

**PERUBAHAN KADAR IL-6 DAN OTOT EKSTRAOKULAR
PADA MENCIT BALB/C MODEL *ORBITAL INFLAMMATION*
FITUR KLINIS *THYROID EYE DISEASE* YANG DIINDUKSI
*OXAZOLONE***

TESIS

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



Muhammad Baqir*

**BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA/KELOMPOK STAF MEDIK MATA
RSUP. DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2025**

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



SERTIFIKAT LAYAK ETIK PENELITIAN

CERTIFICATE OF ETHICAL APPROVAL

No. Protokol: 072-2025

Protocol No.: 072-2025

Sertifikat ini menyatakan bahwa pengajuan kaji etik penelitian oleh peneliti:

Muhammad Baqir, dengan protokol penelitian berjudul: Perubahan Kadar Il-6 dan Otot Ekstraokular pada Mencit BALB/C Model Orbital Inflammation Fitur Klinis Thyroid Eye Disease yang Diinduksi Oxazolone

This certificate confirms that the ethical clearance application made by:

Muhammad Baqir, with research protocol entitle: *Changes in Il-6 Levels and Extraocular Muscles in BALB/C Mice Model of Orbital Inflammation Clinical Features of Oxazolone-Induced Thyroid Eye Disease*

Dengan ini dinyatakan telah diterima dengan status **Dipercepat**

*Hereby declared that the protocol has been granted **Expedited***

Ditetapkan tanggal/*Issued on*: 20 Maret 2025

Tertanda/*Signed*,

Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed

Ketua KEPKK FK Unsri
Chair, Ethics Committee

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Perubahan Kadar IL-6 dan Otot Ekstraokular pada Mencit BALB/c Model *Orbital Inflammation* Fitur Klinis *Thyroid Eye Disease* yang Diinduksi *Oxazolone*

Penyusun : Muhammad Baqir

Palembang, 29 Juli 2025

MENYETUJUI

Pembimbing I



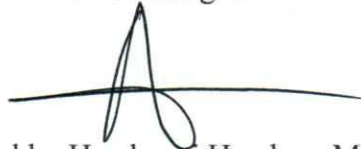
dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS
NIP. 196606121997032001

Pembimbing II



dr. Nyiyau Fauziah Kurniawati, Sp.PA
NIDN. 8982370023

Pembimbing III



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

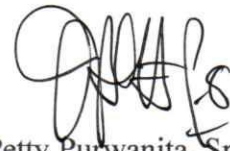
MENGETAHUI

Ketua Bagian
Kesehatan Mata



Dr. dr. Ramzi Amin, Sp.M(K)
NIP. 197412262008011002

Koordinator Program Studi
Kesehatan Mata



dr. Petty Purwanita, SpM(K)
NIP. 197412262008011002

ABSTRAK

PERUBAHAN KADAR IL-6 DAN OTOT EKSTRAOKULAR PADA MENCIT BALB/C MODEL *ORBITAL INFLAMMATION* SEBAGAI FITUR KLINIS *THYROID EYE DISEASE* YANG DIINDUKSI *OXAZOLONE*

Muhammad Baqir, Devi Azri Wahyuni, Nyiayu Fauziah Kurniawati, Debby Handayati Harahap

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

Latar Belakang: *Thyroid eye disease* (TED) adalah gangguan inflamasi autoimun yang ditandai dengan pembesaran otot ekstraokular. Patogenesis TED melibatkan stimulasi *Interleukin-6* (IL-6), yang berperan penting dalam proses inflamasi. Menggunakan model mencit yang berhasil dibuat sebelumnya untuk peradangan orbital yang mirip dengan TED dengan induksi *oxazolone*, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perubahan kadar IL-6 dan ketebalan otot ekstraokular dan menganalisis korelasi antara kadar IL-6 serum dan organ dengan ketebalan otot ekstraokular pada mencit model *orbital inflammation* yang diinduksi *oxazolone*.

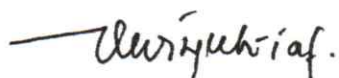
Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental dengan mencit BALB/c sebagai hewan coba. Model inflamasi orbita dibuat dengan menginduksi *oxazolone* secara sub-Tenon ke retrobulbar. Pengukuran kadar IL-6 serum dan organ, serta ketebalan otot ekstraokular, dilakukan sebelum dan sesudah induksi, yaitu pada hari ke-3, 7, 14, dan 28. Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk melihat perubahan dan korelasi antar variabel.

Hasil Penelitian: Terdapat perbedaan kadar IL-6 organ dan serum antara semua kelompok ($p = 0,000$), dimana kadar IL-6 organ dan serum yang paling tinggi ditemukan pada kelompok induksi *oxazolone* hari ke-7. Didapatkan terdapat perbedaan ketebalan otot ekstraokular antara semua kelompok ($p = 0,000$) dimana ketebalan otot ekstraokular yang paling besar ditemukan pada kelompok induksi *oxazolone* hari ke-7. Selain itu, terdapat korelasi positif kuat bermakna antara kadar IL-6 organ ($r = 0,683$; $p = 0,000$) dan IL-6 serum ($r = 0,680$; $p = 0,000$) dengan ketebalan otot ekstraokular.

