

**PENGARUH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS
TINGGI TERHADAP AKTIVITAS PENYAKIT, TINGKAT KEPARAHAN
PENYAKIT DAN KUALITAS HIDUP PASIEN *GRAVES'*
OPHTHALMOPATHY DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

EFFECT OF HIGH-DOSE INTRAVENOUS CORTICOSTEROID THERAPY
ON ACTIVITY, SEVERITY AND QUALITY OF LIFE OF *GRAVES'*
OPHTHALMOPATHY PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO
GENERAL HOSPITAL MAKASSAR

ADE SEPTRIANA

C025 181 005



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**PENGARUH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS
TINGGI TERHADAP AKTIVITAS PENYAKIT, TINGKAT KEPARAHAN
PENYAKIT DAN KUALITAS HIDUP PASIEN *GRAVES'*
OPHTHALMOPATHY DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

TESIS

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

ADE SEPTRIANA

C025 181 005

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA
DOSIS TINGGI TERHADAP AKTIVITAS PENYAKIT,
TINGKAT KEPARAHAN PENYAKIT DAN KUALITAS HIDUP
PASIEN GRAVES' OPHTHALMOPATHY DI RUMAH SAKIT
UMUM PUSAT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

ADE SEPTRIANA

Nomor Pokok : C025 181 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 5 April 2023

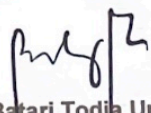
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Yunita, Sp.M (K), M.Kes
NIP. 19810614 201412 2 003


Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K)
NIP. 19700327 200212 2 002


Ketua Program Studi,
Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 19641215 198803 2 001


Dekan Fakultas Kedokteran,
Prof.Dr.dr.Haeranul Basyid,M.Kes,Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 1996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi Terhadap Aktivitas Penyakit, Tingkat Keparahan Penyakit dan Kualitas Hidup Pasien Graves’ Ophthalmopathy di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Makassar” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 4 April 2023



ADE SEPTRIANA

C025 181 005

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini dengan judul “**PENGARUH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS TINGGI TERHADAP AKTIVITAS PENYAKIT, TINGKAT KEPARAHAN PENYAKIT DAN KUALITAS HIDUP PASIEN *GRAVES’ OPTHALMOPATHY* DI RUMAH SAKIT UMUM**”, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya terkasih dr. H. Fremmuzar, Sp. OG (Alm.) dan Hj. Yantina, B.Sc, mertua saya Dr. dr. Agus Yuwono, Sp.PD-KEMD, FINASIM (Alm.) dan Dra. P. Deana Sari, suami saya tercinta dr. Aditya Reza Pratama, Sp.JP-FIHA, anak saya tersayang Adresha Ceisya Freadeanti dan Aresha Qiana Freadeanti serta kedua kakak saya terkasih dr. Ian Oscar Prima, M.Biomed, Sp.B dan dr. Andre Septian Putra, Sp. OG serta keluarga besar atas segala doa, kesabaran, nasehat, kasih sayang, dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) dan dr. Ahmad Ashraf Amalius, MPH, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. dr. Noro Waspodu, Sp.M, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi

Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. dr. Delvi Indera Mayasari, Sp.M, dr. Eunike, Sp.M, dr. Irma Fita Sampe, Sp.M, dr. Fitri Annur Chikma, Sp.M atas bimbingan dan ilmu yang diberikan.
8. Para sampel penelitian saya yang telah terlibat menjadi subjek penelitian beserta Staf Poli Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Saudara seangkatan saya : dr. La Ode Hamzah, dr. Ardy Gisnawan, dr. Stephanie Tanjung, dr. Viviyanti, dr. Fachria Jumiah, dr. Rasmiati Rahim dan dr. Hikban Fiqhi yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
10. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
11. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian I.K. MATA.

Makassar, 4 April 2023

Ade Septriana

**PENGARUH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS
TINGGI TERHADAP AKTIVITAS PENYAKIT, TINGKAT KEPARAHAN
PENYAKIT DAN KUALITAS HIDUP PASIEN *GRAVES'*
OPHTHALMOPATHY DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Ade Septriana, Yunita, Batari Todja Umar, Ahmad Ashraf

ABSTRAK

Pendahuluan : *Graves' Ophthalmopathy* (GO) adalah komplikasi dari penyakit autoimun yaitu penyakit Grave yang menyebabkan morbiditas yang tinggi. Glukokortikoid intravena dosis tinggi memiliki efek immunosupresif sehingga diduga dapat menurunkan aktivitas penyakit, tingkat keparahan penyakit, dan meningkatkan kualitas hidup pasien GO. Namun, penelitian tentang pemberian glukokortikoid intravena dosis tinggi di Indonesia masih terbatas sehingga perlu penelitian lanjut.

Metodologi : Penelitian ini menggunakan desain prospektif quasi-eksperimental. Metode pengambilan sampel menggunakan *total sampling*. Pengukuran aktivitas penyakit menggunakan *Clinical Activity Score* (CAS) sedangkan pengukuran keparahan dan kualitas hidup menggunakan *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). Analisa statistik menggunakan *Mc Nemar test* dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil : Hasil CAS sebelum pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi adalah 88,9% aktif dan 11,1% inaktif dan setelah pemberian adalah 22,2% aktif dan 77,8% inaktif ($p = 0,000$; $p < 0,05$). Hasil EUGOGO sebelum pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi adalah *mild* (38,9%), *moderate-severe* (38,9%), dan *sight threatening* (22,4%) dan setelah pemberian adalah *mild* (44,4%), *moderate-severe* (44,4%), dan *sight threatening* (11,1%) ($p = 0,083$; $p > 0,05$). Hasil kualitas hidup sebelum pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi kategori *Visual Function* dan *Appearance* masing-masing $10,72 \pm 5,0$ dan $22,91 \pm 30,91$. Setelah pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi kategori *Visual Function* dan *Appearance* masing-masing $10,61 \pm 5,01$ dan $19,79 \pm 31,66$ dengan tingkat signifikansi $p = 0,317$ dan $p = 0,014$.

Kesimpulan : Pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi menurunkan aktivitas penyakit dan meningkatkan kualitas hidup *appearance*.

