

Tinjauan Pustaka

Pendekatan Diagnosa dan Tatalaksana Terkini Orbitopati Grave *Unveiling Modern Strategies for Diagnosing and Treating Grave Orbitopathy*

Michelle Anisa Ujjianto¹, Felita Galih Perwita Sari¹, M. Farid Rakhman²¹ Paska sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia² Departemen Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, Indonesia

Diterima 2 Desember 2023; direvisi 22 Januari 2024; publikasi 25 Februari 2024

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

M. Farid Rakhman. Departemen Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Jl. Dr. Rivai No.6, Penengahan, Kec. Tj. Karang Pusat, Kota Bandar Lampung, Lampung, 35112.

Email:

muhammadfaridrakhmans10@gmail.com

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy*, GO), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot okular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan), yang menyebabkan remodelling, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit, yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD) maupun tiroiditis Hashimoto.

Dasar patofisiologi GO, adalah infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34+ pada orbita. Sel B menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*), dimana IGF dan TRab (*Thyroid-Receptor antibodies*) masing-masing merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tirotropin pada permukaan membran sel CD34+, yang menyebabkan perluasan jaringan orbital, penonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga terjadi eksoftalmus.

Perjalanan penyakit alami GO terdiri atas fase aktif (dimana terjadi inflamasi dengan manifestasi yang tampak jelas), diikuti fase plateau (manifestasi GO menjadi stabil) dan perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati. Manifestasi penyakit GO ini sangat dipengaruhi pada fase apa penyakit tersebut saat ditemukan.

Tujuan terapi GO adalah memperpendek fase aktif penyakit dan mengurangi manifestasi mata sisa pada fase inaktif, Secara garis besar, penanganannya terbagi atas penanganan umum dan penanganan sesuai derajat penyakit.

Pengobatan GO seringkali belum memberikan hasil yang memuaskan dan terkadang diperlukan pembedahan untuk mengatasi manifestasi klinis sisa. Tinjauan ini dibuat untuk memberikan gambaran terbaru mengenai patogenesis, dan pengobatan GO, diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan GO dan memberikan hasil yang lebih baik.

Kata Kunci: Graves orbitopathy; diagnosis; manajemen.

ABSTRACT

Graves' Orbitopathy (GO), also known as thyroid eye disease or thyroid-associated orbitopathy is characterized by inflammation, ocular muscle hypertrophy, adipogenesis, and oedema (due to glycosaminoglycan accumulation). This condition leads to remodeling, tissue expansion, and/or fibrosis within the fibroadipose tissue or extraocular muscles of the orbit. GO manifests as an extrathyroidal aspect of autoimmune thyroid diseases in both Grave's disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis.

The pathophysiological foundation of GO entails the infiltration of B cells, T cells, and CD34+ fibroblasts in the orbit. B cells generate IGF (insulin-like growth factor), wherein IGF and TRab (Thyroid-Receptor antibodies) stimulate the IGF receptor complex and thyrotropin receptor (respectively) on the surface of CD34+ cells which triggers orbital tissue expansion, orbital protrusion, optic nerve compression, and eyeball displacement, resulting in exophthalmos.

GO progress through an active phase (characterized by inflammation with visible manifestations), followed by a plateau phase (stabilization of GO manifestations), and a gradual resolution of distinctive residual signs and symptoms (inactive phase). This entire process spans between 18-24 months in untreated patients, where disease manifestations significantly depend on the phase during which the disease is identified.

GO therapy is intended to shorten the active phase and suppress its residual eye manifestations during the inactive phase. In general, GO therapy is categorized into general and disease severity-specific approaches.

GO therapy often falls short of providing satisfactory results, prompting need of surgery to address lingering clinical manifestations. This review presents the latest insights into the pathogenesis and treatment of GO for better management and outcomes.

Keywords: Graves orbitopathy; diagnosis; management.

PENDAHULUAN

Orbitopati grave (*graves' orbitopathy*, GO), juga dikenal sebagai *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* merupakan manifestasi ekstra thyroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD),⁽¹⁻³⁾ maupun tiroiditis hashimoto.⁽²⁻⁴⁾ Orbitopati grave adalah gejala *grave disease* ekstratiroidal yang paling umum terjadi (orbitopati grave dialami sekitar 25-50% pasien *grave disease*).⁽⁵⁾ Pada *Graves' orbitopathy*, terjadi suatu autoimun yang melibatkan Sel B, Sel T dan fibroblast CD34+ yang menginfiltrasi orbita, yang mengakibatkan inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan),⁽⁶⁾ menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstra-ocular di orbit.⁽⁵⁾

Studi Savitri *et al*, menunjukkan bahwa prevalensi orbitopati grave di Indonesia sekitar 50% dari seluruh pasien *grave disease*,⁽⁷⁾ Sedangkan studi Subekti Imam menunjukkan prevalensi orbitopati grave secara klinis (menggunakan kriteria *Bartley*) di Indonesia sebanyak 37,3% dari pasien *grave disease*, namun apabila menggabungkan klinis dan CT scan, prevalensinya mencapai 83,6% pasien *grave disease*.⁽⁸⁾ Orbitopati grave lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Orbitopati grave dapat terjadi pada semua usia, namun puncak insidennya terjadi pada usia dekade 3 hingga 5 dan memiliki kecenderungan bermanifestasi lebih berat pada pasien yang berusia lebih tua.⁽⁹⁾

Pengobatan orbitopati grave seringkali belum memberikan hasil yang memuaskan dan terkadang diperlukan pembedahan untuk mengatasi manifestasi klinis sisa⁽¹⁰⁾.

Tinjauan ini dibuat untuk memberikan gambaran terbaru mengenai patogenesis, dan pengobatan orbitopati grave, diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan orbitopati grave dan memberikan hasil yang lebih baik.

Definisi

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy, GO*), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan)⁽⁶⁾, yang menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit,⁽⁵⁾ yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD),^(1,2) maupun tiroiditis hashimoto.^(2,4)

Pada GO, terjadi infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34⁺ pada orbita. Sel B kemudian menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*). IGF tersebut serta dan TSab (*Thyroid-stimulating antibodies*) masing-masing akan merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tirotropin pada membran sel CD34⁺, menyebabkan produksi sitokin dan asam hialuronat, yang selanjutnya menyebabkan perluasan jaringan orbital, penonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga nampak menonjol. Selain tirotropin dan IGF, PDGF-BB juga merangsang fibroblas CD34⁺ untuk memproduksi asam hialuronat dan glikosaminoglikan lain. Leptin yang dihasilkan adiposit juga diperkirakan berperan dalam peradangan lokal.^(6,11)

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi orbitopati grave di dunia diperkirakan sebesar 7,9% pada pasien *grave disease* eutiroid, 10,36% pada pasien *grave disease* hipotiroid, dan 86,2% pada pasien *grave disease* hipertiroid.⁽¹²⁾

Di Indonesia, terdapat 2 studi mengenai prevalensi orbitopati grave pada *grave disease*. Dalam studi Savitri et al, prevalensi orbitopati grave di Indonesia adalah 50% dari seluruh pasien GD⁽⁷⁾, Sedangkan dalam studi Subekti Imam prevalensi orbitopati grave secara klinis (menggunakan kriteria *Bartley*) di Indonesia sebanyak 37,3% dari pasien *grave disease*, namun apabila menggabungkan klinis dan CT scan, prevalensinya mencapai 83,6%.⁽⁸⁾

Perempuan memiliki risiko GO 2 hingga 6 kali lebih besar dibanding laki-laki⁽¹³⁾, salah satu penyebab penyakit tiroid autoimun lebih banyak terjadi pada wanita adalah perbedaan hormonal, dimana kadar estrogen pada wanita menjadi salah satu faktor utama dalam patogenesis penyakit tiroid autoimun.⁽¹⁴⁾

Namun, meskipun perempuan lebih sering, kasus GO yang berat justru lebih banyak terjadi pada pria berusia lebih dari 50 tahun,⁽¹³⁾ hal ini mungkin berkaitan dengan penurunan kadar estradiol seiring usia pada laki-laki,^(15,16) sedangkan estradiol berkaitan dengan patofisiologi autoimunitas tiroid.⁽¹⁷⁾ GO (berbagai derajat) memiliki puncak bimodal. Pada perempuan, insidensi tertinggi pada usia 40–44 tahun dan 60–64 tahun, sedangkan pada laki-laki, insidensi tertinggi pada usia 45–49 tahun dan 65–69 tahun.⁽⁹⁾

