

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

*Thyroid eye disease* (TED) adalah penyakit autoimun yang langka dan berhubungan dengan *Grave's Disease* (GD), sebuah kelainan autoimun di kelenjar tiroid yang menyebabkan kelebihan produksi hormon tiroid (hipertiroidisme). Penelitian menunjukkan 40% pasien GD akan mengalami TED. TED adalah penyakit multifaktorial yang ditandai oleh inflamasi jaringan orbita seperti otot ekstraokular, jaringan ikat, dan jaringan adiposa yang dapat menyebabkan proptosis dan mengganggu visus.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

TED adalah penyakit autoimun pada mata yang kompleks. Severitas penyakit mulai dari ringan, sedang-berat, hingga mengancam visus. Secara klinis, manifestasi pada mata dapat berupa mata kering dan gatal pada kasus ringan, hingga menjadi *compressive optic neuropathy* yang dapat menyebabkan kebutaan pada kasus yang sangat berat. Perjalanan penyakit dapat berupa proptosis, strabismus, gangguan visus, dan inflamasi *ocular surface*.<sup>5, 6</sup>

Dampak TED terhadap kualitas hidup pasien sudah diketahui sebelumnya. Bukti menunjukkan bahwa pasien TED memiliki kualitas hidup yang rendah akibat proptosis yang mengubah tampilan wajah, sehingga pasien merasa tidak percaya diri. Pasien tidak hanya harus mengatasi penyakitnya namun juga harus mengalami stres emosional.<sup>7</sup>

TED memiliki prevalensi relatif rendah dengan insidensi 0,59-0,9 kasus dalam 100.000 penduduk/tahun pada laki-laki, 2,67-3,3 kasus dalam 100.000 penduduk/tahun pada perempuan. Kebanyakan kasus memiliki derajat ringan dan non progresif, hanya 5-6% kasus yang bersifat *moderate-to-severe*.<sup>8,9,10</sup> TED memiliki efek terhadap kualitas hidup, bahkan pada kasus ringan berdampak signifikan terhadap beban kesehatan masyarakat, baik secara langsung maupun tidak langsung. Prevalensi TED di Amerika Serikat sekitar 250/100.000 populasi. Studi lain di Asia telah menyebutkan

perkiraan prevalensi TED adalah sebesar 100-300/100.000 penduduk. *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) melakukan penelitian di Eropa pada tahun 2017 dan didapatkan prevalensi 10/10.000 populasi. Penelitian yang dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan prevalensi TED pada keseluruhan pasien Grave's Disease pada tahun 2011 adalah 37%. Di RSUP Dr. M. Djamil sendiri, pada tahun 2023-2024 ditemukan 65 kasus TED yang baru terdiagnosa.<sup>11, 12, 13</sup>

TED adalah penyakit multifaktorial dimana banyak faktor yang berhubungan dengan progresivitas TED seperti autoimun, genetik, dan lingkungan. Faktor risiko paling berpengaruh adalah merokok. Banyak penelitian menunjukkan hubungan merokok dengan luaran terapi yang buruk. Stres oksidatif, defisiensi selenium, hiperkolestrolimia, dan jumlah *Thyroid Stimulating Hormone (TSH) receptor antibody* juga berhubungan dengan terjadinya progresifitas penyakit. Diabetes juga dapat menjadi faktor risiko.<sup>5</sup>

Proses autoimun yang terjadi pada TED menargetkan jaringan lunak orbita. Aktivasi dan pengikatan autoantibodi pada *thyrotropin receptor* (TSHR) yang diekspresikan pada permukaan fibroblas orbita merupakan *pathway* utama yang menginisiasi kaskade inflamasi. Saat ini, telah diketahui bahwa kadar antibodi TSHR berkorelasi dengan aktivitas klinis dan keparahan penyakit. Selain itu, fibroblast orbita, yang merupakan komponen utama pada jaringan ikat orbita, ditemukan dalam jumlah berlebihan di pasien TED.<sup>14, 15</sup>

Proses imunologi yang mendasari TED melibatkan infiltrasi sel B dan T yang teraktivasi, dengan pelepasan sitokin inflamasi dan kemokin seperti interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1B (IL-1B), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), dan leukoregulin. Sitokin proinflamasi ini mempromosikan inflamasi dan proliferasi fibroblas orbita, adipogenesis, dan produksi *glycosaminoglycans* (GAG).<sup>16, 17</sup>

