

**KORELASI CLINICAL ACTIVITY SCORE DAN NOSPECS  
TERHADAP KALIBER OTOT REKTUS PADA PASIEN  
OFTALMOPATI GRAVES SETELAH PEMBERIAN  
METILPREDNISOLON INTRAVENA**

*CORRELATION OF CLINICAL ACTIVITY SCORE AND NOSPECS  
TO RECTUS MUSCLE CALIBER IN GRAVES'  
OPHTHALMOPATHY PATIENTS AFTER  
METHYLPREDNISOLONE INTRAVENOUS*

**IRMA FITA SAMPE**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KORELASI CLINICAL ACTIVITY SCORE DAN NOSPECS  
TERHADAP KALIBER OTOT REKTUS PADA PASIEN  
OFTALMOPATI GRAVE SETELAH PEMBERIAN  
METILPREDNISOLON INTRAVENA**

**Tesis**

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

IRMA FITA SAMPE  
C025 171 005

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KORELASI CLINICAL ACTIVITY SCORE DAN NOPSECS TERHADAP  
KALIBER OTOT REKTUS PADA PASIEN OFTALMOPATI GRAVES  
SETELAH PEMBERIAN METILPREDNISOLON INTRAVENA**

Disusun dan diajukan oleh

**Irma Fita Sampe**

Nomor Pokok : C025 171 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 15 Juli 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Halimah Paqarra, Sp.M(K)  
NIP. 195808031987102001

dr. Junus Baan, Sp.Rad (K)  
NIP. 19581019 198912 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes  
NIP. 198010162009121002



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Korelasi Clinical Activity Score dan NOSPECS Terhadap Kaliber Otot Rektus Pasien Oftalmopati Graves Setelah Pemberian Metilprednisolon Intravena" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Junus Baan,Sp.Rad(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2022



IRMA FITA SAMPE  
C025 171 005

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis berjudul “Korelasi Clinical Activity Score dan NOSPECS Terhadap Kaliber Otot Rektus Pada Pasien Oftalmopati Graves Setelah Metilprednisolon Intravena”, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua orang tua saya, Bapak Paulus Sampe (alm) dan Ibu Yohana Pakombong atas setiap doa, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Suami saya, David Henry Sampeliling dan anak tersayang Solomon Polaris Sampeliling yang tidak pernah lelah mendoakan, bersabar, dan mendukung saya dalam menjalani proses pendidikan ini.
3. Mertua saya, Bapak Aris Sampeliling (alm) dan Ibu Esther Parenta yang selalu mendoakan dan mendukung penyelesaian pendidikan saya.
4. Kakak saya Irfan Sampe beserta adik saya Irda Eva Sampe dan Ira Jazika Sampe atas semua dukungannya.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
6. Dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, penasehat akademik yang selalu memberi bimbingan, semangat, serta nasehat selama penulis menjalani proses pendidikan.
7. Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai guru, orang tua, pembimbing menyelesaikan karya akhir ini.

8. dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), Dosen Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai pembimbing karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
9. Dr. dr. Batari T. Umar, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai penguji karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
10. Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin selaku guru, penguji karya akhir saya dengan banyak sekali bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
11. Dr. Muh Firdaus Kasim, MSc, selaku pembimbing statistik atas waktu dan ilmunya yang dicurahkan disela kesibukan sehingga penyusunan karya akhir ini terselesaikan.
12. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp. M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin selaku guru dan orang tua yang banyak memberikan dorongan dan dukungan terhadap saya selama pendidikan ini.
13. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), sebagai Ketua program Studi Ilmu Kesehatan Mata atas segala kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis, juga segala bentuk pemikiran dan upaya jerih payah demi memajukan kualitas pendidikan dokter spesialis Mata Universitas Hasanuddin.
14. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr.dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, dr. Muliasnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih

Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

15. Rekan-rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP Wahiddin Sudirohusodo, JEC-ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas segala bantuan selama pendidikan saya.
16. Kepada saudara seangkatan 5urfiver, dr. Budhi Karoma, dr. Fadlullah, dr. Inop, dan dr. Dewi terimakasih telah banyak membantu dan menyertai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka sejak awal menjalani pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
17. Seluruh senior dan junior teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini.
18. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, dan pak Sudirman yang selalu siap membantu.
19. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan dan kelemahan akibat keterbatasan kemampuan maupun pengetahuan penulis, Oleh karena itu penulis mengharapkan masukan sebagai perbaikan untuk karya ini. Kiranya Tuhan Yang Maha Esa dapat memberikan balasan yang terbaik untuk setiap doa, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Makassar, Juni 2022

Irma Fita Sampe

## ABSTRAK

**IRMA FITA SAMPE**, Korelasi CAS dan NOSPECS terhadap kaliber otot rektus pasien oftalmopati Grave setelah pemberian metilprednisolon intravena (dibimbing oleh Halimah Pagarra, Junus Baan dan Firdaus Kasim)

Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi perubahan CAS, NOSPECS terhadap perubahan kaliber otot rektus pada pasien oftalmopati Grave setelah pemberian metilprednisolon intravena.

Penelitian ini menggunakan metode cohort retrospective. Sebanyak 21 penderita oftalmopati Graves yang mendapatkan terapi metilprednisolon intravena dengan dosis kumulatif 4,5 gram masuk sebagai sampel penelitian. Data perubahan CAS, NOSPECS dan kaliber otot rektus pasien sebelum dan setelah terapi metilprednisolon intravena dikumpulkan dan dilakukan analisis.

Hasil penelitian menunjukkan perubahan CAS yang signifikan ( $p < 0,001$ ) setelah pemberian terapi, Perubahan NOSPECS yang signifikan ( $p = 0,021$ ) hanya pada keterlibatan jaringan lunak. Tidak ada korelasi antara perubahan CAS terhadap perubahan kaliber otot rektus. Didapatkan nilai R untuk korelasi nilai perubahan NOSPECS terhadap perubahan otot rektus lateral sebesar 0,567 dengan nilai  $p = 0,007$ , dan nilai R untuk korelasi nilai perubahan NOSPECS terhadap perubahan kaliber otot rektus superior sebesar 0,588 dengan nilai  $p = 0,005$ . Hal ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan dengan arah korelasi positif dan antara nilai perubahan CAS dengan perubahan kaliber otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena.

Kunci: Kaliber otot rektus, CAS, NOSPECS, metilprednisolon intravena, oftalmopati Graves



## ABSTRACT

**IRMA FITA SAMPE**, Correlation of CAS and NOSPECS to rectus muscle caliber in Graves' ophthalmopathy patients after intravenous methylprednisolone (supervised by Halimah Pagarra, Junus Baan, and Firdaus Kasim)

This study aimed to analyze the correlation of changes in CAS, and NOSPECS to rectus muscle caliber in Graves' ophthalmopathy patients after intravenous methylprednisolone.

This study used a retrospective cohort method. A total of 21 patients with Graves' ophthalmopathy who received intravenous methylprednisolone therapy with a cumulative dose of 4.5 grams were included as study samples. Data on changes in CAS, NOSPECS, and rectus muscle caliber of patients before and after intravenous methylprednisolone therapy were collected and analyzed.

The results demonstrated a significant change in CAS ( $p < 0.001$ ) after treatment and a substantial change in NOSPECS ( $p = 0.021$ ) only in soft tissue involvement. There was no correlation between changes in CAS and changes in rectus muscle caliber. The R-value for the correlation of NOSPECS changes to changes in the lateral rectus muscle and the R-value for the correlation of NOSPECS changes to changes in superior rectus muscle caliber was 0.567 with  $p$ -value = 0.007 and 0.588 with  $p$ -value = 0.005 respectively. This indicated a significant positive correlation between the value of CAS changes and changes in rectus muscle caliber after administration of intravenous methylprednisolone.

Key: Rectus muscle caliber, CAS, NOSPECS, intravenous methylprednisolone, Graves' ophthalmopathy

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1    Latar belakang masalah .....	1
I.2    Rumusan Masalah .....	3
I.3    Tujuan Penelitian .....	3
I.3.1    Tujuan Umum.....	3
I.3.2    Tujuan Khusus .....	3
I.4    Hipotesis Penelitian.....	4
I.5    Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1.    Anatomi Orbita .....	5
II.2    Patogenesis Oftalmopati Grave .....	8
II 2.1    Limfosit.....	9
II.2.2    Fibroblas orbita.....	11
II.3.    Diagnosis Oftalmopati Grave.....	15
II.4    Clinical Activity Score .....	20
II.5    NOSPECS.....	23
II.6    Radiologi .....	25
II.7    Tatalaksana Oftalmopati Grave.....	29
II.8    KERANGKA TEORI .....	33
II.9    KERANGKA KONSEP .....	34

BAB III	METODOLOGI PENELITIAN .....	35
III.1	Desain Penelitian .....	35
III.2	Tempat dan Waktu Penelitian .....	35
III.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	35
III.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
III.5	Perkiraan Besar Sampel.....	36
III.6	Sarana penelitian .....	37
III.7	Definisi Operasional .....	37
III.8	Prosedur Penelitian .....	38
III.9	Analisa Data .....	39
III.10	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	39
III.11	Alur Penelitian .....	40
BAB IV	HASIL PENELITIAN .....	41
IV.1	Karakteristik Responden .....	41
IV.2	Perubahan Clinical Activity Score sebelum dan setelah terapi .....	42
IV.3	Perubahan NOSPECS sebelum dan setelah terapi.....	43
IV.4	Korelasi perubahan CAS terhadap perubahan kaliber rektus.....	44
IV.5	Korelasi perubahan NOSPECS terhadap perubahan kaliber rektus	45
BAB V	47	
DAFTAR PUSTAKA.....		54

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Clinical activity score.....	22
2. Derajat NOSPECS.....	24
3. Data normatif MRI pada chinese orbital .....	27
4. Karakteristik Responden.....	41
5. Perubahas CAS sebelum dan setelah terapi metilprednisolon	43
6. Perubahas NOSPECS sebelum dan setelah terapi metilprednisolon.....	43
7. Korelasi CAS terhadap kaliber otot rektus setelah terapi Metilprednisolon intravena.....	45
8. Korelasi NOSPECS terhadap kaliber otot rektus setelah terapi metilprednisolon intravena .....	45

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Anatomi struktur tulang rongga orbita.....	6
2. Otot ekstraokuler .....	7
3. Gambaran diferensiasi sel T di Kelenjar Thymus.....	9
4. Patogenesis oftalmopati Grave.....	11
5. Immunobiopatologi oftalmopati Grave .....	13
6. Rundle Curve .....	16
7. Tanda klinis oftalmopati grave.....	18
8. Tanda klinis kriteria diagnosa .....	19
9. Radioimaging oftalmopati Grave .....	19
10. Panduan penilaian clinical activity score.....	23
11. MRI Orbita.....	28
12. Mekanisme genom dan non genom glukokortikoid .....	30
13. Algoritme lini pertama Tatalaksana Oftalmopati Grave.....	32

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Lembar Persetujuan Komisi Etik.....	64
2. Biodata Peneliti.....	65
Tabel	
1. Data Pasien Penelitian.....	67

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/ singkatan</b>	<b>Arti dan keterangan</b>
APC	Antigen-Presenting Cells
CAS	Clinical Activity Score
ECM	Ekstra Celluler Matrix
GD	Graves' Disease
ICD 10	Internasional statistical classification of disease 10
IGF-1R	Insuline Like Growth Factor 1 Receptor
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IL	Interleukin
NOSPECS	No physical signs or symptoms, Only signs, Soft tissue, Proptosis, Extraocular muscle, Corneal, Sight loss
OG	Oftalmopati Grave
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
Th	T Helper cell
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TSHR	Thyroid Stimulating Hormone Reseptor

# BAB I PENDAHULUAN

## I.1 Latar belakang masalah

Oftalmopati Graves (OG) yang juga dikenal dengan orbitopati Graves adalah penyakit autoimun inflamasi pada orbita dan periorbita yang dapat ditandai dengan retraksi palpebra superior, edema dan eritema jaringan periorbita dan konjungtiva. Oftalmopati Graves lebih sering ditemukan pada perempuan (2,67–3,3 kasus/ 100.000/ tahun) dibandingkan laki-laki (0,5 -0,9 kasus/100.000/ tahun). Kasus OG yang berkembang menjadi moderate–severe diperkirakan 5–6% kasus saja. OG dapat menyebabkan proptosis, diploopia, dan pada kasus yang berat menyebabkan kecacatan pada wajah hingga kehilangan penglihatan sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien. Pasien OG mengeluhkan terjadinya pembatasan aktivitas harian dan mengurangi kepercayaan diri yang akhirnya berdampak pada interaksi sosial serta mengurangi kualitas hidup pasien. (Bartalena et al., 2021, 2020; Campi et al., 2016a; Perros et al., 2015)

Oftalmopati Graves diketahui memiliki *self-limiting natural course*, ditandai dengan fase inflamasi aktif jaringan orbita, di mana dapat terjadi perburukan penyakit, yang kemudian diikuti oleh fase stabilisasi; keseluruhan proses ini diperkirakan berlangsung 18–24 bulan pada pasien yang tidak diberikan terapi. Pemberian farmakoterapi pada fase stabilisasi tidak memberikan perubahan yang signifikan. Pemberian terapi medikamentosa sebagai anti inflamasi /imunosupresan memberikan efektifitas yang signifikan jika diberikan dalam 18 bulan durasi penyakit. Penatalaksanaan OG harus didasarkan pada penilaian *activity* dan *severity* yang benar. *Activity* dapat dinilai menggunakan *clinical activity score* (CAS) dan *severity* diklasifikasikan menurut NOSPECS. (Barrio-Barrio et al., 2015a; Bartalena et al., 2021; M P Mourits et al., 1989; Terwee et al., 2005)

