

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Oftalmopati Graves adalah penyakit inflamasi dari jaringan orbita dan otot-otot ekstraokuler yang diduga disebabkan oleh reaksi autoimun. Oftalmopati Graves dapat terjadi secara bilateral maupun unilateral. Oftalmopati Graves terutama dihubungkan dengan hipertiroidisme Graves atau penyakit Graves yang pertama kali dikenalkan oleh Robert Graves tahun 1835. Kelainan ini juga dapat terjadi pada pasien dengan eutiroid, ataupun pada pasien dengan hipotiroid yang disebabkan oleh penyakit autoimun kronik seperti pada tiroiditis hashimoto.^{1,2,3,4}

Oftalmopati Graves secara klinis terlihat pada 25-50% pasien penyakit Graves. Angka kejadian oftalmopati Graves cukup bervariasi. *European Thyroid Association / European Group on Graves Orbitopathy* (2016) mendapatkan oftalmopati Graves lebih sering dijumpai pada wanita dibanding pria, dengan angka insiden wanita : pria = 3,9 : 1 per 100.000 populasi pertahun di Swedia⁵, sedangkan di Denmark didapatkan wanita : pria = 5 : 1 per 100.000 populasi pertahun. Pada penelitian tersebut juga dilaporkan angka kejadian 210 kasus per 1.000.000 populasi di Swedia dan 42,2 kasus per 1.000.000 populasi di Denmark.⁵

Rahayu *et al* (2015)⁶ dalam penelitiannya di kota Padang juga menemukan angka insiden wanita lebih banyak dibandingkan pasien pria. Hasil penelitiannya mendapatkan pasien oftalmopati Graves sebanyak 45 pasien (selama 6 bulan) di poli klinik mata RSUP DR. M Djamil Padang, dengan jumlah wanita : pria = 39 : 6.⁶

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun yang bersifat multifaktorial. Reaksi autoimun orbita pada oftalmopati Graves mengakibatkan deposit glikosaminoglikan, fibrosis otot ekstraokular dan adipogenesis pada daerah sekitar orbita.^{1,2,3,4}

Oftalmopati Graves dalam perjalanannya memiliki beberapa tingkatan dan diklasifikasikan menurut beratnya keterlibatan okular. Sampai saat ini belum ada *gold standard* untuk menetapkan gradasi aktifitas maupun beratnya oftalmopati Graves. Ada berbagai cara yang digunakan pada penelitian klinis. Salah satunya dan banyak digunakan adalah klasifikasi NOSPECS (singkatan dari: *no signs or symptoms* = 0; *only signs no symptoms* = I; *soft tissue involvement* = II; *proptosis* = III; *eye muscle involvement* = IV; *corneal involvement* = V; dan *sight loss* karena neuropati optik = VI).^{7,8,9,10,11}

Meskipun mayoritas pasien oftalmopati Graves memiliki keterlibatan okuler yang ringan, *self-limiting*, dan non-progresif, namun sekitar 3-7% pasien oftalmopati Graves menunjukkan gejala klinis yang mengancam penglihatan akibat eksposur kornea ataupun neuropati optik. Neuropati optik terjadi karena adanya kompresi pada nervus optikus oleh otot-otot ekstraokuler yang mengalami pembesaran sehingga timbul gangguan penglihatan.^{7,8,9,10,11}

Oftalmopati Graves merupakan salah satu penyakit yang sering dikaitkan dengan gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva. Gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada oftalmopati Graves merupakan penyebab paling sering keluhan ketidaknyamanan mata pada pasien Graves kibat mengganggu produksi akuos dan musin pada lapisan *tear film* permukaan okular. Manifestasi klinis ini dapat menyebabkan masalah dengan penglihatan, motilitas mata, dan cacat fisik. Oleh karena gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva ini, kualitas hidup penderita oftalmopati Graves sering berkurang.^{12,13,14,15}

Gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva menyebabkan gejala ketidaknyamanan, gangguan visual, dan gangguan potensial terhadap *ocular surface*, disertai dengan peningkatan osmolaritas akuos, dan inflamasi *ocular surface*. Gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva at sering ditemukan sehari-hari, paling sering dalam bentuk sindroma *dry eye* dan prevalensinya meningkat pada penderita penyakit autoimun dan kelainan tiroid (Oftalmopati Graves), wanita menopause dan pada usia tua.^{17,18,19,20}

Gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva secara umum dapat diperiksa secara sederhana atau dengan pemeriksaan *diagnostic minimal invasive* yang secara rutin dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan oftalmologi. Pemeriksaan diagnostik ini termasuk *schirmer test* untuk glandula lakrimal dan sitologi impresi untuk sel goblet konyungtiva.^{20,21,22,23}

Uji Schirmer digunakan untuk menilai kuantitas air mata dan menilai refleks kecepatan sekresi air mata dengan memakai kertas filter Whatman 41 (panjang 35 mm dan lebar 5 mm). Uji Schirmer ini ada 2 jenis, yaitu; uji Schirmer I dan II. Uji Schirmer I merupakan pemeriksaan produksi sekresi basal dan refleks sekresi lakrimal untuk menentukan apakah produksi air mata cukup untuk membasahi mata. Uji Schirmer II bertujuan mengukur refleks sekresi kelenjar lakrimal.^{20,21,22,23}

Sitologi impresi konyungtiva adalah metode praktis dan minimal invasif untuk mendapatkan sel superfisial dengan aplikasi membran kecil pada permukaan konyungtiva. Sitologi impresi dianggap sebagai salah satu pemeriksaan yang berguna untuk menilai keadaan sel goblet konyungtiva, terapi, prognosis serta meningkatkan pemahaman patofisiologi penyakit permukaan okular. Sitologi Impresi konyungtiva paling umum diklasifikasikan dalam bentuk *grading* Nelson 0 – 3, dimana 0 dan 1 adalah gambaran sitologi impresi konyungtiva normal sedangkan *grade* 2 dan 3 adalah gambaran sitologi impresi konyungtiva abnormal.^{23,24,25,26}

Menurut penelitian meta-analitik oleh Nowak *et al*¹³ dan Gurdal *et al*¹⁴, insiden gangguan glandula lakrimal yang memproduksi lapisan akuos pada pasien oftalmopati Graves bervariasi dari 45% hingga 85%. Sejumlah penelitian selama ini menyebutkan bahwa gangguan tersebut terjadi akibat proses evaporasi akibat faktor : protusio, eksoftalmus, pelebaran fissura palpebra vertikal, lagoftalmus dan penurunan produksi *tear film*.^{13,14}

Penelitian Iskeleli *et al* (2008)²⁷ menunjukkan bahwa osmolaritas akuos pada pasien oftalmopati Graves secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol.²⁷ Penelitian oleh Wang *et al* (2018)²⁸ meneliti efek oftalmopati Graves terhadap fungsi dan morfologi glandula meibom. Pada penelitian tersebut, ditemukan disfungsi berat glandula meibom yang lebih signifikan pada oftalmopati Graves aktif dibandingkan yang inaktif, dengan nilai *lipid layer thickness* yang juga lebih tinggi pada oftalmopati Graves aktif dibandingkan yang inaktif. Peningkatan ketebalan *lipid layer thickness*

berkorelasi dengan lagofthalmus. Hal ini terjadi akibat sekresi kompensasi dari glandula meibom dan kedipan paksa yang distimulus oleh lagofthalmus sehingga glandula meibom secara sementara dipaksa mensekresi lipid ke dalam *tear film*.²⁸

Hsu *et al* (2016)²⁴ meneliti sitologi impresi imunologi epitel konyungtiva pada pasien oftalmopati Graves. Pada penelitian tersebut ditemukan mediator inflamasi IL-1 α IFA dan IL-1 β IFA ditemukan signifikan pada sel goblet penderita oftalmopati Graves.²⁴ Sedangkan pada penelitian Huang *et al* (2014)²⁹, konsentrasi akuos dan sel goblet konyungtiva pada penderita oftalmopati Graves memiliki jumlah sitokin IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α yang lebih tinggi dari pada kontrol.²⁹