Kata kunci: kortikosteroid, aktivitas penyakit, tingkat keparahan, kualitas hidup

**EFFECT OF HIGH-DOSE INTRAVENOUS CORTICOSTEROID
THERAPY ON ACTIVITY, SEVERITY AND QUALITY OF LIFE OF
GRAVES' OPHTHALMOPATHY PATIENTS AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO GENERAL HOSPITAL MAKASSAR**

Ade Septriana, Yunita, Batari Todja Umar, Ahmad Ashraf

ABSTRACT

Introduction : Graves' Ophthalmopathy (GO) is a complication of an autoimmune disease, namely Graves' disease which causes high morbidity. High-dose intravenous glucocorticoids have an immunosuppressive effect that is thought to reduce disease activity, disease severity, and improve the quality of life of GO patients. However, research on the administration of high-dose intravenous glucocorticoids in Indonesia is still limited, so further research is needed.

Methodology : This study used a quasi-experimental prospective design. The sampling method uses total sampling. The measurement of disease activity uses the *Clinical Activity Score* (CAS) while the measurement of severity and quality of life uses the *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). Statistical analysis used the Mc Nemar test with a significance level of $p < 0.05$.

Results: The CAS results before the high-dose intravenous corticosteroids therapy were 88.9% active and 11.1% inactive and become 22.2% active and 77.8% inactive ($p=0.000$; $p < 0.05$). EUGOGO results before the high-dose intravenous corticosteroids therapy were mild (38.9%), moderate-severe (38.9%), and sight threatening (22.4%) and become mild (44.4%), moderate-severe (44.4%) and sight threatening (11.1%) ($p=0.083$; $p > 0.05$). The results of the quality of life before the high-dose intravenous corticosteroids therapy category Visual Function and Appearance respectively 10.72 ± 5.0 and 22.91 ± 30.91 . After being given the high-dose intravenous corticosteroids therapy in the Visual Function and Appearance categories, respectively 10.61 ± 5.01 and 19.79 ± 31.66 with a significance level of $p = 0.317$ and $p = 0.014$.

Conclusion : High doses of intravenous corticosteroids reduces disease activity and improves quality of life appearance.

Keywords: corticosteroid, activity, severity, quality of life

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
B. RUMUSAN MASALAH	5
C. TUJUAN PENELITIAN	5
D. HIPOTESIS PENELITIAN	6
E. MANFAAT PENELITIAN	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. DEFINISI <i>GRAVES' OPTHALMOPATHY</i>	8
B. MEKANISME SEKRESI HORMON TIROID	8
C. THYROTROPIN RECEPTOR PADA OFTALMOPATI GRAVES'.....	10
D. FAKTOR RISIKO OFTALMOPATI GRAVES'	21
E. MANIFESTASI KLINIS OFTALMOPATI GRAVES'	22
F. PENILAIAN AKTIVITAS PENYAKIT DAN TINGKAT KEPARAHAN OFTALMOPATI GRAVES'	24
G. EVALUASI KUALITAS HIDUP PASIEN OFTAMOPATI GRAVES'	27
H. TATALAKSANA OFTALMOPATI GRAVES'	30
I. KERANGKA TEORI.....	40

J. KERANGKA KONSEP	41
BAB III METODE PENELITIAN	42
A. JENIS DAN DESAIN PENELITIAN.....	42
B. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN	42
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	42
D. METODE PENGUMPULAN SAMPEL	43
E. SARANA PENELITIAN	43
F. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	44
G. PROSEDUR PENELITIAN	46
H. ANALISA DATA	47
I. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	47
J. ALUR PENELITIAN.....	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	49
A. HASIL	49
1. KARAKTERISTIK SAMPEL.....	49
2. PENGARUH AKTIVITAS PENYAKIT PASIEN SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS TINGGI	50
3. PENGARUH TINGKAT KEPARAHAN PASIEN SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS TINGGI	51
4. PENGARUH KUALITAS HIDUP PASIEN SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN KORTIKOSTEROID INTRAVENA DOSIS TINGGI	53
B. PEMBAHASAN	55
BAB V PENUTUP	64
1. KESIMPULAN.....	64
2. SARAN.....	64
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Table 1. Tanda khas kelopak mata pada penyakit <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	23
Table 2. Sistem klasifikasi CAS	25
Table 3. Sistem klasifikasi EUGOGO	25
Table 4. Penilaian tingkat keparahan penyakit berdasarkan sistem klasifikasi EUGOGO	23
Tabel 5. Karakteristik Sampel.....	49
Tabel 6. Distribusi Aktivitas Penyakit Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	50
Tabel 7. Distribusi Tingkat Keparahan Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	51
Tabel 8. Distribusi Kualitas Hidup Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme sekresi hormon tiroid.....	9
Gambar 2. Patogenesis perubahan infiltratif edematosa.....	12
Gambar 3. Peran sel limfosit T dalam patogenesis <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	13
Gambar 4. Peran fibroblast orbital dalam reaksi inflamasi orbital	15
Gambar 5. Peran autoimunitas TSHR pada oftalmopati Graves'	17
Gambar 6. Interaksi fibroblast orbital dalam proses autoimun.....	18
Gambar 7. Tanda khas oftalmopati Graves'	23
Gambar 8. Kuesioner GO-QoL.....	29
Gambar 9. Algoritma tatalaksana <i>Mild Graves' Ophthalmopathy</i>	31
Gambar 10. Algoritma tatalaksana <i>Moderate to Severe and Active GO</i>	34
Gambar 11. Pengaruh Aktivitas Penyakit Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	50
Gambar 12. Pengaruh Tingkat Keparahan Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	52
Gambar 13. Pengaruh Kualitas Hidup Sebelum dan Sesudah Pemberian Kortikosteroid Intravena Dosis Tinggi	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	72
Lampiran 2. Formulir Persetujuan	73
Lampiran 3. Statistik Penelitian.....	74
Lampiran 4. Master Data Penelitian	78

