

ORIGINAL ARTICLE

Evaluasi 97 Pasien Oftalmopati Graves' Selama 3 Tahun Menggunakan Algoritma Eugogo dan Konsensus Nasional

Claudia Hartomuljono¹, Syntia Nusanti¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
E-mail: claudiahartomuljono@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Oftalmopati Graves' (OG) merupakan kelainan autoimun dari orbita yang berhubungan erat dengan penyakit Graves'. Berbagai sistem klasifikasi digunakan untuk mengevaluasi temuan klinis pada pasien OG. Oleh karena masih banyak perdebatan pada penilaian dan tatalaksana pasien OG maka dibutuhkan evaluasi dan peningkatan kriteria diagnostik menggunakan pedoman praktis.

Tujuan: Mengetahui karakteristik demografik, klinis serta efektivitas penggunaan kortikosteroid injeksi pada pasien OG aktif derajat sedang-berat menggunakan algoritma EUGOGO dan konsensus nasional.

Metode: Penelusuran retrospektif pada pasien OG yang datang berobat ke Poli Neuro-Oftalmologi RSCM Kirana dari tahun 2016 hingga 2018. Manifestasi klinis, derajat, aktivitas dan tatalaksana dinilai menggunakan panduan EUGOGO dan *Clinical Activity Score* (CAS).

Hasil: Total 97 pasien masuk dalam penelitian ini dengan rasio pria: wanita adalah 1:2,7 dimana tertinggi pada rentang usia 30-50 tahun. Mayoritas pasien sebanyak 41,2% memiliki status hipertiroid dan 77% pasien memiliki karakteristik klinis bilateral. Tajam penglihatan $\geq 6/18$ didapatkan pada 92 pasien (94,8%) dimana gejala klinis yang paling banyak ditemukan adalah edema kelopak mata diikuti dengan injeksi konjungtiva. Seluruh pasien dengan EUGOGO ringan merupakan OG inaktif dimana 4 pasien dengan derajat sedang-berat dan 1 pasien dengan ancaman penglihatan memiliki status OG aktif. Pasien dengan OG aktif mendapatkan injeksi intravena metilprednisolon (IVMP) 1x500mg selama 3 hari setiap minggu selama 4 siklus dimana pada *follow-up* terjadi penurunan skor CAS yang signifikan dengan rata-rata 3-4 poin.

Kesimpulan: Sistem klasifikasi EUGOGO memberikan panduan diagnostik dan algoritma tatalaksana yang sesuai untuk pasien OG. Pemberian IVMP dosis tinggi pada OG aktif merupakan pilihan terapi awal.

Kata kunci: Oftalmopati Graves', EUGOGO, CAS

ABSTRACT

Introduction and Objective: Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune disorder of the orbit that is closely associated with Graves' diseases. Various classification system was proposed to evaluate clinical findings in GO. As controversy exists in assessment and management of GO there is a need to evaluate and improve diagnostic criteria using practical guideline.

Methods: We retrospectively reviewed Graves' ophthalmopathy patients admitted between 2016–2018 to neuro-ophthalmology clinic. Clinical manifestation, the activity, severity and management of the disease were assessed using EUGOGO scale and Clinical Activity Score (CAS).

Result: A total of 97 GO patients included in the study. Male to female ratio is 1:2.7 which is highest in the age range of 30-50 years. The majority of patients have hyperthyroid status (41.2%) and bilateral clinical characteristics (77%). A total of 92 patients (94.8%) had visual acuity $\geq 6/18$. The most commonly reported clinical sign at the time of assessment is eyelid edema followed by conjunctival injection. Patients with mild EUGOGO status was entirely GO inactive while 5 active GO patients were of moderate-to-severe (4 patients) and 1 patient with sight-threatening GO. Patients with active GO received 1x500 mg of intravenous methylprednisolone for 3 days every week for 4 cycles where at the follow-up there was a significant decrease in CAS score by an average of 3-4 points.

Conclusion: The EUGOGO classification system provides diagnostic guidance and appropriate management algorithms for GO patients. Administration of high-dose intravenous methylprednisolone in active GO is still the first choice of therapy.