Simpulan: Induksi *oxazolone* pada mencit BALB/c dapat menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan ketebalan otot ekstraokular serta kadar IL-6 serum dan organ berkorelasi dengan ketebalan otot ekstraokular

Kata kunci: *IL-6, otot ekstraokular, orbital inflammation, thyroid eye disease, oxazolone*

Pembimbing Penelitian



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS
NIP. 196606121997032001

Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata



dr. Petty Purwanita, SpM(K)
NIP. 197412262008011002

ABSTRACT

THE CHANGES IN IL-6 LEVELS AND EXTRAOCULAR MUSCLES IN BALB/C MICE OF ORBITAL INFLAMMATION MODEL AS A CLINICAL FEATURE OF OXAZOLONE-INDUCED THYROID EYE DISEASE

Muhammad Baqir, Devi Azri Wahyuni, Nyiayu 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. Interleukin-6 (IL-6) causes inflammation of the extraocular muscles of the TED. The aim of this study was to analyze changes in IL-6 levels and extraocular muscle size after oxazolone induction in a mice model of orbital inflammation, a clinical feature of TED.*

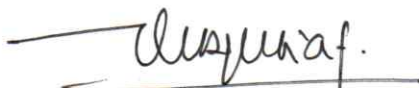
Methods: *A quasi-experimental study with a time-series design was conducted on BALB/c mice (*Mus musculus* L) with clinical features of TED induced by oxazolone in the animal house and biomolecular laboratory of iRATco Laboratory, Bogor. The samples were divided into six groups (6 mice per group): K 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 26. Statistical significance is $P < 0.05$.*

Results: *A total of 36 mice were studied. Differences in IL-6 levels were found in organs, IL-6 levels in blood serum between study time interval groups (p value = 0.000, $p = 0.000$, $p = 0.001$). IL-6 levels in organ and extraocular muscle thickness had a strong correlation between groups ($r = 0.683$, $p = 0.000$). IL-6 levels in blood serum had a strong correlation between groups ($r = 0.640$, $p = 0.000$).*

Conclusion: *IL-6 levels in organs, serum IL-6 and extraocular muscle thickness were strongly correlated between treatment groups.*

Keywords: *IL-6, extraocular muscles, thyroid eye disease, TED, Graves' ophthalmopathy, oxazolone*

Pembimbing Penelitian



dr. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS
NIP. 196606121997032001

Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata



dr. Petty Purwanita, SpM(K)
NIP. 197412262008011002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Muhammad Baqir

NIM : 04032722226003

Judul : Perubahan Kadar IL-6 dan Otot Ekstraokular pada Mencit
BALB/c Model *Orbital Inflammation* 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, 29 Juli 2025

Yang menyatakan,



dr. Muhammad Baqir

NIM. 04032722226003

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah subhanahuwata'ala karena atas bantuan dan keridhaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Perubahan Kadar IL-6 dan Otot Ekstrakokular pada Mencit BALB/c Model *Orbital Inflammation* Fitur Klinis *Thyroid Eye Disease* yang Diinduksi *Oxazolone*”. Shalawat serta salam salam juga tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga dan sahabatnya hingga akhir zaman. Semoga penulisan tesis ini mendapatkan ridho Allah SWT.

Tesis ini dibuat untuk memenuhi salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Mata Di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penyulis menyadari masih banyak kesalahan dan kekurangan dalam penulisan tesis ini. Dalam menyelesaikan tesis ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terimakasih kepada:

1. Yang terhormat Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Direktur Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin, dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Fakultas Kedokteran Sriwijaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama penulis mengikuti Pendidikan.
2. Yang terhormat Kepala Bagian Kesehatan Mata FK UNSRI/RSMH Dr. dr. Ramzi Amin, SpM(K), Ketua Kelompok Staf Medik Kesehatan Mata dr. H. Alie Solahuddin, SpM (K), Koordinator Program Studi dr.

Petty Purwanita, SpM(K), Koordinator Pelayanan dr. Prima Maya Sari, SpM(K),

3. Yang terhormat pembimbing-pembimbing penelitian ini dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, SpM(K), MARS, dr. Nyiayu Fauziah Kurniawati, SpPA, dan Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes, yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan dan memberi semangat dalam penulisan tesis ini hingga selesai.
4. Serta kepada segenap guru di Bagian Kesehatan Mata FK Unsri, Dr. dr. Fidalia, SpM(K), Dr. dr. Anang Tribowo, SpM(K), dr. H. A. K. Ansyori, SpM(K), MKes, MARS, PhD, dr. Linda Trisna, SpM(K), dr. H. Elza Iskandar, SpM(K), dr. H. Ibrahim, SpM(K), dr. Hj. Ani Ismail, SpM(K), dr. Riani Erna, SpM(K), dr. Prima Maya Sari, SpM(K), dr. Zahratul Riadho, SpM, dr. M. Usman Salim, SpM, dr. Trissa Wulanda Putri, SpM, dr. Nuzulul Aini, SpM, dr. M. Aulia Molid OPC, SpM, dr. Tiara Bunga, SpM, dan dr. Bonita Asyigah, SpM yang telah banyak membantu dan meluangkan waktunya untuk mengajarkan, mengarahkan dan memberikan ilmu pengetahuan serta keterampilan selama mengikuti Pendidikan ini. Semoga ilmu yang diberikan menjadi ibadah ladang pahala dan amal jariyah dan mendapatkan balasan yang terbaik dari Allah subhanahuwata'ala.
5. Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada pembimbing penelitian, Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan untuk kedua orang tua, papa **dr. Karyusi, SpM** sebagai inspirasi dan