Sel B, sel T, dan fibrosit CD34+ meresap ke dalam jaringan orbita. Fibrosit yang berasal dari sumsum tulang berubah menjadi fibroblas CD34+. Fibroblas ini dapat berdiferensiasi menjadi adiposit atau miofibroblas. Di orbita terdapat fibroblas CD34+ dan fibroblas residensial CD34-. Semua sel ini mengeluarkan sitokin, termasuk

interleukin 1 $\beta$ , 6, 8, 12, 16, dan 17, TNF- $\alpha$ , interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TGF- $\beta$ , CD40, dan Leukoregulin. Sitokin-sitokin ini mengaktifkan fibroblas orbital (CD34+) yang mengekspresikan reseptor tiroglobulin dan tiroksin. Antibodi perangsang tiroid mengaktifkan kompleks reseptor yang terdiri dari reseptor *insulin like growth factor 1* dan reseptor tirotropin, yang memicu ekspresi molekul inflamasi dan glikosaminoglikan (GAG). Selain itu, antibodi yang menargetkan IGF-1R merangsang sekresi hyaluronan oleh fibroblas orbital, menyebabkan perluasan jaringan orbital. Adipogenesis terjadi saat fibroblas orbital berdiferensiasi menjadi adiposit, mengakibatkan perluasan jaringan lemak orbita. *Reactive oxygen species* (ROS) juga berperan, mempengaruhi sel imunokompeten, adiposit, dan miofibroblas, serta meningkatkan peradangan dan kerusakan sel.<sup>18, 19</sup>

Kaskade imun ini mengaktifkan fibroblas orbital, yang kemudian berproliferasi dan memproduksi GAG secara lokal, termasuk hyaluronan (HA) dan komponen matriks ekstraseluler. Kebocoran HA ke ruang intersisial menyebabkan edema jaringan karena sifat hidrofilik HA yang tinggi, meningkatkan tekanan osmotik dan mengganggu sirkulasi vena dan limfatik. Pembengkakan jaringan ikat dan otot ekstraokular menyebabkan akumulasi GAG dan meningkatkan tekanan intraokular. Fibrosis yang terjadi seiring waktu menyebabkan myopathy restriktif pada TED.<sup>7, 16, 20</sup>

Inflamasi kronik pada TED dapat mempengaruhi kelopak mata, glandula lakrimal, dan glandula meibom. *Meibomian gland dysfunction* (MGD) memiliki dampak signifikan pada status *dry eye* pasien TED yang belum mendapatkan terapi, membuat *tear film* menjadi tidak stabil, dan mengurangi jumlah glandula meibom. Kim et al pada penelitiannya menyebutkan inflamasi pada jaringan orbita menyebabkan buruknya kualitas sekresi glandula meibom, dengan prevalensi MGD tipe obstruktif yang lebih tinggi pada pasien TED.<sup>21</sup>

Penelitian oleh Lao et al menyebutkan bahwa terapi steroid dapat memperbaiki fungsi glandula meibom dengan mengurangi respon inflamasi pada *ocular adnexa*. TED juga menyebabkan inflamasi pada glandula lakrimal, mengurangi produksi akuos karena perubahan glandula lakrimal akibat inflamasi kronik dan adanya *reseptor thyroid-stimulating hormone*. Stabilitas *tear film* juga terganggu karena perubahan

musin di mikrovili kornea dan konjungtiva, serta terganggunya sekresi musin oleh sel goblet konjungtiva. Pada TED, ditemukan penurunan *membranes associated and secretory mucin* akibat proses inflamasi yang menyebabkan evaporative dry eye disease dan instabilitas tear film.<sup>22, 23</sup>

Penelitian oleh Ujhelyi et al<sup>44</sup> terhadap tear film pasien TED menemukan adanya sitokin proinflamasi. Hal ini menunjukkan bahwasanya tear film dapat digunakan sebagai parameter untuk menilai inflamasi dan respon terapi pada TED. Penelitian oleh Bajkowska et al menunjukkan bahwa inflamasi akibat autoimun dapat mempengaruhi proteomik dan komposisi metabolik tear film. Dikarenakan pengambilan tear film tidak invasif, maka tear film menjadi salah satu sampel yang baik untuk menilai inflamasi pada TED.<sup>49</sup>