Keywords: Graves' Ophthalmopathy, EUGOGO, CAS

PENDAHULUAN

Oftalmopati Graves' (OG) adalah inflamasi autoimun yang berhubungan dengan penyakit Graves' yang sering dikenal dengan *thyroid eye disease* (TED) atau *thyroid-associated orbitopathy* (TAO). Graves' oftalmopati merupakan manifestasi ekstratiroidal yang paling sering muncul pada penyakit Graves'.^{1,2}

Diperkirakan insiden rata-rata tahunan OG adalah 16 kasus per 100.000 wanita dan 2.9 kasus per 100.000 laki-laki di komunitas Amerika Serikat.³ Berdasarkan penelitian retrospektif oleh Patricia dkk, didapatkan sebanyak 68 kasus OG pada periode Januari 2013 hingga Desember 2014.⁴

Beberapa sistem klasifikasi disusun untuk menilai manifestasi klinis dari OG. Pada tahun 1969, Werner melaporkan klasifikasi NO SPECS (*No physical signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle signs, Corneal involvement, and Sight loss*) yang kemudian dilakukan modifikasi pada tahun 1977.² Klasifikasi ini hanya untuk menilai derajat keparahan tetapi tidak dapat untuk membedakan OG inflamasi dari non-inflamasi. Akibatnya, indikasi terapi hanya berdasarkan tingkat keparahan bukan progresivitasnya hingga

pada tahun 1989 ketika Mourits dkk menjelaskan mengenai Clinical Activity Score (CAS). Penilaian sistem CAS berdasarkan tanda klasik inflamasi akut seperti nyeri, kemerahan, bengkak dan gangguan fungsi.^{5,6}

Sistem klasifikasi yang digunakan saat ini untuk menilai OG adalah VISA (*vision, inflammation, strabismus, and appearance*) dan European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Kedua klasifikasi ini dibuat berdasarkan klasifikasi NO SPECS dan CAS menggunakan indikator untuk menilai tanda aktivitas dan tingkat keparahan. Klasifikasi ini dapat menjadi panduan terapi OG bagi para klinisi.^{1,2}

Tatalaksana OG membutuhkan pendekatan komprehensif dan multimodal. Keputusan untuk memberikan terapi membutuhkan analisis secara hati-hati terhadap status oftalmikus berdasarkan derajat keparahan dan penentuan apakah fase aktif atau kronik dari OG. Saat ini *glucocorticoids* (GCs) masih menjadi pilihan terapi untuk OG sedang-berat karena efek anti-inflamasi dan immunosupresif selama fase aktif OG namun variasi dosis, durasi dan rute administrasi masih menjadi perdebatan.^{7,8}

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah studi retrospektif menggunakan penelusuran data rekam medis pasien di Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Divisi Neuro-Oftalmologi RSCM-FKUI selama bulan Agustus 2019 – Oktober 2019. Subjek penelitian adalah seluruh penderita Graves' Oftalmopati yang datang berobat ke Divisi Neuro-Oftalmologi Departemen Ilmu Kesehatan Mata RSCM Kirana pada periode Januari 2016 – Desember 2018.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah seluruh pasien Graves' Oftalmopati yang tercatat pada buku registrasi pasien di poliklinik Divisi Neuro-Oftalmologi Departemen Ilmu Kesehatan Mata RSCM Kirana pada periode Januari 2016 – Desember 2018.

Pemberian terapi kortikosteroid menggunakan konsensus yang telah disusun bersama Departemen Penyakit Dalam⁹ yaitu metilprednisolon intravena dengan dosis kumulatif 6 gr yang dibagi menjadi 500 mg per hari selama 3 hari berturut-turut setiap minggu selama 4 minggu. Efektivitas pemberian kortikosteroid pada pasien OG aktif dinilai dari penurunan jumlah skor CAS.

HASIL

Berdasarkan penelusuran didapatkan total 97 pasien yang dimasukkan ke dalam penelitian ini. Sebanyak 33 pasien *drop out* karena rekam medis yang tidak lengkap dan *loss to follow up*. Penderita OG terbanyak pada berada pada usia 30-50 tahun. Jumlah pasien mayoritas adalah wanita (73.2%) seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik demografik pasien Graves' Oftalmopati (n=97 pasien)

Variabel	Jumlah (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	26 (26.8)
Wanita	71 (73.2)
Kelompok Usia	
≤ 30 tahun	31 (32)
30 – 50 tahun	36 (37.1)
> 50 tahun	30 (30.9)
Status Tiroid	
Hipertiroid	40 (41.2)
Hipotiroid	7 (7.2)
Eutiroid	27 (27.8)
N/A	23 (23.7)
Lateralitas	
Unilateral	20 (20.6)
Bilateral	77 (79.4)
Tajam Penglihatan Terbaik	
≥6/18	92 (94.8)
<6/18 – 6/60	4 (4.1)
<3/60	1 (1)
Derajat keparahan OG menurut EUGOGO	
Ringan	68 (70.1)
Sedang - Berat	28 (28.9)
Mengancam penglihatan	1 (1)
Skor CAS	
Aktif	5 (5.2)
Tidak aktif	92 (94.8)

