

Tinjauan Pustaka: Graves' Ophthalmopathy Sebagai Manifestasi Penyakit Graves

Ayudia Citra Khairani*, Gustri Kusuma Wardhani, Saskia Nassa Mokoginta
Universitas YARSI, Indonesia
Email: Citrakhairaniayudia@gmail.com*

Abstrak

Graves' ophthalmopathy (GO) atau *thyroid eye disease* merupakan manifestasi autoimun ekstratiroid yang paling sering dijumpai pada penyakit Graves dan berdampak signifikan terhadap fungsi penglihatan serta kualitas hidup pasien. Penyakit ini ditandai dengan inflamasi progresif pada otot ekstraokular, jaringan lemak orbital, dan jaringan ikat, yang dapat menyebabkan proptosis, diplopia, hingga neuropati optik. Patogenesis GO melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, imunologis, dan lingkungan, dengan antibodi terhadap reseptor *thyroid-stimulating hormone* (TSHR-Ab) serta *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R) sebagai pemicu utama. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, penilaian fungsi tiroid, serta pencitraan seperti MRI atau CT-scan. Tatalaksana GO meliputi kontrol fungsi tiroid, pemberian glukokortikoid sistemik, terapi immunosupresif, radioterapi, serta pembedahan dekompresi orbital pada kasus berat. Prognosis sangat bervariasi tergantung pada deteksi dini, tingkat keparahan, dan respons terhadap terapi. Pencegahan dapat dilakukan melalui penghentian merokok, kontrol status tiroid, serta deteksi dini menggunakan biomarker inflamasi dan teknologi pencitraan modern.

Kata kunci: Graves' ophthalmopathy; penyakit Graves; autoimun; tiroid; inflamasi orbital.

Abstract

Graves' ophthalmopathy (GO), also known as thyroid eye disease, is the most common extrathyroidal autoimmune manifestation of Graves' disease, significantly affecting visual function and patients' quality of life. It is characterized by progressive inflammation of the extraocular muscles, orbital fat, and connective tissue, leading to proptosis, diplopia, and optic neuropathy. The pathogenesis of GO involves complex interactions among genetic, immunologic, and environmental factors, with antibodies against the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR-Ab) and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) as major triggers. Diagnosis is based on clinical evaluation, thyroid function testing, and imaging such as MRI or CT scans. Management includes thyroid function control, systemic glucocorticoids, immunosuppressive therapy, radiotherapy, and orbital decompression surgery in severe cases. The prognosis varies depending on early detection, disease severity, and treatment response. Preventive strategies include smoking cessation, maintaining euthyroid status, and early detection using inflammatory biomarkers and advanced imaging technologies.

Keywords: *Graves' ophthalmopathy; Graves' disease; autoimmune; thyroid; orbital inflammation.*



PENDAHULUAN

Grave's ophthalmopathy (GO) atau thyroid eye disease (TED) merupakan manifestasi ekstratiroidal yang paling sering dijumpai pada penyakit Grave yang mempengaruhi struktur orbital dan periorbital. Kondisi autoimun ini ditandai dengan inflamasi progresif yang melibatkan otot-otot ekstraokular, jaringan lemak orbital, dan jaringan ikat, sehingga menyebabkan berbagai manifestasi klinis mulai dari edema palpebra hingga neuropati optik yang mengancam penglihatan. Data epidemiologi menunjukkan bahwa GO terjadi pada sekitar 25-50% pasien dengan penyakit Grave, dengan tingkat keparahan yang bervariasi mulai dari ringan hingga berat yang dapat mengancam fungsi visual (Akkus et al., 2025).

Fenomena kompleks ini tidak hanya mempengaruhi aspek fisiologis pasien, tetapi juga memberikan dampak psikososial yang signifikan, termasuk penurunan kualitas hidup, gangguan fungsi sosial, dan beban ekonomi yang substansial bagi sistem pelayanan kesehatan.

Meskipun sebagian besar kasus GO bersifat ringan dengan prognosis yang baik, sekitar 22% pasien mengalami derajat sedang hingga berat, dan 1% kasus dapat mengancam penglihatan, sehingga memerlukan penanganan yang cepat dan tepat. Kompleksitas patogenesis GO yang melibatkan interaksi antara faktor genetik, imunologis, dan lingkungan menimbulkan tantangan dalam diagnosis dan tatalaksana yang optimal (Li et al., 2023).

Aspek farmakogenomik dalam respons terhadap terapi immunosupresif dan kortikosteroid juga belum terstandarisasi dengan baik. Penelitian terkini mengenai terapi biologis baru seperti inhibitor hyaluronidase dan agen anti-TNF- α menunjukkan hasil yang menjanjikan, namun masih memerlukan validasi lebih lanjut dalam uji klinis berskala besar. Gap lainnya terletak pada pengembangan sistem scoring yang lebih sensitif dan spesifik untuk menilai aktivitas dan keparahan penyakit, serta optimalisasi timing intervensi bedah pada kasus yang memerlukan rehabilitasi orbital. Ketidakkonsistenan dalam protokol follow-up jangka panjang juga menjadi area yang perlu distandarisi untuk memastikan outcome yang optimal bagi pasien (Wagner et al., 2022).

Kemajuan dalam imaging technology, seperti high-resolution MRI dan optical coherence tomography, memungkinkan evaluasi yang lebih akurat terhadap perubahan struktural orbital dan monitoring respons terapi (Elia et al., 2021). Inovasi dalam teknik bedah orbital, termasuk penggunaan navigasi komputer dan material implant biokompatibel, telah meningkatkan hasil fungsional dan estetik secara signifikan (Taylor et al., 2020). Penelitian terkini juga mengeksplorasi peran selenium supplementation dan modifikasi gaya hidup dalam pencegahan progresivitas penyakit. Integration artificial intelligence dalam diagnostic imaging dan treatment planning juga mulai dikembangkan untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan prediksi outcome terapi (Chin et al., 2020).

Beberapa permasalahan krusial dalam pengelolaan GO yang memerlukan perhatian khusus meliputi: pertama, kesenjangan dalam pemahaman mekanisme molekuler yang mendasari aktivasi fibroblas orbital dan produksi glikosaminoglikan yang berlebihan; kedua, keterbatasan biomarker yang dapat memprediksi progresivitas penyakit secara akurat pada fase awal; ketiga, variabilitas respons individual terhadap terapi immunosupresif konvensional yang belum dapat dijelaskan sepenuhnya; dan keempat, kurangnya protokol standar dalam menentukan timing optimal untuk intervensi bedah dekompresi orbital. Masalah-masalah ini berkontribusi terhadap outcome yang suboptimal pada sebagian pasien GO, terutama mereka yang datang dengan manifestasi berat atau mengalami progresivitas cepat meskipun telah mendapat terapi adekuat.

Urgensi untuk memahami GO secara komprehensif semakin meningkat mengingat prevalensi penyakit Graves yang terus bertambah secara global, dengan insiden tahunan TED mencapai 20 per 100.000 penduduk. Di Indonesia, data dari RSCM menunjukkan prevalensi GO sebesar 37,3% pada pasien Graves dengan mayoritas mengalami hipertiroidisme aktif, namun masih terdapat keterlambatan diagnosis yang signifikan akibat kurangnya kesadaran klinis terhadap manifestasi awal penyakit. Keterlambatan ini berakibat pada peningkatan risiko komplikasi ireversibel seperti neuropati optik distiroid yang dapat menyebabkan kebutaan permanen. Selain itu, beban psikososial yang ditimbulkan GO terhadap pasien, termasuk depresi, ansietas, dan isolasi sosial akibat perubahan penampilan wajah, memerlukan pendekatan holistik yang melibatkan edukasi tenaga kesehatan dan peningkatan sistem rujukan yang efektif.

Penelitian oleh Taylor et al. (2020) mengidentifikasi peran kunci antibodi TSHR dan IGF-1R dalam patogenesis GO melalui aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK, namun mekanisme downstream yang mengatur diferensiasi fibroblas menjadi adiposit pada kondisi inflamasi kronik masih memerlukan elucidasi lebih lanjut. Studi oleh Bartalena et al. (2020) menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko modifiable yang paling signifikan, namun mekanisme molekuler spesifik bagaimana paparan nikotin memicu respons autoimun di jaringan orbital belum sepenuhnya terungkap. Kulbay et al. (2024) dalam systematic review mereka menggarisbawahi keterbatasan modalitas pencitraan konvensional dalam mendeteksi perubahan struktural minimal pada fase early-active disease, sehingga menghambat inisiasi terapi dini yang dapat mencegah progresivitas. Sementara itu, penelitian Yu et al. (2022) mengenai terapi biologis seperti teprotumumab menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan tingkat respons mencapai 77% dalam menurunkan proptosis, namun aksesibilitas dan cost-effectiveness terapi ini di negara berkembang masih menjadi tantangan besar yang belum terjawab.

Gap penelitian yang teridentifikasi meliputi: (1) belum adanya consensus mengenai cut-off values biomarker inflamasi yang dapat digunakan sebagai prediktor aktivitas penyakit di populasi Asia, termasuk Indonesia; (2) minimnya data farmakokinetik dan farmakogenomik glukokortikoid pada pasien GO yang dapat menjelaskan variabilitas respons terapi; (3) ketiadaan scoring system yang tervalidasi untuk populasi lokal dalam menilai timing optimal intervensi bedah; dan (4) terbatasnya penelitian longitudinal yang mengevaluasi outcome jangka panjang (>5 tahun) pasien GO pasca-terapi, termasuk tingkat rekurensi dan kualitas hidup.

