

Orbital Steroid Injection for Active Thyroid Ophthalmopathy Resistant to or Dependent on Systemic Steroids

Bagheri A, MD*; Abbaszadeh M, MD

Ocular Tissue Engineering Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author: abbasbagheri@yahoo.com

Purpose: To evaluate the effect of orbital steroid injection in patients with active thyroid ophthalmopathy resistant to or dependent on systemic steroids, or with complications related to systemic steroids.

Methods: This prospective study was conducted on 31 eyes of 17 patients affected with active thyroid ophthalmopathy and clinical activity score of 3 or more without compressive optic neuropathy or overt exposure keratopathy. All subjects had a history of previous systemic steroid use with steroid resistance or dependence, or had developed complications related to steroids. A combination of steroids including triamcinolone 20 mg and dexamethasone 4 mg was injected in the upper and lower retroseptal orbital spaces 3 or 4 times at 1 month intervals. The patients were examined periodically after the injections and at least 3 months after the last injection; if the disease became quiescent, surgical procedures would be performed as needed.

Results: Mean preinjection clinical activity score (CAS) was 5.2 ± 1.3 , which was reduced to 1.6 ± 1.2 after the 4th injection ($p < 0.001$). Upper and lower lid retraction improved in 100% and 68.2% of affected eyes for 1 mm or more; lagophthalmos improved significantly in 64.3% of the cases, and strabismus completely resolved in 1 of 5 affected patients and the most significant improvement was observed in supraduction. Mean improvement in proptosis was 1.2 ± 1.1 mm. Visual acuity did not significantly change after the injections. Eyelid ecchymosis and/or subconjunctival hemorrhage was seen in 6.5% of eyes and intraocular pressure rise occurred in 8.8% of eyes, which responded to topical medications.

Conclusion: Orbital steroid injections can be used for treatment of active thyroid ophthalmopathy when the patient is resistant to or dependent on systemic steroids, or has developed complications of systemic steroids. CAS, lid retraction, lagophthalmos, ocular movements, and proptosis improved after treatment, but visual acuity was unaffected.

Keywords: Exophthalmos, Grave's Orbitopathy, Orbital Inflammation, Steroid Injection

- Bina J Ophthalmol 2018; 24 (1): 16-25.

تزریق رتروسپتال استروئید در بیماران مبتلا به افتالموپاتی تیروئید وابسته یا مقاوم یا دچار عارضه پردنیزولون خوراکی

دکتر عباس باقری^۱، دکتر محمد عباس زاده^۲

هدف: بررسی اثر تزریق استروئید در فضای رتروسپتال اربیت در بیماران مبتلا به افتالموپاتی فعال تیروئید که به استفاده از استروئید سیستمیک مقاوم بودند، یا با قطع استروئید عود کرده و یا دچار عوارض سیستمیک ناشی از استروئید شده بودند. **روش پژوهش:** این مطالعه آینده‌نگر روی ۳۱ چشم از ۱۷ بیمار مبتلا به افتالموپاتی فعال تیروئید صورت گرفت که دارای رتبه فعالیت بیماری ۳ یا بیش‌تر و از نظر شدت در مرحله ۳ یا بالاتر بودند ولی دچار نوروپاتی فشارنده و کراتوپاتی اکسپوزر شدید نبودند. تمامی بیماران تاریخچه استفاده استروئید سیستمیک و عدم پاسخ مناسب و یا عود بیماری با قطع استروئید و یا عوارض ناشی از مصرف استروئید داشتند. ترکیبی از استروئید طولانی اثر به صورت ۲۰ میلی‌گرم تریامسینولون و استروئید کوتاه‌اثر به صورت ۴ میلی‌گرم دگزامتازون به فضای رتروسپتال حذقه در بالا و پایین ۳-۴ مرتبه به فواصل یک ماه تزریق شد. بیماران به طور دوره‌ای پس از تزریقات و حداقل به مدت ۳ ماه از آخرین تزریق معاینه شدند و در صورت بهبود التهاب، جراحی‌های ترمیمی در موارد مورد نیاز انجام شد.

یافته‌ها: متوسط فعالیت بیماری قبل از تزریق‌ها (CAS) معادل $5/2 \pm 1/3$ بود که در پایان چهارمین تزریق به $1/6 \pm 1/2$ کاهش یافت. تراکشن پلک بالا در ۱۰۰ درصد و پلک پایین در $6/8 \pm 2/2$ درصد از چشم‌ها یک میلی‌متر یا بیش‌تر بهبود یافت. لاگ‌افتالمی در $6/3 \pm 4/3$ درصد از پلک‌ها یک میلی‌متر یا بیش‌تر بهبود یافت. استرابیسم در یکی از ۵ بیمار مبتلا برطرف شد و بیش‌ترین بهبود در حرکت چشم به سمت بالا مشاهده شد. متوسط بهبود بیرون‌زدگی چشم $1/2 \pm 1/1$ میلی‌متر بود. دید بیماران تغییر چشمگیری نداشت. اکیموز پلک‌ها و خونریزی زیر ملتحمه در $6/5 \pm 2/5$ درصد دفعات تزریق‌ها مشاهده شد و در $8/8 \pm 2/8$ درصد چشم‌ها افزایش فشار چشم پس از تزریق اتفاق افتاد که به درمان طبی به خوبی پاسخ داد.

نتیجه‌گیری: تزریق استروئید در فضای حدقه می‌تواند در فرم‌های فعال افتالموپاتی تیروئید در بیماران که به استروئیدهای سیستمیک مقاومند و یا با قطع آن، دچار عود می‌شوند و به عبارتی به استروئید وابسته شده‌اند و یا دچار عوارض سیستمیک استروئید شده‌اند به کار رود. میزان فعالیت بیماری، تراکسیون پلک، لاگ افتالموس، حرکات چشم و پروپتوز با این درمان بهبود می‌یابند ولی دید تغییری نمی‌کند.

کلمات کلیدی: اربیتوپاتی گریوز، التهاب حدقه، بیرون‌زدگی چشم و تزریق استروئید

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۷؛ دوره ۲۴، شماره ۱: ۱۶-۲۵.

• پاسخ‌گو: دکتر عباس باقری (e-mail: abbasbagheri@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی ارومیه- ارومیه- ایران

📍 تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم

مقدمه

بیماری گریوز یک بیماری اتوایمیون به نسبت شایع و همراه با بی‌نظمی عملکرد تیروئید و تحریک سیستم ایمنی آبکی و سلولی می‌باشد که به همین دلیل با تظاهرات متنوع متابولیکی و ایمنولوژیکی بروز می‌کند^{۱-۴}. از جمله محل‌هایی که تظاهرات التهابی گریوز به طور شایع (تا نیمی از بیماران) مشاهده می‌شود، بافت‌های اربیت است. با توجه به متراکم بودن بافت‌های اربیت، التهاب در این محل می‌تواند با عوارض خطیری چون پروپتوز، دوبینی، اکسپوژر قرنیه و حتی نوروپاتی فشاری همراه شود. البته این فرم‌های شدید ناشایع است و در کم‌تر از ۵ درصد از بیماران گریوز مشاهده می‌شود^{۱-۴}. دوره فعالیت التهابی در اربیت معمولاً ۱-۲ سال طول می‌کشد و حداکثر فعال بودن بیماری از حداکثر شدت بیماری که عوارض باقیمانده از گریوز در حدقه و چشم بیماران است معمولاً ۶ ماه زودتر روی می‌دهد^۴.

