

Oftalmopati Graves: Patofisiologi, Diagnosis, dan Manajemen

Meri Estivo Sihombing,¹ Nikolaus Lizu Tallo²

¹Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Oftalmopati Graves (OG) merupakan penyakit inflamasi jaringan orbita yang terkait dengan penyakit autoimun tiroid. Interaksi kompleks dari faktor endogen (tidak dapat dimodifikasi) dan eksogen atau lingkungan (dapat dimodifikasi) diketahui memicu terjadinya OG. OG dapat memberikan dampak negatif pada kualitas hidup pasien, baik fisik maupun psikososial, dan menjadi beban biaya kesehatan masyarakat. Diagnosis, tata laksana dini, dan rujukan segera ke spesialis terkait sangat penting untuk mencegah progresivitas penyakit.

Kata Kunci: Inflamasi, jaringan orbita, oftalmopati Graves, penyakit autoimun tiroid.

ABSTRACT

Graves ophthalmopathy (OG) is an inflammatory disorder of orbital tissue associated with autoimmune thyroid disease. The complex interaction of endogenous and exogenous or environmental (modifiable) factors are known to trigger the occurrence of OG. The symptoms can have a negative impact on the patient's quality of life, both physical and psychosocial, and become a burden on public health costs. Early diagnosis, management, and immediate referral to related specialists are very important to prevent the progression of the disease. **Meri Estivo Sihombing, Nikolaus Lizu Tallo. Graves Ophthalmopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.**

Keywords: Inflammatory, orbital tissue, Graves ophthalmopathy, autoimmune thyroid disease.



Merin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Oftalmopati Graves (OG) atau *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* merupakan penyakit inflamasi jaringan orbita yang terkait dengan penyakit autoimun tiroid. OG merupakan manifestasi ekstratiroidal yang paling sering ditemukan pada penyakit Graves (PG) dan awalnya merupakan bagian dari trias Graves (struma, oftalmopati, dan dermatopati), namun kondisi ini dapat juga ditemui pada pasien hipotiroid atau eutiroid.^{1,2} Perjalanan kelainan mata ini juga tidak selalu paralel dengan aktivitas tiroid atau pengobatan kelainan tiroid.²

Gejala-gejala OG dapat berdampak negatif pada kualitas hidup pasien, baik fisik maupun psikososial, dan menjadi beban biaya kesehatan masyarakat.^{3,4} Untuk mencapai hasil terapi yang diharapkan, manajemen OG harus mencakup pemeriksaan komprehensif terhadap aktivitas penyakit, derajat keparahan, serta kualitas hidup pasien.¹ Terapi bersifat

multimodal yang meliputi terapi medis, pembedahan, dan radioterapi.⁵

EPIDEMIOLOGI

Tidak banyak data insiden OG. Sebuah studi prospektif multisenter di Swedia dengan populasi lebih dari 3.500.000 orang mencatat 2.200 kasus Graves yang baru terdiagnosis dalam periode tahun 2003 sampai dengan 2005, menunjukkan insiden 21/100.000 populasi. Dari jumlah tersebut sebanyak 20,1% mengalami keterlibatan mata dengan insiden 4,2/100.000 populasi. Studi European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) mengkalkulasi prevalensi OG semua derajat di Eropa berkisar antara 90 sampai 155/100.000 populasi.⁶

Di Indonesia, penelitian Subekti pada tahun 2009 hingga 2011 di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), mendapatkan prevalensi OG sebesar 37,3% dengan rasio perempuan dan laki-laki sebesar 3:1.⁷ Penelitian Hartomuljono, *et al*, (2021) pada

97 pasien OG di RSCM mendapatkan jumlah penderita OG wanita 2,7 kali lebih banyak dibandingkan pria, dan mayoritas pasien OG (41,2%) memiliki status hipertiroid.⁸

FAKTOR RISIKO

OG terjadi akibat interaksi kompleks faktor endogen (tidak dapat dimodifikasi) dan eksogen atau lingkungan (dapat dimodifikasi).^{6,9} Usia, jenis kelamin, dan faktor genetik merupakan faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi. OG jarang terjadi pada anak-anak, selain itu populasi usia lanjut berisiko lebih tinggi terhadap kejadian OG derajat berat. Kejadian OG lebih sering pada wanita, namun kasus OG derajat berat lebih sering pada pria, terutama pada usia lanjut.^{1,9} Peran faktor genetik sebagai predisposisi PG sudah banyak diteliti, namun diferensiasi profil genetik antara pasien Graves dengan dan tanpa OG masih belum jelas. Masih banyak perdebatan mengenai hubungan antara OG dengan *major histocompatibility*