role model kami, mama **dra. Hartati**. Semoga kedua orang tua selalu diberikan kesehatan, tanpa doa orang tua yang tak pernah putus, penulis tidak akan bisa menjadi seperti saat ini. Terima kasih sebesar-besarnya penulis haturkan kepada saudara penulis yang telah banyak membantu baik finansial dan moril sehingga penulis dapat menjalani pendidikan. Untuk seluruh keluarga besar, terima kasih atas semangat, motivasi, dukungan dan doanya selama penulis menjalani masa Pendidikan. Kepada istriku tercinta **dr. Femilia Kahar, M. Biomed. (AAM) (c)** terima kasih atas pengorbanan, kesabaran dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani masa pendidikan, dan juga kedua anak kesayanganku, yang lahir dan tumbuh selama proses pendidikan ini, **Musa Ahmad** dan **Haura Insiyah**.

6. Kepada teman residen seangkatan, dr. Mistur Rozian Sari, dr. Ginda Citra Puspita, dr. Maria Ulfa, dr. Anci Winas, dr. Teguh Ridho Perkasa, dr. Ririn Rahayu, dr. Keidya Twintananda, dr. Widya Wira Putri, dr. Dina Fatma Dwimarta, dr. Siti Shalihah N, dr. Rafika, terima kasih untuk waktu 4 tahun ini.
7. Kepada seluruh sejawat senior dan para adik asuh serta seluruh sejawat junior yang tidak dapat penulis tuliskan satu-persatu. Terima kasih kepada staff TU (Yuk Pia, Yuk Santi, dan Yuk Putri) dan Bu Yuli serta rekan-rekan residen mata tercinta yang namanya tak dapat dituliskan satu-persatu, terima kasih atas kerjasama, dan bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, dan karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran. Penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk kita semua yang membacanya.

Wassalamu'alaikum warahmatullah wabarakatuh

Palembang, Agustus 2025

Penulis

dr. Muhammad Baqir

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
SERTIFIKAT LAYAK ETIK PENELITIAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Pertanyaan Penelitian (<i>Hypotesis-generating</i>).....	7
1.5. Manfaat Penelitian.....	7
1.6. Hipotesis.....	8
1.7. Orisinalitas Penelitian.....	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10

2.1. <i>Thyroid Eye Disease</i> (TED).....	10
2.2. Patofisiologi <i>Thyroid Eye Disease</i>	11
2.2.1. Sel Efektor di TED.....	12
2.2.2. Mekanisme Molekuler yang Mendasarkan TED.....	13
2.3. Penegakan Diagnostik.....	20
2.3.1. Pemeriksaan Laboratorium.....	25
2.4. Peran IL-6	30
2.4.1. Biologi IL-6.....	30
2.4.2. Pensinyalan IL-6.....	33
2.4.3. Peran IL-6 dalam <i>Thyroid Eye Disease</i>	34
2.5. Pembesaran Otot Ekstraokular pada TED	36
2.5.1. Gambaran Histologi Otot Ekstraokular pada TED.....	40
2.6. Mencit BALB/c (<i>Mus Musculus L</i>) Model <i>Orbital Inflammation</i> fitur klinis <i>Thyroid Eye Disease</i>	42
2.7. Kerangka Teori.....	48
2.8. Kerangka Konsep.....	49
BAB III. METODE PENELITIAN.....	50
3.1. Rancangan Penelitian.....	50
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	50
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	50
3.4. Besar Sampel.....	50
3.5. Kriteria Pemilihan Sampel.....	50

3.6. Variabel Penelitian.....	51
3.7. Definisi Operasional.....	52
3.8. Alat dan Bahan Penelitian.....	53
3.9. Prosedur dan Cara Kerja.....	54
3.10. <i>Dummy</i> Tabel Hasil.....	59
3.11. Analisis Statistika.....	61
3.12. Diagram Alur Penelitian.....	65
3.13. Waktu Penelitian.....	66
3.14. Anggaran Penelitian.....	67
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	68
4.1. Perubahan Kadar IL-6 Organ setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	68
4.2. Perubahan Kadar IL-6 Serum setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	69
4.3. Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokuler setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	70
4.4. Perubahan Kadar IL-6 Organ, Kadar IL-6 Serum, dan Ketebalan Otot Ekstraokuler setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	70
4.5. Korelasi Kadar IL-6 dan Ketebalan Otot Ekstraokuler setelah Induksi <i>Oxazolone</i>	73
BAB V. PEMBAHASAN.....	75
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
6.1. Kesimpulan.....	81
6.2. Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA.....	83

