

Hasil Penelitian

Kepada Yth

**PERUBAHAN KADAR TGF- β DAN OTOT EKSTRAOKULAR PADA
MENCIT BALB/C MODEL INFLAMASI ORBITA SEBAGAI FITUR
KLINIS *THYROID EYE DISEASE* YANG DIINDUKSI
*OXAZOLONE***

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN MATA**



Retno Tharra Handayani*

Pembimbing:

dr. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K), Subsp. NO, MARS

dr. Nyiayu Fauziah Kurniawati, SpPA

Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes.

**BAGIAN KESEHATAN MATA/KELOMPOK STAF MEDIK
ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA / RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

2025

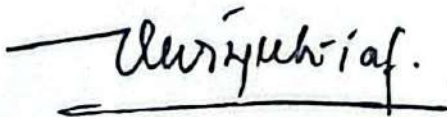
HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Perubahan Ekspresi TGF Beta dan Otot Ekstraokular pada Mencit BALB/c
Model Inflamask Orbita Sebagai Fitur Klinis Thyroid Eye Disease yang
Diinduksi Oxazolone
Penyusun : Retno Tharra Handayani

Palembang, 24 Juli 2025

MENYETUJUI

Pembimbing I



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), Subsp. NO, MARS
NIP. 196606121997032001

Pembimbing II



dr. Nyaiyu Fauziah Kurniawaty, SpPA
NIDN. 8982370023

Pembimbing III



DR. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes.
NIP. 198312282015042001

MENGETAHUI

Ketua Bagian
Kesehatan Mata



DR. dr. Ramzi Amini, SpM(K), Subsp. VR
NIP. 197412262008011002

Koordinator Program Studi
Kesehatan Mata



dr. Petty Purwanita, SpM(K), Subsp. IIM
NIP. 198102262014122002

ABSTRACT

THE CHANGES IN TGF- β LEVELS AND EXTRAOCULAR MUSCLES IN BALB/C MICE OF ORBITAL INFLAMMATION MODEL AS A CLINICAL FEATURE OF OXAZOLONE-INDUCED THYROID EYE DISEASE

Retno Tharra Handayani, Devi Azri Wahyuni, Nyaiyu Fauziah Kurniawati, Debby Handayati Harahap

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Dr. Moh. Hoesin General Hospital, Palembang, Indonesia

Background: *Thyroid eye disease (TED) is an eyes' autoimmune inflammatory disorder. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) causes inflammation of the extraocular muscles of the TED. The aim of this study was to analyze changes in TGF- β expression and extraocular muscle size after oxazolone induction in a mice model of orbital inflammation, a clinical feature of TED.*

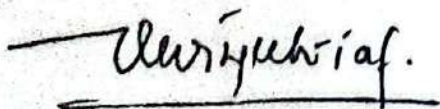
Methods: *A quasi-experimental study with a time-series design was conducted on BALB/c mice (*Mus musculus* L) with clinical features of TED induced by oxazolone in the animal house and biomolecular laboratory of iRATco Laboratory, Bogor. The samples were divided into six groups (6 mice per group): K normal (0 day), K negative (placebo), K1, K2, K3, K4 (oxazolone-induced, 3, 7, 14, and 28 days). Data analysis was performed using SPSS version 24. Statistical significance is $P < 0.05$.*

Results: *A total of 36 mice were studied. Differences in serum TGF- β expression, muscle TGF- β expression, and extraocular muscle size were found between the study time interval groups ($p = 0.013$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, respectively). Serum TGF- β expression and extraocular muscle size were moderately correlated between groups ($r = 0.440$, $p = 0.000$). Muscle TGF- β expression was strongly correlated between groups ($r = 0.638$, $p = 0.000$).*

Conclusion: *Serum TGF- β expression and extraocular muscle size were moderately and highly correlated between treatment groups.*

Keywords: *TGF- β , extraocular muscles, thyroid eye disease, TED, Graves' ophthalmopathy, oxazolone*

Pembimbing Penelitian



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), Subsp.NO, MARS
NIP. 196606121997032001

Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata


dr. Petty Purwanita, SpM(K), Subsp. IIM
NIP. 198102262014122002

ABSTRAK

PERUBAHAN KADAR TGF- β DAN OTOT EKSTRAOKULAR PADA MENCIT BALB/C MODEL INFLAMASI ORBITA SEBAGAI FITUR KLINIS *THYROID EYE DISEASE* YANG DIINDUKSI OXAZOLONE

Retno Tharra Handayani, Devi Azri Wahyuni, Nyiyau Fauziah Kurniawati, Debby Handayati Harahap

Bagian Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang

Latar Belakang: *Thyroid eye disease* (TED) merupakan gangguan inflamasi autoimun pada mata. *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) mengakibatkan inflamasi pada otot ekstraokular TED. Tujuan penelitian untuk menganalisis perubahan ekspresi TGF- β dan ketebalan otot ekstraokular setelah induksi oxazolone pada mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari TED.

