

## PROGNOŠTIČKI FAKTORI ISHODA LEČENJA GRAVES-OVE ORBITOPATIJE PRIMENOM PULSNIH DOZA GLUKOKORTIKOIDA

Dragana Bubanja<sup>1</sup>, Jasmina Ćirić<sup>2</sup>, Violeta Mladenović<sup>1</sup>, Svetlana Đukic<sup>1</sup>, Jelena Nešić<sup>1</sup>, Ivan Bubanja<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interna klinika, Klinički Centar "Kragujevac", Kragujevac

<sup>2</sup> Institut za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

## PROGNOSTIC FACTORS OF OUTCOMES IN TREATING GRAVES' ORBITOPATHY BY ADMINISTRATION OF PULSE DOSES OF CORTICOSTEROIDS

Dragana Bubanja<sup>1</sup>, Jasmina Ćirić<sup>2</sup>, Violeta Mladenović<sup>1</sup>, Svetlana Djukic<sup>1</sup>, Jelena Nesic<sup>1</sup>, Ivan Bubanja<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

<sup>2</sup> Institute of Endocrinology and Metabolism, Clinical center of Serbia, Belgrade

### SAŽETAK

**UVOD:** Graves-ova orbitopatija ili distiroidna orbitopatija je najčešća ekstratiroidna manifestacija Graves-ove bolesti. Kada, koga i kako lečiti prvenstveno zavisi od aktivnosti bolesti, ali i kliničke procene. U našem ispitivanju terapija izbora bila je intravenska primena pulsniha doza glukokortikoida.

**CILJ:** Cilj rada je identifikacija prognostičkih faktora koji utiču na uspešnost lečenja obolelih od Graves-ove orbitopatije primenom pulsniha doza glukokortikoida.

**REZULTATI:** Analizirajući celokupnu ispitivanu populaciju obolelu od Graves-ove orbitopatije, primena pulsniha doza glukokortikoida dovela je do potpunog uspeha kod 6 pacijenata (37.5% lečenih), delimičnog uspeha kod 8 pacijenata (50.0% lečenih), a kod 2 pacijenta (12.5% lečenih) nije bilo poboljšanja. Prognostički faktori koji ukazuju na bolji terapijski odgovor su: životna dob pacijenata (ispod 35 godina), muški pol, veći broj kliničkih simptoma na početku lečenja i hirurško lečenje hipertireoidizma.

**ZAKLJUČAK:** Intravenska primena glukokortikoida je efikasna terapija u lečenju Graves-ove orbitopatije sa prihvatljivom učestalošću neželjenih efekata. Uz neophodne dodatne mere (kao što su prestanak pušenja i održavanje eutiroidnog stanja) potpuni uspeh postignut je kod mlađih pacijenata muškog pola sa brojnijom simptomatologijom na početku lečenja, kod kojih je hipertireoidizam lečen hirurški.

**Cljučne reči:** Graves-ova bolest, orbitopatija, glukokortikoidi, lečenje

### UVOD

Graves-ova orbitopatija (GO), ili distiroidna orbitopatija, je najčešća ekstratiroidna manifestacija Graves-ove bolesti. Kako patofiziološki mehanizam još uvek nije u potpunosti razjašnjen, izbor terapije ponekad nosi sa sobom niz nedoumica (1,2,3). Klinički ispoljeni znaci bolesti javljaju se kod skoro 70% obolelih i mogu se javiti pre ispoljavanja hiperfunkcije štitaste žlezde (kod 20% obolelih), tokom trajanja

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Graves ophthalmopathy or dysthyroidal orbitopathy is the most frequent extrathyroidal manifestation of Graves' disease. When, who and how is to be treated depends on activity of disease, but also on clinical evaluation. In our study therapy of choice was intravenous administration of pulse doses of corticosteroids.