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti/keterangan
GO	<i>Graves' Ophthalmopathy</i>
TSHR	<i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i>
FT3	<i>Free Triiodothyronine</i>
FT4	<i>Free Thyroxine</i>
T3	<i>Triiodothyronine</i>
T4	<i>Thyroxine</i>
TSAb	<i>Thyroid Stimulating Antibody</i>
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
EUGOGO	<i>European Group of Graves' Orbitopathy</i>
TRH	<i>Thyroid Releasing Hormone</i>
GAG	<i>glikosaminoglikan</i>
IGF-IR	<i>Insulin-like Growth Factor I Receptor</i>
IGF- 1	<i>Insulin- like Growth Factor-1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAb	<i>Thyrotropin Receptor Antibody</i>
<i>RANTES</i>	<i>Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
VF	<i>visual functioning</i>
AP	<i>appearance</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Graves' Ophthalmopathy (GO) dikenal juga dengan *Graves' Orbitopathy* adalah salah satu komplikasi dari penyakit autoimun yaitu penyakit Grave pada jaringan retroocular (Bahn, 2010; Nicoli *et al.*, 2020a; Fox and Anastasopoulou, 2021). Penyakit ini dapat menyebabkan gangguan penglihatan, dan banyak ditemukan pada pasien dengan *Graves' Hyperthyroidism* (sekitar 95%); sebagian kecil (sekitar 3%) pada pasien hipotiroid tiroiditis (Nicoli *et al.*, 2020). Prevalensi GO sebesar 25-50% pada pasien yang didiagnosis dengan penyakit Grave. Beberapa studi juga mendapatkan angka prevalensi dari GO secara keseluruhan yaitu 16 per 100.000 pada wanita dan 2,9 per 100.000 pada pria (Fox and Anastasopoulou, 2021).

Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR) pada sel folikular tiroid sebagai target autoimun pada penyakit Grave dan merupakan target autoantibodi yang menstimulasi produksi berlebihan dari hormon tiroid. Respon imun pada penyakit tiroid autoimun awalnya terjadi pada kelenjar tiroid, khususnya pada bagian mayor tiroid, tempat antigen di ekspresikan. Pada jaringan lunak sekunder akan terpengaruh karena adanya reseptor yang mengikat antibodi ini. Adanya hubungan yang erat pada GD dan GO menunjukkan adanya reaksi imun yang melawan TSHR pada tiroid dan orbital (Diana and Kahaly, 2018).

Pasien dengan GO umumnya tidak mengeluhkan gejala apapun hingga muncul proptosis. Manifestasi yang umumnya terjadi dan mengganggu penderita yaitu adanya sensasi benda asing, nyeri pada bagian belakang mata, mata berair, serta nyeri saat bola mata digerakkan. Perubahan visus dapat terjadi pada kasus yang berat, disertai diplopia, pandangan kabur, gangguan persepsi warna, mata merah, dan bengkak di sekitar mata. Sementara itu, pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan proptosis (Douglas and Gupta, 2011; Fox and Anastasopoulou, 2021). Karakteristik GO adalah inflamasi pada jaringan orbital, ekspansi, *remodelling*, dan fibrosis. Pada umumnya, akan terjadi ekspansi pada otot ekstraokular dan jaringan adiposa dimana dalam pembesaran otot ataupun lemak akan ada yang lebih dominan (Ugradar and Rootman, 2019).

Evaluasi penyakit GO dapat dilakukan mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang, khususnya pemeriksaan fungsi tiroid. Pemeriksaan ini termasuk uji serologi yang mengukur kadar serum *Free Triiodothyronine* (FT3), *Free Thyroxine* (FT4), dan *Tiroid Stimulating Hormone* (TSH). Ketika *uptake* iodin tiroid meningkat, kadar serum *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4) juga akan meningkat, serta kadar serum TSH tidak stabil (Ma and Feng, 2020; Fox and Anastasopoulou, 2021). Akan tetapi, ketidaksesuaian antara kadar fungsi tiroid dengan aktivitas maupun severitas GO ini menyebabkan pemeriksaan fungsi tiroid tidak dapat dijadikan acuan dalam memantau perkembangan GO. Pemeriksaan penunjang lainnya yang dibutuhkan adalah pencitraan, paling baik menggunakan modalitas MRI maupun CT. Pengukuran TRAb dapat dilakukan dalam mengukur aktivitas, tingkat keparahan, dan/atau keterlibatan sistemik. Fungsi TRAb yang diketahui adalah sebagai agonis

Thyroid Stimulating Antibody (TSAb) yang memicu produksi hormon tiroid secara tidak terkontrol; serta sebagai antagonis untuk memblokir TBAb aktivitas alami ligan TSH. Maka, metode pengukuran ini dapat membedakan tipe fungsional, baik TSAb maupun TBAb. (Diana, Ponto and Kahaly, 2020).

Dalam mengukur aktivitas dan tingkat keparahan oftalmopati Graves', dapat digunakan beberapa sistem klasifikasi. Salah satunya yaitu *Clinical Activity Score* (CAS) yang mana merupakan sistem skoring berdasarkan tanda klinis inflamasi akut (nyeri, kemerahan, dan gangguan fungsi). Selain CAS, pedoman Eropa juga menerbitkan *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). Sistem klasifikasi ini penting dalam membantu klinisi menentukan tatalaksana yang tepat untuk pasien GO (Barrio-Barrio, Alfonso L. Sabater, *et al.*, 2015; Insull *et al.*, 2019).

Hingga saat ini, tatalaksana serta pencegahan perburukan GO masih belum jelas. Tatalaksana farmakologi seperti obat anti tiroid dapat membantu mencegah komplikasi seperti reaksi autoimun pada orbital. Modalitas tatalaksana lainnya untuk penyakit Grave secara sistemik yaitu radioaktif iodine dan pembedahan. Sedangkan manajemen khusus untuk penyakit GO terbagi menjadi terapi non-farmakologi seperti berhenti merokok; dan terapi farmakologi seperti kortikosteroid intravena atau oral. Pemberian glukokortikoid intravena dosis tinggi dipercaya memberikan efek immunosupresif dan anti-inflamasi. Glukokortikoid memiliki efek immunoregulator; dapat menurunkan agregasi makrofag, mengganggu fungsi sel T dan sel B, menurunkan aktivitas sel imun, menghambat pelepasan mediator inflamasi (sitokin dan prostaglandin), serta menurunkan konsentrasi TBII. Regimen yang umumnya digunakan

yaitu metiprednisolon intravena selama 12 minggu dengan dosis kumulatif 4,5 gr (Yang, Gonzalez and Durairaj, 2011). Penelitian oleh Tsirouki et al menunjukkan bahwa pemberian metiprednisolon intravena selama 12 minggu pada pasien GO derajat sedang-berat dapat memperbaiki skor CAS sebesar 69%. Pada minggu ke-24, didapatkan respon terapi secara keseluruhan mencapai 92,8% dengan perbaikan skor CAS mencapai 97,6% (Tsirouki *et al.*, 2016). Cirić et al di dalam studinya juga menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi selama 6 bulan dapat menurunkan skor CAS yang merupakan prediktor tingkat keparahan inflamasi pada pasien GO (Cirić *et al.*, 2000). Respon terapi glukokortikoid intravena dosis tinggi juga cukup tinggi yaitu sekitar 70-80% dibandingkan yang mendapatkan kortikosteroid oral hanya mencapai 50% (Bartalena *et al.*, 2016). Terdapat peningkatan yang signifikan dalam aktivitas penyakit, tingkat keparahan penyakit, dan kualitas hidup pasien GO; peningkatan minimal pada proptosis, dan tidak ada peningkatan yang signifikan pada diploopia dengan pemberian steroid intravena dibandingkan steroid oral (Dosiou and Kossler, 2021).

