

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Thyroid-associated orbitopathy (TAO) atau *Thyroid eye disease* (TED) atau *ophthalmopathy Graves'* merupakan suatu kelainan autoimun akibat disfungsi tiroid yang mengenai jaringan orbita dan periorbita serta merupakan gejala ekstratiroid paling sering ditemukan pada penyakit Graves. Sekitar 80% penderita TAO terlihat pada penyakit Graves, 10% pada kanker tiroid atau hipotiroid autoimun akibat tiroiditis Hashimoto dan 10% pada eutiroid (Fajar et al., 2015; Fitrada & Boesoirie, 2020; Maheshwari & Weis, 2012; Şahlı & Gündüz, 2017). Prevalensi TAO sekitar 50% di antara penderita Graves pada populasi Kaukasia. Insiden per tahun 16,0 dari 100.000 untuk wanita dan 2,9 dari 100.000 untuk pria pada populasi Amerika Serikat (Shah & Patel, 2023). Berdasarkan jenis kelamin, perempuan berisiko 6-7 kali untuk kejadian TAO dibandingkan laki-laki. TAO lebih sering muncul pada usia 30 sampai 60 tahun (Fajar et al., 2015; Fitrada & Boesoirie, 2020; Maheshwari & Weis, 2012; Şahlı & Gündüz, 2017).

Prevalensi TAO di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2018 sebesar 37,3% dengan perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar 1:3 (Subekti, 2018). Hal yang sama juga ditemukan oleh Hartomuljono & Nusanti, 2021 pada 97 penderita TAO di RSCM pada tahun 2021 dengan jumlah kasus lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan 41,2% penderita dengan hipertiroid. Penelitian yang dilakukan oleh Fitrada & Boesoirie, 2020 ditemukan sebanyak 92 penderita TAO di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo dengan rentang usia terbanyak 18-69 tahun dan jenis kelamin paling banyak pada perempuan.

Parameter yang dapat digunakan dalam mengevaluasi perjalanan penyakit pada penderita TAO antara lain adalah tingkat aktivitas dan derajat keparahan dimana nilai *Clinical Activity Score* (CAS) merupakan penilaian yang dapat digunakan untuk membantu mengevaluasi tingkat aktivitas inflamasi pada TAO, sedangkan derajat NOSPECS (*no physical signs or symptoms, only signs, soft tissue, proptosis, extraocular muscle, corneal, sight loss*) merupakan penilaian

yang dapat digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan penderita TAO yang ditunjukkan melalui kerusakan jaringan orbita dan periorbita. NOSPECS terdiri dari derajat 0 yaitu N (*no physical signs or symptoms*) hingga derajat 6 yaitu S (*sight loss*) yaitu kehilangan penglihatan (Barrio-Barrio et al., 2015).

Penelitian mengenai ketebalan otot ekstraokular (EOM) pada penderita TAO sering kali menggunakan pencitraan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk memperoleh informasi yang akurat tentang kondisi penyakit ini dimana berdasarkan paparan sebelumnya, MRI memiliki kecenderungan yang lebih baik dalam menilai ketebalan EOM. Penggunaan MRI lebih baik untuk menilai otot yang mana paling tepat, akurat, dan nyaman dimana dapat dipakai sebagai pengganti volume dalam memantau efektivitas terapi pada penderita TAO (Szucs-Farkas et al., 2002).

Berdasarkan penelitian Higashiyama et al., 2017 menunjukkan bahwa peradangan pada area *orbital fat* dapat mencerminkan aktivitas TAO, namun dalam mengukur volume lemak orbita menemui kesulitan dengan salah satunya diperlukan perangkat lunak pengolah gambar dengan visualisasi tiga dimensi (Wiersinga et al., 2013), maka beberapa peneliti menyimpulkan bahwa ketebalan lemak maksimum pada sisi dalam bola mata menggunakan MRI dapat mengindikasikan perubahan volume lemak orbita, dimana merupakan metode yang relatif mudah dan dapat diandalkan (Xu et al., 2017).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka masalah penelitian ini adalah: “Bagaimana korelasi ketebalan EOM dan lemak orbita (*fat orbita*) menggunakan MRI 3T dengan CAS dan derajat NOSPECS pada pasien TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi ketebalan EOM dan lemak orbita menggunakan MRI 3T dengan nilai CAS dan NOSPECS pada pasien TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi penderita TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Menganalisa ketebalan EOM menggunakan MRI 3T pada penderita TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
3. Menganalisa ketebalan lemak orbita menggunakan MRI 3T pada penderita TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
4. Menganalisa korelasi antara ketebalan EOM yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
5. Menganalisa korelasi antara ketebalan lemak orbita yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis H1 :

1. Terdapat korelasi antara ketebalan EOM yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO.
2. Terdapat korelasi antara ketebalan lemak orbita yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO.

Hipotesis H0 :

1. Tidak terdapat korelasi antara ketebalan EOM yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO.
2. Tidak terdapat korelasi antara ketebalan lemak orbita yang diukur dengan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya tentang pemeriksaan MRI untuk melihat ketebalan EOM dan lemak orbita pada penderita TAO.

1.5.2. Manfaat untuk Instansi Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi instansi penyedia layanan kesehatan tentang korelasi ketebalan EOM dan lemak orbita menggunakan MRI 3T dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO. Dengan demikian bisa dibuat kebijakan pemeriksaan radiologi.

1.5.3. Manfaat untuk Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman meneliti dan menulis bagi peneliti.

Beberapa penelitian korelasi antara ketebalan EOM dan lemak orbita menggunakan MRI 3Tesla dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS pada penderita TAO adalah sebagai berikut:

Referensi	Subjek	Metode	Hasil
Manuel Weber, Cornelius Deuschl, Nikolaos Bechrakis, Lale Umutlu, Gerald Antoch, Anja Eckstein, Ina Binse, Michael Oeverhaus 2021	Pasien yang terdaftar dengan onset baru TAO menjalani pemeriksaan oftalmologis untuk mengevaluasi CAS dan derajat keparahan NOSPECS, Dari 14 pasien yang terdaftar, 3 TAO ringan, 7 sedang hingga berat, dan 4 TAO yang mengancam penglihatan	<i>Retrospective</i>	Ketebalan EOM diukur secara bersamaan pada penelitian ini dan dapat disimpulkan bahwa korelasi antara NOSPECS di satu sisi dan parameter penelitian ini di sisi yang lain adalah signifikan ($R^2 = 0,49-0,61$).
Yoko Kaichia, Keizo Tanitameb, Hiroaki Teradaa, Hideki Itakurac, Haruya Ohnod, Masayasu Yonedad, Yuji Takahashie, Yuji Akiyamaa, Kazuo Awaia 2019	22 pasien TAO (4 pria dan 18 wanita; usia rata-rata 51,0 tahun) dan 22 subjek sehat (5 pria dan 17 wanita; usia rata-rata 50,5 tahun)	<i>Cross sectional</i>	<i>Water Fraction Fat Orbita, volume Fat Orbita</i> dan derajat proptosis yang diperoleh dengan MRI FSE-IDEAL (<i>Fast spin-echo iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation</i>) lebih tinggi pada pasien TAO dibandingkan dengan kontrol
Jingyi Cheng, Xiuying Zhang, Jianxiu Lian, Zhenyu Piao, Lingli Zhou, Xinyi Gou, Chuhan Chen, Lei Chen, Ke Jiang, Jin Cheng, Linong Ji, Nan Hong 2023	68 pasien TAO (27 TAO aktif, 41 TAO tidak aktif) diikutsertakan dalam penelitian ini	<i>Observational prospective</i>	Kelompok TAO aktif memiliki nilai ketebalan EOM, serta <i>WF orbital fat</i> yang lebih tinggi. Model diagnostik, yang mencakup nilai EOM T2 dan <i>WF Orbital Fat</i> menunjukkan kemampuan yang baik untuk membedakan antara GO aktif dan tidak aktif

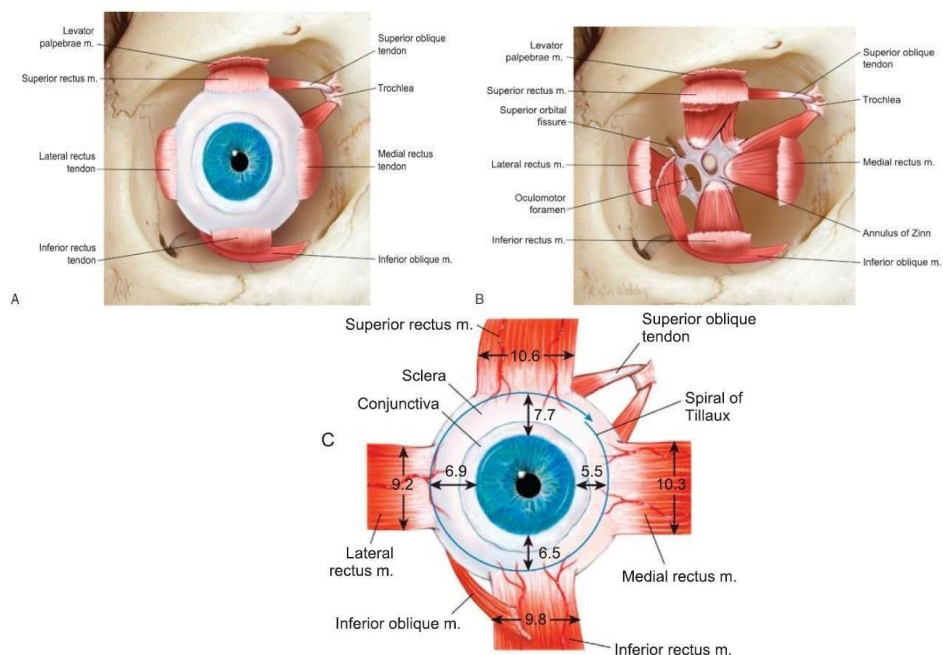
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Thyroid-Associated Orbitopathy (TAO)

2.1.1. Anatomi Orbita

Anatomi rongga orbita yang dibatasi struktur tulang dengan volume mata sekitar 30 mL. Tulang yang membentuk rongga orbita antara lain *os frontalis*, *os sphenoidalis*, *os ethmoidalis*, *os zygomaticus*, *os palatina*, *os lakrimalis* dan *os maxillaris* (Allen & Tao, 2019; Snell, 2007).



