

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Thyroid eye disease* (TED) merupakan penyakit inflamasi autoimun yang ditandai dengan adanya edema dan inflamasi jaringan lunak orbita dan fibrosis dari otot ekstraokular. Selain TED, terdapat banyak istilah lainnya yang digunakan untuk mendeskripsikan kelainan yang ditemukan pada jaringan orbita yang terkait dengan penyakit tiroid ini, diantaranya *Thyroid-associated Ophthalmopathy* (TAO), *Thyroid Ophthalmopathy/Orbitopathy*, *Graves Ophthalmopathy/Orbitopathy* (GO), *Disthyroid Ophthalmopathy*, *Thyrotoxic Exophthalmos*, *Euthyroid Ophthalmopathy*, dan *Endocrine Exophthalmos*.<sup>1,2,3</sup>

TED menyebabkan terjadinya ekspansi lemak orbita dan fibrosis otot ekstraokular (terutama otot rektus inferior dan medial) yang dapat terjadi secara bilateral maupun unilateral. TED dapat terjadi pada pasien dengan kadar hormon tiroid tinggi dalam darah (hipertiroid), normal (eutiroid) ataupun pada pasien dengan hipotiroid yang disebabkan oleh penyakit autoimun kronik seperti pada tiroiditis hashimoto rendah (hipotiroid).<sup>1,2,4</sup>

Secara umum, TED terutama dihubungkan dengan hipertiroidisme Graves atau *Graves disease* (GD) yang pertama kali dikenalkan oleh Robert Graves tahun 1835. Prevalensi TED terjadi berkisar 25-50% pada pasien *Graves disease* dengan frekuensi perempuan lebih banyak dari pada laki-laki dengan rasio 4:1 dan sering terjadi pada usia dewasa (30-50 tahun).<sup>2,5,6</sup> Angka kejadian TED bervariasi di setiap negara tanpa adanya predisposisi etnis. Di Amerika Serikat, prevalensi TED diperkirakan sekitar 16 perempuan dan 3 laki-laki per 100.000 populasi di Amerika

Serikat. Penelitian di Eropa menemukan prevalensi TED secara umum adalah sebesar 1.6 kasus per 100.000 populasi dengan rerata usia onset adalah 50 tahun. Di Inggris, didapatkan prevalensi TED 2,9 kasus per 100.000 populasi.<sup>7-9</sup> Prevalensi TED pada pasien GD di Afrika didapatkan sebesar 60.30% dengan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1:4,45.<sup>10</sup> Di Asia, Lim et al (2008) mendapatkan prevalensi TED sebesar 34,7% pada pasien GD di Malaysia.<sup>11</sup> Berdasarkan penelitian McAlinden, insiden TED sebesar 16 per 100.000 populasi adalah wanita dan 2.9 per 100.000 populasi adalah laki-laki. Dari penelitian ini didapatkan kejadian hipertiroidisme tinggi pada wanita, namun untuk keparahan TED lebih tinggi pada pria.<sup>8</sup>

Subekti et al (2018) melaporkan prevalensi TED secara pada pasien GD di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) adalah sebesar 37% dengan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan (75%).<sup>12</sup> Penelitian prevalensi TED pada pasien GD yang dilakukan di RSUP dr. M. Djamil Padang sebelumnya telah dilakukan oleh Sirmalinda (2012) yang mendapatkan prevalensi sebesar 61%,<sup>13</sup> dan Rahayu (2015) melakukan penelitian pasien TED di poliklinik mata RSUP DR. M Djamil Padang sebanyak 45 pasien dengan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan (86,7%).<sup>14</sup>

