



Orijinal Araştırma

Aktif ve İnaktif Tiroid Orbitopatili Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

Cemile Üçgül Atılğan,¹ Selam Yekta Şendül,² Pınar Kösekahya,¹ Mehtap Çağlayan,³ Alpaslan Alkan,² Dilek Güven,² Pelin Yılmazbaş¹

¹Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Turkey

²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Turkey

³Mardin Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mardin, Turkey

Özet

Amaç: Aktif tiroid orbitopatili (TO) hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olarak nötrofil-lenfosit oranını (NLO) ve ortalama trombosit hacmini (MPV) değerlendirmek ve inaktif TO'lu hastalar ve sağlıklı bireylerin değerleri ile karşılaştırmak.

Yöntem: Bu çalışmaya aktif TO'lu 20 hasta (grup 1), inaktif TO'lu 25 hasta (grup 2), yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 35 sağlıklı birey (grup 3) dahil edildi. Başka sistemik ve oküler hastalık öyküsü olan, göz içi ve orbita cerrahisi geçiren ve sistemik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aktif ve inaktif TO ayrımı için VISA sınıflandırılması kullanıldı. Bütün hastaların nötrofil, lenfosit ve MPV değerleri retrospektif olarak kaydedildi. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi yoluyla hesaplandı. NLO ve MPV için optimal cut-off değeri belirlendi. Veriler tek yönlü ANOVA testi ve bonferroni posttest ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş grup 1'de 45.4±13.4; grup 2'de 41.0±13.7; grup 3'de 42.6±14.4 yıl idi (p: 0.68). Grup 1'de NLO 2.11; grup 2'de 1.56; grup 3'de ise 1.47 idi (p=0.03). Bonferroni posttest farklılığın grup 1 ile grup 2 (p=0.01), grup 1 ile grup 3 (p<0.001) arasındaki farktan kaynaklandığını göstermekte idi. MPV grup 1'de 10.76 fL; grup 2'de 9.94 fL; grup 3'de 8.19 fL idi (p<0.001). Bonferroni posttest farklılığın grup 1 ile grup 2 (p=0.04), grup 1 ile grup 3 (p<0.001) ve grup 2 ile grup 3 (p<0.001) arasındaki farktan kaynaklandığını göstermekte idi. NLO için receiver operating characteristic (ROC) analizinden elde edilen ortalama cut-off değeri 1.69 idi. (sensivite %72, spesifite %66) MPV için ROC analizinden elde edilen ortalama cut-off değeri 9.95 idi. (sensivite % 63, spesifite %68).

Sonuç: Yüksek NLO ve MPV değerleri TO'lu hastalarda aktif inflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Anahtar sözcükler: Ortalama trombosit hacmi; nötrofil-lenfosit oranı; tiroid orbitopati.

Atf için yazım şekli: "Atılğan CU, Sendül SY, Kösekahya P, Çağlayan M, Alkan A, Güven D, Yılmazbaş P. Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Active and Inactive Thyroid Orbitopathy. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2018;52(1):26-30".

Tiroid oftalmopati (TO) görmeyi tehdit eden, kozmetik problemleri beraberinde getiren en nihayetinde yaşam kalitesinde ciddi bozukluklara yol açan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.^[1, 2] Genellikle Graves hastalığına (GH) sahip bireylerde görülmekle beraber nadir de olsa Haşimato tiroiditinde de görülebilir.^[3] TO'nun patogenezi tam ola-

rak anlaşılmasına rağmen otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmüştür.^[4]

TO'lu hastalarda muayene esnasındaki klinik evresi ve şiddeti uygun tedavi rejimini seçmek ve hastalığı kontrol altına almak açısından önemlidir. TO'nun 2 evresi vardır. Hastalığın ilk evresi aktif inflamasyon ve orbital doku şekillenmesi

Yazışma Adresi: Cemile Üçgül Atılğan, MD. Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Altındağ, Ankara, Turkey

Telefon: +90 505 795 81 19 **E-posta:** cemileucgul@gmail.com

Başvuru Tarihi: October 02, 2017 **Kabul Tarihi:** November 14, 2017 **Online Yayınlanma Tarihi:** March 21, 2018