**AIM:** The aim of the study was to evaluate effectiveness of corticosteroid therapy in treating Graves orbitopathy.

**RESULTS:** Results of our research show that complete success was achieved in six (37.5%) of the patients, partial success in 8 (50.0%), and failure of treatment in two (17.5%). The prognostic factors for better response to therapy are: age of the patients (younger than 35), male sex, higher clinical activity score of Graves orbitopathy at the beginning of treatment and surgical treatment of thyrotoxicosis.

**CONCLUSION:** Intravenous administration of corticosteroids is efficient therapy in treatment of Graves' orbitopathy with acceptable rate of side effects. With necessary measures like maintenance of euthyroid state and ceasing smoking, complete success was achieved in younger, male patients, with larger number of symptoms and also being surgically treated.

**Keywords:** Graves' disease, orbitopathy, corticosteroids, therapy

bolesti (oko 40% obolelih) i nakon postizanja remisije hipertireoze (oko 40% obolelih). Odluka da li lečiti oftalmopatiju trebalo bi da se oslanja na dva stuba: aktivnost i težina orbitopatije. Tok Graves-ove orbitopatije je još uvek nerazjašnjen: pretpostavlja se da orbitopatija počinje inicijalnom fazom (aktivna faza karakterisana progresivnom egzacerbacijom) i nastavlja se sledećom fazom regresije i stagnacije (inaktivna faza: postoje manifestacije oboljenja bez izgleda za dalje promene) (4,5). Ukoliko je ovaj model tačan, jasno je da aktivnost i težina bolesti nisu sinonimi tj. aktivnost bolesti se odnosi na stepen zapaljenja, dok težina bolesti predstavlja stepen funkcionalnog ili kozmetskog nedostatka (6).

Prema Evropskoj asocijaciji za lečenje Graves-ove orbitopatije (EUGOGO-European Group on Graves Orbitopathy) anti-inflamatornom terapijom i radioterapijom treba lečiti aktivnu fazu bolesti (ti vidovi terapije nisu delotvorni ako bolest nije u aktivnoj fazi). U aktivnoj fazi bolesti primena intravenskih pulsniha doza glukokortikoida predstavlja prvu liniju lečenja, dok su hirurške metode lečenja osnov terapije u neaktivnoj fazi bolesti. Zbog karakterističnog toka bolesti, teško je napraviti adekvatna istraživanja koja bi omogućila donošenje jasnih zaključaka o optimalnoj terapiji (7,8,9,10).

Cilj rada je identifikacija prognostičkih faktora koji utiču na uspešnost lečenja obolelih od Graves-ove oftalmopatije primenom intravenskih, pulsniha doza glukokortikoida. U okviru ovih faktora analiziran je uticaj pola, načina lečenja hipertireoidizma (medikamentozno, hirurški ili primenom I-131), starosti pacijenata i broja ispoljenih simptoma.

## BOLESNICI I METODE

Ispitivanje je sprovedeno kod 16 pacijenata obolelih od aktivnog oblika Graves-ove orbitopatije koji su u eutiroidnom stanju hospitalizovani u Centru za endokrinologiju KC Kragujevac i KC Srbije u periodu od 01.01.2007 do 31.12.2008. godine. Aktivan oblik Graves-ove orbitopatije dijagnostikovao je na osnovu refleksivnosti ekstraokularnih mišića na A-modu ultrasonografije (više od 40%) i merenja TSH receptorskih antitela (AntiTSH R Ab, značajnim je smatran nalaz pozitivnih autoantitela), a procena aktivnosti bolesti vršena je određivanjem kliničkog skora aktivnosti (KAS, aktivnom je smatrana bolest sa kliničkim skorom 4 i više), dok je stepen težine bolesti određivan primenom NOSPECS klasifikacije (7,11,12). Od pacijenata su dobijeni anamnestički podaci korišćenjem standardizovanog upitnika.