Penelitian oleh Kishazi et al menyebutkan bahwa terjadi peningkatan sitokin seperti IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-6, dan TNF- $\alpha$  di tear film pasien TED. Menariknya, IL-10, IL-12p70, dan IL-8 ditemukan meningkat pada seluruh severitas TED, sedangkan IL-13, IL-6, dan TNF- $\alpha$  hanya ditemukan meningkat pada pasien TED aktif, yaitu CAS  $\geq 3$ .<sup>53</sup>

Penelitian oleh Song et al terhadap tear film pasien TED, membandingkan proteomik tear film pasien TED dibandingkan subjek sehat. Penelitian ini menunjukkan sepuluh protein mengalami upregulasi yaitu CD40, CD40 ligand, GITR, IL-12p70, IL-1 beta, IL-2, IL-21, IL-6, MIP-3 alpha dan TRANCE sedangkan terdapat tiga protein yang mengalami downregulasi yaitu GM-CSF, IL-1 sRI, and IL-13.<sup>54</sup>

Vitamin D merupakan hormon secosteroid yang terutama diproduksi oleh kulit setelah terpapar radiasi ultraviolet B (UV-B). Vitamin D juga bisa didapatkan dari makanan atau suplemen. Vitamin D berperan penting dalam homeostasis kalsium-fosfat dan metabolisme tulang. Saat ini, vitamin D memiliki fungsi sebagai imunomodulator hormon, berperan dalam regulasi imunitas, proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan angiogenesis. Selain itu, *vitamin D receptor* (VDR) diekspresikan diberbagai sel imun termasuk limfosit, monosit, makrofag, dan sel dendritik. Enzim yang diperlukan untuk konversi vitamin D menjadi metabolit fungsional telah diidentifikasi dalam sejumlah jenis sel, yang mampu membentuk hormon yang aktif

secara biologis. Studi eksperimental menunjukkan bahwa vitamin D memiliki aktivitas biologis yang signifikan pada sistem imun bawaan dan adaptif. Hal ini mendukung data klinis dan epidemiologi yang menghubungkan vitamin D dengan kejadian dan tingkat keparahan banyak gangguan seperti psoriasis, multipel sclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes melitus tipe 1, dan penyakit menular.<sup>22</sup>

Pada umumnya, 1,25-dihydroxyvitamin-D3 [1,25(OH)2D3] diproduksi secara lokal oleh monosit/makrofag, menyebabkan perubahan besar pergeseran status imun dari status proinflamasi menjadi status tolerogenik. 1,25(OH)2D3 mensupresi proliferasi sel limfosit dan memodulasi produksi sitokin dan diferensiasi dengan efek yang beragam pada subgrup sel limfosit T. Kondisi ini dapat memicu pergeseran dari TH1 dan TH17 menjadi TH2 dengan menekan ekspresi TH1 (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- ) dan menginduksi ekspresi TH2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). 1,25(OH)2D3 juga dapat mendorong diferensiasi *regulatory T cells* (Treg) baik secara langsung maupun tidak langsung melalui interaksi dengan *antigen-presenting cells* (APC), menyebabkan supresi status proinflamasi. Kondisi ini dipercaya sebagai salah satu penjelasan bahwa vitamin D memiliki efek protektif terhadap penyakit autoimun.<sup>24, 25</sup>

APC adalah kelas sel yang dapat memproses antigen dan membawanya ke sel T, sembari berikatan dengan molekul *major histocompatibility complex* (MHC). *Dendritic cells* (DC) adalah jenis APC yang paling poten. DC dapat menginduksi respon imun alamiah dan adaptif. Beberapa penelitian mendeskripsikan efek 1,25(OH)2D3 terhadap morfologi dan fungsi DC. Vitamin D dapat meregulasi sekresi interleukin (IL) dengan inhibisi p 38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor-kB* (NF-KB) di DC. Kemudian, vitamin D meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi, seperti IL-10, dan *T-cell inhibitory*, dan menghambat sekresi sitokin pro inflamasi IL-12, IL-23, TNF-alfa, dan IFN- $\gamma$ , yang terlibat dalam diferensiasi Th1 dan Th17.<sup>24, 25</sup>