Alamat Korespondensi email: meriestivo@gmail.com, nikolaus.tallo@gmail.com



complex (MHC), *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA-4), *protein tyrosine phosphatase or non-receptor type 22* (PTPN22), *interleukin* (IL), *intercellular adhesion molecule 1 gene polymorphism*, *adipogenesis-related gene*, *thyroid stimulating hormone receptor* (TSHR), atau tiroglobulin.⁶

Beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain kebiasaan merokok, disfungsi kelenjar tiroid, terapi radioiodin, paparan stres oksidatif, kadar *TSH receptor antibody* (TRAb), dan hiperkolesterolemia.⁶ Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi. Hasil studi menunjukkan bahwa pasien PG yang merokok lebih berisiko mengalami OG dibandingkan yang tidak merokok. Pasien OG yang merokok juga terbukti lebih berisiko mengalami perburukan hingga penurunan dan perlambatan respons terapi. Penelitian juga telah membuktikan bahwa penghentian kebiasaan merokok menurunkan progresivitas penyakit. Oleh karena itu, pengendalian terhadap faktor-faktor risiko tersebut sangat penting karena terbukti memberikan dampak positif terhadap kondisi OG.^{6,9-11}

PATOFISIOLOGI

OG merupakan penyakit inflamasi autoimun dengan target jaringan ikat otot ekstraokuler dan sekitarnya, lemak intraorbita, serta melibatkan kelenjar lakrimal pada sebagian kecil kasus. Perjalanan penyakit OG terkait dengan adanya reaksi autoimun terhadap TSHR yang terdapat pada fibroblas orbita. Data klinis juga menunjukkan adanya korelasi antara kadar TRAb dan aktivitas OG. Selain itu, studi lain menunjukkan peran penting *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R) pada patofisiologi OG, di mana sel B dan sel T pasien PG mengekspresikan IGF-1R secara berlebih.^{9,10,12} Aktivasi TSHR dan IGF-1R pada fibroblas orbita kemudian memicu proliferasi miofibroblas dan adiposit. Produksi glikosaminoglikan (asam hialuronat dan kondroitin sulfat), kemokin, dan sitokin memicu ekspansi volume jaringan lunak orbita serta meningkatkan aktivitas radang. Tidak seperti fibroblas di bagian tubuh lain, fibroblas orbita mengekspresikan reseptor CD40 yang umumnya ditemukan pada sel B. Ketika berikatan dengan CD154 yang terikat sel T, beberapa sitokin proinflamasi fibroblas, seperti IL-6, IL-8, dan prostaglandin, mengalami upregulasi yang menyebabkan peningkatan

produksi hialuronan dan glikosaminoglikan. Selain itu, fibroblas yang teraktivasi juga meningkatkan adipogenesis yang akhirnya meningkatkan jumlah lemak orbita.^{2,4,11}

KLINIS

Penyakit okular dan sistemik muncul bersamaan pada 40% pasien OG. Sebanyak 85%-90% pasien OG memiliki status hipertiroid, 5%-6% lainnya eutiroid, dan 4% sisanya hipotiroid. Pasien OG umumnya datang dengan nyeri tumpul atau rasa tidak nyaman pada bagian belakang mata, nyeri saat menggerakkan bola mata, mata merah, mata berair, sensasi berpasir pada mata, atau pandangan ganda.^{2,9,11}

