

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Oftalmopati Graves merupakan inflamasi pada orbita yang berhubungan dengan penyakit tiroid autoimun sehingga menyebabkan terjadinya pembesaran atau hipertrofi dari otot ekstraokuler dan lemak orbita.^{1,2,3,4} Oftalmopati Graves dapat terjadi secara bilateral maupun unilateral.^{5,6} Dan oftalmopati Graves dapat ditemukan pada pasien dengan hipertiroid (90%), eutiroid (6%), tiroiditis hashimoto (3%) dan hipotiroid primer (1%).^{7,8,9,10}

Proses inflamasi pada oftalmopati Graves akan memberikan gambaran klinis berupa edem palpebra, retraksi palpebra, proptosis, gangguan gerak bola mata, defek pada kornea dan neuropati optik.^{1,5,7,10} Mayoritas pasien oftalmopati Graves memiliki keterlibatan okuler yang ringan, bersifat *self-limiting*, dan non-progresif, namun sekitar 3-7% pasien oftalmopati Graves menunjukkan gejala klinis dengan penurunan visus akibat defek pada kornea ataupun neuropati optik. Neuropati optik terjadi karena adanya kompresi nervus optikus oleh otot-otot ekstraokuler yang hipertropi.^{1,2,7,10}

Robert Graves (1835) adalah orang yang pertama kali menghubungkan oftalmopati Graves dengan hipertiroidisme Graves atau penyakit Graves.¹¹ Di Amerika Serikat sebuah studi epidemiologi tahun 1996 pada pasien kulit putih menunjukkan angka kejadian oftalmopati Graves bervariasi, yaitu sekitar 16 pada perempuan dan 3 pada laki-laki per 100.000 populasi. Insiden tertinggi terjadi pada

kelompok usia 40-44 tahun dan 60-64 tahun pada perempuan serta 45-49 tahun dan 65-69 tahun pada laki-laki.^{1,7} Penelitian Subekti dan kawan-kawan melaporkan prevalensi oftalmopati Graves secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 adalah 37 % dari penyakit Graves.¹² Sirmalinda (2012) melakukan penelitian di RSUP DR. M Djamil Padang mendapatkan kasus oftalmopati Graves pada pasien penyakit Graves sebanyak 61%.¹³ Dan penelitian Rahayu (2015) mendapatkan pasien oftalmopati Graves sebanyak 39 pasien dari 45 penderita penyakit Graves yang berasal dari poliklinik dan bangsal Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang dari bulan Mei 2015 sampai November 2015.¹⁴

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun kelenjar tiroid dengan adanya antibodi Imunoglobulin G (IgG) yang mengikat dan mengaktifkan reseptor tirotropin yang dikenal sebagai *Thyroid Stimulating Antibody* (TSAb) sehingga terjadi pembesaran kelenjar tiroid dan peningkatan produksi hormon tiroid.^{15,16} Reseptor tirotropin merupakan target autoimunitas pada orbita, dimana proses autoimunitas tersebut akan memicu terjadinya perubahan seluler.^{2,10,17} Perubahan seluler pada orbita menimbulkan gambaran karakteristik berupa hipertrofi otot ekstraokuler dan lemak orbita pada oftalmopati Graves. Hormon TSAb akan muncul pada penyakit Graves, jika sel limfosit T gagal dalam mentoleransi TSHR. Dan adanya hormon TSAb pada pasien oftalmopati Graves menunjukkan adanya respon imunoreaktivitas melawan reseptor tirotropin.^{10,18,19}

Thyroid stimulating antibody (TSAb) merupakan salah satu bagian dari sifat *thyroid receptor antibody* (TRAb) yang menstimulasi aktivitas reseptor tiroid dan mayoritas dari sub tipe IgG1.^{10,20} Beberapa penelitian menyatakan bahwa

pemeriksaan TSAb dianjurkan sebagai tes yang berguna untuk menegakkan diagnosa, *follow up*, memprediksi kekambuhan setelah terapi dengan obat anti tiroid dan monitoring terapi pasien penyakit Graves dengan oftalmopati Graves.^{11,12,15,17}