*Clinical activity score* merupakan sistem penilaian secara klinis yang digunakan untuk menilai adanya tanda inflamasi aktif, yang juga berperan untuk pendokumentasian respon terapi dari waktu ke waktu dan untuk membantu memprediksi respon terapi terhadap glukokortikoid. Selain CAS, penentuan pemberian terapi juga bergantung pada tingkat *severity* penyakit yang penilaian



nya menggunakan kriteria NOSPECS. NOSPECS terdiri dari derajat 0 yaitu N (No physical signs or symptoms) atau tidak ada tanda atau gejala fisik, derajat 1 yaitu O (*Only signs*) atau hanya tanda, derajat 2 yaitu S (*Soft tissue*) atau keterlibatan jaringan lunak, derajat 3 yaitu P (Proptosis), derajat 4 yaitu E (*Extraocular muscle*) atau tanda otot ekstraokular, derajat 5 yaitu C (*Corneal*) yaitu keterlibatan kornea, dan derajat 6 yaitu S (*Sight loss*) yaitu kehilangan penglihatan. (Barrio-Barrio et al., 2015a; Bartalena et al., 2021)

Terapi metilprednisolon intravena hingga saat ini masih menjadi lini pertama OG yang aktif dengan severitas moderate-severe. Walaupun dengan seleksi pasien yang baik, namun respon pasien terhadap pemberian terapi metilprednisolon intravena ini masih beragam. Bartalena et al (2012) menunjukkan respon terapi ini hanya 80% walaupun dengan pemeriksaan yang akurat sebelum pemberian terapi. Hal ini menjadi alasan diperlukannya komponen lain dalam membantu mengevaluasi aktivitas dan severitas OG. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pencitraan jaringan orbital di pasien OG memberikan informasi yang penting untuk diagnosis dan keputusan pemberian terapi. CT Scan dan MRI selain digunakan untuk menegakkan diagnosis, juga dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan hasil pemberian terapi. Kullberg et al (2009) menunjukkan korelasi yang positif pada pengukuran jaringan lunak antara MRI dan CT scan. Bartalena et al (2012) menunjukkan korelasi yang signifikan antara CAS dan kaliber otot rektus pada CT scan, dimana semakin tinggi CAS maka semakin tinggi kaliber otot rektus. (Bartalena et al., 2021, 2012a; Higashiyama et al., 2016; Kullberg et al., 2009; Xu et al., 2017a; Zang et al., 2011).

Karena OG di tandai dengan pembesaran otot rektus, maka penulis berhipotesa ketebalan otot rektus dapat berguna sebagai komponen objektif untuk mengevaluasi respon pengobatan. Untuk mengetahui hubungan perubahan yang terjadi secara klinis pada CAS dan NOSPECS terhadap perubahan kaliber otot rektus pada pemeriksaan radiologi setelah pemberian metiprednisolon intravena, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini dengan harapan nantinya dapat digunakan sebagai referensi panduan pemberian terapi pada pasien oftalmopati Graves

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- a. Bagaimana perubahan CAS setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves
- b. Bagaimana perubahan NOSPECS setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves
- c. Bagaimana korelasi perubahan CAS terhadap perubahan kaliber otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves
- d. Bagaimana korelasi perubahan NOSPECS score terhadap perubahan kaliber otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk menganalisis korelasi perubahan CAS dan NOSPECS terhadap perubahan kaliber otot rektus pada pasien oftalmopati Grave setelah pemberian metilprednisolon intravena

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis perubahan CAS pasien setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves
2. Menganalisis perubahan NOSPECS score pasien setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Graves
3. Menganalisis korelasi perubahan CAS terhadap perubahan kaliber otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Grave

4. Menganalisis korelasi perubahan NOSPECS terhadap perubahan kaliber otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Grave

#### **I.4 Hipotesis Penelitian**

1. Perubahan CAS berkorelasi positif dengan perubahan diameter otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena
2. Perubahan NOSPECS berkorelasi positif dengan perubahan diameter otot rektus setelah pemberian metilprednisolon intravena

#### **I.5. Manfaat Penelitian**

1. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan data ilmiah tentang perubahan CAS, NOSPECS score dan kaliber otot rektus pemeriksaan radiologi setelah pemberian metilprednisolon intravena pada pasien oftalmopati Grave.
2. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi dalam pemberian terapi metilprednisolon intravena pada oftalmopati Grave.

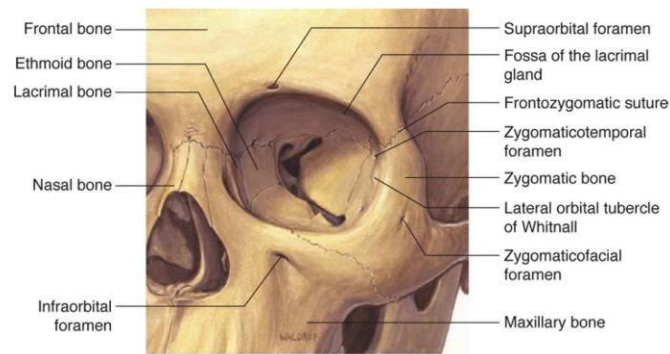
## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

Oftalmopati Grave (OG) adalah kelainan autoimun dan inflamasi yang melibatkan jaringan orbita dan periorbita yang paling sering ditemukan pada pasien dengan penyakit Grave, namun juga dapat terjadi pada gangguan autoimun kelenjar tiroid lainnya (tiroiditis Hashimoto) dan pada pasien tanpa eutiroid. Oftalmopati Grave, walaupun dikatakan kejadiannya 5ebagian jarang, namun dapat menyebabkan kerusakan orbita dan kecacatan yang menurunkan kualitas hidup pasien (Bahn, 2010a; Bartalena et al., 2021, 2020)

Insiden hipertiroidisme Grave di Swedia adalah 210 per juta per tahun, dengan rasio perempuan : laki-laki; 3,9:1 dan insiden tertinggi antara 40 dan 60 tahun. Insiden OG adalah 42,2 per juta per tahun, 1% dari Hipertiroidisme Graves. Studi di Denmark menunjukkan prevalensi OG moderate hingga severe pasien dengan hipertiroidisme Grave 4,9%. Studi epidemiologi yang dilakukan di 5ebagian menunjukkan prevalensi GO 37%. Studi lain menunjukkan hasil yang cukup menarik karena 5ebagian besar pasien dengan hipertiroidisme Grave (>80%) tanpa OG yang diobati dengan obat anti tiroid tidak berkembang menjadi OG setelah monitoring 18 bulan dan OG mild membaik dengan sendirinya. Beberapa faktor risiko disebutkan berperan pada perkembangan dan progresifitas OG, antara lain hipertiroid maupun hipotiroid, merokok dan kolesterol tinggi. (Bartalena et al., 2021; Estcourt et al., 2009; Lim et al., 2008; Tanda et al., 2013; Terwee et al., 2005)

### **II.1. Anatomi Orbita**

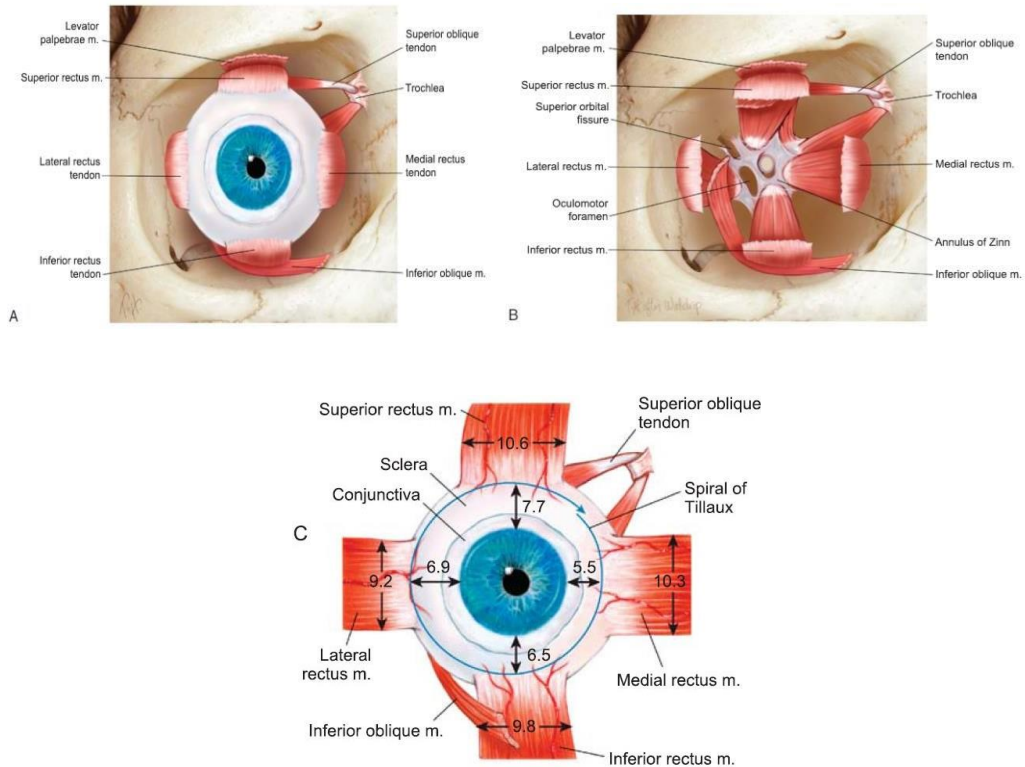
Mata terletak dalam rongga orbita yang dibatasi struktur tulang dengan volume sekitar 30 mL. Orbita berbentuk buah pir dengan saraf optik menggambarkan tangkai. Tulang yang membentuk rongga orbita antara lain os frontalis, os sphenoidalis, os ethmoidalis, os zygomaticus, os palatina, os lakrimalis dan os maxillaris (gambar.1):



**Gambar 1 .** Anatomi stuktur tulang rongga orbita (“Oculofacial Plastic and Orbital Surgery,” n.d.)

Oftalmopati Grave melibatkan 2 stuktur utama dalam rongga orbita, yaitu otot ekstraokuler dan lemak orbita yang berkaitan dengan adanya 2 tipe fibroblast orbita yang berbeda. Otot ekstraokuler terdiri dari 7 otot antara lain musculus rectus medial (MR), musculus rectus lateral (LR), musculus rectus superior (SR), musculus rectus inferior (IR), musculus superior obliq (SO), dan musculus inferior oblique (IO) dan musculus levator palpebra (gambar 2). Musculus yang paling sering terlibat dalam oftalmopati Grave adalah rektus inferior dan rektus medial. ((Carballo et al., 2017a; Daubner et al., 2012; Nagy et al., 2000)

Selain musculus inferior obliq, semua musculus ekstraokuler berasal dari apex orbita dan berjalan ke anterior lalu berinsersi ke dalam sklera atau palpebra. 4 musculus rektus (superior, medial, lateral dan inferior) berasal dari annulus of Zinn. Musculus levator palpebra berasal dari lesser wing os sphenoid di atas annulus. Musculus superior oblique berasal dari sebelah medial levator palpebra superior yang kemudian berjalan ke anterior melewati trochlea di superomedial orbital rim, yang kemudian mengarahkan musculus ke posterolateral lalu berinsersi ke bola mata dibawah musculus rectus superior. Musculus oblique inferior berasal dari anterior orbital floor yang kemudian berjalan ke posterolateral (gambar 2). Di bagian anterior orbita, rectus dihubungkan oleh membran yang dikenal dengan septum intermuscularis. Struktur ini membentuk suatu cincin yang membagi lemak orbita menjadi intraconal fat dan ekstraconal fat. Struktur ini penting pada radioimaging. (David R. Jourdan et al., 2012)



**Gambar 2.** Otot ekstraokuler. **(A)** Tampak depan: hubungan antara otot ekstraokuler, globe dan orbit. **(B)** Tampak depan: gambaran di apex dan annulus Zinn. **(C)** Inseri otot ekstraokuler yang membentuk Spiral of Tillaux (David R. Jourdan et al., 2012).

