

## Patofisiologi, Klasifikasi, dan Tatalaksana pada *Grave's Ophthalmopathy*

Ritsia Anindita Wastitiamurti

Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Mata  
Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana  
Alamat Korespondensi: Jl. Arjuna Utara No.6, Jakarta 11510  
E-mail : ritsia.anindita@gmail.ukrida.ac.id

### Abstrak

Pada penderita *Grave's hyperthyroidism* terdapat 40% di antaranya yang juga menderita *Grave's ophthalmopathy* (GO), suatu penyakit yang didasari oleh reaksi imunologis tubuh yang berdampak pada mata, dimana bila tidak mendapatkan penanganan yang tepat dapat berakibat pada hilangnya penglihatan. Risiko terjadinya GO pada penderita *Grave's hyperthyroidism* meningkat dengan adanya faktor risiko seperti usia tua dan adanya riwayat merokok. Secara anatomis dan histologis terjadi perubahan pada jaringan lunak, sehingga mengakibatkan eksopthalmus yang khas pada penderita GO. Pemeriksaan dan tindak lanjut pada pasien-pasien ini sangat menentukan terhadap manajemen yang akan diberikan kepada pasien, dikarenakan manajemen tergantung pada fase GO (fase aktif dan inaktif), serta tingkat keparahan mulai dari ringan hingga mengancam penglihatan.

**Kata kunci:** patofisiologi, klasifikasi, tatalaksana, *grave's ophthalmopathy*

### *Pathophysiology, Classification and Management of Grave's Ophthalmopathy*

#### Abstract

*Grave's ophthalmopathy (GO) happens in 40% of patients who suffer from Grave's hyperthyroidism. The underlying cause of GO is an immunology response that effects not only the thyroid but also the eyesl. Without proper management, GO may cause loss of vision. The risk of GO in Grave's disease increases with the presence of several risk factors such as older age and smoking history. Anatomical and histological changes to the soft tissues of the orbit cause the eye to protrude (exophtalmus) which is clinically a significant sign to this disease. Proper examination and follow ups of these patients are critical to decide the management to be taken. The management would depend on the phase (active and inactive) and the severity of this disease which was chategorized from mild to sight threatening.*

**Keywords :** *pathophysiology, classification, management, grave's ophthalmopathy*

#### Pendahuluan

*Grave's ophthalmopathy* (GO) adalah penyakit mata penyerta dari penyakit *Grave's hyperthyroidism* yang dapat menimbulkan kebutaan. Penyakit ini telah menjadi bahan penelitian dari para ilmuwan dikarenakan patofisiologi, dan tampilan klinisnya yang membingungkan. Pada umumnya penyakit *Grave's ophthalmopathy* ini disertai dengan

adanya hipertiroidisme, namun pada investigasi yang lebih lanjut hal ini juga di dapat pada mereka yang eutiroid, hipotiroid, dan kronik autoimun tiroiditis, sehingga dikenal juga sebagai “*thyroid associated ophthalmopathy*”, “*dysthyroid ophthalmopathy*”, “*thyriod orbitopathy*”, “*thyrotoxic exophtalmus*”, dan “*thyroid eye disease*”. Di antara pasien-pasien yang memilik *Grave's ophthalmopathy* ini 90%

menderita *Grave's hyperthyroidism*, 1% hipotiroid primer, 3% menderita tiroiditis Hashimoto, dan 6% eutiroid.<sup>1,2</sup>

Kelainan ini tidak hanya menyerang mata, tetapi juga dapat menyerang kulit yang dikenal sebagai dermopati tiroid, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelainan ini merupakan suatu penyakit sistemik. Gejala-gejala pada mata dapat terjadi bersamaan dengan terjadinya hipertiroid atau dapat terjadi dalam rentang 18 bulan setelah hipertiroid muncul, namun pada 70% kasus kejadian oftalmopati terjadi bertahun-tahun setelah hipertiroid muncul. Hipertiroid itu sendiri merupakan suatu kelainan autoimun, dimana tubuh membentuk anti-tirotropin yang akan menghambat reseptor tirotropin (*thyroid stimulating hormone receptor*, TSH-R) sehingga akan terjadi penumpukan hormon tiroid di dalam tubuh. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan jumlah anti-tirotropin yang tinggi di dalam darah penderita hipertiroid dan penderita GO menunjukkan bahwa reaksi imunologis yang sama adalah dasar kedua kelainan ini.<sup>1</sup>

## Epidemiologi

Pada penderita *Grave's hyperthyroidism*, *thyroid associated ophthalmopathy* terdapat pada 40% penderita. *Grave's ophthalmopathy* lebih sering ditemukan pada mereka yang berusia lebih tua dengan predisposisi lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki, namun tingkat keparahan justru lebih tinggi pada laki-laki dengan tingkat klasifikasi yang sama. Angka kejadian oftalmopati ini lebih tinggi pada orang-orang Eropa (42%) dibandingkan dengan orang Asia (7.7%). Tingkat keparahan dan risiko oftalmopati meningkat dengan adanya beberapa faktor risiko seperti pemakaian tembakau, terapi genetik untuk hipertiroid, jumlah antibodi reseptor TSH, usia lanjut, dan stress. Penderita GO dapat juga menderita penyakit autoimun lainnya, seperti myasthenia gravis, adanya penyakit autoimun lainnya menunjukkan prognosis GO yang lebih buruk.<sup>1,2,3</sup>

Gejala dan tanda-tanda yang dialami oleh penderita GO sangat khas dan bisa terdapat lebih dari satu gejala pada saat yang bersamaan. Pada umumnya gejala-gejala tersebut adalah retraksi palpebra superior (90%), *lid lag* (50%), proptosis (60%),

restriktif miopati (40%), dan neuropati nervus optikus akibat kompresi (6%). Gejala-gejala tersebut bisa unilateral atau bilateral. Tanda-tanda awal yang muncul adalah retraksi palpebra superior, *lid lag* dan yang paling utama adalah adanya rasa nyeri orbital yang tidak dapat ditentukan lokasi tepatnya, dan ini terdapat pada 30% pasien. Tanda-tanda lain yang mungkin dapat dirasakan penderita adalah diplopia akibat restriksi otot rektus mata, lakrimasi, fotofobia, dan penurunan visus (terjadi pada 7.5% penderita). Penurunan visus yang diakibatkan oleh neuropati optik adalah 2%. Dari seluruh penderita hanya akan sekitar 5% penderita yang memiliki seluruh gejala klasik *Grave's ophthalmopathy* yaitu retraksi kelopak mata, exoptalmus, neuropati optikus, keterlibatan otot ekstraokuler, dan hipertiroidisme.<sup>2,4</sup>