Sebagaimana diketahui sebelumnya, pada TED terjadi inflamasi kronik yang menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi di jaringan orbita dan *ocular surface*. Penelitian Choi et al<sup>26</sup> menyebutkan bahwa IL-6 adalah sitokin yang diproduksi oleh berbagai sel imun dan diekspresikan selama stres selular, inflamasi, dan infeksi. IL-6

terlibat dalam patogenesis penyakit fibrotik dimana persinyalan IL-6 trans-signaling dapat menstimulasi proliferasi fibroblas dan melepaskan procollagen dan fibronectin. Penyakit yang menyebabkan fibrosis jaringan salah satunya adalah thyroid eye disease. Fibroblast memproduksi IL-6 yang merupakan sitokin profibrotik. Penelitian pada mencit yang *IL-deficient*, menunjukkan fibrosis jaringan tidak dapat terjadi, kecuali saat mencit diinduksi dengan sel Th1 yang menyebabkan fibrosis.<sup>27</sup> IL-6 lebih banyak ditemukan pada penyakit inflamasi kronik. Suplementasi vitamin D3 dapat membantu imunoregulasi pada inflamasi kronik yang terjadi pada TED melalui *dendritic cells*, sel B, dan sel T.<sup>28, 29</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

*Thyroid eye disease* adalah penyakit autoimun yang menyebabkan inflamasi kronis pada jaringan lunak orbita sehingga berujung pada perubahan *ocular surface* dan *tear film*. Inflamasi pada TED diinisiasi oleh sel dendritik, sel B, dan sel T yang pada akhirnya mengaktifasi fibroblast sehingga terjadi adipogenesis dan myofibroblast. Inflamasi pada TED juga melibatkan glandula lakrimal, kelenjar meibom, dan konjungtiva.

Interleukin 6 (IL-6) adalah sebuah sitokin multifungsi yang berperan penting dalam respon imun dan inflamasi. Diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel T dan B, makrofag, dan fibroblas, IL-6 terlibat dalam regulasi respon imun akut dan inflamasi kronis. IL-6 mempromosikan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Selain itu, IL-6 juga memiliki peran dalam patofisiologi berbagai penyakit inflamasi dan autoimun, termasuk TED. Peningkatan kadar IL-6 ditemukan pada TED, dan peningkatannya dapat diukur pada *tear film*. Vitamin D3 berperan sebagai immunomodulator, antiinflamasi dan antiangiogenesis sehingga suplementasi vitamin D3 yang cukup dapat menyebabkan menurunnya kadar IL-6.

Berdasarkan penjabaran latar belakang penelitian, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kadar IL-6 pada *tear film* pasien TED?

2. Bagaimana perbandingan kadar IL-6 di *tear film* sebelum dan sesudah pemberian vitamin D3 terhadap pasien TED?

### **1.3 Tujuan penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar IL-6 pada *tear film* pasien TED

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui kadar IL-6 di *tear film* pada pasien TED sebelum pemberian vitamin D3
2. Mengetahui kadar IL-6 di *tear film* pada pasien TED sesudah pemberian vitamin D3
3. Mengetahui perbedaan rerata kadar IL-6 *tear film* pasien TED sebelum dan sesudah pemberian vitamin D3

### **1.4 Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Ilmu pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi ilmiah mengenai pemahaman mengenai peran vitamin D3 dalam modulasi respon imun, khususnya dalam mengurangi kadar IL-6, sebuah sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam TED.

#### **1.4.2 Klinis**

Penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan vitamin D3 terhadap kadar IL-6 pada *tear film* pasien TED sehingga dapat mencegah progresifitas penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

### 1.4.3 Masyarakat

Sebagai bahan edukasi kepada masyarakat mengenai penggunaan dan manfaat vitamin D3 dalam terapi TED *mild* dalam mengurangi gejala inflamasi pada mata. Pengetahuan mengenai suplementasi vitamin D dalam terapi TED *mild* juga dapat mendorong pembentukan panduan ataupun kebijakan pencegahan dan pengobatan melalui intervensi gizi berbasis vitamin D.

