

KARAKTERISTIK PENDERITA GRAVE'S *OPHTHALMOPATHY* DI PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO BANDUNG

Shanti F Boesoirie, Mayasari W Kuntorini, Ayuning D Noorsanti, Kautsar Boesoirie,
Rinaldi Dahlan, Angga Kartiwa
Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

ABSTRACT

Introduction

Grave's ophthalmopathy, known as thyroid eye disease, is the most common autoimmune disorder as extra thyroid manifestation of Grave's disease.

Objective

To describe the characteristics of patients with Grave's ophthalmopathy in National Eye Centre Cicendo Eye Hospital Bandung

Methods

This report is a descriptive retrospective study. Data were obtained from medical records of 76 patients (125 eye) diagnosed as grave's ophthalmopathy during periode of January 2010 until December 2011. Demographical data, visual acuity, clinical featured, thyroid status and their treatment were documented.

Results

Among 76 patients with Grave's Ophthalmopathy; 25 (32.9%) male, 51 (67.1%) female, 37 (28.9%) patients with range of age 41-50 years, visual acuity >6/18 in 74 (97.37%) patients, the commonest ocular manifestations is proptosis 96.05% and eye lid retraction 50%, bilaterally occured in 49 (64.5%) patients, 89.5% patients had hyperthyroidism and 10.5% patients had euthyroidism, 51 patients (67.1%) was treated by propyltiouracil and 25 patients (32.9%) treated by propyltiouracil combined with methylprednisolone.

Conclusions

Proptosis, eyelid retraction and bilateral involvement was the most common clinical featured of Grave's Ophthalmopathy in National Eye Centre Cicendo Eye Hospital Bandung. Larger prospective study are suggested to evaluate both prevalence and correlation between onset of thyroid disease and eye disease.

Keywords: *Grave's ophthalmopathy, clinical feature*

PENDAHULUAN

Grave's *orbitopathy/ ophthalmopathy* (GO), juga dikenal sebagai penyakit tiroid mata (PTM), merupakan gangguan autoimun yang paling sering dan paling penting sebagai manifestasi ekstratiroid dari penyakit Grave's. Kelainan ini dapat terjadi pada penderita tanpa hipertiroid (eutiroid) atau dengan riwayat hipertiroid sebelumnya ataupun pada penderita dengan hipotiroid

yang disebabkan oleh penyakit autoimun kronik (*Hashimoto's tiroiditis*).

Gejala dan tanda klinis biasanya berupa kasus ringan, terdiri dari iritasi okular dengan gejala kemerahan dan berair, mata yang membelalak yang disebabkan retraksi kelopak dan eksoftalmos serta pembengkakan periorbita. Sekitar 3-5% Grave's *ophthalmopathy* merupakan kasus berat yang disertai keratopati atau neuropati optik yang dapat menyebabkan hilangnya

penglihatan. Onset dan progresivitas Grave's *ophthalmopathy* dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti merokok, disfungsi tiroid dan modalitas terapi hipertiroid sebelumnya.^{1,2,3}

Penyakit Grave memiliki insidensi pada wanita sekitar 16/100.000 populasi per tahun dan pada pria sekitar 3/100.000 populasi per tahun, dengan keterlibatan okular sekitar 25%-50%, Grave's *ophthalmopathy* merupakan penyebab tersering dari eksoftalmos bilateral yaitu sekitar 85% kasus. Grave's *ophthalmopathy* juga dapat timbul sebagai eksoftalmos unilateral yaitu sekitar 15% - 28% kasus. Merokok merupakan salah satu faktor resiko terkuat untuk berkembangnya Grave's *ophthalmopathy*. Beberapa penelitian menunjukkan, di antara penderita Grave's *ophthalmopathy*, para perokok memiliki manifestasi pada mata yang lebih berat.^{1,2,3}

Data mengenai Grave's *ophthalmopathy* yang dipublikasikan di Indonesia masih sangat terbatas, oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti tentang karakteristik penderita Grave's *ophthalmopathy* di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo yang meliputi data demografi, gambaran klinis dan terapi.

