



Aktif Graves Orbitopati ve Psoriasisli Bir Olguda Rituksimab Tedavisi

Rituximab Treatment in a Patient with Active Graves' Orbitopathy and Psoriasis

Tülay Şimşek*, Nilgün Yıldırım*, Belgin Efe**, Nur Kebapçı**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Graves orbitopatinin tedavisi halen önemli bir sorun teşkil etmektedir. Günümüzde uygulanmakta olan tedavi yaklaşımları hastaların üçte birinde etkili olmamaktadır. Rituksimab olgunlaşmış ve olgunlaşmamış B hücrelerinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olup Graves orbitopati tedavisinde alternatif bir yöntem olarak ümit vaat etmektedir. Bu makalede Graves orbitopati ile beraber psoriasis olan 49 yaşında bir olgu sunulmuştur. Hastaya 2 hafta arayla 1 g rituksimab intravenöz olarak verildi. Tedavi sonrası hastalığa ait enflamatuvar bulgular gerilemekle birlikte proptozisde değişiklik olmadı.

Anahtar Kelimeler: Graves orbitopati, rituksimab, psoriasis

Abstract

Management of Graves' orbitopathy remains an important therapeutic challenge. Current therapeutic modalities are unsatisfactory in about one third of patients. Rituximab is a monoclonal antibody against CD20 antigen that is expressed in mature and immature B cells. Early experience with rituximab suggests that it is a promising alternative therapy for Graves' orbitopathy. Here we report a case of a 49-year-old woman with Graves' orbitopathy and psoriasis. The patient received 2 infusions of 1 g rituximab 2 weeks apart. Although there was improvement in inflammatory signs of the disease, proptosis did not change after the treatment.

Keywords: Graves' orbitopathy, rituximab, psoriasis

Giriş

Graves hastalığı (GH) tiroid, orbita ve deri gibi birçok sistemi etkileyen otoimmün bir hastalıktır.¹ Graves orbitopati (GO), GH'nin en sık görülen (GH'li hastaların %25-50'sinde) ve en önemli tiroid dışı klinik görünümüdür.² B hücreleri ile yürütülen bir mekanizma ile tiroisitlerde bulunan tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerini uyaran immünoglobulin G'nin sürekli olarak üretilmesi, GH'de hipertiroidizmin nedeni olarak gösterilmektedir. GO'nun patogenezi tam açıklık kazanmamış olmakla birlikte tiroid ve orbita doku antijenleri arasındaki immünolojik çapraz aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir.³ Orbita fibroblastları otoimmünitenin primer hücre hedefleridir. GH'de otoantikorlar orbita fibroblastlarını aktive ederek, T hücre kaynaklı sitokin salınımını ve bunu takiben ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezini uyarır.

GH'de TSH reseptör (TSHR) otoantikorlarının yanında insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptör (IGF-1R) otoantikorları da vardır ve bunlar T hücre kemoatraktanlarının yapımını uyarır. B lenfositlerinin TSHR ve IGF-1R otoantikorlarının üretiminden sorumlu olduğu bildirilmektedir. IGF-1R ayrıca T ve B lenfositlerinin yüzeyinde saptanmıştır.⁴ Bu verilerden de anlaşılacağı üzere GO patogenezinin çok sayıda mekanizma sorumlu olduğu için hastalığa spesifik en uygun tedavi yöntemi arayışları halen devam etmektedir.

Son zamanlarda orta ağır dereceli aktif GO'lu hastalarda immünomodülatör tedavi gündeme gelmiştir. Rituksimab, matür ve immatür B hücrelerinde bulunan transmembran proteini olan CD20'ye karşı monoklonal antikordur. CD20 antijeni B hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasını sağlar.⁵ İntravenöz (IV) rituksimab tedavisinin GO'lu hastalarda kullanımı ile ilgili birkaç araştırma bulunmaktadır.^{6,7,8}

