

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Original Article

Correspondence address
Yazışma adresi

Nusret YILMAZ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.,
Antalya, Türkiye

nusretyilmaz@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 11 Ocak 2024
Kabul Tarihi / Accepted : 12 Ağustos 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : 13 Ocak 2025

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atf

Doğruel H., Öcal O., Aydemir M., Yılmaz N.,
Genç Özyay M., İlhan HD., Sarı R.
Graves Orbitopatisi Tedavisinde Farklı
İntravenöz Glukokortikoid Protokollerinin
Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Akd Tıp D 2025;11(1): 85 - 92

Hakan DOĞRUDEL
Antalya Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
Antalya, Türkiye

Olğar ÖCAL
Suruç Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa, Türkiye

Mustafa AYDEMİR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.,
Antalya, Türkiye

Nusret YILMAZ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.,
Antalya, Türkiye

Mine GENÇ ÖZAY
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi ABD.,
Antalya, Türkiye

Hatice Deniz İLHAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları ABD., Antalya, Türkiye

Ramazan SARI
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.,
Antalya, Türkiye

Graves Orbitopatisi Tedavisinde Farklı İntravenöz Glukokortikoid Protokollerinin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Comparison of Different Intravenous Glucocorticoid Protocols in the Treatment of Graves' Orbitopathy: Single-Center Experience

ÖZ

Amaç:

Graves orbitopatisi (GO) sebebi ile intravenöz (IV) glukokortikoid tedavisi alan hastaların klinik verilerini değerlendirmek ve kullanılan tedavi protokollerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler:

Merkezimizde GO sebebi ile sistemik glukokortikoid tedavisi alan hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Rejim A (15 mg/kg metilprednizolon 2 hafta ara ile gün aşırı 2 doz şeklinde 4 siklus, sonrasında aynı sıklıkta 7,5 mg/kg metilprednizolon 4 siklus) alanlarla grup 1, rejim B (6 hafta boyunca haftada 1 gün 500 mg metilprednizolonu takiben 6 hafta boyunca haftada 1 gün 250 mg metilprednizolon) alanlarla ise grup 2 oluşturuldu. Grup 1 ve grup 2 verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

Çalışmaya; 11'i grup 1'de, 25'i ise grup 2'de olmak üzere toplam 36 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması grup 1'de grup 2'ye oranla daha yüksekti (Sırası ile 56±12,9 ve 46,8±10,2, p=0,02). Cinsiyet dağılımı ve sigara içen hasta sıklığı yönünden ise gruplar arasında fark saptanmadı. Ek otoimmün hastalık öyküsü tüm hastaların %20'sinde vardı. GO'nun tüm hastaların %88,9'unda hastalığın doğal seyrinde, %8,3'ünde radyoaktif iyot tedavisi sonrası, %2,8'inde ise tiroid cerrahisi sonrası geliştiği saptandı.

Klinik aktivite skorunun her iki grupta tedavi ile benzer oranda azaldığı saptandı. The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) ciddiyet sınıfı, diplopi, yumuşak doku tutulumu, kapak retraksiyonu, propitozis ve kornea hasarı yönünden yapılan değerlendirmede tedavi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan yarar sağlanmadığı saptandı.

Sonuç :

Sistemik intravenöz glukokortikoid tedavisi, immünsüpressif tedavi endikasyonu konulan GO hastalarında hastalık aktivitesini baskılama yönünden etkili bir tedavi seçeneğidir. Her iki grupta KAS düşüşü benzer saptanmıştır. Daha düşük kümülatif steroid dozu kullanılarak benzer etki elde edilmesi rejim B kullanımını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler:

Graves orbitopatisi, Ekzoftalmus, Tiroid oftalmopatisi

DOI: 10.53394/akd.1415517

ABSTRACT**Objective:**

To evaluate clinical data of patients receiving intravenous (IV) glucocorticoid treatment with the diagnosis of Graves' orbitopathy (GO) and to compare the treatment protocols.

Material and Methods:

We retrospectively examined the clinical and laboratory data of patients who received systemic glucocorticoid treatment for GO in our clinic. Group 1 (4 cycles of 15 mg/kg methylprednisolone in 2 doses every other day for 2 weeks apart, followed by 4 cycles of 7.5 mg/kg methylprednisolone at the same frequency (regimen A)) and Group 2 (500 mg methylprednisolone once a week for 6 weeks followed by 250 mg methylprednisolone once a week for 6 weeks (regimen B)) were formed. Group 1 and Group 2 data were compared.