Penelitian Subekti dan kawan-kawan, kadar TSAb pada kelompok penyakit Graves dengan klinis oftalmopati Graves lebih tinggi secara bermakna dibandingkan penyakit Graves tanpa klinis oftalmopati Graves (941 [454-1642] IU/L *versus* 596 [291-1120] IU/L, $p=0.03$).¹² Dan kadar TSAb serum meningkat pada pasien oftalmopati Graves dan penyakit Graves yang tidak diobati. Kadar TSAb berhubungan dengan derajat keparahan (progresivitas) dan aktivitas klinis oftalmopati Graves. Kamp Mann dan kawan-kawan (2009-2014) melakukan penelitian pada 101 pasien oftalmopati Graves dengan derajat berat dan aktif, didapatkan 90 pasien (89%) dengan TSAb (+) dan kadar hormon TSAb serum berkorelasi dengan tanda dan gejala dari oftalmopati Graves (diploopia, proptosis, kelainan mata, kelainan palpebra dan keratopati) dimana didapatkan $p < 0,05$.¹⁷

Penyebab terbanyak dari keadaan hipertiroid adalah penyakit Graves. Penyebab penyakit Graves multifaktorial, ada kerentanan genetik, interaksi antara faktor endogen dan faktor lingkungan. Penyakit Graves 5-10 kali lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki. Di Eropa insiden penyakit Graves berkisar 1-2 % dari semua penduduk dewasa. Insiden penyakit Graves di Amerika ± 1 % dari semua populasi dan di Inggris 20-27/1000 perempuan dan 1,5-2,5/1000 laki-laki.^{7,18}

Hipertiroid adalah tirotoksikosis dengan kelenjar tiroid yang hiperaktif. Tirotoksikosis ialah manifestasi klinis dengan kelebihan hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi darah. Penyebab tirotoksikosis adalah karena kerusakan fungsi sel

limfosit T regulator sebagai sel yang mengatur aktivasi dan fungsi sel B. Manifestasi klinisnya sama, karena efek ini disebabkan ikatan *Triiodothyronine* (T3) dengan reseptor T3-inti. Distimulasi oleh *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH) atau *TSH-like substance* (*Thyroid Stimulating Immunoglobulin* {TSI}, TSAb) dari kelenjar tiroid menyebabkan terjadinya peningkatan hormon tiroid.^{7,11,19,21}

Dan kelainan autoimun yang terjadi pada penyakit Graves diduga karena rendahnya klonal sel T regulator secara genetik yang bertanggung jawab terhadap produksi TSAb. Sel T berperan pada inflamasi, aktivasi makrofag dalam fagositosis, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T naif yang terpajan antigen akan berkembang menjadi sel T *helper* 0 (Th0), selanjutnya akan menimbulkan aktivasi Th0 menjadi Th1 dan Th2.^{7,9,22}

Penyakit Graves ini diperantarai oleh sel Th2 dengan infiltrasi limfosit pada tiroid dan produksi antibodi yang dirangsang oleh TSH sehingga menyebabkan hipertiroidisme. Sitokin yang diproduksi oleh sel Th2 akan membantu diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi (TSAb). Interleukin-4 (IL-4) merupakan bagian dari sitokin tipe 2 yang mempengaruhi produksi antibodi dan respon alergi. Aktivasi sel T bertanggung jawab dalam menimbulkan kerusakan autoimun dominan dalam memproduksi IL-4. Dominasi IL-4 berperan penting pada peningkatan *TSH receptor antibodies* (TRAb), IgE dan berhubungan dengan beratnya penyakit Graves karena IL-4 menginduksi perubahan ke isotipe IgG1, IgG3, IgG4 dan IgE sehingga berperan dalam perkembangan, progresivitas dan pemeliharaan penyakit Graves.^{2,9}

Secara umum oftalmopati Graves diklasifikasikan berdasarkan NOSPECS (*No sign, Only sign, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, dan Sight loss*) untuk melihat tanda dari aktivitas dan derajat beratnya penyakit.^{2,11,17,23} Klasifikasi ini digunakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, maka peneliti memakai klasifikasi NOSPECS dalam penelitian ini. Klasifikasi NOSPECS terdiri dari 6 kelas dari perubahan orbita (tidak mempunyai gejala dan tanda sampai terjadinya neuropati optik). Penilaian aktivitas dan derajat oftalmopati Graves berguna dalam pemilihan terapi yang lebih efektif.¹⁸ Hal ini dihubungkan dengan kadar hormon TSAb yang berkorelasi dengan aktivitas dan derajat berat dari proptosis, serta pembesaran otot ekstraokuler dari pasien oftalmopati Graves yang berdasarkan klasifikasi NOSPECS.²⁴