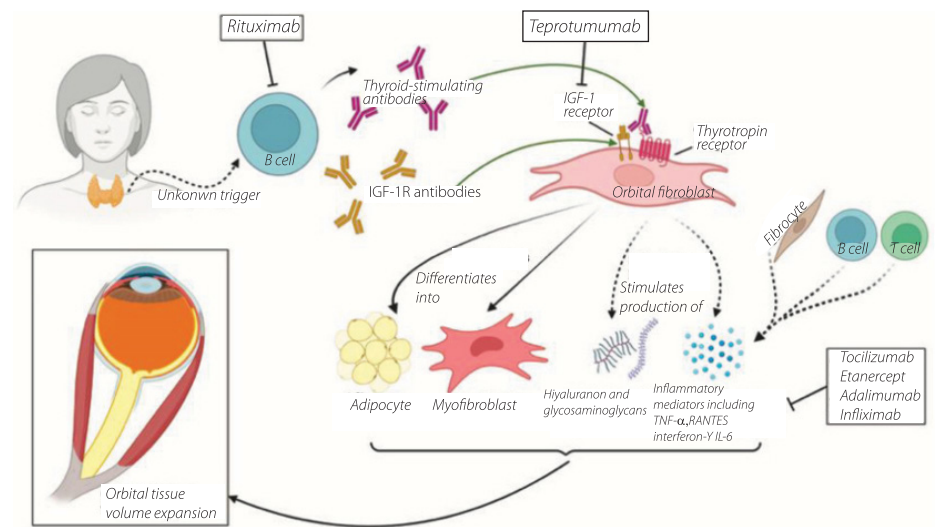
Tanda yang paling sering dijumpai pada pasien OG adalah retraksi kelopak mata diikuti proptosis, pembengkakan dan kemerahan jaringan lunak sekitar mata, kemosi, lagofthalmos, keterbatasan gerak bola mata atau strabismus, hingga

penurunan ketajaman penglihatan akibat neuropati optik distroid (DON).^{9,13}

DIAGNOSIS

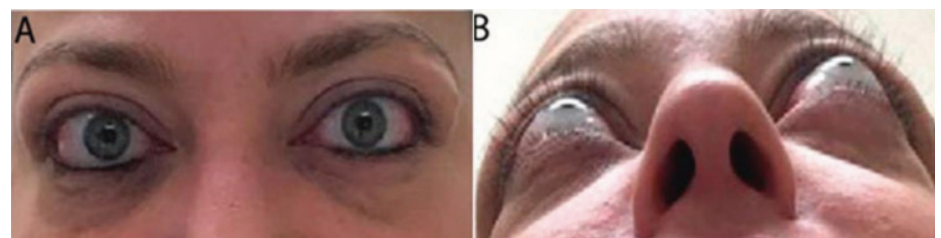
Diagnosis OG ditegakkan jika terdapat 2 dari 3 tanda berikut:²

1. Disfungsi tiroid terkait imun yang terjadi bersamaan atau baru saja diterapi:
 - a. Hipertiroidisme Graves
 - b. Tiroiditis Hashimoto
 - c. Adanya antibodi tiroid tanpa gangguan tiroid: TRAb, *thyroid-binding inhibitory immunoglobulin*, *thyroid-stimulating immunoglobulin*, *antimicrosomal antibody*
2. Tanda-tanda mata tipikal:
 - a. Kemosi dan/atau edema karunkula
 - b. Strabismus restriktif dengan pola tipikal
 - c. Retraksi kelopak unilateral atau bilateral dengan tanda khas pelebaran sisi lateral



Gambar 1. Ringkasan patofisiologi OG dan terapi targetnya. Produksi TRAb dan antibodi IGF-1R menyebabkan aktivasi fibroblas orbita dan stimulasi produksi mediator inflamasi yang menyebabkan terjadinya ekspansi jaringan lunak orbita.¹⁰

Keterangan: IGF-1: *insulin-like growth factor-1*; IGF-1R: *insulin-like growth factor-1 receptor*; TNF-α: *tumor necrosis factor alpha*; RANTES: *regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted*; IL-6: *interleukin-6*.



Gambar 2. Pasien OG inaktif derajat sedang-berat dengan gambaran klinis (A) retraksi kelopak mata atas dan bawah dengan protrusi lemak periorbita dan (B) proptosis.¹¹



Gambar 3. (A) Gambaran klinis pasien OG aktif derajat sedang-berat. (B) Progresivitas penyakit yang ditandai dengan peningkatan injeksi konjungtiva dan kemosis. (C) Perbaikan klinis signifikan setelah pemberian *corticosteroid*.¹¹

- d. Proptosis unilateral atau bilateral
 - e. Neuropati optik kompresif
 - f. Edema atau eritema kelopak mata yang fluktuatif
3. Bukti radiografis OG: pembesaran fusiform otot rektus manapun dan/atau kompleks otot levator.