Khong *et al*, mengidentifikasi bahwa semakin tua saat terdiagnosa dan semakin lama hipertiroid pada GD semakin besar pula risiko untuk menderita GO, selain itu rokok juga faktor risiko terjadi GO.⁽¹⁸⁾ Dalam studi Mathur et al, didapatkan bahwa rokok, jenis kelamin laki laki dan semakin tinggi CAS berkaitan dengan derajat keparahan GO.⁽¹⁹⁾ Sementara itu, dalam sebuah analisa multivariat yang dilakukan Lat *et al*, didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan peningkatan TRAb (*thyroid hormone receptor antibody*) berkaitan dengan derajat keparahan GO, (masing-

masing memiliki OR (*odds ratio*) 3,71, P=0,041 dan OR 1,02, P = 0,007).⁽²⁰⁾

PATOFISIOLOGI

Dasar patofisiologi GO, adalah infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34⁺ pada orbita. Sel B menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*), dimana IGF dan TSab (*Thyroid-stimulating antibodies*) masing-masing akan merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tiotropin pada permukaan membran sel CD34⁺, yang selanjutnya menyebabkan perluasan jaringan orbital, penjonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga nampak menonjol.^(6,11)

Patofisiologi awal GO diperkirakan berhubungan dengan ketidakseimbangan Th1/Th2 dan sel T CD4⁺.⁽²¹⁾ Penelitian menunjukkan bahwa pasien GO tahap awal memiliki rasio sel CD8-/IFN- γ +T dan sel CD8-/IFN- γ + T (Th1) yang jauh lebih tinggi dibandingkan sel CD8-/IL-4+T (Th2),⁽²²⁾ dimana sel T helper (Th) merupakan mayoritas sel T CD4⁺, sedangkan sel T sitotoksik (Tc) dan sel T suppressor (Ts) merupakan mayoritas sel T CD8⁺. Sel Th bertugas dalam meningkatkan imunitas humoral atau seluler, sedangkan sel Ts berperan supresif untuk mengendalikan aktivitas dan/atau transformasi sel Th. Sel T CD4⁺ yang teraktivasi pada pasien GD menghasilkan sitokin dan zat inflamasi, membentuk subpopulasi Th1, Th2, Th17, dan Treg yang berkontribusi besar terhadap patofisiologi GO.⁽²³⁾

Disisi lain, pada pasien GO, Fibroblas orbital yang distimulasi sitokin inflamasi TNF- α dan IFN- γ menghasilkan sejumlah besar faktor yang mengaktivasi sel B sehingga meningkatkan aktivitas sel B CD20⁺ di jaringan retrobulbar dan pada akhirnya mengarah pada produksi antibody.^(24,25) Antibodi ini mengaktifkan fibroblas CD34⁺ yang selanjutnya mendorong terjadinya GO.

Defisiensi regulator sel B yang seharusnya menghasilkan IL-10 yang berfungsi menekan aktivasi sel Th17 dan IFN- γ , mengakibatkan peningkatan aktivitas sel Th17 dan IFN- γ juga berkontribusi pada patofisiologi GO ⁽²⁶⁾. Selain itu, disfungsi sel T regulator dan CTLA-4 juga ditemukan pada pasien GO, mengungkapkan potensi hubungannya dengan penyakit ini.⁽²⁷⁾ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sub tipe sel T sitotoksik CD4⁺ yang mengekspresikan respon sitotoksik, kemotaktik, dan inflamasi memediasi inflamasi dan remodeling orbital.⁽²⁸⁾

Fibroblas CD34⁺ juga memiliki peran signifikan pada GO sedang hingga berat. Populasi fibroblas orbital GO yang homogen mengandung sub tipe CD34⁺ dan CD34⁻, yang menunjukkan kurangnya keseragaman. Fibroblas ini, bersama dengan CD34⁺ OF, berada di orbita serta sirkulasi dan berperan aktif sebagai sel target dan efektor dalam perluasan jaringan orbita.⁽²⁹⁾ Fibroblas pada jaringan mata yang sehat adalah fibroblas CD34⁺, namun masih belum jelas apakah sel lain juga menghasilkan fibroblas CD34⁺.⁽²⁹⁾

Pada GO, terjadi ketidakseimbangan antara limfosit dan fibroblas yang dibuktikan dengan adanya peningkatan ekspresi IL-17 R, CD80, dan CD86 pada permukaan fibroblas orbita. Interaksi antara fibroblas dan sel Th17 ini yang merangsang respon inflamasi pada jaringan orbita, sementara protein inflamasi makrofag 3 merekrut dan mempertahankan fenotip sel Th17,⁽²⁷⁾ Selain itu, fibroblas, sel B, dan sel T pada saat terjadi GO menunjukkan ekspresi berlebih dari IGF-IR (*Insulin-like Growth Factor-I Receptor*), yang menginduksi respons seluler pada fibroblast saat berikatan dengan thyroid-stimulatory immunoglobulin Gs (IgGs).⁽³⁰⁻³³⁾

Proliferasi fibroblas mendorong terjadinya perluasan jaringan orbital di dalam tulang orbita.⁽³⁴⁾ Secara khusus, IGF-IR berkorelasi dengan THSR dan membentuk

kompleks struktural pada permukaan membran fibroblas orbita.⁽³²⁾ Kompleks reseptor TSHR dan IGF-IR diaktifkan oleh IgG dan IGF-I patogenik. Aktivasi ini, kemudian menghasilkan produksi molekul inflamasi dan glikosami-noglikan, termasuk asam hialuronat.⁽³⁵⁾ Selain itu, kompleks reseptor TSHR/IGF-IR juga terlibat dalam induksi MHC II dan protein B7 (CD80, CD86, dan programmed death ligand 1) pada fibroblas.

Fibroblas bertanggung jawab untuk mengantarkan antigen ke sel T melalui protein B7, CD40, dan MHC-II dimana kedua tipe sel ini saling bergantung dalam diferensiasinya.^(36,37) Sehingga, dengan menghambat IGF-IR dapat mengurangi ekspresi MHC-II dan protein B7 pada fibroblas, yang pada akhirnya membatasi aktivasi dari sel T dan B. Fibroblas CD34 memproduksi dan mengekskresi Slit2, yang menghambat ekspresi MHC-II dan protein B7 pada fibroblas CD34+.

Selain itu, adiposit juga berperan dalam pengembangan GO.⁽³⁸⁾ Sebagai respon terhadap TNF- α , adiposit menghasilkan *Monocyte chemoattractant protein 1*

(MCP-1), yang bertugas untuk merekrut makrofag. Kemudian, setelah diaktifkan makrofag ini mengeluarkan mediator inflamasi, termasuk TNF- α , yang memicu respon inflamasi di sekitar jaringan adiposa.^(39,40) MCP-1 juga mungkin menjadi salah satu faktor yang mendorong terjadinya migrasi fibroblas CD34+.⁽⁴¹⁾

Penelitian pada tingkat molekuler telah mengungkapkan perbedaan yang signifikan berbagai derajat perubahan dan ekspresi gen pada pasien GO.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Sebuah investigasi protein pada jaringan mata dari pasien GO telah berhasil mengidentifikasi 13 protein (Tabel 1) yang mengalami peningkatan ekspresi berlebih secara signifikan yang berhubungan dengan inflamasi, diferensiasi jaringan adiposa, metabolisme lipid, dan remodeling jaringan pada GO. Penelitian lebih lanjut bahkan berhasil mengidentifikasikan setidaknya 12 gen (tabel 2) yang mengalami perubahan ekspresi (*differentially expressed genes, DEG*) pada sampel jaringan adiposa orbital, yang juga diperkirakan berkaitan dengan patofisiologi GO.^(45,46)