Referat ini memberikan kontribusi kebaruan melalui sintesis komprehensif literatur terkini (2020-2025) yang mengintegrasikan perkembangan terbaru dalam pemahaman patogenesis molekuler GO, khususnya peran kompleks TSHR-IGF-1R dalam aktivasi fibroblas orbital. Pembahasan mencakup update terbaru mengenai biomarker inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) sebagai prediktor aktivitas penyakit, yang belum banyak dibahas dalam literatur lokal. Selain itu, referat ini menyajikan analisis kritis terhadap modalitas terapi terkini termasuk teprotumumab, tocilizumab, dan rituximab berdasarkan evidence dari uji klinis fase III, serta membahas implikasinya terhadap praktik klinis di Indonesia dengan mempertimbangkan aspek aksesibilitas dan cost-effectiveness. Kebaruan lain terletak pada integrasi teknologi pencitraan advanced seperti OCT-angiography dan high-resolution MRI dalam algoritma diagnostik dan monitoring GO, yang dapat meningkatkan akurasi deteksi dini dan evaluasi respons terapi secara objektif.

Referat ini bertujuan untuk memaparkan dan menjelaskan secara detail mengenai definisi Grave's ophthalmopathy sebagai manifestasi ekstratiroidal penyakit autoimun yang melibatkan struktur orbital dan periorbital. Pembahasan akan mencakup berbagai teori penyebab dan faktor risiko yang berkontribusi terhadap onset dan progresivitas penyakit, termasuk aspek genetik, imunologis, dan lingkungan. Aspek epidemiologi akan diuraikan secara komprehensif untuk memberikan gambaran mengenai distribusi, prevalensi, dan karakteristik demografi GO dalam populasi. Patofisiologi penyakit akan dijelaskan melalui alur perjalanan penyakit yang dimulai dari aktivasi sistem imun hingga terjadinya remodeling jaringan orbital yang patologis.

Manifestasi gejala GO akan dipaparkan secara sistematis mulai dari tanda awal hingga komplikasi lanjut yang dapat terjadi. Cara diagnosis dan pemeriksaan akan dijelaskan secara

detail meliputi anamnesis yang tepat, pemeriksaan fisik yang sistematis, dan pemeriksaan penunjang yang relevan untuk menegakkan diagnosis. Diagnosis banding akan diuraikan untuk membantu clinician dalam membedakan GO dengan kondisi patologis orbital lainnya yang memiliki manifestasi serupa. Tatalaksana akan dijelaskan secara komprehensif mencakup pendekatan farmakologi dengan berbagai modalitas obat dan non-farmakologi termasuk intervensi bedah dan rehabilitasi. Komplikasi yang dapat terjadi akan dibahas beserta strategi pencegahan dan penanganannya, serta prognosis jangka pendek dan panjang pasien GO dengan berbagai faktor yang mempengaruhinya.

Penyusunan referat ini memberikan manfaat edukasi yang signifikan bagi tenaga kesehatan dalam meningkatkan pemahaman mendalam mengenai kompleksitas Grave's ophthalmopathy sebagai salah satu manifestasi ekstratiroidal yang paling menantang dalam praktik klinis. Bagi mahasiswa kedokteran dan residen, referat ini berfungsi sebagai sumber pembelajaran komprehensif yang mengintegrasikan pengetahuan dasar ilmu kedokteran dengan aplikasi klinis praktis dalam diagnosis dan tatalaksana GO. Manfaat praktis mencakup peningkatan kemampuan clinician dalam melakukan early detection dan appropriate referral, sehingga dapat mencegah komplikasi irreversible yang mengancam fungsi visual pasien. Referat ini juga berkontribusi dalam standardisasi pendekatan diagnostic dan therapeutic yang evidence-based, sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan outcome pasien secara keseluruhan.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, pemahaman yang lebih baik mengenai GO dapat membantu dalam pengembangan program screening dan pencegahan yang lebih efektif, terutama pada populasi berisiko tinggi. Manfaat penelitian mencakup identifikasi gap knowledge yang masih ada dan potensi area investigasi lebih lanjut yang dapat berkontribusi pada advancement of medical science dalam bidang endokrinologi dan oftalmologi. Bagi pasien dan keluarga, informasi yang komprehensif dan akurat mengenai GO dapat meningkatkan adherence terhadap terapi dan kualitas hidup melalui pemahaman yang lebih baik mengenai perjalanan penyakit dan ekspektasi treatment outcome. Aspek cost-effectiveness juga menjadi manfaat penting, dimana diagnosis dini dan tatalaksana yang tepat dapat mengurangi beban ekonomi jangka panjang yang ditimbulkan oleh komplikasi GO yang tidak tertangani dengan optimal.

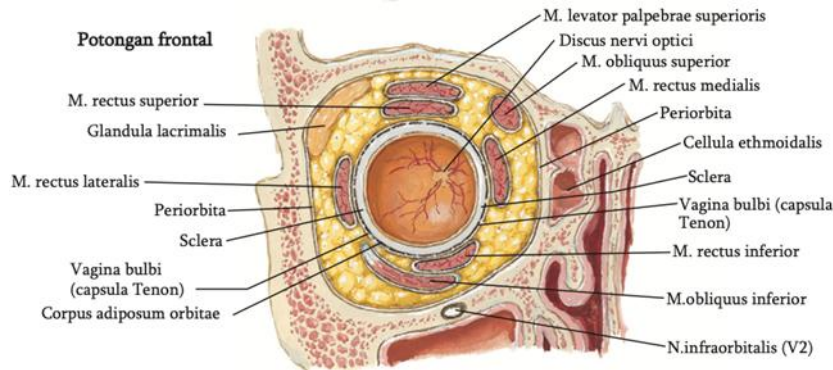
METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan literature review yang dilakukan dengan menelaah artikel ilmiah yang relevan dengan topik Graves ophthalmopathy. Pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci "Graves ophthalmopathy", "thyroid eye disease", "pathophysiology", dan "Treatment". Artikel yang disertakan adalah publikasi dalam bahasa Inggris atau Indonesia antara tahun 2009–2025, dengan jenis penelitian review atau penelitian asli pada manusia. Artikel yang tidak tersedia dalam bentuk full text atau tidak sesuai dengan topik dikecualikan. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan disajikan secara naratif berdasarkan tema patogenesis, manifestasi klinis, dan terapi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

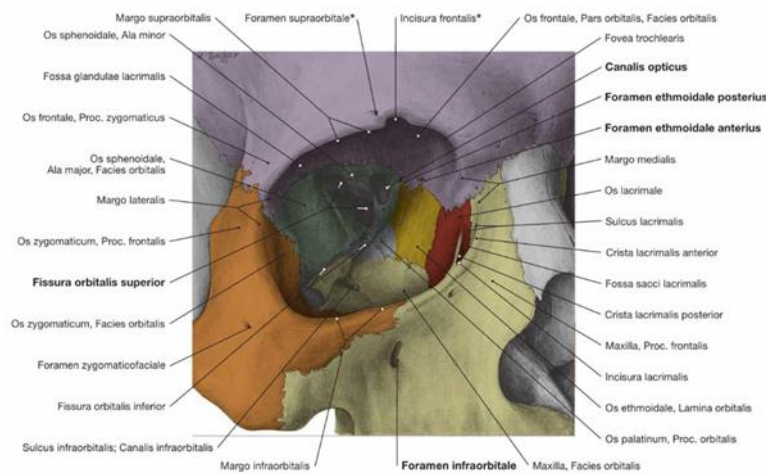
Anatomi Mata

Orbita adalah rongga tulang berbentuk piramid dengan apeks di posterior dan basis di anterior, yang menampung bola mata serta struktur pendukungnya (otot, saraf, pembuluh darah, dan jaringan lemak) (Gray's Anatomy, 2020).

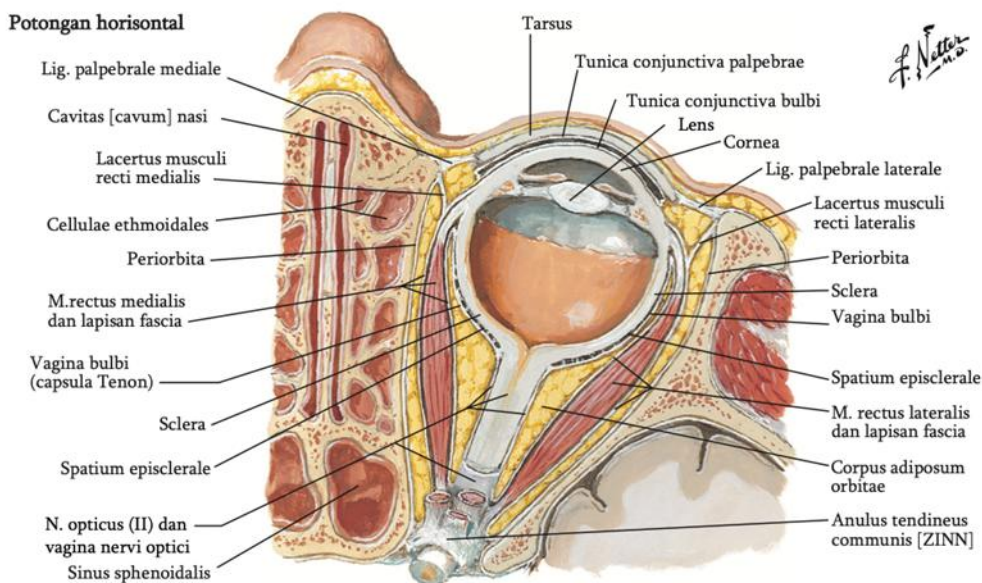


Gambar 1. Perlekatan otot dan saraf serta pembuluh darah yang memasuki orbita (Netter, 2019).