LAMPIRAN.....	88
----------------------	-----------

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Model patogenesis <i>Thyroid Eye Disease</i> (TED).....	16
Gambar 2.2. Patofisiologi Perubahan Otot Ekstraokular pada TED.....	38
Gambar 2.3. Tampak Histologi dari Otot Ekstraokular pada TED.....	40
Gambar 2.4. Waktu Imunisasi dan Deteksi.....	43
Gambar 2.5. Fenotipe Peradangan Orbital yang Diinduksi <i>Oxazolone</i>	46
Gambar 2.6. Diagram Otot Ekstraokular Tikus/Mencit.....	47
Gambar 3.1. Kandang Hewan Coba.....	54
Gambar 3.2. Peradangan orbital yang disebabkan oleh <i>Oxazolone</i>	57
Gambar 3.3. Bius Intraperitoneal.....	58
Gambar 3.4. Pengambilan Darah dari jantung.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan Dengan Penelitian Ini.	9
Tabel 2.1. <i>Clinical Activity Score (CAS)</i>	21
Tabel 2.2. Fungsi Biologis Utama IL-6.....	33
Tabel 3.1. Perubahan kadar IL-6 dan Ketebalan Otot Ekstraokuler.....	62
Tabel 3.2. Keberhasilan Induksi <i>Oxazolone</i> Antar Semua Waktu	62
Tabel 3.3. Korelasi Perubahan kadar IL-6 Organ, IL-6 Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular.....	63
Tabel 3.5. Waktu Penelitian.....	67
Tabel 3.6. Anggaran Penelitian.....	68
Tabel 4.1. Perubahan Kadar IL-6 Organ, IL-6 Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular setelah induksi <i>Oxazolone</i>	70
Tabel 4.2. Perbandingan Kadar IL-6 Organ, IL-6 Serum dan ketebalan Otot Ekstraokular Kelompok <i>Oxazolone</i> Plasebo.....	72
Tabel 4.3. Keberhasilan Induksi <i>Oxazolone</i> antar semua waktu.....	73
Tabel 4.4. Korelasi Kadar IL-6 Organ, IL-6 Serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular	73

DAFTAR GRAFIK

Grafik 3.1. Perubahan kadar IL-6 organ setelah induksi <i>Oxazolone</i>	64
Grafik 3.2. Perubahan kadar IL-6 serum setelah induksi <i>Oxazolone</i>	65
Grafik 3.3. Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokular setelah induksi <i>Oxazolone</i>	65
Grafik 4.1. Perubahan kadar IL-6 organ setelah induksi <i>Oxazolone</i>	71
Grafik 4.2. Perubahan kadar IL-6 serum setelah induksi <i>Oxazolone</i>	72
Grafik 4.3. Perubahan Ketebalan Otot Ekstraokular setelah induksi <i>Oxazolone</i>	72
Grafik 4.4. Grafik Korelasi kadar IL-6 organ dan Ketebalan Otot Ekstraokular setelah induksi <i>Oxazolone</i>	74
Grafik 4.5. Grafik Korelasi kadar IL-6 serum dan Ketebalan Otot Ekstraokular setelah induksi <i>Oxazolone</i>	74

DAFTAR SINGKATAN

Acidic FGF	Acidic Fibroblast Growth Factor
ad-TSHR	Adenovirus TSHR
ad-TSHRA	Adenovirus Human TSHR A
AIT	Autoimmune Thyroiditis
AP2	Adipocyte Protein
BNF	Buffered Neutral Formalin
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CAS	Clinical Activity Score
CCL21	C-C Motif Chemokine Ligand 21
CD 154	Cluster of Differentiation 154
CD 40	Cluster of Differentiation 40
CD4+	Cluster Of Differentiation 4+
CD8+	Cluster Of Differentiation 8+
CD90	Cluster Of Differentiation 90
CHI3L1	Chitinase 3-like 1
CT-Scan	Computed Tomography-Scan
CYR61	Cysteine-rich Angiogenic Inducer 61
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2
FT4	<i>Free Thyroxine</i>
FTI	Free Thyroxine Index
GAG	Glikosaminoglikan
GD	Graves Disease
GO	Graves Ophtalmopathy
HA	Hyaluronan/Hyaluronic Acid

HAS2	Hyaluronan Synthases 2
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN- γ	Interferon- γ
IGFBP-2	Insulin Growth Factor Binding Protein 2
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-16	Interleukin-16
IL-1 α	Interleukin-1 α
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-27	Interleukin-27
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6R
IL-8	Interleukin-8
IRS	Insuline Receptor Substrates
JNK	c-Jun NH 2-terminal Kinase
LPL	Lipoprotein Lipase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-1	Makrofag Chemoattractant Protein-1
MHC II	Major Histocompatibility Complex II
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
mTOR	Mamalian Target of Rapamycin
NF- $\kappa\beta$	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
PBS	Phosphate Buffer Saline
PDGF	Platelet-derived Growth Factor