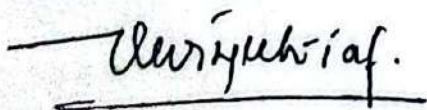
Metode: Penelitian quasi eksperimental dengan desain rancangan runtut-waktu dilakukan pada Mencit BALB/c (*Mus Musculus L*) dengan fitur klinis TED yang di induksi *Oxazolone* di *animal house* dan laboratorium iRATco, Bogor. Sampel dibagi menjadi 6 kelompok (6 ekor per kelompok), yaitu K normal, K negatif, K1, K2, K3, K4 (diinduksi oxazolone, 3, 7, 14, dan 28 hari). Analisis data dilakukan dengan program SPSS versi 24. Signifikansi statistik $P < 0,05$.

Hasil Penelitian: Sebanyak 36 ekor sampel diteliti. Didapati perbedaan ekspresi TGF- β pada serum darah, ekspresi TGF- β pada jaringan otot ekstraokular antar kelompok interval waktu penelitian (nilai $p = 0.013$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). Pada serum darah didapati kadar TGF- β antar kelompok interval waktu penelitian berbeda secara signifikan (nilai $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.027$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). Ekspresi TGF- β pada serum darah dan ketebalan otot ekstraokular memiliki korelasi sedang antar kelompok ($r = 0.440$, $p = 0.000$). Ekspresi TGF- β pada jaringan otot memiliki korelasi yang kuat antar kelompok ($r = 0.638$, $p = 0.000$).

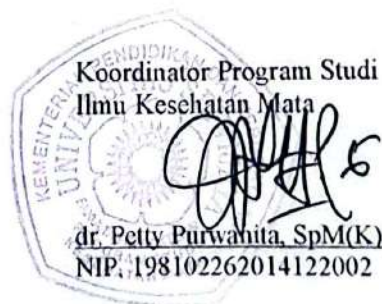
Simpulan: Ekspresi TGF- β pada serum darah dan ketebalan otot ekstraokular berkorelasi sedang dan kuat antar kelompok perlakuan.

Kata kunci: TGF- β , otot ekstraokular, *thyroid eye disease*, TED, *graves ophthalmopathy*, oxazolone

Pembimbing Penelitian



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), Subsp.NO, MARS
NIP. 196606121997032001



Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata

dr. Petty Purwanita, SpM(K), Subsp. IIM
NIP. 198102262014122002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Retno Tharra Handayani

NIM : 04032782125003

Judul : Perubahan Ekspresi TGF Beta dan Otot Ekstraokular pada Mencit BALB/c Model Inflamask Orbita Sebagai Fitur Klinis Thyroid Eye Disease yang Diinduksi Oxazolone.

Menyatakan bahwa tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 25 Juli 2025
Yang menyatakan,



dr. Retno Tharra Handayani
NIM. 04032782125012

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Pengasih, penulis akhirnya dapat menyelesaikan tesis ini. Shalawat dan salam semoga senantiasa dilimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya. Penulis berharap karya ini mendapat berkah dan ridho-Nya. Tesis ini disusun sebagai salah satu persyaratan kelulusan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Mata di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada Universitas Sriwijaya, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Fakultas Kedokteran Sriwijaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Mata Dr. dr. Ramzi Amin, SpM (K), Subsp.VR, Ketua Kelompok Staf Medik Kesehatan Mata dr. H. Alie Solahuddin, SpM (K), Subsp. KBR, Koordinator Program Studi dr. Petty Purwanita, SpM(K), Subsp. IIM yang telah membimbing, membantu, dan mengarahkan penulis selama menempuh proses pendidikan. Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada pembimbing penelitian ini Dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), Subsp.NO, MARS, dr. Nyaiyu Fauziah Kurniawati, SpPA serta DR. dr. Debby Handayati, M.Kes., yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, dan memberi semangat dalam penulisan tesis ini hingga selesai. Kepada segenap guru di Bagian Ilmu Kesehatan Mata FK UNSRI Dr.dr.Hj. Fidalia, SpM (K), Subsp. GL, dr. H. E. Iskandar, SpM (K), Subsp. ROO, dr.Linda Trisna, SpM (K), Subsp. POS, dr. H.A.K Ansyori, SpM, Subsp.VR, MKes, MARS, PhD, dr. Ibrahim, Sp.M (K), Subsp.ROO, dr. Ani Ismail, SpM (K), Subsp. ROV, dr. Riani Erna, SpM (K), Subsp. ROO, dr. Prima Maya Sari, SpM (K), Subsp. GL, dr. Zahratul Riadho, SpM, dr. M. Usman Salim, SpM dan dr. Trissa Wulanda Putri, SpM, dr. Tiara Bunga Indiarsih, SpM, dr. Nuzulul Aini, SpM, dr. M. Aulia Molid OPC, SpM serta seluruh

