahalı bir tedavi yöntemidir.⁴¹

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) blokerlerinin de Graves orbitopati tedavisinde değerli etkinlikleri vardır. İnfliksımab, TNF- α 'ya yönelik spesifik Ig G1 monoklonal antikor olup, membrana bağlı ya da çözünür TNF- α 'ya bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Özellikle romatoid artritte tedavisinde kullanılan infliksımab, görmeyi tehdit eden ve oral steroid tedavisine dirençli bir tiroid oftalmopati olgusunda başarıyla uygulanmıştır. Bu olguda yedi günlük tedavi sonrası KAS 10/10'dan 2/10'a gelişme göstermiştir.⁴² Etanersept ise, rekombinan solub bir insan TNF reseptörü olup, dimerik bir füzyon proteinidir. Primer etkisi hücreye bağlı ve çözünür TNF'ye bağlanıp inaktive etmesidir. Paridaens ve ark. hafiften orta dereceye Graves oftalmopatisi olan 10 hastaya haftada iki kez 25 mg etanersepti cilt altı enjeksiyon şeklinde 12 hafta boyunca uygulamış ve klinik bulgularda %60 düşüş göstermişlerdir.⁴³

Son yıllarda B hücre hedefli tedavi büyük ilgi çekmektedir. Rituksımab, B hücrelerinde yer alan CD 20 transmembran proteinini hedefleyen insan monoklonal antikorudur. İlk olarak non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmış, daha sonraları romatoid artrit ve birçok otoimmün hastalığın tedavisinde uygulanmıştır. Tiroid oftalmopatideki etkinliği ise büyük olasılıkla B hücrelerinin antijen sunma özelliklerini bozmalarından kaynaklanmaktadır.⁴⁴

Salvi ve ark., rituksımab kullandıkları dokuz hastanın sonucunu, intravenöz glukokortikoid tedavisi alan 20 hastanın sonucuyla karşılaştırmışlardır. Rituksımab infüzyonu sonrasında tüm hastalar dört ay içerisinde B hücre azalması ve klinik aktivite skorunda iyileşme göstermişlerdir, fakat rituksımab bu etkisini tiroglobülin antikorları, tiroid reseptör antikorları gibi herhangi bir serum tiroid antikor seviyesinden ya da tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak gerçekleştirmiştir. Rituksımab tedavisi alan aktif tiroid oftalmopati hastalarda nüks gözlenmezken, glukokortikoid tedavisi alan hastaların %10'unda nüks gözlenmiştir.⁴⁵

Daha sonraları, Heemstra ve ark., rituksımab tedavisini orta dereceli, tekrarlayıcı 13 tiroid oftalmopati hastasında değerlendirmişler ve dokuz hastada tedaviye yanıt almışlardır. Sonuç olarak bu tedavinin orta dereceli ve tekrarlayıcı tiroid oftalmopati olgularında etkin olduğunu düşünmüşlerdir.⁴⁶

Rituksımab tedavisi, glukokortikoidlere yanıt vermeyen ciddi, ilerleyici tiroid oftalmopati hastalarda da denenmiştir. Altı hastada rituksımab infüzyonundan dört hafta sonra inflamasyon bulgularında gerileme ve görmede iyileşme kaydedilmiştir. Bütün hastalarda KAS, tedaviden sonraki sekizinci haftada gelişme gösterirken hiçbir hastada proptozis ve ekstraoküler kas hareketlerinde gelişme gözlenmemiştir.⁴⁷

Sistemik glukokortikoid tedavisine dirençli beş Graves oftalmopati olgusunda rituksımabın intraorbital uygulanmasının etkinliği araştırılmış ve hastalara haftada bir kez 10 mg dozunda bir ay süreyle uygulanmıştır. Beş hastanın dördünde inaktif tiroid oftalmopati fazına ulaşılmıştır.⁴⁸

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, anti-interlökin-6 reseptör monoklonal antikor olan tosilizumabın intravenöz steroid tedavisine dirençli 18 hastada etkinliği araştırılmış, bu hastaların 13 (%72)'ünde proptoziste azalma, 15 (%83)'ünde ekstraoküler hareketlerde artma ve diplopsi olan 13 hastanın 7 (%53)'ünde diplopide düzelme gözlenmiştir. Bu çalışmalar, gelecekte monoklonal antikorlarla yapılacak olan daha fazla sayıdaki kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmelidir.⁴⁹