Penyebab terbanyak dari keadaan hipertiroid adalah GD, yang ditandai dengan pembesaran difus kelenjar tiroid karena penyebab imunologi dimana terbentuk antibodi Imunoglobulin G (IgG) yang mengikat dan mengaktifkan reseptor tirotropin yang disebut sebagai *Thyroid Stimulating Antibody* (TSAb). Penyebab GD bersifat multifaktorial, mulai dari kerentanan genetik hingga interaksi antara faktor endogen dan faktor lingkungan.<sup>8,15,16</sup> Kondisi ini

menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia folikuler yang berakibat membesarnya kelenjar dan meningkatnya produksi hormon tiroid. Reseptor tirotropin merupakan target autoimunitas pada orbita, dimana rangkaian proses autoimunitas tersebut akan memicu terjadinya serangkaian perubahan seluler.<sup>15,17</sup> Perubahan seluler pada mata menimbulkan gambaran karakteristik berupa pembesaran otot-otot mata dan terjadinya ekspansi lemak orbita pada TED.<sup>16-18</sup>

Proses inflamasi autoimun pada TED tersebut menyebabkan terjadinya pembesaran dan fibrosis dari otot ekstraokular serta sistem jaringan konektif orbita sehingga terdapat gambaran klinis berupa edem palpebra, retraksi palpebra, proptosis, gangguan gerakan bola mata, kerusakan pada kornea dan neuropati optik.<sup>2,8,17</sup> Proptosis merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien TED. Lim et al (2008) mendapatkan proptusio sebagai gambaran klinis yang paling sering pada pasien TED (65,5%), diikuti dengan retraksi palpebra superior (60,3%) dan retraksi palpebra inferior (53,4%). Miopati ekstraokular didapatkan dalam frekuensi yang lebih kecil yaitu sebesar 8,6%.<sup>11</sup> Gharib et al (2018) juga mendapatkan proptosis sebagai manifestasi okular terbanyak (63,88 %), diikuti dengan lid lag (55.7%) dan retraksi palpebra (52.8%), dengan keterlibatan bilateral sebesar 70%. Peningkatan tekanan intra okular (TIO) ditemukan sebanyak 25,4% dan secara signifikan berhubungan dengan kondisi proptosis ( $p=0.007$ ).<sup>19</sup>

Komplikasi yang mengancam penglihatan pada TED diantaranya disebabkan oleh eksposur kornea akibat penutupan kelopak mata yang tidak sempurna terutama pada kondisi protusio, peningkatan TIO, dan kompresi nervus optikus.<sup>1,2</sup> Terdapat beberapa mekanisme terjadinya peningkatan TIO pada pasien TED. Salah satu mekanisme yang terjadi pada TED terdapatnya kongesti atau

obstruksi vena episklera akibat inflamasi dan fibrosis dari otot ekstraokular dan lemak orbita. Kongesti vena episklera mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan episklera. Tekanan vena episklera merupakan salah satu faktor penting dalam regulasi TIO. Selain itu adanya peningkatan tekanan retrobulbar dan kompresi bola mata akibat kontraksi otot ekstraokular juga dapat meningkatkan TIO.<sup>13,21</sup>

Keterlibatan okular pada TED biasanya bersifat ringan, self-limiting, dan non-progresif, namun sekitar 5-9% pasien TED menunjukkan gejala klinis yang mengancam penglihatan akibat neuropati optik.<sup>8,15,22</sup> Neuropati optik pada TED merupakan kondisi darurat yang membutuhkan evaluasi dan penatalaksanaan yang cepat untuk mencegah kemungkinan kehilangan penglihatan yang bersifat permanen.<sup>22,23</sup>

Mekanisme utama neuropati optik pada TED berkaitan dengan mekanisme kompresi dimana peningkatan tekanan intraorbita menyebabkan terjadinya kompresi nervus optikus pada apeks orbita yang sempit (*crowding effect*). Kompresi nervus optikus selanjutnya akan menyebabkan terjadinya hambatan pada transportasi akson orthograde sehingga terjadi cedera akson. Kerusakan pada akson merupakan mekanisme utama dalam berbagai neuropati optik dan evaluasi ketebalan retinal nerve fiber layer (RNFL) peripapil nervus optikus merupakan faktor penting dalam diagnosa neuropati optik.<sup>23,24</sup>