Semua penelitian – penelitian terdahulu menunjukkan bahwa eksposur kornea akibat beberapa faktor (peningkatan apertur palpebra, gangguan *bell's phenomenon*, retraksi palpebral, eksoftalmus, lagofthalmus, dan perubahan mekanisme berkedip) menjadi penyebab utama gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiv pada oftalmopati Graves. Dengan kata lain dapat disimpulkan bahwa gangg gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada penderita oftalmopati Graves terjadi jika sudah mengalami kondisi protusio atau pada derajat NOSPECS-III.^{13,14,24,27,28}

Namun pada penderita oftalmopati Graves tanpa protusio, tanda dan gejala gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva seperti ketidaknyamanan mata seperti *tearing* yang berlebihan, sensasi benda asing, mata merah, gatal, fotofobia, sensasi terbakar dan nyeri pada mata juga sering ditemukan. Berdasarkan hal ini, EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) menyatakan bahwa penderita Graves baik yang tidak memiliki gejala atau sudah memiliki tanda oftalmopati Graves membutuhkan pemeriksaan klinis mata lebih lanjut terhadap adanya gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva. Hingga saat ini masih sedikit penelitian yang berfokus pada prevalensi dan dampak klinis gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada oftalmopati Graves tanpa protusio, dan hubungan antara gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva dengan oftalmopati Graves tanpa protusio masih belum dapat didefinisikan secara jelas.^{5,15,24}

Hasil dan mekanisme yang berbeda dari terjadinya gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada oftalmopati Graves tanpa protusio dipaparkan oleh penelitian terbaru lainnya. Mekanisme proses inflamasi orbita akibat proses autoimun pada penyakit Graves akan mengakibatkan inflamasi terhadap jaringan periglandular, membuat disfungsi glandula lakrimal dan sel goblet sehingga menciptakan gangguan produksi akuos dan musin pada penderita oftalmopati Graves tanpa protusio. Kerusakan pada fase aktif oftalmopati Graves ditemukan berhubungan dengan penurunan produksi akuos, yang berhipotesa bahwa kondisi tersebut akibat proses inflamasi yang melibatkan glandula lakrimal.^{12,30,31,32}

Penelitian oleh Gupta *et al* (2009)³³, menemukan dari 539 pasien yang didiagnosis awalnya dengan gangguan glandula lakrimal dengan sindroma *dry eye*, 3,8% (21 pasien) memiliki oftalmopati Graves tanpa tanda dan gejala klinis disfungsi tiroid dan protusio atau eksoftalmus. Penelitian awal oleh Gupta *et al* ini menjabarkan mekanisme inflamasi pada glandula lakrimal pada fase awal oftalmopati Graves sebagai penyebab terjadinya gangguan glandula lakrimal meskipun tanpa adanya eksposur kornea akibat protusio.³³

Achtsidis *et al*, (2013)¹⁷ pada penelitiannya terhadap penderita oftalmopati Graves fase awal tanpa protusio menemukan 67,8% pasien mengalami gangguan lapisan glandula lakrimal, dengan hasil *Schirmer test* secara signifikan lebih rendah pada pasien oftalmopati Graves tanpa protusio (12.88 ± 5.54 mm) dibandingkan kontrol (18.08 ± 7.26 mm). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gangguan glandula lakrimal dapat terjadi pada fase awal oftalmopati Graves meskipun tanpa adanya protusio.¹⁷

Bruscolini *et al*, (2014)³⁰ juga melakukan penelitian terhadap penderita Graves tanpa adanya protusio. Pada penelitian tersebut ditemukan perbedaan yang cukup signifikan pada hasil pemeriksaan *Schirmer test*. Hasil *Schirmer test* pada kelompok penderita Graves (8.2 ± 4.9 mm) lebih rendah dari kelompok kontrol (17.6 ± 7.8 mm), dimana pada kelompok penderita Graves ditemukan 16% mengalami gangguan lapisan akuos *moderate*, dan 32% mengalami gangguan lapisan akuos *severe*. Penelitian ini membuktikan bahwa lapisan akuos yang diproduksi oleh glandula lakrimal dan kornea sudah mengalami kerusakan meskipun pada fase awal oftalmopati Graves tanpa protusio.³⁰