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tülay Şimşek, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 222 229 10 01 E-posta: tulaysimsek@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 14.02.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.03.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu araştırmalarda rituksimab infüzyonunu takiben GO aktivite skorunda hızlı düzelme olduğu, 18 aydan daha uzun süre relaps görülmediği, ilaca bağlı önemli bir yan etki gözlenmediği bildirilmektedir.^{6,7} Bu makalede aktif GO ile birlikte psoriasis olan bir olguda IV rituksimab tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini belirlemeyi, bu tür olgularda tedavi yaklaşımlarını irdelemeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

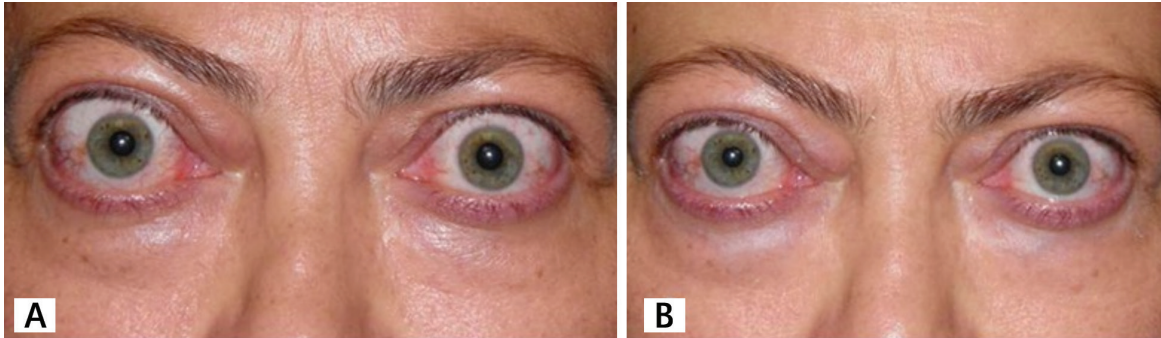
Her iki gözde kızarıklık, ağrı, öne doğru büyüme ve bulanık görme şikayeti ile başvuran 49 yaşında kadın hastanın anamnezinde 2 yıldır hipertiroidisi 35 yıldır da psoriasis olduğu, hastalığı için 1,5 yıl önce radyoaktif iyot tedavisi gördüğü göz şikayetlerinin bu tedaviden yaklaşık 1 yıl sonra başladığı öğrenildi. Detaylı sistem sorgulamasında, olgumuz mide rahatsızlığının olduğunu ve sigara kullandığını bildirdi. Psoriasis için adalimumab tedavisi almakta olan ve steroid kullanımı sakıncalı bulunan aktif GO'lu olguda rituksimab tedavisi planlandı. Hastaya tedavi öncesi ve sonrası 2. hafta, 1. ay ve 2. ayda tam oftalmolojik muayene, görme alanı ve görsel uyartılmış potansiyel [visual evoked potential (VEP)] testi yapıldı. Tiroid oftalmopati açısından Hertel ölçümü, Hess perdesi, orbita ultrasonografisi ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. Klinik aktivite skoru (KAS) belirlenen hastanın ayrıca tiroid fonksiyon testleri, antitiroid antikor seviyeleri ve B lenfositleri değerlendirildi. Rituksimabın olası yan etkilerine karşı tarama testleri olarak akciğer grafisi, rutin biyokimya, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit taraması (sonuca göre profilaksi), immünoglobulin seviyelerine bakıldı. Hastanın tedavi öncesi yapılan muayenesinde görme sağ gözde 0,8 sol gözde 0,9 seviyesindeydi. Kapaklar sağda daha belirgin olmak üzere ödemli, kapak retraksiyonu mevcuttu. Kapak aralığı sağda 16 solda 13 mm idi. Konjonktivalar hiperemik sağ gözde kemozis ve karunkül ödemi vardı. Göz hareketlerinde sağ gözde yukarı bakış kısıtlılığı saptandı. Her iki gözde belirgin propitozis olup, derecesi 105 bazda sağ gözde 26 sol gözde 23 mm idi. Orbita MRG'de iç rektus [(İR)-sağ: 6,25; sol: 4,8 mm] ve alt rektus [(AR)-sağ, 8,1; sol, 7,2 mm] kaslarında bilateral kalınlaşma mevcuttu. Hess perdesinde sol AR kasında hareket kısıtlılığı ile uyumlu görünüm izlendi. Sağ gözde spontan ağrı tanımlayan hastanın