Dinding orbita terdiri dari empat sisi: atap (roof) dibentuk oleh os frontal dan lesser wing sphenoid (Moore, 2022), lantai (floor) dibentuk oleh maxilla, zygomatic, dan palatine (Snell's, 2018), dinding medial dibentuk oleh ethmoid (lamina papyracea), lacrimal, maxilla, dan sphenoid, sedangkan dinding lateral dibentuk oleh zygomatic dan greater wing sphenoid (Gray's Anatomy, 2020).



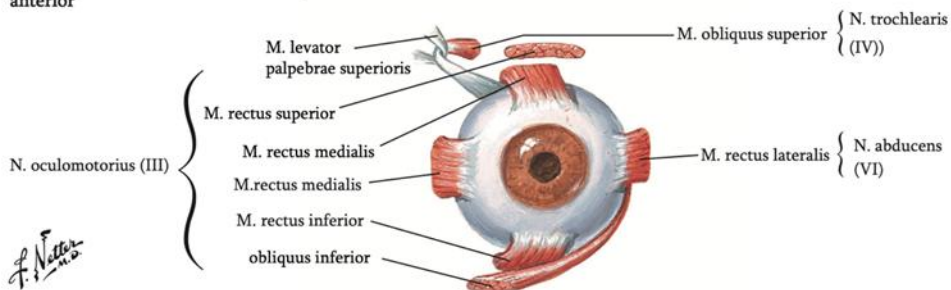
Gambar 2. Orbita (Sobotta. 2011)



Gambar 3. Orbita Potongan Horizontal (Netter, 2019).

Otot rektus medial dan lateral (m. rectus medialis dan m. rectus lateralis) berfungsi menggerakkan bola mata ke arah medial dan lateral, masing-masing diselubungi oleh lapisan fasia yang berlanjut dengan vagina bulbi. Di posterior bola mata, tampak nervus optikus (II) yang menembus anulus tendineus communis (Zinn's ring) dan dikelilingi oleh vagina nervi optici, menunjukkan hubungan dekat antara saraf optikus dengan sinus sphenoidalis di bawahnya. Struktur lain yang tampak termasuk tunica conjunctiva bulbi dan palpebrae, cornea, serta lens di anterior (Netter, 2019).

Persarafan otot mata ekstrinsik: tampak anterior



Gambar 4. Persarafan Otot Mata Ekstrinsik : Tampak Anterior (Netter, 2019).

Otot-otot ini berinsersi pada sklera anterior sesuai *spiral of Tillaux*, dengan jarak terdekat ke limbus pada rectus medialis (Snell's Clinical Anatomy, 2018):

- a. **M. rectus superior**: invasi oleh nervus oculomotorius (CN III), fungsinya elevasi bola mata, dengan aksi tambahan adduksi dan intorsi
- b. **M. rectus inferior**: invasi CN III, fungsinya depresi bola mata, dengan aksi tambahan adduksi dan ekstorsi
- c. **M. rectus medialis**: invasi CN III, fungsinya adduksi
- d. **M. rectus Lateralis**: invasi CN VI (abducens), fungsinya abduksi
- e. **M. obliquus superior** berasal dari sphenoid dekat anulus Zinn, melewati trochlea (katrol fibro-kartilaginosa), lalu berinsersi pada sklera posterior-lateral (Gray's

Anatomy, 2020). Otot ini fungsinya untuk intorsi (primer), depresio saat adduksi (sekunder), serta abduksi (tersier) (Moore, 2022).

- f. **M. obliquus inferior** berasal dari bagian anterior lantai orbita (maxilla), lalu menyilang ke posterior-lateral dan berinsersi pada sklera posterior-inferior (Snell's, 2022).
- g. **M. levator palpebrae superioris** berasal dari lesser wing sphenoid di atas optic canal, berinsersi pada tarsal plate superior dan kulit kelopak atas (Gray's Anatomy, 2020).

Graves Ophthalmopathy

Definisi

Oftalmopati Graves (OG) atau thyroid eye disease merupakan penyakit inflamasi pada jaringan orbita akibat kelainan autoimun tiroid dan menjadi manifestasi ekstratiroid tersering pada penyakit Graves (Sihombing, 2024). Risiko OG meningkat pada pasien yang menjalani terapi radioiodin, terutama bila hipotiroidisme pascaterapi tidak ditangani dengan baik, serta pada perokok. Kondisi ini dapat muncul sebelum gejala hipertiroidisme terlihat. Selain pada Graves, OG juga dapat dijumpai pada tiroiditis Hashimoto, disfungsi tiroid akibat obat amiodaron, atau pada pasien dengan antibodi tiroid meskipun fungsi tiroidnya normal, bahkan tanpa adanya antibodi atau bukti laboratorium gangguan tiroid (Liu et al., 2018).

Penyebab dan Faktor Risiko

Penyakit Graves terjadi akibat kegagalan toleransi imunologis yang memicu pembentukan antibodi terhadap reseptor TSH (TSHR) (Kasen et al., 2023). Faktor genetik, lingkungan, dan endogen turut memengaruhi perubahan reseptor TSH sehingga limfosit B menghasilkan antibodi TSHR-Ab (Subekti et al., 2019). Antibodi ini menstimulasi pelepasan hormon T3 dan T4 secara berlebihan serta berikatan dengan reseptor TSH pada adiposit dan fibroblas orbita, memicu sekresi sitokin proinflamasi dan glikosaminoglikan (GAG) yang menyebabkan fibrosis dan pembesaran jaringan orbital (Subekti et al., 2019). Peningkatan hormon tiroid tersebut akhirnya menimbulkan tirotoksikosis dan akumulasi limfosit autoreaktif di jaringan tiroid (Kasen et al., 2023).

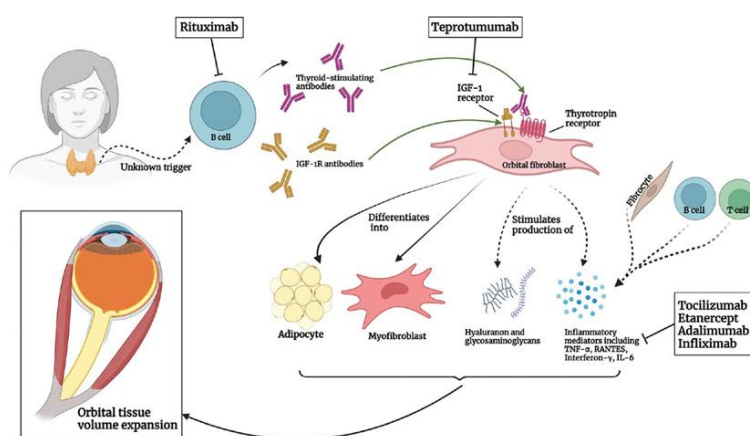
Oftalmopati Graves (GO) dipengaruhi oleh faktor risiko endogen seperti usia, jenis kelamin, dan genetik, serta faktor eksogen yang dapat dimodifikasi (Bartalena, 2020). GO lebih berat pada pria dan cenderung muncul pada usia lebih tua, sementara kontrol terhadap faktor lingkungan terbukti berperan penting dalam menekan progresivitas penyakit.

Epidemiologi

Penyakit Thyroid Eye Disease (TED) memengaruhi sekitar 25–50% pasien Graves dengan insiden tahunan 20 per 100.000 penduduk (Kulbay et al., 2024). Studi di Swedia melaporkan 21 kasus per 100.000 populasi, dengan 20,1% di antaranya mengalami keterlibatan mata, sedangkan data EUGOGO menunjukkan prevalensi 90–155 per 100.000 di Eropa (Sihombing, 2024). Sebagian besar pasien (80–90%) mengalami hipertiroidisme saat onset (Subekti et al., 2019). Di Indonesia, penelitian di RSCM menunjukkan prevalensi OG 37,3% dengan rasio perempuan:laki-laki 3:1, dan mayoritas pasien berstatus hipertiroid (Sihombing, 2024).

Patofisiologi

Graves' ophthalmopathy merupakan penyakit inflamasi autoimun yang menargetkan jaringan ikat otot ekstraokular, lemak intraorbital, dan kadang kelenjar lakrimal, akibat reaksi autoimun terhadap TSHR pada fibroblas orbita (Sihombing, 2024). Disregulasi imun pada penyakit Graves memicu pembentukan autoantibodi terhadap TSHR dan IGF-1R, yang mengaktifasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK sehingga meningkatkan proliferasi fibroblas, sekresi hialuronan, dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α (Kulbay et al., 2024). Aktivasi ini menyebabkan edema, peningkatan volume jaringan orbital, serta diferensiasi fibroblas menjadi adiposit dan miofibroblas yang memicu adipogenesis dan fibrosis (Kulbay et al., 2024). Perjalanan penyakit mengikuti Rundle's curve, dengan fase aktif inflamasi selama 6–24 bulan dan fase inaktif berupa fibrosis permanen, di mana terapi antiinflamasi paling efektif pada fase aktif (Subekti et al., 2019). Obat biologis seperti rituximab dan teprotumumab bekerja menargetkan jalur imun tersebut (Yu et al., 2022).