METODE

Studi ini merupakan studi observasional deskriptif. Data diambil secara retrospektif dari rekam medik penderita Grave's *Ophthalmopathy* yang datang ke unit Rekonstruksi Okuloplasti dan Onkologi Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo dalam kurun waktu 1 Januari 2010 hingga 31 Desember 2011.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita yang didiagnosis Grave's *Ophthalmopathy* berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan kadar hormon tiroid. Dikategorikan hipertiroid jika nilai T3 >2,33 nmol/L, T4 >120 nmol/L, dan TSH <0,15 uIU/ml. Eutiroid jika nilai T3

0,92-2,33 nmol/L, T4 60-120 nmol/L, dan TSH 0,25-5,0 uIU/ml. Hipotiroid jika nilai T3 <0,92 nmol/L, T4 < 60 nmol/L, dan TSH >7 uIU/ml. Dilakukan pengambilan data demografi, meliputi jenis kelamin dan usia, karakteristik klinis meliputi tanda klinis, lateralitas dan kadar hormon tiroid, serta data mengenai terapi yang diberikan sebagai data tambahan. Data rekam medik yang tidak lengkap tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Data dianalisis secara deskriptif terhadap seluruh variabel menggunakan Microsoft Excel 2007 dan disajikan dalam bentuk tabel. Penelitian dilakukan di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo pada bulan November 2012 hingga Januari 2013.

HASIL

Selama periode Januari 2010 hingga Desember 2011 didapatkan 76 kasus Grave's *Ophthalmopathy*.

Tabel 1. Karakteristik penderita GO

Karakteristik	Jumlah kasus (n=76)	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	25	32,9%
Perempuan	51	67,1%
Rentang usia		
10-20 tahun	5	6,6%
21-30 tahun	19	25%
31-40 tahun	18	23,6%
41-50 tahun	22	28,9%
51-60 tahun	6	7,89%
61-70 tahun	6	7,89%

Karakteristik penderita Grave's *ophthalmopathy* sebagian besar penderita adalah wanita sebanyak 51 orang (67,1%). Rentang usia terbanyak adalah 41-50 tahun sebanyak 22 penderita (28,9%) (tabel 1).

Pada penelitian ini sebagian besar tajam penglihatan penderita Grave's *ophthalmopathy* adalah >6/18 sebanyak 74 (97,37%) penderita. Temuan klinis pada 48 orang penderita Grave's *ophthalmopathy* didapatkan lebih dari 1

tanda klinis dan pada 28 penderita yang didapatkan 1 tanda klinis saja. Tujuh puluh tiga penderita (96,05%) datang dengan keluhan proptosis, empat puluh sembilan penderita (64,5%) dengan keterlibatan okular bilateral dan dua puluh tujuh penderita (35,5%) dengan keterlibatan okular unilateral. Status tiroid terbanyak adalah hipertiroid sebanyak 68 penderita (89,5%) dan eutiroid sebanyak 8 penderita (10,5%).

Tabel 2. Gambaran Klinis, Pemeriksaan Penunjang dan Terapi

Karakteristik	Jumlah Kasus(n=76)	Persentase
Tajam penglihatan		
>6/18	74	97,37%
6/18-6/60	2	2,63%
Gambaran klinis		
Retraksi	38	50%
Proptosis	73	96,05%
Hambatan gerak bola mata	11	14,47%
Lagoftalmos	9	11,84%
Exposure Keratitis	2	2,63%
Lateralitas		
Bilateral	49	64,5%
Unilateral	27	35,5%
Status tiroid		
Hipertiroid	68	89,5%
Eutiroid	8	10,5%
CT scan	17	22,36%
Terapi		
PTU	51	67,1%
PTU+MP	25	32,9%

Penderita Grave's *ophthalmopathy* yang menjalani pemeriksaan CT scan hanya 17 penderita (22,36%). Lima puluh satu penderita (67,1%) mendapat terapi propiltiourasil (PTU) dan dua puluh lima penderita (32,9%) mendapat terapi kombinasi PTU dan metilprednisolon.