KAS sağ gözde 7/7 sol gözde 5/7 idi. Göz içi basıncı primer bakış pozisyonunda sağ gözde 23, sol gözde 22 mmHg, yukarı bakışta ise sırasıyla 27 ve 24 mmHg idi. Görme alanı ve VEP normal olarak değerlendirildi. Antitiroid antikor seviyeleri yüksek (antitiroglobulin antikor: 717,2 IU/mL, TSHR antikor: 20,98 U/L) tiroid hormonları ve B lenfositler normal sınırlarda idi. Rituksimab öncesi yapılan sistemik taramalarda herhangi bir patoloji saptanmayan hastaya 1000 mg IV rituksimab 2 hafta ara ile toplam 2 kez infüzyon şeklinde uygulandı. İnfüzyon öncesi alerjik reaksiyonları önlemek için 1 g parasetamol ve 10 mg klorfeniramin verildi. Tedavinin 2. doz uygulamasından sonra yumuşak doku bulgularından olan kapak ödemi, hiperemisi, konjonktiva ödemi, hiperemi ve karunkül ödemi geriledi. KAS sağ gözde 5/7 sol gözde 4/7 olarak saptandı. Orbita MRG'de IR (sağ: 5,6; sol: 4,6 mm) ve AR (sağ: 5,6; sol: 5,5 mm) kas kalınlıklarında anlamlı azalma saptandı, propitozis derecesi değişmedi. Antitiroid antikor seviyeleri bazal değerlere göre azaldı (antitiroglobulin antikor: 606,5 IU/mL, TSHR antikor: 13,56 U/L). Olgunun psoriasis aile bulgularında azalma oldu. Olgu 4 aydan beri izlenmekte olup tedaviye ait herhangi bir yan etki gözlenmedi. Resim 1, 2 ve 3'te sırasıyla tedavi öncesi ve sonrası hastaya ait göz görünümü, orbita MRG, ve psoriatik lezyonlar izlenmektedir.

Tartışma

GO, tiroid ve orbita doku antijenleri arasındaki çapraz reaktiviteye bağlı gelişen otoimmün bir hastalıktır. Orbitada bulunan TSH reseptörlerinin uyarılması, fibroblastlar tarafından glikozaminoglikan salgılanmasına neden olur bu da osmotik etkiyle sıvı tutulmasına ve orbita hacminin artmasına yol açar.^{9,10}

GO genellikle hafif seyirli ve kendiliğinden geçebilen bir hastalık olmakla birlikte olguların %3-5'inde görmeyi tehdit edecek kadar ağır olabilir.⁹ Hastalığın seyri aktif ve bunu izleyen inaktif faz şeklinde ikiye ayrılır. Aktif fazın belirti ve bulguları; propitozis, kapaklarda kızarıklık, periorbital ödem, özellikle ekstraoküler kaslara denk gelen konjonktivada hiperemi, kemozis, karunkül ödemi, diplopi, kornea ülserasyonu ve nadiren optik sinir kompresyonuna bağlı görme kaybı şeklindedir.³ Bu bulgular enflamasyon, glikozaminoglikan birikimi ve yağ dokusunda artışa bağlıdır. Kemik yapı ile çevrili orbita genişleyemediği için orbita hacminin artması sonucu



Resim 1. A) Tedavi öncesi, sağ gözde daha fazla olmak üzere iki taraflı propitozis, kapak retraksiyonu, kapak hiperemisi ve ödemi, konjonktiva hiperemisi, sağda karunkül ödemi, B) tedavi sonrası her iki gözde kapak ödemi, hiperemisi, kapak retraksiyonu ve konjonktiva hiperemisinde gerileme

venöz drenaj bozulmakta, orbita çevresinde ödem ve kemozis meydana gelmektedir.^{3,9} Aktif fazda esasen T helper tip-1 (Th1) hücrelerinden kaynaklanan sitokinlerin (interlökin-6,1 ve gamma interferon) etkili olduğu bildirilmektedir.^{10,11}