در انواع خفیف افتالموپاتی روش‌های نگاهدارنده مثل مرطوب‌کننده‌های چشمی و استفاده از سلنیوم همراه با کنترل عملکرد تیروئید و قطع دخانیات مواردی است که باید صورت گیرد^۵ ولی در انواع متوسط و شدید افتالموپاتی گریوز، درمان با استروئید سیستمیک روشی مرسوم است که برخی روش خوراکی^۶ و برخی دیگر روش وریدی را موثرتر معرفی نموده‌اند^۷.

با توجه به عوارض متعدد استفاده از استروئید سیستمیک به

صورت خوراکی و یا وریدی از جمله زخم معده، پوکی استخوان، فعال شدن سل، افزایش قند خون، افزایش فشارخون و افزایش وزن^۸ و از سویی این واقعیت که برخی به استروئید سیستمیک وابسته می‌شوند و با قطع آن التهاب عود می‌کند و برخی دیگر اصلاً به استروئید سیستمیک پاسخ مناسبی نمی‌دهند^۸ از مدت‌ها قبل عده‌ای از محققین به فکر استفاده از استروئید به صورت تزریق موضعی افتادند تا ضمن کسب اثرات مطلوب در حدقه از عوارض سیستمیک دارو پیشگیری به عمل آید^{۹-۱۲}. برخی از تزریق زیرملحتمه‌ای بدین منظور سود برده‌اند^{۹-۱۲} و برخی دیگر آن را در فضای پشت سپتوم درون حدقه تزریق نموده‌اند^{۱۳-۱۹} و حتی در مقایسه با استروئید سیستمیک نشان داده‌اند که ضمن کسب اثرات درمانی مشابه، از عوارض سیستمیک اجتناب ورزیده‌اند^{۲۰}.

مطالعه حاضر کاربرد استروئید به صورت تزریق رتروسپتال در اربیتوپاتی تیروئید در بیماران مبتلا به نوع فعال بیماری را که به استروئید سیستمیک مقاوم یا وابسته شده و یا دچار عوارض سیستمیک شده بودند و نتیجه آن را در این موارد ارزیابی می‌نماید.

روش پژوهش

مطالعه فوق در بیمارستان شهید لبافی‌نژاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از دی ماه ۱۳۹۵ تا فروردین ماه ۱۳۹۷

۲ cc با استفاده از سرسوزن ۲۶ با طول ۲/۵ inch در ناحیه رتروسپتال به صورت پری‌بولبار در حدود میانه‌های حاشیه اربیت فوقانی و تحتانی تزریق شد. پس از اتمام، تزریق ماساژ چشمی و کنترل فشار چشم به صورت تماسی انجام می‌شد.

در هر بیمار حداقل ۳ نوبت تزریق با فاصله یک ماه انجام شد. در ۱۰ بیمار که هنوز علائم التهابی وجود داشت، تزریق چهارم نیز در ماه چهارم صورت گرفت. پس از هر نوبت تزریق و یک ماه و ۳ ماه پس از آخرین تزریق، بیماران مجدداً تحت بررسی‌های مشابه با قبل از تزریق و ثبت عوارض چشمی و سیستمیک ناشی از تزریق قرار گرفتند. معیار موفقیت برای هر یک از علائم بیماران بدین‌گونه تعریف گردید: برای NOSPECS خارج شدن از کلاس ۵ که خطر کوری قرنیه‌ای دارد به هر مرحله پایین‌تر موفقیت محسوب می‌شد (لازم به ذکر است بیماران کلاس ۶ که خطر کوری عصب بینایی داشتند برای ورود به مطالعه انتخاب نشدند). برای CAS کاهش رتبه‌بندی بیمار به زیر ۳، برای پروپتوز کاهش ۲ میلی‌متر یا بیش‌تر از بیرون‌زدگی چشم، برای رتراکشن پلک و لاگ افتالمی کاهش یک میلی‌متر یا بیش‌تر و برای محدودیت‌های حرکتی از بین رفتن هر محدودیت حرکتی موفقیت محسوب شد.

پس از آن در صورت پایدار بودن وضعیت چشمی و عدم فعالیت بیماری به مدت حداقل سه ماه، جراحی دکمپرن اربیت، استرایسیم و یا جراحی پلکی با توجه به نیاز بیماران انجام گرفت. پس از اتمام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۵ انجام شد. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین، انحراف معیار، میانه و دامنه و برای داده‌های کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. برای مقایسه نتایج میان گروه‌ها با در نظر گرفتن همبستگی نتایج میان دو چشم، در آنالیز متغیرهای مربوط به هر چشم، از روش GEE و برای مقایسه نتایج درون گروهی از آزمون آماری paired T-test استفاده شد. در مواقع لازم برای محاسبه همبستگی متغیرها، ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده گردید. موفقیت و معنی‌دار بودن از نظر آماری در هر یک از متغیرها با میزان P کم‌تر از ۰/۰۵ و محدوده اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ابتدا ۲۲ بیمار و ۴۱ چشم وارد مطالعه شدند که ۵ بیمار تا پایان طرح، پیگیری‌ها را ادامه ندادند بنابراین مطالعه با ۱۷ بیمار و ۳۱ چشم تکمیل گردید. از ۱۷ بیمار مورد مطالعه، ۶ نفر (۳/۳۵ درصد) زن و ۱۱ نفر (۶۴/۷ درصد) مرد بودند. متوسط سن بیماران

صورت گرفت و انجام آن به تایید کمیته علمی و اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه شهید بهشتی رسید.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از افراد بالای ۱۸ سال مبتلا به افتالموپاتی تیروئید که از نظر فعالیت بیماری در تقسیم‌بندی CAS ده نمره‌ای، نمره ۳ و یا بیشتر و از نظر شدت بیماری در تقسیم‌بندی NOSPECS، در کلاس سه (یعنی پروپتوز) و یا بیشتر بودند و مورد درمان با استروئید سیستمیک شامل خوراکی یا وریدی قرار گرفته و به آن پاسخ نداده بودند و یا با کاهش یا قطع استروئید، دچار عود فعالیت بیماری شده بودند و یا دچار عوارض سیستمیک مانند دیابت، فشار خون، زخم معده، افسردگی، افزایش وزن بیش از ۱۰٪ و تغییر چهره ماه مانند (moon face) شده بودند و بیماران تمایلی به ادامه مصرف استروئید سیستمیک نداشتند.