ANTIOKSİDAN TEDAVİ

Bouzas ve ark. yaptıkları bir çalışmada orta ve ciddi vakalarda Allopürinol ve nikotinamide ile antioksidan tedavi etkinliğini araştırmışlardır. Graves hastalığının patogenezinde oksijenden yoksun serbest radikallerin in vitro ortamda orbital fibroblastların proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Antioksidan ajanlar süperoksitlerin uyardığı fibroblast proliferasyonunu baskırlarlar. On bir hasta üzerinden yapılan çalışmada, %27 oranında düzelme saptandığı ve ön planda yumuşak doku inflamasyonuna yanıt verdiği bildirilmektedir.⁵⁰

RADYOTERAPİ

Orbital radyoterapinin etkisi kortikosteroidlere benzediği halde, buradaki etki daha az dramatik ve uzun sürelidir. Orbital lenfosit ve fibroblastları baskılayarak etkisini göstermektedir. Toplam doz 2000 rad olarak uygulanır. Bu doz 10'a bölünmüş şekilde ve iki haftada uygulanır. Başarıyı etkileyen ana faktör, tedavi anındaki hastalığın evresidir. Aktif evrede radyoterapi (RT)'ye iyi yanıt alınırken, kronik evrede hemen hiç yanıt alınmaz. RT inflamasyonlu aktif Graves oftalmopatisinde endike, ağır proptozis ve inaktif Graves oftalmopatisinde endike değildir.⁵¹ Orbital RT aktif orbital inflamasyonlu olguların %75-85 ve optik nöropatili olguların %65-85'inde anlamlı düzelme sağlar.^{52,53} Tedavi sonuçları bir-sekiz haftada görülür. RT'nin (10 fraksiyone 2 Gray NOSPECS skorunu %63 azalttığı görülmüştür.^{53,54}

Prednizolon ve radyoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ikisinin de eşit etkinlik gösterdiği görülmüştür.⁵⁵ Prednizolon yumuşak doku üzerinde daha iyi etkinlik gösterirken, RT'nin kas hareketlerine etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.⁵⁶ Sistemik prednizolon tedavisi ile birlikte RT'nin, tek başına sistemik prednizolon tedavisine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ RT dozunun günde bir yada iki Gray'den haftada 1'e düşürülmesi arasında bir farklılık görülmemiştir.⁵⁸

Tedavi dozlarında komplikasyon nadir olup 3500 rad'ı geçen dozlarda ortaya çıkar.⁴⁴ En önemli komplikasyon, retinal damarların mikroanjyopatisidir. Bu komplikasyon genellikle tedaviden üç yıl

sonra ortaya çıkar. Hipertansiyon ve diabetes mellitus olan hastalar post RT retinopati geliştirebildikleri için RT bu hastalarda rölatif kontrendikedir.⁵⁹ Düşük doz radyasyon tedavisinin komplikasyonları az olduğu halde, bunlardan kaçınmak için iyi bir teknik, uygun dozimetre ve deneyimli bir elemana gerek vardır.^{59,60}

Orbital radyoterapi, birinci veya ikinci tedavi seçeneği olarak yararlıdır. Kortikosteroid bağımlılığını azaltır veya tamamen kesilmesini sağlar. Kortikosteroidleri kullanamayanlarda ve orbital cerrahiye hazırlıkta etkili olarak kullanılır.⁶⁰

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi uygulama orbital basıncı azaltmak ve kısıtlanmış fonksiyonları düzeltmek için optik nöropatinin varlığı, diplopinin olması, korneanın açıkta kalması ve kozmetik problemler nedeniyle yapılır.⁶¹ Orbital hastalık durağan olana kadar bekletilmesi genel kabul gören bir durumdur. Aktif hastalığı olan olgularda ise sadece ilerleyici seyreden distroid optik nöropati(DON) ya da korneal ülser varlığında acil orbita dekompresyonu gerektiğinde uygulanabilir.⁶² Cerrahi işlemlerin belli bir sıra ile yapılması gerekir. Örneğin; orbital dekompresyona karar verilmişse öncelikle bu yapılmalıdır. Çünkü bundan sonra şaşılık ve kapakların durumunda değişiklik olabilmektedir. İkinci sırada şaşılık, son olarak kapak cerrahisi yapılmalıdır.^{62,63}

Orbital Dekompresyon

Orbital dekompresyon sırasında amaç, ekstraoküler kas ve orbital yağ dokusuna daha geniş bir alan yaratmak için orbita duvarlarının kısmen çıkarılmasıdır. Bu işlemle arka orbital yumuşak dokular komşu boşluklara prolabe olmakta, optik sinir ve glob üzerindeki basınç azaltılmaktadır.⁶⁴