PEMBAHASAN

Patofisiologi yang mendasari Grave's *ophthalmopathy* adalah adanya reaksi imun yang dimediasi oleh antibodi yang menyerang reseptor TSH dengan modulasi fibroblas orbita oleh sel T limfosit. Sel T limfosit bereaksi menyerang sel folikel tiroid yang berikatan dengan epitop antigenik pada

ruang retrobulbar. Infiltrasi limfosit memicu aktivasi sitokin dan sel inflamasi serta edema interstisial pada otot-otot ekstraokular. Sekresi glikosaminoglikan yang berlebihan oleh fibroblas orbital diduga merupakan faktor penting yang ikut berkontribusi, akibatnya terjadi penambahan volume otot-otot ekstraokular, lemak retrobulbar serta jaringan ikat. Perubahan yang sama juga terjadi pada kelopak mata dan jaringan periorbita anterior.^{1,2,3}

Pada penelitian ini, yang melibatkan 76 penderita, Grave's *ophthalmopathy* ditemukan lebih banyak pada wanita. Pada penelitian oleh Razavi dkk⁴, rasio wanita banding pria adalah 64% wanita dan 36% pria, sedangkan penelitian oleh Tari dkk⁵ memberikan hasil 53,3% wanita dan 46,6% pria. Durairaj dkk⁶ melaporkan pada wanita sebanyak 77,1% dan pria 22,9%. Pada penelitian ini adalah 67,1% wanita dan 32,9% pria. Menurut literatur kecenderungan pada wanita 2,5-6 kali lebih sering daripada pria.¹

Rentang usia terbanyak pada kasus Grave's *ophthalmopathy* pada penelitian oleh Razavi dkk adalah pada wanita dengan usia rata-rata 34,8 tahun dan pada pria dengan usia rata-rata 44,3 tahun. Pada penelitian oleh Tari dkk usia puncak adalah pada dekade ke 4 dan ke 5.^{4,5} Pada penelitian ini rentang usia terbanyak adalah usia 41-50 tahun sebanyak 28,9% dan pada rentang usia 21-30 tahun sebanyak 25%. Menurut literatur, Grave's *ophthalmopathy* banyak terjadi pada rentang usia 30-50 tahun, dengan kasus yang berat lebih sering terjadi pada usia lebih dari 50 tahun.¹

Manifestasi okular yang timbul pada Grave's *ophthalmopathy* dapat berupa mata kering, proptosis, retraksi kelopak mata, diplopia, lid lag, exposure keratitis, lakrimasi, nyeri, compressive optic neuropathy dan glaukoma.⁷

Razavi dkk⁴, melaporkan 64,2% penderita mengalami retraksi kelopak mata, proptosis 53%, lagoftalmus 28,1%,

exposure keratitis 25%, dan hambatan gerak bola mata 19,1%. Tari dkk, melaporkan dalam penelitiannya bahwa gambaran klinis penderita Grave's *ophthalmopathy* adalah 87% retraksi kelopak mata, 77,6% proptosis, 74% pembesaran otot ekstraokular, 29% *restrictive extraocular myopathy*, dan 5,8% *exposure keratitis*.⁵ Pada penelitian ini gambaran klinis yang paling banyak adalah proptosis sebanyak 96,05%, retraksi kelopak mata 50%, hambatan gerak bola mata 14,47%, lagofthalmus 11,84% dan *exposure keratitis* sebanyak 2,63%. Proptosis dan retraksi kelopak dapat terjadi pada fase manapun dari penyakit Grave's *ophthalmopathy*. Retraksi kelopak yang dikenal sebagai Dalrymple's *sign* terjadi sekitar 37%-92% pada penderita Grave's *ophthalmopathy* dan dapat terjadi bersamaan dengan eksoftalmos.¹

Hambatan gerak bola mata merupakan konsekuensi langsung dari perubahan patologis yang mempengaruhi otot-otot ekstraokular. Otot rektus inferior adalah otot yang paling sering terlibat, kemudian diikuti oleh otot rektus medial dan rektus superior. Komplikasi hilangnya penglihatan jarang terjadi dan biasanya akibat dari *compressive optic neuropathy* atau kerusakan kornea yang dapat terjadi pada 3-5 % penderita Grave's *ophthalmopathy*. *Compressive optic neuropathy* dapat terlihat dari pemeriksaan CT scan yang menunjukkan suatu gambaran *crowding phenomenon*.^{1,2,3,11,12,13,14}