Otot rectus yang paling sering terlibat pada oftalmopati Grave adalah inferior rectus ( 93% kasus), kemudian medial 59%, lateral 37% lalu superior 34%. Namun laporan kasus oleh Ermurdus (2011), menunjukkan bahwa Isolated lateral rectus dapat terjadi pada oftalmopati Graves. Hal ini jarang terjadi, karena keterlibatan rektus lateral saja tanpa otot rektus yang lain dikaitkan dengan miositis, namun pada kasus ini pembesaran otot memberikan gambaran pembesaran otot tanpa melibatkan tendon. Pembesaran otot ekstraokuler tidak melibatkan tendon merupakan tanda yang patognomonik untuk oftalmopati Grave untuk membedakan pembesaran otot karena inflamasi orbita idiopatik seperti pseudotumor atau miosistis orbita. Namun Ben Simon et al melaporkan kasus oftalmopati Grave yang melibatkan tendon. Dari 125 pasien yang terlibat dalam studi, ditemukan 8 pasien (6,4%) yang menunjukkan keterlibatan tendon. Rothfus dan Curtin menyatakan walaupun mengenai tendon, namun penebalan tendon pada GO tidak akan sama dengan penebalan tendon pada miositis (Ben Simon et al., 2004; Chong, 2000; Erdurmus et al., 2011; Nagy et al., 2000; Rothfus, and Curtin, 1984; van der Pol et al., 2014)

## II.2 Patogenesis Oftalmopati Grave

Penyakit Graves (GD; Hipertiroidisme Graves) adalah salah satu penyakit autoimun yang tersering dan penyebab hipertiroid terbanyak. Hipertiroidisme GD disebabkan oleh autoantibodi yang menstimulasi reseptor tirotropin (reseptor TSH; TSHR), sehingga meniru efek hormon menginduksi tiroid hipofisis (TSH) (Cooper, 2003)

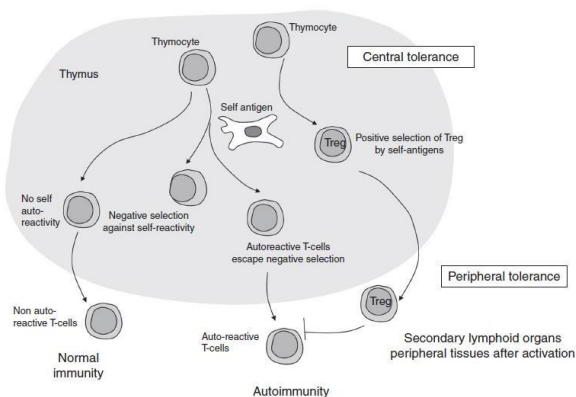
Oftalmopati Grave ditandai dengan inflamasi dan remodelling jaringan lunak orbita dan periorbita yang luas. Sebagian besar pasien menunjukkan peningkatan massa otot ekstraokular dan adiposa/volume jaringan ikat dimana salah satu bisa mendominasi. Regensburg et al (2011) menemukan bahwa tipe dominan oftalmopati Grave dapat dipengaruhi usia, dimana pada pasien OG yang lebih muda lebih sering ditemukan tipe yang didominasi lemak orbita, sedangkan tipe pembesaran otot lebih sering ditemukan pada pasien yang lebih tua. Fibroblast dan jumlah adiposit meningkat pada otot ekstraokular dan adiposa/jaringan ikat pasien OG, yang mengarah pada akumulasi kolagen glycosaminoglican antara serat otot dan dalam jaringan adiposa /ikat. Gejala klinis OG terjadi akibat peningkatan volume jaringan orbit dalam rongga orbita yang terbentuk oleh struktur tulang, dan terdiri dari retraksi palpebra superior, edema, eritema jaringan periorbital dan konjungtiva, dan proptosis. Keratitis dapat terjadi dalam kasus berat dan proptosis, sementara neuropati optik dapat terjadi akibat kompresi saraf optik (Bahn, 2010b; Dik et al., 2016; Regensburg et al., 2011; Smith et al., 1989a)

Sebagai kelainan autoimun, OG disebabkan adanya *self reactive lymphocytes* yang lolos dari *immune tolerance* (gambar 3), namun mekanisme pasti tetap belum dipahami sepenuhnya (Huang et al., 2019a). GO aktif awal ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear pada otot ekstraokular dan jaringan adiposa/ ikat terutama CD4<sup>+</sup> limfosit T, beberapa CD8<sup>+</sup> limfosit T, monosit, makrofag, limfosit B, dan sel plasma (Bahn, 2010a; Eckstein et al., 2004). Sel mast lebih banyak berperan pada fase akhir yaitu fase fibrotic (Smith et al., 1989a; van Steensel et al., 2012). Proses inflamasi ini mengaktifkan fibroblas orbital melalui sekresi mediator inflamasi (misalnya sitokin) atau melalui interaksi seluler langsung (Bahn, 2010a). Selain itu, fibroblas orbita di OG dapat teraktifasi saat autoantibodi berikatan dengan *thyroid stimulating hormone receptor* (TSHR) dan

*insulin-like growth factor receptor-1* (IGF-1R) (Bahn, 2010a). Fibroblas orbita yang teraktifasi akan lebih berproliferasi dan menghasilkan mediator inflamasi, berdiferensiasi menjadi adiposit dan miofibroblas dan menghasilkan matrix ekstraseluler (ECM) secara berlebihan. Berikut akan dibahas bagaimana peran limfosit dan fibroblast dalam patogenesis oftalmopati Grave.

## II 2.1 Limfosit

Studi sebelumnya menunjukkan OG dipengaruhi oleh multi faktor seperti genetik, lingkungan dan rokok. Namun sekarang peran sel T dalam mekanisme OG menjadi hipotesis yang berkembang dan lebih banyak diterima. Peran beberapa sub tipe sel T CD4<sup>+</sup> (Tipe 1, tipe 2, tipe 17 sel T helper dan sel T regulatory) banyak dibahas dalam studi (Huang et al., 2019a). Peran sel T dalam patogenesis OG dapat terjadi melalui proses: (1) aktivasi sel B dan menstimulasi produksi autoantibodi. Saat proses *autoimmune tolerance* pada OG terganggu, *antigen-presenting cells* (APC) yang mengenali *autoantigen thyroid stimulating hormon receptor* (TSHR) yang di ekspresikan pada fibroblast orbita mengaktifkan sel T. Sementara itu, sel B bermigrasi ke orbit dan mengenali TSHR melalui reseptor sel B, yang diketahui sebagai signal pertama untuk pengaktifasian sel B. Signal kedua aktivasi sel B terjadi melalui aktivasi sel T saat CD40L pada permukaan sel T berikatan dengan CD40 pada permukaan sel B

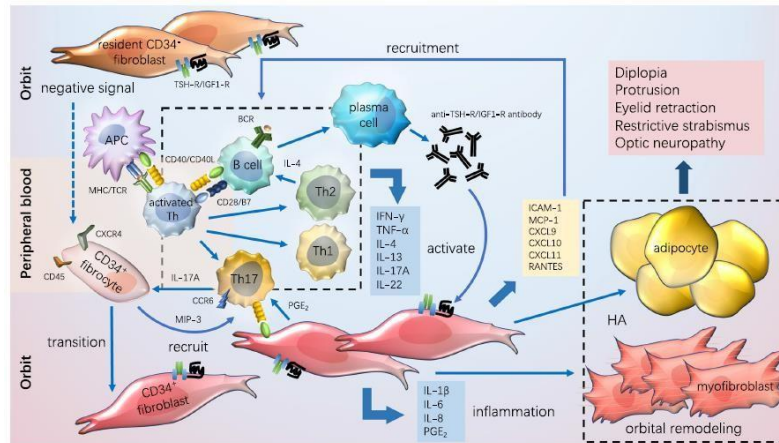


**Gambar 3.** Gambaran diferensiasi sel T di kelenjar timus, tempat terjadi pemilihan sel non-autoreaktif. Namun, sel T autoreaktif dapat lepas dari mekanisme pengaturan imun yang mengendalikan dan menyebabkan respons autoimun. (Ramos-Leví and Marazuela, 2016)



Interaksi ini juga menstimulasi sel T untuk mensekresikan beberapa sitokin seperti interleukin (IL)-4, yang berperan penting dalam pengaktifasian sel B lebih lanjut dan *antibody class switching*. Sel B yang sudah teraktifasi akan mengalami clone proliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan menghasilkan autoantibodi. Autoantibodi ini (subtipe stimulating, blocking, dan neutralizing) akan mengenali dan menyerang adiposa dan jaringan ikat pada orbita. (2) Memicu ekspresi molekul adhesi. Interaksi antara B7 pada permukaan sel B dengan CD28 pada permukaan sel T menjadi signal kedua untuk pengaktifasian sel T. Sel T yang teraktifasi terutama sel T CD4<sup>+</sup>, menghasilkan berbagai molekul adhesi. Kemokin dan molekul adhesi yang disekresikan fibroblas orbita yang teraktifasi akan memediasi perekrutan lebih banyak limfosit ke jaringan orbita dan membuat interaksi antara sel T dan orbita fibroblast lebih lanjut. (3) Menghasilkan sitokin inflamasi. Sitokin yang dihasilkan oleh CD4<sup>+</sup> sel T akan memperberat respon imun pada OG dengan memperkuat dan mempertahankan reaksi inflamasi yang terjadi pada orbita. Selain itu, memicu proliferasi dan diferensiasi fibroblast orbita yang pada akhirnya akan menyebabkan penumpukan glikosaminoglikan, fibrosis orbita dan hiperplasia adiposit yang dikenal dengan remodelling jaringan orbita (gambar 4). (Huang et al., 2019b)

Dua subtipe sel T helper yang ditemukan banyak berperan dalam perkembangan OG adalah sel Th1 dan Th2, termasuk sitokin – sitokinnya. Namun ada beberapa beberapa hasil yang ternyata kontradiktif dengan studi lainnya. Xie et al, membandingkan keseimbangan kadar Th1 dan Th2 di darah perifer pasien OG dan GD, dan hasil menunjukkan sitokin Th1 pada pasien OG lebih tinggi dibandingkan pasien GD. Selain itu, frekuensi Th1 dan Th1/Th2 dibuktikan berkaitan erat dengan inflammatory activity score GO, sehingga sitokin Th1 dianggap sebagai kunci dalam menginduksi mekanisme imunopatologi pada OG. Pappa et al, mengevaluasi 17 spesimen otot ekstraokuler pasien OG dan menemukan sel T yang paling banyak menginfiltrasi adalah CD4<sup>+</sup> dan juga terdapat sitokin baik Th1 maupun Th2. Antonelli et al menganalisa secara in vitro sekresi sitokin pada sel miofibril dan adiposit orbita pasien OG dan menemukan bahwa sitokin Th1 mendominasi kedua sel (Antonelli et al., 2014). Wakelkamp et al melakukan kultur fibroblas orbita pasien OG aktif maupun tidak aktif dan menemukan bahwa pada OG yang aktif ditemukan sitokin Th1 dan tidak ada korelasi langsung antara Th2 dan sitokinnya (Wakelkamp et al., 2003).



**Gambar 4.** Patogenesis OG. Di OG, sel T, sel B, dan CD34<sup>+</sup> fibrosit masuk ke orbita. APC mempresentasikan self antigen ke sel T dan mengaktifkan sel T. Sel T yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi subset termasuk sel T helper (Th) 1, Th2, dan Th17, menghasilkan sitokin seperti IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL (interleukin) -4, IL-13, IL-17A, dan IL-22, yang mempeberat respon inflamasi, mengaktifkan OFs dan menstimulasi proliferasi dan diferensiasi fibroblas orbital (OFs). Autoantigen adalah sinyal pertama yang mengaktifkan sel B dan sinyal kedua disediakan oleh sel T yang diaktifkan. Sel B yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mengeluarkan autoantibodi. Fibrosit dapat merekrut sel Th17 dalam protein inflamasi makrofag tipe reseptor kemokin 3 / C-C tipe 6, dan juga dapat berdiferensiasi menjadi fibroblas CD34<sup>+</sup>, yang hidup berdampingan dengan CD34<sup>-</sup> OFs menetap di orbit. Baik CD34<sup>+</sup> dan CD34<sup>-</sup> OFs mengekspresikan TSHR dan IGF-1R. OFs aktif yang mensekresikan kemokin termasuk molekul adhesi antar sel-1, protein inflamasi makrofag 1, ligan motif C-X-C (CXCL) 9/10/11, dan diatur pada aktivasi, sel T normal yang diekspresikan dan disekresikan (RANTES) dapat merekrut lebih banyak limfosit. Mereka juga mengeluarkan faktor proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan prostaglandin E2, mempertahankan dan memperkuat respon imun. OFs yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi adiposit, miofibroblas, dan menstimulasi sintesis asam hialuronat, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan volume jaringan orbital dan pemodelan ulang orbit, yang pada akhirnya mengarah pada manifestasi klinis OG. (Huang et al., 2019b)

IFN- $\gamma$  (sitokin Th1) dan IL-4 (sitokin Th2) memiliki efek yang sama untuk produksi asam hialuronat dan PGE2 oleh fibroblas orbita. Selain itu, juga ditemukan pada dominansi sel Th1 pada jaringan orbita pasien OG dengan hipertiroid kurang dari 2 tahun dan Th2 lebih banyak pada pasien OG dengan hipertiroid lebih dari 2 tahun sehingga kemudian spekulasi yang muncul adalah Th1 berperan pada awal OG dan Th2 fase kronik (Huang et al., 2019b)

## II.2.2 Fibroblas orbita

Mekanisme pasti oftalmopati Grave memang belum dipahami seluruhnya, namun infiltrasi sel imun ke jaringan orbita, aktivasi orbital fibroblas dan proliferasi

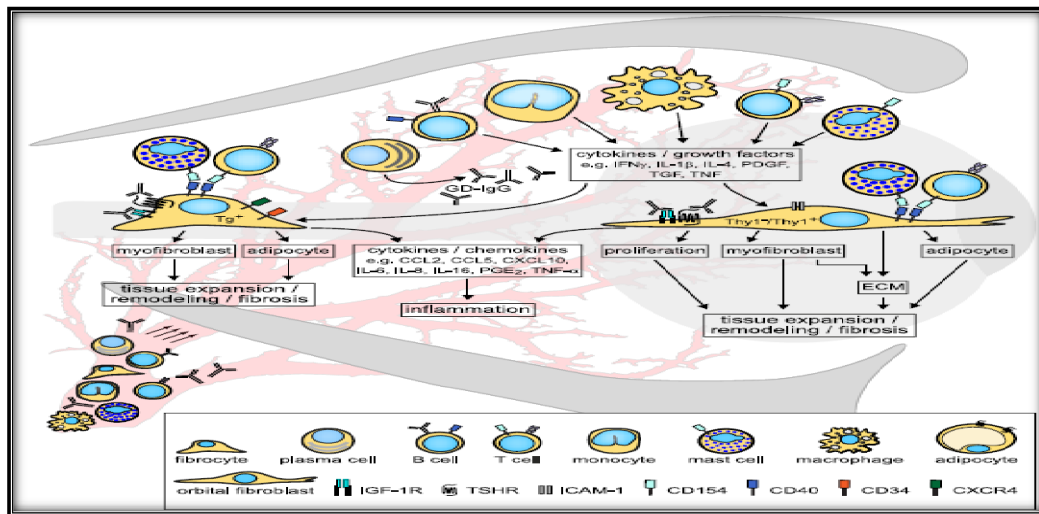
serta diferensiasi fibroblas orbita dan limfosit menjadi dasar mekanismenya (Dik et al., 2016).