## Patofisiologi

Proptosis bola mata terjadi akibat adanya edema jaringan lunak di rongga orbita, sehingga tekanan di dalam rongga orbita meningkat, dan sebagai mekanisme dekompresi bola mata menonjol ke depan. Edema jaringan lunak terjadi di jaringan lemak dan otot ekstraokuler, terutama rektus lateral dan medial, dan karena jumlah jaringan lemak lebih banyak daripada otot sehingga dominasi edema berada di jaringan lemak. Usia di bawah 40 tahun memiliki kecenderungan edema lebih banyak di jaringan lemak dibandingkan otot-otot ekstraokuler, dan sebaliknya terjadi pada mereka yang berusia 60 tahun ke atas. Tipe pembesaran pada otot rektus lateral dan medial ini adalah "*tendon sparing*" yang berarti tidak terdapat pembengkakan pada tendon bila dilihat dengan CT scan (dengan ataupun tanpa kontras) dan memberikan gambaran khas *tracking* (gambaran seperti rel kereta api).<sup>1,3</sup>

Diplopia disebabkan oleh restriksi otot akibat pembengkakan dan bukan akibat neurologis. Otot ekstraokuler yang lebih berperan terhadap terjadinya diplopia adalah otot rektus inferior. Retraksi kelopak mata superior dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain adanya rangsangan simpatis pada otot Muller, adanya "*overaction*" dari otot levator palpebra. Otot ini berkontraksi akibat otot rektus inferior yang memendek, atau terbentuknya jaringan ikat yang mengelilingi otot levator palpebra dan jaringan sekitarnya.<sup>1</sup>

Mata kering dan kornea kering akibat eksposur ke udara yang berlebihan disebabkan oleh keadaan kelopak mata yang tidak dapat tertutup dengan sempurna, sehingga meningkatkan proses evaporasi air mata dan berkurangnya jumlah kedipan kelopak mata. Pembengkakan periorbita bersifat kongestif dikarenakan terhambatnya aliran venous orbita akibat pembengkakan jaringan lunak intraorbita. Hal serupa juga terjadi pada dermopati tiroid dimana kulit pretibial mengalami edema akibat terhambatnya aliran venous dan limfatik di kaki saat sedang berdiri lama.<sup>1</sup>

### Patogenesis

Terjadinya pembesaran jaringan lunak dan otot orbita adalah patogenesis mendasar dari GO, tetapi apa yang menyebabkan perubahan jaringan orbita ini belum diketahui dengan pasti. Beberapa peneliti memiliki hipotesis bahwa antigen-antigen yang memengaruhi terjadinya hipertiroid juga memengaruhi jaringan orbita, dikarenakan jaringan orbita ini memiliki receptor antigen yang sama dengan tiroid. Reaksi autoimun yang terjadi di jaringan lunak orbita menyebabkan terjadinya pelepasan fibroblas. Faktor lain yang dapat meningkatkan jumlah fibroblas di jaringan lunak orbita adalah merokok, hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya GO pada penderita *Grave's* sebanyak 5 kali. Ada penelitian yang membuktikan bahwa dengan berhenti atau mengurangi merokok dapat menurunkan produksi fibroblas di jaringan secara signifikan, dan penderita memiliki respons lebih baik terhadap pengobatan dibandingkan mereka yang masih melanjutkan merokok. Patogenesis lainnya yang diduga memiliki kaitan dengan GO adalah predisposisi genetik. Dari keseluruhan penderita, 20-60% memiliki riwayat *Grave's* di dalam keluarga.<sup>1,3,5</sup>

### Manifestasi Klinis

*Grave's ophthalmopathy* dapat dibagi menjadi 3 fase, tergantung dari aktif tidaknya proses inflamasi yang sedang terjadi. Fase pertama adalah fase aktif dimana pada fase ini dapat diterapi dengan menggunakan obat – obat anti inflamasi. Fase ini kemudian diikuti oleh fase stabil dan fase inaktif, dimana pada

fase inaktif ini tidak lagi terdapat reaksi inflamasi, namun yang tersisa ada fibrosis dan efek sekunder yang persisten. Pada fase inaktif ini terapi yang dapat dilakukan adalah terapi pembedahan.<sup>2,5,6</sup>

Fase aktif dapat berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun sebelum mengalami stabilisasi. Manifestasi klinis yang terjadi di fase aktif adalah (1) proptosis atau eksopthalmus, dimana hal ini timbul akibat jaringan orbita yang berekspansi di dalam ruang orbita yang sempit, sehingga secara natural akan terjadi dekompresi dengan isi orbita menonjol ke depan. Proptosis ini kemudian dapat dibagi menjadi "*true proptosis*", dimana terjadi pemisahan dari otot levator dan pseudo-proptosis dimana kelopak mata kontralateral mengalami retraksi sehingga timbul kesan adanya proptosis. (2) Strabismus, terjadinya restriksi pada otot rektus terutama inferior dan medial sehingga pada pemeriksaan akan tampak deviasi horizontal dan atau deviasi vertikal. Restriksi pada otot rektus bola mata ini dapat ditandai dengan adanya peningkatan tekanan intraokuler (TIO) saat diperiksa dalam keadaan mata melihat ke atas (*up gaze*). Pengukuran TIO pada pasien GO diukur pada dua posisi yaitu "*primary gaze*" dan "*downgaze*". Hal yang dikeluhkan oleh pasien dengan adanya strabismus adalah adanya diplopia dan "*head tilt*". Diplopia ini dapat bersifat intermiten (hanya terjadi saat bangun tidur atau kelelahan dan pada "*extreme gazes*") atau konstan (pada "*primary gaze*" atau pada posisi membaca). (3) Kelainan segmen anterior mata. Kelainan pada permukaan okuler mata ini sering tidak mendapatkan perhatian utama. Eksposur kornea, instabilitas dari kualitas dan jumlah air mata, evaporasi air mata yang cepat dan osmolaritas air mata tinggi timbul akibat kelopak mata yang tidak dapat menutup secara sempurna. Kelainan segmen anterior ini biasanya mendahului keluhan yang lainnya. Injeksi konjungtiva dan kemosis konjungtiva terutama terdapat pada area di atas otot rektus bola mata. (5) Penurunan visus yang diakibatkan oleh distroid optik neuropati (DON) dimana terjadi kompresi pada nervus optikus tetapi karena tidak ditandai oleh edema pada nervus optikus hal ini biasanya tidak terdeteksi secara cepat. Peningkatan tekanan intraokuler biasanya tinggi pada mereka yang mengalami DON.<sup>4,5,6,7</sup>



**Gambar 1. Penderita Grave's ophthalmopathy**

**A)** menunjukkan proptosis, edema sedang, eritema, dan retraksi kelopak, kemosis konjungtiva disertai eritema karunkula. **B)** proptosis, injeksi konjungtiva ringan, kemosis dan eritema kelopak mata<sup>3</sup>