PEDF	Pigment Epithelium Derived Factor
PGE2	Prostaglandin E2
PI3K	Phosphoinositide 3 Kinase
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors- γ
RAIU	Radioactive Iodine Uptake
RANTES	Regulated on Activation Normal T Cell Expression and Secreted
T3	Triiodothyronine
TAO	Thyroid Associated Orbitopathy
TED	Thyroid Eye Disease
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
Th1	T Helper 1
Th17	T Helper 17
Th2	T Helper 2
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
TPA	12-0-Tetradecanoyl-Phorbol-13-Acetate
TRAb	Thyrotropin Receptor Antibodies
TSHR	Thyroid Stimulating Hormone Receptor
TSI	Thyroid Stimulating Immunoglobulin
USG	Ultrasonography
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Thyroid Eye Disease (TED) juga dikenal sebagai *Thyroid-Associated Orbitopathy* (TAO) dan juga *Graves Ophthalmopathy* (GO) merupakan gangguan inflamasi autoimun dengan tanda-tanda klinis yang khas.¹ TED paling sering terjadi pada individu dengan hipertiroidisme Graves. Namun, TED juga dapat terjadi dengan tiroiditis Hashimoto (hipotiroidisme yang disebabkan oleh imun) atau tanpa adanya disfungsi tiroid.²

Prevalensi TED bervariasi menurut wilayah dan populasi. Di Eropa, prevalensi TED berkisar antara 90 hingga 305 per 100.000 orang. Di Amerika Serikat, prevalensinya sekitar 250 per 100.000 orang. Di Asia, prevalensinya diperkirakan antara 100 dan 300 per 100.000 orang. Angka-angka ini menunjukkan bahwa TED, meskipun tidak terlalu umum, memengaruhi sejumlah besar individu di seluruh dunia.³ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Subekti I, melaporkan Prevalensi TED di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 sebesar 37%.⁴

TED adalah manifestasi ekstra-tiroid yang paling umum dari *Graves Disease* (GD). Retraksi kelopak mata, dapat terjadi pada semua bentuk tirotoksikosis dan merupakan akibat dari aktivitas simpatis yang berlebihan. Namun, GD dikaitkan dengan tanda-tanda mata tertentu yang meliputi TAO. Kondisi ini dapat terjadi tanpa adanya GD pada 10% pasien. Sebagian besar

individu ini memiliki hipotiroidisme autoimun atau antibodi tiroid. Timbulnya TAO terjadi dalam setahun sebelum atau setelah diagnosis tirotoksikosis pada 75% pasien tetapi terkadang mendahului atau mengikuti tirotoksikosis selama beberapa tahun, yang mencakup beberapa kasus TED eutiroid. Banyak pasien dengan GD memiliki sedikit bukti klinis TED.⁵

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo di Surabaya, difokuskan pada pasien yang didiagnosis dengan TED antara Januari 2019 dan Desember 2021 yang melibatkan 88 pasien dengan mayoritas jenis kelamin perempuan dan berusia 41-50 tahun melaporkan bahwa proptosis merupakan manifestasi klinis yang paling umum.⁶

Patogenesis TED meliputi imunitas seluler melalui stimulasi reseptor *Tyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) pada fibroblas orbital, yang mengakibatkan pembesaran otot ekstraokuler dan jaringan adiposa serta jaringan ikat dalam ruang orbital yang terbatas.⁷ Fibroblas orbital mengekspresikan reseptor *Cluster of differentiation 40* (CD40), yang umumnya ditemukan pada sel B. Ketika dilibatkan oleh *Cluster of differentiation 154* (CD154) yang terikat sel T, beberapa sitokin proinflamasi fibroblas diregulasi, termasuk *interleukin-6* (IL-6) meningkatkan sintesis *Hyaluronan/Hyaluronic Acid* (HA) dan *Glikosaminoglikan* (GAG).

IL-6 memainkan peran penting dalam patogenesis TED. IL-6 disekresikan oleh fibroblas orbital dan merangsang perekrutan sel plasma untuk produksi antibodi.⁸ IL-6 merupakan sitokin utama yang terlibat dalam peradangan dan angiogenesis. Ia mendorong produksi *Vascular Endothelial Growth Factor*

(VEGF), yang meningkatkan angiogenesis dan permeabilitas vaskular. Hal ini berpotensi memengaruhi lingkungan mikro otot ekstraokular, terutama dalam kondisi yang melibatkan peradangan atau perbaikan jaringan.⁹ Pembesaran otot ekstraokular adalah salah satu karakteristik utama dari TED. Berdasarkan studi dan jurnal yang ada, otot yang paling sering terkena pembesaran adalah otot inferior rectus yang diikuti dengan otot medial rectus, superior rectus dan lateral rectus.¹⁰

