

## OFTALMOPATIJA U BOLESTIMA ŠTITASTE ŽLEZDE

---

Prof. dr Milica Nešović  
Klinika „Miloš“, Beograd

**S a ž e t a k :** Oftalmopatija prati mnoga oboljenja štitaste žlezde ali je najčešća u Gravesovom hipertireoidizmu. Učestalost je prema različitim saopštenjima od 50% do preko 80% i razlikuje se zbog različitih dijagnostičkih procedura u oftalmologiji. Međutim, u svakog bolesnika sa Gravesovom bolešću postoje promene na očima koje ne moraju biti klinički manifestne. Ozbiljne forme koje dovode do poremećaja vida, izgleda bolesnika ( egzoftalmus) i zahtevaju specifično lečenje javljaju se kod 3-5% obolelih. Patogeneza bolesti je autoimuna i nedovoljno još uvek jasna, u kojoj genetski i spoljni činioci imaju posebnu ulogu.

Lečenje ovih formi zahteva: održavanje eumetaboličkog stanja i započinjanje specifične terapije u fazi dinamičkih -zapaljenjskih promena na tkivu orbite. Klasična terapija uključuje kortikosteroide, zračenje orbite i hiruršku dekompresiju. Literaturni podaci i sopstvena iskustva pokazuju varijabilnost rezultata u lečenju Gravesove orbitopatije. Novi medikamentni pristupi kao što je imunosupresivna terapija (ciklosporin), octreotid ili antioksidanti je nepotvrđenog uspeha.

**A b s t r a k t :** Thyroid associated orbitopathy (ophthalmopathy) - TAO is an autoimmune disease of the thyroid gland and orbit, which is closely associated with Graves' hyperthyroidism, though either condition may exist without the other. It may antedate, coincide with or follow Graves disease. The frequency of the associated depends on the method used for detecting TAO. With very sensitive methods subclinical form can be demonstrated in 50-80% of patients with hyperthyroidism. The clinical features of TAO vary from mild form to severe diplopia, loss of vision and disfiguring proptosis.

The review summarizes the existing literature and discusses of the most widely used forms of treatment for TAO such glucocorticoids and other immunosuppressive agents ( cyclosporin, cyclophosphamide, azothioprin, methotrexate). Simatostatin analogues ( octreotide and lanreotide), may provide a valuable, though costly, therapeutic alternative to steroid therapy. Orbital radiotherapy has been used in the management of TAO in many country for almost 60 years.

Therapeutic options range from topical lubricants to systemic corticosteroids, radiation and orbital surgery.

Prvi opisi hipertireoze (Gravesova ili Bazedova bolest) ukazuju na pojavu egzoftalmusa kao sastavnog dela kliničke slike. Međutim, pored hipertireoze u kojoj se oftalmopatija ili orbitopatija javljaju u različitim vidovima, i druge bolesti štitaste žlezde mogu dovesti do promena na očima kao što je hipotireoza, tiroiditisi i karcinomi tiroideje. Oftalmopatija može postojati i u eutiroidnom stanju kada govorimo o eutiroidnoj Gravesovoj orbitopatiji (GO). U zavisnosti od metodologije ispitivanja očnih promena, koje mogu biti vrlo precizne, učestalost oftalmopatije u Gravesovoj hipertireozii prisutna je u preko 80% bolesnika ali samo 5–10% ima srednje teške i ozbiljne forme.

**Patološki proces** se primarno dešava u orbiti što sekundarno dovodi do promena i na drugim strukturama oka. Proces je uvek bilateralan, ali se klinički može ispoljiti i kao unilateralna oftalmopatija. Promene se dešavaju na mišićima i masno-fibroznom tkivu orbita koje se uvećava, dovodeći do egzoftalmusa (prirodna dekompresija) i poremećaja cirkulacije u orbitama. Promena u venskom odvodu u orbiti može biti uzrok asimetričnoj oftalmopatiji ili unilateralnom egzoftalmusu.