Nakon kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza (fT4, fT3, TSH i AntiTSH R Ab), pacijenti su bili pregledani od strane oftalmologa (ultrazvučni pregled orbita, oftalmometrija po Hertell-u i pregled fundusa), i na taj način potvrđeno je eutiroidno stanje i postojanje Graves-ove orbitopatije. Zatim je vršena procena aktivnosti i procena težine bolesti uz pomoć KAS-a i NOSPECS-a.

Na osnovu dobijenih rezultata u ispitivanje su uključeni samo eutiroidni pacijenti kod kojih je oftalmološkim ispitivanjem potvrđeno postojanje GO u aktivnoj fazi bolesti (pozitivna AntiTSH R Ab i KAS veći od 4), koji nisu imali kontraindikacije za primenu terapije kortikosteroidima.

Primenili smo standardni protokol (12,13,14) koji se sastoji od pulseva metilprednizolona 1g intravenski

tokom tri dana (500 mg Metilprednizolona u 500 ml 0,9% NaCl-a dnevno sa 1 danom pauze između) uz predhodnu eradikaciju *Helicobacter pylori* infekcije i odgovarajuću gastroprotekciju. Nakon toga, nastavljeno je sa primenom oralnih oblika glikokortikoida po sledećoj šemi: početna doza od 40 mg je u intervalima od 7 dana smanjivana za 10 mg do sledećeg ciklusa (Slika 1). Kod svih pacijenata tokom lečenja vršena je kontrola funkcije jetre i glikemije, kao i praćenje telesne težine. Nakon šest ciklusa napravili smo procenu uspešnosti terapije ponovnom analizom parametara aktivnosti i težine bolesti (KAS i NOSPECS) i pacijenti su opredeljeni u jednu od 3 grupe: grupa sa potpunim uspehom terapije, grupa sa delimičnim uspehom terapije (KAS manji od početnog i NOSPECS manji od početnog) i grupa sa nepromenjenim stanjem (KAS i NOSPECS isti ili veći od početnog).

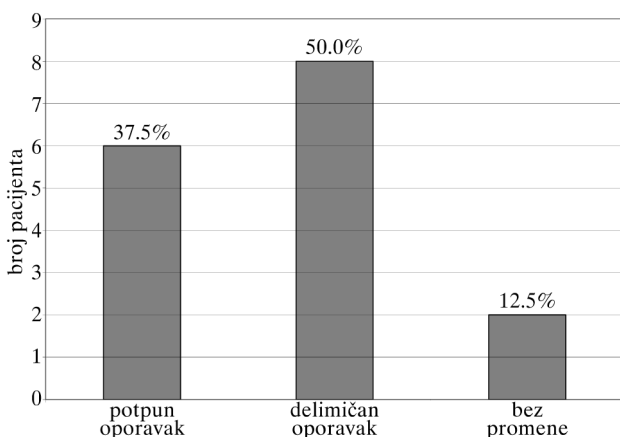
Datoteka je formirana na računaru PC Pentium, u programskom paketu SPSS 10.0 pomoću kog je izvršena analiza dobijenih podataka. U cilju analize dobijenih podataka primenjene su metode deskriptivne statistike (SV, SD, MIN, MAX, MOD, MEDIANA) i analitičke statističke metode (studentov t-test, t par test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney test, Wilcoxon test kao i Pearsonova i Spearmanova korelacija). Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

## REZULTATI

U ovom istraživanju analiziran je uticaj starosti pacijenata, pola, kliničke aktivnosti bolesti i načina lečenja hipertireoidizma na ishod terapijskog protokola GO. Terapijski protokol za lečenje GO podrazumevao je intravensku primenu pulsniha doza glukokortikoida tokom dva alternativna dana, koja je bila praćena peroralnom primenom glikokortikoida uz sukcesivno smanjenje doze do sledećeg pulsa, tako da je jedan ciklus trajao 4 nedelje, a pacijenti su bili tretirani sa ukupno 6 ciklusa. Uspeh terapije procenjivan je analizom parametara aktivnosti i težine bolesti (KAS i NOSPECS).