Bartley dkk, melaporkan 90% penderita memiliki hipertiroid, 0,8% hipotiroid, 3,3% hashimoto tiroiditis, dan 5,8% eutiroid. Penelitian sebelumnya oleh Tari dkk melaporkan 92% penderita dengan hipertiroid, 2,9% hipotiroid, dan 4,8% eutiroid.⁵ Pada penelitian ini mendapatkan hasil yang hampir sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya yaitu penderita dengan hipertiroid sebanyak 89,5% dan eutiroid sebanyak 10,5%. Onset oftalmopati pada

kebanyakan kasus bersamaan dengan onset hipertiroid, tetapi keluhan pada mata dapat mendahului ataupun terjadi setelah onset hipertiroid. Fase inflamasi awal dapat progresif dan terjadi sampai 6-24 bulan, tetapi pada keadaan tertentu dapat mencapai 5 tahun, sebelum fase stabil terjadi, biasanya sekitar 1-3 tahun, yang kemudian diikuti oleh resolusi dari inflamasi dan fase akhir yang tidak aktif. Pada penelitian ini tidak didapatkan data mengenai onset hipertiroid.^{1,4}

Grave's *Ophthalmopathy* merupakan penyebab tersering dari proptosis aksial bilateral dan unilateral pada usia muda dan dewasa, Tari dkk⁵ melaporkan keterlibatan okular secara bilateral sebanyak 89% dan keterlibatan okular yang unilateral sebanyak 11%. Pada penelitian ini penderita grave's *ophthalmopathy* dengan keterlibatan okular bilateral sebanyak 64,5% dan unilateral sebanyak 35,5%. Menurut penelitian oleh Tari dkk interval antara onset penyakit tiroid dengan keluhan proptosis lebih pendek pada proptosis unilateral sehingga dapat disimpulkan unilateral GO merupakan fase awal penyakit.⁵ Pada penelitian ini tidak didapatkan data mengenai onset penyakit tiroid, sehingga sulit untuk mencari hubungan antara onset penyakit tiroid dengan onset keluhan pada mata.^{4,7}

Pencitraan dengan CT scan atau MRI dapat memperlihatkan adanya penebalan otot dengan sparing tendon, dilatasi vena oftalmika superior, dan nervus optikus yang meregang.¹ Pada penelitian ini sebagian besar penderita tidak menjalani pemeriksaan CT scan kemungkinan disebabkan kendala biaya, dan hanya 17 (22,36%) penderita yang menjalani pemeriksaan CT scan, dimana semua penderita yang menjalani pemeriksaan CT scan ini memiliki asuransi kesehatan. Hasil ekspertise CT scan dari 17 penderita ini dua diantaranya mengalami pembesaran otot-otot ekstraokular pada otot rektus medial, inferior dan superior, sedangkan 15

penderita lainnya memiliki hasil dalam batas normal. Hal ini dapat disebabkan oleh kualitas pencitraan yang kurang optimal.

Penatalaksanaan penderita Grave's *ophthalmopathy* meliputi medikamentosa, radioterapi maupun pembedahan. Untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dapat digunakan klasifikasi berdasarkan gejala dan tanda klinis (NOSPECS) dan *Clinical activity score* (CAS). NOSPECS ditujukan untuk menilai beratnya penyakit serta keberhasilan terapi, penilaian meliputi ada tidaknya keterlibatan jaringan lunak, proptosis, keterlibatan otot ekstraokular, keterlibatan kornea dan hilangnya penglihatan, sedangkan CAS ditujukan untuk menilai aktivitas penyakit, penilaian meliputi rasa nyeri dan durasi nyeri, kemerahan pada kelopak, pembengkakan beserta durasinya serta gangguan fungsi baik fungsi penglihatan maupun pergerakan bola mata.