Dalam proses penyembuhan jaringan, fibroblas dapat berasal dari proliferasi lokal, perekutan dari jaringan sekitar yang tidak rusak. Selanjutnya, di jaringan yang inflamasi/ penyembuhan, *fibroblast-like cells* dapat berasal dari fibrosit di sirkulasi yang berdiferensiasi (van Steensel et al., 2012). Fibrosit adalah sel mesenkim yang berasal dari sumsum tulang dan beredar sebagai sel mononuklear darah dan mengekspresikan CD34, CD45, reseptor kemokin seperti kemokin (motif CeC) reseptor reseptor (CCR) 3, CCR5, CCR7 dan kemokin (motif C-X-C) (CXCR) 4, serta molekul matriks ekstraseluler seperti tipe-I, tipe- III, kolagen tipe-IV dan fibronektin (Reilkoff et al., 2011). Fibrosit dengan cepat menginfiltrasi kedalam jaringan yang rusak dan berperan dalam proses peradangan, penyembuhan dan remodelling jaringan, dan juga terlibat dalam fibrosis (Reilkoff et al., 2011). Jumlah fibrosit di darah perifer pasien OG dilaporkan meningkat. Pada OG, saat fibrosit di sirkulasi menginfiltrasi jaringan orbita maka akan berdiferensiasi menjadi fibroblas orbita CD34<sup>+</sup> sedangkan jaringan orbita orang normal lebih dominan fibroblas orbita CD34<sup>-</sup> (Douglas et al., 2010). Mekanisme dan molekul yang terlibat pada migrasi fibrosit ke dalam jaringan orbita, sebagian besar belum terungkap. Namun peningkatan produksi kemokin spesifik pada jaringan orbita adalah kemungkinan salah satu penyebabnya. (Dik et al., 2016).

Fibroblas orbita diketahui mengekspresikan TSHR dan IGF-1R. TSHR adalah autoantigen yang berperan dalam hipertiroid pada GD. Adanya korelasi yang erat antara GD dan kelainan pada mata memunculkan hipotesis *shared (auto) antigen* yang didukung oleh korelasi yang berbanding lurus antara titer autoantibodi TSHR dengan *activity* dan *severity* pasien OG Selain itu. TSHR diekspresikan pada jaringan orbita terutama lebih banyak pada pasien OG (Gerding et al., 2000; van Steensel et al., 2012). Ekspresi ini terbatas pada fibroblas orbita, yang tampaknya menjadi fitur yang cukup unik untuk fibroblas orbita, karena fibroblas dari situs anatomi lainnya sebagian besar tidak mengekspresikan TSHR (Dik et al., 2016; van Steensel et al., 2012; Wakelkamp et al., 2003). Ekspresi TSHR juga ditemukan di fibroblast pretibial pasien GD yang berperan dalam myxedema pretibial, komplikasi ekstra-tiroidal GD (lebih jarang) yang juga ditandai dengan peningkatan hyaluronan deposisi (Bahn, 2010a; Smith et al., 1989b).

Ikatan antara autoantibodi dan IGF-1R dianggap berkontribusi pada OG dengan stimulasi produksi kemoatraktan limfosit-T IL-16 dan CCL5 serta hyaluronan oleh fibroblast orbita. Sebaliknya, studi terbaru tidak mendukung hipotesis bahwa autoantibodi IGF-1R berkontribusi menjadi patogenesis OG, sebab autoantibodi IGF-1R ditemukan pada pasien GO dan kontrol yang sehat (Minich et al., 2013). Bahkan, dalam penelitian ini autoantibodi IGF-1R tidak mengaktifkan IGF-1R tetapi diberikan aktivitas penghambatan pada pensinyalan IGF-1R (Minich et al., 2013).

Aktivasi fibroblas orbita menimbulkan reaksi inflamasi dan berperan dalam produksi matriks ekstraseluler sehingga pada jaringan orbita akan terjadi peningkatan glikosaminoglikan non-sulfat (terutama hyaluronan) serta kolagen, yang diproduksi oleh fibroblas orbita (Smith et al., 1989b, 1989a). Hyaluronan merupakan komponen matrix ekstraseluler (ECM) yang paling banyak berperan pada ekspansi jaringan orbita di OG. Hyaluronan diperkirakan menempati 75000 kali volume yang setara dengan berat kolagen, yang terutama terkait dengan kapasitas pengikatan airnya yang besar (Smith et al., 1989a). Sintesis hyaluronan diatur oleh membran sel mengekspresikan hyaluronan synthases (HASs).



**Gambar 5.** Immunopatobiologi OG. Sel imun dan fibrosit direkrut ke dalam jaringan orbital. Fibrosit berdiferensiasi menjadi fibroblas orbital CD34<sup>+</sup> yang mengekspresikan IGF-1R, TSHR dan antigen tiroid lainnya, termasuk tiroglobulin (Tg). Bersama-sama dengan fibroblas orbital Thy1<sup>+</sup> dan Thy<sup>-</sup> mereka membentuk kumpulan fibroblast orbital heterogen. Sel imun yang menginfiltrasi berinteraksi dengan fibroblas orbital (rentan aktivasi) baik melalui interaksi sel sel, yang melibatkan molekul seperti CD40 dan CD154, atau melalui faktor yang disekresikan, termasuk sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan autoantibodi stimulasi (GD-IgG) yang ditujukan untuk melawan TSHR dan IGF-1R. Hal ini menyebabkan aktivasi fibroblas orbital yang pada gilirannya berkontribusi terhadap peradangan orbital melalui produksi sitokin dan kemokin serta perekrutan dan aktivasi sel imun. Selanjutnya

diaktifkan fibroblas orbital menunjukkan peningkatan aktivitas proliferasi, berdiferensiasi menjadi adiposit (terutama fibroblas orbital Thy1 serta fibroblas orbital CD34<sup>+</sup>) atau miofibroblas (terutama fibroblas orbital Thy1 as serta fibroblas CD34<sup>+</sup>) dan menghasilkan peningkatan jumlah matriks ekstraseluler (ECM). Secara keseluruhan proses ini menyebabkan remodelling patologis dan perluasan jaringan orbital dalam orbit tulang terbatas ruang yang berkontribusi terhadap gambaran klinis GO.

Mediator inflamasi seperti leukoregulin, IL-1, TNF-a, IFNg, TGF-b, IGF-1, PDGF, prostaglandin dan interaksi seluler antara sel imun meningkatkan produksi hyaluronan oleh fibroblas orbita (Dik et al., 2016; van Steensel et al., 2012). Mungkin sitokin bertindak secara sinergis pada produksi hyaluronan oleh fibroblas orbital. Misalnya IL-4 dan IFN-g telah dijelaskan untuk meningkatkan efek IL-1b pada produksi hyaluronan oleh fibroblas orbital (Han and Smith, 2006). Meski begitu, kontribusi sitokin spesifik dan interaksinya dengan sitokin lain dalam patogenesis GO adalah kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami (Han and Smith, 2006).

Patogenesis penyakit ini dirangkum dalam tiga fenomena: (1) peradangan jaringan lunak orbita dan periorbital; (2) kelebihan produksi glikosaminoglikan oleh fibroblas orbital; dan (3) hiperplasia jaringan adiposa. Orbita terdiri dari subpopulasi fibroblas yang berbeda yang menunjukkan heterogenitas fenotipik 2 fibroblast orbita yaitu Thy-1<sup>+</sup> (subtipe fibroblas yang berdiferensiasi menjadi myofibroblast) dan Thy-1<sup>-</sup> (subtipe fibroblast yang berdiferensiasi menjadi adiposit). Seiring dengan fibroblas orbital, fibroblas perimysium berkembang, memproduksi kolagen dan glikosaminoglikan dalam matriks ekstraseluler. Muatan polianionik dengan tekanan osmotik tinggi dari zat matriks ini sangat hidrofilik dan meningkatkan kapasitasnya untuk mempertahankan air sehingga otot ekstraokuler membengkak secara dramatis. Pembesaran otot ekstraokuler yang seringkali masif hingga dapat meningkatkan volume orbita hingga 400% dan menyebabkan neuropati optik kompresi karena terdesaknya struktur di apex yang memiliki ruang lebih sempit. Beberapa manifestasi klinis OG disebabkan oleh peningkatan volume jaringan lunak orbita yang menyebabkan tekanan meninggi dalam cavum orbita yang terbentuk dari struktur tulang dan menimbulkan proptosis. Sebaliknya, adipogenesis juga merupakan penyebab peningkatan volume jaringan orbita. Oftalmopati Grave seringkali bilateral, namun juga bisa ditemui kasus yang unilateral dan melibatkan lebih dari satu otot ekstraokuler. Proses ini paling sering melibatkan serat otot dan jarang melibatkan tendon. Proses pembesaran otot ini juga dapat menyebabkan proptosis axial dan herniasi lemak ekstrakonal ke arah palpebra, yang seringkali ditemukan di awal OG. Proses inflamasi yang terjadi

kemudian dapat menimbulkan kontraktur fibrotik pada otot ekstraokuler yang akan menyebabkan gangguan pergerakan bola mata. Proses inflamasi dan fibrosis juga terjadi pada musculus levator palpebra, musculus muller yang di persarafi serat saraf simpatis, otot polos palpebra inferior dan fascia capsulopalpebral disertai traksi pada fascia capsul palpebra dan kontraktur otot rectus inferior. Semua hal ini berperan dalam menyebabkan eyelid retraksi superior maupun inferior. Stimulasi abnormal otot Muller juga disebutkan berperan dalam lid retraction. Retraksi palpebra superior dan inferior akan menimbulkan tanda *stare* pada pasien. Pemendekan otot levator dan otot muller akibat sikatrik serta fibrosis sepanjang anterior orbital fascial septa, juga disebut memiliki peran dalam menyebabkan eyelid retraksi (Carballo et al., 2017b; David R. Jourdan et al., 2012; Dik et al., 2016; Lehmann et al., 2008).

### **II.3. Diagnosis Oftalmopati Grave**

Dalam praktik klinis, OG umumnya didiagnosis melalui riwayat medis, gejala dan tanda, pemeriksaan radiologi, dan hasil laboratorium (misalnya, TSH, TSI, tiroid peroksidase antibodi, dan tingkat antibodi TSH-R) (Bartalena et al., 2021; Daubner et al., 2012). Beberapa studi kemudian dilakukan untuk mengevaluasi peran pemeriksaan penunjang untuk ketepatan diagnosa dan kepentingan follow up terapi pasien GO. (Eckstein et al., 2004; Gerding et al., 2000; Häner et al., 2015; Tachibana et al., 2010; Xu et al., 2017b).

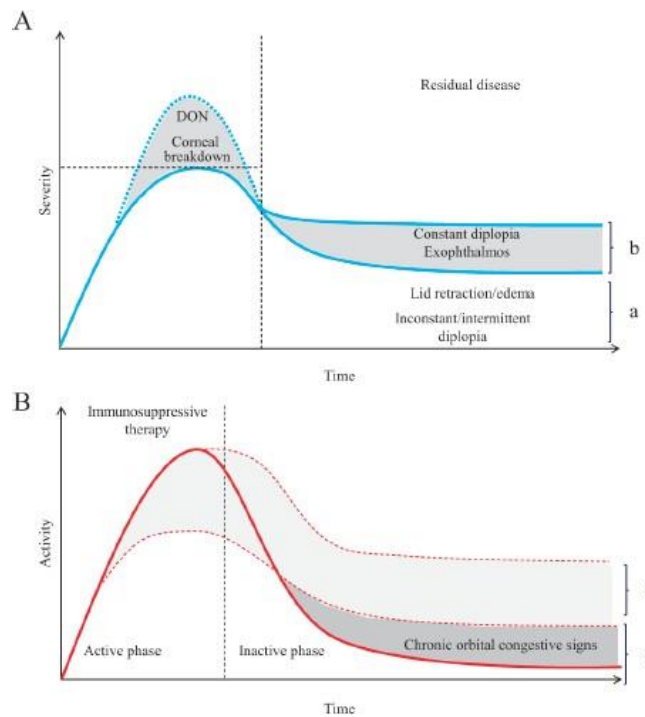
Manifestasi klinis dari OG dapat ditemukan di sekitar 25-50% pasien dengan penyakit Graves. Namun, saat computed-tomography (CT) scan atau pencitraan resonansi magnetik orbital (MRI) dilakukan, OG dapat dideteksi di hampir 90% pasien. Data di Rumah Sakit Umum Cipto Mangunkusumo pada tahun 2004 menunjukkan prevalensi penyakit Graves pada semua pasien tiroid adalah 21%. Sekitar 32% di antaranya menunjukkan kelainan mata yang teridentifikasi secara klinis. Studi oleh Subekti dkk di Rumah sakit Cipto Mangunkusumo, diagnosis OG pasien yang datang ke rumah sakit dibuat pada 37,3% dengan kelainan klinis mata dan 83,6% pasien melalui CT scan orbita. Dalam penanganan OG, tidak ada jaminan bahwa kelainan mata akan membaik dengan perbaikan tirotoksikosis. Agar mencapai hasil perawatan yang diinginkan, manajemen OG harus mencakup

penilaian yang komprehensif aktivitas klinis dan tingkat severity OG juga sebagai kualitas hidup pasien.(Subekti et al., 2019)

Oftalmopati Grave diklasifikasikan berdasarkan *activity* serta *severity*-nya. Beberapa studi yang berbeda menunjukkan perbaikan spontan atau stabilisasi gejala dan tanda-tanda pada mata dapat terjadi jika OG ringan (Maccocci and Marinò, 2012; Menconi et al., 2014; Noth et al., n.d.; Perros et al., 1995; Tanda et al., 2013). OG diketahui memiliki self-limiting natural course, ditandai dengan fase inflamasi aktif jaringan orbita, di mana dapat terjadi perburukan penyakit, diikuti oleh fase stabilisasi dan inflamasi yang membaik, seperti yang dijelaskan pada 'kurva Rundle' (Gbr. 6A) (Campi et al., 2016b; Rundle FF and Wilson CW., n.d.). Regresi inflamasi dapat menyebabkan fibrosis, mencegah jaringan yang terkena kembali keadaan semula. Terapi anti inflamasi diindikasikan pada pertama fase, sedangkan tindakan operasi rehabilitatif dapat diindikasikan di fase kedua (Gbr. 6B) (Campi et al., 2016b; Wiersinga, 1996). Jadi, penatalaksanaan OG harus didasarkan pada penilaian activity dan severity yang benar. Activity dapat dinilai menggunakan clinical activity skor (CAS) (Tabel 2) (Mourits et al., 1997), sedangkan tingkat severity diklasifikasikan menurut NOSPECS sebagai ringan, sedang sampai berat, dan mengancam penglihatan (Barrio-Barrio et al., 2015a; Bartalena et al., 2008).