Tabel 1. Protein yang mengalami peningkatan ekspresi pada GO

Gen	Deskripsi Gen	Peningkatan Regulasi	Fungsi	Ref
PTRF	<i>polymerase I and transcript release factor</i>	3,4 kali lipat	Terlibat dalam interaksi antara <i>fatty acid synthase</i> (Fasn) dan <i>caveolin-1</i> (Cav 1), yang menginduksi terjadinya akumulasi lemak intraseluler	(44,47)
SPTN4	<i>beta IV spectrin</i>	6,2 kali lipat	Regulasi sinyal <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF)	(44,48)
REXO1	<i>cell-cycle elongin A binding protein 1</i>	6,2 kali lipat	Regulasi dari elongasi proses transkripsi	(44,49)
AOC3	<i>semicarbazide-sensitive metalloproteinase amine oxidase 3</i>	3,4 kali lipat	Meningkatkan leukostasis	(44,50)
GTPB2	<i>GTP-Binding Protein 2</i>	5,6 kali lipat	Terlibat dalam adipogenesis dan metabolis lipid	(44,51)
XYLB	<i>xylulokinase homolog</i>	4,1 kali lipat	Faktor yang meregulasi proses metabolis glukosa dan lipogenesis	(44,52)
H4	<i>protein pointing to cell proliferation histone H4</i>	2,8 kali lipat	Mempertahankan integritas genom dan proliferasi sel	(44,53)
ATS14	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospon-din type 1 motif 14</i>	2,7 kali lipat	Molekul yang mungkin untuk remodeling dari extracellular matrix (ECM)	(44,54)
POTEF	<i>POTE ankyrin domain family member F</i>	5,4 kali lipat	Terlibat dalam pengikatan protein, nukleotida, dan ATP, serta fungsi biologis lainnya; mempengaruhi regulasi enzim, aktivitas katalitik, transporter, dan aktivitas transferase	(44,55)
LCN1	<i>lipocalin 1</i>	3,6 kali lipat	Berperan dalam regulasi pertumbuhan sel, jalur transduksi sinyal, dan adhesi sel melalui	(44,56)

			membran/sitoskeletal	
KIF1A	<i>KIF1A kinesin family member 1 A</i>	3,6 kali lipat	Protein motorik untuk gerakan terarah di sepanjang ujung mikrotubulus akson saraf	(44,57)
ANXA2	<i>KIF1A kinesin family member 1 A</i>	3 kali lipat	Mempertahankan integritas pembuluh darah dan mencegah rekrutmen leukosit inflamasi ke lokasi cedera	(44,58)
CAV1	<i>cavin</i>	3 kali lipat	Protein yang diperlukan untuk pembentukan caveolae yang berfungsi untuk endositosis, transduksi sinyal, transpor lipid dan transpor kolesterol	(44,47)

Tabel 2. Gen yang mengalami perubahan ekspresi pada GO

Gene Symbol	Deskripsi Gen	Perubahan Ekspresi	Fungsi	Ref
IRX1	<i>Iroquois homeobox protein 1</i>	Peningkatan regulasi sebesar log ² +4,24	Regulasi siklus sel	(46,59)
HOXB2	<i>Homeobox B2</i>	Peningkatan regulasi sebesar log ² +3,32	Regulasi proliferasi dan migrasi sel	(46,60)
S100B	<i>S100 Ca-binding protein B</i>	Peningkatan regulasi sebesar log ² +2,8	Kontrol komunikasi antar sel dan pertumbuhan sel	(46,61)
KCNA4	<i>Kalium voltage-gated channel A member 4</i>	Peningkatan regulasi sebesar log ² +2,57	Mediasi permeabilitas ion kalium yang bergantung pada tegangan pada membran	(46)
FABP4	<i>fatty acid binding protein 4</i>	Peningkatan regulasi	Faktor transkripsi inti yang meningkatkan inflamasi dan fibrosis	(46,62)
PPARγ	<i>peroxisome proliferasi-activated receptor-γ</i>	Peningkatan regulasi	Faktor transkripsi inti yang meningkatkan inflamasi dan fibrosis	(46,63)
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>	Peningkatan regulasi	Keterlibatan dalam respon imun dan neuroendokrin	(45,64)
GNG3	<i>G protein subunit gamma 3</i>	Peningkatan regulasi	Regulasi membran Golgi intraseluler melalui translokasi; Fungsi transduksi sinyal sel	(45,65)
CXCR4	<i>CXC motif chemokine receptor 4</i>	Peningkatan regulasi	Merangsang aktivasi sinyal <i>janus kinase 2 /signal transducer and activator of transcription 3</i> (JAK2/STAT3) dan <i>janus kinase 3 /signal transducer and activator of transcription 6</i> (JAK3/STAT6); mendorong pertumbuhan sel dan metastasis	(45,66,67)
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>	Penurunan regulasi	Mengendalikan respons inflamasi dan imunologis	(45,68)
CSF1R	<i>colony stimulating factor 1 receptor</i>	Penurunan regulasi	Kaskade sinyal yang berikatan dengan CSF1 menyebabkan proliferasi dan diferensiasi monosit, makrofag	(45,69)
LPAR3	<i>lysophosphatidic acid receptor 3</i>	Peningkatan regulasi	Migrasi serta proliferasi sel dan metabolisme lipid	(45,70–72)

MANIFESTASI KLINIS

Perjalanan penyakit orbitopati grave sangat mempengaruhi manifestasi orbitopati grave. Pada fase awal orbitopati grave terjadi inflamasi dengan manifestasinya yang tampak jelas (fase aktif), kemudian manifestasi orbitopati grave menjadi stabil (fase *plateau*) dan perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati.⁽⁹⁾

Studi Baixue Du (2020) pada populasi asia mendapatkan fakta bahwa 88,8% pasien berada pada fase inaktif dan 11,2% pasien berada pada aktif (atau *plateau*).⁽⁷³⁾

Mayoritas pasien orbitopati grave mengalami gejala berupa retraksi kelopak mata, paparan bola mata, peradangan pada otot ekstraokular yang menyebabkan terjadinya eksoftalmus,⁽⁷⁴⁾ dimana retraksi kelopak mata dapat dikatakan sebagai manifestasi tersering orbitopati grave, terjadi pada 90-98% pasien orbitopati

grave.⁽⁷⁵⁾ Presentasi klinis orbitopati grave cenderung berkembang secara bertahap selama beberapa bulan.⁽⁷⁶⁾

Namun, dalam penelitian oleh Muralidhar *et al*, didapatkan hasil yang berbeda, dimana dalam penelitian ini didapatkan 3 keluhan tersering adalah proptosis (65,1%), gejala mata kering seperti epifora (50,9%) dan rasa berpasir disertai sensasi terbakar (43,4%). Dalam penelitian ini juga didapatkan insidensi diplopia sebesar 23,6%.⁽⁷⁷⁾

Dalam studi Baixue Du (2020), didapatkan perbedaan manifestasi pada perempuan dan laki-laki, dimana manifestasi diplopia, diskinesia restriktif, adanya kantong lemak pada mata, retraksi kelopak mata bawah, kongesti konjunktiva, kemosis, karunkel hiperemis dan strabismus lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan. Sedangkan manifestasi retraksi kelopak mata atas lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki.⁽⁷³⁾

Manifestasi klinis orbitopati grave juga dipengaruhi lokasi jaringan lunak orbital yang terkena.⁽⁷⁴⁾ Studi Baixue Dua (2020) mendapatkan bahwa sekitar 50% pasien orbitopati grave mengalami pembesaran otot ekstraokular, dengan otot yang terbanyak mengalami kelainan adalah *m. rectus inferior* (79,9%), diikuti *m. rectus superior* (55,6%), *m. rectus medial* (49,5%), dan *m. rectus lateral* (28,2%). Dalam analisa lebih lanjut didapatkan bahwa sebanyak 27,4% mata mengalami pembesaran hanya 1 otot ekstraokular, 20,1% mengalami pembesaran 2 otot ekstraokular, 20,3% mengalami pembesaran 3 otot ekstraokular, dan 21,0% mengalami pembesaran 4 otot ekstraokular.⁽⁷³⁾ Studi Baixue tersebut berbeda dengan studi Davies (2013) yang mendapatkan bahwa kompleks otot rektuslevator superior yang menjadi otot yang paling sering terkena orbitopati grave. Menurut Davies, pembesaran kompleks otot rektuslevator superior juga menjadi penyebab utama retraksi kelopak mata atas.⁽⁷⁸⁾

Tabel 3. Gejala klinis orbitopati grave pada perempuan dan laki-laki serta persentasenya.⁽⁷³⁾

Gejala Klinis	Insidensi pada Perempuan (%)	Insidensi pada Laki-laki (%)	P-value	Insidensi keseluruhan (%)
Nyeri pada mata	25,10	24,10	0,49	24,80
Epifora	23,30	24,00	0,65	23,60
Diplopia	24,80	41,90	***	30,90
Mata kering	4,70	3,50	0,08	4,30
Fotofobia	11,10	9,60	0,18	10,60
Sensai mata berpasir	12,70	9,60	0,006	11,60
Proptosis	67,30	70,20	0,07	68,30
Pandangan kabur	8,60	10,40	0,07	9,20

Tabel 4. Tanda klinis orbitopati grave pada perempuan dan laki-laki serta persentasenya.⁽⁷³⁾