### Sistem Klasifikasi *Grave's Ophthalmopathy*

Beberapa sistem klasifikasi telah diciptakan untuk mengevaluasi manifestasi klinis GO. Sistem klasifikasi yang pertama dibuat oleh Werner pada tahun 1960, sistem klasifikasi ini dapat dengan mudah diingat dengan menggunakan singkatan NOSPEC *no physical signs or symptoms* (tidak ada tanda maupun gejala), *only signs* (hanya ada tandatanda GO), *soft tissue involvement* (adanya keterlibatan jaringan lunak), *proptosis*, *extraocular muscle signs* (adanya keterlibatan otot rektus bola mata), *corneal involvement* (keterlibatan kornea) and *sight loss* (kehilangan penglihatan). Klasifikasi ini cukup ringkas dan hanya menggambarkan secara klinis apa saja yang dapat ditemui pada GO, tetapi tidak menjelaskan dari tingkat keparahan penyakit tersebut, sehingga pada tahun 1977 juga oleh Werner dibuat modifikasi NOSPECS (tabel 1).<sup>5,6,7</sup>

**Tabel 1. Klasifikasi Modifikasi NOSPECS oleh Werner<sup>5</sup>**

<b>Class</b>	<b>Grade</b>	<b>Indikasi grading</b>
0		No physical signs or symptoms
I		Only signs
		Soft tissue involvement
	0	Absent
II	a	Minimal
	b	Moderate
	c	Marked
		Proptosis (3 mm or more of normal upper limits with or without symptoms)
	0	Absent
III	a	3 or 4 mm over upper normal
	b	5 to 7 mm increase
	c	8 mm increase
		Extraocular muscle involvement (usually with diplopia)
	0	Absent
IV	a	Limitation of motion at extreme of gaze
	b	Evident restriction of motion
	c	Fixation of a globe or globes
		Corneal Involvement (Primarily due to lagophthalmos)
	0	Absent
V	a	Stippling of cornea
	b	Ulceration
	c	Clouding, necrosis and perforation
		Sight loss (due to optic nerve involvement)
	0	Absent
VI	a	Disc pallor or choking or visula field defect, vision 20/20-20/60
	b	The same, but vision 20/70-20/200
	c	Blindness, vision less then 20/200

Dengan adanya modifikasi NOSPECS ini pengobatan berdasarkan tingkat keparahan penyakit dan bukan pada tingkat aktivitas penyakitnya, sehingga tidak dapat diketahui dengan pasti progresi dari suatu penyakit. Hal ini yang mendorong terciptakan sistem klasifikasi CAS (*Clinical Activity Score*) yang diciptakan oleh Mourits dkk pada tahun 1989. Sejak adanya sistem klasifikasi ini pengobatan dilakukan pada saat fase aktif, dan karena terdapat perbedaan yang jelas antara fase aktif dengan masa stabil atau tenang, monitoring lebih mudah dilakukan. Sistem klasifikasi CAS ini mengalami modifikasi pada tahun 1997 dan modifikasi ini memudahkan klinisi untuk menentukan kapan pengobatan dimulai serta kapan diberhentikan dan mulai monitoring. Modifikasi CAS dapat dilihat pada Tabel 2. Pada modifikasi CAS terdapat sepuluh poin dan masing-masing poin diberi nilai 1 bila poin itu terdapat pada pasien. Dan modifikasi CAS ini dinilai pada setiap kali pasien diperiksa. Pasien dianggap sedang dalam fase aktif bila pada pemeriksaan pertama skornya adalah lebih dari 3 dari 7 poin pertama (>3/7), atau lebih dari 4 poin dari total 10 poin (>4/10) pada pemeriksaan berikutnya secara berturut-turut.<sup>5,6,7</sup>

**Tabel 2. Klasifikasi *Clinical Activity Score* (CAS)<sup>5</sup>**

<i>For initial CAS, only score items 1-7</i>	
1	<i>Spontaneous orbital pain</i>
2	<i>Gazed evoked orbital pain</i>
3	<i>Eyelid swelling that is considered to be due to active GO</i>
4	<i>Eyelid erythema that is considered to be due to active GO</i>
5	<i>Conjunctival redness that is considered to be due to active GO</i>
6	<i>Chemosis</i>
7	<i>Inflammation of caruncle or plica</i>
<i>Patients assessed after follow-up (1-3 months) can be scored out of 10 by including items 8-10</i>	
8	<i>Increase of &gt;2mm in proptosis</i>
9	<i>Decrease in uniocular excursion in any one direction of &gt;8 degree</i>
10	<i>Decrease of acuity equivalent to 1 Snellen line</i>

Di masa kini modifikasi CAS tidak lagi memadai sebagai penunjuk untuk pengobatan GO, karena hanya menunjukkan ada tidaknya GO, tetapi tidak memberikan gambaran tingkat keparahan. Sehingga muncul sistem klasifikasi VISA (*vision, inflammation, strabismus and appearance*) dan EUGOGO (*European Group of Graves Ophthalmopathy*). Kedua sistem klasifikasi ini berdasarkan sistem NOSPECS dan CAS sehingga kedua sistem klasifikasi ini dapat menilai tingkat aktif maupun keparahan GO, sehingga dapat menjadi petunjuk bagi para klinisi untuk pengobatan pasien-pasien dengan GO. VISA lebih umum digunakan di wilayah Amerika utara dan Kanada, sementara EUGOGO lebih sering digunakan di wilayah Eropa. Kedua klasifikasi ini tidak dapat digunakan secara bersamaan ataupun bergantian, sehingga salah satu klasifikasi saja yang digunakan untuk penilaian awal dan juga untuk pemeriksaan yang berikutnya.<sup>5,7</sup>

Sistem klasifikasi VISA diciptakan oleh Dolman dan Rootman pada tahun 2006 dan dapat di-download di *website International Thyroid Eye Disease* (<http://www.thyroideyedisease.org>), yaitu form VISA untuk pemeriksaan pertama dan form VISA untuk pemeriksaan berikutnya, juga terdapat sebuah kuesioner yang berisi pertanyaan-pertanyaan mengenai kualitas hidup pasien GO. Sistem klasifikasi ini didasarkan pada gejala dan tanda-tanda GO. Sistem ini menilai empat parameter tingkat keparahan yaitu, *vision* (*Visus*), *inflammation* (*inflamasi dan kongesti jaringan lunak orbita*), *strabismus* (*diplopia dan adanya restriksi otot rektus bola mata*), serta *appearance* (*proptosis, retraksi kelopak mata, dan protrusi lemak*). Masing-masing parameter ini dinilai secara individual dan tiap parameter ada beberapa skor yang perlu untuk dipertimbangkan. Nilai maksimum yang dapat diperoleh adalah 20 poin, yang merupakan total dari masing-masing parameter yang telah dinilai secara individual.<sup>3,5</sup>

**VISA FOLLOW-UP FORM**

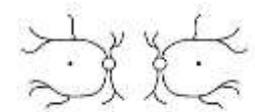
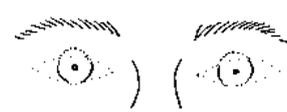
Date: \_\_\_\_\_ Visit #: \_\_\_\_\_ Patient Label: \_\_\_\_\_