**Etiopatogeneza** je nedovoljno poznata. Sadašnja saznanja jasno upućuju na autoimunu genezu u kojoj imuni dogovor rezultira iz genetskih poremećaja i uticaja spoljne sredine. Evolucija humanog genoma dovela je do razvoja visoko sofisticiranih imunih sistema koji imaju sposobnost da eliminišu spoljni antigen i istovremeno prepoznaju sopstveni i na taj način zaštite organizam. Međutim, nekada imuni odgovor je upravljen protiv sopstvenih tkiva izazivajući autoimune bolesti kao što je Gravesova bolest u sklopu koje nastaje i Gravesova orbitopatija. Mi danas znamo da je ovo kompleksno autoimuno oboljenje u kome postoji nekoliko genetskih nenormalnosti, ali je njihova veličina i mehanizam povezanosti sa promenama humoralnog i celularnog imunog odgovora još uvek nepoznato. HLA i CTLA-4 (citotoksični T-limfocitna asocijacija-4) genski region su identifikovani ali njihovo pojavljivanje u različitim populacijama geografskih područja je heterogeno. Trenutno se istražuju drugi delovi genoma i lokusi GD-1, 2 i 3 sa ciljem da se objasni multigeneracijski porodični pedigree sa autoimunim manifestacijama bolesti.

---

Za dokazivanje autoimune patogeneze oftalmopatije, kao i za druge autoimune bolesti potrebni su direktni, indirektni i neposredni dokazi. Najviše dokaza upućuje na to da je poremećaj ćelijskog imuniteta u osnovi patogeneze oftalmopatije. Prisustvo TSHr autoantitela nije dovoljno da izazove bolest, iako oboleli sa Gravesom oftalmopatijom imaju povišen titar ovih antitela, nema korelacije između težine oboljenja i koncentracije titra TSH autoantitela. Majka sa orbitopatijom ne rađa decu sa ovim oboljenjem, što znači da nema placentarnog transfera (nema direktnih dokaza). Priroda orbitalnog antigena je još uvek nedovoljno poznata. Identifikacija anti – 64 kd (antitela na ekstraokularne mišiće) i anti-63 kd (na fibroblaste) nije specifična za oboljenje i pre je posledica inflamatornih procesa uspostavljenih u orbiti. Identifikacija TSHr mRNA u orbitalnom i vezivnom tkivu kod oftalmopatije upućuje na to da je taj receptor sposoban da igra ulogu autoantigena. Ispitivanja na animalnom modelu i in vitro sistemima pokazaće da li je moguće izazvati oftalmopatiju prenošenjem TSHr senzitivnih T ćelija. Noviji radovi su ukazali na vezu između adipogeneze u orbitalnim fibroblastima i indukciji TSHr ekspresiji u ovim ćelijama. Prisutnost T limfocita, uglavnom CD8+/CD45RO+, sa manjim titrom citotoksičnih limfocita, luče različite citokine kao što su IFN-gama, TNF-alfa, interleukin 1 alfa, što znači da T ćelije i antigen prezentujuće ćelije u orbiti su aktivisane. T helper limfociti, oba subtipa su prisutna u retroorbitalnom tkivu i moguće je da se T helper ćelijski subtipovi vremenom menjaju što određuje aktivnost ili mirovanje oftalmopatije. Orbitalno tkivo je bogato infiltrirano limfocitima (uglavnom T limfocitima CD2+/CD3+ i nešto manje sa B limfocitima Leu26+ i supresor/citotoksičnim CD8+). Nalaženje različitih subpopulacija limfocita zavisi od faze bolesti. Praktično to znači da otkrivanje preciznih epitopa za antigen koji je u stanju da pokrene patogeni odgovor moguć je samo na samom početku bolesti i pokazuje veliku interindividualnu varijaciju. Uprkos još nerazjašnjenom inicijalnom uzroku i redosledu autoimunih zbivanja, klinički pokazatelji govore u prilog autoimune patogeneze, jer orbitopatija prati autoimune tiroidne i druge autoimune bolesti, ima familijarnu agregaciju i leči se imunosupresivnim lekovima.