Orbital dekompresyon cerrahisinin endikasyonları, optik nöropati, ciddi orbita inflamasyonu, aşırı derecede proptozistir. Orbital dekompresyon sıklıkla 24 mm üstü ekzoftalmusta uygulanır. Daha düşük değerlerde kapak prosedürleri yeterli olmaktadır.^{64,65} En geniş hacim sinüsler kullanılarak elde edilir. Orbita tavanı ise en az sahayı sağlar. En çok orbita tabanı medial duvar ve etmoid hücreler çıkarılır. Uygun bir dekompresyon sağlamak ve yu-

muşak doku prolapsusunu dengeli dağıtmak için genellikle iki veya üç duvar çıkarımı kombine edilir.⁶⁵ Aşırı dekompresyon yöntemlerinden kaçınılır. Çünkü postoperatif dönemde ekstraoküler kas ve kapak fonksiyonlarında önemli bozukluklar oluşabilir.^{63,66}

Şaşılık

Şaşılık cerrahisi oftalmopati inaktif olana kadar ve hareket bozukluğu en az altı ay sabit kalana kadar uygulanmamalıdır. Diplopi en sık görülen yakınmalardan biridir. Hem vertikal hem de horizontal komponentleri içeren non-komitan bir şaşılık vardır. Cerrahiden önceki altı ay-bir yıl içerisinde tekrarlanan prizma ölçümleri ile kaymanın sabit şekil aldığına karar verilmelidir. Tedavinin amacı, primer ve aşağı bakış pozisyonlarında füzyon için uygun bir kas dengesi sağlamaktır.¹⁸ Kas geriletmeleri genellikle tercih edilir. Kas rezeksiyonlarından mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Çünkü tüm kasların fibrotik olaydan etkilenmeleri söz konusudur. İç ve alt rektus en fazla müdahale yapılan kaslar olup, olguların %80'inde tek operasyonla yeterli düzeltme sağlanır.⁶⁷

Erken dönem şaşılıklarda, etkisi sınırlı olmakla birlikte, etkilenmiş kasları geçici olarak denerve etmek için botulinum A toksini kullanılabilir, fakat nadiren faydalıdır.⁶⁸

Kapak Cerrahisi

Konjestif orbitopatinin gelişimi ile birlikte, rektus kaslarında olduğu gibi, kapak kaslarında da kısıtlayıcı değişiklikler oluşur. Kapak disfonksiyonundaki

ilerleme durduktan sonra cerrahi olarak tedavi edilir.²⁰ Kapak cerrahisinde kullanılan yöntemler: Lateral tarsorafı, Müller ve levator kasının uzatılması, alt kapağın elevasyonu, orbital yağ dokusu rezeksiyonu ile birlikte blefaroplasti, Müllerektomi şeklindedir. Tarsorafı geçici veya kalıcı amaçla yapılır. Müllerektomi düşük retraksiyonlarda tek başına kullanılır. Büyük olanlarda ise levator geriletmesi ile kombine edilir. Diğer bir işlem levatora yapılan marjinal miyotomidir. Üst kapak retraksiyonu 3 mm'den fazla olanlarda eksternal yaklaşım gerekirken, daha az olanlarda arka konjonktival yaklaşım uygundur.⁶⁹

SONUÇ

Graves oftalmopatili hastalarda ötiroidizm sağlanmalı ve hastaya sigara içmemesi tavsiye edilmelidir. Antitroid tedavi toksik hepatit, agranülozitoz, vs. sebeplerle verilemiyorsa RAI tedavisi glukokortikoid tedavisi ile birlikte verilmelidir. Oftalmopati ciddi ve ilerleyici bir seyir takip etmekteyse aktif dönemde intavenöz glukokortikoid tedavisi başlanmalı etkili olmazsa ya da tolere edilemezse RT tatbik edilmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında göz bulgularının kötüleşebileceği akıldan çıkarılmamalı ve hasta çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. RT tatbik edilen olgularda tedavinin erken döneminde inflamatuvar bulgular artabilir. Buna mani olmak için herhangi bir kontrendikasyon yoksa birlikte glukokortikoidler verilebilir. Ciddi Graves oftalmopatili olgular daha önceden belirlenmiş bir takip programı içerisinde endokrinolog ve oftalmologdan oluşan bir ekip tarafından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kuriyan AE, Phipps RP, Feldon SE. The eye and thyroid disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(6):499-506.
2. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1443-9.
3. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):273-9.
4. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010;20(7):777-83.
5. Seiff SR. Thyroid orbitopathy. *Ophthalmology* 2013;120(2):439.
6. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol* 2004;88(1):72-4.
7. Jang SY, Lee SY, Lee EJ, Yoon JS. Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in clinically euthyroid Korean patients. *Eye (Lond)* 2012;26(9):1263-9.
8. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest* 2010;33(6):414-21.
9. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):281-9.

10. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol* 2010;55(3):215-26.
11. Bahn RS. Autoimmunity and Graves' disease. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(4):577-9.
12. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2008;18(9):953-8.
13. Daroszewski J, Rybka J, Gamian A. [Glycosaminoglycans in the pathogenesis and diagnostics of Graves's ophthalmopathy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006;60:370-8.
14. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(2):87-93.
15. Krassas GE, Perros P. Prevention of thyroid associated-ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;4(3):218-24.
16. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(2):145-51.
17. Chavis PS. Thyroid and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(6):352-6.
18. Lyons CJ, Rootman J. Strabismus in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;7(Suppl 2):227-9.
19. Tarabishy AB, Lewis CD, Perry JD. Thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 2010;117(9):1864; author reply 1864-5.
20. Cruz AA, Ribeiro SF, Garcia DM, Akaishi PM, Pinto CT. Graves upper eyelid retraction. *Surv Ophthalmol* 2013;58(1):63-76.
21. Kadrmas EF, Bartley GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1995;102(10):1472-5.
22. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al.; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(4):455-8.
23. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):724-34.
24. Martins JR, Furlanetto RP, Oliveira LM, Mendes A, Passerotti CC, Chiamolera MI, et al. Comparison of practical methods for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(6):726-33.
25. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J. [Management of Graves' ophthalmopathy by using orbital magnetic resonance imaging]. *Nihon Rinsho* 2012;70(11):1932-7.
26. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly* 2009;139(43-44):618-23.
27. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, et al. Disease activity in Graves' ophthalmopathy: diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score. *Neuroradiol J* 2013;26(5):555-64.
28. Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(4):385-92.
29. Lopes FP, de Souza SA, Dos Santos Teixeira Pde F, Rebelo Pinho Edos S, da Fonseca LM, Vaisman M, et al. 99mTc-Anti-TNF- α scintigraphy: a new perspective within different methods in the diagnostic approach of active Graves ophthalmopathy. *Clin Nucl Med* 2012;37(11):1097-101.
30. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)* 2013;27(3):308-19.
31. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):385-90.
32. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):660-7.
33. Versura P, Campos EC. The ocular surface in thyroid diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):486-92.
34. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):320-32.
35. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):45-51.
36. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S150-2.
37. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):325-37.
38. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(7):692-7.
39. 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.
40. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000;10(6):521.
41. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996;106(2):197-202.
42. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005;24(2):117-9.
43. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 2005;19(12):1286-9.
44. Martinez-Gamboa L, Brezinschek HP, Burmester GR, Dörner T. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmun Rev* 2006;5(7):437-42.
45. 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.
46. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):609-15.
47. 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):133-139.e2.
48. Savino G, Balia L, Colucci D, Battendieri R, Gari M, Corsello SM, et al. Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series. *Minerva Endocrinol* 2013;38(2):173-9.
49. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014;30(2):162-7.
50. Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):618-22.
51. Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(5):427-32.
52. Wiersinga WM. Perspective. Part III. Retrobulbar irradiation in Graves' orbitopathy: the Dutch experience. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002;18(13):175-6.

53. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21(2): 168-99.
54. Eich HT, Micke O, Seegenschmiedt MH. [Radiotherapy of Graves' ophthalmopathy--state of the art and review of the literature]. *Rontgenpraxis* 2007;56(4):137-44.
55. 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.
56. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, et al. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115(2):398-409.
57. 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.
58. 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.
59. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Dev Ophthalmol* 2013;52:114-23.
60. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3857-65.
61. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3): 339-58.
62. Fabian ID, Rosen N, Ben Simon GJ. Strabismus after inferior-medial wall orbital decompression in thyroid-related orbitopathy. *Curr Eye Res* 2013;38(1):204-9.
63. Rocchi R, Lenzi R, Marinò M, Latrofa F, Nardi M, Piaggi P, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: risk factors influencing the new onset of diplopia in primary gaze, outcome, and patients' satisfaction. *Thyroid* 2012;22(11):1170-5.
64. Kim MH, Park KA, Oh SY. The effect of previous orbital decompression on results of strabismus surgery in patients with Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS* 2013;17(2):188-91.
65. Perros P, Chandler T, Dayan CM, Dickinson AJ, Foley P, Hickey J, et al. Orbital decompression for Graves' orbitopathy in England. *Eye (Lond)* 2012;26(3):434-7.
66. Norris JH, Ross JJ, Kazim M, Selva D, Malhotra R. The effect of orbital decompression surgery on refraction and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Eye (Lond)* 2012;26(4):535-43.
67. Yoo SH, Pineles SL, Goldberg RA, Velez FG. Rectus muscle resection in Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS* 2013;17(1):9-15.
68. Gair EJ, Lee JP, Khoo BK, Maurino V. What is the role of botulinum toxin in the treatment of dysthyroid strabismus? *J AAPOS* 1999;3(5): 272-4.
69. Kazim M, Gold KG. A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):391-3.