Penelitian sebelumnya oleh Razavi dkk, 76,7% mendapat terapi metimazole, 11,7% levotiroksin, terapi dengan iodine radioaktif sebanyak 23,3%. Gerding dkk melaporkan bahwa pemberian kortikosteroid intravena memiliki keuntungan yang sedikit lebih besar dibandingkan dengan pemberian kortikosteroid oral dan menimbulkan efek samping yang lebih kecil.⁴ Efikasi radioterapi orbita sebagai terapi tunggal masih belum jelas, namun kombinasi radioterapi dengan kortikosteroid memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan radioterapi saja atau kortikosteroid saja.^{8,10}

Berdasarkan konsensus *European Group on Grave's Orbitopathy* (EUGOGO) terapi pada penderita Grave's *ophthalmopathy* bergantung pada derajat penyakitnya, untuk kasus yang ringan dilakukan observasi saja, untuk kasus sedang sampai berat diberikan kortikosteroid intravena jika dalam fase aktif, dan dilakukan tindakan bedah rehabilitasi jika dalam fase inaktif,

sedangkan untuk kasus yang mengancam penglihatan segera diberikan kortikosteroid intravena.¹⁵ Pada penelitian ini 67,1% penderita mendapat terapi PTU dan 32,9% penderita mendapat terapi PTU dan metilprednisolon. Pada penelitian ini penderita tidak dapat diklasifikasikan menggunakan NOSPECS ataupun CAS karena keterbatasan data.

Penderita Grave's *ophthalmopathy* di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo paling banyak adalah wanita, rentang usia 41-50 tahun dengan gambaran klinis terbanyak adalah proptosis dan retraksi kelopak mata serta keterlibatan okular secara bilateral. Ketidaktersediaan data yang memadai baik dari gejala subjektif, onset penyakit tiroid, data objektif dari temuan klinis, dan pemeriksaan penunjang baik pada saat awal datang maupun kontrol merupakan keterbatasan dalam penelitian ini. Sebaiknya pemeriksaan terhadap penderita Grave's *ophthalmopathy* dilakukan secara komprehensif dan dilakukan pencatatan data yang lebih baik untuk penegakkan diagnosa, evaluasi klinis dan penilaian keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bodh SA, Kanal S. Thyroid associated ophthalmopathy. *Delhi journal ophthalmology*.2012;22(4):249-255
2. Jack Rootman, Peter J Dolman. *Thyroid Orbithopathy*.2nd edition. USA, lippincots. 2003; 169-212
3. Rebecca S Bahn,M.D. Mechanism of disease Grave's ophthalmopathy. *N.England journal med*.2010;362:726-328
4. Razavi ME, Abotoraby RB, Kakhki RD et al. Clinical evaluation of Grave's ophthalmopathy in north-east Islamic Republik of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal*, Vol.14, No.4,2008
5. Tari AS, Rajabi MT, Hamzedust K etal. Clinical features of Grave's ophthalmopathy in Iran. *Int Journal Ophthalmology*, Vol.1, No. 2, June 18, 2008

6. Durairaj VD, Bartley GB, Garruty JA. Clinical features and treatment of Grave's Ophthalmopathy in Pediatric Patients. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. Vol.22, No.1, pp 7-12. 2006
7. Yash Shah. Thyroid Ophthalmopathy. Supplement TO JAPI, January 2011
8. Kalish HS, Robeshtoy E, Hasanreinsoghu M et al. Treatment modalities for Grave's ophthalmopathy: systematic review and meta analysis. *Journal clinic endocrinology matabolik* 94: 2708-2716,2010
9. Milos Zarcovic. The role of oxidative stress on the pathogenesis of Grave's disease. *Journal of the research*. Volume 2012
10. Abboud M, Arabi A, Saiti I Geana F. Outcome of Thyroid Associated Ophthalmopathy treated by radiaton therapy. *Radiation oncology* 2011, 6:46
11. Chong K. Thyroid eye disease: a comprehensive review. University of Hongkong. October 2010. Vol 15, No.10
12. Jankauskiene J, Jarusaitine D. Assesment of visual acuity, refraction changes, and proptosis in different ages of patients with Thyroid Disease. *Inernational Journala of endocrinology*.2012, page 4.
13. Maheswari R, Ezekiel. Thyroid associated orbithopathy. *Indian journal of ophthalmology*. 2011. Vol 60, No.2.
14. Daumerie C. Epidemiology. Department of endocrinology, university catholique de Louvain, Brussels, Belgium. Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Grave's Orbithopathy: a Multidisciplinary approach*. Basel, Karger, 2010, pp33-39.
15. Bartalena L, Bladeschi L, Dickinson AJ, eickstein A et al. Consensus Statement of the European Groiup on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Grave's Orbitopathy. *Thyroid*. Volume 18, No.3, 2008