Pemeriksaan menilai kondisi mata, kelopak mata, dan bagian orbita. Pemeriksaan lengkap menilai fungsi penglihatan, gerakan bola mata, struktur tiap bagian mata, dan menentukan ada atau tidaknya gangguan penglihatan yang disebabkan oleh DON, eksposur kornea, atau astigmatisme. Lebih dari 90% pasien OG mengalami retraksi kelopak mata atas. Gejala lain yang paling sering adalah proptosis. Proptosis harus dihitung menggunakan eksoftalmometer Helter. Retraksi kelopak mata atas dan proptosis sering menyebabkan eksposur terhadap kornea.^{4,14}

Pemeriksaan *CT scan* tanpa kontras, *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasonography* (USG), dan *color doppler imaging* (CDI) dapat membantu diagnosis OG.¹⁵ Pemeriksaan pencitraan mata tidak harus dilakukan pada kasus OG bilateral, tetapi harus dipertimbangkan untuk diagnosis kasus atipikal (misalnya kasus unilateral atau kondisi eutiroid), penilaian kasus derajat berat untuk risiko DON, dan persiapan tindakan intervensi bedah strabismus.⁴

Klasifikasi

Klasifikasi OG dibuat berdasarkan aktivitas klinis dan derajat keparahannya. Klasifikasi penting karena berkaitan dengan pemilihan manajemen.¹

CAS (*clinical activity score*), VISA (*Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance/exposure*), dan NOSPECS (*No signs or symptoms, Only signs, Soft-tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss due to optic nerve compression*) merupakan

sistem klasifikasi yang bisa digunakan untuk kasus OG. CAS merupakan sistem skoring yang telah tervalidasi dalam menentukan aktivitas klinis OG (**Tabel 1**). CAS terdiri dari 7 poin (dengan tambahan 3 poin pada pemeriksaan lanjutan) masing-masing berbobot 1. Hasil nilai >3/7 pada pemeriksaan awal atau >4/10 pada pemeriksaan lanjutan menandakan kondisi OG aktif.^{2,3,16}

Tabel 1. Sistem penilaian *clinical activity score* (CAS).²

Penilaian CAS pada pemeriksaan pertama (poin 1-7)	
Nyeri retrobulbar spontan	
Nyeri saat menggerakkan bola mata	
Pembengkakan kelopak mata	
Eritema kelopak mata	
Kemosis	
Eritema konjungtiva	
Pembengkakan karunkula atau plika	
Penilaian CAS pada pemeriksaan lanjutan (poin 8-9)	
Peningkatan proptosis >2 mm	
Penurunan ekskursi uniokular ke salah satu arah > 8 derajat	
Penurunan tajam penglihatan setara dengan 1 garis Snellen	

Tabel 2. Sistem penilaian derajat keparahan OG.³

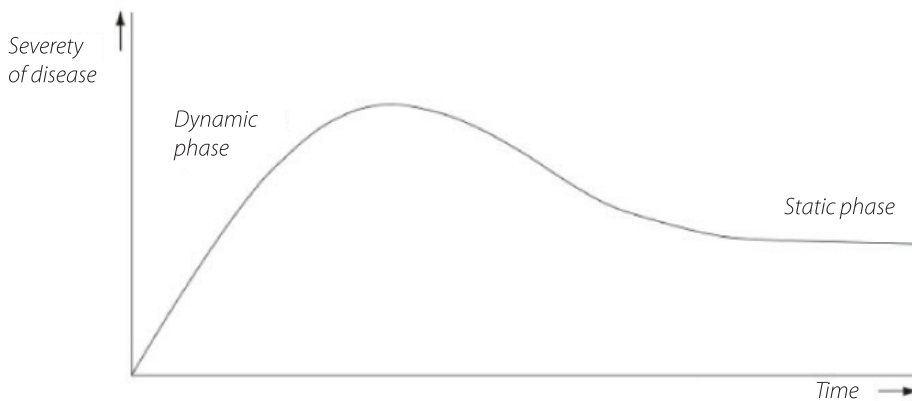
OG ringan	Retraksi kelopak minor (<2 mm) Keterlibatan jaringan lunak ringan Eksoftalmos <3 mm di atas nilai normal berdasarkan ras dan jenis kelamin (wanita 18 mm, pria 20 mm) Tidak terdapat diplopia atau diplopia hanya sementara Eksposur kornea yang berespons terhadap lubrikan
OG sedang-berat	Pasien tanpa OG yang mengancam penglihatan, namun cukup memberikan dampak pada kehidupan sehari-hari, yang membutuhkan imunosupresan (OG aktif) atau intervensi bedah (OG inaktif). Biasanya akan muncul dua atau lebih tanda berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Retraksi kelopak (2 mm) • Keterlibatan jaringan lunak sedang hingga berat • Eksoftalmos 3 mm di atas nilai normal berdasarkan ras dan jenis kelamin (wanita 18 mm, pria 20 mm) • Diplopia inkonstan atau konstan
OG sangat berat (mengancam penglihatan)	Pasien DON atau kerusakan kornea yang mengancam penglihatan