Konsulen di rumah sakit jejaring, yang telah banyak membimbing, mendampingi, dan meluangkan waktu untuk memberikan ilmu pengetahuan serta keterampilan selama penulis menjalani proses pendidikan. Semoga semua ilmu yang diberikan menjadi amal jariyah dan mendapatkan balasan yang terbaik dari Allah SWT.

Penulis menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang mendalam kepada kedua orang tua tercinta, ayahanda Ir. H. Rachmanto Handani, MT. dan ibunda Hj. Ummiyani Pancawati, SE. Tak terhitung pengorbanan, kasih sayang, dan bimbingan yang telah mereka berikan sehingga penulis mampu meraih impian ini. Tiada kata yang cukup untuk membalas segala cinta, doa, kesabaran, dan motivasi yang tak pernah putus dari mereka. Penulis juga mengucapkan terima kasih tulus kepada adik tersayang, M. Zharfan Bimantoro, ST yang senantiasa menghadirkan kehangatan dalam keluarga. Mereka adalah sumber inspirasi, penyemangat, dan pendukung setia yang tiada henti memberikan cinta, doa, serta pengertian selama perjalanan pendidikan dan penelitian ini. Tak lupa, penulis berterima kasih kepada seluruh keluarga yang selalu memberikan motivasi dan doa terbaik. Kepada keluarga PPDS Ilmu Kesehatan Mata, JL21, terima kasih atas kebersamaan, dukungan di masa sulit, dan semangat yang tak pernah pudar. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada para senior, rekan residen PPDS Mata, serta adik-adik asuh yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Terima kasih atas bimbingan, kerjasama, persahabatan, dan segala bantuan yang diberikan selama proses pendidikan.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi dunia pendidikan dan masyarakat luas. *Aamiin.*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR GRAFIK.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Pertanyaan Penelitian (<i>Hypotesis-generating</i>)	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
1.5.1 Akademis.....	7
1.5.2 Klinis	7
1.6 Hipotesis	8
1.6.1 Hipotesis 0 (H0)	8
1.6.2 Hipotesis 1 (H1)	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Thyroid Eye Disease.....	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2 Epidemiologi.....	12
2.1.3 Patofisiologi	13
2.1.4 Penegakan Diagnosis Thyroid Eye Disease.....	16
2.2 TGF- β	21
2.2.1 Peran.....	25
2.3 Pembesaran Otot Ekstraokular pada TED	26
2.3.1 Gambaran Histologi Otot Ekstraokular pada TED	30
2.3.2 Histopatologi Mengonfirmasi Peradangan Orbital yang Disebabkan oleh <i>Oxazolone</i>	31

2.4. Model Mencit Thyroid Eye Disease	32
2.4.1 Mencit BALB/c (Mus Musculus L) Model Orbital Inflammation Fitur Klinis Thyroid Eye Disease.....	33
2.4 Kerangka Teori	40
2.5 Kerangka Konsep.....	41
BAB III METODE PENELITIAN.....	42
3.1 Rancangan Penelitian.....	42
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	42
3.3.1 Besar Sampel Penelitian.....	42
3.4 Kriteria Pemilihan Sampel.....	43
3.4.1 Kriteria Inklusi	43
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	43
3.4.3 Kriteria <i>drop out</i>	43
3.5 Variabel Penelitian.....	43
3.5.1 Variabel Bebas :	43
3.5.2 Variabel Terikat :	43
3.6 Definisi Operasional	44
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	45
3.7.1 Alat.....	45
3.7.2 Bahan.....	45
3.7.3 Persiapan Hewan Coba	46
3.7.4 Pengelompokkan Hewan Coba	47
3.7.5 Pembuatan model inflamasi orbita sebagai fitur klinis <i>Thyroid Eye Disease</i> pada Hewan Coba.....	47
3.7.6 Anestesi Hewan Coba	49
3.7.7 Euthanasia Hewan Coba	50
3.7.8 Evakuasi Mata Hewan Coba	51
3.7.9 Pemeriksaan Histopatologi otot ekstraokular.....	52
3.7.10 Uji Kadar TGF- β pada Otot Ekstraokular dan Darah	52
3.8 Rencana Analisis Data.....	53
3.9 Rencana Tabel dan Grafik Hasil.....	54