**Klinička slika** orbitopatije može biti vrlo diskretna i eklatantna. Najčešće prati hipertireoidno stanje kada se može javiti paralelno sa njim, pre pojave hipertireoze i u njenoj remisiji. Dijagnostikovana eutirodina Gravesova oftalmopatija u 80% slučajeva kasnije ispolji hipertireozu, ili u toku svog trajanja pokazuje poremećaje hipotalamo-hipofizno-tiroidne osovine. Najveći broj bolesnika sa Gravesovom hipertireozom nema nikakve subjektivne smetnje. Međutim, i kod njih se preciznom i detaljnom oftalmološkom i radiološkom dijagnostikom nalazi orbitalna afekcija bolesti. Da bi se postavila tačna dijagnoza orbitopatije u evolutivnom smislu i pratio njen tok i rezultati lečenja, ukoliko se preduzimaju, potrebna je dobra sistematizacija stadijuma bolesti. Najčešće se u klinici koristi podela na blage forme, srednje teške i ozbiljnu oftalmopatiju. Međutim, postoje veoma različite klasifikacije u zavisnosti od korišćenja metodologije ispitivanja.

KLASIFIKACIJA OČNIH SIMPTOMA I ZNAKOVA U GRAVESOVOJ  
ORBITOPATIJI

KLASA	SIMPTOMI I ZNACI
0	NEMA
1	BEZ TRAGOVA, SAMO RETRAKCIJA KAPKA I UKOČENOST POGLEDA
2	ZAHVAĆENOST MEKIH TKIVA: KONJUKTIVALNA REAKCIJA ILI PERIORBITALNI EDEM, PALPIRA SE SUZNA ŽLEZDA (SUZENJE, PECKANJE, FOTOFBIJA), PROPTOZIS: MANJA OD 22 mm
3	ZAHVAĆENOST EKSTRAOKULARNIH MIŠIĆA (DIPLOPIJA)
4	OZBILJNE PROMENE NA KORNEJI: ULCERACIJE, NEKROZA
5	PERFORACIJA
6	GUBITAK VIDA (OŠTEĆENJE OPTIČKOG NERVA)

Napomena: klase se mogu deliti na a, b, c prema težini simptoma i znakova Gravesove orbitopatije

Preuzeta iz: A. P. Weetman: Graves disease u Diseases of the Thyroid, 1994, eds. M. H. Wheeler & J. H. Lazarus, Champan & Hall., 171–191.

U dijagnostici i praćenju bolesnika bitno je da se opredelimo za jednu određenu klasifikaciju i da po mogućstvu koristimo istog oftalmologa i iste parametre evaluacije (na primer samo CT ili samo magnetnu rezonancu). Opisno ili numeričko prikazivanje promena

na očima je jednako prihvatljivo ako se pridržavamo istih kriterijuma. Svaka dosadašnja klasifikacija je podložna kritici zbog neusaglašene metodologije koja je često vrlo skupa i neprimenljiva kod svih bolesnika (kao što je oktreosken ili određivanje glikozaminoglikana). Prilikom svrstavanja bolesnika sa GO u pojedine klase veoma je važna procena dužine trajanja promena, jer uspeh lečenja zavisi od toga. Praktično, to znači da svaka GO koja traje duže od 2 godine ima male izgleda za terapijski uspeh. Posmatrajući veće ili manje serije lečenih bolesnika beleže se oni koji povoljno reaguju – „risponderi” i oni koji nemaju poboljšanje na primenjenu terapiju – „nonrisponderi”. Danas ne raspolažemo sa predikativnim parametrima koji mogu da izdvoje „rispondere”, ali se prema iskustvu može reći da stariji muškarci i ozbiljni pušači pripadaju grupi „nonrispondera”.