Keterangan: OG: oftalmopati Graves; DON: *dysthyroid optic neuropathy*

Klasifikasi derajat keparahan digunakan untuk menentukan progresivitas perjalanan penyakit OG. Penilaian ini menggambarkan kondisi klinis yang dihubungkan dengan perubahan struktur anatomis, risiko ancaman penglihatan, dan kualitas hidup pasien. Derajat keparahan OG biasanya ditentukan sesuai standar EUGOGO menjadi OG ringan, OG sedang-berat, dan OG sangat berat (mengancam penglihatan) (**Tabel 2**).^{1,9,14}

TATA LAKSANA

Perjalanan penyakit OG berlangsung sesuai dengan kurva Rundle. Fase aktif inflamasi bersifat progresif dan umumnya terjadi selama 6-24 bulan, bahkan hingga 3 tahun pada perokok. Setelah itu, OG akan berkembang menjadi fase statis, kronis, fibrotik, dan inaktif.



Gambar 4. Kurva Rundle.²

Pada fase lanjutan ini, peradangan sudah mereda, namun kerusakan permanen bisa terjadi dan umumnya pasien tidak mengalami perbaikan klinis yang signifikan.^{11,16}

Manajemen Umum

Diagnosis, tata laksana dini, dan rujukan segera ke spesialis terkait sangat penting dilakukan. Selain itu, untuk mencegah progresivitas OG, harus dilakukan pengendalian terhadap faktor-faktor risiko penyakit yang dapat dimodifikasi.^{3,9} Kontrol adekuat terhadap disfungsi tiroid harus dilakukan karena baik kondisi hipertiroidisme maupun hipotiroidisme akan berdampak negatif terhadap OG. Semua pasien PG dan yang telah mengalami OG juga harus dianjurkan untuk berhenti merokok karena pasien PG yang merokok memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami OG dan pasien OG yang merokok umumnya akan berkembang menjadi derajat lebih berat.³ Terapi iodin radioaktif (RAI) pada pasien PG juga berisiko meningkatkan kejadian dan progresivitas OG.^{1,3} Untuk mencegah risiko tersebut dapat diberikan *prednisone* oral dengan dosis awal 0,3-0,5 mg/kgBB, dosis diturunkan bertahap hingga penghentian setelah 3 bulan pemberian. Kadar kolesterol tinggi juga merupakan salah satu faktor risiko potensial OG karena kaitannya dengan aksi proinflamasi kolesterol; pengendalian hiperkolesterolemia dengan golongan *statin* sangat dianjurkan.^{3,17}

Inflamasi permukaan bola mata dan mata kering sering ditemukan pada pasien PG walaupun tanpa OG. Manajemen lokal dengan pemberian air mata buatan di siang hari dan penutupan kelopak mata atau penggunaan kacamata renang di malam hari pada pasien lagofthalmos berat sangat disarankan. Injeksi toksin botulinum pada otot levator juga terbukti dapat mengurangi bukaan palpebra,

sehingga menurunkan kejadian mata kering.^{3,4}

Terapi OG Ringan

Sebagian besar pasien OG ringan akan mengalami resolusi total ataupun parsial. Observasi dan manajemen umum dengan mengendalikan faktor risiko yang dapat dimodifikasi serta terapi topikal perlindungan mata secara memadai biasanya cukup. Suplementasi selenium 200 µg/hari dosis tunggal ataupun terbagi selama 6 bulan pada pasien OG ringan dengan *onset* baru di wilayah defisiensi selenium terbukti memperbaiki skor CAS dan kualitas hidup. Pada sebagian kecil kasus OG ringan, pemberian imunomodulator dosis kecil (pada kasus aktif) atau intervensi bedah (pada kasus inaktif) dapat dipertimbangkan.^{3,10}