Penelitian meta-analisis oleh Tu dkk (2018) menyebutkan bahwa glukokortikoid terbukti bermanfaat bagi pasien GO, dan pemberian secara intravena secara signifikan bekerja lebih baik dibandingkan pemberian secara oral. Jika dibandingkan dengan pengobatan tunggal glukokortikoid, kombinasi radioterapi dan glukokortikoid menunjukkan efek yang sama pada tingkat respons. Sebuah penelitian membuktikan keunggulan mikofenolat mofetil dibandingkan glukokortikoid dalam tiga hasil. Terapi tambahan seperti teknesium-99 metilen difosfat (⁹⁹Tc-MDP) atau

siklosporin masing-masing meningkatkan efek glukokortikoid dalam meminimalkan proptosis (Tu et al., 2018). Dibandingkan dengan pemberian metilprednisolon intravena sebanyak 4,5g, injeksi lokal rituximab tidak bekerja lebih baik dalam menurunkan skor CAS atau proptosis dalam satu penelitian. Namun, dalam penelitian lain, pemberian rituximab sistematis lebih efektif dalam menurunkan skor CAS dibandingkan pemberian metilprednisolon sebanyak 7,5g (Tu et al., 2018).

Maka, penelitian ini dibuat dan ditujukan pada objek pasien dengan *Graves' Ophthalmopathy* yang telah mendapatkan terapi steroid intravena dosis tinggi, kemudian dinilai perubahan tingkat keparahan, aktivitas, serta kualitas hidup pasien setelah mendapatkan terapi.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana pengaruh pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi terhadap aktivitas penyakit, tingkat keparahan, dan kualitas hidup pasien *Graves' Ophthalmopathy*?

C. TUJUAN PENELITIAN

a. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian terapi kortikosteroid intravena dosis tinggi terhadap aktivitas penyakit, tingkat keparahan, dan kualitas hidup pasien *Graves' Ophthalmopathy* di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

b. Tujuan Khusus

1. Menilai aktivitas penyakit *Graves' Ophthalmopathy* sebelum dan setelah pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi.
2. Menilai tingkat keparahan pasien *Graves' Ophthalmopathy* sebelum dan setelah pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi.
3. Menilai kualitas hidup pasien *Graves' Ophthalmopathy* sebelum dan setelah pemberian kortikosteroid intravena dosis tinggi.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis merupakan dugaan sementara yang masih dibuktikan kebenarannya melalui suatu penelitian. Berdasarkan pemaparan diatas, maka pada penelitian ini diuraikan menjadi beberapa hipotesis sebagai berikut.

1. Pemberian terapi kortikosteroid intravena dosis tinggi mempengaruhi aktivitas penyakit pada pasien *Graves' Ophthalmopathy*.
2. Pemberian terapi kortikosteroid intravena dosis tinggi mempengaruhi tingkat keparahan penyakit pada pasien *Graves' Ophthalmopathy*.
3. Pemberian terapi kortikosteroid intravena dosis tinggi mempengaruhi perubahan kualitas hidup pada pasien *Graves' Ophthalmopathy*.

E. MANFAAT PENELITIAN

a. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi, referensi, dan bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut dalam rangka meningkatkan manajemen *Graves' Ophthalmopathy*.

b. Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan menjadi acuan dalam manajemen dan tatalaksana pasien dengan *Graves' Ophthalmopathy*.

c. Manfaat bagi Peneliti

Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan peneliti mengenai pengaruh pemberian terapi kortikosteroid intravena dosis tinggi terhadap aktivitas penyakit, tingkat keparahan, dan kualitas hidup pasien dengan *Graves' Ophthalmopathy* sehingga dapat diaplikasikan dalam tugas pelayanan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI GRAVES' OPHTHALMOPATHY

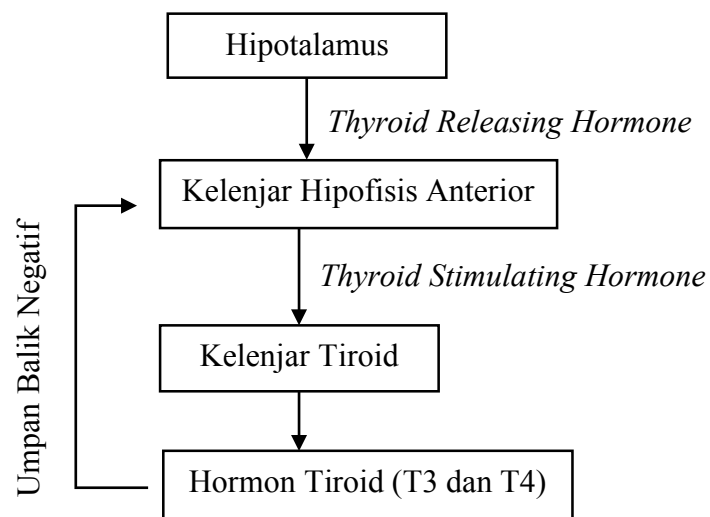
Graves' Ophthalmopathy (GO) merupakan salah satu kondisi autoimun yang dapat terjadi pada orbita. Sel autoimun dalam tubuh mengalami reaktivitas silang imunologis pada tiroid dan berikatan dengan antigen di otot, jaringan adiposa, dan jaringan ikat orbita (Insull *et al.*, 2019; Ugradar and Rootman, 2019; Young *et al.*, 2019). Oftalmopati Graves' utamanya dijumpai pada kondisi *Graves' Hyperthyroidism*, namun pada beberapa kasus juga dapat dijumpai pada kondisi *Hashimoto's Thyroiditis* (Vagefi, no date).