Mayoritas pasien memiliki status hipertiroid (41,2%) dan memiliki karakteristik klinis yang terjadi bilateral (77%) seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik klinis pasien dan status tiroid pasien OG

Karakteristik Klinis	Status Tiroid		
	Hipertiroid	Hipotiroid	Eutiroid
Lateralitas			
Unilateral	4 (20%)	3 (15%)	7 (35%)
Bilateral	36 (46.8%)	4 (5.2%)	20 (26%)
Tajam Penglihatan			
≥6/18	36 (90%)	7 (100%)	27 (100%)
<6/18 – 6/60	3 (7.5%)	-	-
<3/60	1 (2.5%)	-	-

Tanda klinis yang paling banyak dilaporkan adalah pembengkakan pada kelopak mata sebanyak 21 pasien (21%) yang banyak terjadi bilateral (17.5%) diikuti dengan injeksi konjungtiva pada 16 pasien (16.5%) seperti dapat dilihat pada tabel 3. Sementara itu gejala klinis terbanyak adalah nyeri orbita spontan bilateral.

Tabel 3. Tanda dan gejala klinis pasien OG menurut skor CAS

Gejala dan Tanda	Unilateral	Bilateral	Total
Nyeri orbita spontan	-	12 (12.4%)	12 (12.4%)
Nyeri orbita yang dicetuskan dengan melirik	1 (1%)	5 (5.2%)	6 (6.2%)
Pembengkakan kelopak mata yang dianggap sebagai OG aktif	4 (4.1%)	17 (17.5%)	21 (21.6%)
Eritema kelopak mata	-	1 (1%)	1 (1%)
Kemerahan konjungtiva yang dianggap sebagai OG aktif	5 (5.2%)	11 (11.3%)	16 (16.5%)
Kemosis	-	3 (3.1%)	3 (3.1%)
Peradangan karunkel atau plica	-	5 (5.2%)	5 (5.2%)

Pada studi ini didapatkan 5 pasien OG aktif dengan derajat sedang-berat pada 4 pasien dan 1 pasien dengan ancaman penglihatan. Skor CAS tidak aktif didapatkan pada 68 pasien dengan derajat OG ringan dan 24 pasien dengan derajat OG sedang-berat (tabel 4).

Tabel 4. Aktivitas OG dengan derajat keparahan, status tiroid dan jenis kelamin

Variabel	Skor CAS	
	Aktif	Tidak Aktif
EUGOGO		
Ringan	-	68 (70.1%)
Sedang – Berat	4 (4.1%)	24 (24.7%)
Mengancam Penglihatan	1 (1%)	-
Status Tiroid		
Hipertiroid	1 (2.5%)	39 (97.5%)
Hipotiroid	1 (14.3%)	6 (85.7%)
Eutiroid	1 (3.7%)	26 (96.3%)

Pasien dengan skor CAS aktif lebih banyak terjadi pada wanita namun derajat yang lebih berat terjadi pada pria (tabel 5).

Tabel 5. Perbandingan jenis kelamin dengan derajat dan aktivitas GO

	Laki – laki	Wanita
CAS		
Aktif	2 (2.1%)	3 (3.1%)
Tidak Aktif	24 (24.7%)	68 (70.1%)
EUGOGO		
Ringan	14 (14.4%)	54 (55.7%)
Sedang-Berat	11 (11.3%)	17 (17.5%)
Mengancam Penglihatan	1 (1%)	-

DISKUSI

Kasus Graves' Oftalmopati 2.5-6 kali lebih banyak terjadi pada wanita dan sering berhubungan dengan penyakit autoimun akan tetapi kasus yang lebih berat sering ditemukan pada laki-laki.³ Berdasarkan studi ini, wanita 2.7 kali lebih banyak dibandingkan laki-laki dan kasus OG derajat mengancam penglihatan

terdapat pada 1 pasien laki-laki. Seperti dengan penelitian sebelumnya oleh Patricia dkk didapatkan 68 subjek dengan subjek wanita 2.7 kali lebih banyak dari laki-laki.⁴

Studi oleh Khong dkk pada 604 subjek OG didapatkan 95.9% pasien dengan status hipertiroid.¹⁰ Penelitian lain oleh Patricia dkk di RSCM pada tahun 2013-2014 didapatkan 68 subjek dengan OG dimana 40 subjek (58.8%) memiliki status hipertiroid.⁴ Data ini tidak jauh berbeda dengan penelitian terdahulu oleh Agustiawan, pada penelitian ini didapatkan 97 pasien dengan OG, dimana status tiroid dari 81.4% subjek adalah hipertiroid.¹¹ Data-data ini menyokong temuan pada penelitian ini dimana dari 97 subjek OG didapatkan 40 pasien (41.2%) dengan hipertiroid.