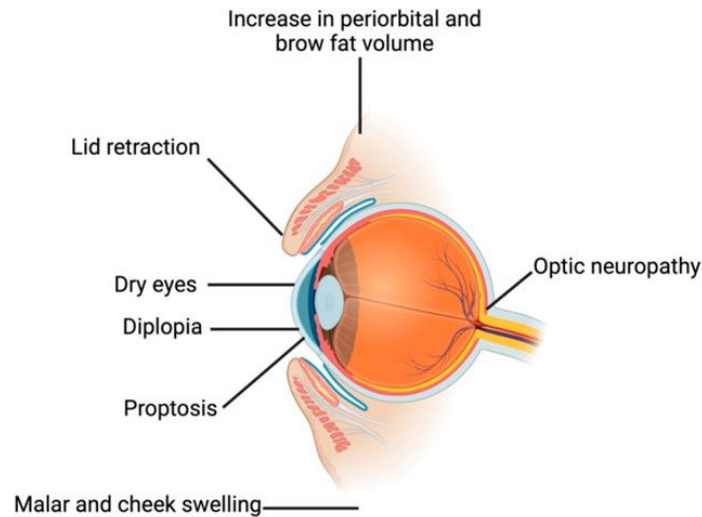
Gambar 6. Patofisiologi Graves Oftalmopati (Yu, et al. 2022).

Patofisiologi Graves' ophthalmopathy melibatkan dua mekanisme utama, yaitu mekanisme imunologis dan mekanisme molekuler yang saling berkaitan dalam menimbulkan perubahan struktural pada jaringan orbital. Mekanisme imunologis dimulai ketika sistem imun menghasilkan autoantibodi terhadap *thyroid-stimulating hormone receptor* (TSHR) yang tidak hanya menargetkan kelenjar tiroid, tetapi juga fibroblas orbital yang mengekspresikan reseptor tersebut. Infiltrasi limfosit T dan B ke dalam jaringan retroorbital memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *interferon-gamma* (IFN- γ) yang mengaktifasi fibroblas untuk memproduksi *glycosaminoglycans* (GAG), terutama *hyaluronan*, yang bersifat hidrofilik dan menarik air sehingga menimbulkan edema serta pembengkakan jaringan orbital. Akibatnya terjadi penebalan otot ekstraokular dan peningkatan volume jaringan lemak orbital yang memicu gejala khas berupa proptosis, diploopia, dan restriksi gerakan bola mata (Bahn, 2010).

Secara molekuler, Graves' ophthalmopathy melibatkan aktivasi kompleks reseptor TSHR–IGF-1R pada fibroblas orbital yang menstimulasi jalur PI3K/Akt, MAPK, dan NF- κ B. Aktivasi ini meningkatkan ekspresi gen HAS2 dan kolagen tipe I–III, sehingga mempercepat produksi GAG dan matriks ekstraseluler yang menyebabkan penebalan otot ekstraokular, fibrosis kronik, serta diferensiasi fibroblas menjadi adiposit dan miofibroblas (Smith, 2017; Bahn, 2010).

Manifestasi Klinis

Graves' ophthalmopathy memengaruhi jaringan lemak orbital, otot ekstraokular, jaringan ikat, dan kelenjar lakrimal. Peradangan dan peningkatan glikosaminoglikan menyebabkan pembesaran otot ekstraokular yang dapat berkembang menjadi fibrosis dan gangguan gerak bola mata (Liu et al., 2018). Secara klinis, pasien biasanya mengeluhkan nyeri retroorbital, mata merah dan berair, diplopia, serta menunjukkan tanda khas seperti retraksi kelopak mata, proptosis, edema periorbital, dan penurunan visus akibat neuropati optik distiroid (Sihombing, 2024).

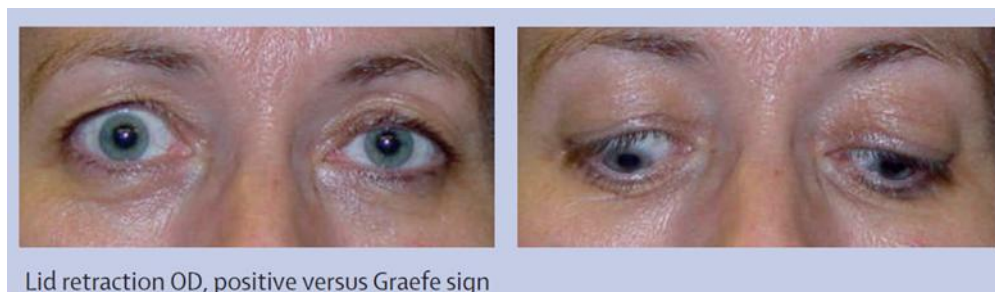


Gambar 7. Representasi skematis manifestasi klinis penyakit mata tiroid. Gejala klinis paling umum yang terkait dengan penyakit mata tiroid digambarkan dalam ilustrasi ini. (Kulbay et al., 2024).

Manifestasi klinis berdasarkan derajat penyakitnya yaitu (Rashad, et al. 2022):

a. Mild Disease

Penyakit GO dapat muncul dengan temuan yang minimal sehingga mudah tidak dikenali atau salah didiagnosis. Pasien mungkin mengeluhkan sensasi seperti ada benda asing di mata, fotofobia (silau terhadap cahaya), atau mata berair, yang merupakan tanda mata kering akibat keratopati akibat paparan. Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan pembengkakan ringan di sekitar mata (periorbital), proptosis kurang dari 3 mm di atas nilai normal berdasarkan ras dan jenis kelamin, retraksi kelopak mata kurang dari 2 mm, serta injeksi konjungtiva (kemerahan pada mata).

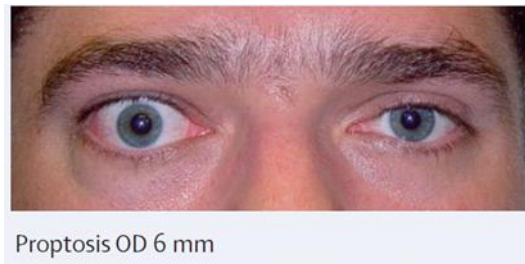


Gambar 8. Retraksi kelopak mata OD, Positif versus tanda Graefe (Wiersinga, Wilmar M et al. 2025)

b. Moderate Disease

Pada GO tingkat sedang, pasien menunjukkan tanda dan gejala yang lebih jelas. Peradangan dan kongesti pada orbita dapat menyebabkan edema periorbital yang

nyata, pembengkakan dan kemerahan konjungtiva, penyakit kornea, nyeri saat menggerakkan mata, diplopia (penglihatan ganda), proptosis lebih dari 2 mm, serta keterbatasan pergerakan bola mata.

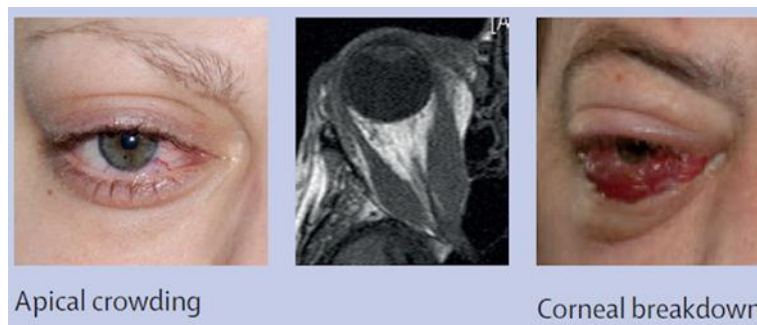


Gambar 9. Proptosis OD 6 mm (Wiersinga, Wilmar M et al. 2025)

c. Severe Disease

Faktor risiko untuk GO berat meliputi usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan kebiasaan merokok. Pasien yang datang dengan neuropati optik dan/atau kerusakan kornea memerlukan rujukan segera ke dokter mata, karena kondisi tersebut merupakan indikasi pasti untuk dekompresi bedah. Gejala peringatan (red flag) termasuk penglihatan buram atau menurun yang menetap, skotoma (bintik gelap pada penglihatan), dan penurunan persepsi warna.

Pada pemeriksaan, dapat ditemukan lagophthalmos (ketidakmampuan menutup mata sepenuhnya), tidak adanya fenomena Bell (gerakan mata ke atas saat mencoba menutup mata yang berfungsi melindungi kornea), kekeruhan kornea, corneal breakdown, serta penurunan ketajaman penglihatan. Pasien dengan neuropati optik mungkin tidak selalu menunjukkan proptosis yang mencolok, karena pembesaran jaringan lunak orbita di ruang tertutup lebih mungkin menyebabkan kompresi saraf optik dibandingkan dengan kasus di mana bola mata terdorong ke depan, yang justru memberikan ruang tambahan di belakang bola mata (ruang retrobulbar).