معیار خروج از مطالعه کلاس ششم در تقسیم‌بندی NOSPECS یعنی نوروپاتی شدید و گلوکوم، سلولیت یا عفونت فعال اطراف چشم، بارداری، سابقه پرتوتابی به حدقه و اختلالات انعقادی بود. تمام بیماران حداقل در ۶ هفته اخیر نباید از استروئید سیستمیک استفاده کرده بودند. بیمارانی که پی‌گیری‌ها را تا پایان ادامه ندادند هم از مطالعه حذف شدند.

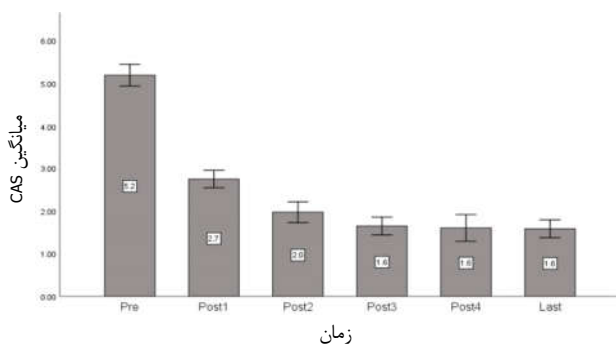
پس از اخذ تاریخچه و شرح حال بیماری و ثبت دلیل انتخاب درمان موضعی در بیماران قبل از تزریق، معاینه کامل چشمی انجام شد که شامل دید بیماران با چارت اسنلن، معاینه با اسلیت-لمپ و تنومتری گلدمن و فوندوسکوپ بود. همچنین معاینات خارجی مانند وضعیت پلک‌ها و شدت رتراکشن و لاگ افتالمی ثبت شد. وجود انحراف چشم و مقدار آن با کمک پریزم اندازه‌گیری شد. محدودیت حرکات چشم‌ها در جهات مختلف در (duction) ثبت گردید. اگر افتالمومتری با اگزوفتالمومتر Naugle صورت گرفت. به طور معمول جهت ارزیابی فعال بودن بیماری، از دو تقسیم‌بندی CAS و VISA و برای ارزیابی شدت بیماری از دو تقسیم‌بندی NOSPECS و EUGOGO استفاده می‌شود^{۲۱-۲۴}. در این مطالعه از دو معیار CAS و NOSPECS استفاده گردید. میزان فعال بودن بیماری بر اساس تقسیم‌بندی CAS ده رتبه‌ای نمره داده شد و شدت بیماری بر اساس تقسیم‌بندی NOSPECS از صفر تا ۶ رتبه‌بندی گردید.

پس از معاینات اولیه، در اتاق عمل و در حالی که رگ بیمار گرفته شده و مانیتورینگ توسط گروه بیهوشی انجام می‌شد، تحت شرایط استریل در هر چشم ۲۰ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید و ۴ میلی‌گرم دگزامتازون پس از ترکیب با یکدیگر در داخل سرنگ

دار نبود. بیشترین میزان کاهش CAS پس از اولین تزریق ایجاد شد (نمودار ۱).

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران

مرد	۱۱ (۶۴٫۷ درصد)
زن	۶ (۳۵٫۳ درصد)
متوسط سن	۴۹٫۸±۱۲٫۲ سال (۲۲-۲۸ سال)
متوسط مدت بیماری گریوز	۷٫۳±۷٫۲ سال (۹ ماه تا ۲۳ سال)
متوسط افتالموپاتی گریوز	۲٫۱±۱٫۵ سال (۳ ماه تا ۵ سال)
مدت بیماری کم‌تر از ۲ سال	۷ (۴۱٫۲ درصد)
مدت بیماری بیش‌تر از ۲ سال	۱۰ (۵۸٫۸ درصد)
عملکرد تیروئید در شروع اربیتوپاتی:	هیپرتیروئید ۱۶ (۹۴٫۱ درصد)
	هیپو تیروئید ۱ (۵٫۹ درصد)
یوتیروئید	۰
مصرف دخانیات:	سیگاری ۹ (۵۲٫۹ درصد)
	غیر سیگاری ۸ (۴۷٫۱ درصد)
سابقه جراحی برای افتالموپاتی گریوز:	دکمیشن حدقه ۴ (۲۳٫۵ درصد)
	استرابیسم ۲ (۱۱٫۸ درصد)
	پلک ۲ (۱۱٫۸ درصد)
درمان‌های قبلی برای تیروئید:	متی مازول ۱۱ بیمار
	ید رادیواکتیو ۳ بیمار
	تیروئیدکتومی ۲ بیمار
	پالاسما فورز ۱ بیمار
درمان‌های فعلی برای تیروئید:	متی مازول ۱۱ بیمار
	لووتیروکسین ۳ بیمار
علت استفاده از تزریق‌های رتروسپتال	عدم پاسخ به استروئید سیستمیک ۵ (۲۹٫۴ درصد)
	عود با قطع استروئید سیستمیک ۲ (۱۱٫۸ درصد)
	عوارض مهم با مصرف استروئید سیستمیک ۱۰ (۵۸٫۸ درصد)
	فشار خون بالا ۷ (۴۱٫۲ درصد)
	قندخون بالا ۳ (۱۷٫۶ درصد)
	چهره ماه مانند ۲ (۱۱٫۸ درصد)
	افسردگی شدید ۱ (۵٫۹ درصد)
	زخم معده ۱ (۵٫۹ درصد)
	گرگرفتگی ۱ (۵٫۹ درصد)
	افزایش وزن شدید ۱ (۵٫۹ درصد)
شدت بیماری (NOSPECS)	<۳ ۱ نفر (۵٫۹ درصد)
	۳ ۱۳ نفر (۷۶٫۵ درصد)
	۴ ۳ نفر (۱۷٫۶ درصد)
	۵ ۰ نفر
	۶ ۰ نفر
درجه فعالیت بیماری (CAS)	<۳ ۰ نفر
	۳-۶ ۲۸ چشم
	>۶ ۳ چشم



نمودار ۱- میانگین CAS قبل از تزریق‌ها و پس از هر نوبت تزریق

۴۹٫۸±۱۲٫۲ سال (۲۲-۲۸ سال)، متوسط مدت زمان ابتلا به بیماری چشمی تیروئید ۲٫۱±۱٫۵ سال (سه ماه تا ۵ سال) و متوسط مدت اختلال عملکرد تیروئیدی ۷٫۳±۷٫۲ سال (۹ ماه تا ۲۳ سال) بود. در ۴۱٫۲ درصد بیماران طول مدت بیماری چشمی تیروئید کمتر از ۲ سال و در ۵۸٫۸ درصد بیش‌تر از ۲ سال بود.

۱۶ بیمار (۹۴٫۱ درصد) با هیپرتیروئیدیسم و یک بیمار با هیپوتیروئیدیسم دچار اربیتوپاتی شده بودند و در شروع درمان همگی با دارو تحت کنترل بودند. ۵۲٫۹ درصد از بیماران سیگاری و ۴۷٫۱ درصد غیرسیگاری بودند.