ORBITOPATHY Symptoms: \_\_\_\_\_ THYROID Symptoms: \_\_\_\_\_ Date of birth: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_  
 Gender: \_\_\_\_\_

Progress: \_\_\_\_\_ Status: \_\_\_\_\_ GENERAL Smoking: \_\_\_\_\_

Therapy: \_\_\_\_\_ Therapy: \_\_\_\_\_ Meds: \_\_\_\_\_

QOL: ☹ ----- ☺

SUBJECTIVE	OBJECTIVE	OD	OS	
<b>VISION</b>				<b>Refractions</b>
Vision: n / abn	Central vision: sc / cc / ph with manifest	20/____ 20/____	20/____ 20/____	Wearing _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____ Manifest _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____
Color vis: n / abn	Color vision plates (HRR) / 14 Pupils (afferent defect)	y / n	y / n	
Optic nerve: Edema Pallor	Macular/ lens pathology	y / n y / n y / n	y / n y / n y / n	
<b>Progress: s / b / w</b>				
<b>INFLAM<sup>y</sup>/ CONGESTION</b>				<b>Inflammatory Index (worst eye/eyelid)</b>
Retrobulbar ache At rest (0-1) With gaze (0-1)	Caruncular edema (0-1) Chemosis (0-2) Conjunctival redness (0-1) Lid redness (0-1)			Caruncular edema (0-1): Chemosis (0-2): Conj redness (0-1): Lid redness (0-1): Lid edema (0-2): Retrobulbar ache (0-2): Diurnal Variation (0-1):
Lid swelling: y / n Diurnal variation: (0-1)	Lid edema Upper (0-2) Lower (0-2)			<b>Total: (10):</b>
<b>Progress: s / b / w</b>				
<b>STRABISMUS/ MOTILITY</b>				Prism Measure:
Diplopia: None (0) With gaze (1) Intermittent (2) Constant (3)	Ductions (degrees):	+	+	↑ ← → ↓
Head turn/ tilt: y / n	Restriction > 45° 30-45° 15-30° < 15°	0 1 2 3	0 1 2 3	
<b>Progress: s / b / w</b>				
<b>APPEARANCE/EXPOSURE</b>				Fat prolapse and eyelid position:
Lid stare y / n	Upper lid position: MRD Scleral show (upper) (lower)	mm mm mm	mm mm mm	
Light sensitivity y / n Bulging eyes y / n Tearing y / n Ocular irritation y / n	Levator function Lagophthalmos Exophthalmometry (Base: mm)	mm mm mm	mm mm mm	
<b>Progress: s / b / w</b>	Corneal erosions Corneal ulcers IOP -straight -up	y / n y / n mmHg mmHg	y / n y / n mmHg mmHg	
<b>DISEASE GRADE</b>		<b>Grade</b>	<b>Progress / Response</b>	<b>DISEASE ACTIVITY</b>
V (optic neuropathy) y / n		/ 1	s / b / w	
I (inflammation/congestion) 0-10		/ 10	s / b / w	Active
S (diplopia) 0-3 (restriction) 0-3		/ 3 / 3	s / b / w s / b / w	Quiescent
A (appearance/exposure): normal - severe		/ 3	s / b / w	

**MANAGEMENT** \_\_\_\_\_ **FOLLOW-UP INTERVAL:** \_\_\_\_\_

**Gambar 2. Form Pemeriksaan Lanjutan VISA<sup>3</sup>**

Bagian pertama form VISA adalah untuk menilai visus dimana yang dinilai adalah visus, test warna, refleks pupil keadaan dari nervus optikus. Pemeriksaan ini baik dilakukan pada semua pasien GO karena untuk menentukan apakah sudah terjadi DON, ini dapat terjadi pada mereka yang belum

mengalami proptosis maupun yang sudah mengalami proptosis. Bila pada pasien terdapat penurunan visus dan/atau kelainan pada nervus optikus maka skornya adalah 1 poin.<sup>5,7</sup>

Bagian kedua adalah untuk menilai inflamasi dimana pada bagian ini ada tujuh hal

yang perlu dinilai yaitu edema karunkula ( 0: tidak ada dan 1: ada) , kemosis konjungtiva (0: tidak ada, 1: kemosis hanya sebatas *grey line*, 2: kemosis sudah melebihi *grey line*), hiperemesis konjungtiva (0: tidak ada dan 1: ada), hiperemesis palpebra (0: tidak ada dan 1: ada), edema kelopak mata (0: tidak ada, 1: ada namun tidak ada jaringan yang mengalami reduksi, 2: ada, dan ada jaringan yang menonjol ke palpebra mata), nyeri retrobulbar saat sedang istirahat ataupun saat sedang melirik (masing masing dinilai 0: tidak ada dan 1: ada), dan yang terakhir adalah variasi harian (0: tidak ada dan 1: ada). Nilai maksimum yang dapat diperoleh pada bagian ini adalah sepuluh poin. Pada pasien yang memiliki skor empat dari sepuluh akan mendapatkan pengobatan yang moderat sedangkan untuk mereka yang memiliki skor lima atau lebih memerlukan pengobatan yang lebih agresif.<sup>5</sup>

Bagian ketiga adalah untuk menilai ada tidaknya strabismus dan restriksi otot rektus bola mata. Yang dinilai adalah diplopia ( 0: tidak ada, 1: ada, pada saat melirik ke arah tertentu, 2: diplopia intermiten, 3: diplopia konstan). Pada fase aktif biasanya ditandai dengan adanya fluktuasi dari diplopia, yang terutama dirasakan atau didapatkan saat pagi hari. Hal lain yang dinilai adalah duksi mata yang dinilai dengan menggunakan teknik *corneal light reflex*, dan juga restriksi otot rektus mata (0: bila lebih dari 45° restriksi, 1: bila 30°-45° restriksi, 2: 15°-30° restriksi dan 3: kurang dari 15° restriksi) nilai maksimum pada bagian ini adalah enam poin. Bagian penilaian ini juga membantu untuk menentukan progresi dari GO dan juga untuk membantu merencanakan tindakan bedah di kemudian hari bila keadaan sudah stabil dan sudah pada fase inaktif.<sup>5</sup>

Bagian keempat adalah untuk menilai penampilan (*appearance*) dari pasien GO. Yang dinilai adalah ada tidaknya retraksi kelopak mata dan dicatat berapa mm retraksi yang terjadi, ada tidaknya proptosis yang dinilai dengan menggunakan eksophtalmometer, ada tidaknya prolaps lemak dan bagaimana kondisi dari segmen anterior. Bila sudah parah pada segmen anterior dapat ditemukan penipisan kornea, ulkus, dan adanya risiko perforasi bola mata. Bagian ini dinilai berdasarkan tingkat keparahannya (dari 0: tidak ada 1: ringan, 2: sedang, 3: berat).