Gambar 10. Foto kanan menunjukkan apical crowding dan foto kiri menunjukkan corneal breakdown (Wiersinga, Wilmar M et al. 2025)

Diagnosis dan Diagnosis Banding

A. Anamnesis

Riwayat pasien, termasuk usia, jenis kelamin, etnis, penyakit penyerta, kondisi sistemik lain, kehamilan atau potensi untuk hamil, kebiasaan merokok, serta faktor lingkungan dan stres psikologis, serta kemungkinan kepatuhan terhadap terapi medis, harus digali pada setiap pasien baru dengan GO. Penting untuk memastikan tidak adanya tirotoksikosis yang nyata, karena kondisi ini dapat mengancam jiwa dengan komplikasi seperti iskemia, fibrilasi atrium, gagal

jantung kongestif, tromboemboli, stroke, psikosis, kelumpuhan, dan badai tiroid (thyroid storm) (Kulbay et al., 2024).

Data menunjukkan bahwa sekitar 85% pasien GO mengalami onset gejala mata dalam kurun 18 bulan sebelum atau sesudah manifestasi penyakit tiroid (Loh & Kossler, 2024). Pada tahap ini, dokter juga perlu mengeksplorasi gejala hipertiroidisme seperti penurunan berat badan, palpitasi, intoleransi panas, tremor, dan gangguan tidur sebagai indikasi status hipermetabolik yang mendasari (Sihombing & Tallo, 2024). Selain itu, riwayat terapi radioiodin menjadi penting karena intervensi ini dapat memicu atau memperberat TED, terutama pada pasien dengan kadar antibodi reseptor TSH (TRAb) yang tinggi (Kulbay et al., 2024).

Riwayat gejala okular harus dieksplorasi dengan detail, termasuk sensasi tekanan di orbita, nyeri saat pergerakan bola mata, *diplopia*, pandangan kabur, fotofobia, dan perubahan bentuk mata. Gejala awal GO sering kali nonspesifik seperti rasa kering atau iritasi mata, sehingga sering disalahartikan sebagai sindrom mata kering (Kulbay et al., 2024).

B. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dimulai dengan inspeksi visual untuk mendeteksi tanda khas GO. *Proptosis* merupakan tanda utama yang diukur dengan *Hertel exophthalmometer*. Nilai >20 mm atau asimetri >2 mm dianggap signifikan (Kulbay et al., 2024). Evaluasi motilitas bola mata membantu mengidentifikasi keterbatasan gerak akibat fibrosis atau pembesaran otot ekstraokular. Otot *inferior rectus* paling sering terlibat, diikuti *superior rectus* dan *medial rectus*, yang memicu gangguan gerak vertikal atau horizontal serta *diplopia* (Kulbay et al., 2024).

Pemeriksaan fungsi visual meliputi uji ketajaman penglihatan, persepsi warna menggunakan tes Ishihara atau Hardy–Rand–Rittler (lebih sensitif untuk neuropati optik), dan pemeriksaan lapang pandang. Penurunan ketajaman penglihatan atau gangguan persepsi warna dapat menunjukkan adanya *dysthyroid optic neuropathy* (DON), komplikasi yang membutuhkan intervensi segera (Loh & Kossler, 2024). Pemeriksaan segmen anterior meliputi evaluasi konjungtiva untuk mendeteksi kemerahan atau edema (*chemosis*), penilaian terhadap *superior limbic keratoconjunctivitis*, dan inspeksi kornea untuk mengidentifikasi keratopati akibat paparan. Penilaian *tear break-up time* (TBUT) dan *Schirmer test* bermanfaat untuk menilai disfungsi kelenjar lakrimal yang sering terjadi akibat inflamasi kronis (Kulbay et al., 2024). Funduskopi dilakukan untuk memeriksa papil saraf optik, mendeteksi edema atau atrofi sekunder akibat kompresi di apeks orbita (Sihombing & Tallo, 2024).

Tanda Graves Oftalmopati (Liu, et al. 2018)

A. Retraksi Kelopak Mata (Lid Retraction)

- a. Unilateral atau bilateral
- b. Mempengaruhi kelopak mata atas dan bawah, menyebabkan ekspresi mata melotot (staring expression)
- c. Faktor penyebab meliputi:
 1. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik akibat hipertiroidisme
 2. Fibrosis pada otot penarik kelopak mata
 3. Pelebaran celah palpebra akibat eksoftalmus

4. Peningkatan aktivasi otot pengangkat kelopak mata atas (M. Levator), ketika gerakan bola mata ke atas terbatas akibat fibrosis M. Rectus inferior
- B. Keterlambatan Gerak Kelopak Mata (Lid Lag)
 - a. Unilateral atau bilateral
 - b. Hanya mempengaruhi kelopak mata atas
 - c. Tanda von Graefe (dynamic lid lag) : kelopak mata atas tetap terangkat ketika bola mata bergerak ke bawah
 - d. Lid lag stasis (hang up) : kelopak mata atas tetap terangkat saat melihat ke bawah
 - C. Kegagalan Kelopak Mata Menutup Sepenuhnya (Lagophthalmos)
 - a. Penutupan mata tidak sempurna, disebabkan oleh disfungsi kelopak mata atas dan bawah serta adanya proptosis (mata menonjol).
 - D. Proptosis
 - a. Unilateral atau bilateral
 - b. Tingkat keparahan bervariasi dari ringan (<24 mm) hingga berat
 - c. Selalu bersifat aksial
 - d. Disebabkan oleh peningkatan volume otot okular dan lemak orbita
 - E. Oftalmoplegia
 - a. Keterbatasan gerakan ke atas dengan penurunan posisi bola mata akibat fibrosis pada M. Rectus inferior
 - b. Sering ditemukan keterbatasan ringan pada pergerakan bola mata ke semua arah pandangan.
 - F. Perubahan pada Retina dan Saraf Optik
 - a. Lipatan retina atau koroid akibat penekanan pada bola mata
 - b. Neuropati optik kompresif, terutama disebabkan oleh pembesaran otot ekstraokular di puncak orbita
 - G. Perubahan pada Kornea
 - a. Keratokonjungtivitis limbus superior
 - b. Paparan dan ulserasi kornea akibat lagophthalmos (penutupan mata tidak sempurna)

C. Pemeriksaan Penunjang

1) Pemeriksaan Lab

Pemeriksaan serologis harus menilai fungsi tiroid dan adanya autoimunitas tiroid. Pemeriksaan tiroid meliputi pengukuran thyroid-stimulating hormone (TSH) dan free T4; jika keduanya normal tetapi terdapat kecurigaan kuat terhadap GO, maka pemeriksaan free T3 dapat dipertimbangkan. Pemeriksaan antibodi harus mencakup antithyroid peroxidase (TPO), antithyroid-stimulating immunoglobulins (TSI), TSHR-stimulating antibodies (TSAb), dan thyroid-binding inhibitory immunoglobulins (TBIs). Kadar TSI berkorelasi dengan tingkat peradangan pada GO dan dapat digunakan sebagai penanda aktivitas serta prognosis penyakit. Kadar free T3 dan TPO juga telah dikaitkan dengan adanya peradangan aktif. (Rashad, et al. 2022).

2) Imaging

a. Orbital Color Doppler Imaging

Pemeriksaan dengan Doppler warna orbital (CDI) kini menjadi salah satu cara penting untuk melihat perubahan aliran darah di area mata pada penderita Thyroid

Eye Disease (TED). Pemeriksaan ini membantu dokter memantau aliran darah di sekitar mata untuk memperkirakan perkembangan penyakit dan menilai apakah pengobatan sudah berhasil. Dalam CDI, aliran darah diukur pada beberapa pembuluh utama, yaitu vena oftalmika superior (SOV), arteri oftalmika (OA), arteri retina sentral (CRA), dan arteri siliaris posterior (PCA) (Kulbay et al., 2024).

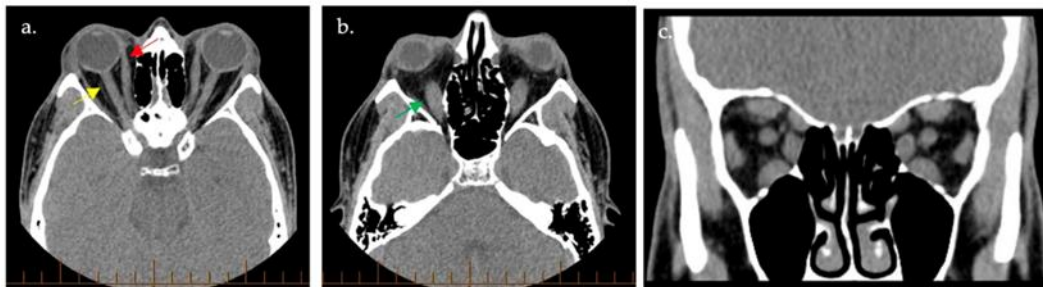
Pada fase aktif GO, aliran darah di OA dan CRA biasanya meningkat terlihat dari naiknya kecepatan puncak sistolik dan diastolik akhir. Namun, pada SOV, aliran darah justru bisa menurun atau bahkan berbalik arah karena tekanan di dalam rongga mata meningkat akibat pembengkakan jaringan di belakang bola mata. Setelah dilakukan operasi dekompresi orbital (untuk mengurangi tekanan), aliran darah di SOV dan nilai resistivitas CRA biasanya kembali membaik (Kulbay et al., 2024)..

b. CT-Scan

Pemeriksaan ini mudah dilakukan, hasilnya cepat didapat, serta mampu menilai volume jaringan di rongga mata dengan akurat dan memperlihatkan bagian belakang rongga mata (apeks) serta sinus dengan jelas. Ciri khas hasil CT yang menunjukkan Thyroid Eye Disease (TED) antara lain (Rashad, et al. 2022).:

- a) Pembesaran otot-otot mata, tetapi bagian ujung tendon tetap normal,
- b) Sedikit menonjolnya dinding bagian dalam rongga mata (Coca-cola sign)
- c) Penekanan saraf optik akibat otot mata yang membesar,
- d) Penonjolan jaringan lemak yang juga dapat menekan saraf optik,
- e) Tidak ditemukan massa abnormal, pembesaran pembuluh darah, atau keterlibatan sinus.