Evolucija GO je u tesnoj vezi sa tiroidnim stanjem. Aktivna hipertireoza i latentna hipotireoza (jatrogena) značajno pogoršavaju GO uprkos primenjenom i agresivnom imunosupresivnom načinu lečenja. Spontana poboljšanja i pogoršanja na terapiji su uobičajena slika toka ove autoimune bolesti. Vrsta primenjenog lečenja hipertireoze, bilo da je medikamentna ili ablativna, ne utiče na tok i prognozu GO. Može se, međutim, izdvojiti grupa bolesnika lečena terapijskom dozom radioizotopa kod koje se nalazi najveći broj bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja GO i to posebno kod pušača. Prilikom donošenja odluke za lečenje hipertireoidnog stanja potrebno je sagledati sve faktore rizika i dobro proceni stadijum (aktivnost GO) i stepen GO. Tako, za terapijsku dozu I131 faktori rizika su već postojeća GO, visok T3 (veći od 5 nmol/l) i pušenje, dok koncentracija TSH receptorskih antitela nije značajna u izboru vrste lečenja.

**Terapija GO** sprovodi se prema kliničkoj (CAS) klasifikaciji. Lečenje lakih i srednje teških formi GO:

Najveći broj obolelih ima subkliničku formu GO i ne zahteva posebno lečenje osim lokalnih mera i redovnih kontrola (veštačke suze, zatvaranje oka noću, tamne naočare, Guanetidin ili beta blokatori (kapi). Pretpostavka da bi u ovoj fazi GO kortikosteroidi imali značajan uspeh, nije potvrđena kontrolisanim studijama jer najveći broj endokrinologa pribegava praćenju i čekanju.

U lečenju srednje teške GO se daju imunosupresivi. Otprilike 2/3 bolesnika dobro odgovara na ovu terapiju i to su slučajevi sa aktivnom formom bolesti. GO kod njih ne traje duže od 2 godine. Ostali bolesnici, nonresponderi, se hirurški leče orbitalnom dekompresijom, korekcijom očnih mišića ili kapaka.

Kako je već rečeno, srećom, samo oko 5% GO su najozbiljnije forme koje zahtevaju specifično lečenje jednom ili sa više metoda, sa neizvesnim uspehom. U ovoj formi postoji uvek optička neuropatija, promene na mekim tkivima, mišićima i proptoza. Nažalost, ne postoji univerzalna terapija i otvorene su mogućnosti za nove terapijske mere.

LEČENJE NAJTEŽIH OBLIKA GO

**DOKTRINARNO LEČENJE**

- KORTIKOSTEROIDI
  - ORALNO
  - INTRAVENSKI
- SUPERVOLTAŽNA ORBITALNA RADIOTERAPIJA
- REHABILITATIVNA HIRURGIJA
  - ORBITALNA DEKOMPRESIJA
  - EKSTRAOKULARNA MIŠIĆNA KOREKCIJA
  - HIRURGIJA KAPAKA

**NOVI NAČINI LEČENJA – ISTRAŽIVANJA U TOKU**

SOMATOSTATINSKI ANALOG

- OCTREOTID
- LANREOTID

INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI

ANTIOKSIDANSI

**NEPOTVRĐENE METODE**

CICLOSPORIN

PLAZMAFEREZA

**ANEGDOTALNA TERAPIJA**

CICLOPHOSPHAMID

BROMOCRIPTIN

## METRONIDAZOL

Mnogobrojne studije, nerandomizirane, kontrolisane ili nekontrolisane saopštavaju rezultate lečenja različitim metodama pa ipak, mi danas ne raspolažemo konsenzusom za terapiju GO. Kada je upućen upitnik sa postavljenim problemom jedne bolesnice i tražen predlog za lečenje, 84 ekspertna stručnjaka iz 19 zemalja i referentnih centara dalo je najrazličitije odgovore. Među njima na prvom mestu bili su kortikosteroidi pa radioterapija i kombinovano lečenje.

Kortikosteroidi u lečenju GO danas predstavljaju osnovu imunosupresivnog lečenja ove bolesti.

Uspešnost kortikosteroida kreće se oko 65% u popravljanju vida, mišićne pokretljivosti i smanjenju proptoze. Osnovni mehanizam dejstva je antiinflamatorni i imunosupresivni delujući na funkciju T i B limfocita, neutrofile, monocite i makrofage u retroorbitalnom tkivu. Na ovaj način dolazi do inhibicije oslobađanja medijatora inflamacije, citokina i pada sinteze GAG u fibroblastima orbite.