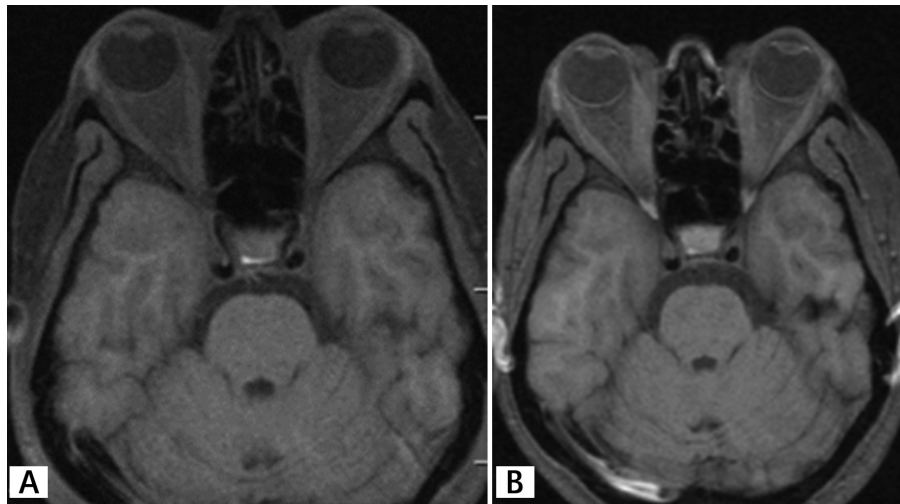
İnaktif faz ise daha stabil seyreden propitozis, kapak retraksiyonu, ve restriktif şaşılık ile karakterize olup enflamasyona ait bulgular gerilemiştir. İnaktif faz genellikle hastalığın başlangıcından ortalama 18-24 ay sonra gelişir.³ Bu fazda etkili sitokinler ise T helper 2 (Th2) kaynaklı olup başlıcası interlökin-4, 5, 10'dur.¹¹

Patogeneizde T hücreleri yanında B hücrelerinin de rolü vardır. GO'li hastalarda orbitada bol miktarda B hücreleri olduğu ve bu hücrelerin TSHR ve IGF-1 reseptörlerine karşı oto-antikor ürettiği gösterilmiştir. B hücreleri, antikor üretimine ek olarak T hücrelerine antijenleri sunar ve sitokinler aracılığıyla T hücrelerinin uyarılmasını sağlar.¹² Bu nedenle GO tedavisinde T hücrelerinin yanında B hücreleri üzerine etkili ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır.¹³

GO tedavisinde kortikosteroidler, radyoterapi, dekompresyon cerrahisi günümüzde en sık uygulanan tedavi yaklaşımlarıdır.^{13,14} Uzun süre kortikosteroid

kullanımı hipertansiyon, hiperglisemi, diyabet, osteoporoz, kuşingoid görünüm, proksimal miyopati, peptik ülserasyon, enfeksiyonlara duyarlılığın artması, psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedir.¹⁵ Eksternal ışın radyoterapisi göz bulgularında geçici alevlenme ve katarakta yol açabilir. Ayrıca diyabetik ve hipertansif hastalarda nadir ama görmeyi tehdit edenciddibirkomplikasyonolanradyasyonretinopatisineneden olabileceği için çok tavsiye edilmemektedir. Karsinogeneze zemin hazırladığı için 35 yaş altına önerilmemektedir.^{16,17} Orbita dekompresyon cerrahisi ise hastalığın aktif evresinde optik disk fonksiyonları tehlikede ise veya inaktif fazda kozmetik düzeltme amacıyla uygulanmaktadır ve deneyimli ekip çalışmasını gerektirmektedir.^{13,14,18} Bu tedavi protokollerine ait dezavantajlar nedeniyle GO'de tedavi arayışları devam etmektedir. Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda rituksimabın etkili olması nedeniyle bu ilacın yine otoimmün bir hastalık olan GO'de etkili olabileceği düşünülmüştür.