Model hewan coba TED telah banyak dikembangkan dan diteliti. Metode utama yang paling sering digunakan pada pembuatan model hewan coba TED adalah hewan coba yang diinduksi dengan plasmid dan model hewan yang diinduksi dengan *adenovirus TSHR* (Ad-TSHR). Model yang paling banyak digunakan dan berhasil melibatkan imunisasi dengan *adenovirus* yang mengekspresikan subunit *Adenovirus Human TSHR A* (Ad-TSHRA). Upaya-upaya ini telah berhasil secara bervariasi; namun, ciri-ciri okular TED tidak selalu hadir. Pada tahun 2011, Zhao dkk mampu 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 dkk menunjukkan kongesti orbital yang terkait dengan TED dengan menyuntikkan TSHR yang mengandung plasmid diikuti oleh elektroporasi otot rangka paha mencit. Namun, histopatologi infiltrasi saraf optik sel-sel inflamasi dalam model-model ini tidak konsisten dengan TED manusia. Oleh karena itu fenotipe orbital TED yang konsisten belum dapat ditunjukkan. 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 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 12 minggu.^{11-15,17}

Amarnani, Dhanesh dkk melakukan penelitian dengan menginduksi *oxazolone* secara subtenon ke retrobulbar, kemudian mencit mengalami kondisi klinis seperti TED. Mereka menemukan kesesuaian klinis, radiografi dan histopatologis antara model mencit dan penyakit manusia. *Oxazolone* adalah zat pemicu kulit sensitif yang ampuh yang memicu reaksi hipersensitivitas tipe 4. Obat ini telah digunakan sejak tahun 1968 untuk memicu dermatitis kontak pada mencit, serta membuat model mencit untuk kolitis ulseratif. Untuk memeriksa seberapa dekat model peradangan orbital ini sejajar dengan entitas peradangan orbital manusia, peneliti membandingkan orbit mencit dengan spesimen adiposa orbital manusia dari pasien dengan TED akut atau kronis yang menjalani operasi dekompresi orbital. Karena sifat beraneka ragam dari peradangan orbital nonspesifik dan kurangnya etiologi spesifik, spesimen TED lebih disukai digunakan untuk perbandingan yang lebih konsisten. Dalam penelitian manusia, menunjukkan peningkatan pembentukan pembuluh darah dan pembentukan pembuluh limfatik pada pasien dengan TED akut dibandingkan dengan pasien dengan TED kronis dan pada spesimen kontrol tanpa TED. Selain itu, peneliti membandingkan ada atau tidaknya sel inflamasi spesifik untuk menilai keselarasan antara lingkungan manusia dan mencit dan mengevaluasi penanda sitokin yang sering terlibat dalam kondisi inflamasi orbital manusia. Dalam model

mencit TED, sel T limpa dari mencit yang diimunisasi secara genetik mengeluarkan IL-6, bersama dengan sitokin lain sebagai respons terhadap antigen TSHR. Produksi sitokin ini dikaitkan dengan respons proliferasi sel T dan keseluruhan peradangan yang dimediasi imun di jaringan orbital.^{16,17}

Berdasarkan latar belakang tersebut, dan belum adanya hasil penelitian sebelumnya, maka peneliti ingin meneliti adakah perubahan kadar IL-6 dan otot ekstraokular pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis TED. Selain itu keberhasilan induksi *oxazolone* dapat menjadi acuan untuk studi lanjutan dan menjadikan biomarker tambahan dan berpotensi sebagai *novel treatment* mengontrol proses inflamasi yang terjadi pada pasien TED untuk penelitian lanjutannya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan kadar IL-6 organ dan serum dengan ketebalan otot Ekstraokular setelah induksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis perubahan kadar IL-6 organ dan serum dengan ketebalan otot Ekstraokular setelah induksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai kadar IL-6 organ, IL-6 serum sebelum diinduksi *oxazolone*
2. Mengetahui nilai kadar IL-6 organ, IL-6 serum 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 IL-6 organ, IL-6 serum dengan ketebalan otot ekstraokuler pada mencit model *Orbital Inflammation* fitur klinis dari *Thyroid Eye Disease* (TED)

1.4. Pertanyaan Penelitian (*Hypotesis-generating*)

1. Terdapat perubahan kadar IL-6 organ dan serum sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*?
2. Terdapat perubahan otot ekstraokular sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*?
3. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 organ dan serum dengan ketebalan otot ekstraokuler pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*?

1.5. Manfaat Penelitian

- **Akademis**

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

- **Klinis**

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

1.6. Hipotesis

H0

1. Tidak terdapat perubahan kadar IL-6 organ dan serum sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*
2. Tidak terdapat perubahan otot ekstraokular sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*
3. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-6 organ dan serum dengan ketebalan otot ekstraokular pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*

H1

1. Terdapat perubahan kadar IL-6 organ dan serum sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*
2. Terdapat perubahan ketebalan otot ekstraokular sesudah diinduksi *oxazolone* pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*
3. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 organ dan serum dengan ketebalan otot ekstraokuler pada mencit BALB/c model *Orbital Inflammation* fitur klinis *Thyroid Eye Disease*

1.7. Orisinalitas Penelitian

Upaya penelusuran pustaka telah dilakukan penulis dan tidak dijumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang dapat menjawab permasalahan penelitian, khususnya di Indonesia.