3.10 Diagram Alur Penelitian	56
3.11 Jadwal Penelitian	57
3.12 Rencana Anggaran Penelitian	57
BAB IV HASIL PENELITIAN	58
4.1 Perubahan Kadar TGF- β Organ Setelah Induksi Oxazolone Pada Mencit Model Inflamasi Orbita	58
4.2 Perubahan Kadar TGF- β Serum Setelah Induksi Oxazolone Pada Mencit Model Inflamasi Orbita	59
4.3 Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah Induksi Oxazolone Pada Mencit Model Inflamasi Orbita	59
4.4 Perubahan Kadar TGF- β Organ, Kadar TGF- β Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah diinjeksi plasebo (<i>aquadest</i>)	59
4.5 Korelasi Kadar TGF- β dan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah Induksi Oxazolone	63
BAB V PEMBAHASAN	65
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	72
6.1 Kesimpulan	72
6.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. <i>Thyroid Eye Disease (TED)</i>	10
Gambar 2.2. <i>Proptosis</i> pada <i>Graves' ophthalmopathy</i>	11
Gambar 2.3. Patofisiologi <i>thyroid eye disease (TED)</i>	15
Gambar 2.4. Pasien dengan TED yang menunjukkan retraksi kelopak mata bilateral, proptosis, edema pada kelopak mata atas dan bawah serta <i>lateral flare</i>	17
Gambar 2.5. Patofisiologi Perubahan Otot Ekstraokular pada TED	29
Gambar 2.6. Tampak Histologi Dari Otot Ekstraokular pada TED	31
Gambar 2.7. Waktu Imunisasi dan Deteksi	35
Gambar 2.8. Fenotipe Peradangan Orbital yang Diinduksi <i>Oxazolone</i>	38
Gambar 2.9. Diagram Otot Ekstraokular Tikus/Mencit	39
Gambar 2.10. Kerangka Teori.	40
Gambar 2.11. Kerangka Konsep.....	41
Gambar 3.1. Kandang Hewan Coba	46
Gambar 3.2. Peradangan orbital yang disebabkan oleh <i>Oxazolone</i> (A) Sensitisasi oksazolon terjadi dengan aplikasi topikal oksazolon 2% pada perut yang dicukur. (B) Lima hari kemudian, injeksi oksazolon dilakukan dengan jarum ukuran 30 sebagai suntikan sub-Tenon (hari ke-0)	48
Gambar 3.3. Bius Intraperitoneal	49
Gambar 3.4. Pengambilan Darah dari Jantung	50
Gambar 3.5. Proses Enukleasi Bulbi	51
Gambar 3.6. Diagram Alur Penelitian.	56
Gambar 4.1. Perubahan Kadar TGF- β Organ Setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	61
Gambar 4.2. Perubahan Kadar TGF- β Serum Setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	61
Gambar 4.3. Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	62

DAFTAR GRAFIK

Grafik 3.1. Grafik Perubahan Kadar TGF- β	55
Grafik 3.2. Grafik Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokular	55
Grafik 4.1. Grafik Korelasi Kadar TGF- β Organ dan Ketebalan Otot Ekstraokular Setelah Induksi Oxazolone.....	64
Grafik 4.2. Grafik Korelasi Kadar TGF- β Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular Setelah Induksi Oxazolone.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. <i>Clinical Activity Score (CAS)</i>	20
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	44
Tabel 3.2. Perubahan Kadar TGF- β Organ, Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah Induksi Oxazolone Pada Mencit Model Inflamasi Orbita.....	54
Tabel 3.3. Keberhasilan Induksi <i>Oxazolone</i> Antar Semua Waktu	54
Tabel 3.4. Korelasi Perubahan Kadar TGF- β dan Otot Ekstraokular	55
Tabel 3.5. Jadwal Penelitian.....	57
Tabel 3.6. Anggaran Penelitian	57
Tabel 4.1. Perubahan Kadar TGF- β Organ, Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokuler Setelah Induksi Oxazolone Pada Mencit Model Inflamasi Orbita.....	60
Tabel 4.2. Keberhasilan Induksi <i>Oxazolone</i> Antar Semua Waktu	62
Tabel 4.3. Perbandingan Kadar TGF- β Organ, TGF- β Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular Kelompok Oxazolone dan Plasebo	63
Tabel 4.4. Korelasi Kadar TGF- β dan Ketebalan Otot Ekstraokular	63