Analizirajući ispitivanu populaciju u celini, ovakav terapijski protokol doveo je do potpunog uspeha kod 6 pacijenata (37.5% lečenih), delimičnog uspeha kod 8 pacijenata (50.0% lečenih), a kod 2 pacijenta (12.5% lečenih) nije bilo poboljšanja (Grafikon 1).

U celoj ispitivanoj populaciji značajno je redukovana težina bolesti (analizirano preko NOSPECS klasifikacije, Tabela 1). Nakon terapije 18,8% pacijenata bilo je po NOSPECS klasifikaciji u klasi 0 (bez fizičkih znakova i simptoma bolesti), dok pre terapije takvih pacijenata nije bilo. Nakon terapije nijedan pacijent nije bio u klasi 3 i više (proptoza,



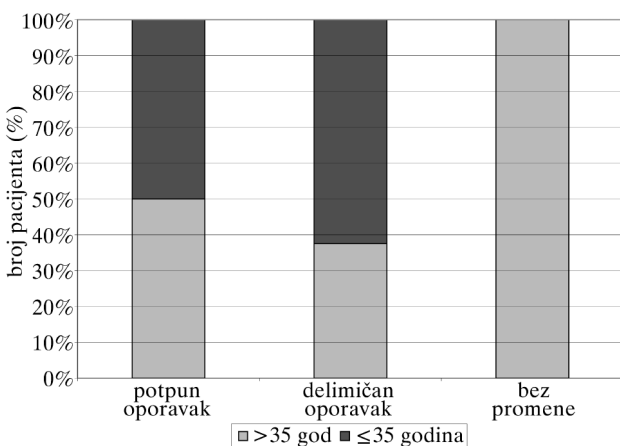
Grafikon 1. Ishod lečenja GO primenom terapijskog protokola

NOSPECS klasifikacija	Pre terapijskog protokola	Posle terapijskog protokola
Klasa 0	0 (0%)	3 (18.8%)
Klasa 1	4 (25.0%)	7 (43.8%)
Klasa 2	11 (68.8%)	6 (37.5%)
Klasa 3 i više	1 (6.2%)	0 (0%)

Tabela 1. Raspodela učestalosti težine GO (mereno preko NOSPECS) pre i posle terapijskog protokola.

diplopija i dr.), dok je 43,8% bilo u klasi 2 (zahvaćenost mekih tkiva).

Pacijenti mlađe starosne dobi (ispod 35 godina) imali su bolji ishod terapije. Naime, u grupi pacijenata sa potpunim uspehom, 50% je starosti ispod 35 godina, a u grupi sa delimičnim uspehom čak 62,5% pacijenata ove starosne dobi. Posebno treba naglasiti da u grupi pacijenata koji su nezadovoljavajuće odreagovali na terapiju nijedan pacijent nije bio mlađe starosne dobi (Grafikon 2). Registrovana je i značajna inverzna korelacija između starosti pacijenata i težine GO



Grafikon 2. Ishod lečenja u zavisnosti od starosti pacijenata

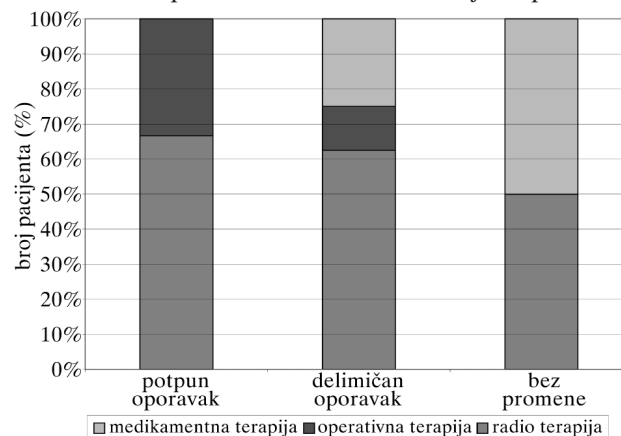
(NOSPECS) ( $r = -0.520$ ;  $p < 0.01$ ) i značajna inverzna korelacija između starosti pacijenata i kliničke aktivnosti bolesti (KAS) ( $r = -0.410$ ;  $p < 0.01$ ).