۲۳٫۵ درصد بیماران سابقه دکمیشن اربیت، ۱۱٫۸ درصد بیماران سابقه جراحی قبلی استرابیسم و ۱۱٫۸ درصد سابقه جراحی قبلی پلک داشتند. (۴ بیمار دکمپرسیون و ۲ بیمار استرابیسم و ۲ بیمار عمل پلک شده بودند).

۷ بیمار (۴۱٫۲ درصد) به علت فشارخون بالا، سه بیمار (۱۷٫۶ درصد) به علت قند خون بالا و ۲ بیمار نیز به علت چهره ماه مانند (پس از مصرف سیستمیک کورتون) که حاضر به استفاده از کورتون سیستمیک نبودند، تحت تزریق رتروسپتال قرار گرفتند. یک بیمار به علت افسردگی شدید به دنبال استفاده قبلی از استروئید سیستمیک، یک مورد به علت زخم معده، یک مورد به علت گرگرفتگی‌های شدید و مکرر و یک بیمار نیز به علت ادم و افزایش وزن شدید وارد مطالعه شدند. پنج بیمار (۲۹٫۴ درصد) به تزریق قبلی کورتون سیستمیک پاسخ نداده بودند و ۲ بیمار (۱۱٫۸ درصد) وابستگی به استروئید سیستمیک داشتند و به طور مکرر با کاهش دوز یا قطع آن علایم التهابی عود می‌کرد. در برخی بیماران چند دلیل برای عدم مصرف کورتون سیستمیک وجود داشت (جدول ۱).

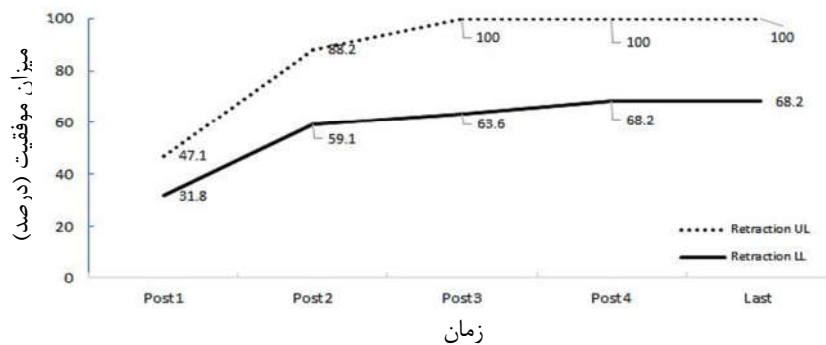
شدت بیماری در مرحله قبل از تزریق در ۳ چشم در رتبه ۵ NOSPECS (کراتوپاتی اکسپوژر در مرحله آروزیون نقطه‌ای قرنیه) بود که پس از تزریق سوم هر ۳ چشم بهبود یافته و وارد مرحله ۴ NOSPECS (درگیری عضلات خارج چشمی) شدند. در بقیه چشم‌ها شدت بیماری تغییری نکرد. بدین ترتیب شدت بیماری در سه چشم (۹۷ درصد چشم‌ها) بر اساس معیار NOSPECS کاهش یافت، البته این میزان بهبودی با $P=0.09$ معنی‌دار نبود.

میانگین CAS قبل از تزریق‌ها، 51.3 ± 5.2 بود که پس از تزریق اول به 21 ± 2.7 و پس از تزریق چهارم به 16.2 ± 1.6 رسید که از لحاظ آماری پس از تزریق‌های اول تا سوم معنی‌دار بود (به ترتیب $P < 0.001$ و $P < 0.001$ و $P = 0.005$) و پس از آن تغییرات معنی

شد.

میانگین حدت بینایی قبل از تزریق‌ها 0.14 ± 0.1 لوگمار و بعد از تزریق‌ها 0.13 ± 0.09 لوگمار بود ($P=0.03$) که تفاوت معنی‌داری بین میانگین حدت بینایی اولیه و نهایی در بیماران وجود نداشت ($P>0.05$).

رتراکشن پلک فوقانی در ۱۷ چشم (۵۴/۸ درصد) وجود داشت و در پایان تزریق‌ها در ۱۰۰ درصد بیماران یک میلی‌متر یا بیش‌تر بهبود یافت و در پلک تحتانی در ۲۲ چشم (۷۱ درصد) موجود بود که درمان در ۶۸/۲ درصد موارد منجر به موفقیت شد یعنی آن را یک میلی‌متر یا بیش‌تر کاهش داد (نمودار ۲).



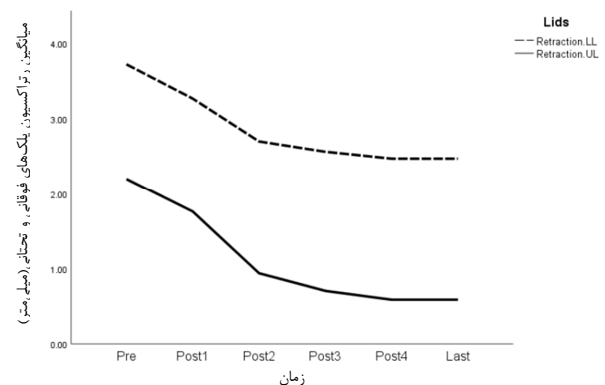
نمودار ۲- درصد موفقیت بهبود رترکشن پلک‌های فوقانی و تحتانی پس از هر کدام از تزریق‌ها

متوسط رترکشن پلک تحتانی قبل از تزریق 3.7 ± 1.9 میلی‌متر بود (بین ۱-۹ میلی‌متر) بود که پس از تزریق چهارم این میزان به 2.5 ± 1.5 میلی‌متر (صفر تا ۵ میلی‌متر) رسید. بیشترین کاهش رترکشن پلک تحتانی پس از دو تزریق اول دیده شد ($P<0.001$) (نمودار ۳).

چهارده چشم (۴۵/۲ درصد از چشم‌های مورد مطالعه) لگافتالموس داشتند. در ۹ چشم (۶۴/۳ درصد) در پایان مطالعه، لگافتالموس یک میلی‌متر یا بیش‌تر کاهش یافت. میانگین لگافتالموس قبل از تزریق‌ها، 3.6 ± 3.8 میلی‌متر ($0.12-5$ میلی‌متر) بود که در پایان تزریق چهارم این میزان به 2.4 ± 2.6 میلی‌متر (بین ۰.۵-۸ میلی‌متر در چشم‌های دچار لگافتالموس) رسید. مقدار کاهش لگافتالموس فقط پس از دو تزریق اول و دوم معنی‌دار بود (به ترتیب $P=0.06$ و $P=0.01$) و اگر چه سیر کاهش تا آخرین تزریق دیده شد ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۴).