©Telif hakkı 2018 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ile karakterize ilerleyici aktif evresi olup bunu genellikle klinik bulguların stabilize olduğu inaktif dönem izler. TO'nun göz kapağı retraksiyonu, konjonktival konjesyon, propitozis, kısıtlayıcı şaşılık, çift görme gibi klinik semptom ve bulgularının çoğu genellikle aktif TO evresinde gözlenir.^[5]

Birçok hastalığın kontrolünde ve progresyonunda immün sistem hayati bir rol oynamaktadır. İmmün sistemin hastalık halindeki cevabını rutin bir kan örneğinden değerlendirmek mümkündür. Nötrofiller inflamasyonun aktif komponenti iken lenfositler ise düzenleyici ve protektif komponentleridir.^[6] Son zamanlarda periferik kan örneğinde nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) diyabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, akciğer-kolorektal kanserler gibi çeşitli kanserlerde, böbrek rahatsızlıklarında inflamatuvar cevapların değerlendirilmesinde ucuz basit bir belirteç olarak kullanılmaktadır.^[7, 8]

Ortalama trombosit hacmi (MPV) kanda bulunan trombositlerin ortalama boyutunun ölçümüdür ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede basit ve ucuz bir parametredir. Artmış MPV değerleri birçok hastalıkta araştırılmış ve sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilir.^[9]

NLO ve MPV'nin tiroid hastalıkları ile ilişkisine dair çalışmalar azdır. Bazı diğer kanser türlerinde olduğu gibi çeşitli tiroid kanserlerinde NLO'nun arttığına dair çalışmalar vardır.^[9-12] Ancak TO'nun tam kan sayımı ile ilişkisine dair bir çalışma yoktur. Aktif ve inaktif TO ayrımı için çeşitli aktivite skorlamaları kullanılsa da hastaların takibinde tam kan sayımının kullanılması kolaylık sağlaması açısından önemli olabilir. Bu çalışmada aktif TO'lu hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olarak NLO ve MPV'nin değerlendirilmesi ve inaktif TO'lu ve sağlıklı bireylerin NLO ve MPV değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde muayene edilen ve aktif TO saptanan 20 hasta (Grup 1), inaktif TO saptanan 25 hasta (Grup 2) ve yaş ve cinsiyet açısından grup 1 ve 2 ile uyumlu 35 kontrol hasta (Grup 3) idi. Etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların kayıtları geriye dönük incelendi. Çalışma sürecinde Helsinki deklarasyonunda kabul edilen prensiplere bağlı kalındı.

Yaşı 20-65 yaş aralığı dışında olanlar, başka sistemik ve göz hastalığı olanlar, göz içi cerrahi geçirenler, tiroid hastalığından bağımsız glokomu ve kuru göz hastalığı olan hastalar ve öncesinde TO nedeniyle sistemik ve lokal tedavi alan ya da cerrahi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların %85'i antitiroid ilaç kullanmakla beraber oftalmolojik mu-

ayene esnasında hepsi ötiroid idi. Hiçbirinde son altı aydır sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülen göz içi basınçları (GİB), detaylı biyomikroskopik ve dilate fundus, muayeneleri geriye dönük incelemeye kayıtlarına alındı. Hertel ekzoftalmometresi ile >21 mm üzeri alınan ölçümler proptozis olarak değerlendirildi. Hastaların ilk oftalmolojik muayene esnasında çekilen aksiyal-koronal bilgisayarlı orbita tomografisi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri geriye yönelik incelenerek TO'ya bağlı ekstraoküler kas genişlemesi olup olmadığı doğrulandı ve ayrıca proptoze neden olabilecek intraorbital yer kaplayan başka bir lezyonun varlığı ekarte edildi. TO'nun aktivite skorlaması için VISA (Vision-Inflammation-Strabismus-Appearance) sınıflandırması kullanıldı. Her bir parametre kendi içinde ayrı ayrı skorlandı. Her bir parametredeki kötüleşme aktif inflamasyon olarak değerlendirildi.^[13]

Hastaların kan örnekleri antekübital venden ilk göz kontrolleri esnasında alındı ve dipotasyum etilendiaminotetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere koyuldu ve otomatik bir kan hücre sayıcı (Beckman Coulter, Fullerton, California, USA) tarafından ölçüldü. Nötrofil, lenfosit, trombosit ve MPV sayıları kayıt altına alındı. NLO, her hastada nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi yoluyla hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Science software version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını saptamak için Kolmogorov-Smirnov test ve ki-kare test kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını anlamak için One-Way ANOVA testi, anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için ise Bonferroni posttest kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. TO'da NLO ve MPV'nin tanınal değerinin belirlenmesinde receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanıldı.