Karakteristik utama dari penyakit ini adalah adanya reaksi inflamasi disertai proses fibrosis yang diilustrasikan dengan kurva Rundle; diilustrasikan menjadi dua fase utama yaitu fase inflamasi aktif dan edema yang biasanya terjadi selama 12-18 bulan, diikuti oleh fase resolusi secara gradual dengan berbagai derajat fibrosis, dapat disertai dengan ekspansi fibrosis ke jaringan adiposa orbita dan otot ekstraokular (Insull *et al.*, 2019; Ugradar and Rootman, 2019; Young *et al.*, 2019).

B. MEKANISME SEKRESI HORMON TIROID

Mekanisme sekresi hormon tiroid sangatlah kompleks. Berawal dari sekresi *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) oleh hipotalamus; TRH berperan dalam stimulasi sekresi *thyrotrophs* pada kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan *Thyroid*

Stimulating Hormone (TSH). TSH akan memicu kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid dalam bentuk *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sekresi hormon tiroid, selain stimulasi dari kelenjar hipotalamus adalah ketersediaan iodida dan jumlah residu tirosin yang tersimpan dalam tiroglobulin (TG). Saat hormon tiroid dalam bentuk T4 disekresikan ke sirkulasi, T4 dapat berubah menjadi T3 melalui proses pengurangan iodin atau disebut deiodinase. Kadar T4 dan T3 dalam sirkulasi memberikan umpan balik ke pusat. Apabila kadar T3 dan T4 dalam sirkulasi meningkat, maka akan memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus untuk menurunkan sekresi hormon TSH dan sebaliknya (Pirahanchi, Tariq and Jialal, 2020).



Gambar 1. Mekanisme sekresi hormon tiroid.

C. **THYROTROPIN RECEPTOR PADA OFTALMOPATI GRAVES'**

Thyroid Stimulating Hormone Receptor atau *Thyrotropin Receptor* (TSHR) merupakan autoantigen pada penyakit Grave dan oftalmopati Graves' (Michalek *et al.*, 2009; Diana, Ponto and Kahaly, 2020). Hubungan gambaran klinis antara hipertiroidisme Graves' dan GO menunjukkan bahwa imunoreaktivitas terhadap TSHR yang ada pada tiroid dan orbita mendasari kedua kondisi tersebut (Diana, Ponto and Kahaly, 2020).

Terjadinya fibrosis pada orbita memiliki peranan penting dalam proses inflamasi dengan ekspresi reseptor di permukaan, ganglioside, dan gen proinflamasi. Berdasarkan asal embrionya, fibrosis orbital berasal dari lipatan *neural crest lineage* yang berkembang sesuai dengan perkembangan plastisitas Fibroblast orbita memiliki peranan aktif dalam modulasi terjadinya inflamasi dan bertanggung jawab terhadap ekspresi reseptor CD40 yang umumnya ditemukan pada sel B, bukan pada fibrolas dari organ lain. Beberapa sitokin proinflamasi fibroblast diregulasi seiring dengan proses pengikatan CD154 dengan sel T, yaitu sel interleukin-6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), dan prostaglandin E2 yang berperan dalam stimulasi sintesis hialuronan dan glikosaminoglikan (GAG). GAG bertanggung jawab dalam mekanisme terjadinya GO. Subpopulasi fibroblast orbita juga dapat mengakibatkan terjadinya diferensiasi adiposa yang memicu perluasan lemak orbita yang umum ditemukan pada pasien dengan oftalmopati Graves' (Vagefi, no date).

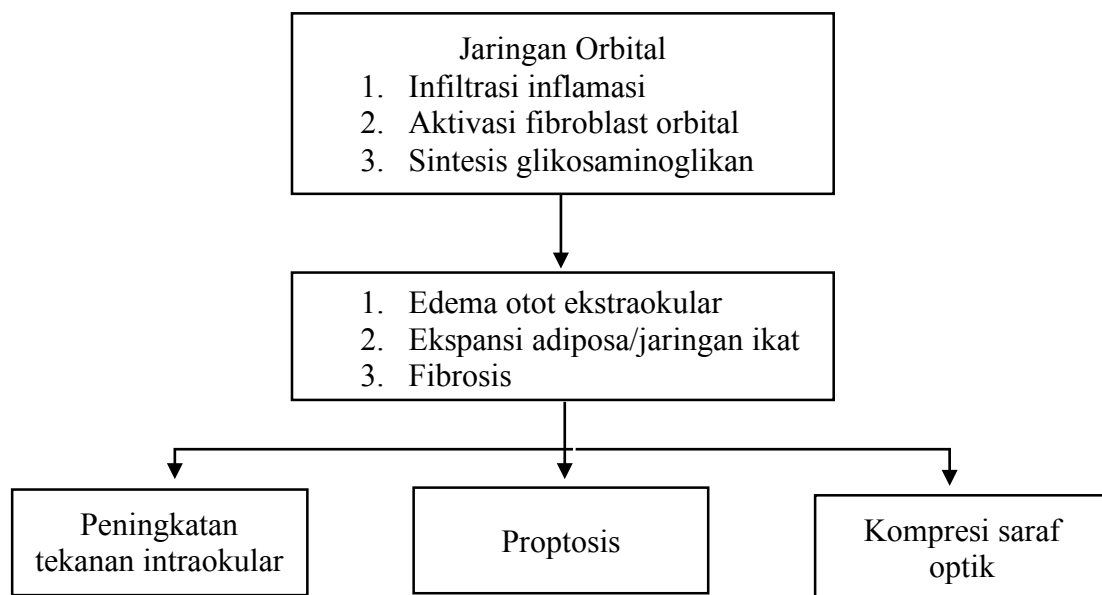
Fibrosis orbital yang umum ditemukan pada GO mengekspresikan *Thyrotropin Receptor* (TSHR), serta berperan dalam proses aktivasi populasi dengan

memicu antibodi yang akan melawan TSHR. Aktivasi fibrosis orbital dipicu oleh adanya stimulasi autoantibodi. Imunoglobulin yang beredar dalam sirkulasi akan mengaktifkan *Insulin-like Growth Factor I Receptor* (IGF-IR) yang diekspresikan pada permukaan fibroblast orbital pada pasien dengan penyakit *Grave* (Vagefi, no date). Kondisi ini akan memicu peningkatan proliferasi dan menghasilkan mediator inflamasi dan diferensiasi sel menjadi sel adiposit dan miofiblas, serta meningkatkan produksi komponen matriks ekstraseluler (Dik, Virakul and van Steensel, 2016).