Nilai maksimum pada bagian ini adalah tiga poin.<sup>5</sup>

Setelah penilaian pada setiap bagian dari form ini, pada baris bawah dari setiap baris penilaian terdapat bagian yang menanyakan progresivitas dari penilaian tersebut apakah kondisinya masih sama (s: *same*), lebih baik (b: *better*), atau memburuk (w: *worse*). Hal ini membantu untuk menentukan apakah kondisi pasien pada fase aktif atau pada fase inaktif

Sistem klasifikasi EUGOGO diciptakan pada tahun 1999. Sistem ini menilai aktivitas GO dan juga tingkat keparahannya. Form penilaian pada kunjungan pertama dan kunjungan berikut, kuesioner untuk menilai kualitas hidup, dan atlas panduan untuk membantu mengisi form dapat di-*download* pada website EUGOGO (<http://www.eugogo.eu>). Pada dasarnya EUGOGO dibuat berdasarkan sistem klasifikasi CAS. Namun lebih dikembangkan lagi sehingga pada EUGOGO dapat diukur aktivitas penyakit, tingkat keparahan penyakit, dan klasifikasi tingkat keparahan.<sup>5,8</sup>

Untuk mengukur aktivitas penyakit, poin-poin yang terdapat pada CAS tetap digunakan namun cara penilaiannya dan penentuan skornya yang sedikit berbeda. Untuk poin nyeri orbita, CAS poin 1 bila nyeri yang dirasakan lebih dari beberapa detik dan terjadi lebih dari beberapa kali. Untuk edema kelopak mata dan eritema kelopak mata, CAS poin satu bila edema dan eritema ini tampak dari jarak 1 meter tanpa menggunakan *slitlamp* dan hanya yang bersifat *moderate* ataupun *severe*. Hiperemis konjungtiva juga dinilai dari jarak satu meter dan bila hiperemis ini disebabkan oleh karena adanya ulkus atau kelainan pada kornea tidak mendapatkan poin. Kemosis konjungtiva dinilai dengan menggunakan *slitlamp* dengan lampu pada sudut 60° dan daerah yang dinilai adalah antara limbus dengan kantung lateral. Bila kemosis melebihi garis *grey line* skor CAS 1 poin. Bila kelainan konjungtiva berupa redundan tidak mendapatkan skor. Skor CAS 1 poin bila terdapat inflamasi pada karunkula atau plika, atau saat menutup mata plika tampak menonjol. Ketujuh poin ini dinilai pada pemeriksaan yang pertama. Bila mendapatkan skor 3/7 sesuai dengan sistem klasifikasi CAS, maka penyakit GO sedang dalam fase aktif. Pada pemeriksaan yang berikutnya terdapat tiga poin tambahan yaitu,

CAS 1 poin bila terdapat peningkatan proptosis >2mm dalam satu hingga tiga bulan terakhir. Skor CAS 1 poin bila terdapat penurunan gerak bola mata pada salah satu arah > 8° dalam 1-3 bulan terakhir. Dan yang terakhir adalah terdapat penurunan visus ekuivalen ke-1 baris *Snellen* dalam 1-3 bulan terakhir. Pada pemeriksaan lanjutan bila total

skor CAS 4/10 atau lebih dari empat, maka penyakit GO sedang dalam masa aktif.<sup>5</sup>

Sedangkan untuk mengukur tingkat keparahan GO, EUGOGO menilai hal hal berikut ini (Tabel 3), jaringan lunak, pengukuran kelopak mata, proptosis, motilitas okuler, kornea mata, dan neuropati optik dengan panduan dari EUGOGO atlas.<sup>5</sup>

**Tabel 3. Tingkat Keparahannya Grave's Ophthalmopathy Menurut EUGOGO<sup>5</sup>**

Soft tissues	<i>Eyelid swelling</i> (i) Absent (ii) Mild: none of the features defining moderate or severe swelling are present (iii) Moderate: definite swelling but no lower eyelid festoons and in the upper eyelid the skin fold becomes angled on a 45° downgaze (iv) Severe: lower eyelid festoons OR upper lid fold remains rounded on a 45° downgaze	
	<i>Eyelid erythema</i> (i) Absent (ii) Present	
	<i>Conjunctival redness</i> (i) Absent (ii) Mild: equivocal or minimal redness (iii) Moderate: <50% of definite conjunctival redness (iv) Severe: >50% of definite conjunctival redness	
	<i>Conjunctival edema</i> (i) Absent (ii) Present: separation of conjunctiva from sclera present in >1/3 of the total height of the palpebral aperture or conjunctiva prolapsing anterior to grey line of eyelid	
	<i>Inflammation of caruncle or plica semilunaris</i> (i) Absent (ii) Present: plica is prolapsed through closed eyelids or caruncle and/or plica are inflamed	
	Eyelid measurements	<i>Palpebral aperture (mm)</i>
		<i>Upper/lower lid retraction (mm)</i>
		<i>Levator function (mm)</i>
		<i>Lagophthalmos</i> (i) Absent (ii) Present
		<i>Bell's phenomenon</i> (i) Absent (ii) Present
Proptosis	Measurement with Hertel's exophthalmometer. Recording of intercanthal distance.	
Ocular motility	<i>Prism cover test</i>	
	<i>Monocular ductions</i>	
	<i>Head posture</i>	
	<i>Torsion</i> <i>Field of binocular single vision</i>	
Cornea	<i>Corneal integrity</i> (i) Normal (ii) Punctate keratopathy (iii) Ulcer (iv) Perforation	
	Optic neuropathy	(i) Visual acuity (Logmar or Snellen)
		(ii) Afferent pupil defect (present/absent)
		(iii) Colour vision
(iv) Optic disc assessment: normal/atrophy/edema		

Jaringan lunak yang dinilai adalah edema kelopak mata (tidak ada, ringan, sedang, berat), eritema kelopak mata (tidak ada, ada), hiperemis konjungtiva (tidak ada, ada), kemosis konjungtiva (tidak ada, ada), inflamasi karunkula dan atau plika (tidak ada, ada). Pengukuran kelopak mata yang dilakukan adalah lebar fisura palpebra, retraksi kelopak mata atas dan atau bawah, fungsi otot

levator, ada tidaknya lagoptalmus, dan fenomena Bells. Proptosis diukur menggunakan eksophthalmometer, motilitas okuler ditentukan dengan menggunakan prisma, duksi, posisi kepala, torsi mata, dan lapang pandang. Keadaan kornea dilihat integritasnya apakah normal, ada keratopati puntata, ulkus, atau perforasi kornea. Ada tidaknya neuropati optik ditentukan dengan

pengukuran visus, refleks pupil, test warna, dan dinilai keadaan diskus optik apakah normal, atrofi atau edema.<sup>1,2,4,5,7</sup>