Rituksimab matür B hücreleri ve olgunlaşmamış B hücrelerinde bulunan transmembran proteini olan CD20'ye karşı monoklonal antikordur. CD20 antijeni B hücrelerinin



Resim 2. Orbita manyetik rezonans görüntüleme; A) tedavi öncesi göz dışı kaslarda fuziform kalınlaşma, B) tedavi sonrası göz dışı kaslardaki kalınlaşmanın gerilemesi



Resim 3. A) Tedavi öncesi sağ ayak sırtında sedef renkli psoriatik lezyon; B) tedavi sonrası psoriatik lezyonda gerileme

farklılaşması ve aktivasyonunu sağlar. Plazma hücrelerinde ve kök hücrelerinde CD20 proteini bulunmadığı için, rituksimab immünglobulin yapımı veya B hücre rejenerasyonunu bozmadan B hücrelerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını önler. Ağırlıklı olarak T hücrelerinin etkili olduğu GO'de rituksimab, B hücrelerinin antijen taşıma fonksiyonunu da bozar.^{19,20} Rituksimab sonrası B hücrelerinde azalma olduğu, bunun 4-6 ay boyunca devam ettiği ve GO aktif fazına ait bulgularla gerileme sağladığı gösterilmiştir. Bununla ilgili ilk çalışma Salvi ve ark.⁶ tarafından sunulmuş ve rituksimab sonrası propitozis ve klinik bulgularla saatlerle ifade edilen çok hızlı gerileme olduğu bildirilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar genellikle olgu sunumları veya küçük olgu serileri şeklinde olup kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Khanna ve ark.²¹ steroid tedavisi ve orbita dekompresyon cerrahisi uygulandığı halde gerilemeyen aktif GO'lu altı hastaya rituksimab uygulamışlardır. Bu olguların hepsinde KAS gerilemiş, orbita enflamasyonu düzelmiş ancak propitozis ve şaşılıkta herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgularla GO'da rituksimab tedavisini tam kür sağlamayı özellikle optik nöropati gibi ciddi komplikasyonlar karşısında kurtarıcı bir tedavi olarak değerlendirmişlerdir. Bizim olgumuzda da yumuşak doku tutulumuna ait bulgular gerilediği halde propitozis ve göz hareket kısıtlılığında gerileme olmamıştır. Olgunun bir başka otoimmün hastalığının olması, tedavi öncesi B lenfosit seviyelerinin normal seviyede olması ve daha önceden psoriasis için 8 kür adalimumab tedavisi almış olması rituksimab tedavisi sonunda çok hızlı bir iyileşme sağlanamamasının nedenleri olabilir. Ayrıca rituksimab uygulanan diğer çalışmalarda olgulara aynı zamanda kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Bizim olgumuzda steroid kullanımı kontrendike olduğu için bu tedavi uygulanmamıştır. Rituksimab uygulanan olgu serilerinin incelendiği bir çalışmada rituksimab tedavisine cevap alınamayan üç olgudan ikisine sadece rituksimab uygulanmış, cevap alınan olgularda ise rituksimab ile birlikte kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. İki ajanın birlikte kullanılması etkinliğin daha hızlı görülmesini ve bulgularla daha fazla gerileme sağlamış olabilir.²² Yine rituksimab uygulandıktan sonra bulgularla düzelmeye olan ancak daha sonra nüks eden olgu bildirilmektedir.²³ Bu olgudan hareketle rituksimabın GO patogenezinde etkili olan faktörlerden bir kısmını düzelttiği ancak hastalığın patogenezinin sorumlu farklı mekanizmalar nedeniyle progresyon olabileceği düşünülmüştür.