Respon sel T yang sensitif memiliki peranan dalam melawan sel autoantigen di jaringan tiroid dan retrobulbar, yaitu TSHR yang diekspresikan pada jaringan fibroblast dan pre-adiposit orbita. *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) berperan sebagai antigen retroorbital. Regulasi kualitas dan amplitudo respon imun diatur oleh IGF-1 dan reseptornya, dan mengarah pada fase aktif inflamasi serta infiltrasi limfosit dan sekresi sitokin yang memicu fibroblast orbital untuk berproliferasi dan menghasilkan mukopolisakarida (glikosaminoglikan/GAG). Akibatnya, otot-otot ekstraokuler menebal dan volume jaringan adiposa serta jaringan ikat retroorbital meningkat (Nabi and Rafiq, 2020).

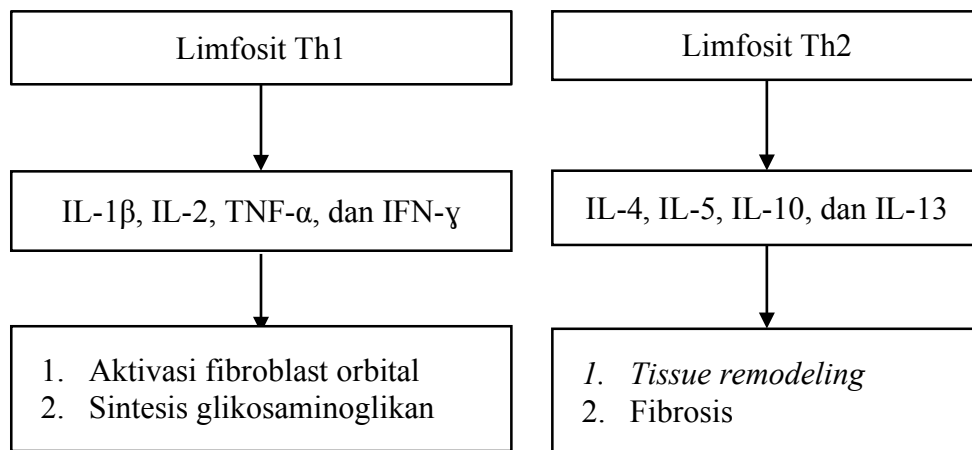
Mekanisme utama dalam patogenesis oftalmopati Graves' adalah peningkatan produksi serta terjadinya reaksi inflamasi oleh sitokin, sintesis hialuronan, adipogenesis, dan miofibrogenesis. Inflamasi utamanya terjadi pada jaringan adiposa orbita dan jaringan fibrosa otot ekstraokuler (Łacheta *et al.*, 2019). Sitokin, mediator inflamasi, dan interaksi seluler langsung mengaktifkan fibroblast orbital. Aktivasi fibroblast orbital ini akan berproliferasi serta berdiferensiasi menjadi adiposit dan miofibroblast,

serta memainkan peran dalam produksi matriks ekstraseluler. Sitokin yang diproduksi oleh leukosit, seperti IFN- γ , IL-1 α (IL-5), dan leukoregulin (limfokin, yang diproduksi oleh *activated lymphocytes*), mengarah pada sintesis glikosaminoglikan (GAG). Glikosaminoglikan yang terakumulasi akan menyebabkan edema otot ekstraokular (Łacheta *et al.*, 2019). Aktivitas yang berlebihan menyebabkan ekspansi/perluasan, *remodelling*, dan fibrosis jaringan orbita. Pada fase aktif dari perubahan orbita, sebagai akibat dari infiltrasi sel inflamasi dan edema, volume jaringan di sekitar mata bertambah dan menyebabkan peningkatan tekanan intraokular. Akibatnya, bola mata bergerak melampaui ruang orbital. Selain itu, kompresi saraf optik dapat mengakibatkan neuropati optik, serta dapat terjadi gangguan aliran vena dan limfatik dari orbita (Łacheta *et al.*, 2019).



Gambar 2. Patogenesis perubahan infiltratif edematosa.

Proses inflamasi pada jaringan orbita menyebabkan migrasi dan infiltrasi sel imun. Sel T memasuki jaringan orbita dan melepaskan sitokin yang berkontribusi pada reaktifasi dan pembentukan ulang jaringan. Fase awal GO ditandai dengan peningkatan aktivitas limfosit Th1, memfasilitasi imunitas yang dimediasi sel, dan memproduksi interleukin (IL)-1 β , IL-2, TNF- α , dan IFN- γ . Sitokin proinflamasi ini meningkatkan proliferasi fibroblast dan produksi GAG hidrofilik. Selanjutnya, proses inflamasi mengarah pada aktivasi limfosit Th2 yang melepaskan sitokin, seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, mengaktifkan reaksi humoral, dan produksi IgG. Fase akhir GO ditandai dengan *remodeling* jaringan dan fibrosis (Łacheta *et al.*, 2019).

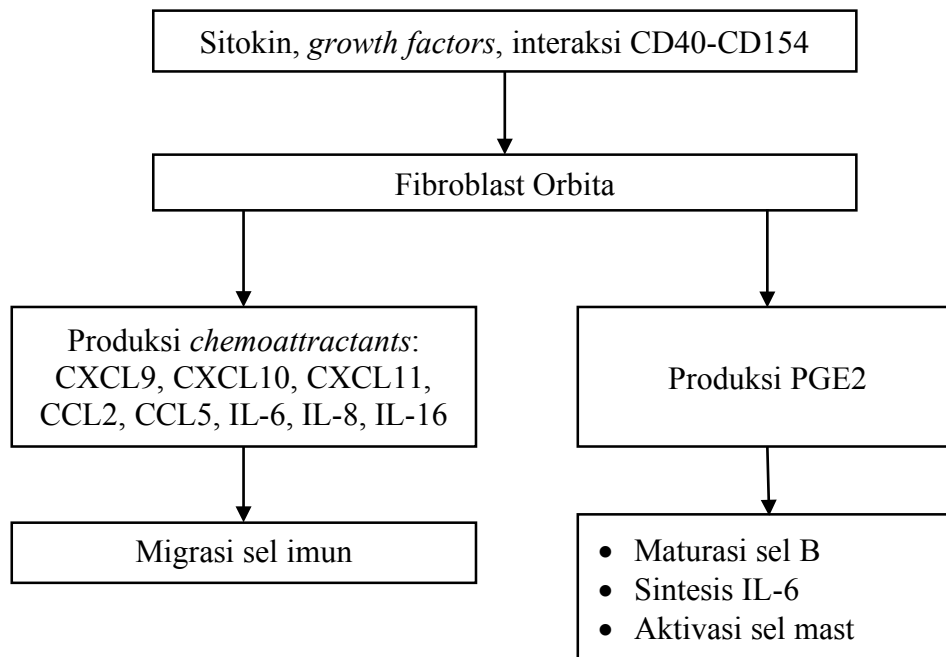


Gambar 3. Peran sel limfosit T dalam patogenesis oftalmopati Graves’.