Tanda Klinis	Insidensi pada Perempuan (%)	Insidensi pada Laki-laki (%)	P-value	Insidensi keseluruhan (%)
<i>Lid lag</i>	86,10	81,30	***	84,40
Retraksi kelopak mata atas	72,90	65,00	***	70,10
Kelopak mata bengkak	68,90	65,40	0,032	67,60
Diskinesia restriktif	55,40	76,10	***	62,70
Lagoftalmus	17,80	19,40	0,229	18,30
Kantong lemak pada mata	16,40	27,40	***	20,30
Retraksi kelopak mata bawah	10,90	16,10	***	12,70
Kongesti konjunktiva	10,60	22,80	***	14,90
Kemosis	10,10	15,70	***	12,10
Kelopak mata hiperemis	0,60	0,50	0,617	0,60
Karunkel hiperemis	0,90	3,50	***	1,80
Keterlibatan korneal	15,00	14,40	0,623	14,80

Strabismus	7,60	17,60	***	11,20
Trikiasis	5,50	5,10	0,622	5,30
Postur kepala kompensatik	2,20	3,00	0,166	2,50

Pembengkakan jaringan lunak orbital ekstrim, dikombinasikan dengan septum orbital yang ketat menyebabkan peningkatan tekanan intra-orbital dan terjadinya penekanan saraf optik dan mengakibatkan neuropati optik kompresif.^(1,79) Manifestasi klinis yang terjadi akibat neuropati optik kompresif berupa penurunan ketajaman penglihatan, kelainan pupil aferen relatif, dan kelainan pada lapang pandang.⁽⁷⁹⁾ Manifestasi ini terjadi pada 3-5% pasien GO.^(1,73,80)

Meskipun hampir 80% kasus GO terjadi bilateral, sebagian kasus GO dapat pula terjadi asimetris maupun unilateral.⁽⁷³⁾ GO asimetris terjadi pada 4-14% kasus,

sedangkan GO unilateral terjadi pada 9-34% kasus.⁽⁸¹⁻⁸³⁾ Penyebab terjadinya GO asimetris ini belum diketahui pasti, mungkin disebabkan perbedaan anatomi dan vaskularisasi.⁽⁹⁾ Namun, pada beberapa kasus, GO unilateral dan asimetris dapat berkembang menjadi GO bilateral.^(83,84) Menariknya, pada pasien manifestasi orbitopati unilateral ini lebih sering ditemukan pada GO eutiroid dan hipotiroid non-iatrogenik.⁽⁸⁵⁾

Selain kelainan pada mata dan otot ekstraokular, pada GO dapat pula terjadi pembesaran kelenjar air mata, dimana hal ini ditemukan pada 11,7 pasien dengan GO.⁽⁷³⁾

Tabel 5. Manifestasi Klinis Orbitopati Grave

Manifestasi Klinis Graves' Ophthalmopathy

Perubahan pada Kelopak Mata

1. Lateral flare – perubahan kontur kelopak mata atas, karena adanya jaringan parut antara glandula lakrimal dan aponeurosis m. levator
2. Lid lag – keterlambatan penutupan kelopak mata atas pada saat adanya gerakan bola mata ke bawah
3. Lagofthalmus – penutupan kelopak mata yang tidak sempurna
4. Retraksi kelopak mata bawah – pada 49% kasus GO
5. Retraksi kelopak mata atas – pada 90-98% kasus GO

Perubahan pada Permukaan Bola Mata (Fase Aktif GO)

1. Gejala sindroma mata kering – terjadi pada 13-20% pasien
2. Keratokonjungtivitis – pada 0,9% pasien
3. Mata kering yang persisten dengan adanya keratopati – pada 1-8% pasien
4. Ulserasi kornea, perforasi kornea, dan endoftalmitis – pada kasus yang sangat parah

Perubahan pada Bola Mata

1. Proptosis – penonjolan bola mata ke depan
2. Kongesti vena – kemerahan dan bengkak pada kelopak mata, kemosis
3. Peningkatan tekanan v. episklera – peningkatan tekanan bola mata, glaukoma sudut terbuka
4. Fraktur spontan dari dinding orbita media atau inferior – karena adanya dekompresi

DIAGNOSIS

Diagnosa *Graves' orbitopathy* (GO) ditegakkan apabila didapatkan:⁽⁸⁶⁾

- a. Adanya tanda dan gejala abnormalitas pada mata
- b. Terdapat penyakit tiroid autoimun (*grave disease* atau tiroiditis hasimoto)
- c. Dieklusikannya diagnosa alternatif yang lain

Meskipun tidak ada tanda dan gejala yang spesifik untuk GO, diagnosa GO dapat langsung ditegakkan apabila ditemukan orbitopati bilateral yang simetris pada pasien hipertiroid akibat *Graves' Disease*.⁽⁸⁶⁾

Meskipun keberadaan hipertiroid pada GO sangat mendukung diagnosa GO, keadaan eutiroid tidak mengeklusikan GO,^(86,87) sekitar 10% pasien GO tidak

mengalami abnormalitas kadar tiroid.⁽⁸⁷⁾ Sehingga pada keadaan terdapat gambaran GO dengan keadaan eutiroid, pemeriksaan antibodi reseptor TSH untuk menegakkan diagnosa grave sangat membantu.⁽⁸⁷⁾

Begitupun dengan obitopati unilaterial juga tidak mengeklusikan GO, dimana sekitar 15% pasien GO bisa saja mengalami orbitopati unilateral. Memang benar, GO adalah penyebab paling sering dari proptosis unilateral pada pasien grave. Dalam kasus seperti ini, sebuah hal yang bijaksana apabila dilakukan pencitraan orbital untuk menyingkirkan penyakit lain.⁽⁸⁶⁾

Menurut Mourits, diagnosa GO yang akurat dapat ditegakkan apabila didapatkan kombinasi manifestasi berikut:⁽⁸⁸⁾

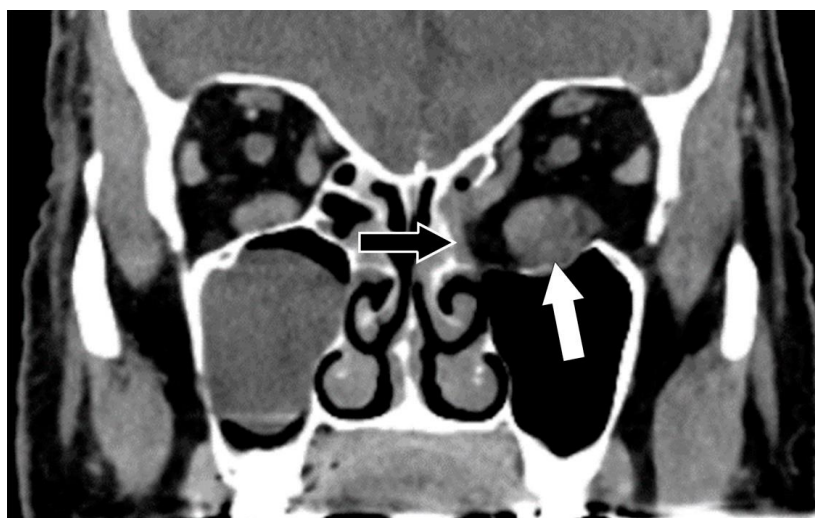
1. Retraksi kelopak mata atas
2. Eksoftalmus
3. Menurunnya gerakan mata, terutama restriksi elevasi mata
4. Terdapat riwayat *Graves' disease* (pada pasien atau keluarga)
5. Pembesaran otot extraokular pada pemeriksaan CT scan atau MRI
6. Adanya autoantibodi: TBII (*TSH-receptor-binding immunoglobulins*) atau anti-TPO (*thyroid peroxidase antibodies*)

PENCITRAAN

Pencitraan seperti USG, CT, dan MRI dapat membantu diagnosis GO.⁽⁷⁶⁾ Dengan penggunaan pencitraan, keterlibatan orbita bilateral dapat ditemukan pada 50-75% pasien GO.^(86,89) Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan modalitas pencitraan orbital, terutama CT scan, membantu dalam menyingkirkan diagnosis banding GO.⁽⁹⁰⁾

Selain membantu diagnosis yang tepat, pencitraan juga dapat membedakan antara fase inflamasi aktif dan tahap akhir fibrotik, merencanakan dekompresi bedah orbital dan penilaian tindak lanjut setelah perawatan.⁽⁷⁶⁾

CT adalah metode pilihan untuk mengevaluasi struktur tulang orbital, termasuk remodeling dan perubahan pasca operasi setelah dekompresi orbital (Gambar 1). CT juga dapat secara akurat menunjukkan edema kelopak mata, prolaps kelenjar lakrimal, dan peningkatan lemak orbital yang dapat menyebabkan peregangan saraf optik.⁽⁸⁷⁾ Kerugiannya adalah beban radiasi. Sedangkan, MRI tidak memiliki beban radiasi sama sekali dan dapat membantu membedakan GO aktif dan *burned-out* GO.⁽⁸⁸⁾