Gambar 1.1. 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. Sumber: (Snell, 2007).

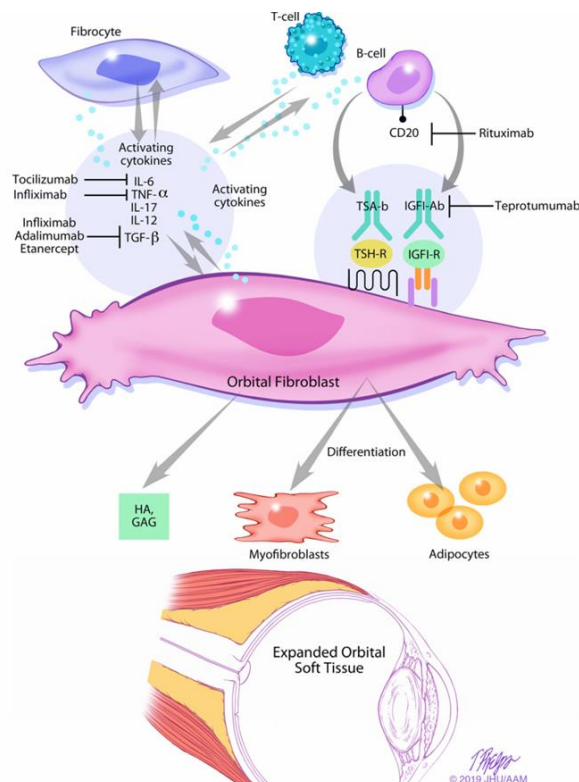
Dua struktur utama dalam rongga orbita yang terlibat pada TAO antara lain EOM dan lemak orbita yang berkaitan dengan 2 tipe fibroblas orbita yang berbeda. EOM terdiri dari 7 otot antara lain *musculus rectus medial* (MR), *musculus rectus lateral* (LR), *musculus rectus superior* (SR), *musculus rectus inferior* (IR), *musculus superior obliq* (SO), dan *musculus inferioroblique* (IO) dan *musculus levator palpebra* (gambar 1.1). Musculus yang paling sering terlibat

adalah *rectus inferior* dan *rectus medial* (Rohen et al., 2011).

Selain *musculus inferior obliq*, semua *musculus ekstraocular* berasal dari *apex orbita* dan berjalan ke *anterior* lalu berinsersi ke dalam sklera atau palpebra. Empat *musculus rectus* (*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*. 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 *extraconal fat*. Struktur ini penting pada *radioimaging* (Nagesh et al., 2021).

2.1.2. Patogenesis TAO

TAO pada awalnya bermanifestasi sebagai fase aktif akut. Fase aktif dimediasi oleh sistem imun bawaan (*innate immunity*). Patofisiologi TAO belum sepenuhnya dipahami, fibroblas orbita diyakini sebagai sel kunci yang bertanggung jawab atas peradangan jaringan lunak dan pembesaran otot yang terkait dengan penyakit ini (Hodgson & Rajaii, 2020). Patogenesis TAO diketahui sebagai gangguan autoimun yang berkembang terhadap antigen yang umum terjadi pada kelenjar tiroid. Autoantibodi menstimulasi reseptor TSH, sehingga meniru efek *thyroid stimulating hormon* (TSH) (Maheshwari & Weis, 2012). Peningkatan ukuran EOM dan lemak orbita merupakan hasil dari interaksi antara fibroblas, sitokin, sel imun, autoantibodi, faktor lingkungan dan faktor genetik. Antigen yang terlibat dalam TAO masih belum diketahui, karena hubungan antara TAO dengan hipertiroid, dikemukakan bahwa tiroid dan jaringan orbita berbagi antigen yang sama. Antigen ini berupa thiroglobulin, reseptor TSH (TSH-R), reseptor *insulin like growth factor* (IGF-1) yang menyebabkan produksi sitokin proinflamasi termasuk IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , dan TNF- α , atau antigen EOM (Hodgson & Rajaii, 2020; Maheshwari & Weis, 2012; Wang & Smith, 2014; Yu et al., 2017).



Gambar 1.2. Patofisiologi TAO yang melibatkan sistem imun, sitokin pro-inflamasi, dan autoantibodi pada fibroblas orbital yang menyebabkan terjadinya ekspansi jaringan lunak orbita.

Sumber: (Hodgson & Rajaii, 2020).

Pada tahap awal TAO, kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan berperan dalam pengembangan intoleransi terhadap TSH-R. Kemudian *antigen presenting cell* (APC) dapat mengenali, menginternalisasi dan menurunkan TSH-R. Penyajian antigen sendiri ke Th melalui MHC II, mengaktifkan Th. Th berinteraksi dengan sel B melalui jalur CD40L (CD154) – CD40. Interaksi ini mengaktifasi sel B, yang akan mengeluarkan IL-2 dan IFN- γ . Sitokin ini mendorong pembentukan dan pelepasan antibodi terhadap TSH-R dan reseptor IGF-1, seperti *thyroid-stimulating hormone receptor antibodies* (TRAb) dan *autoimmune IgG* (Shu et al., 2024). Aktivasi dan *remodeling* jaringan orbita yang terkait dengan TAO tampaknya merupakan hasil dari aktivasi fibroblas yang bergantung pada sitokin. Hal ini mungkin disebabkan, setidaknya sebagian, oleh hal yang tidak biasa kerentanan fibroblas orbital terhadap tindakan pro-sitokin inflamasi. Bukti untuk keterlibatan sitokin tertentu yang terdeteksi dalam lemak orbital yang terlibat. Satu studi menunjukkan imunoreaktivitas terhadap IFN- γ , TNF- α , dan IL-1 α . *Messenger RNA* yang mengkode sitokin, termasuk TNFa, IL-

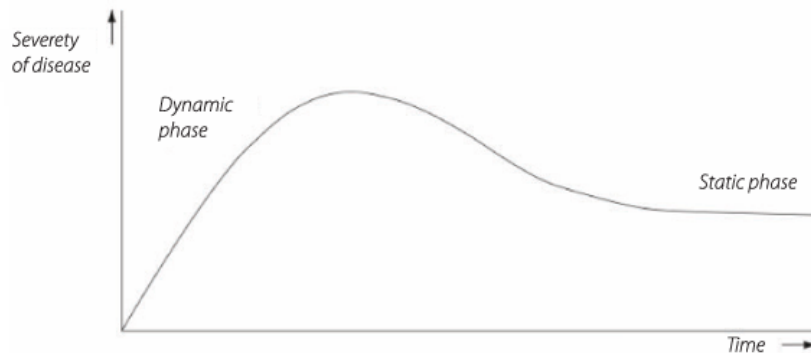
1b, IFNc, IL-4, IL-6, dan IL-10, terdeteksi di EOM dan lemak dari pasien TAO. Prummel et al. menemukan peningkatan kadar IL-2R larut dalam serum (sIL-2R) di sekitar 45% individu dengan TAO. Konsentrasi serum IL-6 meningkat pada TAO aktif dibandingkan dengan individu yang sehat. Kadar serum IL-6 lebih tinggi pada TAO yang sudah berlangsung lama. Kadar serum IL-2R, IL-6, IL-6R, IL-6R, TNFaR I, II, dan sCD30 meningkat pada pasien TAO yang tidak diobati yang cukup parah dibandingkan dengan individu sehat berdasarkan jenis kelamin, usia, dan kebiasaan merokok. Peningkatan kadar IL-17 serum terdeteksi di TAO aktif (Wang & Smith, 2014).

Volume EOM dan jaringan ikat orbita meningkat, akibat proliferasi fibroblas, adipogenesis, inflamasi, dan akumulasi glikosaminoglikan (GAG), yang sebagian besar merupakan asam hialuronat. Sekresi GAG dari fibroblas ditingkatkan oleh antibodi perangsang tiroid dan sel T yang teraktivasi (melalui sekresi sitokin), menyiratkan bahwa aktivasi sel B dan T merupakan bagian integral dari proses ini. Akumulasi GAG hidrofilik menyebabkan akumulasi cairan, pembengkakan dan gangguan otot dan peningkatan tekanan di dalam orbita. Perubahan ini, bersama dengan adipogenesis orbita, menggeser bola mata ke depan, menyebabkan disfungsi EOM dan gangguan drainase vena yang menyebabkan pembengkakan periorbita (Novaes et al., 2016; Sihombing & Tallo, 2024).

2.1.3. Diagnosis

Diagnosis TAO berdasarkan adanya tanda dan gejala, gambaran radiologi, dan hasil pemeriksaan laboratorium (TSH, TSI, tiroid peroksidase antibodi, dan tingkat antibodi TSH-R). Tanda yang ditemukan dapat berupa edema pada kelopak mata, edema periorbital, kemosis, hiperemia, keratopati dan konjungtivitis kronik. Gejala dapat berupa sensasi nyeri pada orbita, fotofobia, sensasi benda asing, penglihatan kabur, penglihatan ganda, dan nyeri saat menggerakkan salah satu mata. Tanda dan gejala aktivitas penyakit terdiri dari eksoftalmus, injeksi konjungtiva, kemosis, ulserasi kornea dan penurunan ketajaman penglihatan akibat kompresi saraf optik (Ibarra-Elizalde & Romero, 2021; Sihombing & Tallo, 2024). Gejala/tanda yang muncul pada mata dan hipertiroid dapat terjadi bersamaan atau berbeda dalam beberapa bulan hingga tahunan. Pada periode awal disebut sebagai fase aktif, pasien mengalami peradangan, kongesti orbital progresif, dan proptosis yang memburuk. Aktivitas penyakit ini dapat dinilai

dengan menghitung nilai CAS. Selain itu, beratnya klinis dapat diklasifikasikan menggunakan derajat NOSPECS. Menurut kurva Rundle, fase ini berlangsung dari beberapa bulan hingga beberapa tahun (Novaes et al., 2016).