Banyak pasien menunjukkan gejala mata ringan tanpa disertai tanda klinis tipikal OG. Gejala awal adalah sensasi berpasir mata dan lakrimasi (Nyström et al., 2011). Gejala lain yang dapat ditemukan termasuk nyeri mata, diplopia, fotofobia, dan penglihatan kabur (Bartley et al., 1996; Nyström et al., 2011; *Oculofacial Plastic and Orbital Surgery*, 2019).

Manifestasi klinis dari OG aktif dapat bervariasi seperti kemosis dan injeksi konjungtiva, edema palpebra, retraksi palpebra, proptosis, strabismus, keratopati exposure, dan neuropati optik (gambar 7) (Li et al., 2017; Nyström et al., 2011). Studi pasien dengan OG di Minnesota, terjadi retraksi palpebra adalah tanda klinis yang paling sering ditemukan (90,8% pasien) (Bartley et al., 1996). Retraksi kelopak mata atas terjadi pada > 70% pasien, diikuti oleh proptosis (62%), miopati restriktif (43%), dan neuropati optik (6%) (Bartley et al., 1996). Retraksi palpebra superior, bersamaan dengan proptosis yang mengakibatkan lagophthalmos, bisa menyebabkan keratopati exposure dan ulserasi (Bartalena et al., 2016; Wang et al., 2019). Disfungsi Bell's phenomenon karena restriksi rektus inferior dapat memperburuk kornea exposure (Bartalena et al., 2016). Komplikasi OG yang

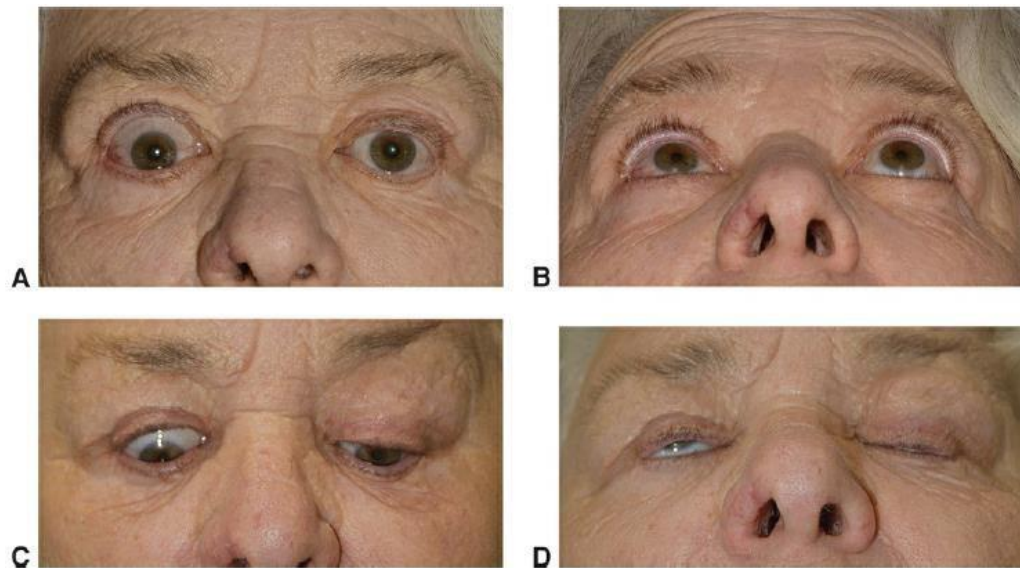


**Gambar 6.** Rundle curve (A) byphasic course severity GO mengacu pada pola Rundle. Garis putus putus menunjukkan GO yang terberat, umumnya berespon terhadap operasi dekompresi yang mendesak orbita. (a) derajat residual penyakit jika berespon terhadap terapi imunosupresi, (b) derajat residual penyakit jika berespon terhadap terapi imunosupresi. (B) Kurve perubahan CAS berhubungan dengan respon terhadap terapi imunosupresan (a) berespon (b) tidak berespon terhadap terapi.

paling berat adalah distiroid optik neuropati (Tramunt et al., 2019). Onset neuropati optik distiroid dapat terjadi bertahap dan perlahan-lahan, dengan penurunan penglihatan warna merupakan tanda yang paling sering. Defek lapang pandangan juga dapat ditemukan (Wang et al., 2019). European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) menginvestigasi distiroid optik neuropati (McKeag et al., 2007a). Sebagian besar pasien ini tidak menunjukkan inflamasi yang berat dan tanda kongestif, seperti 28% pasien dengan OG memiliki clinical Activity score (CAS) kurang dari 3 (Bartalena et al., 2016; McKeag et al., 2007a). Oleh karena itu, untuk keperluan tatalaksana maka CAS seharusnya tidak dianggap berkorelasi dengan neuropati optik, karena berpotensi dapat menunda pengobatan. Exophthalmometry lebih besar dari 20 mm ditemukan pada dua pertiga pasien. Defek lapang pandangan dapat berupa arcuate atau altitudinal defek, skotoma



sentral / paracentral, atau generalized depression. Sebagian besar pasien menunjukkan pemeriksaan funduskopi nervus optik normal. (McKeag et al., 2007a). Crowding otot apikal terlihat pada 88% pasien dengan distroid neuropati optik (McKeag et al., 2007a). Jika ada keterlambatan dalam pengobatan, dapat terjadi atrofi nervus optik permanen dan kehilangan penglihatan yang tidak dapat diperbaiki. 5-16% pasien dapat mengalami reaktivasi fase inflamasi, dengan proptosis yang semakin memburuk presentasi klinis umum (Patel et al., 2015; Selva et al., 2004).

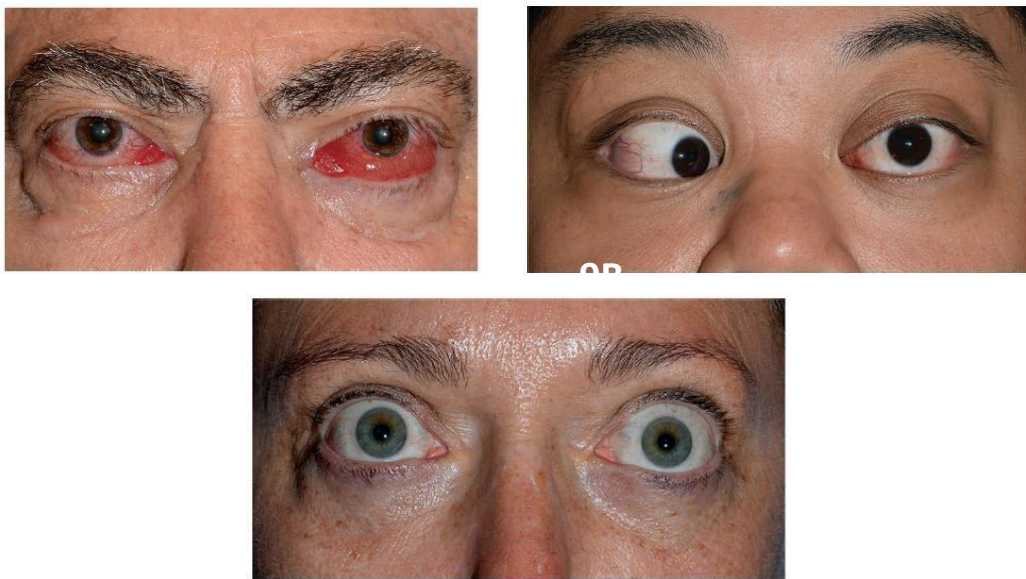


**Gambar 7.** Tanda klinis oftalmopati Grave, (A) Retraksi eyelid kanan atas, (B) exoftalmus mata kiri, (C) Lid lag mata kanan, (D) bilateral lagofthalmus (*Oculofacial Plastic and Orbital Surgery*, 2019)

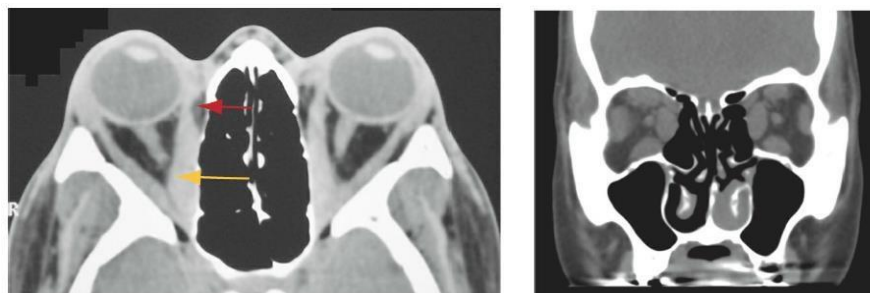
Diagnosis OG dapat ditegakkan jika memenuhi 2 dari 3 kriteria berikut (*Oculofacial Plastic and Orbital Surgery*, 2019) :

1. Sedang atau riwayat berobat dengan diagnosis immune-related thyroid dysfunction :
  - a. Hipertiroid Grave
  - b. Tiroiditis Hashimoto
  - c. Ada circulating thyroid antibody thyroid-stimulating hormone–receptor (TSH-R) antibodies, thyroidbinding inhibitory immunoglobulins, thyroid-stimulating immunoglobulins, antimicrosomal antibodies
2. Tanda tipikal pada mata
  - a. Kemosis dan/ atau edema karunkula (gambar 8A)

- b. Restrictive strabismus in a typical pattern (gambar 8B)
  - c. Unilateral or bilateral eyelid retraction with typical lateral flare (gambar 9C)
  - d. Unilateral or bilateral proptosis (dibandingkan dengan foto lama pasien)
  - e. Neuropati optik kompresi
  - f. Fluctuating eyelid edema and/or erythema
3. Radiologi menunjukkan adanya gambaran GO: Fusiform enlargement unilateral atau bilateral otot rektus dan / atau levator muscle complex (Gambar 9 A dan 9 B)



**Gambar 8.** Tanda klinis kriteria diagnosis Oftalmopati Grave (*Oculofacial Plastic and Orbital Surgery, 2019*)



**Gambar 9.** Radioimaging oftalmopati Grave (A) CT scan orbita potongan axial tampak fusiform extraocular muscle enlargement ( panah kuning ) yang tidak melibatkan tendon (panah merah). (B) CT scan orbita potongan coronal menunjukkan pemebsaran otot bilateral pada kasus GO (*Oculofacial Plastic and Orbital Surgery, 2019*)

## II.4 Clinical Activity Score

Berbagai outcome assesment digunakan dalam studi – studi untuk mengevaluasi efektivitas terapi untuk OG. CAS digunakan untuk menilai adanya gejala inflamasi dan mengidentifikasi inflamasi aktif, untuk pendokumentasian respon terapi dari waktu ke waktu dan untuk membantu memprediksi respon terapi terhadap glukokortikoid. Gejala dan tanda inflamasi orbita adalah nyeri, hiperemia, dan edema merupakan komponen yang dievaluasi pada CAS untuk menentukan satu OG aktif atau tidak (Tabel 1) (Barrio-Barrio et al., 2015b; M PH Mourits et al., 1989; Mourits et al., 1997).

Clinical activity score dibuat berdasarkan 4 dari 5 tanda klasik inflamasi (*rubor, dolor, tumor dan function laesa*) yang kemudian di buat menjadi beberapa parameter (Mourits et al., 1997). Penilaian ini mulai dikembangkan saat melihat keadaan sekitar 35% pasien OG yang tidak berespon terhadap terapi immunosupresif. Penjelasan dari adanya perbedaan respon ini adalah hanya pasien OG aktif saja yang berespon terhadap terapi sedangkan pasien yang fase fibrotik tidak. Untuk membedakan kedua grup ini, maka dikembangkanlah sistem penilaian secara klinis yang dikenal dengan CAS (Bartalena et al., 2016). Keuntungan CAS adalah mudah digunakan, murah dan semua parameter dinilai secara klinis. CAS yang tinggi mampu memilah pasien untuk pemberian terapi immunosupresif. Bahkan untuk terapi terbaru oftalmopati grave juga menggunakan CAS sebagai salah satu kriteria keberhasilan terapi (Douglas et al., 2020; Perez-Moreiras et al., 2018; Smith et al., 2017).