Oralna terapija kortikosteroidima je najšire primenjivan način lečenja ali su doze i dužina lečenja veoma različite od autora do autora i od jednog do drugog centra. Ipak, najprihvatljiviji protokol koji obuhvata najveći broj bolesnika je:

- Pronison 60 mg dnevno 2 nedelje
- zatim, 30 mg dnevno 4 nedelje
- redukcija doze do isključivanja sledećih 8 nedelja.

Intravenski primenjeni kortikosteroidi pokazali su veći uspeh (oko 75%). Najbolji rezultati su sa ovim načinom lečenja prikazani u randomiziranoj i kontrolisanoj studiji gde je metilprednisolon primenjen u 4 ciklusa po 15 mg/kg, TT (ciklusi su podrazumevali infuzije alternativna 2 dana sa razmakom između ciklusa 2 nedelje) i upoređeni sa oralnim pronisonom (početna doza 100 mg/dnevno, redukovana i prekinuta posle 5 meseci). Intravenski kortikosteroidi su bili efikasni u 88%, a oralna terapija u 63% bolesnika. Obe grupe bolesnika dodatno su lečene i zračenjem orbita. Sporedni efekti su bili u obe grupe slični.

Naša iskustva su veoma slična. U odsustvu mogućnosti drugih metoda lečenja, naročito u nemogućnosti primene radioterapije, kortikosteroidi su jedina opcija u ozbiljnim formama orbitopatije.

Recidivi se viđaju, ali njihova incidenca nije velika.

Ostreoscan može da ukaže na bolesnike koji će povoljno odgovoriti na lečenje steroidima što je posebno važno za GO koja dugo traje.

Kortikosteroidna terapija je fundamentalni način lečenja ne samo zbog efikasnosti i veze sa patogenezom bolesti, već je to i najjeftiniji vid terapije.

Orbitalna radioterapija primenjuje se skoro 60 godina u svetu, ali mi nemamo sa njom nikakvih iskustava do sada. Mehanizam dejstva odnosi se na antiinflamatorno dejstvo i radiosenzitivnost limfocita koji infiltrišu orbitu. Koristi se linearni akcelerator 4–6 megavolta, a primenjuje doza od 20 Gy (podeljena u 10 dnevnih doza tokom 2 nedelje). Sporedni efekti zračenja (nisu veliki) i bolji rezultati u pogledu efikasnosti postižu se sa istovremenom primenom kortikosteroida. Radioterapija ne sprovodi se kod mladih osoba (ispod 30 godina života).

Hirurško lečenje, kortikosteroidi i radioterapija se najšire koriste za teške oblike GO. U prošlosti se dekompresija orbita koristila samo kada ostala dva načina lečenja ne daju rezultate i bolesniku pretil gubitak vida zbog optičke neuropatije. Danas se sa iskustvima koja su sve veća ona daleko više koristi. Indikacije za hirurgiju su, kao što je rečeno, neuspeh radioterapije i kortikosteroida i za GO koja dugo traje i nalazi se u neaktivnoj formi u kojoj nema inflamacije već perzistira fibroza.

Hiruruško lečenje obuhvata:

– dekompresiju orbite

– rehabilitacionu hirurgiju

korekcija kapaka

korekcija ekstraokularnih mišića

Dekompresija orbita ima različite tehničke pristupe (transfrontalna, transantralna, lateralna, kompletna) se sve više usavršava i daje sve bolje rezultate.



Poslednjih godina se najviše koristi prednji pristup preko konjunktive i kapka sa uklanjanjem poda i medijalnog zida orbite. Perspektive su vezane za transnazalnu endoskopsku dekompresiju orbita.