Gambar 1.3. Kurva Rundle
Sumber: (Sihombing & Tallo, 2024)

Diagnosis TAO dapat ditegakkan jika terdapat 2 dari 3 kriteria berikut (Allen & Tao, 2019; Sihombing & Tallo, 2024):

2.1.1. Sedang atau riwayat berobat dengan diagnosis disfungsi tiroid terkait imun:

- a. Hipertiroid Grave
- b. Tiroiditis Hashimoto
- c. Adanya antibodi tiroid tanpa gangguan tiroid: TRAb, *thyroid-binding inhibitory immunoglobulin*, *thyroid-stimulating immunoglobulin*, *antimicrosomal antibody*.

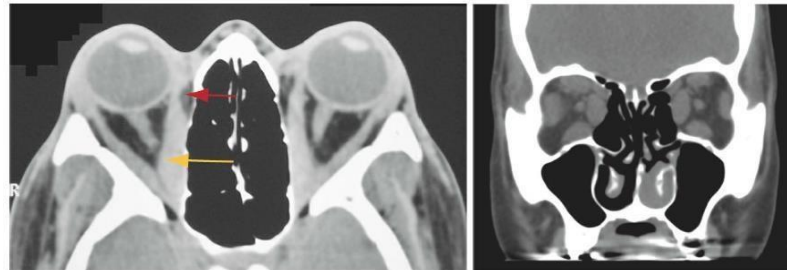
2.1.2. Tanda-tanda mata tipikal:

- a. Kemosis dan/atau edema karunkula
- b. Strabismus restriktif dengan pola tipikal
- c. Retraksi kelopak unilateral atau bilateral dengan tanda khas pelebaran sisi lateral
- d. Proptosis unilateral atau bilateral
- e. Neuropati optik kompresif
- f. Edema atau eritema kelopak mata yang fluktuatif

2.1.3. Pada pemeriksaan radiologi TAO : Adanya penebalan dengan gambaran fusiform pada EOM unilateral maupun bilateral dan/ atau kompleks otot *levator palpebrae*.



Gambar 1.4. A) Gambaran klinis pasien TAO aktif derajat sedang-berat. B) Progresivitas penyakit yang ditandai dengan peningkatan injeksi konjungtiva dan kemosis.
Sumber: (Sihombing & Tallo, 2024).



Gambar 1.5. Gambaran radiologi TAO (A) CT scan orbita potongan *axial* tampak pembesaran fusiform EOM (panah kuning) yang tidak melibatkan tendon (panah merah). (B) CT scan orbita potongan *coronal* menunjukkan pembesaran otot bilateral pada kasus TAO.

Sumber: (Allen & Tao, 2019).

2.1.4. Clinical Activity Score (CAS)

Klasifikasi TAO didasarkan dapat dinilai dengan menghitung nilai CAS yang terdiri dari TAO aktif dan inaktif (Tabel 2.1) (Novaes et al., 2016). Aktivitas klinis dan derajat keparahan merupakan alat untuk memilih pengobatan yang tepat. (Subekti et al., 2019).

Tabel 2 1. Sistem Penilaian CAS

CAS	Assesmen awal, poin 1-7
1	Nyeri orbita spontan
2	Nyeri orbita saat menggerakkan bola mata
3	Pembengkakan kelopak mata, karena TAO aktif
4	Eritema kelopak mata
5	Konjungtiva hiperemis, karena TAO aktif

6 Pembengkakan konjungtiva (kemosis)

7 Inflamasi karunkula atau plika

Follow-up assesment pada bulan 1-3 bisa di skoring sampai poin 10

8 Peningkatan proptosis > 2mm

9 Penurunan ekskursi uniokular ke salah satu arah > 8 derajat

10 Penurunan tajam penglihatan setara dengan 1 garis Snellen

Keterangan: satu poin untuk setiap tanda/gejala. TAO aktif jika penilaian awal $\geq 3 / 7$, atau *follow-up* adalah $\geq 4 / 10$. TAO inaktif apabila CAS $< 3/7$ pada pemeriksaan awal atau $\leq 4/10$ pada *monitoring*.

Sumber: (Barrio-Barrio et al., 2015; Hartomuljono & Nusanti, 2021).

2.1.5. NOSPECS

Data yang diperoleh dari pemeriksaan NOSPECS (Tabel 2.2) digunakan untuk menentukan tingkat keparahan TAO berdasarkan kriteria EUGOGO (Subekti et al., 2019).

Tabel 2 2. Derajat keparahan TAO menggunakan NOSPECS

Derajat		Keterangan
0		Tidak ada tanda dan gejala
I		Hanya ada tanda (retraksi kelopak mata atas, tanpa disertai <i>lid lag</i> atau ptosis)
II		Keterlibatan jaringan lunak (dengan gejala dan tanda)
	0	Tidak ada
	A	Ringan
	B	Sedang
	C	Berat
III		Proptosis (3 mm atau lebih dari batas normal dengan atau tanpa gejala)
	0	Tidak ada
	A	Peningkatan 3-4 mm diatas batas normal
	B	Peningkatan 5-7 mm
	C	Peningkatan 8 mm
IV		Keterlibatan EOM (biasanya disertai diplopia)
	A	Keterbatasan gerak bola mata yang ekstrim
	B	Restriksi gerak bola mata
	C	Fiksasi globe
V		Keterlibatan kornea
	A	<i>Stippling</i> kornea
	B	Ulserasi
	C	Kekeruhan, nekrosis dan perforasi
VI		Kehilangan penglihatan (saraf optik terlibat)
	A	Papil saraf optik pucat atau gangguan lapang pandang dengan tajam penglihatan 20/20-20/60
	B	Sama seperti A, tetapi penglihatan 20/70-20/200
	C	Tajam penglihatan dibawah 20/200 hingga mengalami kebutaan

Sumber: (Subekti et al., 2019).

2.1.6. Pencitraan Radiologi

Pada sebagian besar kasus, diagnosis TAO dapat ditegakkan secara klinis. Namun, studi pencitraan mungkin diperlukan untuk mengevaluasi struktur orbita dan membantu penanganan yang tepat. Hal ini dimungkinkan untuk mengevaluasi kompresi saraf optik pada MRI dan struktur tulang orbital pada CT. *Neuroimaging* biasanya menunjukkan pembesaran otot dengan tendon dan perluasan lemak. Pencitraan mungkin juga menunjukkan pembuluh darah oftalmik superior yang melebar dan apikal kepadatan saraf optik. Pada 70% kasus pasien TAO tanpa gejala hipertiroid, pemeriksaan MRI didapatkan pembesaran EOM (Novaes et al., 2016). Pemeriksaan MRI lebih superior dibandingkan CT dalam menilai struktur anatomi orbita pada pasien TAO, hal itu dikarenakan tidak adanya radiasi serta kemampuan MRI untuk membedakan fase aktif dan tidak aktif dengan memberikan gambaran dan fibrosis yang jelas. Pemeriksaan CT dan MRI yang digunakan pada sebuah studi retrospektif yang mengevaluasi efek terapi baru pada pasien terindikasi TAO menunjukkan perubahan yang signifikan pada otot rectus dan jaringan lemak orbita (Jain et al., 2022). Walaupun peran penting *neuroimaging* pada TAO sudah ditunjukkan dalam beberapa studi, namun hingga saat ini belum ada konsensus yang jelas tentang jalur pencitraan untuk penyakit ini (Siakallis et al., 2018). Beberapa data menggunakan MRI yaitu 50% kasus di German, Denmark 13% (L Bartalena et al., 2003). Pencitraan pada orbita dapat mengidentifikasi abnormalitas pada 90% pasien TAO (Müller-forell & Kahaly, 2012).

CT merupakan metode yang bisa untuk mengevaluasi struktur tulang orbita, termasuk *remodelling* dan perubahan pasca operasi setelah dilakukannya *orbital decompression* (Gambar 1.6). CT juga dapat secara akurat menunjukkan edema pada kelopak mata, prolaps kelenjar lakrimalis, dan peningkatan jaringan lemak orbita yang dapat menyebabkan terjadinya peregangan saraf optik (Lawrence et al., 2015; Tan et al., 2017). Kepadatan *Hounsfield unit* (HU) dari EOM dapat digunakan untuk mengkarakterisasi infiltrasi lemak pada pasien TAO. Pengukuran kepadatan jaringan lunak dengan nilai HU yang lebih tinggi sesuai dengan kepadatan jaringan yang lebih besar. Penelitian yang dilakukan oleh Cohen et al., 2022 menemukan perbedaan yang signifikan dalam kepadatan unit Hounsfield pada kasus TAO (-40,4 HU) dibandingkan dengan pasien normal

(-34,8 HU) ($p=0,048$).



Gambar 1.6. *Graves's eye disease.*

CT potongan koronal dengan kontras menunjukkan *musculus rectus inferior* sinistra yang membesar (panah putih) dan perubahan pasca operasi, operasi dekompresi pada dinding orbita kiri *infero-medial* dan aspek medial lantai orbita kiri (panah hitam).

Sumber: (Lawrence et al., 2015; Tan et al., 2017).