Pedoman penatalaksanaan TED saat ini secara umum didasarkan pada aktivitas klinis dan tingkat keparahan penyakit, yang ditentukan oleh serangkaian kriteria.<sup>4,9</sup> Manajemen aktif pada TED biasanya hanya untuk kasus yang mengancam penglihatan sedang dan berat, sementara observasi dianjurkan untuk

kasus TED dengan manifestasi klinis yang ringan. Satu-satunya kriteria yang ditetapkan untuk penilaian fungsi nervus optikus pada TED adalah ada atau tidak adanya *relative afferent pupillary defect* (RAPD). Namun demikian, kerusakan RNFL diperkirakan telah terjadi sebelum adanya RAPD dan kerusakan RNFL subklinis terus berlanjut meskipun tidak disertai dengan peningkatan aktivitas penyakit.<sup>5,9,24</sup>

*Optical coherence tomography* (OCT) merupakan teknologi pencitraan non-invasif yang relatif baru yang memberikan gambaran cross-sectional retina resolusi, termasuk RNFL. Teknologi ini memberikan data kualitatif dan kuantitatif pada cincin makula dan RNFL serta telah terbukti bermanfaat untuk menilai kelainan retina dan nervus optikus bahkan pada stadium preklinis. Hingga saat ini, beberapa penelitian telah mengevaluasi ketebalan RNFL pada pasien TED dibandingkan kelompok normal dengan menggunakan OCT, namun evaluasi perbandingan ketebalan RNFL berdasarkan stadium-stadium awal TED belum pernah dilakukan sebelumnya.<sup>22,25,26</sup>

Danesh-Meyer et al (2006) telah melaporkan perubahan signifikan lapisan *retina nerve fiber layer* (RNFL) pada pemeriksaan dengan pada pasien dengan kompresi kiasma. Hal ini menjelaskan bahwa RNFL terlibat dalam neuropati kompresif pada jalur optik.<sup>27</sup> Pada pasien TED, Bartelena et al (2000) menunjukkan bahwa neuropati optik subklinis telah terjadi bahkan pada keterlibatan jaringan lunak orbita derajat ringan. Kerusakan ini dapat tercermin dalam evaluasi OCT pada RNFL mata dengan TED.<sup>4</sup> Evaluasi ketebalan RNFL pada pasien dengan TED telah diteliti sebelumnya oleh Mughda et al (2015), yang mendapatkan penipisan yang signifikan RNFL yang signifikan ( $92.06 \pm 12.44 \mu\text{m}$ ,  $p=0,0001$ )

pada pasien TED dengan retraksi palpebra tanpa neuropati optik bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>24</sup>

Diagnosa keterlibatan nervus optikus pada TED terkadang sulit dilakukan akibat adanya variasi dalam tampilan klinis. Tajam penglihatan, lapangan pandang, penglihatan warna, adanya RAPD dan gambaran nervus optik dapat berubah, namun temuan klinis tersebut tidak selalu berkaitan. Wei et al (2011) melaporkan bahwa pembesaran otot ekstraokular dapat menjadi tanda awal neuropati optik pada TED, namun pada penelitian tersebut tetapi mereka tidak ditemukan korelasi antara otot rektus dan ketebalan RNFL, atau antara ketebalan RNFL dan parameter fungsi visual lainnya.<sup>25</sup> Kurangnya *gold standard* atau kriteria diagnostik menyebabkan beberapa kontroversi mengenai signifikansi relatif dari masing-masing komponen pemeriksaan. Misalnya, visus yang baik dan tidak adanya RAPD tidak mengeksklusi diagnosis neuropati optik kompresi pada TED karena 50-70% kasus yang terkonfirmasi memiliki best-corrected visual acuity (BCVA) 20/40 atau lebih baik, dan 76% dari neuropati optik kompresi pada TED bersifat bilateral. Temuan edema papil nervus optikus pada pemeriksaan funduskopi juga diperkirakan hanya terjadi pada 20-50%.<sup>28,29</sup> Temuan tersebut, bila disertai dengan dengan defisit lapangan pandang yang terdeteksi pada pasien TED dengan atau tanpa tanda-tanda neuropati optik kompresi akan sangat membantu dalam proses skrining dan follow up pasien dengan TED.<sup>28,30</sup>

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penulis ingin mengetahui lebih lanjut apakah terdapat gambaran ketebalan RNFL peripapil nervus optikus dan pola *visual field defect* yang signifikan pada pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-

II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV) namun belum ditemui tanda-tanda neuropati optik.