Eckstein *et al*, (2004)³¹ pada penelitiannya ditemukan penurunan nilai Schirmer penderita oftalmopati Graves (10mm) dibandingkan kelompok kontrol (17mm). Eckstein *et al* juga menemukan kerusakan permukaan okular pada penderita oftalmopati Graves yang berhubungan dengan penurunan produksi akuos dan gangguan glandula lakrimal. Pada penelitian tersebut juga ditemukan ekspresi TSHR oleh glandula lakrimal, yang dicurigai akibat proses inflamasi penyakit Graves.³¹

Rizvi *et al*, (2016)³⁴ pada penelitiannya menemukan 60% penderita oftalmopati Graves mengalami gangguan sel goblet konyungtiva, yang tergambar dalam hasil sitologi impresi konyungtiva dengan *grading* abnormal. Kesimpulan hasil penelitian tersebut menyatakan

bahwa gangguan sel goblet konyungtiva pada penderita oftalmopati Graves tidak berhubungan dengan protusio dan fissura palpebra vertikal.³⁴

Wei *et al* (2013)³⁵ pada penelitiannya terhadap penderita oftalmopati Graves yang dibandingkan dengan kelompok kontrol menemukan hasil sitologi impresi konyungtiva dengan derajat metaplasia sel skuamos yang lebih tinggi jika dibandingkan kontrol. Hasil penelitian tersebut menunjukkan tidak ada hubungan antara perburukan hasil sitologi impresi konyungtiva dengan protusio ataupun fissura palpebra vertikal pasien.³⁵

Kan *et al* (2014)³⁶ pada penelitiannya juga menemukan tidak adanya hubungan antara protusio dengan penurunan nilai Schirmer yang diproduksi oleh glandula lakrimal penderita oftalmopati Graves. Pada penelitiannya didapatkan nilai schirmer kelompok oftalmopati Graves ($10.9 \pm 5.6\text{mm}$) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($17.7 \pm 6.8\text{mm}$).³⁶

Permukaan okular yang sehat secara fisiologis dilindungi oleh lapisan *tear film* (akuos, musin dan lipid) , dimana stabilitas *tear film* memastikan kenyamanan mata dan bertindak sebagai permukaan refraktif optik mata. Lapisan *tear film* yang stabil merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi mikroba, sehingga dapat mempertahankan epitel permukaan okular tetap utuh. Jenis gangguan apapun terhadap struktur *tear film* akan menyebabkan gangguan komposisi lapisan *tear film* yang berujung pada sindroma *dry eye*. Oftalmopati Graves juga menjadi salah satu faktor resiko terjadinya gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva yang menghasilkan lapisan akuos dan musin pada *tear film* dan gangguan dapat terjadi pada fase awal pada penyakit oftalmopati Graves tanpa adanya protusio. Reaksi inflamasi penyakit Graves terhadap jaringan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva menyebabkan ganggua lapisan *tear film* dan permukaan okular pada fase awal perjalanan penyakit Graves meskipun tanpa adanya protusio (atau keterlibatan jaringan otot dan lemak), sehingga disarankan pemeriksaan glandula lakrimal yng menghasilkan akuos dan

sel goblet konyungtiva yang menghasilkan musin perlu dilakukan pada penderita oftalmopati Graves meskipun tanpa adanya protusio untuk mencegah gangguan awal permukaan okular. Pemeriksaan Schirmer I dan sitologi impresi konyungtiva pada fase awal penyakit Graves diharapkan dapat menilai dampak inflamasi terhadap glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva sebagai salah satu jaringan yang paling awal terkena.^{12,30,33,34} Selain itu masih sedikitnya penelitian mengenai gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada oftalmopati Graves tanpa protusio menjadi dasar penelitian yang akan dilakukan dengan menilai perbandingan hasil pemeriksaan *Schirmer* I dan sitologi impresi konyungtiva pada pasien oftalmopati Graves NOSPECS 0, I dan II.