Produksi sitokin, kemokin, dan *growth factors* memiliki dampak besar pada sel di jaringan orbita. IFN- γ menginduksi produksi CXCL9, CXCL10, dan CXCL11 oleh fibroblast, dimana terjadi migrasi limfosit ke jaringan orbita. Selain itu, IFN- γ merangsang sekresi IL-1 β dan keduanya (secara sinergis) merangsang sintesis GAG

oleh fibroblast orbital. Namun berbeda dengan IL-1 β , IFN- γ justru menghambat adipogenesis fibroblast. IL-1 β terbukti merangsang fibroblast orbital untuk menghasilkan IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, dan IL-16 yang merupakan *chemoattractant* untuk sel T, sel B, monosit, dan neutrofil (Łacheta *et al.*, 2019).

Selain limfosit, makrofag, dan tirosit, fibroblast orbital juga mengekspresikan *costimulatory protein* CD40. Interaksi antara ligan CD40 (CD154) yang terlokalisasi pada sel T dan permukaan fibroblast orbital menstimulasi produksi berbagai mediator inflamasi (seperti IL-1 α , IL-6, IL-8, CCL2, PGE2) oleh fibroblast orbital, serta aktivitas dan proliferasi sel-sel. *Prostaglandin E2* (PGE2) berpartisipasi dalam maturasi sel B, merangsang produksi IL-6 oleh fibroblast orbital, dan mengaktifkan sel mast. PGE2 yang diproduksi oleh fibroblast orbital juga dipromosikan oleh leukoregulin, IL-1 β (disekresi oleh makrofag dan fibroblast), dan IFN- γ (disekresi oleh *activated T cells*). IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , dan juga interaksi CD40-CD154 meningkatkan ekspresi *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM-1) pada fibroblast orbital. Molekul adhesif mengaktifkan sel T, menyebabkan peningkatan respons sel dan perkembangan fase aktif oftalmopati Graves'. Peningkatan kadar *L-selectin* dan ICAM-1 dilaporkan pada pasien GO dalam fase aktif (Łacheta *et al.*, 2019).



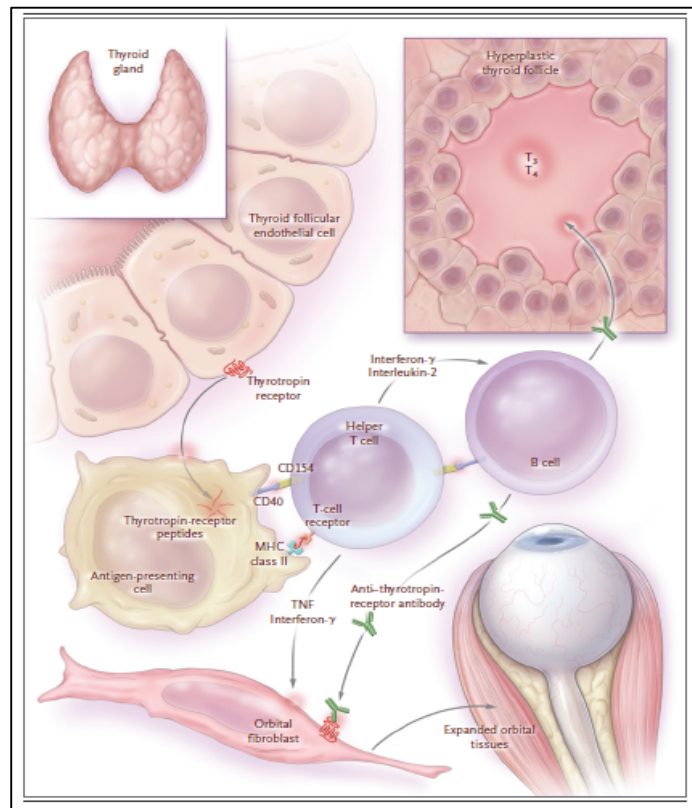
Gambar 4. Peran fibroblast orbital dalam reaksi inflamasi orbital.

Peran TSHR dalam patogenesis *Graves' Ophthalmopathy*

Penyakit tiroid autoimun memicu respon imun yang berlebihan di kelenjar tiroid; molekul sel autoimun banyak diekspresikan di permukaan tiroid. Manifestasi klinis dari penyakit Grave ekstratiroid adalah oftalmopati Graves' dan dermopati, yang disebabkan oleh aktivasi reaksi imunologis dari TSHR yang kemudian mengekspresikan fibroblast pada otot ekstraokular serta proliferasi jaringan ikat dan sel adiposa dengan akumulasi glikosaminoglikan, sehingga menyebabkan terperangkapnya air dan terjadi edema. Hal ini memicu terjadinya fibrosis jells. Sitokin proinflamasi mengaktifkan fibroblast yang berasal dari sel limfosit T (CD4+, CD8+, CD45RO+, CD45RB+) dan makrofag. Aktivasi fibroblast orbital *TSHR-expressing* oleh stimulasi TSHR-Ab (TRAb) dan

sitokin proinflamasi ini menyebabkan produksi kolagen dan mukopolisakarida hidrofilik (Diana, Ponto and Kahaly, 2020).