Analiza rezultata o uticaju pola na ishod lečenja limitirana je činjenicom da je u ispitivanoj populaciji bilo svega dva pripadnika muškog pola, i da je kod obojice postignut potpuni uspeh u lečenju (Tabela 2). Ovde treba imati u vidu činjenicu da su oba pacijenta u cilju lečenja hipertireoidizma bila podvrgnuta totalnoj tireidektomiji. Dakle, kod pacijenata muškog pola, postignut je uspeh u lečenju GO u 100% slučajeva, dok je to bio slučaj sa 28.6% pacijenata ženskog pola. Kod više od polovine pacijentkinja (57.2%) postignut je delimični uspeh u lečenju GO, dok je lečenje 14.2% pacijentkinja bilo neuspešno.

Pol	Potpuni oporavak	Delimični oporavak	Bez promene
Muški	2	0	0
Ženski	4	8	2

Tabela 2. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od uspeha lečenja GO

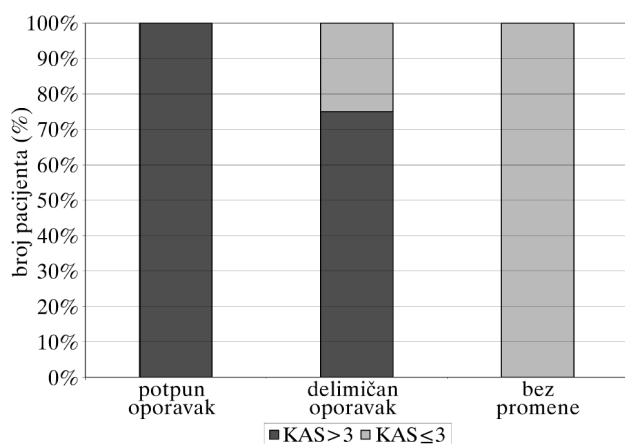
Pacijent može biti uveden u eutireoidno stanje različitim terapijskim modalitetima: primenom medikamentne terapije, hirurškim lečenjem ili primenom terapijske doze radioaktivnog I-131. Analizom uticaja različitih terapijskih modaliteta hipertireoidizma, kojima su bili tretirani pacijenti uključeni u studiju, na ishod terapijskog protokola GO pokazano je da operativno lečenje ima najpovoljniji uticaj u odnosu na druge oblike lečenja. U grupi pacijenata koji su u eumetaboličko stanje uvedeni operacijom štitaste žlezde, kod 2/3 ostvaren je potpun, a kod 1/3 delimičan uspeh u lečenju GO. U odnosu na ishod lečenja, među pacijentima sa potpunim oporavkom, 66,7% je lečeno medikamentno, a ostatak je lečen hirurški, dok je među pacijentima sa delimičnim uspehom u tretmanu GO najveći procenat



Grafikon 3. Ishod lečenja GO u zavisnosti od terapijskog modaliteta primenjenog u lečenju hipertireoidizma

lečen medikamentno (62,5%). Pacijenti kod kojih nije zabeleženo poboljšanje u tretmanu GO u jednakom procentu su lečeni medikamentno ili primenom terapijske doze radioaktivnog I-131 (Grafikon 3).