GO otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği olabilir. Bunlar arasında en sık bildirileni romatoid artrit, tip-2 diyabettir. Pemfigus vulgaris, edinsel iktiyozis, gibi çeşitli dermatolojik hastalıklarla GO birlikteliği bildirilmiştir.²⁴ Yapılan literatür taramasında bizim olgumuzda olduğu gibi GO ve psoriasis birlikteliğine rastlanmamıştır. Psoriasis, otoimmün bir hastalık olup patogenezinde GO'nun aktif fazında etkili olduğu bildirilen Th1 ile ilişkili enflamatuvar sitokinler sorumludur.²⁵ Rituksimabın psoriasis üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu ilacın

kullanımı sonrasında psoriasis gelişen olgular bildirildiği gibi rituksimab sonrası deri lezyonlarında ve psoriatik artritte kısmi iyileşme bildirilen olgular da bulunmaktadır.^{26,27} IL-10 üreten düzenleyici B hücreleri, Th1 ve Th2 sitokin polarizasyonu, antijen prezantasyonu, monosit ve makrofajlarda proenflamatuvar sitokin yapımını inhibe ederek otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların baskılanmasını kontrol etmektedir. B hücrelerinin rituksimab gibi ilaçların kullanımı sonrası azalması ülseratif kolit ve psoriasis gibi otoimmün hastalıkların alevlenmesine neden olabilir.^{28,29} Rituksimabın psoriasis neden olması, B hücrelerinde azalma nedeniyle B hücrelerinin T hücreleri üzerindeki düzenleyici etkisinin ortadan kalkmasıyla T hücrelerinin anormal cevabı veya subklinik enfeksiyonlar ile psoriasisin tetiklenmesi şeklinde açıklanmaktadır.²⁶ Rituksimab tedavisi sonrası psoriatik lezyonlarda kısmi iyileşme bildirilen olgular ise lenfoma veya farklı hematolojik hastalıklar nedeniyle bu tedaviyi alan ve aynı zamanda psoriasis olan olgulardır. Bu olgularda psoriatik deri döküntülerinin gerilemesi, rituksimabın tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretimini kontrol eden immün kompleksler üzerine olan etkisine bağlanmıştır.²⁷ TNF- α blokerleri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Bizim olgumuzda rituksimab tedavisi öncesi psoriasis için TNF- α blokeri olan adalimumab kullanılmaktaydı. Olgumuzda rituksimab uygulaması sonrası psoriatik lezyonlar artmamış hatta kısmi bir iyileşme gözlenmiştir. Bu rituksimabın TNF- α üzerine olan dolaylı etkisi ile açıklanabilir.

Olgumuzda 4 aylık izlem sonunda rituksimab uygulanmasına ait herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Literatürde uygulama sonrası erken dönemde hipotansiyon, sinüs taşikardisi, serum hastalığı gibi yan etkiler olabildiği bildirilmektedir. Geç dönemde ise az sayıda olguda poliartrit, ülseratif kolit, üriner sistem enfeksiyonları, kardiyak arrest ve pnömoni bildirilmiştir.²² Ciddi yan etki sıklığının az olması rituksimab tedavisini avantajlı kılmaktadır.

GO tedavisinde bir başka önemli nokta sigara olup, sigara içen olgulara sigarayı bırakmaları şiddetle önerilmelidir. Sigara içiminin GO görülme sıklığını ve ciddiyetini artırdığı kanıtlanmıştır. Ayrıca tedaviye cevabın yetersiz olmasına neden olmaktadır. Sigara yağ dokusunda, orbita fibroblastlarının hyalüronik asit sentezini artırdığı, ayrıca doku hipoksisi oluşturduğu için serbest radikaller açığa çıkmakta, bunun da orbita fibroblastlarını çoğaltarak glikozaminoglikan sentezi ve adipogenezisi uyardığı bildirilmektedir.^{30,31} Bizim olgumuzda da sigara içme öyküsü bulunmaktaydı. Bunun hastamızın bulgularındaki gerilemenin yetersiz olması üzerine etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Tiroid fonksiyonlarının GO ciddiyeti ile ilişkisi olmasa da hipertiroidinin tedavisinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Hiper veya hipotiroidi durumunun kalıcı olması halinde GO'nun şiddetinin arttığı, bu nedenle hastaların ötiroid durumunun devam ettirilmesi önerilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi de GO görülme sıklığı ve şiddetini artırdığı için bu tedavi öncesi riskli olgularda steroid tedavisi önerilebilir.³