Untuk memulai terapi pada pasein dengan GO tergantung pada klasifikasi tingkat keparahannya. Di atas tadi telah dijelaskan bagaimana mengukur tingkat keparahan dan berikut ini akan dijelaskan mengenai klasifikasi keparahan EUGOGO. Pada dasarnya dapat dibagi menjadi tiga yaitu *mild* (ringan), *moderate to severe* (sedang-berat), dan *sight threatening* GO (GO yang mengancam penglihatan).<sup>5,7</sup>

- (1) Kriteria *mild* didapatkan bila seorang pasien kualitas hidupnya minimum terganggu, dan minimal terdapat satu dari hal hal berikut ini:
  - a. Retraksi kelopak kurang dari 2 mm
  - b. Keterlibatan jaringan lunak minimal
  - c. Eksoptalmus < 3mm
  - d. Diplopia yang transien/ tidak ada
  - e. Eksposur kornea yang dapat diatasi dengan obat tetes air mata buatan
- (2) Kriteria *moderate-severe* bila kualitas hidup sudah terganggu namun tidak disertai ancaman kehilangan penglihatan. Bila pasien dalam fase aktif akan memerlukan terapi dengan immunosupresan, dan jika dalam fase inaktif dapat dilakukan pembedahan. Minimal didapatkan satu dari hal berikut:
  - a. Retraksi kelopak > 2mm
  - b. Keterlibatan jaringan lunak
  - c. Eksoptalmus ≥ 3mm
  - d. Diplopia yang persisten ada / tidak
- (3) Kriteria *sight threatening* GO, bila pasien mengalami DON , eksposur kornea yang disertai kerusakan yang parah. Kriteria ini akan memerlukan intervensi yang segera, biasanya berupa operasi

### **Imaging**

Secara umum GO adalah suatu penyakit dimana untuk mendeteksinya tidak

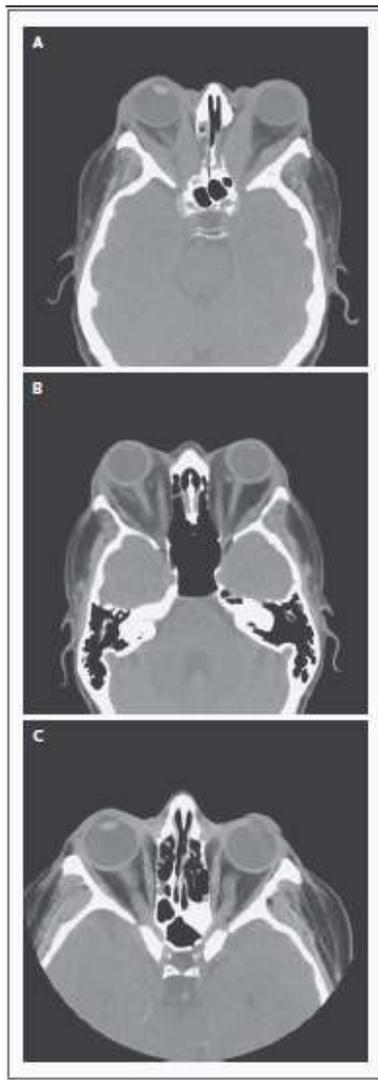
memerlukan alat bantu diagnostik, karena secara klinis gambaran yang diberikan cukup khas dan jelas. Namun alat bantu diagnostik ini akan sangat berguna untuk membantu diagnosis pada kasus-kasus yang atipikal dan juga akan sangat membantu dalam merencanakan tindakan pembedahan. Alat *imaging* yang dapat digunakan adalah *ultrasound*, *Computed Tomography Scan* (CT scan), dan *Magenetic Resounance Imaging* (MRI).<sup>3,7</sup>

*Ultrasound* dapat mendeteksi adanya pembesaran otot rektus mata dan juga adanya pembesaran vena oftalmik superior. Selain kedua hal ini *ultrasound* tidak dapat digunakan untuk perencanaan ataupun persiapan operasi karena detail-detail rongga orbita tidak dapat dilihat pada *ultrasound*, seperti sinus-sinus dan juga tulang orbita.<sup>7</sup>

*CT scan* lebih berguna baik sebagai alat diagnostik maupun alat bantu perencanaan operasi seperti dekompresi rongga orbita, karena memberikan gambaran yang jelas mengenai sinus dan juga tulang-tulang orbita. Selain itu membantu dalam pelaksanaan radioterapi. Gambar yang perlu didapatkan baik untuk *CT scan* maupun MRI adalah potongan aksial dan koronal, dimana pada potongan ini akan tampak, pembesaran otot rektus tanpa disertai pembesaran tendon yang merupakan gambaran khas pada GO, pembesaran vena oftalmik superior, rongga-rongga sinus beserta batas-batasnya, peningkatan jaringan lemak di dalam rongga orbita dan *crowding* nervus optikus di daerah apeks akibat pembesaran otot.<sup>3,7</sup>

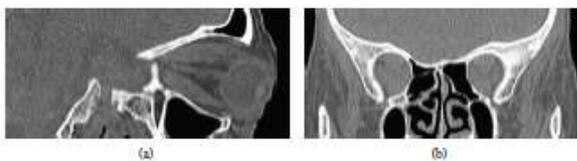
MRI lebih berguna untuk menunjukkan jaringan-jaringan lunak seperti nervus optikus, dimana pada GO biasanya ada proptosis sehingga nervus optikus yang biasanya sedikit berkelok menjadi lebih lurus.<sup>3,7</sup>

Kasus-kasus atipikal yang akan memerlukan alat bantu *imaging* untuk mendiagnosisnya adalah pada kasus-kasus dimana terdapat kelainan unilateral atau bilateral tanpa adanya gangguan tiroid, tidak ada retraksi kelopak mata, strabismus divergen, diplopia manifestasi tunggal, adanya riwayat diplopia dimana saat penghujung hari makin parah.<sup>3,7</sup>



**Gambar 3. Potongan Aksial *Computed Tomography Scan (CT scan)* Penderita Oftalmopati Grave dan *Scan Normal***

A) Pembesaran otot ekstraokuler dengan bilateral proptosis. B) Bilateral proptosis, keterlibatan otot ekstraokuler yang asimetris, pembesaran lemak orbita. C) *Scan* orbita orang normal<sup>3</sup>



**Gambar 4. Potongan Sagital *Computed Tomography Scan* Penderita Oftalmopati Grave.** a) Eksoftalmus yang berat b) Penyempitan apikal yang menyebabkan DON bilateral<sup>5</sup>

## Terapi

Terapi untuk pasien GO harus dirancang sesuai dengan kondisi dan kasus dari setiap pasien, apakah pasien dalam masa aktif ataupun masa inaktif atau tenang, sehingga terapi yang diberikan tidak akan selalu sama pada setiap penderita. Karena kompleksnya penyakit GO lebih baik jika ditangani oleh tim medis yang khusus yang terdiri atas spesialis mata, spesialis endokrinologi, spesialis radiologi dan radioterapi, dan spesialisasi bedah orbita.<sup>2,4,5,8</sup>