Terapi OG Sedang-Berat

Setelah fase inisial dengan manifestasi inflamasi dominan (fase aktif), OG akan menjadi stabil dan kemudian remisi perlahan dengan tanda dan gejala sisa yang khas (fase inaktif). Perjalanan ini akan berlangsung selama 18-24 bulan pada pasien tanpa terapi. Pada pasien OG aktif derajat sedang-berat, tujuan manajemen adalah memperpendek fase aktif penyakit dan memperbaiki keluhan serta manifestasi mata. Terapi segera dalam 1 tahun setelah *onset* menghasilkan luaran pengobatan yang lebih baik. Pasien sebaiknya diedukasi sejak awal mengenai manajemen penyakit yang cukup panjang serta kemungkinan intervensi bedah.³

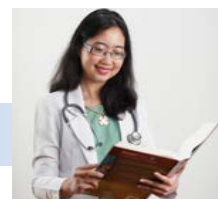
Glucocorticoid intravena dosis tinggi merupakan terapi lini pertama pada OG aktif derajat sedang-berat karena efek anti-inflamasi poten dan immunosupresifnya; diberikan

secara perlahan dalam 1-2 jam dan di bawah pengawasan ketat. Kontraindikasi absolut *glucocorticoid* intravena antara lain hepatitis viral yang baru, morbiditas kardiovaskular yang tinggi, dan kelainan psikiatri. Pasien dengan riwayat diabetes dan hipertensi juga harus dikontrol terlebih dahulu sebelum memulai terapi. Pemberian proteksi tulang dan penghambat pompa proton saat terapi direkomendasikan sesuai kondisi pasien.^{3,4}

Panduan praktik klinis EUGOGO tahun 2021³ merekomendasikan pemberian *methylprednisolone* intravena dengan dosis kumulatif 4,5 g selama 12 minggu ditambah *mycophenolate sodium* 0,72 g per hari selama 24 minggu sebagai lini pertama pada sebagian besar pasien OG aktif derajat sedang-berat. Kasus lebih berat pada OG aktif derajat sedang-berat dapat ditangani dengan dosis kumulatif *methylprednisolone* lebih tinggi, yaitu 7,5 g sebagai monoterapi lini pertama. Panduan praktik klinis RSCM Jakarta merekomendasikan *methylprednisolone* intravena 500 mg/hari selama 3 hari berturut-turut dan diulang setiap minggu selama 4 minggu hingga tercapai dosis kumulatif 6 g. Jika respons terhadap *glucocorticoid* hanya bersifat parsial atau tidak adekuat, terdapat beberapa pilihan terapi lanjutan, yaitu:

1. *Glucocorticoid* intravena siklus kedua dengan dosis kumulatif tidak lebih dari 8 g pada pasien yang menunjukkan toleransi baik pada siklus pertama.
2. Kombinasi *glucocorticoid* oral dengan radioterapi orbita dengan dosis kumulatif 20 Gy pada tiap mata dibagi dalam 10 dosis harian selama 2 minggu atau dosis 1 Gy tiap minggu selama 20 minggu pemberian.
3. *Glucocorticoid* oral *prednisone* 100 mg/hari dengan penurunan dosis bertahap selama 3 bulan sebagai terapi tunggal atau dikombinasi dengan *cyclosporine* 5 mg/kgBB/hari selama 12 bulan. Pemberian *rituximab* 1.000 mg dua kali dalam dua minggu, atau *rituximab* 100 mg yang diikuti dengan injeksi 500 mg dosis tunggal.
4. Terapi lain seperti injeksi *triamcinolone* periokular atau subkonjungtiva.¹

Glucocorticoid sistemik jalur oral memiliki efektivitas lebih rendah dibanding rute intravena, hanya dipertimbangkan jika pasien memiliki kontraindikasi terhadap pemberian



sistemik mengingat risiko peningkatan tekanan intraokular dan perdarahan retrobulbar.^{3,11}

Pada pasien OG derajat sedang-berat yang telah masuk ke fase inaktif selama 6 bulan dengan fungsi penglihatan atau kualitas hidup terganggu, dapat direkomendasikan tindakan operasi rehabilitatif. Beberapa tindakan antara lain dekompresi orbita, operasi strabismus, operasi kelopak mata dan periorbita.^{1,17}