Gambar 1. CT Coronal dengan kontras menunjukkan pembesaran otot rektus inferior kiri (panah putih) dan perubahan pasca operasi setelah operasi dekompresi pada dinding orbital kiri infero-medal dan aspek medial dasar orbital kiri (panah hitam).⁽⁸⁷⁾

Apabila diperlukan evaluasi struktur jaringan lunak pada pasien GO, MRI lebih baik dibandingkan CT karena MRI memiliki resolusi spasial yang tinggi dan menawarkan kontras jaringan lunak yang lebih luas dibandingkan CT serta lebih mampu memberikan gambaran pada area yang tertutup oleh tulang.⁽⁸⁷⁾

DERAJAT KEPARAHAN

Penilaian derajat keparahan merupakan hal yang penting dalam menentukan rencana terapi dan prognosis pasien.⁽¹⁾ Terdapat beberapa pedoman klasifikasi derajat GO yang digunakan, diantaranya adalah klasifikasi EUGOGO, VISA, dan NOSPECS dimofikasi.⁽⁹¹⁾ Klasifikasi EUGOGO cenderung lebih mudah digunakan dalam praktik klinis sehingga memudahkan klinis dalam menggunakan sebagai pedoman untuk terapi GO. Selain derajat keparahan, penting pula dilakukan penilaian apakah GO sedang aktif atau inaktif, penilaian tersebut dapat dinilai menggunakan CAS (*Clinical Activity Score*).^(1,91) Klasifikasi derajat keparahan GO menurut EUGOGO sebagai berikut:⁽¹⁾

GO Ringan

Pada GO ringan, pasien tidak mengalami gejala, walaupun ada tanda hanya bersifat ringan dan tidak atau hampir tidak mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Gambaran klinis pasien GO ringan adalah: retraksi kelopak mata ringan (<2mm), keterlibatan jaringan lunak derajat ringan, eEksoftalmus <3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien), tidak terdapat diplopia atau diplopia hanya bersifat intermiten dan paparan kornea responsif terhadap lubrikan.⁽¹⁾

GO Sedang

Pada GO derajat sedang, GO berdampak signifikan terhadap kehidupan sehari-hari, sehingga memerlukan terapi imunomodulasi (jika aktif) atau bedah (jika tidak aktif). Namun tidak terdapat keadaan yang mengancam penglihatan. Biasanya terdapat ≥ 2 gambaran berikut: retraksi kelopak mata ≥ 2mm, keterlibatan jaringan lunak derajat sedang atau berat, exophthalmos ≥ 3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien), diplopia lebih sering dibanding GO ringan, dapat berupa Diplopia tidak konstan maupun konstan.⁽¹⁾

Tabel 6, Derajat keparahan Orbitopati Grave menurut EUGOGO⁽¹⁾

Klasifikasi	Gambaran klinis
GO Ringan	GO tidak berdampak signifikan terhadap aktivitas sehari-hari, sehingga tidak memerlukan terapi imunomodulasi atau bedah. Biasanya terdapat satu atau lebih gambaran berikut: <ul style="list-style-type: none"> Retraksi kelopak mata ringan (<2mm) Keterlibatan jaringan lunak derajat ringan Eksoftalmus <3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien) Tidak terdapat diplopia atau diplopia hanya bersifat intermiten dan paparan kornea responsif terhadap lubrikan
GO Sedang-Berat	GO berdampak signifikan terhadap kehidupan sehari-hari, sehingga memerlukan terapi imunomodulasi (jika aktif) atau bedah (jika tidak aktif). Namun tidak terdapat keadaan yang mengancam penglihatan. Biasanya terdapat ≥ 2 gambaran berikut: <ul style="list-style-type: none"> Retraksi kelopak mata ≥ 2mm Keterlibatan jaringan lunak derajat sedang atau berat Exophthalmos ≥ 3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien) Diplopia lebih sering dibanding GO ringan, dapat berupa Diplopia tidak konstan maupun konstan
GO sangat berat (mengancam penglihatan)	Terdapat neuropati optik distiroid dan/atau kerusakan kornea

GO Sangat Berat

GO Sangat Berat (Mengancam Penglihatan) disebut juga Neuropati Optik Dis-

tiroid (DON). Pembengkakan jaringan lunak orbital ekstrim, dikombinasikan dengan septum orbital yang ketat mengakibatkan

peningkatan tekanan intra-orbital, saraf optik menjadi teregang atau tertekan, sehingga menyebabkan kebutaan. GO sangat berat terjadi pada sekitar 5% pasien GO. Menariknya, proptosis pada pasien GO

derajat sangat berat biasanya tidak berlebihan. Septum orbital yang ketat diyakini dapat mencegah auto-dekompresi, sehingga menyebabkan lebih sedikit eksoftalmus dan DON ⁽¹⁾.

Tabel 7. Klasifikasi NO SPECS untuk tingkat keparahan GO⁽⁹¹⁾

Kelas	Grade	Deskripsi
0		Tidak tampak gejala dan tanda
I		Hanya tampak tanda saat pemeriksaan, tidak ada gejala
II		Melibatkan jaringan ikat
	0	Tidak ada
	a	Minimal
	b	Derajat Sedang
	C	Tampak jelas
III		Terjadi protosis
	0	Tidak ada
	a	3-4 cm diatas batas normal
	b	5-7 cm diatas batas normal
	C	≥ 8 cm diatas batas normal
IV		Keterlibatan otot ekstrapuskular
	0	Tidak ada
	a	Keterbatasan gerak pada pandangan yang ekstrem
	b	Terdapat bukti keterbatasan gerak otot ekstrapuskular
	C	Mata tidak dapat digerakkan
V		Keterlibatan kornea
	0	Tidak ada
	a	Penebalan kornea
	b	Ulserasi
	C	Berkabut, nekrosis dan perforasi
VI		Kehilangan penglihatan (akibat keterlibatan nervus optikus)
	0	Tidak ada
	a	Diskus tampak pucat, terdapat penurunan lapang pandang, tajam penglihatan 20/20-20/60
	b	Deskripsi sama dengan grade a, namun tajam penglihatan 20/60-20/200
	C	Tajam penglihatan kurang dari 20/200, kebutaan

*. *NO SPECS, No signs or symptoms, Only signs no symptoms, Soft issue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss.*

Tabel 8. Penilaian GO aktif atau inaktif menggunakan skor *Clinical Activity Score (CAS)* ^(4,91)

Untuk penilaian CAS awal, score hanya boleh berkisar antara 1-7

- 1 Nyeri orbital spontan
- 2 Nyeri orbital muncul saat pasien menatap sesuatu
- 3 kelopak mata bengkak, yang disebabkan GO aktif
- 4 Eritema pada kelopak mata
- 5 Konjungtiva kemerahan, yang disebabkan GO aktif
- 6 Kemosis (pembengkakan pada konjungtiva)
- 7 Peradangan pada karunkel atau plika

Skor 8 hingga 10 diberikan apabila pasien telah mendapatkan terapi selama 1-3 bulan

- 8 Proptosis, > 2 cm diatas batas normal
- 9 Penurunan ekskursi mata pada satu arah >8°, pada salah satu mata
- 10 Penurunan ketajaman setara 1 garis Snellen (dibanding sebelum muncul gejala GO)

*GO dinyatakan aktif apabila CAS ≥ 3/7 pada kunjungan pertama atau CAS > 4/10 pada saat evaluasi; GO dinyatakan inaktif apabila CAS < 3/7 pada kunjungan pertama atau CAS < 4/10 pada saat evaluasi.