Results:

A total of 36 patients were included in the study, 11 in group 1 and 25 in group 2. The average age of the patients was higher in group 1 than in group 2 (56±12.9 and 46.8±10.2, respectively, p=0.02). There was no difference between the groups in terms of gender distribution and the frequency of smokers. There was a history of another autoimmune disease in 20% of all patients. GO developed in the natural course of the disease in 88.9% of all patients, after radioactive iodine treatment in 8.3%, and after thyroid surgery in 2.8%.

The clinical activity score (CAS) was found to decrease at a similar rate with treatment in both groups. In terms of, the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) severity class, diplopia, soft tissue involvement, lid retraction, proptosis, and corneal damage, no statistically significant benefit was achieved with the treatment.

Conclusion:

Systemic intravenous glucocorticoid therapy is an effective treatment option to suppress inflammatory activity in GO patients who need systemic immunosuppressive therapy. The decrease in both groups of CAS was similar. The achievement of similar effects with a lower cumulative steroid dose supports the use of regimen B.

Key Words:

Graves orbitopathy, Exophthalmos, Thyroid ophthalmopathy

GİRİŞ

Graves orbitopatisi (GO); orbita ve retroküler dokuların otoimmün hastalığı olup Graves hastalığının (GH) en sık ekstratiroidal bulgusudur (1). GH olanlarda GO prevalansı yaklaşık olarak %30 civarındadır (2, 3). Yeni başlangıçlı GH olan 300 ardışık hastanın değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmada (n=300), hastaların %20' sinde hafif şiddette, %6' sında orta-ciddi şiddette GO saptanmış olup, %

74 hastada GO belirti ve bulguları raporlanmamıştır (4). Görmeyi tehdit eden GO ise (çoğunlukla distiroid optik nöropatiye (DON) bağlı gelişen) oldukça nadirdir (5). GO'nin belirtileri; lakrimasyon, fotofobi, kum kaçmış hissi, spontan ve/veya göz hareketleri ile olan ağrı, diplopi, renkli görmede azalma ve görme kaybı olarak sıralanabilir. Klinik bulgular ise; kapak retraksiyonu, perioküler yumuşak dokuda ödem ve kızarıklık, konjunktival hiperemi, konjunktival ödem (kemozis), ekzoftalmus, lagoftalmus, strabismus, göz hareketlerinde azalma ve görme keskinliğinde azalmadır (6). Hastaların çoğunda, göz belirti ve bulgularının belirgin olması sebebi ile GO tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Bu noktada, hipertiroidizme bağlı gelişen non-spesifik göz bulgular da (lid lag, canlı bakış vb.) akılda tutulmalı ve ekzoftalmus ile karıştırılmamalıdır (7, 8).

GO tanısı konulan hastalarda hastalığın aktivitesi ve ciddiyeti mutlaka belirlenmelidir. Klinik aktivite skoru (KAS); geçerliliği kabul edilmiş, hastalık aktivitesini belirlemede ve dolayısı ile tedavi kararı ve takipte kullanılan oldukça pratik ve kullanışlı bir puanlama sistemidir (Şekil 1) (6, 9, 10).

Aşağıdaki her madde 1 puan olmak üzere toplam puan ≥ 3 ise aktif Graves orbitopatisi mevcuttur (7 maddelik klinik aktivite skorlaması).

- Spontan retrobulber ağrı
- Aşağı veya yukarı göz hareketleri ile ağrı
- Göz kapağında kızarıklık
- Konjunktivada kızarıklık
- Karunkül veya plika ödemi
- Göz kapağı ödemi
- Konjunktiva ödemi (kemozis)

İlk ziyaretten sonra 1-3 ayda aşağıdaki durumlar progresyonu değerlendirmek için kullanılabilir (10 maddelik klinik aktivite skorlaması).