Rezultati ove studije ukazuju na inicijalnu kliničku aktivnost bolesti kao značajan prediktivni faktor za ishod lečenja. Što je veća klinička aktivnost bolesti, koja se sagledava kroz KAS, to je i ishod lečenja bolji. Među pacijentima kod kojih je postignut potpuni uspeh u lečenju svi su inicijalno imali vrednost KAS iznad 3, odnosno među pacijentima kod kojih nije



Grafikon 4. Ishod lečenja u zavisnosti od skora kliničke aktivnosti bolesti (KAS) na početku lečenja

postignut uspeh u lečenju ni jedan nema KAS veći od 3. Ovi podaci ukazuju na to da je intenzivnija klinička aktivnost bolesti (koja se manifestuje kroz visoke vrednosti KAS) pre početka lečenja povezana sa boljim ishodom tretmana GO.

## DISKUSIJA

Graves-ova orbitopatija je infiltrativno, hronično oboljenje oka i najčešća ekstratiroidna manifestacija GB. Patogeneza bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Graves-ova orbitopatija deo je spektra autoimunskih tiroidnih bolesti, čija je prevalenca u opštoj populaciji 1% (što je čini jednom od najčešćih autoimunskih oboljenja) (6,15,16,). Etiologija bolesti je multifaktorijalna. Odluka o lečenju donosi se na osnovu procene težine i aktivnosti bolesti (5,7,15,16). Postoje više modaliteta lečenja Graves-ove orbitopatije koji se razlikuju po uspešnosti terapije i vremenu odgovora. Generalno, u lečenju se koristi medikamentna, hirurška i RAI terapija. Aktivna GO leči se medikamentno, a kortikosteroidi predstavljaju glavni i najbolji izbor. Intravenska primena KS ima najveću uspešnost (94%) i najkraće vreme odgovora (1-7 dana), tako da su poboljšani protokoli za intravensku primenu kortikosteroida potisnuli lečenje oralnim kortikosteroidima, jer omogućavaju bolji ishod lečenja

sa manje neželjenih efekata (7,13,17). U lečenju, mada retko, mogu da se koriste: somatostatin, ciklosporin ili Rituximab (18). Hirurško lečenje je rezervisano za neaktivnu GO, ukoliko postoji ugroženost optičkog nerva, kao i nakon primene visokih doza kortikosteroida (5,19). Prummel sa saradnicima (11) je u Amsterdamu prvi poredio dve grupe od po 10 pacijenata koji su imali GO: prva grupa je lečena kortikosteroidnom terapijom intravenskim, pulsanim dozama u kombinaciji sa oralnim kortikosteroidima u trajanju od 4 meseca, a druga grupa je odmah lečena operativno. Obe ispitivane grupe nisu se razlikovale po ishodu lečenja, tj. aktivnosti bolesti. Od tada, KS terapija je ponovljena u mnogim ispitivanjima i preporučuje se kao terapija koja je podjednako uspešna kao i operativno lečenje, a delimičnim rasvetljavanjem patofiziologije GO KS terapija dobila je određenu prednost u odnosu na operativno lečenje. Da bi se ujednačili stavovi o lečenju GO, formirano je udruženje koje se bavi Graves-ovom oftalmopatijom. Konsenzus za najnovije preporuke lečenja postignut je ispred EUGOGO udruženja januara 2008. godine (7,16,21), i odnosi se na terapiju GO prema težini bolesti. Za tešku oftalmopatiju u kojoj je ugrožen vid preporučena je i.v. primena kortikosteroida, a ukoliko tokom 1-2 nedelje odgovor na terapiju slab, preporučuje se dekompresija orbita. Ukoliko se radi o umereno teškoj oftalmopatiji i aktivnoj fazi bolesti, preporučena terapija je i.v. primena glukokortikoida, sa ili bez radioterapije. Kod srednje teške oftalmopatije koja je u neaktivnoj fazi predložena je rehabilitaciona terapija i hirurško lečenje, a kod blagih oblika bolesti lokalna i simptomatska terapija (ako je kvalitet života značajno pogoršan, blaga oftalmopatija leči se kao umerena do teška). Prema tim preporukama, naši pacijenti lečeni su kao umereno teške oftalmopatije, iako su se prema težini bolesti razlikovali: većina je imala dva parametra, i to: proptozu (srednje izaženu ili tešku) i nestalnu ili intermitentnu diplopiju.