TATALAKSANA

Penatalaksanaan GO bergantung pada gejala dan tingkat keparahan pasien, yang terdiri dari perawatan dasar, medis, dan bedah. Tujuan pengobatan yang ideal

adalah menghambat perkembangan atau menghindari kekambuhan GO untuk mengurangi risiko komplikasi penglihatan, dan menghilangkan kebutuhan akan intervensi bedah, dengan sebisa mungkin meminimal-

kan efek samping terapi.⁽⁷⁶⁾

Salah satu pedoman yang menjadi acuan pengobatan GO di dunia adalah pedoman yang dikeluarkan EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) pada tahun 2021, Pedoman tersebut membagi pengobatan GO menjadi 2, yaitu terapi umum (yang diberikan kesemua derajat keparahan GO) dan terapi sesuai derajat keparahan GO.⁽¹⁾

Secara umum pasien GO disarankan untuk berhenti merokok.^(1,2) Rokok merupakan faktor risiko yang berpotensi meningkatkan progresivitas GO dan meningkatkan risiko GO berkembang menjadi lebih berat.⁽¹⁹⁾

Pada pasien GD dengan GO sering kali pasien juga mengalami hipertiroid, sehingga sebaiknya juga dilakukan penanganan terhadap hipertiroid (jika ada), namun sebisa mungkin hindari hipotiroid iatrogenik.⁽¹⁾

Selain itu, pada pasien harus dilakukan identifikasi, apakah terdapat *sindroma mata kering*. Rujukan ke fasilitas kesehatan yang menyediakan layanan oftalmologi juga merupakan hal yang penting.⁽¹⁾

Selain terapi umum, harus dilakukan pula terapi sesuai derajat keparahan GO, yaitu sebagai berikut:

Tatalaksana GO ringan

Pada GO ringan, pasien tidak mengalami gejala, walaupun ada tanda hanya bersifat ringan dan tidak atau hampir tidak mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Gejala GO ringan kadang dapat hilang spontan, namun penanganan tepat tetap diperlukan. Gejala yang mungkin muncul ialah sindroma mata kering dan fotofobia.⁽¹⁾

Penggunaan air mata buatan (diberikan 4-6 kali sehari) atau gel (dioleskan pada malam hari) bermanfaat untuk gejala mata kering dan fotofobia.^(1,92) Penggunaan gel sebelum tidur berguna untuk pasien dengan lagophthalmos nokturnal, yang biasanya memiliki gejala yang lebih menonjol saat bangun tidur. Penggunaan kompres dingin dan kacamata hitam juga membantu mengatasi iritasi mata. Pertolongan sementara terhadap diplopia dapat diatasi dengan menyuntikkan toksin botulinum A ke dalam otot ekstraokular, dan retraksi kelopak mata yang simtomatik dapat membaik dengan penyuntikan ke levator palpebralis.⁽⁹²⁾ EUGOGO juga menyarankan pemberian selenium saat perut kosong sebagai terapi tambahan pada GO derajat ringan yang aktif.⁽¹⁾

Sekitar dua pertiga pasien dengan penyakit ringan mengalami perbaikan spontan dalam waktu 6 bulan, sehingga tidak memerlukan pengobatan selain tindakan lokal. Observasi setiap beberapa bulan diperlukan hingga tahap tidak aktif tercapai, dan pembedahan rehabilitatif dapat dilakukan jika diperlukan.⁽⁹²⁾

Tabel 9. Manajemen GO Ringan⁽¹⁾

Terapi Umum	Manajemen sesuai Severitas	Apabila Terdapat Gangguan Kualitas Hidup
<ul style="list-style-type: none"> Berhenti merokok Tangani Hipertiroid Hindari Hipotiroid iatrogenik Tangani sindroma mata kering Rujuk ke Faskes tersedia oftalmologi 	<p>Terapi Lokal</p> <p>Terapi sistemik</p>	<ul style="list-style-type: none"> Air mata artifisial, terutama apabila terdapat mata kering Gel mata, untuk melindungi kornea saat malam (tidur) Suplementasi selenium (diminum saat perut kosong) untuk GO aktif <p>Diskusikan pemberian imunomodulator pada GO aktif atau pembedahan rehabilitatif pada GO inaktif</p>

Tatalaksana GO Sedang-Berat dan Kasus Aktif

Setelah fase awal terjadi inflamasi dengan manifestasinya yang tampak jelas (fase aktif), GO menjadi stabil (fase *plateau*) dan kemudian perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati.⁽⁹⁾ Pada pasien dengan GO sedang hingga berat dan aktif, tujuan terapi awal adalah memperpendek fase aktif penyakit dan mengurangi manifestasi mata sisa pada fase inaktif.⁽¹⁾ Secara garis besar, penanganannya dibagi menjadi lini pertama dan lini kedua jika lini pertama belum berhasil.⁽¹⁾

Terapi Lini Pertama

Pilihan terapi lini pertama adalah kombinasi steroid dan mmF (*Mycophenolate mofetil*) atau steroid saja (tanpa mmF). Pada kombinasi steroid dan mmF, metilprednisolon IV 0,5 gram per minggu diberikan bersama mmF 720 mg per hari selama 6 minggu. Pada pemberian steroid tanpa mmF, diberikan metilprednisolon 0,75 gram IV per minggu selama 6 minggu. Apabila terdapat perbaikan pada kombinasi steroid dan mmF, terapi dapat diteruskan dengan pemberian metilprednisolon 0,25 gram IV per minggu dan mmF 720 mg per hari selama 6 minggu. Sedangkan apabila terdapat perbaikan pada kombinasi steroid tanpa mmF, terapi diteruskan dengan pemberian metilprednisolon 0,5 gram IV per minggu selama 6 minggu. Apabila tidak terdapat perbaikan atau malah terjadi penurunan penglihatan, maka terapi beralih ke lini kedua.⁽¹⁾

Selain EUGOGO, terdapat literatur lain yang memberikan alternatif pemberian steroid, yang menyarankan pemberian kor-

tikosteroid IV diberikan dalam 12 infus metilprednisolon mingguan (enam dosis menggunakan 500 mg dan enam dosis sisanya menggunakan 250 mg, dosis kumulatif: 4,5g). Dosis yang lebih tinggi dapat digunakan untuk bentuk yang lebih parah dalam spektrum GO sedang hingga berat, namun dosis kumulatif tidak boleh melebihi 8 g per siklus, dan dosis tunggal tidak boleh >750 mg untuk meminimalkan terjadinya efek samping.⁽⁷⁶⁾

Terapi Lini Kedua

Terapi lini kedua diberikan apabila terapi lini 1 tidak berhasil. Pilihan terapi lini kedua adalah⁽¹⁾:

1. Pemberian steroid intravena sesi kedua (dosis sama dengan terapi lini pertama)
2. Pemberian steroid oral (prednisone atau prednisolone) dikombinasikan dengan siklosporin atau azatrioprin
3. Glukokortikoid IV atau oral dikombinasikan dengan radioterapi orbital
4. Rituxumab
5. Teprotumumab
6. Tocilizumab

Pemberian steroid intravena dengan dosis yang sama dengan pemberian steroid intravena tanpa mmF lini pertama (0,75 gram/minggu) dapat dipertimbangkan apabila alternatif lain tidak memungkinkan. Alternatif lain adalah steroid oral (prednisone atau prednisolone) dikombinasikan dengan siklosporin atau azatrioprin.⁽¹⁾

Rituximab dapat direkomendasikan sebagai pengobatan lini kedua dengan dosis 500 mg atau pada dosis yang lebih rendah yaitu 100 mg. Tocilizumab juga dapat dipertimbangkan pada pasien yang resisten glukokortikoid, meskipun data kuat mengenai efikasi dan keamanan masih belum ada.⁽¹⁾

Tabel 10. Manajemen GO derajat sedang-berat, lini pertama ⁽¹⁾

Terapi umum	Manajemen sesuai Severitas	
<ul style="list-style-type: none"> • Berhenti merokok • Tangani Hipertiroid • Hindari Hipotiroid iatrogenik • Rujuk ke Faskes tersedia oftamologi 	Pilihan I Metilprednisolon 500 mg IV/minggu dikombinasikan dengan mmF 720 mg/hari selama 6 minggu	Pilihan II Metilprednisolon 750 mg IV/minggu selama 6 minggu
	↓ Terdapat respon/ respon parsial ↓ Metilprednisolon 250mg IV/minggu selama 6 minggu Dikombinasikan dengan mmF 720 mg/hari selama 18 minggu ↓ Respon ↓ Stop terapi ↓	↓ Tidak ada respon/ perburukan ↓ Terapi lini kedua
	GO inaktif Operasi rehabilitatif jika diperlukan	

Tatalaksana GO Sangat Berat

Pada GO sangat berat terjadi DON yang dapat mengakibatkan kebutaan sehingga penanganan GO harus lebih agresif. Pada GO sangat berat, terapi yang diberikan adalah metilpredisolon 0,5-1 gram per hari yang diberikan 3 hari berturut-turut atau diberikan selang 1 hari (diberikan hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5). Apabila didapatkan respon perbaikan

maka dilanjutkan metilprednisolon 0,5 gram per minggu, dengan dosis keseluruhan tidak boleh lebih dari 8 gram. Apabila tidak terdapat perbaikan atau perbaikan parsial, maka dipertimbangkan dilakukan operasi untuk dekompresi orbital urgen.⁽¹⁾