- ≥ 2 mm ekzoftalmus artışı
- Göz hareketlerinde $\geq 8^\circ$ azalma
- Görme keskinliğinde azalma

KAS'ın üç ve üzerinde olması aktif hastalığı göstermektedir (6, 9-11). Takiplerde klasik KAS değerlendirmesine ek olarak ilk başvurudan 1-3 ay sonra ekzoftalmus, göz hareketleri ve görme keskinliğinin değerlendirilmesi progresyonu değerlendirmek yönünden önem arz etmektedir (6, 9). EUGOGO (The European Group on Graves' Orbitopathy) sınıflaması hastalık ciddiyetini değerlendirmede kullanılması önerilen, geçerliliği klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir sınıflamadır. Buna göre hastalık; hafif, orta-ciddi ve görmeyi tehdit eden GO şeklinde sınıflandırılmaktadır (Şekil 2)(9, 10).

Hafif (en az 1 bulgu)	Orta-ciddi (en az 2 bulgu)	Görmeyi tehdit eden
<ul style="list-style-type: none"> • < 2 mm kapak retraksiyonu olması • < 3 mm ekzoftalmus olması • Hafif düzeyde yumuşak doku tutulumu olması • Diplopi olmaması veya aralıklı olması 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 mm kapak retraksiyonu olması • ≥ 3 mm ekzoftalmus olması • Orta-ciddi düzeyde yumuşak doku tutulumu olması • Kalıcı veya kararsız diplopi varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Distiroid optik nöropati varlığı ve/veya kornea bütünlüğünün bozulması

Şekil 2. Graves orbitopatisi ciddiyetinin sınıflandırılması (European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO)) (9, 10).

GO hastalarının tedavi kararını verirken hastalık aktivitesi ve ciddiyeti beraber değerlendirilmelidir. KAS değerlendirmesi ile belirlenen hastalık aktivitesi sistemik immünsüpresif tedavi yanıtını öngörebilmektedir (6, 9, 10). Bunun yanında GO hastalık süresinin 16 aydan uzun olması immünsüpresif tedaviye kötü yanıt ile ilişkili raporlanmıştır (12). Aktif ve orta-ciddi GO saptanan hastalarda sistemik immünsüpresif tedavi önerilmektedir. Hafif ciddiyette aktif hastalığı olan bazı hastalarda, yaşam kalitesi de önemli ölçüde etkilenmişse sistemik immünsüpresif tedavi gündeme gelebilir. İnaktif ve orta-ciddi GO'si olanlarda ise immünsüpresif tedaviye yanıt körelmiş olup cerrahi rehabilitasyon planlanması gereklidir. Görmeyi tehdit eden GO ise (DON) oftalmolojik bir acildir (9, 10).

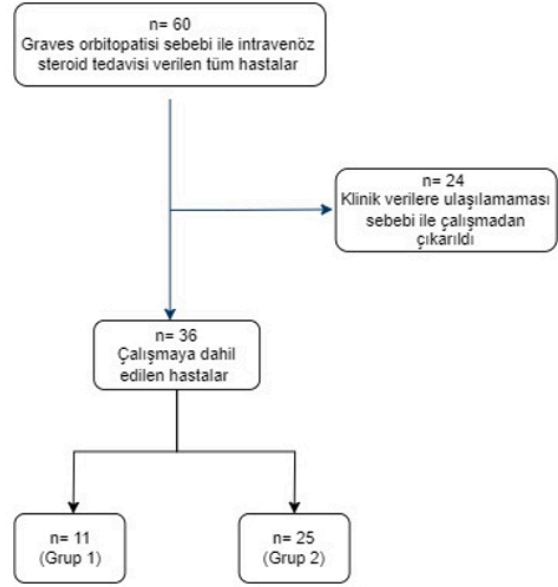
Günümüzde birinci basamak immünsüpresif tedavide yüksek doz intravenöz (IV) glukokortikoidin tek başına veya mikofenolat ile beraber kullanılması önerilmektedir (9, 10). İntravenöz glukokortikoidlerin aktif GO hastalarında etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (13-15).

Kliniğimizde aktif GO tanısı ile sistemik immünsüpresif tedavi verilen hastaların birinci basamak tedavisinde IV glukokortikoid kullanılmaktadır. 2017 yılına kadar, o zaman ki bilimsel veriler ışığında, 2 haftada 1 gün aşırı iki uygulama şeklinde 15 mg/kg metilprednizolon toplam 4 siklus, sonrasında aynı sıklıkta 7,5 mg/kg metilprednizolon toplam 4 siklus şeklinde bir intravenöz metilprednizolon (rejim A) tedavi protokolü uygulamaktaydı. Daha sonra yapılan çalışmalar ve güncellenen kılavuzların önerileri doğrultusunda 2017 yılı itibari ile 6 hafta boyunca haftada 1 gün 500 mg metilprednizolonu takiben 6 hafta boyunca haftada 1 gün 250 mg (toplam 4,5 gr) metilprednizolon intravenöz (rejim B) uygulama şeklinde tedavi protokolü uygulanmaya başlandı (16).