DAFTAR SINGKATAN

CAS	: <i>Clinical Activity Score</i>
CD40	: <i>Cluster of differentiation 40</i>
CT	: <i>computed tomography</i>
CTGF	: <i>connective tissue growth factor</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
GAG	: <i>glikosaminoglikan</i>
GD	: <i>Graves Disease</i>
GDIgG	: <i>GD disebabkan oleh autoantibodi IgG</i>
GO	: <i>Graves Ophthalmopathy</i>
IGF-1R	: <i>Insulin-like growth factor 1 receptor</i>
IL	: <i>interleukin</i>
IL-35	: <i>interleukin-35</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
IL-8	: <i>interleukin-8</i>
MCP	: <i>macrophage chemoattractant protein</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor 1</i>
RAI	: <i>radioactive iodine</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation, Normal T Cell Expression and Secreted</i>
RSCM	: <i>RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo</i>
RSCM	: <i>RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo</i>
S1P	: <i>sphingosine-1-phosphate</i>
TBII	: <i>thyroid-binding inhibitory immunoglobulins</i>
TED	: <i>Thyroid eye disease</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor alpha</i>
TPA	: <i>tetradecanoyl-phorbol-13-acetate</i>
TSAb	: <i>thyrotropin receptor antibodies</i>
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSHR	: <i>Thyroid stimulating hormone receptor</i>
TSI	: <i>thyroid-stimulating immunoglobulins</i>
α -SMA	: <i>α-smooth muscle actin</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thyroid eye disease (TED) juga dikenal sebagai *Graves ophthalmopathy* (GO), merupakan gangguan inflamasi autoimun dengan tanda-tanda klinis yang khas, tidak dapat diprediksi dan dapat mengancam, melemahkan, dan merusak penglihatan. TED adalah manifestasi ekstra-tiroid yang paling umum dari *Graves Disease* (GD).¹ Meskipun sebagian besar pasien TED menderita hipertiroid, setidaknya 10% kasus TED terjadi pada keadaan eutiroidisme atau hipotiroidisme. Prevalensi TED secara keseluruhan adalah sekitar 40% pada pasien Graves, pembesaran otot ekstraokular subklinis dapat terjadi pada hampir 70% pasien dewasa dengan hipertiroidisme Graves. Prevalensi TED secara klinis pada pasien GD sekitar 25-50%. Subekti et al melaporkan prevalensi TED secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 adalah 37%.¹⁻³

Manifestasi TED antara lain dapat terjadi pada kelopak mata, permukaan okular, orbita dan gerakan bola mata. Gejala ini muncul dalam 18 bulan pertama penyakit tiroid autoimun dengan 13% pasien datang lebih dari 2 tahun, dan 3% terdiagnosis lebih awal pada kurang dari 12 bulan.^{2,3} Mayoritas pasien menderita TED ringan dan sembuh sendiri, 20% hingga 30% pasien mengalami penyakit sedang/berat, dan 3% hingga 5% mungkin mengalami penyakit yang mengancam penglihatan.¹

Patogenesis TED meliputi imunitas seluler melalui stimulasi reseptor *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) pada fibroblas orbital, yang mengakibatkan

pembesaran otot ekstraokuler, jaringan adiposa serta jaringan ikat dalam ruang orbital yang terbatas.⁴ Fibroblas orbital, melalui kadar reseptor, gangliosida dan gen proinflamasi, berperan aktif dalam memodulasi proses inflamasi. Hipertiroidisme GD disebabkan oleh autoantibodi IgG (GDIgG) yang menyerang reseptor hormon perangsang tiroid (TSHR). Autoantibodi ini mengaktifkan reseptor dan menstimulasi hipertrofi folikel tiroid, yang menyebabkan produksi hormon berlebihan. Patogenesis GO belum dapat sepenuhnya dipahami. TSHR diekspresikan secara tinggi di dalam orbita. Hal ini menunjukkan peran potensialnya dalam perkembangan GO. Aktivasi TSHR oleh GD-IgG pada fibroblas, preadiposit, dan adiposit di jaringan lunak orbita dianggap sebagai faktor utama dalam patogenesis GO. Namun, GD-IgG juga dapat secara langsung mengaktifkan reseptor *Insulin-like Growth Factor -1* (IGF-1R) pada sel-sel ini dan mendukung perkembangan GO. GD-IgG dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) meningkatkan sekresi yang diatur pada aktivasi, ekspresi dan sekresi sel T normal (RANTES), dan IL-16, yang mengintensifkan migrasi sel T ke dalam orbita. Limfosit T berinteraksi dengan fibroblas orbital melalui ikatan molekuler CD40:CD154 spesifik yang menyebabkan aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas dan adiposit. Fibroblas yang teraktivasi memproduksi *Glycosaminoglicans* (GAG) secara berlebihan, mengalami adipogenesis, dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, *macrophage chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β), untuk mempertahankan peradangan di dalam orbit. Peningkatan regulasi sintesis GAG fibroblas orbital ini merupakan aspek penting dari patologi TED, dan terjadi pada kecepatan 100 kali lipat lebih cepat dibandingkan dengan