Secara garis besar, indikasi untuk dekompresi orbital pada kasus GO inaktif adalah keratopati akibat paparan dan sebagai lini kedua.⁽¹⁾

Tabel 11. Manajemen GO derajat sangat berat⁽¹⁾

Terapi umum	Manajemen sesuai Severitas	
<ul style="list-style-type: none"> • Berhenti merokok • Tangani Hipertiroid • Hindari Hipotiroid iatrogenik • Hindari terapi radioiodine aktif • Rujuk ke Faskes tersedia oftamologi 	Metilprednisolon IV 500-1000 mg diberikan 3 hari berturut-turut atau diberikan selang 1 hari (diberikan hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5) ↓ Dilakukan monitoring keadaan mata setiap hari ↓ Setelah 1 minggu, lakukan penilaian progresivitas	
	↓ Terdapat Perbaikan ↓ Metilprednisolon IV 500 mg per minggu ↓ Respon ↓ Lanjutkan hingga membaik, dosis kumulatif tidak boleh > 8000 mg per siklus	↓ Tidak membaik atau perburukan ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ Lakukan operasi dekompresi orbital urgensi

Pencegahan

Berhenti merokok menjadi hal yang penting dalam pencegahan GO primer, sekunder, dan tersier. Oleh karena itu, semua pasien GO harus disarankan untuk berhenti merokok. Selain itu, diagnosis dini dan pemilihan terapi optimal untuk hipertiroidisme dapat memperbaiki perjalanan penyakit ini secara signifikan.⁽⁷⁶⁾

PROGNOSIS

GO ringan dapat sembuh dengan sendirinya, dan pasien sering kali pulih secara spontan dalam waktu 2-5 tahun. Pengobatan cenderung relatif efektif, dan tingkat kekambuhan GED kurang dari 10%.⁽⁸⁷⁾ Faktor lingkungan utama yang dapat dimodifikasi dan menghasilkan prognosis yang lebih buruk pada pasien GO adalah merokok. Efektivitas nasihat medis untuk berhenti merokok pada pasien dengan GO dapat membuat 42% berhenti merokok dan menurunkan 30% konsumsi rokok.⁽²⁾

RINGKASAN

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy, GO*), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan), yang menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit, yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD), maupun tiroiditis hashimoto.

Penilaian derajat keparahan merupakan hal yang penting dalam menentukan rencana terapi dan prognosis pasien. Terdapat beberapa pedoman klasifikasi derajat GO yang digunakan, diantaranya adalah klasifikasi EUGOGO, VISA, CAS (*Clinical Activity Score*) dan NOSPECS dimodifikasi. Klasifikasi EUGOGO cenderung lebih mudah digunakan dalam praktik klinis

sehingga memudahkan klinis dalam menggunakan sebagai pedoman untuk terapi GO.

Penatalaksanaan GO cenderung sulit dan kompleks, sehingga memerlukan kerja sama interdisiplin di bidang endokrinologi, oftalmologi, radiasi, dan pembedahan. Penelitian yang lebih luas masih sangat diperlukan. Kedepannya diharapkan pemahaman mengenai *Graves' orbitopathy* dapat semakin meningkat

DAFTAR PUSTAKA

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-67.
2. González-García A, Sales-Sanz M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clínica (English Ed)*. 2021;156(4):180-6.
3. Macovei ML, Azis Ū, Gheorghe A, Burcea M. A systematic review of euthyroid Graves' disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5).
4. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kunitz M, Pitz S, König J. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1998-2004.
5. Hou TY, Wu SB, Kau HC, Tsai CC. The role of oxidative stress and therapeutic potential of antioxidants in graves' ophthalmopathy. *Biomedicines*. 2021;9(12):1-14.
6. Ren Z, Zhang H, Yu H, Zhu X, Lin J. Roles of four targets in the pathogenesis of graves' orbitopathy. *Heliyon*. 2023;9(9):e19250.
7. Savitri AD, Sutjahjo A, Soelistijo SA, Baskoro A. Comparison of thyroid stimulating hormone receptor antibody (Trab) in graves' disease patients with and without ophthalmopathy. *New Armen Med J*. 2019;13(4):39-46.
8. Subekti I, Boedisantoso A, Moeloek ND, Waspadji S, Mansyur M. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):114-21.
9. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(November):1-10.
10. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716.
11. Smith TJ. New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor. *F1000Research*. 2018;7(0):1-9.
12. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, Valenzuela-Vallejo L, Marin-Noriega MA, Uribe-

- Reina P, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: A systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2020;9(1).
13. Turck N, Eperon S, De Los Angeles Gracia M, Obéric A, Hamédani M. Thyroid-associated orbitopathy and biomarkers: Where we are and what we can hope for the future. *Dis Markers*. 2018;2018.
 14. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777–80.
 15. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male*. 2002;5(2):98–102.
 16. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1336–44.
 17. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):63–7.
 18. 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.
 19. Mathur C, Singh S, Sharma S. Prevalence and risk factors of thyroid-associated ophthalmopathy among Indians. *Int J Adv Med*. 2016;3(3):662–5.
 20. Lat AMM, Jauculan MC, Sanchez CA, Jimeno C, Sison-Peña CM, Pe-Yan MR, et al. Risk factors associated with the activity and severity of graves' ophthalmopathy among patients at the university of the Philippines Manila-Philippine general hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2017;32(2):151–7.
 21. Xia N, Zhou S, Liang Y, Xiao C, Shen H, Pan H, et al. CD4+ T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Int J Mol Med*. 2006;17(5):911–6.
 22. Fang S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(April):1–17.
 23. Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye*. 2019;33(2):176–82.
 24. Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye*. 2019;33(2):230–4.
 25. Tang F, Chen X, Mao Y, Wan S, Ai S, Yang H, et al. Orbital fibroblasts of Graves' orbitopathy stimulated with proinflammatory cytokines promote B cell survival by secreting BAFF. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;446:1–11.
 26. Chen G, Ding Y, Li Q, Li Y, Wen X, Ji X, et al. Defective Regulatory B Cells Are Associated with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):4067–77.
 27. Fang S, Huang Y, Liu X, Zhong S, Wang N, Zhao B, et al. Interaction between CCR6 + TH17 cells and CD34 + fibrocytes promotes inflammation: Implications in graves' orbitopathy in Chinese population. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(6):2604–14.
 28. Wang Y, Chen Z, Wang T, Guo H, Liu Y, Dang N, et al. A novel CD4+ CTL subtype characterized by chemotaxis and inflammation is involved in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(3):735–45.
 29. Smith TJ. Potential Roles of CD34 + Fibrocytes Masquerading as Orbital Fibroblasts in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;104(2):581–94.
 30. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, Smith TJ. Aberrant Expression of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor by T Cells from Patients with Graves' Disease May Carry Functional Consequences for Disease Pathogenesis. *J Immunol*. 2007;178(5):3281–7.
 31. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, Afifiyan NF, Gianoukakis AG, Sand D, et al. B Cells from Patients with Graves' Disease Aberrantly Express the IGF-1 Receptor: Implications for Disease Pathogenesis. *J Immunol*. 2008;181(8):5768–74.
 32. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an Association between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptors: A Tale of Two Antigens Implicated in Graves' Disease. *J Immunol*. 2008;181(6):4397–405.
 33. Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Igs from Patients with Graves' Disease Induce the Expression of T Cell Chemoattractants in Their Fibroblasts. *J Immunol*. 2002;168(2):942–50.
 34. Fernando R, Caldera O, Smith TJ. Therapeutic IGF-I receptor inhibition alters fibrocyte immune phenotype in thyroid-associated ophthalmopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(52):1–10.
 35. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5076–80.
 36. Niedermeier M, Reich B, Gomez MR, Denzel A, Schmidbauer K, Göbel N, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17892–7.
 37. Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral Blood Fibrocytes: Differentiation Pathway and Migration to Wound Sites. *J Immunol*. 2001;166(12):7566–7562.
 38. Fernando R, Grisolia ABD, Lu Y, Atkins S, Smith TJ. Slit2 Modulates the Inflammatory Phenotype of Orbit-Infiltrating Fibrocytes in Graves' Disease. *J Immunol*. 2018;200(12):3942–9.
 39. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494.
 40. Zhang X, Liu Z, Li W, Kang Y, Xu Z, Li X, et al. MAPKs/AP-1, not NF-κB, is responsible for MCP-1 production in TNF-α-activated adipocytes. *Adipocyte*. 2022;11(1):477–86.
 41. Luo X, Gao ZX, Lin SW, Tong ML, Liu LL, Lin LR, et al. Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp0136 promotes fibroblast migration by modulating MCP-1/CCR2 through TLR4. *J Eur*