1.2. Rumusan Masalah

Oftalmopati Graves dan gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva merupakan kondisi yang sering dihadapi secara bersamaan, dan prevalensinya dapat lebih tinggi dari yang awalnya diperkirakan. Efek oftalmopati Graves yang sering terlewatkan pada fase awal adalah permukaan okular, unit fungsional yang terdiri dari epitel kornea dan konyungtiva, palpebra dan lapisan *tear film*. Secara mekanisme klasik, kondisi eksoftalmus pada NOSPECS-III, dengan peningkatan lebar fisura palpebra vertikal, lagofthalmos, dan *Bell's phenomenon* yang buruk dapat berkontribusi dalam mempercepat terjadinya gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva. Kondisi ini menyebabkan paparan (*exposure*) kornea lebih besar sehingga evaporasi lebih cepat, menyebabkan ketidakstabilan akuos dan osmolaritas akuos yang tinggi. Kondisi ini akan semakin memicu inflamasi permukaan okular, memulai siklus "setan" yang akhirnya menyebabkan gangguan sel goblet yang menghasilkan lapisan musin dan kerusakan kornea (*corneal involvement* / NOSPECS-V) yang mengancam penglihatan (*sight-threatening* / NOSPECS-VI) pada oftalmopati Graves. Oleh karena itu diperlukan evaluasi dan perhatian khusus terhadap oftalmopati Graves dengan gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva sehingga kerusakan lebih lanjut dari permukaan

kornea dapat dicegah lebih awal dengan terapi yang lebih adekuat baik untuk oftalmopati Graves maupun gangguan komposisi lapisan *tear film*.^{12,14,15,38}

Inflamasi permukaan okular dan gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada oftalmopati Graves, kadang-kadang memberikan masalah yang lebih berat terhadap permukaan okular terutama kornea pada fase awal oftalmopati Graves. Selain karena evaporasi akibat protusio dan peningkatan retraksi kelopak mata, gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva pada pasien oftalmopati Graves pada fase – fase awal penyakit juga dapat karena disfungsi atau inflamasi glandula lakrimal serta sel goblet konyungtiva dan kornea. Disfungsi glandula lakrimal dan sel goblet ini sebagai efek proses inflamasi penyakit graves yang terjadi di okular.^{12,30,33,37}

Inflamasi atau disfungsi glandula lakrimal pada fase awal oftalmopati Graves akan menimbulkan gangguan pada komponen akuos *tear film*. Ditemukannya ekspresi reseptor *thyroid-stimulating-hormone* (TSH) pada sel *acinar* lakrimal dan sitokin 1β , IL-6, IL-8 dan TNF- α pada akuos *tear film* membuktikan bahwa autoantibodi dan mediator inflamasi dapat berikatan dengan reseptor TSH lakrimal. Peningkatan kadar sitokin dan mediator inflamasi lainnya pada lapisan akuos *tear film* akan merusak proses terminal differensiasi epitel kornea dan konyungtiva, menyebabkan hilangnya kemampuan untuk melindungi *ocular surface*. Gangguan epitel konyungtiva tersebut akan menyebabkan penurunan densitas sel goblet sehingga produksi musin berkurang dan gangguan komposisi *tear film*. Proses autoimun atau inflamasi fase lanjut pada oftalmopati Graves (disertai adanya protusio, retraksi palpebral dan kadang juga keratinisasi) akan mengakibatkan inflamasi periglandular, termasuk inflamasi pada glandula meibom. Inflamasi ini menyebabkan disfungsi glandula meibom yang akan mempengaruhi produksi lipid untuk menjaga evaporasi.^{29,30,31,35}