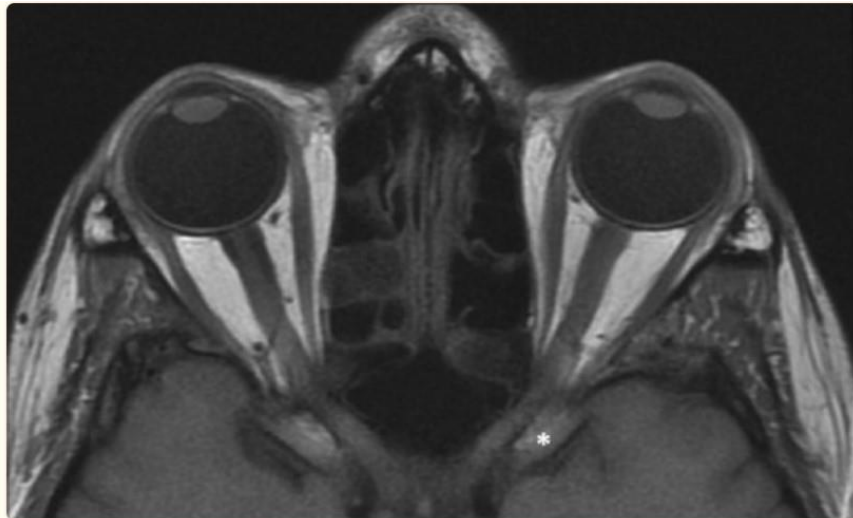
MRI merupakan modalitas pilihan untuk mengevaluasi inflamasi pada orbita, karena lebih superior dalam kontras jaringan lunak dan resolusi spasial. MRI telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam membedakan berbagai jenis peradangan orbita. Sebagai contoh, sebuah penelitian melaporkan bahwa MRI dinding pembuluh darah orbital beresolusi tinggi mencapai sensitivitas 82% dan spesifisitas 100% (Mohammed-Brahim et al., 2019). Secara sederhana, MRI dengan menggunakan sequens *T1-weighted images* (T1-WI) dan *T2-weighted images* (T2-WI) sangat penting untuk mengkarakterisasi jaringan, dan dapat membantu menentukan tingkat inflamasi pada struktur orbital. Pada gambar dengan T1-WI selain dapat memberikan gambaran detail anatomi rongga orbita, lesi-lesi inflamasi berupa lesi hipointens hingga isointens dapat dilihat pada sekuense ini. Untuk MRI T2-WI, intensitas sinyal dari lesi inflamasi adalah diatur oleh keseimbangan antara edema, yang tampak hiperintens, dan fibrosis, yang tampak hipo-intens. Prinsip dasar MRI adalah metode pencitraan tanpa radiasi pengion yang ditampilkan *simplified manner*. Pada pasien yang terdiagnosa TAO terdapat beberapa indikasi penggunaan MRI sentrasi orbita: (1) pasien TAO dengan penurunan penglihatan; MRI dengan *fat saturation* (Fat-Sat) dan gadolinium, karena MRI dapat mendeteksi adanya perubahan nervus optik karena kompresi dan membedakan

nya dengan penyebab neuropati non-kompresi, (2) pasien TAO 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 & Kahaly, 2012).

Inti hidrogen dengan jumlah nukleon ganjil (proton dan neutron) berperan sebagai magnet kecil atau dipol. Proton ada di mana-mana, dan resonansinya merupakan dasar dari teknik MRI (Falke et al., 2013). MRI menangkap sinyal dari proton yang bergerak bebas dalam jaringan saat proton kembali ke posisi utamanya dalam medan magnet yang tinggi setelah dibelokkan oleh denyut frekuensi. Ketika sebuah organ ditempatkan dalam medan magnet, maka akan terjadi penyelarasan proton. Eksitasi frekuensi radio membalikkan polaritas pada beberapa inti hidrogen ini, sehingga meningkatkan tingkat energinya. Ketika eksitasi berhenti, proton kembali ke polaritas aslinya, memancarkan sejumlah energi yang dapat diukur. Proses ini disebut relaksasi T1-WI, dan paling baik diukur setelah proses eksitasi frekuensi radio dihentikan. Eksitasi frekuensi radio juga memulai presesi atau putaran sinkron yang seragam pada proton. Setelah eksitasi, pemintalan mereda pada tingkat yang berbeda dalam lingkungan molekul yang berbeda. Emisi energi yang diukur dari proses ini disebut waktu relaksasi T2-WI. T1-WI dan T2-WI dapat digunakan untuk membedakan jenis jaringan dengan kepadatan proton yang berbeda. Gambar T1-WI dapat digunakan untuk mengevaluasi struktur anatomi, sedangkan gambar T2-WI memberikan informasi yang berguna tentang komposisi jaringan. Selain itu, T1-WI atau T2-WI tertentu yang didapatkan dengan menerapkan pre-pulse khusus dapat digunakan untuk membedakan air dari lemak (Kahaly, 2001).

Pada T1-WI jaringan lunak memiliki intensitas sinyal menengah dan tampak isointens. Lemak berelaksasi atau melepaskan energinya dengan relatif cepat; oleh karena itu, lemak memiliki intensitas sinyal yang tinggi dibandingkan dengan air, yang mempertahankan energi untuk waktu yang lebih lama dan dengan demikian tampak hipointens. Oleh karena itu, sebagian besar lesi adalah T1 hipointens karena memiliki kandungan air yang lebih tinggi. Pada MRI *brain orbita* T1-WI sangat ideal untuk mengevaluasi hubungan lesi dengan sekitarnya karena lesi tersebut dapat diuraikan dengan baik oleh lemak hiperintens (Nayak et al., 2013). Setelah mengidentifikasi lesi pada T2-WI, gambarannya harus selalu

dikorelasikan dengan intensitas sinyal pada T1-WI untuk karakterisasi jaringan yang lebih baik. Karena sebagian besar lesi mengalami peningkatan kadar air, intensitas sinyal hipointens T1-WI merupakan temuan yang tidak spesifik. Namun, hanya lima jenis lesi/jaringan yang hiperintens pada T1-WI (Ginat & Meyers, 2012).



Gambar 1.7 Gambar T1.WI

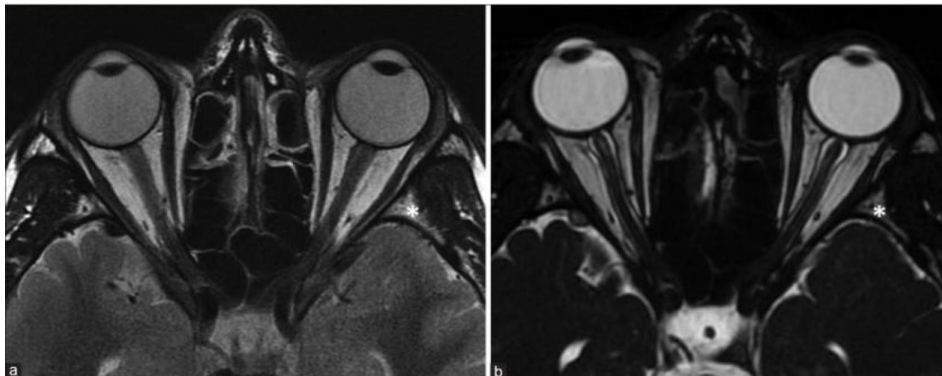
Cairan seperti *humor aqueous* dan *vitreous* serta cairan serebrospinal tampak hipointens. Lemak orbita dan subkutan bersama dengan sumsum lemak seperti pada proses klinoid anterior(*) tampak hiperintens dibandingkan dengan jaringan lunak. Otot tampak hipointens dibandingkan dengan saraf optik atau parenkim otak yang berdekatan, tetapi tidak hipointens seperti struktur yang terisi cairan.

Sumber: (Ginat & Meyers, 2012).

T2-WI sesuai dengan karakter air, dan oleh karena itu, cairan seperti air, *vitreous*, dan cairan serebrospinal (CSF) akan tampak secara khas hiperintens pada gambar ini. Namun, lemak juga akan tampak hiperintens karena memiliki waktu relaksasi T2 yang sebanding. Jaringan lunak yang normal digambarkan sebagai isointens. Meskipun bersifat cair, darah yang mengalir cepat di dalam arteri dan vena yang lebih besar tidak cukup diam untuk mengeluarkan sinyal resonansi dan karenanya tampak sebagai *Flow voids* (jenis hipointensitas yang berbeda karena aliran darah yang dapat dikenali sesuai dengan bentuk pembuluh darah). Sebagian besar lesi patologis telah mengubah homeostasis cairan yang menyebabkan peningkatan kandungan air. Peningkatan kandungan cairan menjelaskan mengapa lesi ini cenderung menonjol sebagai lesi hiperintens T2-WI yang relatif terhadap jaringan normal (tetapi tidak sehebat air itu sendiri). Oleh karena itu, gambar T2-WI idealnya menjadi gambar pertama yang dianalisis untuk

identifikasi lesi. Selanjutnya, karakterisasi lesi berdasarkan kandungan airnya dapat dilakukan. Ketika lesi memiliki kadar air yang rendah, berdasarkan banyak mekanisme, maka akan muncul T2 hipointens. Ini adalah temuan penting yang membantu mempersempit perbedaan dan harus mendorong analisis sekuens lain untuk memastikan jenis jaringan yang dimaksud (Ginat & Meyers, 2012).

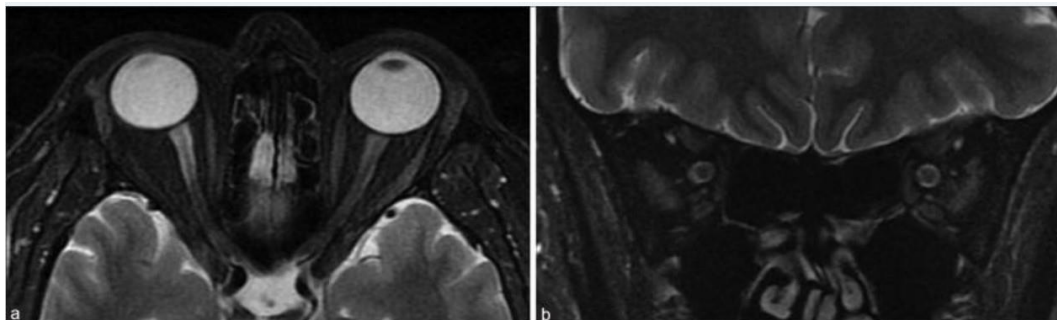
Masalah pada T2 adalah lemak orbital juga tampak sangat kuat, sehingga sering menyebabkan kesulitan dalam menggambarkan lesi. Solusinya adalah dengan menambahkan RF *pulse* pada T2-WI yang secara selektif menunda (mensaturasi) sinyal resonansi dari proton lemak. Hasil akhirnya adalah gambar T2 *fat-saturated* yang memiliki semua sifat T2 asli tetapi dengan meniadakan sinyal lemak (Gbr 1.8) (Dash et al., 2019).