Nyeri orbita (spontan atau gaze evoked) yang memenuhi kriteria jika nyeri dirasakan lebih dari beberapa detik dan sering. Nyeri pada pasien oftalmopati Graves dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme berbeda. Salah satu jenis nyeri dapat timbul akibat peregangan otot yang meradang, terutama saat melakukan gaze ke superior. Sensasi nyeri lainnya dapat disebabkan oleh peningkatan tekanan intraorbital, yang dapat terjadi ketika ada penambahan massa jaringan orbita melalui akumulasi cairan dan infiltrasi seluler. Hal ini dapat dirasakan sebagai sensasi nyeri dan penekanan pada atau di belakang bola mata. Saat ditanya, sebagian besar pasien dapat membedakan dengan baik antara kedua jenis nyeri ini. Nyeri regangan tidak dapat dipicu oleh penekanan digital pada bola mata, seperti yang diharapkan jika nyeri adalah manifestasi dari

peningkatan tekanan intraorbital. Kedua jenis nyeri adalah gejala pertama yang hilang setelah pengobatan anti-inflamasi. Oleh karena itu, Mourits et al (1989) menganggap jenis nyeri ini berhubungan langsung dengan peradangan di orbita dan dengan demikian berguna dalam menilai aktivitas inflamasi. Nyeri ini harus dibedakan dengan nyeri akibat defek kornea, nyeri akibat spasme otot orbicularis akibat fotofobia, atau nyeri akibat astenopia karena perubahan refraksi. Nyeri akibat hal yang disebutkan terakhir ini dianggap sebagai epifenomena dan karena itu tidak berhubungan dengan penilaian aktivitas penyakit. (M P Mourits et al., 1989)

Ketika edema atau eritema palpebra superior dan inferior berbeda derajatnya, maka yang terberat yang di berikan poin. Hanya palpebra edema yang moderate dan severe yang dicatat sebagai CAS positif, sedangkan untuk yang mild tidak. Edema pada oftalmopati Graves terlihat sebagai kemosis (edema konjungtiva), dan edema palpebra dan edema karunkula. Ketiganya adalah tanda aktivitas inflamasi. Kelopak mata yang bengkak selain dapat disebabkan oleh edema akibat proses inflamasi, dapat juga akibat prolaps lemak melalui septum orbita, atau degenerasi fibrotik. Palpasi dan iluminasi palpebra pada OG dapat membantu membedakan edema palpebra akibat inflamasi atau karena penyebab lain. Kemosis dinilai dengan menggunakan slitlamp pada 60° di tengah antara limbus dan kantung lateral; true chemosis (pemisahan konjungtiva dari sklera berada >1/3 dari total tinggi palpebra aperture atau prolaps konjungtiva anterior ke gray line) harus dibedakan dari lipatan konjungtiva yang berlebihan (konjungtivalchiasis, CAS negatif). Jika plica prolaps melalui kelopak mata tertutup atau caruncle dan/atau plica meradang, CAS dianggap positif (gambar 10). Pada OG, peradangan menyebabkan akumulasi cairan dan infiltrasi seluler di orbita, yang kemudian diikuti oleh jaringan fibrotik. (Dickinson and Perros, 2001; M P Mourits et al., 1989)

Beberapa tanda-tanda, seperti konjungtiva hiperemis, mungkin sulit dikenali karena ketidakspekifikannya. Namun penilaiannya seharusnya dilakukan tanpa slitlamp pada jarak 1 meter dari pasien. Hanya kemerahan karena GO aktif harus dicatat: diffuse, mencakup setidaknya satu kuadran. Kemerahan konjungtiva sebagai hasil dari stippling atau ulserasi kornea tidak termasuk dalam tanda inflamasi aktif jaringan orbita (Barrio-Barrio et al., 2015b; Mourits et al., 1997). Kemerahan konjungtiva yang equivocal atau ringan tidak diberikan skor CAS. Peningkatan proptosis  $\geq 2$  mm dalam 1 hingga 3 bulan sebelumnya adalah yang

hal utama untuk mengevaluasi pembengkakan. Gangguan fungsi dinilai dengan 2 item terakhir: deviasi uniokular ke satu arah  $\geq 8^\circ$  dan penurunan ketajaman visual 1 baris Snellen di 1 hingga 3 bulan sebelumnya. Pada kunjungan pertama, 7 item pertama dinilai, mengakibatkan oftalmopati aktif jika total skor lebih tinggi dari atau sama dengan 3/7. Dalam kunjungan lanjutan, CAS dinilai pada 10 item, dan dianggap aktif jika skor lebih tinggi dari atau sama dengan 4/10 (Barrio-Barrio et al., 2015b; "Clinical Activity Score in Graves' Ophthalmopathy, Scoring Guide," n.d.; Dickinson and Perros, 2001)

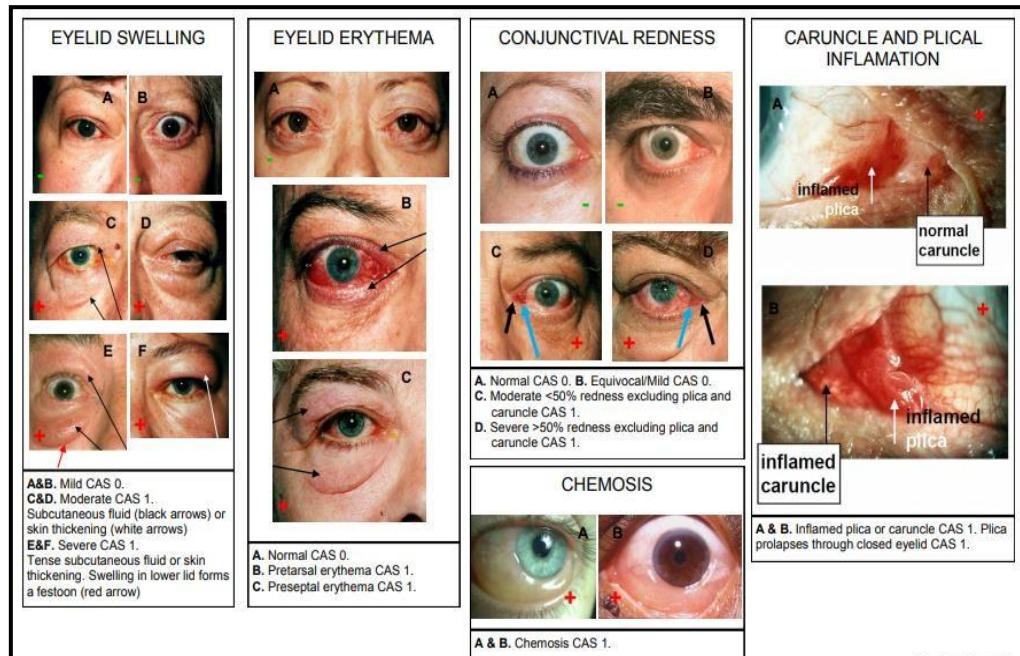
**Tabel 1. Clinical Activity Score**

CAS	Untuk assesmen awal, hanya poin 1-7
1	Nyeri orbita spontan
2	Nyeri orbita saat gaze
3	Eyelid swelling, karena TED aktif
4	Eyelid eritema
5	Konjungtiva hiperemis, karena TED aktif
6	Kemosis
7	Inflamasi karunkula atau plika
Follow-up assesment pada bulan 1-3 bisa di skoring sampai poin 10	
8	Peningkatan proptosis > 2mm
9	Decrease in uniocular excursion in any one direction of >8 degrees
10	Penurunan acuity setara 1 baris snellen

Keterangan: Setiap parameter diberikan satu poin. Clinical activity didefinisikan sebagai jumlah dari semua poin. Oftalmopati aktif dipertimbangkan jika penilaian awal adalah  $\geq 3 / 7$ , atau follow up adalah  $\geq 4 / 10$  Singkatan: CAS, skor aktivitas klinis; EUGOGO, Kelompok Eropa Orbitopati Graves; TED, penyakit mata tiroid.(Barrio-Barrio et al., 2015b; Bartalena et al., 2016; Wang et al., 2019)

Walaupun pasien menjalani skrining yang ketat dan pengobatan standar, tingkat respons hanya 65-80% (Bartalena et al., 2016, 2012b; Zhu et al., 2014a). Hasil pengobatan yang tidak maksimal bisa terjadi akibat (1) patogenesis GO belum sepenuhnya diketahui; (2) sulit melakukan studi RCT berskala besar untuk membandingkan pilihan pengobatan yang berbeda karena insiden dan prevalensi OG yang rendah; (3) evaluasi activity dan severity yang tidak professional sehingga pasien OG aktif tidak menerima perawatan tepat waktu, dan OG yang

tidak aktif ditangani dengan sangat agresif dan memberikan respon yang buruk (Estcourt et al., 2009). Oleh karena itu, metode yang optimal untuk menilai aktivitas OG dan memprediksi respon GC secara akurat dan efektif harus dilakukan (Xu et al., 2017b).



**Gambar 10.** Panduan penilaian clinical Activity score (“Clinical Activity Score in Graves’ Ophthalmopathy, Scoring Guide,” n.d.)

## II.5 NOSPECS

Pada tahun 1969, dr. Sidney C. Werner mengembangkan klasifikasi derajat severity OG dengan kriteria NOSPECS. Kriteria NOSPECS merupakan singkatan setiap huruf pertama dari setiap derajat, yang terdiri dari 7 derajat yaitu 0 hingga VI. Derajat 0 yaitu N (No physical signs or symptoms) atau tidak ada tanda atau gejala fisik, derajat I yaitu O (Only signs) atau hanya tanda, derajat II yaitu S (Soft tissue) atau keterlibatan jaringan lunak, derajat III yaitu P (Proptosis), derajat IV yaitu E (Extraocular muscle) atau tanda otot ekstraokular, derajat V yaitu C (Corneal) yaitu keterlibatan kornea, dan derajat VI yaitu S (Sight loss) yaitu kehilangan penglihatan. Pada tahun 1977, Werner melakukan modifikasi

NOSPECS dimana setiap derajat dibagi dalam derajat a, b dan c. Modifikasi NOSPECS tersebut yaitu:

**Tabel 2: Derajat NOSPECS**

<b>Kelas</b>	<b>Grade</b>	<b>Suggestion for grading</b>
0		Tidak ada tanda dan gejala
1		Hanya ada tanda
II		Keterlibatan jaringan lunak
	0	Tidak ada
	a	Minimal
	b	Moderate
	c	Marked
III		Proptosis (3 mm or more of normal upper limits with or without symptoms)
	0	Absent
	a	3 or 4 mm over upper normal
	b	5 to 7 mm increase
	c	8 mm increase
IV		Extraocular muscle involvement (usually with diplopia)
	0	Absent
	a	Limitation of motion at extremes of gaze
	b	Evident restriction of motion
	c	Fixation of a globe or globes
V		Corneal involvement (primarily due to lagophthalmos)
	0	Absent
	a	Stippling of cornea
	b	Ulceration
	c	Clouding, necrosis, and perforation
VI		Sight loss (due to optic nerve involvement)
	0	Absent
	a	Disc pallor or choking, or visual field defect, vision 20/20–20/60
	b	The same, but vision 20/70–20/200
	c	Blidness, vision less than 20/200

Dikutip dari Bario dkk<sup>30</sup>

Li dkk membagi tingkat *severity* OG berdasarkan derajat NOSPECS menjadi ringan, sedang dan berat. Pasien dengan derajat 0-I diklasifikasikan sebagai OG ringan, derajat II-IV diklasifikasikan sebagai OG sedang dan derajat V-VI diklasifikasikan sebagai OG berat. Derajat *severity* berdasarkan NOSPECS merupakan pembagian berdasarkan perubahan dan kerusakan pada jaringan orbita dan periorbita. Derajat NOSPECS menilai progresivitas *severity* yang diakibatkan oleh OG. Pasien OG aktif yang tidak segera mendapatkan penanganan akan menyebabkan peningkatan progresivitas *severity* OG. Pada pasien OG dengan derajat NOSPECS yang berat akan meninggalkan gejala sisa yang lebih berat jika dibandingkan pasien dengan derajat NOSPECS yang rendah. Derajat NOSPECS hanya menilai kerusakan jaringan orbita akibat OG akan tetapi tidak menilai tingkat aktivitas inflamasi pada OG. (Barrio-Barrio et al., 2015a).