Bulgular

Ortalama yaş, 12 kadın ve 8 erkekten oluşan grup 1'de 45.4±13.4; 15 kadın ve 10 erkekten oluşan grup 2'de 41.0±13.7; 22 kadın ve 13 erkekten oluşan grup 3'de ise 42.6±14.4 yıldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p: 0.68 p: 0.79).

Tüm hastaların nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV ve NLO değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Ortalama nötrofil ve lenfosit sayıları gruplar arasında anlamlı farklı idi (sırasıyla p: 0.04 ve p: 0.01). Bonferroni posttest farklılığının lenfosit değeri için grup 1 ile grup 3 arasındaki farktan kaynaklan-

Tablo 1. Tüm hastaların demografik özellikleri ve ortalama kan parametreleri

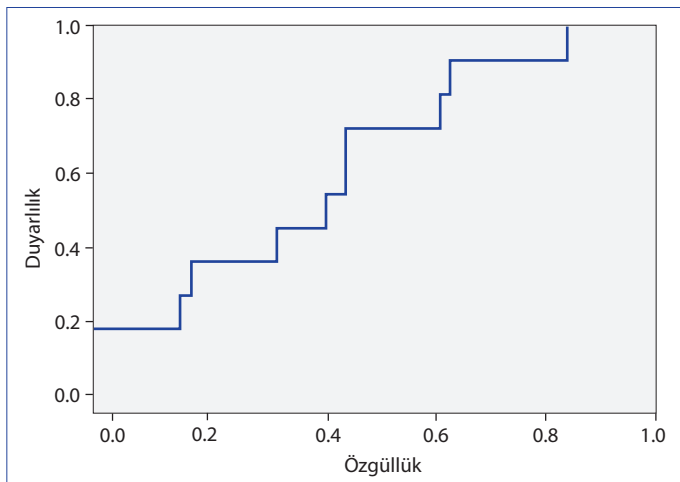
Değişkenler	Grup 1 (ATO) n=20 Ort±SS	Grup 2 (İTO) n=25 Ort±SS	Grup 3 (Kontrol) n=35 Ort±SS	p	P*** (Grup 1&2)	P*** (Grup 1&3)	P*** (Grup 2&3)
Yaş (yıl)	45.45±13.47	41.00±13.70	42.60±14.44	0.68*			
Cinsiyet (kadın/erkek)	12:8	15:10	22:13	0.79**			
Nötrofil (10 ⁹ /L)	5.31±2.38	4.20±1.39	3.99±0.92	0.04*	0.05	0.09	1.00
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2.51±1.12	2.68±0.69	2.71±0.56	0.01*	1.00	0.01	0.37
Trombosit (10 ⁹ /L)	289.18±37.94	252.69±46.95	241.71±70.82	0.07*			
MPV (fL)	10.76±0.70	9.94±1.39	8.19±0.81	<0.001*	0.04	<0.001	<0.001
NLO	2.11±1.27	1.56±0.71	1.47±0.92	0.03*	0.01	<0.001	0.33

ATO: Aktif tiroid orbitopati; İTO: İnaktif tiroid orbitopati; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NLO: Nötrofilin lenfosit oranı; Ort: Ortalama; SS:Standart sapma. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi; *Tek yönlü ANOVA; ***Bonferroni post-test; **Ki-kare testi.

diğini göstermekte idi (p: 0.01). Ortalama trombosit sayısı gruplar arasında benzerdi (p:0,07).

Ortalama MPV değeri grup 1'de 10.76±0.70 fL, grup 2'de 9.94±1.39 fL, grup 3 de 8.19±0.81 fL idi (p:<0.001). Bonferroni posttest tüm gruplar arası karşılaştırmaların anlamlı farklı olduğunu göstermekte idi (grup 1&2: 0,04; grup 1&3: 0.001; grup 2&3: <0,001).