Gambar 1.8 T2-WI.

Pada T2 (a), cairan seperti *humor aqueous* dan *vitreous* serta CSF tampak sangat pekat. Lemak (orbital, subkutan, dll.) dan sumsum lemak, seperti pada *greater wing sphenoid*(*), juga tampak hiperintens dibandingkan dengan jaringan lunak. Ekstraokular dan otot *masticatory* terlihat hipointens dibandingkan dengan struktur saraf yang isointense seperti saraf optik atau parenkim otak. T2-WI (b) menonjolkan intensitas sinyal cairan dengan mengurangi detail kontras T2 jaringan lunak yang bersifat intrinsik. Dengan demikian, struktur berisi cairan seperti bola mata, rongga CSF perioptik, atau lesi kistik patologi dapat dilihat dengan lebih baik karena resolusi spasial yang tinggi dan diferensiasi kontras jaringan lunak-cairan yang lebih baik.

Sumber: (Dash et al., 2019).

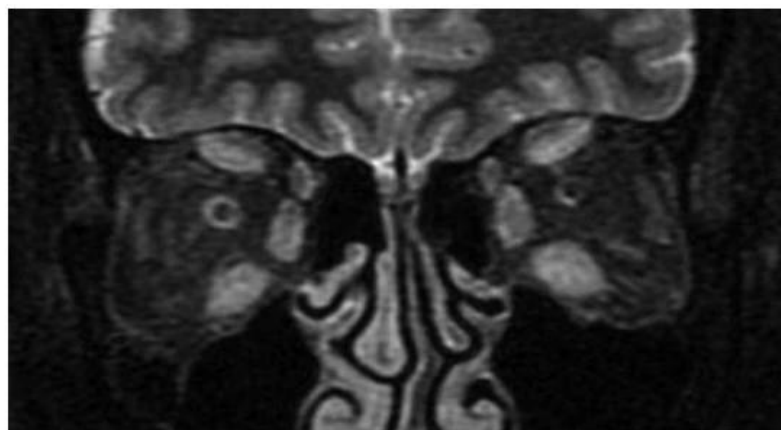


Gambar 1.9 Gambar T2 *Fat-Sat*.

Lesi patologis yang paling sering berupa T2 hiperintens sulit dibedakan dalam background lemak orbital T2 hiperintens yang sama. Gambar T2-FS (a) pada dasarnya adalah gambar T2 dengan penekanan sinyal terang dari struktur yang mengandung lemak seperti jaringan lemak atau sumsum tulang. Hal ini dapat meningkatkan tekstur lesi T2 hiperintens yang kini tampak menonjol dengan latar yang gelap. Dalam neuro-oftalmologi, gambar T2-FS koronal (b) sangat berguna untuk mengevaluasi saraf optik.

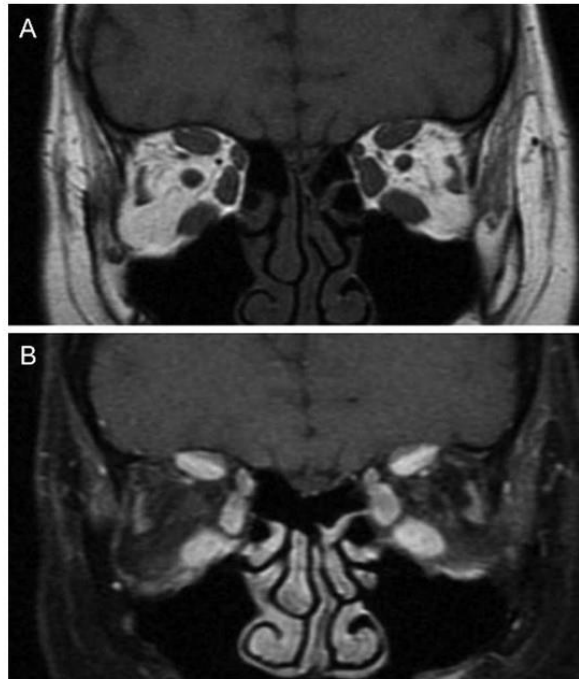
Sumber: (Dash et al., 2019).

MRI memperkirakan aktivitas penyakit berdasarkan kandungan air pada jaringan. Pada TAO, gambar dengan T2-WI yang sangat kuat dan gambar dengan penekanan lemak yang diperoleh dengan menggunakan *turbo inversion recovery magnitude* (TIRM) dan *short tau inversion recovery* (STIR) telah terbukti bermanfaat dalam mendeteksi edema EOM. Untuk membedakan TAO aktif dan tidak aktif, edema inflamasi pada EOM harus dibedakan dari *fibrous end stage diseases* dengan degenerasi lemak menggunakan waktu relaksasi T2, yang lebih pendek untuk jaringan fibrosa daripada jaringan inflamasi (Gambar 1.10). Namun, edema tidak selalu berkorelasi dengan aktivitas penyakit karena edema juga dapat disebabkan oleh inflamasi aktif dan berkurangnya aliran vena pada pasien penyakit fibrotik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pada gambar T1-WI, ketika gadolinium dikombinasikan dengan *fat saturation tehnik* dimungkinkan untuk membedakan edema inflamasi dari aliran vena kongestif pada *burned out disease* (Gambar 1.11). Gambar T1-WI *Non fat-saturated* juga berguna dalam mendeteksi *fatty muscle degeneration* (Kirsch et al., 2010; Rodríguez-González et al., 2011).



Gambar 1.10. MR-STIR potongan koronal yang menunjukkan sinyal hiperintens dari superior oblique muscle dan inferior recti muscle, medial dan superior pada kedua orbita pada pasien orbitopati Graves yang aktif.

Sumber: (Rodríguez-González et al., 2011).

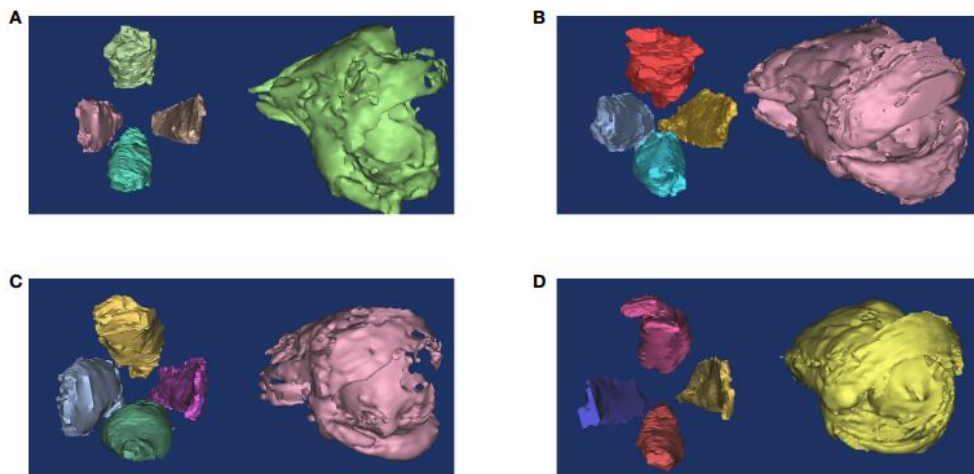


Gambar 1.11. MR T1-WI potongan koronal dari pasien TAO aktif. A) Pembesaran EOM tanpa degenerasi lemak. B) *Fatsuppressed* dan *gadolinium-enhanced* yang menunjukkan sinyal hiperintens dari musculus rectus inferior, medial, dan superior. Sumber: (Kirsch et al., 2010).

Sekitar 50% dari volume orbital dibentuk oleh lemak orbita yang berfungsi untuk mendukung struktur lain di orbit dan mengurangi gesekan (Gambar 1.12) (Song et al., 2022). Secara histologis, jaringan adiposa orbital dapat dibagi menjadi dua jenis: adiposit besar dengan septa tipis di puncak orbita dan adiposit kecil dengan septa yang lebih berserat di dekat otot dan kelenjar air mata (Brémond-Gignac et al., 2004; Kahn, 2002). Sampai saat ini, belum ada penelitian tentang apakah kedua lemak ini memiliki efek yang berbeda selama perkembangan TAO. Fibroblas orbital dapat berdiferensiasi menjadi adiposit dan meningkatkan volume lemak, menghasilkan gambaran yang lebih parah.

Lemak orbita memiliki struktur yang tidak teratur dan mengisi ruang di antara jaringan normal seperti saraf, bola mata, dan EOM, membuat pengukuran yang akurat dari jaringan dengan MRI umum sulit dilakukan (Higashiyama et al., 2016). Metode sederhana lainnya adalah dengan mengukur ketebalan lemak orbita: jarak antara dinding medial orbita dan dinding medial bola mata (Gambar 1.10B), tetapi keakuratan metode ini masih menantang (Xu et al., 2017). Dengan perkembangan teknologi tiga dimensi, perangkat lunak seperti MIMICS dapat mengukur volume lemak orbital secara lebih akurat melalui rekonstruksi, dan rasio volume lemak

terhadap volume tulang orbital dapat menetralkan perbedaan jenis kelamin dan perbedaan gender (Wiersinga et al., 2013). Metode ini telah digunakan untuk mengevaluasi efek terapi, tetapi metode ini secara luas didasarkan pada gambar CT daripada MRI. Namun, dengan memanfaatkan resolusi tinggi dari jaringan lunak, rekonstruksi dengan MRI mungkin lebih akurat dibandingkan dengan CT (Jain et al., 2022; Kahaly, 2001; Shen et al., 2018).