Biz bu çalışmada merkezimizde GO tanısı ile IV glukokortikoid tedavisi verdiğimiz hastaların klinik bulgularını tek merkez deneyimi olarak sunmayı ve iki protokolün klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde 01.01.2005-01.08.2021 tarihleri arasında GO sebebi ile sistemik glukokortikoid tedavisi alan hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Akış şeması şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Akış şeması

Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: KA EK-631; Karar tarihi: 15.09.2021). Çalışma, 1964 Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve araştırma yayın etiğine uyuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tiroid fonksiyon testleri, Tiroid stimule edici hormon (TSH) reseptör antikorları titreleri (TRAB) (laboratuvarda belirtilen üst sınıra kaç katı olduğu), göz ile ilgili şikayetlerin başlamasından başvuruya kadar geçen süre, sigara kullanım durumları, eşlik eden komorbidite varlığı, soygeçmiş özellikleri, GO yönünden tetikleyici faktör varlığı (radyoaktif iyot tedavisi sonrası, tiroid cerrahisi sonrası veya doğal seyir), tiroid hastalığına yönelik aldığı tedaviler (antitiroid ilaç, tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot), tedavi öncesi ve sonrası klinik aktivite skorları, tedavi öncesi ve sonrası göz bulgularının ciddiyeti ve yan etki gelişip gelişmediği, IV glukokortikoid tedavisi sonrası takiplerde orbitaya yönelik radyoterapi ihtiyacı olup olmadığı ve orbitaya yönelik rehabilitatif cerrahi yapıp yapılmadığı kaydedildi. Kliniğimizde radyoterapi, glukokortikoid tedavisi sonrasında ikinci sıra tedavi olarak uygulanmakta olup radyoterapi uygulanan hastaların radyoterapi sonrası verileri değerlendirilmemiştir.

Kliniğimizde GO tanısı ile sistemik immünsüpresif tedavi verilen hastaların birinci basamak tedavisinde 2017 yılına kadar Rejim A uygulanmaktaydı. Daha sonra yapılan çalışmalar ve güncellenen kılavuzların önerileri doğrultusunda 2017 yılı itibari ile rejim B uygulanmaya başlandı

(16). Rejim A'ya göre tedavi edilen hastalar ile grup 1, rejim B'ye göre tedavi edilen hastalar ile grup 2 oluşturuldu. Hastaların uygulama protokolü dışında aldıkları IV glukokortikoid dozları da kaydedilerek kümülatif steroid dozu hesaplandı. Tüm hastaların bazal ve tedavi sonrası verileri değerlendirildi. Ayrıca grup 1 ve grup 2 verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 23 programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerde sürekli değişkenlerin gösterilmesinde ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama (\pm standart sapma) kategorik değişkenlerin gösterilmesinde ise sayısal değerleri ve yüzdelere kullanıldı. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ve fisher exact testi kullanılarak yapıldı. Bağımlı kategorik verilerin karşılaştırılması

masında ise McNemar testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T-testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değişiminin gruplar arasında karşılaştırması için tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya; 11'i rejim A'ya göre (grup 1), 25'i ise rejim B'ye göre (grup 2) tedavi edilen toplam 36 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması grup 1'de grup 2'ye oranla daha yüksekti (Sırası ile $56 \pm 12,9$ ve $46,8 \pm 10,2$ yıl, $p=0,02$). Cinsiyet dağılımı ve sigara içen hasta sıklığı yönünden ise gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo I'de verildi.