Značajni prediktori uspešnosti terapije su faktori rizika za nastanak i "održavanje" orbitopatije, od kojih je najpoznatiji pušenje (3,22,23), ali veliki značaj ima i nivo TSH receptorskih antitela (7,13,16,24). Rezultati koji su dobijeni u našem radu u skladu su sa podacima iz literature koji ukazuju na to da od aktivnosti bolesti zavisi i rezultat lečenja GO. Klinička evaluacija takođe ima važnu ulogu, ali postoje teškoće da se ona objektivizuje (zbog korišćenja različitih metoda za stepenovanje težine bolesti i odgovora na terapiju) i ona nije najpogodnija za tumačenje dobijenih rezultata. Radi bolje objektivizacije težine bolesti, u upotrebi su i numerički skorovi, kao što su indeks orbitopatije, koji se kreće od 0-15 (svaka grupa SPECES ima 3 poena) (4, 24), a smanjivanje skora

tokom terapije trebalo bi da pokaže uspešnost terapije. I ova metoda ima nedostataka, i zato su u novije vreme u upotrebu uvedeni skorovi koji više poena dodeljuju težim poremećajima, kao što su smanjenje vizusa ili oštećenje rožnjače (25). Većina autora zalaže se za što objektivniju procenu uspešnosti terapije, pa kao kriterijume uvode volumen EOM, volumen retrobulbarnog masnog tkiva, egzoftalmus i motilitet kao merodavne pokazatelje efikasnosti lečenja (8, 26). Kako i dalje postoje brojne nedoumice i nema zajedničkog stava, većina autora iznosi rezultate vezane za GO koristeći skorove i objektivne mere, ali i procenu kvaliteta života.

Lečenje intravenskom primenom glukokortikoida u pulsni dozama, u našem istraživanju, pokazalo se potpuno uspešnim kod 37,5% ispitanika mlađe životne dobi (<35 godina), sa brojnijom simptomatologijom i kod osoba muškog pola (100%). U odnosu na pol to se ne može smatrati statistički značajnim, jer se radi o dva pacijenta kod kojih je prethodno učinjena totalna tiroidektomija, što je moglo uticati na bolji uspeh lečenja orbitopatije. Delimičan uspeh postignut je kod 50,0% ispitanika, što se donekle može objasniti nešto nižom aktivnošću bolesti pre početka terapije. Način lečenja GB može uticati na uspeh lečenja GO, na šta ukazuju i rezultati ovog istraživanja: najmanji uspeh postignut je kod osoba koje su lečene I-131, zatim kod osoba lečenih medikamentnom terapijom, a najbolji uspeh je postignut kod obolelih od GB koji su lečeni operativno.

U grupi naših ispitanika, broj parametara za težinu bolesti kretao se od minimalnih 1 do maksimalna 3, sa modalnom vrednosti od 2 parametra, a najčešći simptomi (kao i kod drugih autora) bili su: proptaza i diplopija. Kod 18,8% ispitanika nakon sprovedene terapije NOSPECS se smanjio na 0, a kod 43,8% na klasu 2, što je slično rezultatima dobijenim u drugim studijama (9, 27, 28). U našem ispitivanju, 50% ispitanika kod kojih je postignut potpuni uspeh u lečenju bilo je mlađe od 35 godina, a 62,5% ispitanika kod kojih je ostvaren delimičan uspeh u lečenju bilo je mlađe od 35 godina. Prema našim rezultatima, kod mlađih pacijenata brojnija je simptomatologija, ali je postignut i bolji uspeh u lečenju GO, tj. uspešnost terapije povezana je sa mlađim životnim dobom pacijenata.