Terapi OG Sangat Berat

OG sangat berat atau mengancam penglihatan merupakan kegawatdaruratan. Gangguan

penglihatan dapat disebabkan oleh DON, defek kornea berat, atau pada beberapa kasus yang jarang terjadi dapat pula disebabkan oleh subluksasi bola mata yang kemudian menyebabkan neuropati optik akut.³ Terapi lini pertama pada kasus DON adalah injeksi *glucocorticoid methylprednisolone* dosis tinggi (500-1.000 mg) intravena sebagai dosis tunggal diberikan 3 hari berturut-turut atau setiap selang 1 hari dalam 1 minggu. Bila respons kurang baik atau bahkan tidak ada respons sama sekali, tindakan dekompresi orbita harus dilakukan dalam 1-2 minggu.^{1,4,13}

Blefarorafi, tarsorafi, reseksi otot ekstraokular,

gluing, antibiotik, dan transplantasi dapat dilakukan pada kasus ulserasi kornea. Kasus subluksasi bola mata ditangani dengan dekompresi orbita.³

SIMPULAN

Deteksi dini, diagnosis, dan manajemen segera sangat penting untuk mencegah komplikasi hingga ancaman penglihatan. Kolaborasi multidisiplin antara dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam (subspesialis endokrinologi), dokter spesialis mata, dan dokter spesialis radiologi atau radioterapi harus terjalin baik agar tata laksana bisa komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, Darmowidjojo B, Harbuwono DS, Purnamasari D, et al. Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy [Internet]. *Acta Medica Indonesiana* 2023;51(4):36471.
2. Korn BS. 2021-2022 Basic and clinical science course, section 7: Oculofacial plastic and orbital surgery. In: Rapuano CJ, Stout J, McCannel C, editors. *American Academy of Ophthalmology*; 2021.
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185:43-67.
4. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of thyroid eye disease: A consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6):e220189. DOI: 10.1530/ETJ-22-0189.
5. Irawati Y, Juhrie DM, Paramita C, Siswoyo D, Suharko H, Pramono LA. Sight-threatening condition in severe thyroid eye disease: How we should manage. *Acta Med Indones*. 2022 Jan;54(1):124-30.
6. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. DOI: 10.3389/fendo.2020.615993.
7. Subekti I. Oftalmopati Graves: Perbandingan karakteristik klinis, kadar hormon, dan kadar antibodi reseptor TSH. *eJKI*. 2018;6:33-8.
8. Hartomuljono C, Nusanti S. Evaluasi 97 pasien oftalmopati Graves' selama 3 tahun menggunakan algoritma eugogo dan konsensus nasional [Internet]. [cited 2023 Sept 11]. Available from: <https://perdami.or.id/ophthalmologica/journal/article/view/100305>.
9. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med* 2022;292:692-716.
10. Yu CY, Ford RL, Wester ST, Shriver EM. Update on thyroid eye disease: Regional variations in prevalence, diagnosis, and management. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70:2335-45.
11. Rashad R, Pinto R, Li E, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid eye disease. *Life* 2022;12(12):2084.
12. Yoon J, Kikkawa D. Thyroid eye disease: From pathogenesis to targeted therapies. *Taiwan J Ophthalmol*. 2022;12:3-11.
13. Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: Emerging treatment strategies. *J Endocrinol Investig*. 2023;46:1305-16.
14. Djunaedi LA, Iskandar F, Kuswidyati C. Selenium sebagai terapi oftalmopati Graves derajat ringan tinjauan pustaka. *J Indon Med Assoc*. 2019;69:290-95.
15. Huang X, Tang W, Shen Y, He L, Tong F, Liu S, et al. The significance of ophthalmological features in diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Biomed Eng Online* 2023;22:7. DOI: 10.1186/s12938-023-01073-3.
16. Munandar MA. Hubungan clinical activity score dengan NOSPECS pada pasien thyroid-associated orbitopathy [Thesis]. 2022 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://perpustakaanrsmicendo.com/wp-content/uploads/2022/01/Tesis-dr-Arief.pdf>.
17. Hall AJH, Topliss DJ. Medical and surgical treatment of thyroid eye disease. *Intern Med J* 2022;52:14-20.