Otot yang paling sering terkena adalah otot rektus inferior, sedangkan pembesaran kelenjar lakrimal jarang terjadi. Pemeriksaan CT orbital juga diperlukan sebelum melakukan operasi dekompresi untuk menentukan area yang harus dibuka agar tekanan dalam rongga mata dapat dikurangi dengan aman (Rashad, et al. 2022).



Gambar 11. hasil CT scan (Computed Tomography)

Hasil CT scan (Computed Tomography) menunjukkan adanya pembesaran otot-otot ekstraokular pada penderita thyroid eye disease (TED). Pada citra CT dalam bidang aksial (a, b) dan bidang koronal (c), tampak pembesaran otot rektus superior (ditunjukkan dengan panah kuning), rektus medial (panah merah), dan rektus inferior (panah hijau), yang terlihat pada kedua mata secara simetris (Kulbay et al., 2024).

c. MRI

MRI dengan kontras gadolinium dan teknik penekanan lemak merupakan pemeriksaan terbaik untuk mendeteksi dan memantau aktivitas penyakit TED. Pemeriksaan ini menghasilkan gambar beresolusi tinggi yang dapat membedakan jaringan lunak di sekitar mata serta mendeteksi adanya penumpukan cairan (edema) dan pembesaran lemak di orbita tanpa menggunakan radiasi. MRI juga membantu menentukan apakah gangguan penglihatan disebabkan oleh tekanan pada saraf mata atau oleh penyebab lain, serta membedakan antara peradangan aktif dan jaringan parut (fibrosis). MRI dapat dilakukan secara berkala untuk menilai respon terhadap terapi. Namun, pemeriksaan ini memiliki kekurangan, yaitu biaya yang cukup mahal, waktu pemeriksaan yang lama, dan dapat menimbulkan rasa sesak pada sebagian pasien. Selain itu, MRI kurang efektif dibandingkan CT scan untuk menilai struktur tulang di sekitar mata (Rashad, et al. 2022) .



Gambar 12. Pemeriksaan MRI

(A)Pemeriksaan MRI orbita dengan kontras gadolinium pada potongan sagital menunjukkan penebalan pada otot rektus medial di kedua mata. (B) Pada potongan koronal dari pasien yang sama terlihat penebalan pada semua otot rektus inferior, medial, dan superior di kedua sisi, serta pada otot levator palpebrae superioris dan otot oblik superior. (Rashad, et al. 2022)

d. Octreoscan

Octreoscan, juga dikenal sebagai somatostatin receptor scintigraphy, menggunakan oktrotid analog somatostatin berlabel radioaktif untuk mendeteksi peradangan melalui akumulasi pada limfosit, myoblas, fibroblas, sel endotel, atau kumpulan darah lokal akibat stasis vena yang disebabkan oleh peradangan. Pemeriksaan ini sangat sensitif untuk mendeteksi peradangan pada jaringan orbita dan dapat digunakan untuk memprediksi respons terhadap terapi immunosupresif serta memantau aktivitas penyakit pada GO. Namun, pemeriksaan ini memiliki beberapa kelemahan, seperti paparan radiasi ke seluruh tubuh, tidak memberikan gambaran morfologis yang detail, dan biayanya tinggi. Oleh karena itu, Octreoscan biasanya hanya digunakan jika aktivitas penyakit tidak dapat ditentukan melalui pemeriksaan klinis dan MRI tidak tersedia(Rashad, et al. 2022).

e. Optical Coherence Tomography

Optical Coherence Tomography (OCT) adalah teknik pencitraan non-invasif yang umum digunakan dalam bidang oftalmologi, terutama pada glaukoma dan gangguan neuro-oftalmik. Baru-baru ini, perubahan pada lapisan serabut saraf retina dan lapisan sel ganglion telah diteliti pada pasien GO. Ditemukan adanya penipisan subklinis yang dapat membantu dalam pemantauan dan penatalaksanaan penyakit. OCT angiografi (OCT-A) juga digunakan untuk menilai kepadatan pembuluh darah di sekitar saraf optik (peripapillary) dan area makula, yang

dapat memberikan informasi tambahan terkait progresivitas penyakit. Selain itu, ketebalan koroid subfoveal juga ditemukan berhubungan dengan aktivitas penyakit mata tiroid dan sedang diteliti lebih lanjut untuk potensi penggunaannya sebagai alat prediksi perjalanan penyakit. Penting untuk dicatat bahwa perubahan OCT tersebut tidak spesifik hanya pada penyakit mata tiroid dan dapat dipengaruhi oleh penyakit mata lainnya (Rashad, et al. 2022).

3) Biopsy

Sebagian besar kasus GO pada pasien dengan disfungsi tiroid yang tidak diketahui dapat didiagnosis tanpa biopsi bedah. Namun, kecurigaan terhadap keganasan menjadi indikasi potensial untuk dilakukan biopsi otot ekstraokular atau jaringan lunak orbita. Ciri histologis utama GO meliputi serabut otot ekstraokular normal yang dipisahkan oleh ruang jaringan ikat yang sangat lebar dan bahan matriks ekstraseluler yang bersifat hidrofilik, serta adanya limfosit T dan makrofag. Mungkin juga terdapat akumulasi fokal dari limfosit B dan sel pembunuh alami (natural killer cells). Setelah terjadi kompresi kronis, serabut otot menunjukkan penampilan yang fibrotik dan atrofi (Rashad, et al. 2022).

Tatalaksana

Penatalaksanaan Graves' Orbitopathy (GO) meliputi terapi non-farmakologis, farmakologis, pembedahan rehabilitatif, dan radioterapi, disesuaikan dengan tingkat aktivitas dan keparahan penyakit (Subekti et al., 2019). Pengendalian fungsi tiroid sangat penting karena baik hipertiroidisme maupun hipotiroidisme memperburuk GO. Pasien juga disarankan berhenti merokok dan mengontrol kadar kolesterol dengan statin untuk menekan efek proinflamasi yang memperberat penyakit (Sihombing, 2024).

Pilihan farmakoterapi pada GO tergantung dengan aktivitas fisik dan juga derajat penyakit (Subekti et al., 2019):

a. Topical Eye Care

Perawatan topikal pada mata bertujuan untuk mengatasi mata kering dengan penggunaan tetes mata buatan tanpa pengawet yang mengandung agen osmoprotektif dan analgesik kerja panjang. Jika diperlukan, tetes mata ini dapat digunakan beberapa kali sehari untuk melindungi permukaan dan epitel mata serta mengontrol gejala pada tahap awal penyakit. Pada tahap lanjut, dapat digunakan gel atau salep, terutama pada malam hari. Meninggikan posisi kepala dan menutup mata dengan plester (eye tape) saat tidur dapat membantu mencegah kekeringan kornea di malam hari.

b. Glukokortikoid

Glukokortikoid merupakan terapi pilihan pertama pada penanganan farmakologis untuk Graves' Ophthalmopathy (GO) yang masih aktif secara klinis. Pemberiannya dapat dilakukan secara oral, intravena, atau lokal, namun pemberian lokal melalui suntikan subkonjungtiva atau retrobulbar tidak disarankan karena berisiko menimbulkan trauma dan efektivitasnya belum terbukti. Pemberian glukokortikoid intravena terbukti memberikan respons dan perbaikan aktivitas penyakit yang lebih baik dibandingkan pemberian oral.

Beberapa kontraindikasi penggunaan metilprednisolon dalam terapi GO antara lain:

- 1) Riwayat atau bukti hepatitis virus aktif,
- 2) Gangguan fungsi hati berat,
- 3) Penyakit kardiovaskular berat,
- 4) Hipertensi yang tidak terkontrol,

- 5) Gangguan psikiatri, dan
- 6) Diabetes yang tidak terkontrol.

Untuk mencegah tukak lambung, dapat diberikan proton pump inhibitor (PPI) bersamaan dengan glukokortikoid, dan perlindungan tulang juga diperlukan terutama pada pasien berisiko tinggi mengalami osteoporosis. Efek samping glukokortikoid dosis tinggi meliputi katarak, tukak lambung, supresi fungsi adrenal jangka panjang, sindrom Cushing, hipertensi, diabetes, osteoporosis, reaktivasi penyakit kronis (seperti tuberkulosis), infeksi, serta gangguan psikiatri.

Jika pemberian glukokortikoid intravena tidak memungkinkan, prednison oral dapat diberikan selama 12 minggu dengan dosis awal 0,2 gram per hari, kemudian secara bertahap diturunkan hingga 0,01 gram per minggu (total dosis kumulatif sekitar 4 gram).