Tablo I. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar	Grup 1	Grup 2	P
Yaş (yıl) (n=36)	50,1 ($\pm 11,9$)	56 ($\pm 12,9$)	46,8 ($\pm 10,2$)	0,02
Cinsiyet (n,%) (n=36)				0,091
Erkek	14 (%38,8)	2 (%18)	12 (%48)	
Kadın	22 (%61,2)	9 (%82)	13 (%52)	
Sigara (n,%) (n=32)				0,68
Aktif içen	19 (%59,3)	6 (%54,7)	13 (%62)	
Bırakmış	5 (%15,6)	1 (%9)	4 (%19)	
Hiç içmemiş	8 (%25,1)	4 (%36,3)	4 (%19)	
Ek otoimmün hastalık (n,%) (n=35)				0,01
Var	7 (%20)	6 (%54,5)	1 (%4)	
Yok	28 (%80)	5 (%45,5)	23 (%96)	
Tanıda TFT (n=35)				0,35
Hipertiroidi	33 (%94,2)	10 (%100)	23 (%92)	
Ötiroid	0	0	0	
Hipotiroidi	2 (%5,8)	0	2 (%8)	
Tedavi sonrası TFT (n=28)				0,35
Hipertiroidi	0	0	0	
Ötiroid	26 (%92,9)	8 (%100)	18 (%90)	
Hipotiroidi	2 (%7,1)	0	2 (%10)	
TRAB (x üst sınır) (n=25)	12 (1-45)	6,7 (1-26)	12 (1-45)	0,13
Orbitopati gelişimi (n,%) (n=36)				0,68
Doğal seyir	31 (%88,6)	10 (%90,9)	21 (%87,5)	
RAİ sonrası	3 (%8,6)	1 (%9,1)	2 (%8,3)	
Cerrahi sonrası	1 (%2,8)	0 (%0)	1 (%4,2)	
Tutulmuş göz (n,%) (n=36)				0,73
Unilateral	4 (%11,1)	1 (%9,1)	3 (%12)	
Bilateral	32 (%88,9)	10 (%90,9)	22 (%88)	
Başvuruya kadar süre (ay) (n=24)	3 (1-15)	3 (1-15)	3 (2-12)	0,77
ATİ kullanımı (ay) (n=32)	12 (1-36)	12 (2-36)	12 (1-36)	0,55
Kümülatif steroid dozu (gr) (n=26)	5,8 ($\pm 2,1$)	7,7 ($\pm 2,8$)	5 (± 1)	0,02
Orbital radyoterapi (n, %) (n=31)				0,13
Var	20 (%64,5)	9 (%81,8)	11 (%55)	
Yok	11 (%35,5)	2 (%8,2)	9 (%45)	
Orbital cerrahi (n, %) (n=28)				0,66
Var	18 (%64,3)	6 (%75)	12 (%60)	
Yok	10 (%35,7)	2 (%25)	8 (%40)	
Transaminaz yüksekliği [#] (n, %) (n=31)				0,37
Var	1 (%3,2)	1 (%9)	-	
Yok	30 (%96,8)	10 (%91)	20 (%100)	

TFT: Tiroid fonksiyon testleri; TRAB: Tiroid stimulan hormon reseptör antikoru; RAİ: Radyoaktif iyot; ATİ: Anti-tiroid ilaç; [#]3 kat ve üzerinde transaminaz yüksekliği.

Otoimmün tiroid hastalığı dışında ek otoimmün hastalık öyküsü tüm hastaların %20'sinde vardı. GO tüm hastaların %88,9'unda hastalığın doğal seyirinde geliştiği saptandı. GO'nun tüm hastaların %8,3'ünde radyoaktif iyot tedavisi sonrası, %2,8'inde ise tiroid cerrahisi sonrası geliştiği saptandı. Tedavi süresince hastaların aldığı kümülatif steroid dozu grup 1'de daha yüksekti (Sırası ile 7,7±2,8 gr ve 5±1 gr, p=0,02). Orbital radyoterapi ve rehabilitatif orbital cerrahi sıklığı yönünden gruplar arasında fark saptanmadı (p>0,05).

KAS'ın hem grup 1 hem de grup 2'de tedavi ile azaldığı saptandı (Tablo II).

Grup 1 ve grup 2 arasında KAS azalma oranları yönünden fark saptanmadı (p=0,93 (sağ göz), p=0,87 (sol göz)).

EUGOGO ciddiyet sınıfı, diplopi, yumuşak doku tutulumu, kapak retraksiyonu, propitozis ve kornea hasarı yönünden yapılan değerlendirmede tedavi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan yarar sağlanmadığı saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göz bulgularının detaylı karşılaştırılması Tablo III'de verildi.