Obeleženi somatostatinski analog – Octreotid se vezuje za orbitalno tkivo kada je u pitanju aktivna orbitopatija. Naime, aktivisani T limfocit eksprimira somatostatinske receptore što omogućava scintigrafiju orbita. Osteoscan, inače vrlo skupa metoda, može da prediktuje koji će bolesnici povoljno reagovati na lečenje uopšte, jer pokazuje aktivnosti bolesti. Oktreosken može da prediktuje uspeh lečenja ne samo kortikosteroidima već i sa somatostatinskim analogom. Rezultati malih serija bolesnika pokazuju da su rezultati nešto lošiji nego sa kortikosteroidima. Primenjivan je Octreotid 100 mcg 3 x dnevno tokom 12 nedelja u 12 bolesnika i zabeležen je uspeh u 7 bolesnika (popravljanje vida, smanjenje proptoze i popravljanje funkcije mišića). Na isti način smo i mi primenili još 1989. godine lečenje kod 13 bolesnika i zabeležili uspeh kod 7 (nepublikovani rezultati). Saopšteni su i rezultati sa lanreotidom koji je korišćen u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 3 meseca kod 5 bolesnika i upoređeni sa kontrolnom grupom koja je primala placebo. Kod svih 5 bolesnika nađeno je značajno poboljšanje sa redukcijom mišića (mereno na NMR) koji su primali lanreotid, dok je samo kod jednog bolesnika došlo do popravljanja GO u grupi na placebo. Mehanizam dejstva je nedovoljno jasan. Mogao bi se objasniti smanjenjem oslobađanja lokalnih faktora rasta (IGF1) i citokina, a saopšteno je da merenjem intercelularnih adhezionih molekula u serumu (ICAM-1) pada pod terapijom octreotida kao dokaz da se smanjuje aktivnost endotelijuma i fibroblasta. Nedovoljan je broj lečenih somatostatinskim analogom, jer se radi o vrlo skupom načinu lečenja, da bi se ovaj novi vid lečenja evaluisao i instituisao.

Pokazalo se da u mnogim autoimunim bolestima velike doze imunoglobulina dovode do poboljšanja, iako je mehanizam dejstva potpuno neobjašnjen. Verovatno da imunoglobulini dovode do poboljšanja, iako je mehanizam dejstva potpuno neobjašnjen. Verovatno da imunoglobulini blokiraju idiotipske epitope preko

antiidiotipskih antitela i mehanizmom smanjenja receptorske osjetljivosti na imunokomponentnim ćelijama, čime se smanjuje oslobađanje citokina i konačno solubilizacijom imunskih kompleksa. Primenjivan je u dozi od 1 gr/kgTT dva uzastopna dana, svake 3 nedelje, tokom 20 nedelja. Rezultati koji su upoređeni sa kortikosteroidima pokazuju isti uspeh (62% vs 63%) neuporedivo manje sporedne efekte i veću cenu koštanja lečenja. Zanimljivo je da terapija visokim dozama imunoglobulina pokazala je značajan pad antitireoidnih antitela kod lečenih bolesnika.

Monoterapija sa ciklosporinom koji je primenjen u dozi od 7,5 mg/kg TT tokom 12 nedelja pokazala je da je manje efikasan nego kortikosteroidi. Bolji rezultati su dobijeni u kombinaciji ciklosporina sa pronisonom. Broj bolesnika je mali za neke zaključke, ali ova mogućnost ostaje za rezistentne slučajeve (nonrespondere) na druge modalitete lečenja i to naročito u onih kod kojih je radioterapija kontraindikovana. Ne preporučuje se kao prva linija i monoterapija jer ima mnogobrojne neželjene efekte i nije efikasna.

Uklanjanjem imunoglobulina i imunih kompleksa putem plazmafereze može se postići poboljšanje GO, ali između ovih intervencija dolazi do recidiva što zahteva dodatno lečenje i sa kortikosteroidima. Vrlo je mali broj lečenih, studije su nerandomizirane i ne može se dati prava ocena terapije. Još 1984. godine mi smo lečili 2 izuzetno teška slučaja GO plazmaferozom (nepublikovani rezultati) i zabeležili poboljšanje u oba. Nastavak ove studije nije bio moguć jer se radi o vrlo skupoj metodi koja zahteva tim i opremu.