Beberapa alternatif terapi glukokortikoid yang telah banyak diteliti antara lain rituximab, tocilizumab (antagonis reseptor IL-6), dan teprotumumab (antibodi terhadap reseptor IGF-1R). Rituximab digunakan sebagai terapi lini kedua pada GO aktif derajat sedang hingga berat yang tidak memberikan respons terhadap terapi awal atau resisten terhadap glukokortikoid. Tocilizumab terbukti dapat memperbaiki fungsi penglihatan dan menurunkan tekanan intraokular. Sedangkan teprotumumab merupakan agen immunosupresif baru yang efektif mengurangi proptosis dan meningkatkan aktivitas klinis GO.

c. Mild GO

Pada Graves' Ophthalmopathy (GO) derajat ringan, penanganan difokuskan pada perlindungan mata secara topikal dan pengendalian faktor risiko. Jika dampak GO terhadap kualitas hidup pasien lebih besar dibandingkan risiko terapinya, maka glukokortikoid intravena dapat diberikan sebagai agen immunosupresif pada GO yang masih aktif, sedangkan operasi rehabilitatif dilakukan pada GO yang sudah tidak aktif.

Terapi awal GO ringan biasanya dimulai dengan observasi, dan bila tersedia, dapat diberikan suplemen selenium 100 mg dua kali sehari selama 6 bulan. Pemberian selenium terbukti dapat memperbaiki gejala mata, meningkatkan kualitas hidup, serta mencegah progresivitas penyakit. Dalam uji klinis terkontrol, tidak ditemukan efek samping berarti dari penggunaan selenium pada pasien GO. Namun, efektivitas selenium menurun pada GO kronis yang sudah tidak aktif, sehingga jika diperlukan, tindakan operasi rehabilitatif lebih disarankan.

d. Moderate to Severe Active GO

Glukokortikoid sistemik dosis tinggi merupakan terapi lini pertama untuk Graves' Orbitopathy (GO) aktif derajat sedang hingga berat. Pemberian glukokortikoid intravena menunjukkan efektivitas 70–80%, sedangkan pemberian oral hanya sekitar 50%. Selain itu, pemberian intravena lebih ditoleransi dengan baik dibanding oral.

Metilprednisolon diberikan sebanyak 500 mg/hari selama 3 hari berturut-turut, diulang setiap minggu selama 4 minggu, sehingga total dosis kumulatif mencapai 6 gram. Terapi glukokortikoid sebagai lini pertama umumnya efektif untuk GO aktif derajat sedang hingga berat.

Jika terdapat respons parsial atau tidak adekuat terhadap glukokortikoid, beberapa pilihan terapi lanjutan dapat dipertimbangkan:

- 1) Pemberian ulang glukokortikoid intravena (second course)
 - a. Dapat dilakukan jika pasien menunjukkan toleransi baik terhadap terapi pertama, namun dosis kumulatif total tidak boleh melebihi 8 gram pada pemberian kedua.
- 2) Kombinasi glukokortikoid oral dan radioterapi orbital

- a. Radioterapi orbital memiliki efek sinergis bila diberikan bersama glukokortikoid oral.
 - b. Dosis kumulatif: 20 Gy per mata, dibagi menjadi 10 dosis harian selama 2 minggu, atau 1 Gy per minggu selama 20 minggu, dengan efektivitas sama dan toleransi lebih baik.
 - c. Efek samping ringan sementara berupa perburukan gejala mata dapat terjadi, tetapi bisa dikontrol dengan glukokortikoid oral dosis rendah.
 - d. Kontraindikasi radioterapi: riwayat retinopati dan/atau diabetes yang tidak terkontrol.
 - e. Radioterapi dapat dilakukan dengan teknik berbasis CT scan, seperti: 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT), Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), atau Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).
- 3) Kombinasi glukokortikoid oral dan siklosporin
- a. Prednison 100 mg/hari, diturunkan bertahap selama 3 bulan, dapat diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan siklosporin dosis awal 5 mg/kgBB/hari selama 12 bulan. Kombinasi ini memberikan hasil mata yang lebih baik dan angka kekambuhan lebih rendah.
 - b. Alternatif lain: Prednison dosis awal 60 mg/hari dengan/atau siklosporin 7,5 mg/kgBB/hari selama 12 minggu. Sebanyak 60% pasien yang tidak respons terhadap terapi tunggal menunjukkan perbaikan dengan terapi kombinasi.
- 4) Rituksimab
- a. Dosis: 1.000 mg diberikan dua kali dalam dua minggu, atau 100 mg diikuti 500 mg dosis tunggal.
 - b. Efek samping dapat dicegah dengan premedikasi antihistamin dan 100 mg hidrokortison.
 - c. Dapat terjadi edema periorbital dan inflamasi sebagai efek samping lokal.
- 5) Terapi lain
- a. Injeksi triamcinolone periokular 20 mg/minggu selama 4 minggu berturut-turut menurunkan diplopia dan ukuran otot ekstraokular pada GO aktif baru, tanpa efek samping lokal maupun sistemik.
 - b. Injeksi triamcinolone subkonjungtiva efektif untuk mengurangi pembengkakan dan retraksi kelopak mata ringan, walau dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular sementara.
 - c. Bila gejala kambuh setelah penurunan dosis glukokortikoid atau tidak ada perbaikan klinis, dapat dipertimbangkan bromokriptin 1,25–7,5 mg/hari yang ditingkatkan bertahap selama 3–10 bulan, baik sebagai tunggal maupun kombinasi dengan glukokortikoid.
 - d. Metotreksat menjadi alternatif bila ada efek samping glukokortikoid, diberikan 7,5–15 mg/minggu secara oral atau 20 mg subkutan.
- e. Moderate to Severe Inactive GO**
- Pembedahan rehabilitatif direkomendasikan pada pasien dengan Graves' Orbitopathy (GO) yang mengalami gangguan fungsi visual atau penurunan kualitas hidup yang signifikan setelah penyakit menjadi tidak aktif selama minimal 6 bulan. Jika diperlukan lebih dari satu jenis pembedahan rehabilitatif, maka urutan tindakan dilakukan sebagai berikut:
- f. Pembedahan dekompresi orbital,
 - g. Pembedahan strabismus, kemudian

- h. Pembedahan kosmetik periorbital dan kelopak mata, karena setiap prosedur sebelumnya dapat memengaruhi hasil dari prosedur selanjutnya.

Pembedahan dekompresi orbital

Tindakan ini diindikasikan pada kasus proptosis berat dan menetap, terutama bila tidak ada respons yang adekuat terhadap terapi glukokortikoid dan/atau radioterapi orbital, serta pada kasus dengan keratitis atau neuropati optik akibat penekanan saraf optikus. Tujuan pembedahan ini adalah untuk menurunkan tekanan intraokular, mengurangi eksophthalmus, retraksi kelopak mata, nyeri, serta memperbaiki penglihatan kabur akibat mikrovaskulopati orbital dan kompresi saraf optikus.

Pembedahan strabismus

Tindakan ini bertujuan untuk memperbaiki diplopia (penglihatan ganda). Pembedahan ini sering diperlukan karena keterlibatan otot ekstraokular biasanya tidak merespons terapi obat dan bahkan dapat memburuk setelah dilakukan pembedahan dekompresi orbital.

Pembedahan kosmetik periorbital dan kelopak mata

Pembedahan ini bertujuan untuk memperbaiki kelainan pada kelopak mata. Retraksi pada kelopak atas dan bawah merupakan hasil dari kombinasi proses inflamasi dan fibrosis, stimulasi adrenergik, serta restriksi otot rektus vertikal. Selain itu, eksophthalmus juga berkontribusi terhadap pelebaran celah palpebra (eyelid aperture).

- e. Very Severe GO

GO yang sangat berat akibat neuropati optik distiroid (DON) dan/atau paparan kornea serta kerusakan kornea merupakan keadaan darurat yang memerlukan penanganan segera. Subluksasi bola mata dapat terjadi akibat tarikan pada saraf optikus, dengan atau tanpa disertai kerusakan kornea.

Terapi lini pertama pada DON adalah pemberian glukokortikoid intravena, misalnya metilprednisolon 500–1.000 mg selama 3 hari berturut-turut atau dengan selang satu hari selama 1 minggu. Jika respons terapi tidak baik atau terjadi penurunan fungsi penglihatan, maka perlu dilakukan pembedahan dekompresi orbital.

Komplikasi

Komplikasi Graves' ophthalmopathy (GO) muncul akibat inflamasi kronis, fibrosis, dan perubahan anatomi yang mengganggu fungsi visual, dengan tingkat keparahan dari ringan hingga mengancam penglihatan (Hodgson & Rajaii, 2020). Komplikasi umum meliputi exposure keratopathy, diplopia akibat restrictive strabismus, neuropati optik, dan deformitas kelopak mata. Exposure keratopathy terjadi karena penutupan kelopak yang tidak sempurna akibat proptosis, dialami oleh 10,2% pasien dan dapat menyebabkan ulserasi hingga kebutaan jika tidak ditangani (Ibarra-Elizalde & Romero, 2021). Diplopia ditemukan pada 44,9% pasien akibat fibrosis otot ekstraokular, mengganggu aktivitas visual dan sering memerlukan pembedahan korektif (Khazaei & Seethapathy, 2022). Neuropati optik distiroid merupakan komplikasi paling berat yang memerlukan terapi glukokortikoid dosis tinggi atau dekompresi orbital segera (Subekti et al., 2019; Pinhas et al., 2022).