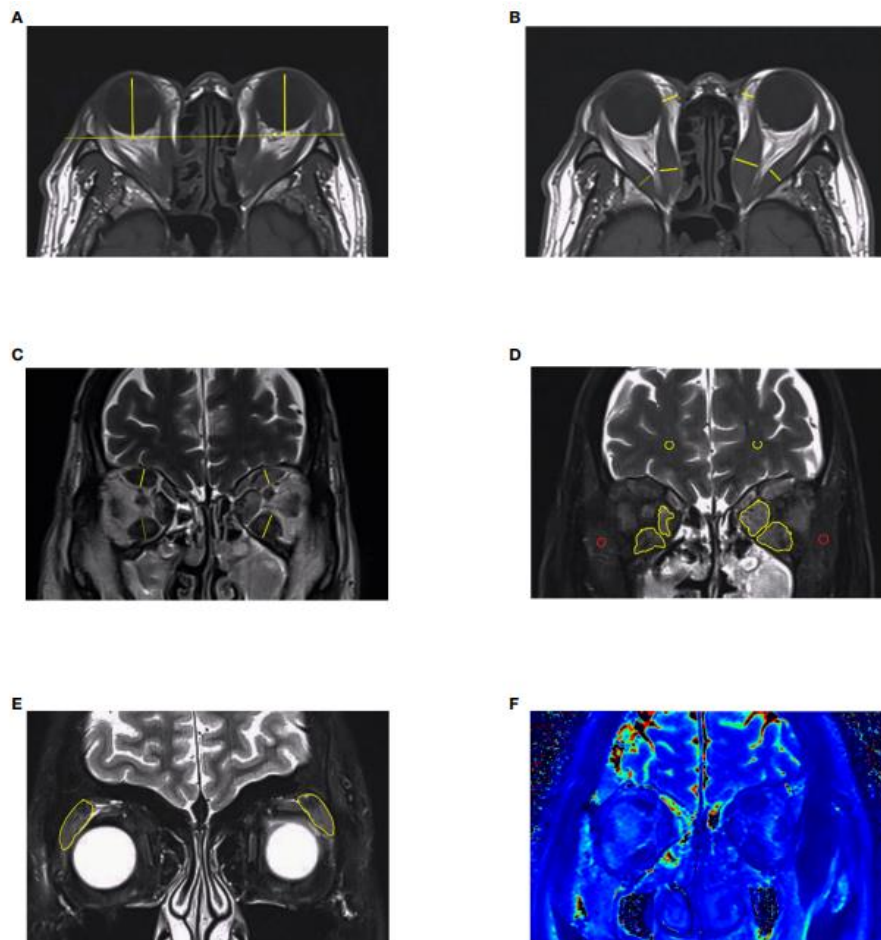


Gambar 1.12. Rekonstruksi lemak orbita dan EOM.

Rasio lemak orbital dan EOMs biasanya berubah pada pasien GO. (A) orang sehat. (B) volume lemak dan otot meningkat. (C) volume lemak dan otot meningkat. (D) volume otot saja yang meningkat. (E) volume lemak hanya meningkat.

Sumber: (Wiersinga et al., 2013).

Shen et al., 2018 mengevaluasi EOM pada kondisi normal menggunakan MRI yang bisa digunakan untuk menjadi acuan untuk menilai kondisi patologi khususnya untuk populasi Asia/ Chinese. Pemeriksaan *rectus 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) *rectus medial* (MR), *rectus lateral* (LR), *oblique superior* (SO), *rectus inferior* (IR), dan *optic nerve complex*. Studi ini melakukan pengukuran dari *equator* ke *apex orbita* dengan alasan mengurangi waktu *scanning* dan mengurangi pergerakan yang dapat menimbulkan artefak.



Gambar 1.13. Pengukuran MRI pada pasien TAO.

(A-C) Parameter panjang seperti proptosis, ketebalan EOM dan ketebalan lemak orbital. Patut dicatat bahwa ketebalan otot *rectus medial* dan *rectus lateral* harus diukur pada gambar *axial*. (D, E) Intensitas sinyal EOM dan kelenjar lakrimal yang diperoleh dari urutan Dixon-T2WI. Intensitas sinyal otot temporalis (lingkaran merah) atau materi putih (lingkaran kuning) pada irisan yang sama digunakan untuk menghitung rasio intensitas sinyal (SIR). (F) EOM ditampilkan pada pemetaan T2.
Sumber: (Xu et al., 2017).

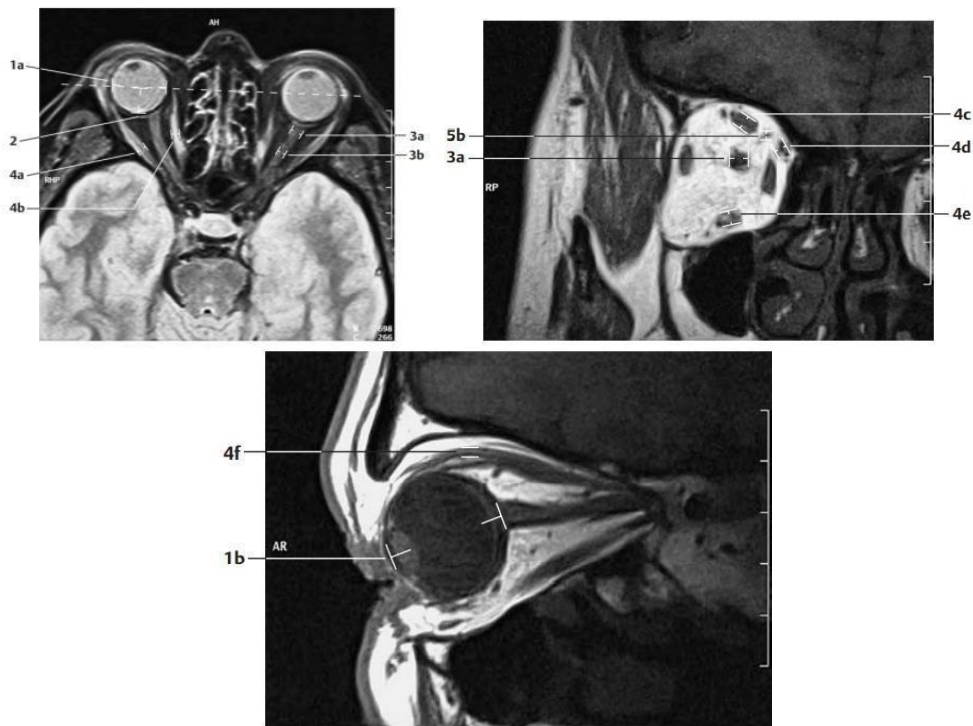
Studi lain dilakukan oleh Tian et al., 2000 di Swedia yang mengevaluasi ketebalan EOM dan struktur orbital lainnya dengan MRI, menunjukkan *rectus medial* lebih tebal secara signifikan dibandingkan *rectus lateral* ($p < 0,01$), dan *rectus inferior* lebih tebal secara signifikan dibandingkan *rectus superior* ($p < 0,05$). *Rectus vertikal* lebih tebal secara signifikan dibandingkan otot *rectus horizontal* ($p < 0,001$). Perubahan gaze juga mempengaruhi ketebalan otot pada MRI, walaupun tidak signifikan secara statistik. Ketebalan otot *rectus medial* 3,5 mm, *rectus lateral* 3,2 mm, *rectus inferior* 4,2 mm dan *rectus superior* 3,9 mm. Selain itu juga didapatkan tidak ada perbedaan signifikan ketebalan otot *rectus* berdasarkan umur (Tian et al., 2000). Penelitian yang dilakukan oleh Moeller &

Reif, 2000 juga memberikan interpretasi MRI orbita (Gambar 1.14).

Tabel 2 3. Data normatif MRI pada Chinese orbital (Shen et al., 2018)

Parameter	Thickness (mm)						Cross-sectional Area (mm ²)						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*).



Gambar 1.14. MRI Orbita.

(A) potongan aksial (B) potongan koronal (C) potongan sagital kaliber EOM; *rectus lateral* 2,9 mm±0,6 mm, *rectus medial* 4,1 mm±0,5 mm, *rectus superior* 3,8±0,4 mm, *rectus inferior* 4,9±0,8mm, *oblique*: 2,4±0,4 mm, *levator palpebra superior*: 1,75 mm± 0,25 mm.