Glukokortikoid yan etkileri yönünden yapılan değerlendirmede toplam 1 hastada anlamlı düzeyde transaminaz yüksekliği saptandı. Hiçbir hastada viral hepatit alevlenmesi, akut psikoz, avasküler nekroz, ciddi hiperglisemi veya kardiyovasküler sistem ile ilişkili bir yan etki saptanmadı.

Tablo II. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik aktivite skorlarının (KAS) karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n=28)			Grup 1 (n=6)			Grup 2 (n=22)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
KAS									
Sağ	4,1±1,5	2,3±1,4	<0,01	4 (±2,3)	2,3 (±1)	<0,01	4,1 (±1,3)	2,4 (±1,5)	<0,01
Sol	4,1±1,6	2,3±1,4	<0,01	4 (±2,3)	2,3 (±1)	<0,01	4,1 (±1,4)	2,3 (±1,5)	<0,01

Grup 1 ve grup 2'de KAS azalma oranları benzer saptandı (p=0,93 (sağ göz), p=0,87 (sol göz)).

Tablo III. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göz bulgularının karşılaştırılması

	Tüm hastalar			Grup 1			Grup 2		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
EUGOGO ciddiyet (n,%) (n=26)									
Hafif	10(%38,4)	16(%61,5)	0,07	1(%25)	3 (%75)	0,5	9(%37,5)	13(%61,9)	0,21*
Orta-ciddi	15(%57,6)	10(%38,5)	*	3(%75)	1 (%25)		12(%58,3)	8 (%38,1)	
Görmeyi tehdit eden	1(%4)	-		-	-		1 (%4,2)	-	
Diplopi (n,%) (n=26)									
Yok/geçici	16 (%61,5)	18 (%69,2)	0,09	5(%83,3)	3 (%50)	**-	11(%52,4)	15(%71,5)	0,10
Aralıklı	8 (%30,8)	4 (%15,4)		1 (%16,7)	1 (%16,7)		8 (%38,1)	4 (%19)	
Sürekli	2 (%7,7)	4 (%15,4)		-	2 (%33,3)		2 (%9,5)	2 (%9,5)	
Yumuşak doku tut. (n,%) (n=27)									
Hafif	7 (%27)	15 (%57,6)	**-	2 (%40)	2 (%40)	1,0	5 (%21,7)	13(%61,9)	**-
Orta	15 (%57,6)	11 (%42,4)		3 (%60)	3 (%60)		12(%60,9)	9(%38,1)	
Ciddi	5 (%15,4)	-		-	-		5(%17,4)	-	
Kapak retraksiyonu (n,%) (n=24)									
Var	13 (%54)	8 (%33,4)	0,06	2 (%50)	1 (%25)	1,0	11(%55)	7 (%35)	0,12
Yok	11 (%46)	16 (%66,6)		2 (%50)	3 (%75)		9 (%45)	13 (%65)	
Propitozis (n,%) (n=21)									
Var	17 (%81)	14 (%66,6)	0,25	2(%66,7)	-	**-	15(%83,3)	14(%77,8)	1,00
Yok	4 (%19)	7 (%33,4)		1(%33,3)	3 (%100)		3 (%16,7)	4 (%22,2)	
Kornea hasarı (n,%) (n=25)									
Var	5 (%20)	2 (%8)	0,25	1(%25)	-	**-	4 (%19)	2 (%9,5)	0,50
Yok	20 (%80)	23 (%92)		3(%75)	4 (%100)		17(%81)	19(%90,5)	

*Tedavi öncesinde EUGOGO sınıfı görmeyi tehdit eden olan bir hasta analiz dışı bırakılmıştır. **Hasta sayısı sıfır olan hücre olmasından dolayı p değeri hesaplanamadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda aktif GO'si olan hastalarda sistemik steroid tedavisi ile KAS skorunda, dolayısı ile hastalığın inflamatuvar aktivitesinde, azalma olduğu gösterildi. Her iki tedavi dozlarında da söz konusu etki benzer saptandı. Diplopi, yumuşak doku tutulumu, kapak retraksiyonu, propitozis ve kornea hasarı yönünden ise etkinlik kanıtı saptanmadı. Rejim B'de kullanılan kümülatif steroid dozu daha düşük olup etkinlik yönünden fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar rejim B'nin standart tedavi rejimi olarak kullanılmasını destekler niteliktedir.