Graves' Oftalmopati umumnya menunjukkan manifestasi klinis derajat ringan dan self-limiting, hanya 3-5% kasus yang menyebabkan ancaman penglihatan akibat distiroid optik neuropati.^{1, 12} Sebuah survei yang dilakukan di Swedia dan Denmark didapatkan 1 dari 20 pasien dengan hipertiroid Graves' menyebabkan terjadinya OG. Saat pertama terdiagnosa hipertiroid Graves', mayoritas pasien tidak menunjukkan gejala OG, hanya 20% menunjukkan gejala OG ringan dan 3% menjadi OG derajat sedang-berat.^{13, 14} Onset terjadinya OG umumnya pada usia 30-50 tahun dan kasus OG yang lebih berat biasanya di atas usia 50 tahun.¹⁵ Klasifikasi dibuat berdasarkan EUGOGO Atlas dimana bertujuan untuk menilai tanda inflamasi dimana klinisi dapat mengidentifikasi pasien pada fase aktif yang akan memberikan respon baik dengan terapi.^{16, 17}

Tatalaksana dari Graves' oftalmopati sebaiknya melibatkan multidisiplin dengan dokter spesialis mata, endokrin, radiologi dan juga dokter umum yang bekerja pada fasilitas kesehatan primer. Prinsipnya untuk mengontrol fungsi tiroid yang berhubungan dengan tingkat keparahan OG.¹⁸ Proses patologis yang terjadi pada OG meliputi infiltrasi inflamasi dari jaringan *retro-ocular* di

dalam orbita, perluasan jaringan adiposa pada sekitar otot mata dan jaringan penyambung, serta produksi berlebih dari fibroblas orbita. Saat terjadi stimulasi oleh sitokin proinflamasi, fibroblas orbita berinteraksi dengan sel imun autoreaktif yang teraktivasi pada jaringan orbita. Hal ini menyebabkan produksi berlebihan dari glikosaminoglikan (GAG) dimana akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi adiposit dan juga mensekresikan sitokin, dan prostaglandin E₂. Glukokortikoid (GCs) bekerja untuk menghambat produksi GAG dan prostaglandin E₂. Terapi dari OG mengandalkan supresi inflamasi secara luas dengan GCs dan radioterapi orbita selama fase aktif dan koreksi surgikal dari sekele anatomi saat fase kronis.^{19, 20}

Pada pasien OG derajat sedang-berat yang aktif, glucocorticoids sistemik dosis tinggi merupakan terapi lini pertama. Glukokortikoid yang diberikan intravena lebih efektif dan lebih mudah ditoleransi dibandingkan oral GCs dengan kejadian efek samping 39% vs. 81% ($p < 0.001$). Beberapa uji klinis juga menemukan *response rate* yang lebih besar (70-80%) pada pasien yang diberikan GCs intravena dibandingkan dengan oral (50%).²¹ Oleh karena itu, GCs diberikan secara intravena untuk pengobatan pasien OG aktif derajat sedang-berat. Glukokortikoid intravena memberikan efek immunosupresif melalui jalur non-genomik (efek langsung cepat) dan genomik (jangka panjang).^{1, 6}

Pemberian GCs intravena yang umum diterapkan berdasarkan uji klinis acak yaitu dosis kumulatif 4.5gram metilprednisolon dibagi menjadi 12 minggu (6 minggu dengan dosis 0.5gram diikuti 6 minggu berikutnya dengan dosis 0.25gram). Dalam uji klinis acak multisenter oleh EUGOGO dari 159 pasien dengan GO aktif derajat sedang berat diberikan 3 dosis kumulatif MP berbeda (7.47gram, 4.98gram, dan 2.25gram) selama periode yang sama didapatkan penurunan skor CAS secara signifikan dengan semua dosis tetapi perbaikan status oftalmikus lebih terlihat pada dosis