در ۱۲ چشم (۳۸/۷ درصد) CAS پس از اولین تزریق به زیر ۳ رسید. پس از تزریق دوم در ۲۸ چشم (۹۰/۳ درصد) و پس از تزریق سوم و چهارم در ۲۹ چشم (۹۳/۵ درصد) CAS به زیر ۳ رسید. تنها در یکی از بیماران CAS به زیر ۳ نرسید که بیماری بود که بالاترین میزان CAS (معادل ۸) و بیشترین شدت بیماری (رتبه ۵ از NOSPECS) را در بین بیماران داشت. در این بیمار با توجه به پروپتوز شدید و عدم بهبود اکسیوژر کراتوپاتی، رسس پلک فوقانی هر دو چشم انجام شد و پس از پایان تزریق‌ها با توجه به فعالیت بیماری (CAS مساوی ۵) و عدم پاسخ درمانی به تزریق‌های موضعی، داروی مهارکننده ایمنی با نظر روماتولوژیست شامل آزاتیوپرین و متوترکسات آغاز شد که منجر به پاسخ نسبی درمانی

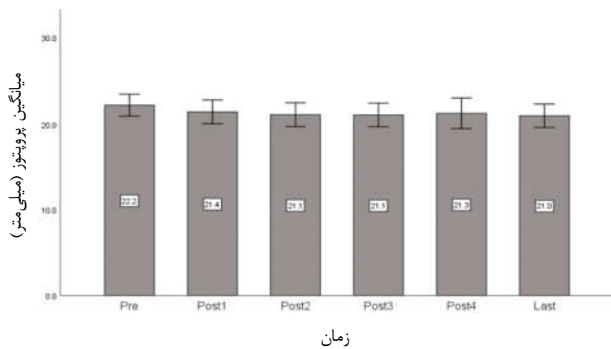
متوسط رترکشن پلک فوقانی قبل از تزریق‌ها 2.2 ± 1.3 میلی‌متر (بین ۱ تا ۴ میلی‌متر) بود که پس از تزریق چهارم، این میزان به 0.6 ± 1.1 میلی‌متر (صفر تا ۳ میلی‌متر) رسید. بیشترین کاهش رترکشن پلک فوقانی پس از تزریق اول مشاهده شد ($P<0.001$) (نمودار ۳).



نمودار ۳- میانگین رترکشن پلک فوقانی و تحتانی قبل از تزریق‌ها و در پیگیری‌ها

تیروئید نداشت. تغییرات میزان محدودیت adduction & infraduction معنی دار نبود ($P=0.06$ و $P=0.08$). از نظر حرکات چشمی بیشترین میزان بهبودی در سوپراداکشن در ۴۰ درصد (۲ چشم از ۵ چشم) موارد مبتلا به اختلال سوپراداکشن ایجاد شد. اداکشن در ۱۶/۷ درصد، اداکشن در ۱۲/۹ درصد و اینفرااداکشن در ۱۶/۷ درصد موارد درگیر بهبود یافت.

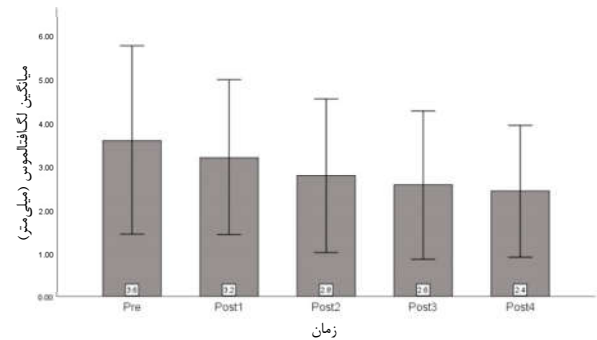
پروپتوز، در ۷ چشم (۲۲/۶ درصد از چشم‌ها) به مقدار ۲ میلی‌متر یا بیش‌تر و در ۱۷ چشم (۵۴/۸ درصد از چشم‌ها) یک میلی‌متر یا بیش‌تر بهبود یافت. مقدار اگزوفتالمومتري قبل از شروع تزریق‌ها، 22.2 ± 3.5 میلی‌متر (۱۶-۲۸ میلی‌متر) بود که پس از آخرین تزریق به 21.3 ± 3.7 میلی‌متر (۱۵-۲۷ میلی‌متر) رسید. متوسط کاهش اگزوفتالمی از ابتدا تا انتها 1.2 ± 1.1 میلی‌متر بود و فقط پس از دو تزریق اول این کاهش معنی‌دار بود (به ترتیب $P < 0.001$ و $P = 0.005$) (نمودار ۵).



نمودار ۵- میانگین اگزوفتالمی قبل از تزریق‌ها و در پیگیری‌ها

موفقیت در بهبود CAS، NOSPECS، ترکشن پلک‌ها، استرابیسم، حرکات چشمی، لگافتالموس و پروپتوز ارتباطی با سن، جنس، مدت زمان بیماری چشمی تیروئید و مصرف یا عدم مصرف سیگار نداشت.

پس از تزریق اول، IOP در هیچ یک از بیماران افزایش نیافت. پس از تزریق دوم، دو چشم از ۳۱ چشم (۶/۵ درصد)، پس از تزریق سوم ۶ چشم از ۳۱ چشم (۱۹/۴ درصد) و پس از تزریق چهارم ۲ چشم از مجموع ۲۰ چشم (۱۰ درصد) دچار افزایش IOP در محدوده ۲۱ تا ۳۲ میلی‌متر جیوه شدند. در مجموع، ۱۰ مرتبه از ۱۱۳ مرتبه تزریق (۸/۸ درصد) منجر به افزایش IOP شد که در تمامی بیماران با قطره‌های پایین آورنده فشار داخل چشمی پس از چند روز کنترل شد. به طور متوسط پس از هر تزریق ۷/۱ درصد از چشم‌ها دچار خونریزی زیر ملتحمه و یا اکیموز پری‌اربیتال



نمودار ۴- میانگین lagophthalmos قبل از تزریق‌ها و در پیگیری‌ها

از ۱۷ بیمار مورد مطالعه، ۵ نفر (۲۹/۴ درصد از بیماران) استرابیسم داشتند که در ۲ نفر ET، در ۲ نفر ET & Hypo و فقط یک نفر XT بود. استرابیسم در بیمار XT بهبود یافت، این بیمار قبل از شروع تزریق در مرکز دیگری در دو نوبت ابتدا تحت رسس عضلات راست داخلی و سپس advancement عضله راست داخلی قرار گرفته بود. دو ماه پس از آخرین جراحی با توجه به فعالیت بیماری و اگزوتروپی ۱۵ پریسم و دوبینی در نگاه روبرو تحت تزریق رتروسپتال استروئید قرار گرفت و پس از یک تزریق، اگزوتروپی بیمار تبدیل به اگزوفوریای ۱۲ پریسم شد. ۳ ماه پس از آخرین تزریق نیز این وضعیت پایدار بود و بیمار از دوبینی شکایت نداشت. چهار بیمار دیگر که ET یا بدون Hypo داشتند با تزریق تغییری نکردند. در یکی از بیماران با درگیری چشم چپ (هیپرتروپیا و ازوتروپی) که تزریق در این چشم صورت گرفت، پس از یک ماه، علائم التهابی برطرف شد و چشم فیکساتور از راست به چپ تغییر یافت و هیپوتروپیا و ازوتروپیای چشم راست و علائم التهابی در آن چشم ظاهر شد بنابراین تزریقات بعدی هم زمان در هر دو چشم انجام شد. یعنی چشم چپ وی ۴ تزریق و چشم راست ۳ تزریق گرفت. متوسط انحراف افقی بیماران قبل از تزریق‌ها 29.8 ± 3.4 پریسم (از ۹۰ پریسم ET تا ۱۵ پریسم XT) همراه با 50.9 ± 5.4 پریسم هیپوتروپیا (محدوده ۹۰-۱۸ پریسم) بود که در پایان تزریق‌ها به 30.4 ± 3.8 پریسم (از ۹۰ پریسم ET تا ۱۲ پریسم XT) همراه با 50.9 ± 5.4 پریسم هیپوتروپیا (محدوده ۹۰-۱۸ پریسم) رسید ($P = 0.04$ و $P > 0.99$).