Glukokortikoidler, güçlü antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahip olmaları, hem T-hücre hem de B-hücre üzerine etkili olmaları, glukosaminglukan üretimini azaltmaları sebebi ile EUGOGO ciddiye sınıfı orta-ciddi olan aktif GO hastalarında birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar (17, 18). GO endikasyonu ile hem oral hem IV kullanım seçenekleri mevcut olsa da yapılan çalışmalarda IV uygulamanın hem etkinlik hem de yan etki yönünden daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (13, 15, 19, 20). Marcocci ve arkadaşları orta-ciddi ve aktif GO hastalarında oral glukokortikoid (prednizon 100 mg/g başlangıç dozu, 5 ay süre) ile IV glukokortikoid (rejim A) uygulamasının karşılaştırmış ve IV uygulama ile daha az yan etkiyle daha iyi etkinlik sağlandığını raporlamışlardır (20). Kahaly ve arkadaşlarının oral glukokortikoid (prednisone 100 mg/g başlangıç dozu, 10 mg/hafta hızında azaltarak kesilecek şekilde) ile IV glukokortikoid (rejim B) uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (19).

Çalışmamızda karşılaştırılan IV glukokortikoid uygulama protokolleri (rejim A ve rejim B) daha önce de Sanchez-Ortiga ve arkadaşları tarafından karşılaştırılmıştır. Rejim B güvenlik, etkinlik ve nüks riski yönünden üstün raporlanmıştır (21). Bizim çalışmamızda, iki uygulama protokolü arasında etkinlik yönünden fark saptanmadı. Her iki uygulama protokolünde de KAS skorunda anlamlı iyileşme gözlemlendi. Sanchez-Ortiga ve arkadaşlarının çalışmasında her iki grupta birer hastada 2-3 kat üzerinde transaminaz yüksekliği saptanmıştır (21). Kahaly ve arkadaşlarının çalışmasında ise rejim B uygulanan hastalarda transaminaz yüksekliği raporlanmamıştır (19).

Çalışmamızda grup 1'de bir (%9) hastada 3 kat üzerinde transaminaz yüksekliği saptandı. Hiçbir hastada akut psikoz, avasküler nekroz, viral hepatit alevlenmesi, ciddi hiperglisemi ve kardiyovasküler sistem ile ilişkili bir yan etki saptanmadı. Daha yüksek doz glukokortikoid kullanımı ile glukokortikoid ilişkili yan etki riskinde artış söz konusudur. Daha düşük kümülatif doz kullanımı ile benzer etkinlik ve daha az yan etki riski olması rejim B kullanımını destekler niteliktedir.

Orbital radyoterapi, birinci basamak tedaviye yanıtı olmayan veya birinci basamak tedavi sonrası nüks gözlenen orta-ciddi ve aktif GO olan hastalara önerilmektedir (9, 16). Çalışmamızda tüm hastaların %64,5'inde IV glukokortikoid tedavisi sonrası takipte orbital RT gereksinimi olmuştur. Bu sonuç dolaylı olarak birinci basamak tedavide %64,5 hastada başarısız sonuç alındığına işaret etmektedir. Grup 1'de orbital RT alan hasta oranı %81,8, grup 2 de ise %55 olarak saptandı. GO çoğunlukla hipertiroidizm ile beraber görülse de %7-8

oranda hipotiroid/ötiroid otoimmün tiroid hastalığı ile beraber görülebilir (1). Ötiroidinin sağlanması GO seyri yönünden kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda %94,2 hastada tanı anında hipertiroidi, %5,8 hastada ise hipotiroidi olduğu görüldü. Sistemik glukokortikoid tedavisi sonrasında değerlendirmede hastaların %92,9'unda ötiroidinin sağlandığı görüldü.

TRAB'ın GO için bağımsız bir risk faktörü olduğu, yüksek TRAB titresinin GO hastalık ciddiyeti, aktivitesi ve seyri yönünden önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (22-24). Çalışmamızda TRAB titresini medyan değeri 12 kat yüksek saptandı. Gruplar arasında bu yönden fark saptanmadı ($p=0,13$).