fibroblas abdomen dari pasien yang sama. Subpopulasi fibroblas orbital mampu mengalami diferensiasi adiposit, berkontribusi pada perluasan lemak orbital yang mendominasi pada beberapa pasien.^{1,5}

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel. Produksi TGF- β berkorelasi dengan derajat fibrosis subepitelial, TGF- β meningkat pada pasien atopi dengan inflamasi sel eosinofil. Adanya asosiasi yang tampak antara TGF- β dengan jumlah eosinofil, dimana apabila jumlah TGF- β menurun maka jumlah eosinofil juga akan ikut menurun. TGF- β berperan penting baik secara supresif ataupun fasilitatori dalam fungsi sistem imun manusia maupun matriks ekstraseluler pada penyakit mata tiroid. TGF- β dapat mensupresi sistem imun adaptif melalui induksi CD4 yang mensekresikan IL-10 sehingga fungsi dari sel limfosit T regulator dapat menekan sel Th1, Th2, dan CD8+.^{6,7}

Berbagai metode dalam membuat model hewan coba TED sudah banyak diteliti dan dikembangkan dalam dua dekade terakhir. Beberapa metode yang dilakukan adalah sebagai berikut: mengimunisasi Mencit dengan fibroblas yang ditransfeksi *human thyroid stimulating hormone reseptor* (TSHR), menginfeksi Mencit dengan plasmid ekspresi yang mengandung cDNA TSHR manusia, dan menyuntikkan vektor adenovirus yang mengekspresikan TSHR manusia. Upaya-upaya ini memiliki tingkat keberhasilan yang bervariasi; namun, ciri-ciri okular TED tidak selalu ada. Pada tahun 2011, Zhao dan rekan-rekannya berhasil mengimunisasi Mencit dengan plasmid yang mengkode TSHR A, yang menyebabkan hipertiroidisme dan fibrosis orbital pada histopatologi tetapi gagal menunjukkan fenotipe klinis TED. Demikian pula, Moshkelgosha dan rekan-

rekannya menunjukkan kongesti orbital yang terkait dengan TED dengan menyuntikkan TSHR yang mengandung plasmid diikuti oleh elektroporasi otot rangka paha Mencit. Namun, histopatologi infiltrasi sel inflamasi saraf optik dalam model-model ini tidak konsisten dengan TED manusia. Oleh karena itu fenotipe orbital TED yang konsisten belum dapat dibuktikan secara andal dengan gangguan sistemik. Satu-satunya model langsung peradangan orbital idiopatik atau nonspesifik pada hewan diciptakan pada tahun 1987 dengan menyuntikkan 12-0-*tetradecanoyl-phorbol-13-acetate* (TPA) ke dalam otot rektus superior kelinci putih Selandia Baru. Model ini menghasilkan peradangan akut (miositis) dan edema dalam waktu 48 jam, diikuti oleh fibrosis dan pembatasan otot dalam waktu 12 minggu. Studi lebih lanjut tentang model ini dengan paradigma pengobatan potensial belum dicoba. Secara keseluruhan, model-model ini telah menunjukkan hasil yang tidak konsisten dan penyimpangan klinis dari penyakit orbital manusia.^{8,9}

Untuk meneliti TED, Dhanesh Amarnani dan timnya mengembangkan model mencit dengan menginduksi oxazolone secara subtenon ke retrobulbar, menghasilkan kondisi klinis yang mirip TED. Model ini menunjukkan kesesuaian yang kuat dengan penyakit manusia di tingkat klinis, radiografi, dan histopatologi. Oxazolone, pemicu kulit sensitif yang ampuh, telah digunakan sejak 1968 untuk menginduksi dermatitis kontak dan kolitis ulseratif pada mencit. Guna memastikan akurasi model peradangan orbital ini, peneliti membandingkan orbit mencit dengan spesimen jaringan lemak orbital manusia dari pasien TED akut atau kronis yang menjalani dekompresi. Mereka secara spesifik memilih spesimen TED karena sifat peradangan orbital yang bervariasi. Penelitian pada manusia ini mengungkap

peningkatan pembentukan pembuluh darah dan limfatik pada pasien TED akut dibandingkan dengan pasien TED kronis dan kontrol. Selanjutnya, peneliti mengevaluasi sel inflamasi spesifik dan penanda sitokin untuk memastikan keselarasan antara model mencit dan peradangan orbital manusia.^{8,9}