## **II.6 Radiologi**

Di antara beberapa cara untuk menilai aktivitas GO yang diusulkan selama beberapa dekade terakhir, CAS adalah metode yang sederhana dan banyak digunakan yang dapat menggambarkan kongesti dan edema kelopak mata, konjungtiva, dan caruncle lakrimal dan dengan menanyai pasien tentang nyeri mata stasioner atau bergerak dapat membantu untuk menilai adanya keadaan inflamasi akut orbit. Namun, kelemahan CAS adalah subjektivitasnya; dengan demikian, itu hanya dapat kualitatif dan tidak dapat secara langsung menunjukkan lesi orbital internal. Oleh karena itu, metode yang optimal untuk menilai aktivitas GO dan memprediksi respons GC secara akurat dan efektif dapat membantu dalam memutuskan pemberian terapi. (Bartalena et al., 2021; Bijlsma and Mourits, 2006; Jain et al., 2022; Kullberg et al., 2009; Xu et al., 2017a)

Walaupun diagnosis oftalmopati Grave dibuat berdasarkan klinis namun studi menunjukkan radioimaging seperti computed tomography (CT Scan), magnetic resonance imaging (MRI), serta ultrasound (USG) berperan penting pada diagnosis, diferensial diagnosis, tatalaksana multidisipliner pasien GO serta follow up (Müller-Forell, 2012). Magnetic resonance imaging lebih superior dibandingkan computed tomography yaitu tidak adanya radiasi serta kemampuan MRI untuk membedakan fase aktif dan tidak aktif dengan memberikan gambaran



edema dan fibrosis yang jelas. Walaupun begitu, Kullberg et al (2009) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada akurasi pengukuran jaringan lunak menggunakan MRI dan CT scan. (Kullberg et al., 2009) CT Scan dan MRI yang juga digunakan pada sebuah studi retrospective yang mengevaluasi efek terapi baru pada oftalmopati Graves menunjukkan perubahan yang signifikan pada otot rektus dan jaringan lemak orbita. (Jain et al., 2022) Walaupun peran penting neuroimaging pada GO sudah ditunjukkan dalam beberapa studi, namun hingga saat ini belum ada konsensus yang jelas tentang pathway imaging untuk penyakit ini (Siakallis and Miszkiel, 2018). Beberapa data center yang menggunakan MRI yaitu 50% kasus di Jerman, Denmark 13%. (Bartalena et al., 2000). Imaging orbita dapat mengidentifikasi abnormalitas pada 90% pasien GO (Müller-Forell, 2012). Studi sebelumnya menunjukkan korelasi yang baik antara pengukuran jaringan lunak antara CT dan MRI. (Jain et al., 2022; Kullberg et al., 2009)

Magnetic resonance imaging adalah modalitas pilihan untuk mengevaluasi inflamasi pada orbita, karena lebih superior dalam kontras jaringan lunak dan resolusi spasial. MRI dengan pembobotan T1 dan T2 sangat penting untuk karakterisasi jaringan, dan dapat membantu menentukan tingkat inflamasi pada struktur orbital. Pada gambar dengan pembobotan T1, lesi inflamasi berupa hipointens ke isointense. Untuk MRI berbobot T2, intensitas sinyal dari lesi inflamasi adalah diatur oleh keseimbangan antara edema, yang tampak sangat intens, dan fibrosis, yang tampak hipo-intens. Prinsip dasar MRI adalah metode imaging tanpa ionizing radiation yang ditampilkan simplified manner. Beberapa indikasi penggunaan MRI pada pasien GO adalah: (1) Pasien GO dengan penurunan penglihatan; MRI dengan fat saturation dan gadolinium, karena MRI dapat mendeteksi adanya perubahan nervus optik karena kompresi dan membedakannya dengan causa non kompresi neuropati (2) Pasien GO yang sulit ditentukan, apakah akan diberikan terapi medikamentosa atau operatif, karena MRI dapat menunjukkan adanya fibrotik dibandingkan pemeriksaan fisik (3) mengeksklusi diagnosis banding, (4) memonitor progres penyakit dan keberhasilan respon terapi (Müller-Forell, 2012)

Shen et al mengevaluasi otot ekstraokuler pada kondisi normal menggunakan MRI yang bisa digunakan untuk menjadi acuan untuk menilai kondisi patologi khususnya untuk populasi Asia/ Chinese (Shen et al., 2010). Pemeriksaan rektus superior dan levator palpebra superior sulit dibedakan pada MRI sehingga penilaiannya dilakukan bersama-sama dan disebut superior muscle group (SMG).

Parameter yang diukur adalah ketebalan (diameter) rektus medial (MR), rektus lateral (LR), oblique superior (SO), rektus inferior (IR), dan optic nerve complex (tabel 3). Studi ini melakukan pengukuran dari equator ke apex orbita dengan alasan mengurangi waktu scanning dan mengurangi pergerakan yang dapat menimbulkan artefak (Shen et al., 2010).

Studi lain dilakukan di Swedia yang mengevaluasi otot ekstraokuler dan struktur orbital lainnya dengan MRI dilakukan oleh Tian et al (Tian et al., 2000). Studi ini mengukur ketebalan otot dan juga volume otot ekstraokuler. Hasil menunjukkan rektus medial lebih tebal secara signifikan dibandingkan lateral rektus ( $P < 0,01$ ), dan rektus inferior lebih tebal secara signifikan dibandingkan rektus superior ( $P < 0,05$ ). Rektus vertikal lebih tebal secara signifikan dibandingkan otot rektus horizontal ( $P < 0,001$ ). Perubahan gaze juga mempengaruhi ketebalan otot pada MRI, walaupun tidak signifikan secara statistik. Ketebalan otot rektus medial 3,5 mm, rektus lateral 3,2 mm, rektus inferior 4,2 mm dan superior rektus 3,9. Selain itu juga didapatkan tidak ada perbedaan signifikan ketebalan otot rektus berdasarkan umur (Tian et al., 2000). Torsten B Moeller juga memberikan interpretasi magnetic resonance imaging orbita (gambar 12) (Torsten B Moeller and emil Reif, 2000).

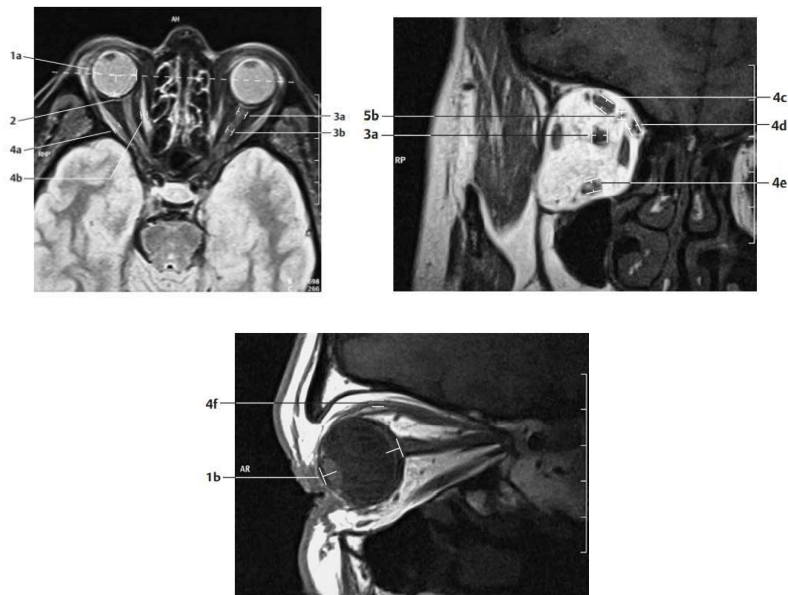
Tabel 3. Data normatif MRI pada Chinese orbital (Shen et al., 2010)

Parameter	Thickness (mm)						Cross-sectional Area (mm <sup>2</sup> )						Maximal Thickness (mm)		
	at 0 mm			at 7 mm			at 0 mm			at 7 mm			Mean	SD	Normal Range
	Mean	SD	Normal Range	Mean	SD	Normal Range	Mean	SD	Normal Range	Mean	SD	Normal Range			
SMG	N/A			N/A			28.2	6.5	15.2-41.2	24.1	6.6	10.9-37.3	4.8	1.1	2.6-7.0
MR	3.6	0.4	2.8-4.4	3.2	0.6	2.0-4.4	25.5	3.2	19.1-31.9	19.1	4.6	9.9-28.3	5.1	0.9	3.3-6.9
IR	3.7	0.8	2.1-5.3	3.9	0.8	2.3-5.5	26.9	7.2	12.5-41.3	29.5	6.6	16.3-42.7	5.4	1.0	3.4-7.4
LR	2.3	0.5	1.3-3.3	4.0	0.8	2.4-5.6	17.3	3.9	9.5-25.1	32.3	6.5	19.3-45.3	4.5	0.9	2.7-6.3
SO	2.4	0.6	1.2-3.6	2.2	0.7	0.8-3.6	10.5	3.5	3.5-17.5	9.7	3.9	1.9-17.5	N/A		
ON	5.4	0.7	4.0-6.8	4.2	0.5	3.2-5.2	27.6	6.1	15.4-39.8	17.1	2.9	11.3-22.9	N/A		

Keterangan : SMG ( superior muscle group), MR ( medial rectus), IR (inferior rectus), LR (lateral rectus), SO ( superior oblique), ON ( optic nerve).

Fungsi primer radioimaging dulunya sebagai penunjang diagnosis oftalmopati Grave. Karena diagnosis GO bisa ditegakkan secara klinis dan laboratorium, maka imaging tidak selalu diperlukan untuk penegakan diagnosis. Namun pada kasus yang tidak jelas, imaging dapat sangat berperan untuk penegakan diagnosis dan dapat juga menjadi indikator awal GO pada keadaan isolated bilateral exophthalmos dengan eutiroid, yang dilaporkan terjadi pada 20%

GO (Siakallis and Miszkiel, 2018). Selain itu juga bisa menilai remodelling jaringan orbita, yang tidak dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan fisis. Remodelling jaringan orbita sangat penting struktur yang membentuk rongga orbita yang menyebabkan keramaian apikal, exophthalmos, dan potensi kerusakan saraf optik. (Siakallis and Miszkiel, 2018). Apical muscle crowding dilaporkan pada 88% pasien GO dan yang kemungkinan terjadi akibat penekanan langsung pada nervus optik di apex orbita (Siakallis and Miszkiel, 2018).



**Gambar 11.** MRI Orbita (A) potongan axial (B) Potongan coronal (C) Potongan sagital Kaliber otot ekstraokuler; rektus lateral:  $2,9 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ , rektus medial:  $4,1 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ , rektus superior  $3,8 \pm 0,4 \text{ mm}$ , rektus inferior  $4,9 \pm 0,8 \text{ mm}$ , oblique:  $2,4 \pm 0,4 \text{ mm}$ , levator palpebra superior:  $1,75 \text{ mm} \pm 0,25 \text{ mm}$  (Torsten B Moeller and emil Reif, 2000)

Efek terapi pada oftalmopati Grave yang tidak sesuai harapan, dan perkembangan ilmu serta tehnik radiologi, maka radioimaging sekarang tidak hanya memenuhi peran sebagai penunjang diagnosa namun beberapa studi menunjukkan peran radiologi dalam efektifitas terapi oftalmopati Grave. Tachibana et al, membandingkan sensitivitas MRI orbita dengan CAS terhadap CAS saja. Hasil menunjukkan MRI orbita yang dikombinasikan dengan CAS dapat meningkatkan sensitivitas pendeteksian GO aktif dan prediksi respon terhadap glukokortikoid dibandingkan hanya CAS saja (Tachibana et al., 2010). Studi lain mengkonfirmasi bahkan CAS  $< 3$ , jika pasien memiliki ketidaknyamanan pada mata dan perubahan secara anatomi (penampilan), MRI (prolonged T2RT dan pembesaran area 4 otot rektus) yang membesar dapat digunakan sebagai indikator terapi GC. Jadi, meski tanpa gejala okuler, MRI adalah pilihan yang baik

untuk mengevaluasi otot ekstraokuler (Hou et al., 2017). Evaluasi yang dilakukan dengan MRI sebelum dan setelah terapi glukokortikoid, menunjukkan perbaikan edema pada otot ekstraokuler (Higashiyama et al., 2016). MRI dengan diffusion weight imaging (DWI) menunjukkan perannya pada objective assesment activity pasien GO. Semua parameter MRI di otot ekstraokuler pasien GO secara signifikan lebih tinggi daripada subjek sehat dan berkorelasi dengan disfungsi otot dan CAS (Politi et al., 2014).

## II.7 Tatalaksana Oftalmopati Grave

Terapi oftalmopati Grave didasarkan pada *activity* dan *severity* nya. Regulasi disfungsi tiroid, berhenti merokok, dan pemakaian artificial tear merupakan langkah awal yang diterapkan untuk semua pasien. Oftalmopati Grave active moderate–severe diberikan pilihan terapi glukokortikoid intravena sebagai pilihan utama (gambar 10). Meregulasi disfungsi tiroid sangat direkomendasikan pada oftalmopati Grave karena baik hipotiroid maupun hipertiroid akan memberikan dampak negatif pada oftalmopati Grave. Selain regulasi hormone tiroid, berhenti merokok dan mengontrol kondisi dislipidemia juga disarankan pada pasien OG karena dapat menambah progresifitas OG. (Bartalena et al., 2021)

Inflamasi dan dry eye sering ditemukan pada pasien dengan hipertiroidisme Graves bahkan sebelum klinis OG timbul. Dalam OG, peningkatan fissura palpebral, exoftalmos, blink rate, lid lag, lagofthalmos, Bell's phenomenon yang buruk berpotensi menyebabkan drying ocular surface. Untuk setiap dry eye, perawatan dasar terdiri dari nonpreserved artificial tears yang mengandung demulcent, seperti natrium hyaluronate, diberikan beberapa kali per hari, sesuai yang diperlukan, untuk melindungi permukaan okular surface dan mengontrol gejala pada tahap awal penyakit. (Bartalena et al., 2021)

Selain dilakukan kontrol disfungsi tiroid, berhenti merokok dan pemberian artificial tears, pemberian suplemen selenium 100µg 2 kali perhari menunjukkan perlambatan progresifitas penyakit. Namun pada GO yang sudah lama, tidak aktif, mild, tidak ada bukti bahwa selenium efektif. Dalam kasus ini, operasi rehabilitatif dapat dilakukan, sesuai kebutuhan (Bartalena et al., 2021)

Selama beberapa dekade, glukokortikoid merupakan agen immunosupresif dan anti inflamasi yang paling poten dalam pengobatan Graves'orbitopati yang

aktif dan berat. Glukokortikoid dapat mengurangi inflamasi dan mensupresi fungsi imun dengan menghambat fungsi sel limfosit T dan limfosit B, mereduksi perekrutan monosit dan makrofag, meng-inhibisi pelepasan mediator inflamasi (sitokin dan prostaglandin), dan menurunkan sintesis dan sekresi glikosaminoglikan oleh fibroblast orbita yang teraktifasi. Banyak penelitian telah menunjukkan keuntungan dalam hal efektivitas dan efek samping yang dapat ditimbulkan. Salah satu keuntungan dari rejimen intravena adalah kecepatan respon pada pasien yang responsif. (Zang and J. Kahaly, 2011a)

Meningkatnya pengetahuan tentang cara kerja steroid dan keberhasilan mendeteksi adanya steroid-receptor cytoplasmic, menunjukkan bahwa steroid dapat mempengaruhi sistem imun pada tingkat yang berbeda: transkripsi, translasi dan pasca-translasi. Ini menghasilkan modulasi sintesis, pemrosesan dan sekresi protein, serta pertumbuhan sel, pembelahan dan apoptosis. Saat ini jalur genomik dan non-genomik modulasi imun pada steroid dapat dibedakan (gambar 12). (Zang and J. Kahaly, 2011a)

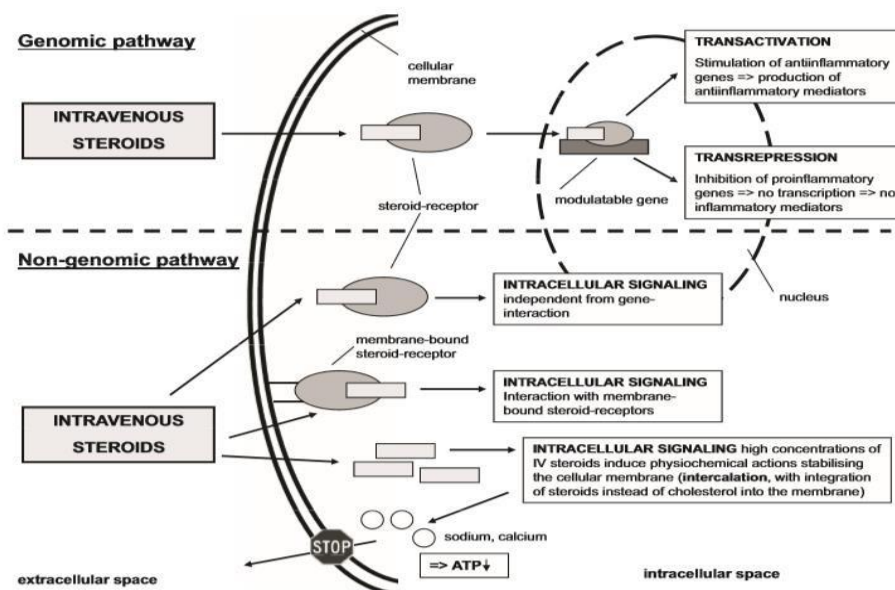


Fig. (1). Mechanism of steroid action.