محدودیت سوپراداکشن قبل از شروع تزریق‌ها 1 ± 0.4 بود (۴ تا صفر) که پس از آخرین تزریق به 0.9 ± 0.2 (۴- تا صفر) رسید ($P = 0.04$). محدودیت اداکشن قبل از شروع تزریق‌ها 0.8 ± 0.2 (۴- تا -۱) بود که پس از آخرین تزریق به 0.8 ± 0.2 (۴- تا -۱) رسید ($P = 0.02$). این میزان‌ها ارتباطی با مدت زمان بیماری چشمی

شود^{۴۳-۳۸}.

داروهای سیتوتوکسیک هم ابزارهای موفقی در کنترل مرحله التهابی گریوز گزارش شده‌اند^{۴۴-۴۷} و گاهی این داروها در ترکیب با استروئید و پرتوتابی به کار رفته‌اند^{۴۸} ولی عوارضی چون اختلالات گوارشی، فعال شدن عفونت‌های فرصت‌طلب، سرکوب مغز استخوان، پنومونیت بینابینی، مسمومیت کبدی و ضعف عمومی با آن‌ها گزارش شده است^{۴۴-۴۷}.

داروهای بیولوژیک همچون Rituximab هم به طور موفقیت‌آمیزی در درمان گریوز فعال به کار رفته‌اند، البته داروهای فوق توام با عوارضی مانند میالژی و آرتراالژی، عفونت‌های ریوی و مخاطی، عوارض پوستی، واسکولیت، نوروپاتی عصب بینایی، اشک‌ریزش شدید، عوارض گوارشی مثل اسهال و شکم درد بوده‌اند^{۴۹-۵۳}.

از روش‌های موضعی تزریق استروئید در درمان اربیتوپاتی تیروئید، روش تزریق زیر ملتحمه به طور عمده جهت درمان رتراکسیون پلک استفاده شده است^{۹-۱۲}. اگرچه با همین روش بهبود دید و حتی کاهش قطر عضلات خارج چشمی هم دیده شده است^۹. در روش درمانی ما تزریق به صورت رتروسپتال انجام شد، از آنجا که در هر دو فضای رتروسپتال بالا و پایین اثر می‌کرد در ۱۰۰ درصد موارد سبب بهبود رتراکشن پلک بالا و در ۶۸٫۲ درصد بهبود رتراکشن پلک پایین شد. هم‌چنین در ۶۴٫۳ درصد مواردی که لاگافتالمی داشتند یک میلی‌متر یا بیش‌تر از مقدار لاگافتالمی کاست.

محققینی که روش تزریق داخل اربیت را به کار برده‌اند نتایج بسیار متنوعی گزارش کرده‌اند به طوری که مثلاً khafagy^{۱۶} بهبود پروپتوز را در ۸۰ درصد و بهبود حرکات چشمی را در ۱۰۰ درصد ذکر نمود^{۱۶} حال آن که Jung & Kim^{۱۵} در مطالعه دیگری تزریق اربیتال را روی پروپتوز و حرکات عضلات خارج چشمی تقریباً بی اثر اعلام کرده بود^{۱۵}. در مطالعه ما، بهبود پروپتوز ۲ میلی‌متر یا بیش‌تر در ۲۲٫۶ درصد بیماران مشاهده شد و حرکات عضلات خارج چشمی در اغلب بیماران مبتلا بهبود نشان داد، به ویژه supraduction در افرادی که مبتلا بودند به طور چشمگیری بهتر شد البته زاویه انحراف با درمان تغییر چشمگیری نداشت.

یکی از مهم‌ترین شاخصه‌های تاثیرگذاری استروئید موضعی، کاهش علائم التهابی می‌باشد که مثلاً در مطالعه Bordaberry و همکاران^{۱۷} به طور متوسط رتبه CAS از ۶٫۴ به ۱٫۸ کاسته شد و حتی در ۶۶ درصد موارد مبتلا به نوروپاتی کمپرسیو سبب بهبود بیماران گردید. در مطالعه Yakopson و همکاران^{۱۸} در ۶۳ درصد

شدند که طی چند روز خود به خود برطرف شد. یکی از بیماران قبل از تزریق‌ها، افتادگی پلک چشم چپ داشت و پس از پایان تزریق‌ها نیز پتوز بیمار که نوع senile بود همچنان وجود داشت و کاندید جراحی شد. یکی از بیماران در هر دو چشم پس از تزریق دوم دچار هیپریگمانتاسیون پوست پلک‌های فوقانی و تحتانی شد که شدت آن ۳ ماه پس از اتمام تزریق‌ها کاهش یافت، همین بیمار پس از تزریق دوم دچار هیپرمنوره و بهم خوردن نظم عادت ماهانه شد که ۲ ماه پس از پایان تزریق‌ها بهبود یافت. با توجه به این که طی مشاوره با متخصص زنان علت دیگری طی معاینه و بررسی‌ها برای آن یافت نشد، احتمالاً با تزریقات رتروسپتال استروئید در ارتباط بوده است.

با توجه به وارد شدن بیماران به مرحله غیرفعال بیماری پس از پایان تزریق‌ها، ۷ چشم (۲۲٫۶ درصد) تحت جراحی دکمپرشن اربیت، ۴ بیمار (۲۳٫۵ درصد بیماران) تحت جراحی استرابیسم و ۳ چشم (۹٫۷ درصد چشم‌ها) تحت جراحی پلک قرار گرفتند.

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که در مواردی که استفاده از استروئید سیستمیک غیرموثر بوده و یا بیمار به آن وابسته شده و امکان قطع آن نبوده یا مواردی که عوارض سیستمیک مانع استفاده از استروئید به صورت خوراکی و وریدی می‌باشد می‌توان از تزریق ترکیب استروئید کوتاه‌اثر و طولانی‌اثر در حدقه به منظور کنترل التهاب ناشی از گریوز بهره جست و نه تنها درجه فعال بودن بیماری را کاهش داد بلکه بسیاری علائم مانند محدودیت‌های حرکتی، پروپتوز، کشیدگی پلک‌ها و باز ماندن پلک را بهبود بخشید و حتی در مواردی، شدت بیماری را هم کاهش داد.