Berdasarkan latar belakang ini dan belum pernah dilakukannya studi ini sebelumnya, maka peneliti bertujuan untuk mengevaluasi adanya perubahan kadar TGF β dan pembesaran ketebalan otot ekstraokular pada mencit BALB/c yang mengalami inflamasi orbita sebagai fitur klinis TED dan hubungan antar keduanya. Selain itu hasil penelitian ini dapat menjadi acuan *biomarker* sebagai *target therapy* pada pasien TED.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokular setelah induksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perubahan kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokular setelah induksi oxazolone pada mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui nilai kadar TGF- β serum dan organ sebelum diinduksi oxazolone
- 2 Mengetahui nilai kadar TGF- β serum dan organ sesudah diinduksi oxazolone pada hari ke 3, 7, 14 dan 28
- 3 Mengetahui ketebalan otot ekstraokuler sebelum diinduksi oxazolone
- 4 Mengetahui ketebalan otot ekstraokuler sesudah diinduksi oxazolone pada hari ke 3, 7, 14 dan 28
- 5 Menganalisis korelasi antara kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokuler pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)

1.4 Pertanyaan Penelitian (*Hypotesis-generating*)

1. Apakah terdapat perubahan kadar TGF- β serum dan organ sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)?
2. Apakah terdapat perubahan otot ekstraokular sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)?
3. Bagaimana korelasi antara kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokuler pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)?

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademis

Keberhasilan pembuatan model mencit BALB/c *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease* yang diinduksi *oxazolone* dapat menjadi acuan untuk studi lanjutan di bidang oftalmologi dan imunologi.

1.5.2 Klinis

Memberikan dasar untuk pengembangan terapi target yang efektif dalam mengurangi inflamasi orbita dan otot ekstraokular pada pasien *Thyroid Eye Disease*.

1.6 Hipotesis

1.6.1 Hipotesis 0 (H0)

1. Terdapat perubahan Kadar TGF- β serum dan organ sebelum dan sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).
2. Terdapat perubahan ketebalan otot ekstraokuler sebelum dan sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).
3. Terdapat korelasi antara Kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokuler pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).

1.6.2 Hipotesis 1 (H1)

1. Tidak terdapat perubahan Kadar TGF- β serum dan organ sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).
2. Tidak terdapat perubahan ketebalan otot ekstraokuler sebelum dan sesudah diinduksi oxazolone pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).
3. Tidak terdapat korelasi antara Kadar TGF- β serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokuler pada Mencit model inflamasi orbita sebagai fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED).

DAFTAR PUSTAKA

1. Dosiou C, Kossler AL. Thyroid Eye Disease: Navigating the New Treatment Landscape. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(5):1–13.
2. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142–50.
3. Subekti I. Oftalmopati Graves: Perbandingan Karakteristik Klinis, Kadar Hormon, dan Kadar Antibodi Reseptor TSH. *eJKI*. 2018;6(1):33–8.
4. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life*. 2022;12(12):2084.
5. Krajewska-Węglewicz L, Radomska-Leśniewska DM, Dorobek M, Izdebska J, Iwan A, Hyc A, et al. Update on pathogenesis and immunology of Graves' ophthalmopathy. *cejo*. 2018;43(4):458–65.
6. Barbesino G, Salvi M, Freitag SK. Future Projections in Thyroid Eye Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(Supplement_1):S47–56.
7. Hachana S, Larrivée B. TGF- β Superfamily Signaling in the Eye: Implications for Ocular Pathologies. *Cells*. 2022;11(15):2336.
8. Amarnani D, Sanchez AV, Wong LL, Duffy BV, Ramos L, Freitag SK, et al. Characterization of a Murine Model of Oxazolone-Induced Orbital Inflammation. *Trans Vis Sci Tech*. 2020;9(8):26.
9. Tsai CC, Wu SB, Kau HC, Wei YH. Essential role of connective tissue growth factor (CTGF) in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)-induced myofibroblast transdifferentiation from Graves' orbital fibroblasts. *Sci Rep*. 2018;8(1).
10. Cantor LB, Rapuano CJ, McCannel CA. CHAPTER 4: Orbital Inflammatory and Infectious Disorders. In: *Basic Science and Clinical Course Section 7: Oculofacial Plastic and Orbital Surgery*. USA: American Academy of Ophthalmology; 2024. p. 53–62.
11. Bhatti MT. Chapter 15: Patient with Systemic Disorders. In: *Basic Science and Clinical Course Section 7: Neuroophthalmology*. USA: American Academy of Ophthalmology; 2025. p. P. 397-8.
12. Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, Darmowidjojo B, Harbuwono DS, Purnamasari D, et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indonesia*. 2019;51(4):364–71.