## ZAKLJUČAK

Intravenska primena glukokortikoida je efikasna terapija u lečenju Graves-ove orbitopatije. Protokol koji smo mi primenili pokazao se kao prihvatljiv i komforan, i za pacijente, i za lekare. Uz neophodne mere, kao što je održavanje eutiroidnog stanja, potpuni uspeh postignut je kod mlađih pacijenata sa brojnijom simptomatologijom na početku terapije.

Naši rezultati su pokazali da za uspešnost kortikosteroidne terapije pored aktivnosti bolesti, značajnu ulogu ima pol, životna dob i posebno način lečenja hipertiroidizma. Najbolji odgovor na terapiju GO pulsni dozama glukokortikoida imale su osobe kod kojih je lečenje hipertiroidizma bilo operativno, osobe muškog pola, mlađe životne dobi, a slabiji odgovor na lečenje imale su osobe sa niskom kliničkom aktivnošću bolesti (pre započinjanja terapije), starije životne dobi, kod kojih je GB lečena medikamentno ili radioterapijom.

## SKRAĆENICE

GO - Graves-ova orbitopatija

GB - Graves-ova bolest

EUGOGO - European Group on Graves Orbitopathy

## LITERATURA

1. Lazarus JH, Marinò M. Orbit-thyroid relationship. In Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds.) Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. Karger, Basel, 2007, pp 27-33.
2. Menconi F, Marino M, Pinchera A, et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1653-8.
3. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*1997, 47: 9-14.
4. Orgiazzi J. Pathogenesis. In Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds.) Graves orbitopathy: a Multidisciplinary Approach. Basel, Karger, 2007, pp 41-56.
5. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5497-9.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273-85.
7. O Hara JA, Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves diseases. *Eur J intern Med.* 1993;4:289-92.
8. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5321-3.

9. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P et al. Orbital irradiation for Graves ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004, 111: 1557-62.
10. 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(8):3562-7.
11. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. Amelioration of eye changes of Graves ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol* 1989, 121 (Suppl 2): 185-90.
12. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(9): 5234-40.
13. Kendal-Taylor P, Crombie AL, Stepherson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolon in the treatment of Graves ophthalmopathy. *BMJ* 1988, 297: 1574-8.
14. Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R et al. Early versus late orbital decompression in Graves orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2000, 113: 874-8.
15. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ et al. Consensus statement of the European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves orbitopathy. *Thyroid* 2008, 18: 333-46.
16. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supravoltage orbital radiotherapy for Graves ophthalmopathy. *N Clin Endocrinol Metab* 1973, 37:276-85.
17. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB et al. Radiotherapy for Graves orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000, 355: 1505-9.
18. Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP, Koornneef L, Buller HR. Classification of the eye changes of Graves disease. *Thyroid* 1991, 1:357-60.
19. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989, 321: 1353-9.
20. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P et al. Surgical or medical decompression as a firstline treatment of optic neuropathy in Graves ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63: 323-8.
21. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves Ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129 (9):632-6.
22. Krassas GE, Wiersinga WM. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 777-80.
23. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K et al. A questionnaire survey on the management of Graves orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 207-11.
24. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves ophthalmopathy. *Thyroid* 2002, 12: 855-60.
25. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Utvrđivanje pouzdanosti pozitivnog i negativnog nalaza traba u krvi za dijagnozu autoimunskog hipertiroidizma. *Med. as.* 2008, 42(1): 23-9.
26. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998, 338: 73-8.
27. Gorman CA. the measurement of change in graves ophthalmopathy. *Thyroid* 1988, 8:539-43.
28. Wakelkamp IM, Baldeshini L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as first-line treatment of optic neuropathy in Graves ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):323-8.
29. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ et al. Clinical assessment of patients with Graves orbitopathy: the European Group on Graves Orbitopathy recommendations. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 387-9.