Azotioprin, ciamexon i akopunktura u ispitivanjima su se pokazali kao neefikasni. Saopšteno je da je Pentoxiphyllin kod nekih bolesnika bio uspešan ali to tek u budućim ispitivanjima treba da bude dokazano. Bromocriptin je korišćen uz radioterapiju, kortikosteroide i hirurgiju sa objašnjenjem da ima antiproliferativno dejstvo na imunokompetentnom T limfocitu. Saopšteno je da su zabeleženi dobri rezultati primenom metronidazola, ali samo u nekoliko bolesnika. Zanimljiva je i studija sa primenom antioksidansa (alopurinol i nicotinamid) kod bolesnika ozbiljnih pušača sa GO gde je dala dobre rezultate. Objašnjenje uspeha vezano je za

prisustvo vrlo visokih koncentracija slobodnih radikala i oksidativni stres kod ovakvih bolesnika, čime primena antioksidativne terapije ima smisla.

Sumirajući dosadašnje rezultate lečenja GO može se reći da približno jedna trećina ovih bolesnika nema uspeh od bilo kog vida lečenja. To su bolesnici koji imaju neaktivne forme orbitopatije i kandidati su samo za hirurško lečenje. Kako je danas medikamentna terapija koja se primenjuje kod GO vrlo skupa i nosi u sebi mnogobrojne sporedne efekte, kliničar mora da proceni koji je to bolesnik koga treba lečiti, a koga treba uputiti na operaciju. U budućee sa primenom kombinovanih metoda treba da se oceni koji parametri mogu najsigurnije da predvide uspeh izabranog vida lečenja i istovremeno budu sigurni za ocenu efikasnosti terapije.

### Literatura

1. Bartlez G. B., Fatourechi V., Kadrmas, et al.: The incidence of Graves'ophtalmopathy, *AnnIntern. Med.* 129: 632–635, 1998.
2. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F., et al.: Studies on the occurrence of ophtalmopathy in Graves disease, *Acta. Endocrinol.* 120: 473–478, 1989.
3. Gorman C. A.: The measurement of change in Graves'ophtalmopathy, *Thyroid*, 9: 539–543, 1998.
4. Prummel M., F, Suttorp-Schulten M., Wiersinga W. M., et al.: A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves'ophtalmopathy, *Ophtalmology* 100: 556–561, 1993.
5. Maurits M. P., Prummel M. Fm. Wiersinga W. M., et al.: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves'ophtalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 47: 9–14, 1997.
6. Tallstedt L.: Surgical treatment of thyroid eye disease, *Thyroid* 8: 447–452, 1998.
7. Wilmar M., Wiersinga M. D., Prummel M. F.: Autoimmune thyroid disease: an evidence-based approach to the treatment of Graves'ophtalmopathy, *Endocrinology and metabolism Clinics* 29: 1–21, 2000.

8. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.: Management of Graves'ophtalmopathy: eality and perspectives, *Endoc. Rew.* 21: 169–199, 2000.
9. Escobar-Jimenez F, Fernandez-Soto M. L., Luna-Lopez V. et al.: Trends in diagnostic and therapeutic criteria in Graves'disease in the last 10 years, *Postgrad. Med. J.* 76: 340–344, 2000.
10. Orgiazzi J.: Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice, *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 29: 21–32, 2000.
11. Marcocci C., Tanda M. L., Manetti L. et al.: Intravenous and oral glucocorticoid therapy in patients with severe Graves'ophtalmopathy: results of a randomized, single-blind, prospective study, *J. Endocrinol. Invest.* 22: 104, 1999.
12. Prummel M. F, Mourits M. B, Blank L. et al.: Randomised double-blind trial of prednisolone vs. radiotherapy in Graves'ophtalmopathy, *Lancet* 342: 949–954, 1993.
13. Kendall-Taylor P.: Current management of thyroid-associated ophtalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 49: 21–28, 1998.
14. Tallsted L.: Surgical treatment of thyroid eye disease, *Thyroid* 8: 447–452, 1998.
15. Krassas G. E.: Somatostatin analogues in the treatment of thyroid.