13. 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(7):2335–45.
14. Moledina M, Damato EM, Lee V. The changing landscape of thyroid eye disease: current clinical advances and future outlook. *Eye.* 2024;38(8):1425–37.
15. Li Q, Yang C, Liu C, Zhang Y, An N, Ma X, et al. The circulating IL-35 regulatory B cells are associated with thyroid associated ophthalmopathy. *Immunity Inflamm & Disease.* 2024;12(5).
16. Meng S, Ni Y, Jian X, He S, Zhang J an. The level of IL-35 in the circulation of patients with Graves' disease. *Endokrynologia Polska.* 2019;70(4):318–22.
17. Saeed MH, Kurosh K, Zahra A, Hossein DM, Davood R, Ataollahi MR. Decreased serum levels of IL-27and IL-35 in patients with Graves disease. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2020;64(5):521–7.
18. Kardalas E, Maraka S, Papagianni M, Paltoglou G, Siristatidis C, Mastorakos G. TGF- β Physiology as a Novel Therapeutic Target Regarding Autoimmune Thyroid Diseases: Where Do We Stand and What to Expect. *Medicina.* 2021;57(6):621.
19. Habib HA, Heeba GH, Khalifa MMA. Comparative effects of incretin-based therapy on early-onset diabetic nephropathy in rats: Role of TNF- α , TGF- β and c-caspase-3. *Life Sci.* 2021;1(278):119624.
20. Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol.* 2023;14.
21. Aoun T, Danielova Gueorguieva D, Wu KY. Orbital Inflammation in Thyroid Eye Disease: Stress Responses and Their Implications. *Stresses.* 2024;4(1):54–78.
22. Chiu HI, Wu SB, Tsai CC. The Role of Fibrogenesis and Extracellular Matrix Proteins in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *IJMS.* 2024;25(6):3288.
23. Ungerer M, Faßbender J, Li Z, Münch G, Holthoff HP. Review of Mouse Models of Graves' Disease and Orbitopathy—Novel Treatment by Induction of Tolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017;52(2):182–93.
24. Zhang M, Ding X, Wu LP, He MQ, Chen ZY, Shi BY, et al. A Promising Mouse Model of Graves' Orbitopathy Induced by Adenovirus Expressing Thyrotropin Receptor A Subunit. *Thyroid.* 2021;31(4):638–48.
25. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9(1).

26. Li Y, Long F, Yang C, Hao X, Wu J, Situ J, et al. BALB/c Mouse Is a Potential Animal Model System for Studying Acute and Chronic Genotype 4 Hepatitis E Virus Infection. *Front Microbiol.* 2020;11.
27. Shareef SR, Garcia-Valenzuel E, Salierno A, Walsh J, Sharma SC. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. *Exp Eye Res.* 1995;61(3):379–82.
28. Ghasemi H. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2018;26(1):37–50.
29. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726–38.
30. Chang HH, Wu SB, Tsai CC. A Review of Pathophysiology and Therapeutic Strategies Targeting TGF- β in Graves' Ophthalmopathy. *Cells.* 2024;13(1493):1–14.
31. Yoon JS, Kikkawa DO. Thyroid eye disease: From pathogenesis to targeted therapies. *Taiwan Journal of Ophthalmology.* 2022;12(1):3–11.
32. Zhang P, Zhu H. Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. Diotti RA, editor. *Journal of Immunology Research.* 2022;2022:1–12.
33. Wu SB, Hou TY, Kau HC, Tsai CC. Effect of Pirfenidone on TGF- β 1-Induced Myofibroblast Differentiation and Extracellular Matrix Homeostasis of Human Orbital Fibroblasts in Graves' Ophthalmopathy. *Biomolecules.* 2021;11(10):1424.
34. Ren Z, Zhang H, Yu H, Zhu X, Lin J. Roles of four targets in the pathogenesis of graves' orbitopathy. *Heliyon.* 2023;9(9):e19250.
35. Ma C, Li H, Lu S, Li X. Thyroid-associated ophthalmopathy: the role of oxidative stress. *Front Endocrinol.* 2024;15:1–13.