در مدتی که دوره فعالیت بیماری گریوز در اربیت در حال طی شدن است تا بیماری خاموش شود و بتوان اعمال ترمیمی را از نظر زیبایی و عملکردی روی چشم انجام داد خط اول درمان، استروئید سیستمیک شامل خوراکی و یا وریدی می‌باشد^{۲۵ و ۶۰} و در مواردی که بیمار به آن‌ها پاسخ ندهد یا وابسته شود و یا دچار عوارضی مثل زخم معده، افزایش وزن شدید، افزایش شدید قند خون یا فشار خون شود باید از روش‌های جایگزینی مانند پرتوتابی حدقه، داروهای سیتوتوکسیک و یا داروهای بیولوژیک استفاده نمود.

پرتوتابی حدقه اگرچه در مرحله فعال بیماری گریوز روش موثری است^{۲۶-۲۲} و امکان کاهش مقدار استروئید سیستمیک را فراهم می‌کند^{۲۳-۲۷} ولی می‌تواند منجر به خشکی چشم، کاتاراکت، واسکولوپاتی شبکیه، نوروپاتی اپتیک و حتی سرطان‌های ثانویه

درصد بیان کرده‌اند که حتی نیاز به جراحی گلوکوم پیدا شده است.^{۱۳} به هر حال، این عارضه در بیماران ما در ۸/۸ درصد موارد تزریق‌ها دیده شد و تمامی موارد در مدت چند روز با دارو کنترل شدند.

عارضه دیگری که در بیماران ما به طور شایع دیده شد خونریزی زیر پلک و یا ملتحمه در ۶/۵ درصد چشم‌ها هنگام تزریق بود. البته عوارض فراوان دیگری هم برای تزریق‌های اطراف چشم ذکر شده است مانند سوراخ شدن کره چشم، انسداد شریان مرکزی شبکیه، نوروپاتی سمی اپتیک و آتروفی چربی زیرجلدی^{۱۴} که البته این عوارض بسیار نادر می‌باشند و خوشبختانه در بیماران ما مشاهده نشد.

بیماران ما در پایان تزریق‌ها و با آرام شدن التهاب در ۲۲/۶ درصد از چشم‌ها نیاز به دکمپرسیون اربیت، در ۹/۷ درصد نیاز به اصلاح رتراکسیون پلک و در ۲۳/۵ درصد نیاز به اصلاح استرابیسم پیدا کردند. در مطالعات دیگر نیاز به دکمپرسیون حدقه در ۵۵-۳۱/۸ درصد، نیاز به جراحی پلک تا ۶۴ درصد و نیاز به جراحی استرابیسم در ۱۴-۱۰/۵ درصد بیماران ذکر شده است^{۱۳} که تقریباً با مطالعه ما همخوانی دارد.

بزرگ‌ترین ضعف مطالعه ما، نداشتن گروه شاهد بود که مورد درمان با پرتوتابی حدقه یا سیتوتوکسیک‌ها یا داروهای بیولوژیک قرار گیرند و با این بیماران مقایسه شوند. محدودیت دیگر مطالعه ما، تعداد کم بیماران بود زیرا شرط عدم پاسخ به استروئید یا عود بیماری با کاهش دارو یا بروز عوارض استروئید امکان ورود تعداد بیشتر بیماران به مطالعه را از بین برده بود و شاید اگر ما این درمان را به طور اولیه به کار ببریم تعداد بیماران بیشتری مورد مطالعه قرار گیرند. ضعف دیگر این مطالعه، انجام تزریق‌ها در شرایط اطاق عمل و با کنترل گروه بیهوشی است که اگر ترس از عوارض در مطالعات وسیع‌تر از بین برود شاید بتوان با هزینه کمتر و به طور وسیع‌تر در درمانگاه به صورت سرپایی از این روش بهره‌مند شد.

نتیجه‌گیری

استفاده از تزریق اربیتال استروئید می‌تواند به کاهش التهاب ناشی از گریوز در اربیت کمک کند و به عنوان جانشین مناسب در مواردی که فرد به استروئید سیستمیک پاسخ نداده یا با کاهش دوز عود می‌کند و یا دچار عوارض استروئید سیستمیک شده است، به کار رود.

موارد التهاب کاهش یافت. هم‌چنین Jung & Kim^{۱۵} کاهش قابل ملاحظه تورم بافتی را با تزریق اربیتال ذکر کرده‌اند. در مطالعه ما، متوسط رتبه CAS از ۵/۲ به ۱/۶ کاسته شد که نشان دهنده بهبود قابل ملاحظه التهاب می‌باشد.

فواصل تزریق‌ها در مطالعات پیشین بسیار متنوع بوده است، از یک هفته^{۱۳،۱۴،۱۶،۲۰}، دو هفته^{۱۵،۱۷}، سه هفته^{۱۲}، چهار هفته^{۹،۱۱} تا متوسط فاصله تزریق‌ها قریب به ۴ ماه^{۱۰،۱۸} ولی ما فاصله ۴ هفته را برگزیدیم که با توجه به دوام اثر متیل پردنیزولون تا ۴ هفته به نظر می‌رسد بهترین فاصله تزریق‌ها باشد^{۱۹}.

در مورد دفعات تزریق از یک بار تا ۱۲ بار تزریق استفاده شده است^{۹-۲۰} ولی یافته جالب مطالعه ما آن بود که تزریق‌های اولیه بسیار موثرتر بودند و با افزایش دفعات تزریق، اثرات درمانی کاهش یافت به طوری که اثر تزریق در کاهش فعالیت بیماری (CAS) تا سه تزریق معنی‌دار و پس از آن کاهش التهاب معنی‌دار نبود. این تفاوت در سایر علایم بالینی هم صادق بود به طوری که در کاهش پروپتوز تا دو تزریق تاثیر معنی‌دار داشت ولی از آن پس کاهش پروپتوز معنی‌دار نبود. در علایم پلکی یعنی رتراکشن و لاگ‌افتالموس و نیز بهبود حرکات عضلات خارج چشمی دو تزریق اول بسیار موثرتر از تزریق‌های بعدی بودند.

در مورد محل تزریق اربیتال، اغلب نویسندگان از طریق پلک تحتانی در قسمت Infrotemporal تزریق کرده‌اند^{۱۳-۱۶،۱۹،۲۰} ولی Bordaberry و همکاران^{۱۷} همانند مطالعه ما در هر اربیت در دو منطقه یعنی superonasal & inferotemporal تزریق نمودند و بیشترین مقدار کاهش التهاب (CAS) را از رتبه ۶/۴ به ۱/۸ ذکر کرده‌اند همانند بیماران ما که مقدار التهاب آن‌ها (CAS) از ۵/۲ به ۱/۶ کاهش یافت. به نظر می‌رسد تزریق در دو محل رتروسپتال پلک فوقانی و تحتانی سبب انتشار بهتر دارو و پاسخ درمانی بهتری می‌شود.

با توجه به این که تزریق دارو در دو نقطه حدقه پتانسیل افزایش فشار داخل حدقه را دارد و از سویی احتمال خونریزی رتروسپتال هم بر این خطر می‌افزاید ما بیماران مبتلا به نوروپاتی فشارنده را وارد این مطالعه نکردیم ولی حتی در بیماران فوق هم بهبود علایم نوروپاتی با تزریق استروئید داخل حدقه گزارش شده است^{۱۷،۵۴}.