Gambar 12. Mekanisme genom dan non-genom glukokortikoid (Zang and J. Kahaly, 2011b)

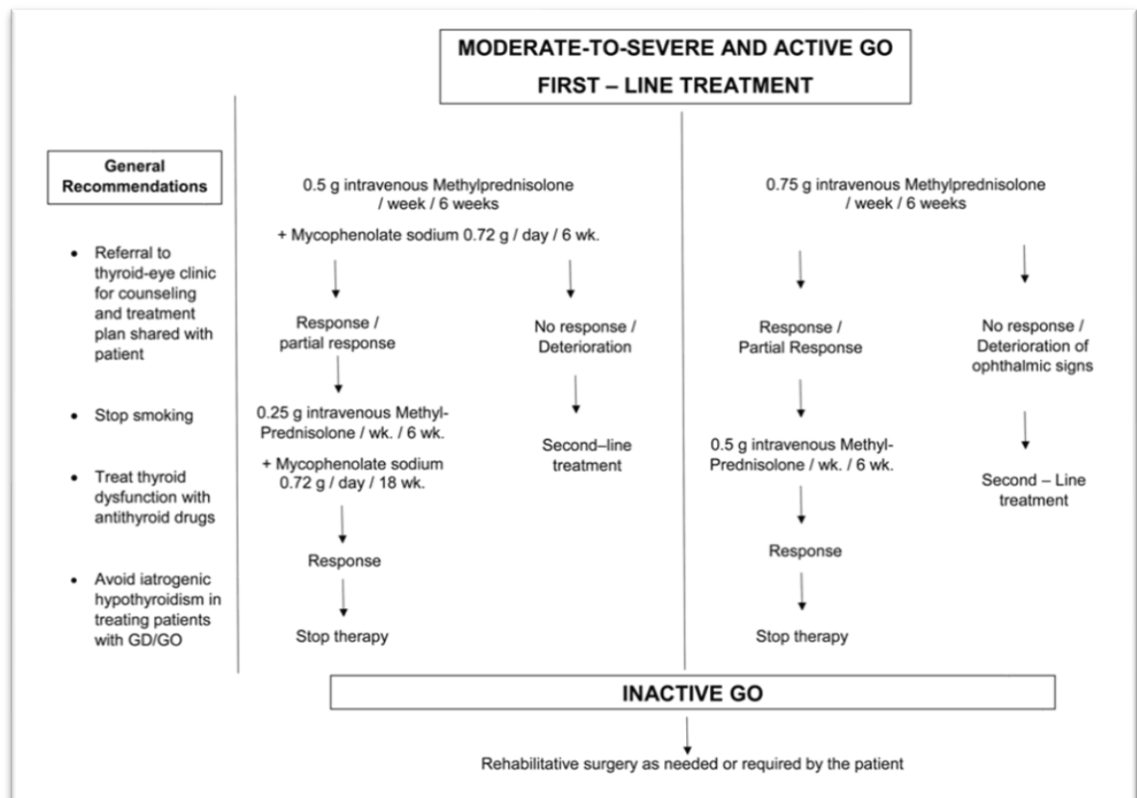
Beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan efek imunologi yang dihasilkan oleh kortikosteroid pada pengobatan Graves' orbitopati. Studi di Jepang oleh Hiromatsu et al (1993) menunjukkan adanya penurunan autoantibodi di otot

orbita secara signifikan serta penurunan thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins setelah pemberian pulse steroid. Kubota et al (2005) yang juga dilakukan di Jepang memperlihatkan penurunan TSHR-Ab sebagai efek pemberian steroid. Sesuai dengan penjelasan sebelumnya tentang peran dendritik sel dalam mekanisme Graves' orbitopati maka studi oleh Suda et al (2003) menunjukkan hasil menunjang teori itu. Sel dendritik yang diukur sebelum dan setelah pemberian steroid intravena hilang setelah 4 hari pengobatan. (Hiromatsu and Tanaka, n.d.; Kubota et al., 2005; Suda et al., 2003)

He et al (2017) membandingkan pemberian metilprednisolon protokol bulanan dan protokol mingguan. Protokol bulanan; (1,5 gram/minggu) dengan interval yang panjang (4 minggu) antara 2 siklus dan protokol mingguan; 500 mg/minggu selama 6 minggu, dan dilanjutkan 250 mg/mgu selama 6 minggu, menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan. Perbaikan berdasarkan gejala klinis tampak lebih berfluktuasi pada protokol bulanan sedangkan pada protokol mingguan lebih lambat namun relatif stabil. Rekurensi penyakit lebih tinggi pada protokol mingguan dan efficacy secara keseluruhan sedikit lebih buruk pada protokol mingguan (He et al., 2017).

Bartalena et al (2012) membandingkan 3 dosis kumulatif dengan sampel yang cukup banyak, 159 pasien aktif moderate-severe Graves' orbitopati. Studi multicenter, randomized double blind trial dilakukan dengan membandingkan dosis kumulatif 2,25 gram, 4,98 gram dan 7,45 gram. Dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah, rejimen dosis tinggi menyebabkan perbaikan CAS dan okular motilitas. Quality of live dengan dosis 7,5 gram menunjukkan perbaikan paling banyak, walaupun tidak signifikan. Efek samping utama yang ditemukan di studi ini antara lain kematian karena infark miokard dan diabetes mellitus ( dosis 2,25 gram), depresi, diabetes mellitus, kelemahan otot ( dosis 4,98 gram), dan DM, infeksi berat, psikosis, depresi (7,47 gram). Kesimpulan penelitian ini menyatakan dosis 7,5 gram memberikan keuntungan jangka pendek dibandingkan dosis yang lebih rendah. Namun, manfaat ini bersifat sementara dan terkait dengan toksisitas yang sedikit lebih besar. Penggunaan dosis kumulatif 7,5 gram metilprednisolon memberikan keuntungan jangka pendek dibandingkan dosis yang lebih rendah. Hal ini mungkin menunjukkan dosis tinggi yang diberikan kepada kasus GO yang berat (Bartalena et al., 2012b).

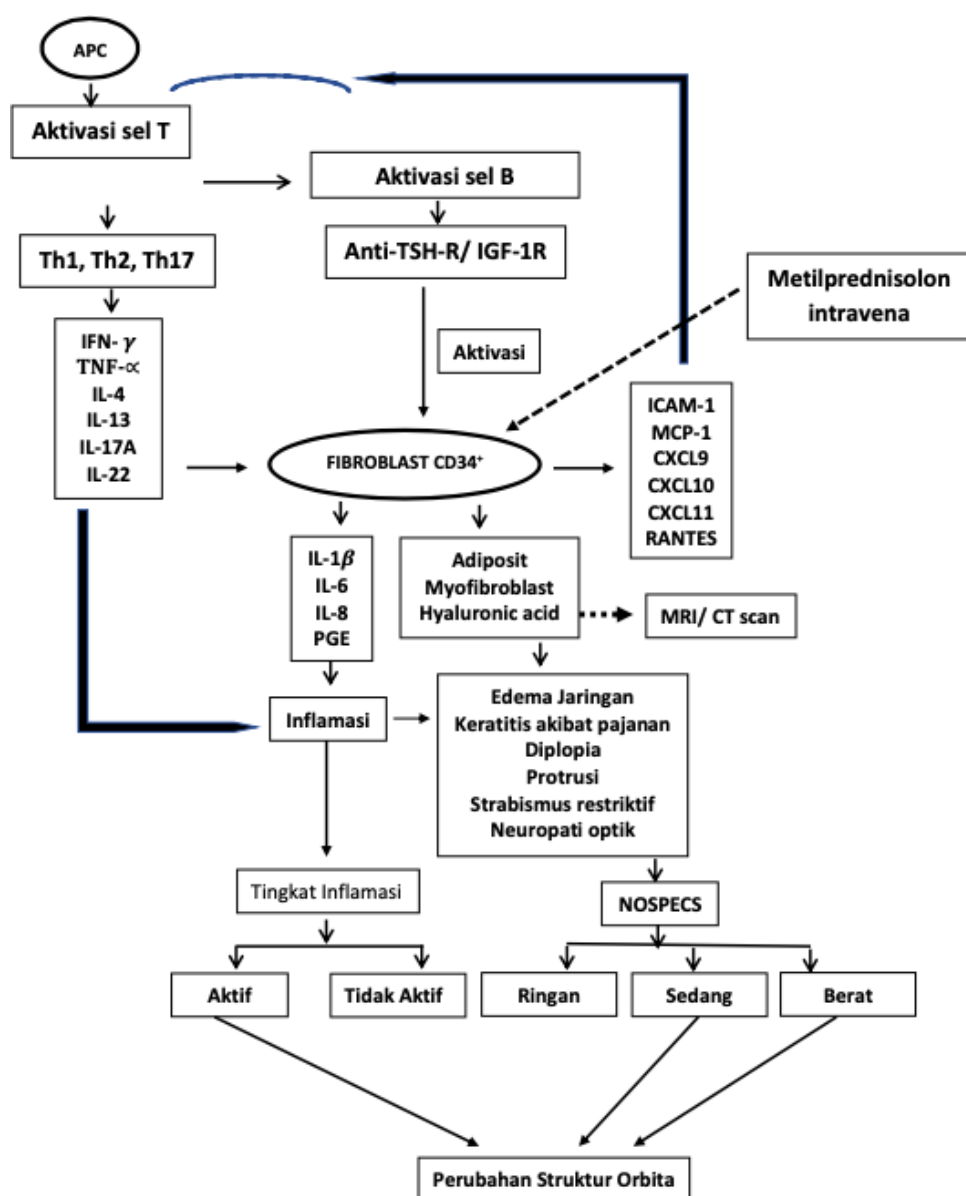
Gagal hati akut dan kejadian kardiovaskular yang terkait dengan pemberian GC dapat berakibat fatal yang berujung pada kematian. Peningkatan enzim hati yang seringkali asimtomatik, adalah efek samping yang paling umum diamati yang dapat disebabkan oleh efek toksik dose dependent methylprednisolone intravena (IVMP) pada hepatosit. Hepatitis virus yang sudah ada sebelumnya dapat menjadi faktor risiko kerusakan hati. Hepatitis autoimun juga dapat terjadi selama pengobatan IVMP. Skrining untuk penanda virus dan autoantibodi dan pemantauan klinis disarankan ketika memutuskan untuk terapi IVMP dosis tinggi, untuk mencegah komplikasi. Ada banyak laporan kasus tentang potensi dan risiko kardiovaskular dan liver yang serius dari modalitas pemberian glukokortikoid intravena. Efek samping serius terjadi pada pasien yang menerima dosis harian dan / atau dosis tunggal alternatif yang lebih tinggi dari 0,5 g. Severe liver damage dilaporkan pada pasien yang mendapat dosis kumulatif 10-24 gram. Penggunaan statin secara bersamaan telah terbukti berpotensi menyebabkan kerusakan hati pada pasien yang menjalani terapi GC intravena untuk GO (Bartalena et al., 2012b; Campi et al., 2016b; Lendorf et al., 2009; Marinó et al., 2004; Zang et al., 2011).



**Gambar 13.** Algoritme lini pertama tatalaksana oftalmopati Grave (Bartalena et al., 2021)

Keterbatasan terapi glukokortikoid ditunjukkan oleh 20-30 % pasien yang kurang berespon bahkan tidak berespon sama sekali terhadap terapi ini, dan 10-20% pasien akan mengalami kekambuhan setelah obat dihentikan. Status aktif pasien yang berespon terhadap glukokortikoid akan menjadi inaktif 6-8 minggu sejak terapi dimulai. Pasien yang tidak berespon atau memiliki kontraindikasi dan efek samping yang berat terhadap glukokortikoid memerlukan pilihan terapi lainnya. (Bartalena et al., 2021, 2012a, p. 20)

## II.8 Kerangka Teori





## II.9 Kerangka Konsep