Sonuç

Sonuç olarak ciddi GO görülme sıklığı az olmakla birlikte görmeyi tehdit eden komplikasyonları, oluşturduğu kozmetik sorunlar ve yaşam kalitesinde bozulmalar nedeniyle tedavisi büyük önem arz etmektedir. Patogenezinde birden çok faktörün etkili olmasından dolayı tek bir tedavi yaklaşımıyla bazen sonuç alınamamakta, değişik tedavi protokollerinin uygulanması gerekmektedir. Bizim olgumuzda olduğu gibi IV rituksimab tedavisi, hastalığın ilerleyişini durdurup kısmi iyileşme sağlayarak olası ciddi komplikasyonların önüne geçtiği için, steroid veya diğer tedavi yaklaşımlarının kontrendike olduğu hastalarda seçilebilecek alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemin etkinliği ve güvenilirliği konusunda randomize kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tülay Şimşek, Nilgün Yıldırım, Konsept: Tülay Şimşek, Belgin Efe, Nilgün Yıldırım, Dizayn: Tülay Şimşek, Nur Kebapçı, Nilgün Yıldırım, Veri Toplama veya İşleme: Tülay Şimşek, Nur Kebapçı, Analiz veya Yorumlama: Tülay Şimşek, Belgin Efe, Literatür Arama: Tülay Şimşek, Nur Kebapçı, Yazan: Tülay Şimşek.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- European Group of Graves' Orbitopathy, Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullio A, Kahaly GJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Mourits MP, Nardi M, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Wiersinga WM. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:207-211.
- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738.
- Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: Emerging paradigms. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:215-226.
- Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, Afifiyan NF, Gianoukakis AG, Sand D, Kamat S, Smith TJ. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: Implications for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2008;181:5768-5774.
- Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab- a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2003;88:85-86.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:33-40.
- Khanna D, Chong KKL, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RS. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid resistant thyroid associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:133-139.
- Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Introna M, Rossi S, Bonara P, Covelli D, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Ratiglia R, Golay J, Beck-Peccoz P. Small dose of rituximab for Graves Orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:122-124.
- Bahn RS. Clinical review157: pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1936-1946.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1468-1475.
- Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:776-780.
- Zha B, Huang X, Lin J, Liu J, Hou Y, Wu G. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28:249-254.
- Briceno CA, Gupta S, Douglas RS. Advances in the management of thyroid eye disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53:93-101.
- Onaran Z, Konuk O, Oktar SÖ, Yücel C, Unal M. Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves orbitopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39:666-672.
- Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G; European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4454-4463.
- Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2004;111:1557-1562.
- Viebahn M, Marricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:29-32.
- Wiersinga WM. Grave's orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:150-152.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-445.
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14:520-535.
- Khanna D, Chong KKL, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RS. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid resistant thyroid associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:133-139.
- Shen S, Chan A, Sfrikakis PP, Hsiu Ling AL, Detorakis ET, Boboridis KG, Mavrikakis I. B cell targeted therapy with rituximab for thyroid eye disease: Closer to the clinic. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:252-265.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Simonetta S, Covelli D, Pignataro L, Guastella C, Rossi S, Bonara P, Dazzi D, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol*. 2009;131:360-365.
- Kirby JS, James WD. Dermatologic disorders associated with thyroid disease. In Warren R Heymann eds. *Thyroid disorders with cutaneous manifestations* (first ed). London; Springer-Verlag. 2008:157-180.
- Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res*. 1983;275:181-189.
- Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2715-2718.
- Moberg P, Charles JF, Respicio G, Venna SS, Rooney T. Improvement in psoriasis during rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia type II. *Cutis*. 2010;86:133-135.
- Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2013;33:2927-2930.
- Ardelean DS, Gonska T, Wires S, Cutz E, Griffiths A, Harvey E, Tse SM, Benseler SM. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics*. 2010;126:e243-246.
- Şimşek T, Acaroğlu G, Çıtırık M, Elgin U, Çankaya AB, Kabataş N. Incidence and Risk Factors of Secondary Glaucoma in Patients with Thyroid-Associated Orbitopathy. *Türk J Ophthalmol*. 2009;39:387-392.
- Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet*. 1990;335:1261-1263.