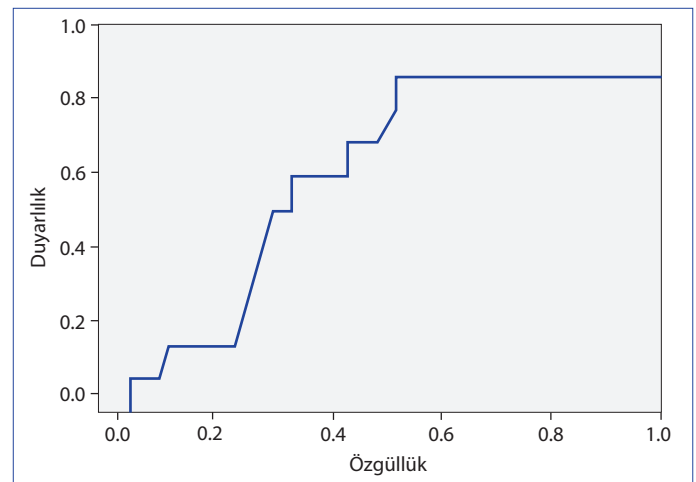
Ortalama NLO değeri grup 1'de 2.11±1.27 grup 2'de 1.56±0.71 grup 3'de 1.47±0.92 idi. NLO gruplar arası anlamlı farklı idi (p: 0.03). Bonferroni posttest grup 1'in grup 2 ve grup 3'den anlamlı farklı olduğunu göstermekte idi. (grup 1&2: 0.01; grup 1&3: <0.001) NLO için yapılan ROC analizinde aktif inflamasyonu tanımlamada eşik değeri 1.69 alındığında sensitivite %72, spesifite %66 idi (Şekil 1). MPV için yapılan ROC analizinde ise aktif inflamasyonu tanımlamada eşik değeri 9,95 alındığında sensitivite %63, spesifite %66 idi (Şekil 2).



Şekil 1. Tiroid ile ilişkili oftalmopati hastalarda nötrofil lenfosit oranı için 1.69 cut-off noktasındaki receiver operator characteristic (ROC) eğrisi Açıklama: NLO için yapılan ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan 0.630 idi. 1.69 cut-off nokta).

Tartışma

Hipertiroidizmle seyreden Graves hastalığı kanda artan serbest tiroid hormonlarının etkisiyle başka organlarda da hastalık oluşturabilen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Graves hastalığının en sık tiroid dışı tutulumu gözdür.^[14] Graves hastalığında tiroid dokusu ve orbitadaki bazı yaygın antijenlere karşı gelişen otoimmünite esas suçlanan mekanizmadır.^[1] Bu antijenlerden TSH reseptör antijenleri en iyi bilinen antijen olmakla birlikte başka antijenler de son zamanlarda tanımlanmıştır.^[14, 15, 16] Tiroid ve orbitadaki antijenleri tanıyan reaktif T lenfositler orbita ve ekstraoküler kasları invaze etmekte ve CD4+ T lenfositler üzerindeki T hücre reseptörleri aracılığıyla antijeni bulup, çeşitli sitokinlerin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu sitokinler daha sonra CD8+T lenfositleri ve B hücrelerini uyararak immün reaksiyonu kuvvetlendirir.



Şekil 2. Tiroid ile ilişkili oftalmopati hastalarda ortalama trombosit hacmi için 9.95 cut-off noktasındaki receiver operator characteristic (ROC) eğrisi Açıklama: MPV için yapılan ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan 0.642 idi. 9.95 cut-off nokt).

^[17] Bu sitokinler ayrıca fibroblastların glikozaminoglikan (GAG) sentez ve salınımını uyarır. GAG'lar su tutarak periorbital ödem, proptozis, ve ekstraoküler kaslarda şişmeye neden olur.^[18] Sitokinlerin uyardığı fibroblast proliferasyonu sonucu orbital yapı genişler ve retroorbital yağ dokusu artar.^[19]

Periorbital ödem, konjonktival hiperemi, kemozis, süperior limbik keratokonjonktivit gibi yumuşak doku inflamasyon bulguları, üst göz kapağı retraksiyonu, göz kaslarının ve orbital yağ dokusunun genişlemesine bağlı dekompanasyon sonucu gelişen proptozis, ekstraoküler kaslardaki ödem ve sonrasındaki fibrozis sonucu gelişen restriktif myopati, kompresif optik nöropati TO'nun en önemli klinik bulgularıdır.^[1] Bu bulguların çoğu genellikle TO'nun 3–6 aydan başlayıp 3 yıla kadar sürebilen aktif döneminde görülür. Klinik bulguların stabilize olduğu 6 aylık süre sonrasında inaktif döneme girildiği düşünülebilir.