مهم‌ترین عارضه گزارش شده در تزریق‌های اربیتال استروئید، افزایش فشار چشم بود که برخی نویسندگان آن را مشاهده نکردند^{۱۴،۱۸} و برخی به صورت خفیف که با داروهای موضعی قابل کنترل بوده گزارش نموده‌اند^{۱۶} ولی به ندرت آن را تا فراوانی ۳۰

منابع

14. Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1380-1386
15. Jung BY, Kim YD. The results of periocular injections of triamcinolone for thyroid orbitopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1163-1169.
16. Khafagy A. Repeated retrobulbar injections of triamcinolone acetate for thyroid orbitopathy. *Med J Cairo Univ* 2011;79:195-198.
17. Bordaberry M, Marques DL, Pereira-Lima JC, et al. Repeated peribulbar injections of triamcinolone acetate: a successful and safe treatment for moderate to severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica* 2009;87:58-64.
18. Yakopson VS, Carrasco JR, Sharma P, et al. Effect of intraorbital steroid injections on intraocular pressure in thyroid eye disease. *J Thyroid Disorders Ther* 2015;4:173.
19. Goldberg RA. Orbital steroid injections. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1359-1360.
20. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid related ophthalmopathy. *Clinical Exp Ophthalmol* 2010;38:692-697.
21. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997;47:9-14.
22. Dolman P, Rootman J. VISA classification for Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22:319-324.
23. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1969;68:646-648.
24. Barrio-Barrio J, Sabater A, Bonet-Farriol E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment and management. *J Ophthalmol* 2015;2015: 249125.
25. Zang S, Ponto KA, Kahaly G. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320-332.
26. Kazim M, Garrity JA. Orbital radiation therapy for thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2012;32:172-176.
27. Hahn E, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:233-239.
28. Chundury RV, Weber AC, Perry JD. Orbital radiation therapy in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016;32:83-89.
29. Kim JW, Lee KH, Woo YJ, et al. The effect of systemic steroids and orbital radiation for active Graves' orbitopathy on postdecompression extraocular muscle volume. *Am J Ophthalmol* 2016;171:11-17.
30. Grassi P, Strianese D, Piscopo R, et al. Radiotherapy for
1. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1735-1748.
2. Bahn RS. Emerging pharmacotherapy for treatment of Graves' disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:605-607.
3. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 european thyroid associated, european group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26.
4. Menconi F, Profilo MA, Leo M, et al. Spontaneous improvement of untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundles curve revisited, Thyroid 2014;24:60-66.
5. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:S150-152.
6. Perumal B, Meyer DR. Treatment of severe thyroid eye disease: a Survey of the American society of ophthalmic plastic and reconstructive surgery (ASOPRS). *Ophthalmic Plast Reconstr surg* 2015;31:127-131.
7. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, 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;86:3562-3567.
8. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmology: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2708-2716.
9. Hamed-Azzam S, Mukari A, Feldman I, et al. Fornix triamcinolone injection for thyroid orbitopathy. *Graefes' Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:811-816.
10. Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye* 2008;22:311-315.
11. Xu D, Liu Y, Xu H, et al. Repeated triamcinolone acetate injection in the treatment of upper lid retraction in patients with thyroid associated ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47:34-41.
12. Lee SJ, Kim TH, Jong SY, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes' Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;25:261-270.
13. Poonyathalang A, Preechawat P, Charoenkul W, et al. Retrobulbar injection of triamcinolone in thyroid associated orbitopathy. *J Med Assoc Thai* 2005;88:345-349.

- Optic neuropathy following orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: A case report and literature review. *Orbit* 2012;31:30-33.
44. Strianese D, Iuliano A, Ferrara M, et al. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol* 2014;1014:128903.
 45. Tanikawa T, Okada Y, Tanaka Y. Intravenous Cyclophosphamide pulse therapy is effective for refractory Graves' ophthalmopathy. *J UOEH* 2006;28:185-191.
 46. Sanyal P, Bing-You RG, Braverman LE. Use of methotrexate to treat isolated Graves' ophthalmopathy developing years after thyroidectomy and Iodine 131 treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:422-425.
 47. Prummel MF, Wiersinga WM. Immunomodulatory treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998;8:545-548.
 48. Chalvatzis NT, Tzamalidis AK, Kalantzis GK, et al. Safety and efficacy of combined immunosuppression and orbital radiotherapy in thyroid-related restrictive myopathy: two-center experience. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:953-959.
 49. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease, Rituximab therapy for Graves' orbitopathy lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R101- R109.
 50. Hegedus L, Smith TJ, Douglas RS, et al. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol* 2011;74:1-8.
 51. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with Rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:422-431.
 52. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of Rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 432-441.
 53. Shen S, Chan A, Sfikakis PP, et al. B- Cell targeted therapy with Rituximab for thyroid eye disease: closer to the clinic. *Surv Ophthalmol* 2013;58:252-265.
 54. Ben Simon GJ, Syed HM, Douglas R, et al. Clinical manifestations and treatment outcome of optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:284-290
- the treatment of thyroid eye disease- a prospective comparison: Is orbital radiotherapy a suitable alternative to steroids? *Ir J Med Sci* 2017;186:647-652.
31. Guler OC, Onal C, Arslan G. Graves' ophthalmopathy treated with protracted hypofractionated low- dose adaptive radiotherapy: case report and review of the literature. *Wien klin Wochenschr* 2016;128:299-303.
 32. Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D, et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' orbitopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:117-123.
 33. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017;49:739-747.
 34. Kim JW, Han SH, Son BJ, et al. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:991-998.
 35. Viani GA, Boin AC, De Fendi LI, et al. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arq Bras Oftalmol* 2012;75:324-332.
 36. Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:427-432.
 37. Zoumalan CI, Cockerham KP, Turbin RE, et al. Efficacy of corticosteroids and external beam radiation in the management of moderate to severe thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2007;27:205-214.
 38. Li YJ, Luo Y, He WM, et al. Clinical outcomes of Graves' ophthalmopathy treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2017;12:171.
 39. Wang Y, Zhou H, Fan X. The effect of orbital radiation therapy on thyroid-associated orbitopathy complicated with dysthyroid optic neuropathy. *Front Med* 2017;11:359-364.
 40. Hartikova K, Von Arx G, Fichter N, et al. Radiation retinopathy 15 years after orbital irradiation for thyroid orbitopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233:508-510.
 41. Ruchala M, Hernik A, Zybek A. Orbital radiotherapy in the management of Graves' orbitopathy- current state of knowledge. *Endokrynol Pol* 2014;65:388-396.
 42. Hersh D, Kinnar M. Acute dysthyroid optic neuropathy exacerbated by orbital radiotherapy. *Orbit* 2014;33:385-387.
 43. Sanchez-Orgaz M, Grabowska A, Royo-Oreja A, et al.