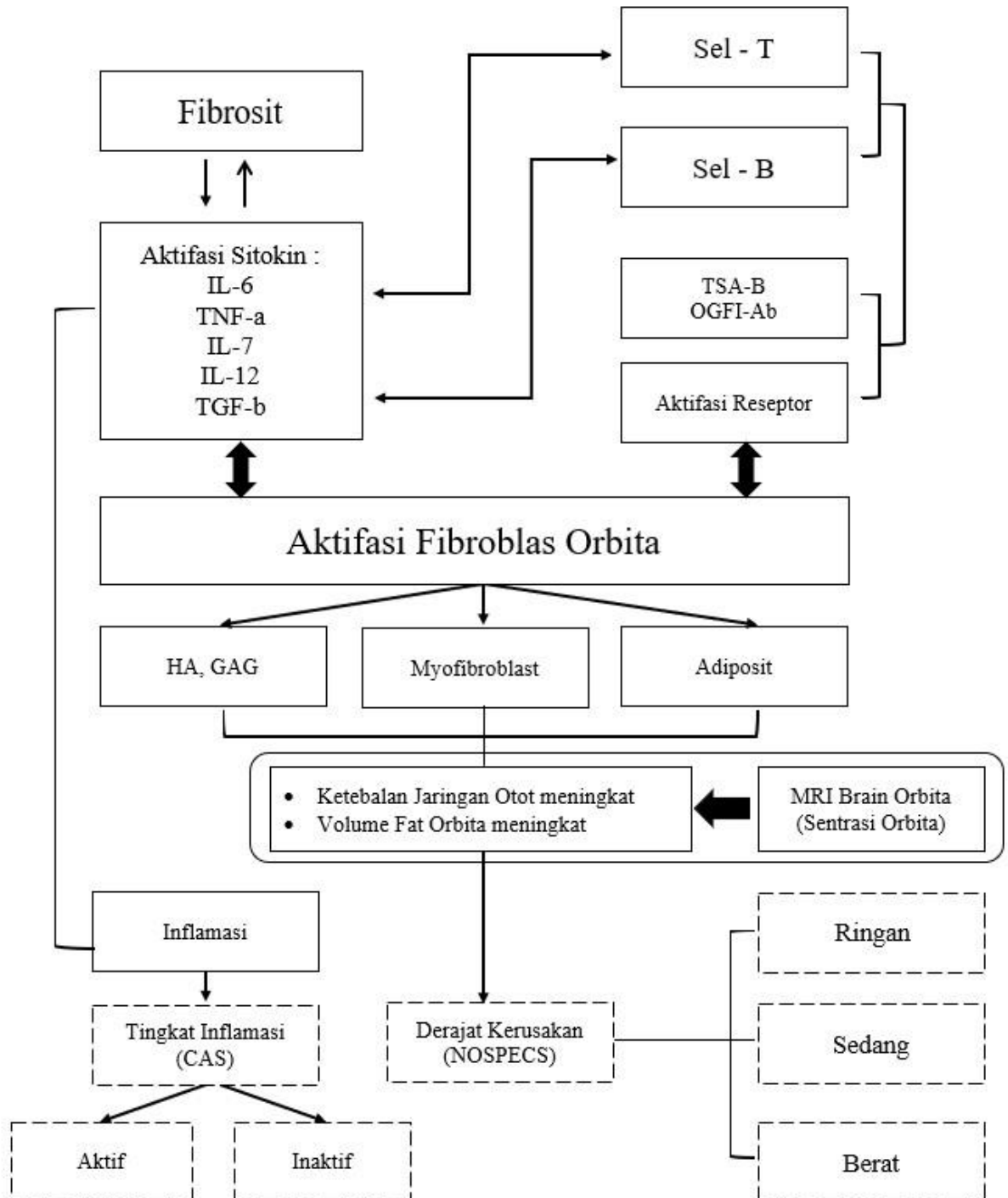
Sumber: (Moeller & Reif, 2000).

Fungsi primer *radioimaging* dulunya sebagai penunjang diagnosis TAO, karena diagnosis TAO bisa ditegakkan secara klinis dan laboratorium, maka imaging tidak selalu diperlukan untuk penegakan diagnosis. Namun pada kasus yang tidak jelas, pencitraan dapat sangat berperan untuk penegakan diagnosis dan dapat juga menjadi indikator awal TAO pada keadaan *isolated bilateral exophthalmus* dengan eutiroid, yang dilaporkan terjadi pada 20% kasus. Selain itu

juga bisa menilai *remodelling* jaringan orbita, yang tidak dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan fisik. *Remodelling* jaringan orbita sangat penting struktur yang membentuk rongga orbita yang menyebabkan eksoftalus, dan potensi kerusakan saraf optik. *Apical muscle crowding* dilaporkan pada 88% pasien TAO dan yang kemungkinan terjadi akibat penekanan langsung pada saraf optik di *apex orbita* (Siakallis et al., 2018).

Efek terapi pada TAO 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 TAO. Penelitian yang dilakukan oleh Tachibana et al., 2010 membandingkan sensitivitas MRI orbita dengan CAS terhadap hanya menggunakan nilai CAS saja. Hasil menunjukkan MRI orbita yang dikombinasikan dengan CAS dapat meningkatkan sensitivitas pendeteksian TAO aktif dan prediksi respon terhadap glukokortikoid dibandingkan hanya menggunakan nilai CAS saja. Studi lain mengkonfirmasi bahkan CAS <3, jika pasien memiliki ketidaknyamanan pada mata dan perubahan secara anatomi, MRI (*prolonged* T2RT dan pembesaran area 4 otot rectus) yang membesar dapat digunakan sebagai indikator terapi. Jadi, meski tanpa gejala okuler, MRI merupakan pilihan yang baik untuk mengevaluasi EOM (Hou et al., 2017). Evaluasi yang dilakukan dengan MRI sebelum dan setelah terapi, menunjukkan perbaikan edema pada EOM (Higashiyama et al., 2016). MRI dengan *diffusion weight imaging* (DWI) menunjukkan perannya pada *objective assesment activity* pasien TAO. Semua parameter MRI di EOM pasien TAO secara signifikan lebih tinggi daripada subjek sehat dan berkorelasi dengan disfungsi otot dan CAS (Politi et al., 2010).

2.2. Kerangka Teori

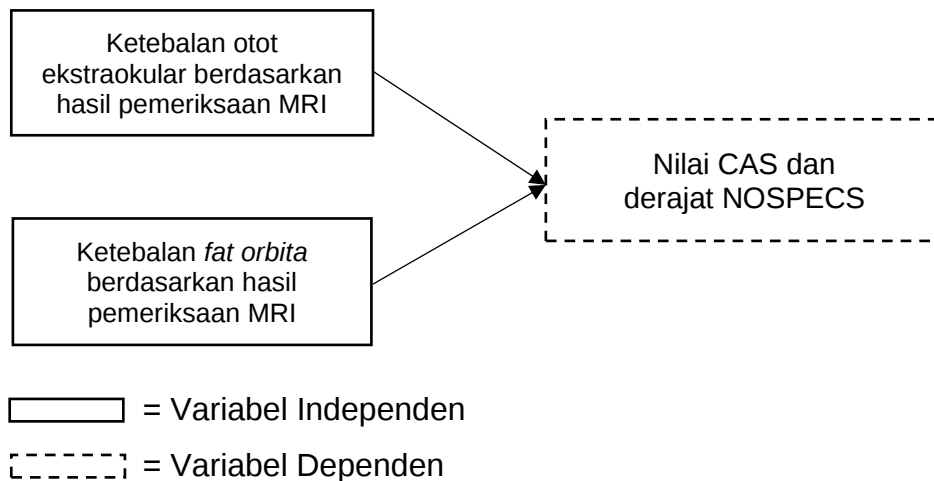


Gambar 1.15. Kerangka Teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



3.2. Desain Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah metode analitik dengan pendekatan retrospektif. Pemilihan sampel menggunakan *total sampling* sampai sampel yang memenuhi kriteria inklusi terpenuhi pada bulan November 2021 hingga November 2025. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi pasien yang terdiagnosa TAO oleh dokter spesialis mata menggunakan nilai CAS maupun derajat NOSPECS yang dikorelasikan dengan hasil pemeriksaan MRI dalam menilai ketebalan otot ekstraokular dan lemak orbita.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang dimulai pada bulan November 2024 hingga Januari 2025.

3.4. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosa TAO/ TED/ *ophthalmopathy Graves'* oleh dokter spesialis mata menggunakan nilai CAS dan

derajat NOSPECS dan yang dilakukan pemeriksaan MRI *brain* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

3.5. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosa TAO/ TED/ *ophthalmopathy* Graves' oleh dokter spesialis mata dengan nilai CAS dan derajat NOSPECS yang melakukan pemeriksaan MRI dengan sentrasi orbita di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, serta memenuhi kriteria subyek penelitian.

3.6. Jumlah Sampel

Besar subyek penelitian ditentukan menggunakan rumus besar subyek untuk penelitian dengan rumus analisis korelatif:

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right\}^2 + 3$$
$$n = \left\{ \frac{(1,96 + 1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,5}{1-0,5} \right)} \right\}^2 + 3 = 32,7$$

n adalah jumlah subyek yang dicari.

r adalah korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,50.

$Z\alpha$ adalah deviat baku alfa (5%=1,96).

$Z\beta$ adalah Deviat baku beta (10% =1,28).

Sehingga jumlah subyek dibulatkan menjadi 33.

3.7. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Dalam menentukan karakteristik sampel subjek penelitian maka ditetapkan kriteria sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

1. Penderita yang didiagnosa TAO oleh dokter spesialis mata di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dengan menggunakan nilai CAS dan derajat NOSPECS.
2. Penderita yang melakukan pemeriksaan MRI *brain* sentrasi orbita setelah didiagnosa TAO oleh dokter spesialis mata di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

3. Penderita TAO yang belum menerima pengobatan steroid.
- b. Kriteria Eksklusi
1. Penderita TAO yang didiagnosa oleh dokter spesialis mata yang tidak melakukan pemeriksaan MRI *brain* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
 2. Penderita TAO yang sudah menerima pengobatan steroid.
 3. Penebalan EOM yang melibatkan tendon, adanya tumor, infeksi dan inflamasi lainnya pada mata.
 4. Hasil pemeriksaan MRI *brain* yang tidak representatif.

3.8. Identifikasi Variabel

Variabel bebas : Ukuran ketebalan EOM dan *fat orbita* berdasarkan hasil pemeriksaan MRI pada pasien TAO.

Variabel terikat : Nilai CAS dan derajat NOSPECS.