TO'nun tanı ve takibinde orbita BT ve MR görüntüleme yöntemleri önemlidir. Klinik açıdan saptanabilir bir bulgu olmasa bile bazı hastalarda orbital kas tutulumları BT ve MR'da görüntülenebilir düzeyde olabilir. TO sürekli takip edilmesi gereken bir hastalıktır. Özellikle inflamasyonun hakim olduğu aktif dönemde hastanın şikayetleri daha çok artar ve tedaviye de yanıtı iyidir. Bundan dolayı TO'nun aktif-inaktif ayrımı iyi yapılmalı, uygun zamanda yeterli tedavi verilmelidir. TO'nun aktivite skorlamasıyla ilgili bu zamana kadar çok çeşitli sınıflandırmalar kullanılmıştır. Bu skorlamaların çoğu hastanın subjektif yakınmalarını ön planda değerlendirmektedir. Bu alanda daha objektif skorlamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TO'daki inflamasyon sadece gözle sınırlı olmayan aslında sistemik bir inflamasyondur. Bu süreçte hastalık sadece göz açısından değil sistemik parametrelerle bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Vücudun sistemik inflamasyona yanıtını değerlendirmede çeşitli laboratuvar testler kullanılmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan C-reactive protein (CRP)'nin ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)'nin inflamasyonda depolanıp arttığı bilinmektedir. Ancak bunlar kısa süreli inflamatuvar aktiviteyi yansıtır ve pahalıdır. Total lökosit sayısı ise vücudun inflamatuvar durumunu saptamada daha sensitif bir değerlendirme sağlar ve daha ucuzdur. Nötrofil, lenfosit gibi bazı spesifik lökosit alt tipleri ile birlikte nötrofilin lenfosit basit bir şekilde bölünmesiyle elde edilen NLO da sistemik inflamasyonu değerlendirmede ucuz ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilir.^[20] Aktif nötrofiller bazı pro-inflamatuvar stokinler ve aktif T lenfositlerin salınımını artırarak inflamatuvar hastalıklar da dahil bir çok hastalıkta rol oynamaktadır.^[21] Yüksek nötrofil düzeyi gibi düşük lenfosit sayısı da kötü sağlık durumunu yansıtır ve kötü prognozla ilişkilidir.^[22] Trombositler de inflamasyon ve immün

aktivitede önemli görevlere sahiptir. MPV trombositlerin fonksiyonlarını değerlendirebilen ve rutin bir tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen bir parametredir. Artmış NLO ve MPV'nin inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[23, 24]

Kan parametreleri ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki az bilinmektedir. NLO'nun özellikle papiller tiroid kanseri olmak üzere farklı tiroid kanserleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[9–12] Örneğin Koçer ve arkadaşları papiller tiroid kanseri ile çeşitli iyi huylu tiroid hastalıklarında NLO'yu araştırmış ve papiller tiroid kanserli hastalarda anlamlı yüksek saptamıştır. Onlar NLO'nun iyi huylu ve kötü huylu tiroid hastalıklarının ayrımında bir fikir verebileceğini savunmaktadır.^[10] Öte yandan, NLO'nun iyi huylu tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Keskin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ötiroid kronik otoimmün tiroiditli hastalarda periferik kanda NLO'nun kontrol grubuna kıyasla arttığı ve tiroid antikoları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[11]

Oküler hastalıklar sistemik inflamasyondan ziyade lokal bir inflamatuvar yanıtı neden olmasına rağmen NLO'nun yaşa bağlı makular dejenerasyon, retinal ven tıkanıklığı, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati, vernal keratokonjonktivit, kuru göz ve primer açık açılı glokom gibi çeşitli göz hastalıklarında ilişkili olduğu saptanmıştır.^[25–31] NLO'nun lokal inflamatuvar hastalıklarda anlamlı olabilmesi için sistemik kan parametrelerinde değişiklik yapması gerekir. TO'deki inflamasyon aslında sistemik inflamasyonun bir sonucudur ve kan parametrelerini değiştirebilir.