Tabel 1.1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan Dengan Penelitian Ini

No.	Peneliti, tahun penelitian	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Amarnani, Dhanesh dkk, 2020	<i>Characterization of a Murine Model of Oxazolone-Induced Orbital Inflammation</i>	Penelitian ini menemukan kesesuaian klinis dan radiografi antara model murine dan penyakit manusia. Setelah 72 jam, mencit yang tersensitisasi memperlihatkan dermatitis periorbital dan peradangan pada kelopak mata sisi yang disuntik. Pada minggu pertama, proptosis meningkat pada mata yang disuntik dengan edema kelopak mata

			yang signifikan. Pada minggu keempat, peradangan dan proptosis menurun. Pada ketiga titik waktu, mencit memperlihatkan eksoftalmus dan edema periorbital. Secara histopatologis, populasi sel inflamasi, termasuk sel T, makrofag, dan neutrofil memiliki kesamaan dengan sampel pasien pada <i>Thyroid Eye Disease</i>. Perubahan proteomik pada tingkat peradangan dan penanda angiogenik berkorelasi dengan respons angiogenik, inflamasi, dan fibrotik yang diharapkan yang diamati pada pasien dengan <i>Thyroid Eye Disease</i>.
--	--	--	---

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhatti, M. Tariq. *2024-2025 Basic and Clinical Science Course, Section 5: Neuro-Ophthalmology*. 2024.
2. Korn, Bobby S. *2024-2025 Basic and Clinical Science Course, Section 7: Oculofacial Plastic and Orbital Surgery*. 2024.
3. Bartalena L., dkk. *Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993.
4. Subekti I. Oftamopalti Graves: Perbandingan Karakteristik Klinis, Kadar Hormon, dan Kadar Antibodi Reseptor TSH. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2018 Apr;6(1):33-38. doi: 10.23886/ejki.6.9299.
5. Douglas, Raymond S., dkk. *Thyroid Eye Disease*. Springer. 2014.
6. Lutfiyah, Zahirah Siti., dkk. *Correlation of TED Laterality with Thyroid Status among Thyroid Eye Disease (TED) Patients in a Tertiary Hospital in Indonesia*. *Current Internal Medicine Research and Practice Surabaya Journal*, vol. 5, no. 1, Jan. 2024, <https://doi.org/10.20473/cimrj.v5i1.51726>.
7. Luo, Ban., dkk. *Ocular Manifestations and Clinical Implications of Serum Immunoglobulin G4 Levels in Graves' Ophthalmopathy Patients*. *Ocular Immunology and Inflammation*, vol. 30, no. 3, Oct. 2020, pp. 580–87. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1826537>.
8. Ueland, Hans Olav., dkk. *Molecular Biomarkers in Thyroid Eye Disease: A Literature Review*. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* vol. 39,6S. 2023: S19-S28. doi:10.1097/IOP.0000000000002466
9. Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, dan Adán A. *Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases*. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(3):301-309. doi:10.1111/cei.12295
10. Fox TJ, Anastasopoulou C. *Graves Orbitopathy. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. (Diakses dari, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549889/>)*

11. Chiu, HI., Wu, SB., dan Tsai, CC. *The Role of Fibrogenesis and Extracellular Matrix Proteins in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy*. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3288. doi:10.3390/ijms25063288
12. Zhang, Meng., dkk. *A Promising Mouse Model of Graves' Orbitopathy Induced by Adenovirus Expressing Thyrotropin Receptor A Subunit*. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association vol. 31,4 .2021: 638-648. doi:10.1089/thy.2020.0088
13. Eckstein, A, dkk. *Lessons from mouse models of Graves' disease*. Endocrine vol. 68,2. 2020. 265-270. doi:10.1007/s12020-020-02311-7
14. Zhao SX., dkk. *Orbital fibrosis in a mouse model of Graves' disease induced by genetic immunization of thyrotropin receptor cDNA*. J Endocrinol. 2011;210:369–377.
15. Moshkelgosha, S., dkk. *Cutting edge: retrobulbar inflammation, adipogenesis, and acute orbital congestion in a preclinical female mouse model of Graves' orbitopathy induced by thyrotropin receptor plasmid-in vivo electroporation*. Endocrinology. 2013;154:3008–3015.
16. Berchner-Pfannschmidt, Utta., dkk. *Comparative Assessment of Female Mouse Model of Graves' Orbitopathy Under Different Environments, Accompanied by Proinflammatory Cytokine and T-Cell Responses to Thyrotropin Hormone Receptor Antigen*. Endocrinology vol. 157,4. 2016. 1673-82. doi:10.1210/en.2015-1829.
17. Amarnani, Dhanesh., dkk. *Characterization of a Murine Model of Oxazolone-Induced Orbital Inflammation*. Translational vision science & technology vol. 9,8 26. 16 Jul. 2020, doi:10.1167/tvst.9.8.26.
18. Agrawal, Sahil., dkk. *Recent advances in thyroid eye disease: An overview*. IP International Journal of Ocular Oncology and Oculoplasty, vol. 7, no. 2, July 2021, pp. 117–30. <https://doi.org/10.18231/j.ijooo.2021.027>.
19. Khong, Jwu Jin., dkk. *Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms*. The British journal of ophthalmology vol. 100,1. 2016. 142-50. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307399.