Penderita yang dapat dirujuk ke tim khusus ini dalam beberapa minggu setelah penanganan awal adalah mereka yang memiliki risiko tinggi (lanjut usia, pria, riwayat merokok, riwayat diabetes, atau hipertensi), memiliki riwayat keluarga dengan orbitopati, adanya progresi dalam inflamasi atau progresi dalam tingkat keparahan penyakit. Sedangkan mereka yang perlu mendapatkan rujukan dalam hitungan hari bila ada gejala visus dan atau kontras warna yang menurun, diplopia yang memburuk, skor inflamasi (CAS) yang meningkat. VISA dapat digunakan sebagai petunjuk urutan prioritas pengobatan, gangguan visus, inflamasi yang aktif, strabismus kemudian mengoreksi penampilan.<sup>5,8</sup>

Dalam merancang manajemen pengobatan yang diberikan didasari oleh tingkat keparahan penyakit yang diderita, namun ada beberapa tindakan yang perlu dilakukan untuk semua pasien GO apa pun tingkat keparahannya, dipaparkan sebagai berikut ini:<sup>2-5,7-9</sup>

1. Mengembalikan fungsi tiroid menjadi eutiroid. Fungsi tiroid yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terjadi GO dan juga faktor risiko memburuknya GO. Monitor ketat dari fungsi tiroid penting dilakukan, terutama di fase-fase awal penyakit. Terapi yang dilakukan untuk mengontrol fungsi tiroid antara lain dengan pemberian obat-obat antitiroid, radioiodine (RAI), dan tiroidektomi. RAI sebagai monoterapi tidak disarankan untuk dilakukan pada fase aktif, karena enam bulan sejak terapi RAI dimulai dapat memburuk kondisi penderita, sehingga disarankan untuk memberikan oral kortikosteroid (selama tiga bulan diberikan dosis 0.3-0.5 mg/kgBB dan di-

*tapering off*) pada saat RAI dimulai. Bagi penderita yang GO sedang dalam fase inaktif dapat langsung dilakukan RAI tanpa pemberian kortikostroid, namun perlu diperhatikan agar penderita tidak menjadi hipotiroid post-radioiodine.

Tiroidektomi juga dapat dilakukan agar fungsi tiroid menjadi eutiroid. Tiroidektomi dapat lebih menurunkan risiko GO dibandingkan dengan RAI, dikatakan proses pembedahan saja ataupun dengan pengobatan dapat menurunkan risiko terjadinya GO sebanyak 74% dibandingkan dengan RAI.

## 2. Tindakan konservatif

Penderita GO perlu disarankan untuk memakai tetes air mata buatan saat pagi hari dan gel saat malam hari, hal ini untuk melindungi serta mencegah terjadinya kerusakan pada kornea akibat kelopak mata yang tidak dapat menutup dengan sempurna. Tidur dengan posisi kepala lebih tinggi dapat mengurangi bengkak yang timbul pada kelopak mata saat bangun tidur.

## 3. Berhenti merokok

Penderita GO yang memiliki riwayat pernah merokok atau aktif merokok memiliki risiko GO yang tingkat keparahannya severe dan progresi yang lebih buruk. Diakibatkan respons tubuh terhadap terapi immunosupresi lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat merokok aktif maupun pasif

Terapi yang diberikan pada penderita GO tipe ringan (*mild*) tidaklah terlalu banyak ataupun terlalu agresif, karena secara umum GO tipe ini adalah penyakit yang *self limiting*. Pemberian immunosupresi dan kortikosteroid pada fase ini lebih banyak kerugiannya dibandingkan dengan manfaatnya. Pada tipe ringan terapi dengan antioksidan selenium oral (100mg, dua kali sehari) dapat membantu proses pemulihan karena memiliki efek membantu autoimun. Saat tidur, kepala sedikit ditinggikan untuk membantu agar saat bangun tidur kelopak mata tidak menjadi bengkak. Untuk retraksi kelopak mata dapat dilakukan injeksi dengan botulinum.<sup>2,3,5,8,9</sup>

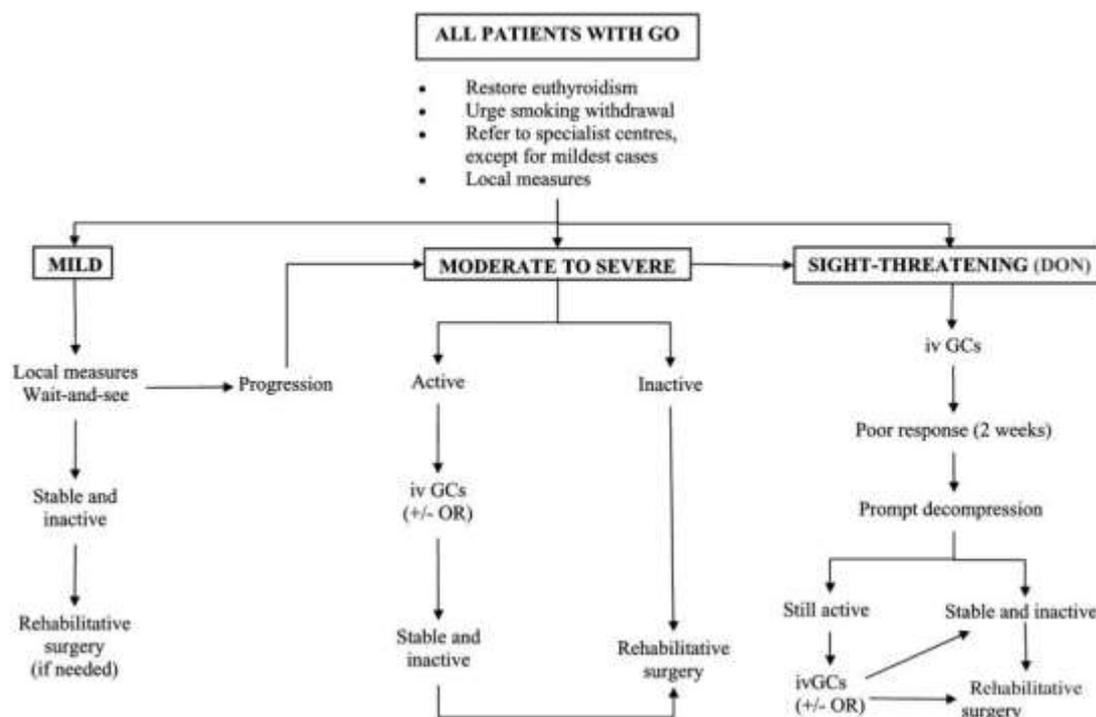
Sebaliknya untuk tipe GO sedang-berat dibutuhkan terapi yang lebih agresif untuk menghentikan progresi penyakit. Terapi immunosupresi dikombinasikan dengan radioterapi memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi (immunosupresi atau radioterapi). Kombinasi oral kortikosteroid dengan radioterapi memiliki efek yang lebih lama dan lebih efektif untuk mengatasi retraksi otot, diplopia, dan inflamasi penderita. Penelitian menggunakan kombinasi radioterapi dengan intravena kortikosteroid belum banyak dilakukan, sehingga belum dapat ditentukan apakah kombinasi ini lebih superior dibandingkan dengan kombinasi oral kortikosteroid dan radioterapi. Dosis radioterapi yang diberikan antara 10-20 Gy dengan dosis sepuluh seri dalam waktu dua minggu, dimana pada beberapa penelitian yang sudah dilakukan sepuluh Gy menunjukkan efek yang sama dengan 20 Gy. Tidak disarankan untuk menggunakan lebih dari 20 Gy karena efek samping yang lebih hebat. Radioterapi disarankan untuk kondisi restriksi gerak bola mata, pemberian kortikosteroid sudah maksimum namun GO belum terkontrol atau bila dinilai kortikosteroid saja tidak akan memberikan hasil yang adekuat dibandingkan dengan kombinasi. Kontraindikasi radioterapi adalah usia di bawah 35 tahun, diabetes melitus (DM), dan hipertensi yang disertai dengan retinopati, karena radiasi dapat memicu kanker pada usia muda dan memperburuk kondisi retinopati. Dosis maksimum untuk oral maupun intravena kortikosteroid adalah dosis total mencapai 4.5g dan tidak boleh melebihi 8g. Pemberian kortikosteroid secara intravena menunjukkan hasil yang lebih baik daripada oral.<sup>2,3,5,8,9</sup>