Pencegahan

Pencegahan Graves' ophthalmopathy atau thyroid eye disease (TED) meliputi modifikasi gaya hidup, kontrol tiroid, dan pemantauan okular. Faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi adalah merokok, yang memiliki hubungan linear dengan tingkat keparahan GO melalui peningkatan stres oksidatif, hipoksia jaringan, dan aktivasi mediator inflamasi (Nivean et al., 2025). Karena itu, penghentian merokok melalui konseling, terapi farmakologis, dan dukungan perilaku menjadi langkah preventif utama. Pengendalian status tiroid menuju kondisi eutiroid berperan penting sebagai pencegahan sekunder, sementara teknologi optical coherence tomography angiography (OCT-A) dapat mendeteksi penurunan perfusi dini untuk mencegah komplikasi lebih lanjut (Pinhas et al., 2022).

Prognosis

Prognosis thyroid eye disease (TED) bergantung pada faktor risiko, tingkat keparahan, dan respons terapi. Sebagian besar kasus ringan membaik spontan atau dengan terapi konservatif, namun 20–30% berkembang menjadi sedang–berat dan 1–5% berisiko kehilangan penglihatan akibat neuropati optik atau keratitis berat (Nivean et al., 2025). Merokok, ketidakstabilan status tiroid, dan keterlambatan diagnosis memperburuk prognosis. Terapi biologis seperti teprotumumab yang menargetkan IGF-IR terbukti efektif, menurunkan proptosis ≥ 2 mm pada 77% pasien dan memperbaiki skor aktivitas klinis (Teo et al., 2021).

KESIMPULAN

Graves' ophthalmopathy (GO) merupakan manifestasi ekstratiroid yang paling sering terjadi pada penyakit Graves, dengan dasar patogenesis berupa reaksi autoimun terhadap reseptor *thyroid-stimulating hormone receptor* (TSHR) yang diekspresikan tidak hanya pada kelenjar tiroid, tetapi juga pada fibroblas orbital. Penyakit ini ditandai oleh proses inflamasi kronik pada jaringan retroorbital yang menyebabkan pembengkakan otot ekstraokular, penumpukan glikosaminoglikan, peningkatan volume lemak orbital, dan fibrosis jaringan. Mekanisme tersebut menimbulkan gejala klinis berupa proptosis, retraksi palpebra, diplopia, serta pada kasus berat dapat terjadi neuropati optik kompresif.

Patofisiologi GO melibatkan dua tahap utama, yaitu fase aktif (inflamasi) dan fase inaktif (fibrotik). Pada fase aktif, infiltrasi sel imun dan pelepasan sitokin seperti IL-1, TNF- α , dan IFN- γ menstimulasi fibroblas orbital untuk menghasilkan glikosaminoglikan yang menarik air dan menyebabkan edema jaringan. Sedangkan pada fase inaktif, terjadi peningkatan deposisi kolagen dan matriks ekstraseluler yang mengakibatkan penebalan serta kekakuan otot ekstraokular. Diagnosis ditegakkan melalui penilaian klinis, fungsi tiroid, dan pencitraan orbit, sedangkan penatalaksanaan mencakup pengendalian status tiroid, pemberian kortikosteroid sistemik, terapi immunosupresif, serta tindakan bedah dekompresi pada kasus berat (Sihombing, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

Akkus, G., Ulaş, B., Binokay, H., Odabas, F., Soysal, R. S., Özcan, A., & Sert, M. (2025). Graves ophthalmopathy a neglected comorbidity of graves' disease; a detailed investigation and management of sixty-eight patients in a tertiary healthcare center. *BMC*

- Endocrine Disorders*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01875-7>
- Bahn, R.S., 2010. *Graves' Ophthalmopathy*. *The New England Journal of Medicine*, 362(8), pp.726–738.
- Bartalena, L., Piantanida, E., Gallo, D., Lai, A., & Tanda, M. L. (2020). *Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy*. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 615993.
- Burch, H. B., Mombaerts, I., Salvi, M., Stan, M. N., Perros, P., Bednarczuk, T., Cooper, D. S., Dolman, P. J., & Leun, A. M. (2022). *Management of thyroid eye disease: A consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association*. *Thyroid*, 32(5), 595–634.
- Caldwell, A. S., Patnaik, J. L., Ackerman, M., Christopher, K. L., Lynch, A. M., & Singh, J. K. (2021). Risk of refractive prediction error after cataract surgery in patients with thyroid eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 15, 4431–4438. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S337360>
- Chin, Y. H., Ng, C. H., Lee, M. H., & Koh, J. W. H. (2020). *Clinical Endocrinology - 2020 - Chin - Prevalence of thyroid eye disease in Graves disease A meta-analysis and systematic.pdf*.
- Elia, G., Fallahi, P., Ragusa, F., Paparo, S. R., Mazzi, V., Benvenga, S., Antonelli, A., & Ferrari, S. M. (2021). Precision Medicine in Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 12(October), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754386>
- Gray, H., Standring, S., & Borley, N. R. (2020). *Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42nd ed.). Elsevier.
- Hodgson, N. M., & Rajaii, F. (2020). Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review. *Ophthalmology and Therapy*, 9(1), 21–33. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-00226-9>
- Hutchings, K. R., Fritzhand, S. J., Esmaeli, B., Koka, K., Zhao, J., Ahmed, S., & Debnam, J. M. (2023). *Graves' eye disease: Clinical and radiological diagnosis*. *Diagnostics*, 13(3), 496.
- Ibarra-Elizalde, G. E., & Romero, L. M. A. (2021). Thyroid-associated orbitopathy characteristics and surgery requirement rate. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 80(2), 127–132. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20210023>
- Khazaei, D. H. M., & Seethapathy, D. (2022). Spectrum of orbital inflammatory Disorders. *International Journal of Medical and All Body Health Research*, October, 35–38. <https://doi.org/10.54660/ijmabhr.2022.3.2.3>
- Kulbay, M., Arthurs, B., Tanya, S. M., El-Hadad, C., Tuli, N., Dahoud, J., Dahoud, A., & Alsale, F. (2024). *A comprehensive review of thyroid eye disease pathogenesis: From immune dysregulations to novel diagnostic and therapeutic approaches*. *Frontiers in Endocrinology*.
- Li, X., Li, S., Fan, W., Rokohl, A. C., Ju, S., Ju, X., Guo, Y., & Heindl, L. M. (2023). Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *International Ophthalmology*, 43(4), 1437–1449. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02537-6>

- Liu, G. T., Volpe, N. J., & Galetta, S. L. (2019). *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology* (19th ed.). McGraw-Hill Education.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2022). *Clinically oriented anatomy* (9th ed.). Wolters Kluwer.
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of Human Anatomy* (6th ed.). Saunders / Elsevier.
- Nivean, P. D., Shetty, R., Sethu, S., Ghosh, A., Kumaramanikavel, G., Koka, K., Webers, C. A. B., Berendschot, T. T., & Paridaens, D. (2025). Role of biomarkers in South Indian Thyroid Eye Disease study (SITED). *Orbit*, 00(00), 1–9. <https://doi.org/10.1080/01676830.2025.2453536>
- Pinhas, A., Romo, J. S. A., Lynch, G., Zhou, D. B., Toral, M. V. C., Tenzel, P. A., Otero-Marquez, O., Yakubova, S., Barash, A., Rocca, D. Della, Rocca, R. Della, Chui, T. Y. P., Rosen, R. B., & Reddy, H. S. (2022). A Pilot Study of Subclinical Non-Capillary Peripapillary Perfusion Changes in Thyroid-Related Orbitopathy Detected Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Clinical Ophthalmology*, 16, 867–875. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S356631>
- Rashad, R., Pinto, R., Li, E., Sohrab, M., & Distefano, A. G. (2022). *Thyroid eye disease*. *Life*, 12 (12), 2084.
- Sihombing, M. E., & Tallo, N. L. (2024). *Oftalmopati Graves: Patofisiologi, diagnosis, dan manajemen*. Jurnal Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.
- Smith, T.J., 2017. *Pathogenesis of Graves' Orbitopathy: A 2017 Update*. *Endocrine Reviews*, 38(2), pp.123–152.
- Snell, R. S. (2018). *Snell's clinical anatomy by regions* (10th ed.). Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.
- Sobotta. (2011). *Sobotta Atlas of Human Anatomy* (15th ed.). Elsevier.
- Subekti, I., Soewondo, P., Soebardi, S., Darmowidjojo, B., Harbuwono, D. S., Purnamasari, D., Tarigan, T. J. E., Wisnu, W., Tahapary, D. L., Kurniawan, F., Sidik, M., Nusanti, S., Dewiputri, S., Suharko, H., Suardana, G. G., Suroyo, I., Wulani, V., Siswoyo, A. D., Gondhowiardjo, S., & Kodrat, H. (2019). *Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy*. Perkeni – Indonesian Society of Endocrinology.
- Taylor, P. N., Zhang, L., Lee, R. W. J., Muller, I., Ezra, D. G., Dayan, C. M., Kahaly, G. J., & Ludgate, M. (2020). New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(2), 104–116. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0305-4>
- Teo, H. M., Smith, T. J., & Joseph, S. S. (2021). Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 1219–1230. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303057>
- Wagner, L. H., Bradley, E. A., Tooley, A. A., Ren, Y., Rachmasari, K. N., & Stan, M. N. (2022). Thyroid eye disease or Graves' orbitopathy: What name to use, and why it matters. *Frontiers in Endocrinology*, 13(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1083886>

Wiersinga, Wilmar M et al. (2025). Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 13, Issue 7, 600 – 614

Yu, C. Y., Ford, R. L., Wester, S. T., & Shriver, E. M. (2022). *Update on thyroid eye disease: Regional variations in prevalence, diagnosis, and management*. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 38(6), 495–503.

© 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