20. Ghasemi H. *Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review*. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):37-50. doi: 10.1080/09273948.2016.1277247. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28146368.
21. Moledina, M., Damato, E.M., dan Lee, V. *The changing landscape of thyroid eye disease: current clinical advances and future outlook*. Eye, 1425–1437. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-02967-9>
22. Slowik, Mirosław., dkk. *CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity*. Endocrine research vol. 37,2. 2012. 89-95. doi:10.3109/07435800.2011.635622.
23. Bahn RS. *Graves' Ophthalmopathy*. New England Journal of Medicine. 2010 Feb 25;362(8):726–38. (diakses dari, <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0905750>).
24. Dutton, JJ. *Anatomic considerations in thyroid eye disease*. Vol. 34, *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. S7–12.
25. Bontzos, Georgios., dkk. *Extraocular Muscle Volumetry for Assessment of Thyroid Eye Disease*. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society vol. 42,1 (2022): e274-e280. doi:10.1097/WNO.0000000000001339.
26. Rana, K., dkk. *Extraocular muscle enlargement*. Vol. 260, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 3419–35.
27. Liu, Ke., dkk. *Research progress in the construction of animal models of autoimmune thyroiditis*. Autoimmunity vol. 57,1. 2024: 2317190. doi:10.1080/08916934.2024.2317190.
28. Otto, Gordon P., dkk. *Clinical Chemistry Reference Intervals for C57BL/6J, C57BL/6N, and C3HeB/FeJ Mice (Mus musculus)*.” Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS vol. 55,4. 2016: 375-86.

29. Muqbil, I., Philip, P. A., dan Mohammad, R. M. *A guide to tumor assessment methodologies in cancer drug discovery*. In *Elsevier eBooks*. 2019 (pp. 233–248). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814704-7.00009-x>.
30. Li, Yunlong., dkk. *BALB/c Mouse Is a Potential Animal Model System for Studying Acute and Chronic Genotype 4 Hepatitis E Virus Infection*. *Frontiers in microbiology* vol. 11 1156. 16 Jun. 2020, doi:10.3389/fmicb.2020.01156.
31. Zhang, Mengyu., dkk. *Insight Into Mouse Models of Hyperthyroidism*. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, June 2022, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.929750>.
32. Ungerer, Martin., dkk. *Review of Mouse Models of Graves' Disease and Orbitopathy-Novel Treatment by Induction of Tolerance*. *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 52,2 (2017): 182-193. doi:10.1007/s12016-016-8562-7.
33. Tang, Yang., dkk. *An improved mouse model of Graves disease by once immunization with Ad-TSHR289*. *Endocrine Journal*, vol. 66, no. 9, Jan. 2019, pp. 827–35. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej19-0148>.
34. Kim, Charm., dkk. *Impact of ibrutinib on inflammation in a mouse model of Graves' orbitopathy*. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 15, Aug. 2024. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1420024>.
35. Shareef, S R., dkk. *Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats*. *Experimental eye research* vol. 61,3. 1995. 379-82. doi:10.1016/s0014-4835(05)80131-9.
36. Patel, A., Yang, H., dan Douglas, RS. *A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease*. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:281-288. doi:10.1016/j.ajo.2019.07.021
37. El-Mahdy NA., dkk. *Targeting IL-10, ZO-1 gene expression and IL-6/STAT-3 trans-signaling by a combination of atorvastatin and mesalazine to enhance anti-inflammatory effects and attenuates progression of oxazolone-induced colitis*. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(1):143-155. doi:10.1111/fcp.12563
38. Chang, TM., dkk *The Extract of D. dasycarpus Ameliorates Oxazolone-Induced Skin Damage in Mice by Anti-Inflammatory and Antioxidant*

- Mechanisms. Antioxidants (Basel)*. 2018;7(6):77. Published 2018 Jun 15. doi:10.3390/antiox7060077
39. Murdock, J., dkk. *The role of IL-6 in thyroid eye disease: an update on emerging treatments*. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2025;5:1544436. Published 2025 Apr 14. doi:10.3389/fopht.2025.1544436
 40. Johnson, BZ., dkk. *The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing*. *Biomedicines*. 2020;8(5):101. Published 2020 Apr 30. doi:10.3390/biomedicines8050101
 41. Chang, H-H., Wu, S-B., dan Tsai, C-C. *A Review of Pathophysiology and Therapeutic Strategies Targeting TGF- β in Graves' Ophthalmopathy*. *Cells*. 2024; 13(17):1493. <https://doi.org/10.3390/cells13171493>
 42. Meroni, E., dkk. *Functional characterization of oxazolone-induced colitis and survival improvement by vagus nerve stimulation*. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197487. Published 2018 May 23. doi:10.1371/journal.pone.0197487