tertinggi (52% vs. 35% vs. 28% secara berurutan).^{6, 17} Akan tetapi, dosis tertinggi (7.47gram) terkait dengan frekuensi efek samping merugikan yang sedikit lebih besar seperti gangguan fungsi hati, glikemia dan gangguan mood.²⁰ Para peneliti menyimpulkan bahwa dosis kumulatif 4.5-5gram dapat digunakan pada mayoritas kasus sementara dosis tertinggi digunakan pada kasus yang lebih berat. Dosis harian tinggi (0.5-1.0 gram) yang diberikan beberapa kali dalam seminggu selama 2 minggu berturut-turut biasanya diperlukan hanya pada kasus OG yang mengancam penglihatan, tetapi GCs intravena dosis tunggal tinggi (>0.5gram) dan atau dosis kumulatif (>8gram) memberikan efek samping merugikan 2x lipat lebih besar (56% vs. 28%, $p < 0.001$ dan 52% vs. 33%, $p = 0.034$).^{2, 6} Saat ini disarankan bahwa terapi *pulse* GCs tidak boleh dilanjutkan lebih dari 12 minggu dan dosis kumulatif MP tidak boleh melebihi 8gram.¹⁵ Pada penelitian ini, lima pasien dari 97 pasien dengan status OG aktif derajat sedang berat mendapat IVMP menggunakan protokol dari konsensus nasional (IVMP 500 mg/hari selama tiga hari berturut-turut setiap minggu selama empat minggu).⁹ Setelah pemberian dosis kumulatif empat gram dalam empat minggu berurutan terjadi penurunan skor CAS menjadi inaktif. Panduan terapi berdasarkan konsensus nasional diterapkan dan dipilih di RSCM Kirana terkait sistem kesehatan nasional yang dapat menanggung seluruh biaya pengobatan saat ini.

Kelemahan penelitian ini meliputi masih banyaknya data yang tidak tercatat dengan baik sehingga tidak tercantum pada perhitungan seperti efek samping yang timbul, faktor risiko merokok, status tiroid, dan juga tanda serta gejala klinis yang muncul sehingga diharapkan pada penelitian selanjutnya data-data ini tercantum lengkap. Penelitian ini hanya mencatat pasien yang datang berobat ke poli Neuro-Oftalmologi RSCM Kirana saja sehingga tidak dapat menggambarkan secara keseluruhan pasien dengan OG di

Departemen Mata karena tidak seluruh pasien datang ke poli Neuro-Oftalmologi. Penelitian ini bersifat retrospektif dan pengisian status dilakukan oleh beberapa orang sehingga faktor subjektif tinggi walaupun berdasarkan atlas.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan pada penelitian ini, dosis kumulatif 6gr metilprednisolon yang dibagi menjadi 500mg per hari selama tiga hari berturut-turut diulang setiap minggu selama empat minggu dapat menurunkan *clinical activity score* pada pasien OG aktif sebanyak tiga hingga empat poin. Dosis minimal 6gr dan maksimum 8gr metilprednisolon dapat direkomendasikan untuk kasus OG aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85.
- Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol*. 2015;2015.
- Ackuaku-Dogbe EM, Akpalu J, Abaidoo B. Epidemiology and clinical features of thyroid-associated orbitopathy in Accra. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017;24(4):183.
- Patricia AG, Nusanti S, Sidik M. Karakteristik Klinis dan Evaluasi Hasil Pengobatan Pasien Oftalmopati Graves di Divisi Neuro Oftalmologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Periode Januari 2013 - Desember 2014. [Penelitian Deskriptif]. In press 2015.
- Mourits M, Koornneef L, Wiersinga W, Prummel M, Berghout A, Van Der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-44.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, Marcocci C, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26.
- Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ*. 2009;338:b560.
- Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: therapy in the active phase. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(2):186-97.
- Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, Darmowidjojo B, Harbuwono DS, Purnamasari D, et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2019;51(4):364-71.
- Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2711-20.
- R A. Karakteristik dan Derajat Keparahan Oftalmopati Graves di Divisi Neuro Oftalmologi Departemen Mata RSCM periode 2001-2003. [Penelitian Deskriptif]. In press 2003.
- Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach-Questions and Answers. 3rd ed. Karger Medical and Scientific Publishers; 2017.
- Tanda M, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-9.
- Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):72.
- Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(2):94.
- Wiersinga W, Perros P, Kahaly G, Mourits M, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):387-9.
- Nair A, Desai S. An Algorithmic Approach in The Diagnosis and Management of Thyroid Eye Disease. *J Clin Ophthalmol Res*. 2015;3(2):113-9.
- McAlinden C. An Overview of Thyroid Eye Disease. *J Eye Vision*. 2014;1(1):9.
- Salvi M, Berchner-Pfannschmidt U, Ludgate M. Graves' Orbitopathy: Pathogenesis. Karger Publishers; 2017. p. 41-60.

21. Tu X, Dong Y, Zhang H, Su Q. Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2018;2018.
22. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2708-16.