EUGOGO sınıflamasına göre orta-ciddi aktif GO olanlarda sistemik immünsüpresif tedavi standart olarak önerilmektedir (Şekil 2). Hafif ve aktif GO olanlarda ise standart olarak lokal tedaviler ve selenyum önerilmekle beraber GO ilişkili yaşam kalitesi belirgin etkilenen hastalarda sistemik immünsüpresif tedavi kullanılabilir (9, 10). Çalışmamızda hastaların %38,4'ünde hafif ciddiyette hastalık mevcut olduğu saptandı. Bu hastaların GO yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği sonuçlarının olmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Aktif sigara kullanımı tedavi yanıtı ve hastalık seyrini etkileyebilmektedir (9, 10). Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, tanı esnasında sigara içmekte olup tedavi süresince sigarayı bırakan hasta oranının bilinmemesidir. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması, verilerine ulaşılamaması sebebi ile çalışma dışında bırakılan hasta sayısının yüksek olması ve dahil edilen hasta sayısının düşük olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, sistemik intravenöz glukokortikoid tedavisi, immünsüpresif tedavi endikasyonu konulan Graves orbitopatisi hastalarında birinci basamakta kullanılan, hastalık aktivitesini baskılamak yönünden etkili bir tedavi seçeneğidir. Her iki grupta KAS düşüşü benzer saptanmıştır. Daha düşük kümülatif steroid dozu kullanılarak benzer etki elde edilmesi rejim B kullanımını destekler niteliktedir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 15.09.2021 KA EK-631).

Yazar katkıları:

Fikir/kavram – N.Y., H.D.İ., R.S.; Tasarım – H.D., N.Y., R.S.; Denetleme/danışmanlık – N.Y., M.G.Ö., H.D.İ., R.S.; Veri toplama veya işleme – H.D., O.Ö., M.A.; Analiz/Yorum – H.D., O.Ö., N.Y., R.S.; Literatür tarama – H.D., O.Ö., M.A.; Yazan – H.D., N.Y.; Eleştirel inceleme – N.Y., M.G.Ö., H.D.İ., R.S.

Çıkar çatışması:

Yazarların beyan edecekleri çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek:

Yazarlar bu çalışmada için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of endocrinological investigation* 2014; 37:691-700.
2. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, Sundar G, Khoo CM. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clinical endocrinology* 2020; 93(4):363-74.
3. Ippolito S, Cusini C, Lasalvia P, Gianfagna F, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Sabatino J, Mercuriali A, Lai A, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Change in newly diagnosed Graves' disease phenotype between the twentieth and the twenty-first centuries: meta-analysis and meta-regression. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:1707-18.
4. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Pariani N, Gallo D, Azzolini C, Ferrario M, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(4):1443-9.
5. Piantanida E, Tanda M, Lai A, Sassi L, Bartalena L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century. *Journal of endocrinological investigation* 2013; 36:444-9.
6. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *Journal of Internal Medicine* 2022; 292(5):692-716.
7. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *American journal of ophthalmology* 1995; 119(6):792-5.
8. Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turkish journal of ophthalmology* 2017; 47(2):94-105.
9. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology* 2021; 185(4):G43-G67.
10. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts I, Salvi M, Stan MN. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *European thyroid journal* 2022; 11(6): e220189.
11. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology* 1997; 47(1):9-14.
12. Terwee C, Prummel M, Gerding M, Kahaly G, Dekker F, Wiersinga W. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 2005; 62(2):145-55.
13. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(8):2708-16.
14. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology* 2008; 158(2):229-37.
15. Zang S, Ponto K, Kahaly G. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(2):320-32.
16. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *European thyroid journal* 2016; 5(1):9-26.
17. Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2020; 11:2042018820958335.

18. Lee ACH, Kahaly GJ. Novel approaches for immunosuppression in Graves' hyperthyroidism and associated orbitopathy. *European Thyroid Journal* 2020; 9 (1_Suppl):17-30.
19. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(9):5234-40.
20. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(8):3562-7.
21. Sánchez-Ortiga R, Moreno-Pérez O, González Sánchez V, Arias Mendoza N, Mauri Dot M, Alfayate Guerra R, López Macia A, Picó Alfonso A. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone: a comparison of two dosing regimens. *Endocrinología Y Nutrición* 2009; 56(3):118-22.
22. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology* 2000; 52(3):267-71.
23. Lytton S, Ponto K, Kanitz M, Matheis N, Kohn L, Kahaly G. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(5):2123-31.
24. Nicoli F, Lanzolla G, Mantuano M, Ionni I, Mazzi B, Leo M, Sframeli A, Posarelli C, Maglionico MN, Figus M, Nardi M, Marcocci C, Marinò M. Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:581-5.