Bildiğimiz kadarıyla, literatürde tam kan sayımı ile TO arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Biz aktif TO'lu hastalarda NLO ve MPV'yi hem inaktif TO'lu hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı yüksek saptadık. Yine inaktif TO'lu hastalardaki MPV değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksekti. Bu, hasta inaktif döneme girmiş olsa bile devam eden subklinik sistemik inflamasyonun sonucu olabilir. TO'da aktif-inaktif hastalık ayrımında VISA sınıflandırması yanında kan NLO ve MPV değerlerinin de bir fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri vardır. Bunlardan belki de en önemlisi TNF-alfa, IL-6, IL-1B, CRP, ESR gibi iyi tanımlanmış inflamatuvar belirteçlerin yokluğu idi. Bu inflamatuvar belirteçler ile hematolojik parametreler arasındaki korelasyon sonuçlarımızı güçlendirmek açısından önemli olabilirdi. Çalışmamızın diğer kısıtlayıcı yönleri ise retrospektif bir çalışma olması ve nispeten hasta sayısının az olmasıdır. Aktif TO'lu hastaların hem aktif hem de inaktif dönemlerinde kan parametrelerinin prospektif araştırılmasına yönelik çalışmalar ileri çalışmaların konusu olabilir.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: The study was approved by the Local Ethics Committee.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – C.U.A., S.Y.S., P.K.; Tasarım – C.U.A., S.Y.S., P.K.; Kontrol – C.U.A., S.Y.S.; Materyal – C.U.A., S.Y.S.; Veri toplama ve/veya işleme – C.U.A., M.C., A.A.; Analiz ve/veya yorumlama – C.U.A., M.C., P.K.; Kaynak taraması – M.C., A.A.; Yazan – C.U.A., P.K.; Kritik revizyon – D.G., P.Y.

Kaynaklar

- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726–38.
- Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of life in a german graves orbitopathy population. *Am J Ophthalmol* 2011;152:483–490.e1.
- Lim NC, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol* 2015;99:512–8.
- McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? *Lancet* 1998;352:595–6.
- Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:385–90.
- Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45:227–31.
- Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
- Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2012;34:155–9.
- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:493–7.
- Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, Gokay F, Bayram F. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:3875–9.
- Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziyapak E, Simsek E, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul* 2016;50:148–53.
- Gong W, Yang S, Yang X, Guo F. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:311–4.
- Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006;22:319–24.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003;168:575–85.
- Gopinath B, Wescombe L, Nguyen B, Wall JR. Can autoimmunity against caldesmon explain the eye and eyelid muscle inflammation of thyroid eye disease? *Orbit* 2009;28:256–61.
- Wall JR, Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease--does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol Pol* 2010;61:222–7.
- Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol* 1995;132:532–41.
- Korducki JM, Loftus SJ, Bahn RS. Stimulation of glycosaminoglycan production in cultured human retroocular fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2037–42.
- Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3428–31.
- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;395:27–31.
- Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1618–31.
- Wu G, Yao Y, Bai C, Zeng J, Shi D, Gu X, et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer* 2015;6:275–87.
- Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47–58.
- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218–30.
- Ilhan N, Daglioglu MC, Ilhan O, Coskun M, Tuzcu EA, Kahraman H, et al. Assessment of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:287–290.
- Dursun A, Ozturk S, Yucel H, Ozec AV, Dursun FG, Toker MI, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2015;25:343–6.
- Polat O, Yavaş GF, İnan S, İnan ÜÜ. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Marker in Patients with Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Balkan Med J* 2015;32:382–7.
- Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoğlu Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea* 2014;33:1168–73.
- Elbey B, Yazgan UC, Yildirim A, Karaalp U, Sahin A. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6:40–3.
- Sekeryapan B, Uzun F, Buyuktarakci S, Bulut A, Oner V. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Increases in Patients With Dry Eye. *Cornea* 2016;35:983–6.
- Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, Kucukevcilioglu M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Novel Biomarkers of Primary Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25:e815–e820.