Teori lainnya memaparkan bahwa ekspresi TSH juga ditemukan pada sel goblet konyungtiva meskipun belum ditemukannya gangguan pada glandula lakrimal teori penelitian

tersebut memaparkan bahwa TSH tidak hanya dapat langsung menginflamasi kelenjar lakrimal tetapi juga dapat terjadi inflamasi langsung epitel kornea dan konyungtiva, yang bertindak sebagai target autoantibodi pada penyakit tiroid, yang mengakibatkan kerusakan sel goblet dan selanjutnya gangguan produksi musin *tear film*. Sel goblet epitel konyungtiva dan kornea mengandung berbagai protein termasuk O-glycosylated glycoproteins yang dapat merangsang reaksi inflamasi dan berikatan dengan reseptor TSH. Sehingga inflamasi akibat penyakit Graves dapat merusak lapisan sel goblet secara langsung meskipun produksi akuos pada glandula lakrimal masih dalam rentang normal. Penelitian lainnya juga memiliki teori bahwa kedua proses inflamasi ini, baik pada glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva juga dapat terjadi bersamaan sehingga menyebabkan gangguan lapisan akuos dan musin yang lebih berat.^{29,30,31,35}

Pada evaluasi klinis pasien dengan gangguan glandula lakrimal dan sel goblet konyungtiva, tidak ada *gold standar* yang ditetapkan.. Pada fase awal oftalmopati Graves pasien mungkin saja tidak memperhatikan gejala gangguan komposisi lapisan *tear film* yang telah terjadi. Deteksi dini untuk pemeriksaan gangguan komposisi lapisan *tear film* akibat inflamasi glandula lakrimal dan konyungtiva yang tidak menimbulkan keluhan tersebut dapat diperiksa dengan pemeriksaan sederhana non-invasif berupa *Schirmer test* dan pemeriksaan sitologi impresi konyungtiva.^{12,30,33,37}

Berdasarkan rumusan masalah diatas peneliti ingin menilai pengaruh derajat oftalmopati Graves NOSPECS 0-II terhadap perubahan *tear film*.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbandingan antara nilai Schirmer I dan sitologi impresi konyungtiva pada pasien oftalmopati Graves NOSPECS 0, I dan II.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai Schirmer I pada oftalmopati Graves derajat NOSPECS 0, I dan II secara kualitatif.
2. Mengetahui derajat sel goblet dengan pemeriksaan sitologi impresi konyungtiva pada oftalmopati Graves NOSPECS 0, I dan II secara kualitatif.
3. Mengetahui perbandingan antara nilai Schirmer 1 dengan oftalmopati Graves derajat NOSPECS ,0,I dan II
4. Mengetahui perbandingan antara derajat sitologi impresi konyungtiva 1 dengan oftalmopati Graves derajat NOSPECS ,0,I dan II

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

1. Mengetahui dampak oftalmopati Graves pada fase awal (NOSPECS 0, I dan II) terhadap kesehatan okular, khususnya lapisan akuos dan musin *tear film*.
2. Mengetahui perbandingan nilai pemeriksaan lapisan akuos dan musin *tear film* pada penderita oftalmopati Graves fase awal (NOSPECS 0, I dan II).

1.4.2 Bidang Klinik

1. Meningkatkan ketajaman *clinical judgement* dalam diagnosis dan mampu mengoptimalkan terapi serta memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai deteksi dini pengaruh oftalmopati Graves fase awal (NOSPECS 0, I dan II) terhadap perubahan lapisan akuos dan musin *tear film*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk deteksi dini lapisan akuos dan musin *tear film* pada penderita oftalmopati Graves NOSPECS tanpa protusio yang dikonsulkan dari bagian Ilmu Penyakit Dalam.

1.4.3 Bidang Penelitian

Dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.4 Bidang Masyarakat

Memberi edukasi kepada masyarakat khususnya penderita oftalmopati Graves tentang pengaruh penyakit oftalmopati Graves pada fase awal terhadap lapisan akuos dan musin *tear film* yang akan mempengaruhi kualitas hidup.