Manajemen pasien oftalmopati Graves terdiri dari medikamentosa topikal lubrikasi, kortikosteroid oral atau injeksi peribulbar, imunosupresi, radioterapi dan tindakan surgikal (dekompresi orbita, *blepharoplasty, tarsoraphy*, operasi strabismus, reses kelopak mata).^{2,12,18,25} Pengobatan medikamentosa yang biasa digunakan pada penyakit Graves adalah golongan tionamid yaitu *methimazole* (propranolol) dan *propylthiouracil* (PTU). Efek PTU akan menghalangi proses hormogenesis intratiroid, mengurangi disregulasi imun intratiroid serta konversi perifer dari T4 menjadi T3, bersifat immunosupresif dengan menekan produksi TSAb melalui kerjanya mempengaruhi aktifitas sel T limfosit kelenjar tiroid. Kekambuhan lebih sering terjadi pada perokok, ukuran gondok besar dan TSAb positif pada akhir terapi. Terapi pemeliharaan pada penderita penyakit Graves akan berpengaruh terhadap kadar IL-4, IgE dan TSAb. Proses imunologis dapat masih terus berlangsung pada

saat kadar hormon tiroid dalam serum sudah normal. Penghentian pengobatan pada saat ini beresiko terjadinya kekambuhan dalam waktu singkat.^{1,3,8,26} Pasien penyakit Graves yang tidak terkontrol dengan antitiroid, beresiko menjadi oftalmopati Graves yang berat.^{10,18,19}

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penulis ingin mengetahui lebih lanjut apakah terdapat hubungan yang signifikan kadar hormon TSAAb dengan derajat oftalmopati Graves berdasarkan klasifikasi NOSPECS pada pasien oftalmopati Graves di poliklinik mata RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Mekanisme yang mendasari oftalmopati Graves adalah perubahan histopatologi dari otot orbita dan jaringan sekitarnya. Proses tersebut diawali dengan adanya hormon TSAAb sebagai respon terhadap autoantigen bersama di kelenjar tiroid dan jaringan orbita sehingga menyebabkan hipertrofi sel folikuler kelenjar tiroid dan jaringan konektif orbita yang berhubungan dengan aktivitas dan derajat beratnya oftalmopati Graves.^{10,12,18} Pasien dengan penyakit Graves yang tidak terkontrol, beresiko menjadi oftalmopati Graves yang berat.^{10,18,19} Penelitian mengenai kadar hormon TSAAb pada oftalmopati Graves sangat jarang sekali dilakukan, padahal TSAAb merupakan salah satu faktor yang sangat berperan penting dalam patogenesis terjadinya oftalmopati Graves.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana derajat oftalmopati Graves pada pasien penyakit Graves?
2. Bagaimana kadar hormon TSAAb pada pasien oftalmopati Graves?

3. Apakah terdapat hubungan kadar hormon TSAb dengan derajat oftalmopati Graves?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan kadar hormon TSAb pada pasien oftalmopati Graves.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui derajat oftalmopati Graves pada pasien penyakit Graves.
2. Mengetahui kadar hormon TSAb pada pasien oftalmopati Graves.
3. Mengetahui hubungan kadar hormon TSAb dengan derajat oftalmopati Graves.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai manfaat untuk :

1.4.1 Bidang Pendidikan

Penelitian ini dapat menambah pemahaman tentang bagaimana keterlibatan hormon TSAb pada etiopatogenesis terjadinya penyakit Graves dengan oftalmopati Graves.

1.4.2 Bidang Klinis

Untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit Graves dengan oftalmopati Graves sehingga dapat dijadikan bahan pertimbangan sebagai pemeriksaan rutin, acuan dalam penatalaksanaann dan menilai progresivitas oftalmopati Graves.

1.4.3. Bidang Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai penyakit Graves dengan oftalmopati Graves agar meningkatkan kepatuhan *follow-up* untuk menilai progresivitas penyakit.

