

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

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 pada 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.