- Acad Dermatology Venereol. 2020;34(4):862-72.
42. Xin Z, Hua L, Yang YL, Shi TT, Liu W, Tuo X, et al. A pathway analysis based on genome-wide DNA methylation of Chinese patients with graves' orbitopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
 43. Cao JM, Wang N, Hou SY, Qi X, Xiong W. Epigenetics effect on pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(9):1441-8.
 44. Matheis N, Lantz M, Grus FH, Ponto KA, Wolters D, Brorson H, et al. Proteomics of orbital tissue in thyroid-associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1523-30.
 45. Zhu FF, Yang LZ. Bioinformatic analysis identifies potentially key differentially expressed genes and pathways in orbital adipose tissues of patients with thyroid eye disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2019;15(1):1-8.
 46. Lee JY, Gallo RA, Ledon PJ, Tao W, Tse DT, Pelaez D, et al. Integrating differential gene expression analysis with perturbation-response signatures may identify novel therapies for thyroid-associated orbitopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(9):1-12.
 47. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42-9.
 48. Kwak EA, Pan CC, Ramonett A, Kumar S, Cruz-Flores P, Ahmed T, et al. β IV-spectrin as a stalk cell-intrinsic regulator of VEGF signaling. *Nat Commun.* 2022;13(1).
 49. Tamura K, Miyata K, Sugahara K, Onishi S, Shuin T, Aso T. Identification of EloA-BP1, a novel Elongin A binding protein with an exonuclease homology domain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(1):189-95.
 50. Boyer DS, Rippmann JF, Ehrlich MS, Bakker RA, Chong V, Nguyen QD. Amine oxidase copper-containing 3 (AOC3) inhibition: a potential novel target for the management of diabetic retinopathy. *Int J Retin Vitre.* 2021;7(1):1-12.
 51. Park BS, Im HL, Yoon NA, Tu TH, Park JW, Kim JG, et al. Developmentally regulated GTP-binding protein-2 regulates adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;578:1-6.
 52. Bunker RD, Bulloch EMM, Dickson MJ, Loomes KM, Baker EN. Structure and function of human xylulokinase, an enzyme with important roles in carbohydrate metabolism. *J Biol Chem.* 2013;288(3):1643-52.
 53. Besant PG, Attwood P V. Histone H4 histidine phosphorylation: Kinases, phosphatases, liver regeneration and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(1):290-3.
 54. Bolz H, Ramírez A, Von Brederlow B, Kubisch C. Characterization of ADAMTS14, a novel member of the ADAMTS metalloproteinase family. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr.* 2001;1522(3):221-5.
 55. Qazi S, Jit BP, Das A, Karthikeyan M, Saxena A, Ray MD, et al. BESFA: bioinformatics based evolutionary, structural & functional analysis of prostrate, Placenta, Ovary, Testis, and Embryo (POTE) paralogs. *Heliyon.* 2022;8(9):e10476.
 56. Raz A, Nakahara S. Biological Modulation by Lectins and Their Ligands in Tumor Progression and Metastasis. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8(1):22-36.
 57. Kaur S, Van Bergen NJ, Verhey KJ, Nowell CJ, Budaitis B, Yue Y, et al. Expansion of the phenotypic spectrum of de novo missense variants in kinesin family member 1A (KIF1A). *Hum Mutat.* 2020;41(10):1761-74.
 58. Lim HI, Hajjar KA. Annexin A2 in fibrinolysis, inflammation and fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):1-14.
 59. Jung IH, Jung DWE, Chung YY, Kim KS, Park SW. Iroquois Homeobox 1 Acts as a True Tumor Suppressor in Multiple Organs by Regulating Cell Cycle Progression. *Neoplasia (United States).* 2019;21(10):1003-14.
 60. Luo B, Feng S, Li T, Wang J, Qi Z, Zhao Y, et al. Transcription factor HOXB2 upregulates NUSAP1 to promote the proliferation, invasion and migration of neuroblastoma cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2022;25(6):1-10.
 61. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2020;19(2):265-77.
 62. Zhang C, Li T, Chiu KY, Wen C, Xu A, Yan CH. FABP4 as a biomarker for knee osteoarthritis. *Biomark Med.* 2018;12(2):107-18.
 63. Li J, Guo C, Wu J. The Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ for Liver Fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2619-28.
 64. Blom JMC, Ottaviani E. Immune-Neuroendocrine Interactions: Evolution, Ecology, and Susceptibility to Illness. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017;23:362-7.
 65. Saini DK, Karunarathne WKA, Angaswamy N, Saini D, Cho JH, Kalyanaraman V, et al. Regulation of Golgi structure and secretion by receptor-induced G protein $\beta\gamma$ complex translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11417-22.
 66. Liu Y, Feng Q, Miao J, Wu Q, Zhou S, Shen W, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 aggravates renal fibrosis through activating JAK/STAT/GSK3 β / β -catenin pathway. *Oncol Lett.* 2018;16:3976-82.
 67. He W, Yang T, Gong XH, Qin RZ, Zhang XD, Liu WD. Targeting CXC motif chemokine receptor 4 inhibits the proliferation, migration and angiogenesis of lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;16(3):3976-82.
 68. Rogeromm, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10(4):1-19.
 69. Kumari A, Silakari O, Singh RK. Recent advances in colony stimulating factor-1 receptor/c-FMS as an emerging target for various therapeutic implications. *Biomed Pharmacother.* 2018;103(April):662-79.
 70. Fayyaz S, Japtok L, Schumacher F, Wigger D, Schulz TJ, Haubold K, et al. Lysophosphatidic Acid Inhibits Insulin Signaling in Primary Rat Hepatocytes via the LPA 3 Receptor Subtype and is Increased in Obesity. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):445-56.
 71. Shano S, Hatanaka K, Ninose S, Moriyama R, Tsujiuchi T, Fukushima N. A lysophosphatidic

- acid receptor lacking the PDZ-binding domain is constitutively active and stimulates cell proliferation. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2008;1783(5):748-59.
72. Goldsmith ZG, Ha JH, Jayaraman M, Dhanasekaran DN. Lysophosphatidic Acid Stimulates the Proliferation of Ovarian Cancer Cells via the gep Proto-Oncogene Gα12. *Genes Cancer.* 2011;2(5):563-75.
 73. Du B, Wang Y, Yang M, He W. Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: a case series of 3620 Chinese cases. *Eye.* 2021;35(8):2294-301.
 74. Li X, Li S, Fan W, Rokohl AC, Ju S, Ju X, et al. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *Int Ophthalmol.* 2023;43(4):1437-49.
 75. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(2):87-93.
 76. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current knowledge on graves' orbitopathy. *J Clin Med.* 2021;10(1):1-23.
 77. Muralidhar A, Das S, Tiple S. Clinical profile of thyroid eye disease and factors predictive of disease severity. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(8):1629-34.
 78. Davies MJ, Dolman PJ. Levator Muscle Enlargement in Thyroid Eye Disease-Related Upper Eyelid Retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017;33(1):35-9.
 79. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid eye disease. *life.* 2022;12(2):2084.
 80. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy-Mechanism of Disease. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-38.
 81. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: The first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491-5.
 82. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20(3):224-5.
 83. Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):531-6.
 84. Strianese D, Piscopo R, Elefante A, Napoli M, Comune C, Baronissi I, et al. Unilateral proptosis in thyroid eye disease with subsequent contralateral involvement: Retrospective follow-up study. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1).
 85. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1052-6.
 86. Mourits MP. Diagnosis and Differential Diagnosis of Graves' Orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' Orbitopathy.* 3rd ed. Basel: Karger; 2017. p. 74.
 87. Hutchings KR, Fritzhand SJ, Esmaeli B, Koka K, Zhao J, Ahmed S, et al. Graves' Eye Disease: Clinical and Radiological Diagnosis. *Biomedicines.* 2023;11(2).
 88. Mourits MP. Diagnosis of Graves' Orbitopathy. In: Gooris PJ, Mourits MP, Bergsma J, editors. *Surgery in and around the Orbit.* Breda: Springer Cham; 2023. p. 271-277.
 89. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, et al. Disease activity in graves' ophthalmopathy: Diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score. *Neuroradiol J.* 2013;26(5):555-64.
 90. Chng CL, Seah LL, Khoo DHC. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):249-58.
 91. 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.
 92. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves' Disease and Thyroid Eye Disease. *J Pediatr.* 2022;51(2):287-304.