3.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 3. 1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Ketebalan EOM	Ketebalan otot-otot yang mengontrol gerakan mata	Pengukuran spesifik menggunakan teknik MRI <i>Brain Orbit</i> (sentralisasi orbita) a. MRI <i>Brain Orbit</i> berfokus pada struktur di dalam rongga mata atau orbit. Pemeriksaan ini memberikan gambar yang sangat detail dari mata, saraf optik, EOM, kelenjar air mata, dan jaringan lunak di sekitarnya. Teknik ini memungkinkan penilaian kondisi seperti tumor orbita, peradangan, trauma, kelainan bawaan, dan masalah lainnya.	mm	Nominal

			b. MRI Sentrasi orbita <i>Sequens</i> T1-WI, T2-WI dan T2 <i>Fat-Sat</i> c. <i>Rectus medial</i> dan <i>lateral</i> pada potongan aksial dengan tegak lurus terhadap <i>muscle belly</i>. d. Potongan koronal untuk mengukur diameter maksimum pada otot rectus inferior e. Ukuran normal otot EOM: <i>rectus medial</i> 3.3- 5.0 mm; <i>rectus lateral</i> 1.7-4.8 mm; <i>rectus inferior</i> 3.2-6.5 mm; dan kelompok <i>superior</i> 3.2-6.1 mm.		
2	Lemak Orbita	Lemak orbita adalah Jaringan lemak yang terletak di rongga mata di sekitar dan di belakang mata. Sekitar 50% dari volume orbital dibentuk oleh lemak orbital, yang berfungsi untuk mendukung struktur lain di orbit dan mengurangi gesekan.	a. Ketebalan lemak maksimum pada sisi dalam bola mata dapat mengindikasikan adanya perubahan <i>orbital fat volume</i>, yang dimana merupakan metode yang relatif mudah dan dapat diandalkan. b. <i>Sequens</i> T1-WI yang digunakan untuk mengukur ketebalan Fat Orbita	Rerata (Mean +/- SD)	Nominal
3	CAS	Nilai CAS merupakan penilaian yang dapat digunakan untuk membantu mengevaluasi tingkat aktivitas inflamasi pada TAO. Penilaian dilakukan oleh dokter spesialis mata	a. Pasien dengan nilai CAS ≥ 3 menunjukkan TAO aktif. b. Pasien dengan nilai CAS ≤ 3 menunjukkan TAO tidak aktif	Aktif/ Tidak Aktif	Ordinal

4	NOSPECS	Klasifikasi derajat keparahan TAO dengan NOSPECS. Penilaian dilakukan oleh dokter spesialis mata	a. Derajat I: TAO ringan b. Derajat II-IV: TAO sedang c. Derajat V-VI: TAO berat.	Ringan, Sedang, Berat	Ordinal
5	Penderita TAO atau <i>ophthalmopathy</i> Graves' atau TED	Penderita TAO adalah individu yang mengalami gangguan pada rongga mata sebagai akibat dari penyakit tiroid, khususnya hipertiroidisme yang disebabkan oleh penyakit Graves.	Bila ada gejala klinis yang khas seperti eksoftalmus, diplopia, pembengkakan kelopak mata, atau nyeri orbital, serta terdiagnosa hipertiroidisme.	Ada/Tidak	Ordinal

3.10. Instrumen Penelitian

1. Alat

- a. Pesawat MRI 3 Tesla Merk GE type Signa Pioneer.
- b. Rekaman hasil MRI Brain sentrasi orbita dengan *sequence T1-weighted images*, *T2-weighted images* dan *T2-fatsat* potongan *axial*, *coronal*, dan *sagittal*.
- c. Rekam medis pemeriksaan klinis pasien untuk menilai CAS dan derajat NOSPECS.
- d. Perangkat komputer untuk analisis data.

2. Bahan

- a. Formulir isian hasil pemeriksaan

3.11. Protokol Penelitian

1. Peneliti mengidentifikasi pasien TAO melalui data rekam medis pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Menelusuri berkas rekam medis pasien-pasien tersebut untuk menyeleksi pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sekaligus mengecek

ketersediaan data penelitian yakni pernah dilakukan pemeriksaan MRI *Brain*, ketersediaan data CAS dan NOSPECS.

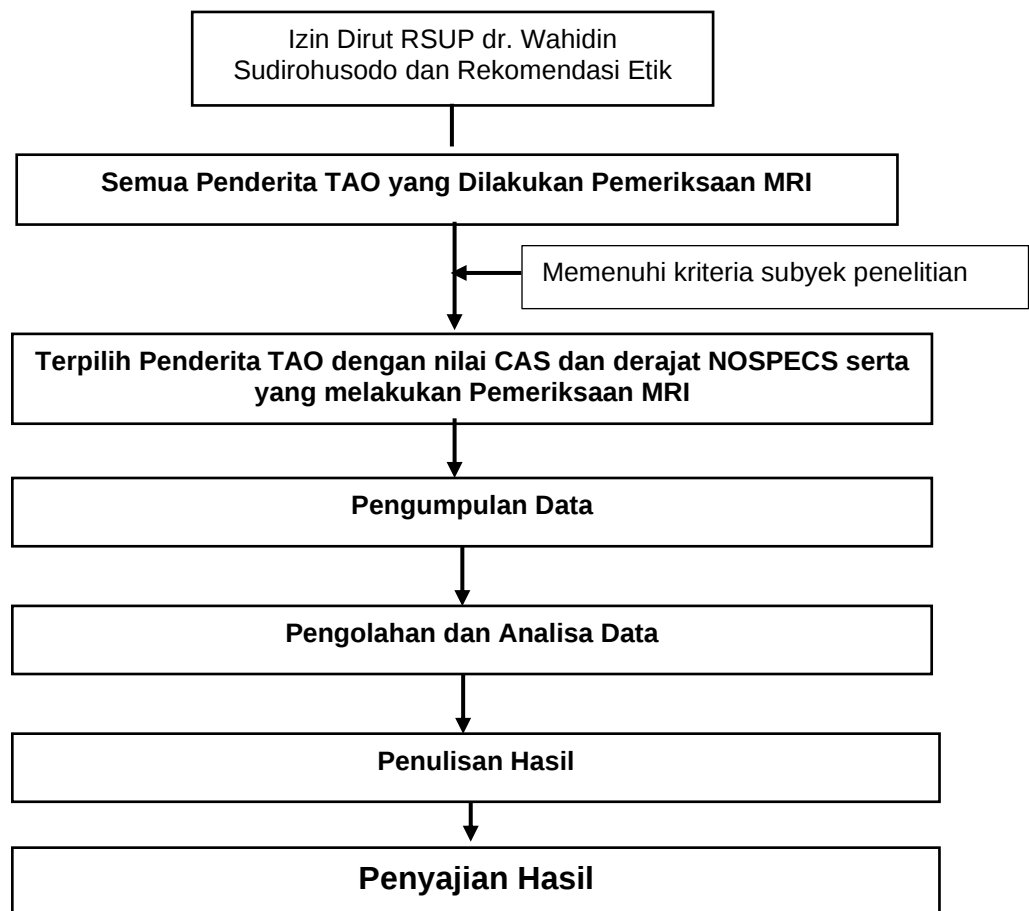
3. Pada MRI *Brain* pasien TAO yang masuk pada kriteria inklusi, peneliti melakukan *cross-check* kembali ukuran otot ekstraokular dimana *musculus rectus medial* dan *lateral* pada potongan aksial dengan tegak lurus terhadap *muscle belly* yang merupakan bagian otot yang paling tebal terutama saat terjadi edema sedangkan ketebalan lemak orbita maksimum di potongan *axial* diukur pada sisi dalam bola mata.

3.12. Aspek Etik Penelitian

Penelitian ini tidak mempunyai masalah pelanggaran etika penelitian, karena:

1. Mendapat rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Unhas.
2. Penderita atau wali penderita setuju ikut penelitian ini dan menyetujui ikut penelitian setelah mendapat penjelasan lengkap tentang penelitian ini.
3. Semua informasi yang dirujuk disertai sitasi penulis dan tahun terbit referensi.
4. Semua data disajikan secara anonim.

3.13. Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur Penelitian

3.14. Metode Pengumpulan Data dan Analisis Data

Setelah data terkumpul peneliti memeriksa kembali kebenaran data yang telah terkumpul. Ada beberapa tahapan dalam pengolahan data. Cara pengolahan data dalam penelitian ini yaitu:

1. *Editing* (pengecekan data) untuk melakukan pengecekan semua formulir yang terisi dan pengukuran yang dikumpulkan setelah data selesai dikumpulkan dilapangan. Tujuannya untuk memastikan data yang diperoleh jelas, lengkap, konsisten dan relevan.
2. *Coding* (pemberian kode) untuk merubah data yang berbentuk huruf menjadi angka atau bilangan. Data diberi kode secara manual sebelum dimasukkan ke dalam program komputer. Tujuannya untuk mempermudah saat memasukkan data.

3. *Processing* atau *entry* (memasukkan data) untuk memasukkan data yang telah diberi kode. Setelah *coding* data dimasukkan ke dalam program komputer agar dapat dianalisa. Data hasil penelitian akan diolah menggunakan *software* IBM® SPSS Statistik 25.
4. *Cleaning* (pembersihan data) untuk mengecek kembali data yang telah dimasukkan ke dalam program komputer. Setelah data dimasukkan, data yang ada di dalam program komputer diperiksa kembali. Tujuannya untuk memastikan data yang dimasukkan lengkap dan benar.

Uji statistik menggunakan uji korelasi Pearson dan Spearman, dimana uji korelasi Pearson digunakan untuk mengukur kekuatan dan arah hubungan linier antara dua variabel *continue* yang terdistribusi secara normal sehingga dalam penelitian ini, jika data ketebalan EOM dan lemak orbita terdistribusi normal, uji korelasi Pearson dapat digunakan untuk mengukur seberapa kuat hubungan linier antara ketebalan otot dan lemak orbita dengan dua variabel klinis lainnya, yaitu CAS dan derajat NOSPECS. Uji korelasi Spearman adalah uji non-parametrik yang digunakan untuk mengukur kekuatan dan arah hubungan antara dua variabel, tetapi tidak mengasumsikan bahwa data tersebut terdistribusi normal, jika data CAS atau derajat NOSPECS tidak terdistribusi normal, atau jika ada data ordinal (seperti kategori derajat NOSPECS), uji korelasi Spearman akan lebih tepat digunakan untuk menganalisis hubungan antara ketebalan EOM, lemak orbita, dan variabel klinis.