## 1.2 Rumusan Masalah

TED menyebabkan terjadinya ekspansi lemak orbita dan perubahan histopatologi berupa fibrosis otot-otot ekstraokular (terutama otot rektus inferior dan medial) yang dapat terjadi secara bilateral maupun unilateral. Komplikasi TED yang mengancam penglihatan secara *reversibel* terutama disebabkan oleh neuropati optik kompresi akibat pembesaran dan fibrosis dari otot ekstraokular serta sistem jaringan konektif orbita. Pemeriksaan ketebalan RNFL dengan menggunakan OCT dan evaluasi *visual field defect* pada perimetri dapat digunakan sebagai parameter awal untuk menilai adanya neuropati optik pada TED tanpa protusio dan TED dengan protusio.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat rumusan masalah adalah :

1. Bagaimana distribusi pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV) berdasarkan usia dan jenis kelamin?
2. Bagaimana perubahan RNFL peripapil nervus optikus antara pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV)?
3. Bagaimana perubahan pola lapang pandang antara pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV)?
4. Apakah terdapat hubungan antara ketebalan RNFL peripapil nervus optikus dengan lapang pandang antara pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV)?

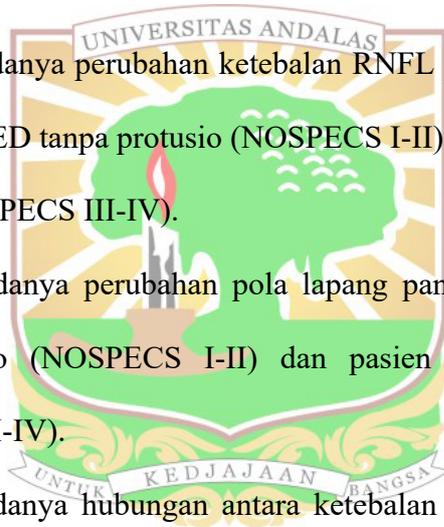
### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perubahan ketebalan RNFL peripapil nervus optikus dan pola lapang pandang antara pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV).

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui adanya distribusi pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV) berdasarkan usia dan jenis kelamin.
2. Mengetahui adanya perubahan ketebalan RNFL peripapil nervus optikus pada pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV).
3. Mengetahui adanya perubahan pola lapang pandang pada pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV).
4. Mengetahui adanya hubungan antara ketebalan RNFL peripapil nervus optikus dengan pola lapang pandang pada pasien TED tanpa protusio (NOSPECS I-II) dan pasien TED dengan protusio (NOSPECS III-IV).



## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai manfaat untuk:

### 1.4.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Merupakan salah satu pertimbangan untuk pemeriksaan deteksi dini adanya neuropati optik pada penderita TED stadium preklinis.

### 1.4.2 Klinis

Meningkatkan ketajaman *clinical judgement* dalam diagnosis dan deteksi dini neuropati optik kompresi pada penderita TED, serta mampu mengoptimalkan terapi sedini mungkin untuk komplikasi saraf atau neuropati optik kompresi pada TED.

### 1.4.3 Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat, khususnya bagi masyarakat dengan GD mengenai komplikasi saraf yang dapat muncul sehingga meningkatkan kesadaran untuk melakukan pemeriksaan mata secara berkala dan untuk pertimbangan pemberian terapi sedini mungkin apabila terjadi komplikasi saraf pada TED.