Tindakan bedah dilakukan bila penglihatan penderita terancam hilang akibat DON, atau kerusakan hebat pada kornea akibat eksposur yang lama (*corneal breakdown*). Pasien yang dalam keadaan ini dan sudah dilakukan pengobatan dengan intravena kortikosteroid dosis tinggi selama dua minggu, tidak menunjukkan adanya perbaikan, maka tindakan dekompresi disarankan untuk dilakukan. Tindakan dekompresi dalam kasus ini untuk mengurangi tekanan pada saraf mata dan agar kelopak mata dapat menutup sehingga melindungi kornea dari kerusakan yang lebih lanjut. Dekompresi dapat dilakukan pada satu hingga tiga sisi dinding orbita.

Radioterapi tidak disarankan untuk kasus-kasus seperti ini. Walaupun demikian dekompresi bukanlah monoterapi, penelitian menunjukkan dekompresi tanpa disertai pemberian kortikosteroid tidak memberikan hasil yang lebih baik, dibandingkan dengan dekompresi dengan pemberian kortikosteroid.<sup>2,3,5,8,9</sup>

Bila kondisi pasien sudah tenang tidak menunjukkan progresi ataupun inflamasi aktif selama enam bulan, tindakan bedah untuk mengembalikan penampilan mata seperti semula dapat dilakukan. Langkah-langkah pembedahan harus dilakukan secara berurutan dan sesuai dengan kondisi mata penderita. Langkah pertama adalah dengan melakukan dekompresi jika didapatkan eksophthalmus > 3mm. Bila setelah dekompresi dilakukan masih didapatkan restriksi gerak dan diplopia,

maka operasi strabismus dapat dilakukan. Jenis operasi strabismus lebih baik adalah reseksi otot rektus dibandingkan dengan reseksi otot rektus. Reseksi pada otot yang sudah mengalami fibrosis akibat inflamasi dapat memerluas dan meningkatkan fibrosis pada otot tersebut. Sebaliknya reseksi otot tidak terjadi pemotongan pada badan otot hanya di tendon, sehingga kemungkinan pulih dari diplopia dan restriksi lebih tinggi. Beberapa minggu hingga bulan setelah operasi strabismus dilakukan, bila masih terdapat retraksi kelopak mata maka dapat dilakukan koreksi pada kelopak mata dengan *mullerectomy* atau. Tahap paling akhir adalah melakukan *blepharoplasty* dan *browplasty* bila masih terdapat residual retraksi kelopak. Secara singkat alur pengobatan dapat dilihat pada bagan pengobatan di bawah ini.<sup>5,8</sup>



**Gambar 5. Alur Pengobatan Penderita Oftalmopati Grave<sup>8</sup>**

## Penutup

*Grave's ophthalmopathy* adalah penyakit penyerta dari *Grave's hyperthyroid*, walaupun umumnya terdapat pada kondisi hipertiroid namun dapat dijumpai beberapa

pada kasus hipotiroid atau eutiroid. Yang mendasari penyakit ini adalah suatu proses immunologis, dimana terbentuknya antitirotropin yang menghambat reseptor TSH (TSH-R), sehingga terjadi penumpukan hormon tiroid di tubuh yang bermanifestasi

terbentuknya fibroblas pada jaringan lunak mata. Gejala dan tanda yang umumnya terjadi adalah retraksi palpebra superior, "lid lag", proptosis, restriktif miopati, dan neuropati nervus optikus akibat kompresi. Pengobatan pada GO bergantung pada fase penyakit (fase aktif atau fase inaktif) dan juga berdasarkan tingkat keparahan penyakit (ringan, sedang-berat, atau mengancam penglihatan). *Grave's ophthalmopathy* dapat berakhir dengan kebutaan bila tidak dikenali dengan cepat dan tidak mendapatkan penanganan oleh ahli dalam bidang ini. Kebutuhan dapat disebabkan oleh kerusakan parah pada kornea akibat eksposur yang lama dan juga akibat kerusakan pada nervus optikus. Manajemen pada penderita GO mulai dari terapi obat tetes mata hingga pembedahan.

### Referensi

1. Bahn RS. Mechanisms of disease Grave's ophthalmopathy. *N Engl J Med*.2010 362:726-38
2. Holds JB, Chang Wj, Dailey RA, Foster JA, Kazim M, McCulley TJ, et al. Thyroid-associated orbitopathy. *AAO Basic and Clinical Science Course section 7*.2010: 46-54
3. Maheswari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*.2012. vol 60:2: 87-93
4. Kanski JJ, *Orbit: thyroid eye disease. Clinical Ophthalmology* 6<sup>th</sup> edition.2007.170-5
5. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria A, Galofré JC. Grave's ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assesment, and management. *Hindawi Journal of Ophthalmology*.2015:1-16
6. Mourits MPh, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, Gaag R vd. Clinical criteria for the assessment of disease in Grave's ophthamopathy: a novel approach. *Br J Ophthamol*.1989:639-44
7. Yash S. Thyroid ophthalmopathy. *Supplement to JAPI*.2011 vol 50:60-65
8. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) on management of Grave's orbitopathy. *Thyroid*.2008. vol 18:3:333-46
9. Novaes P, Grisolla ABD, Smith TJ. Update on thyroid-associated ophthalmology with a special emphasis on the ocular surface. *Clinical Diabetes and Endocrinology*.2016.vol 2:19:1-10