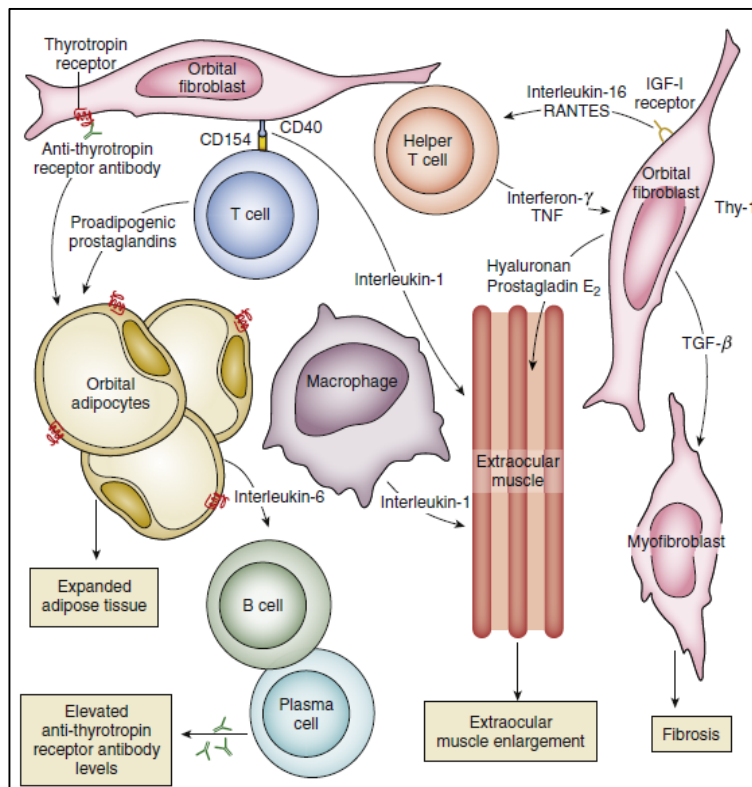
TSHR yang diekspresikan pada membran plasma sel epitel tiroid dan sel target orbital merupakan pusat regulasi pertumbuhan dan fungsi tiroid. Namun TSHR juga diekspresikan pada berbagai jaringan lain termasuk fibroblast orbital, sel adiposit, dan sel tulang. TSHR adalah autoantigen utama dalam hipertiroidisme autoimun penyakit Grave, dimana sel T dan antibodi diarahkan ke antigen TSHR. Stimulasi antibodi ini mengaktifkan TSHR pada sel folikel tiroid sehingga menyebabkan hiperplasia tiroid dan sekresi hormon tiroid yang tidak terkontrol. Stimulasi TRAb merupakan ciri khas penyakit Grave; produksinya bergantung pada sel T, dan sel T yang bersirkulasi mengenali berbagai epitop TSHR (Diana, Ponto and Kahaly, 2020).



Gambar 5. Peran autoimunitas TSHR pada oftalmopati

Kegagalan sel T dalam mentolerir TSHR menyebabkan berkembangnya kondisi autoimun. TSHR diinternalisasi dan didegradasi oleh sel *Antigen Presenting Cell* (APC) yang berasal dari *Thyrotropin-Receptor Peptides*. Kemudian dihubungkan pada *Major Histocompatibility Complex (MHC) class II antigens* dan menjadi sel T-helper. Sel ini menjadi aktif, berinteraksi dengan *autoreactive-B cells* melalui jembatan CD154-CD40, dan mensekresi IL-2 dan INF- γ . Sitokin ini kemudian menginduksi diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mengeluarkan TRAb. TRAb menstimulasi TSHR pada sel epitel folikular tiroid, sehingga menjadi hiperplasia dan meningkatkan produksi hormon

tiroid *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4). TRAb juga mengenali TSHR pada fibroblast orbital; hubungannya terhadap perubahan jaringan pada oftalmopati Grave's yaitu dengan mengsekresikan $\text{INF-}\gamma$ dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) (Gambar 5) (Bahn, 2010).



Gambar 6. Interaksi fibroblast orbital dalam proses autoimun.

Ketika *Thyrotropin Receptor Antibody* (TRAb) aktif, sebagian grup dari fibroblast orbital yang disebut pre-adiposit, akan berdiferensiasi menjadi adiposit dengan peningkatan TSHR; sementara grup lainnya yang mengandung antigen Thy-1 yang distimulasi oleh sitokin (termasuk $\text{INF-}\gamma$ dan TNF) akan meningkatkan produksi

hialuronan. Demikian pula, stimulasi *Insulin-like Growth Factor Receptor* (IGF-I *receptor*) yang diekspresikan pada fibroblast orbital akan mensekresi kemokin IL-16 dan *RANTES* (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*), yang mana dapat meningkatkan pengumpulan sel T aktif dan sel mononuklear lain ke dalam orbita (Bahn, 2010).

Ekspresi CD154 dalam sel T memungkinkan terjadinya interaksi langsung dengan fibroblast orbital melalui jembatan CD40-CD154 dan menghasilkan fibroblast IL-1. Aktivasi sel Th-1 pada pasien GO dini, menghasilkan *interferon- γ* dan TNF, dan makrofag mensekresikan IL-1. Sitokin ini menstimulasi fibroblast orbita untuk menghasilkan prostaglandin E2 yang tinggi dan hialuronan hidrofilik yang terakumulasi diantara serat otot ekstraokular yang masih utuh dan di dalam orbita. Aktivasi Sel T pada pasien GO juga menghasilkan prostaglandin proadipogenik yang merangsang preadiposit untuk berdiferensiasi menjadi sel adiposit matur, dan akan memperluas volume jaringan. Adiposit dan fibroblast kemudian mensekresi IL-6, dimana akan mempercepat pematangan sel B dan meningkatkan produksi TRAb oleh sel plasma dalam orbita. Fibroblast orbital juga menghasilkan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) yang menstimulasi produksi hialuronan dan diferensiasi subgroup Thy1⁺ menjadi miofibroblast yang dapat menyebabkan fibrosis, terutama pada tahap akhir penyakit GO (Gambar 6) (Bahn, 2010).

Pemeriksaan TRAb

TRAb diekspresikan di seluruh tipe antibodi spesifik pada TSHR. Fungsi dari TRAb yang diketahui adalah sebagai agonis (TSAb) yang memicu produksi hormon tiroid secara tidak terkontrol; sebagai antagonis untuk memblokir (TBAb) aktivitas alami ligan TSH; serta sebagai TRAb netral yang tidak menginduksi atau memblokir jalur sinyal cAMP. TRAb netral ini dapat menginduksi apoptosis, namun signifikansi klinisnya belum jelas (Diana, Ponto and Kahaly, 2020). TRAb diukur menggunakan teknik *immunoassay*, diantaranya *competitive-binding assays* untuk mendeteksi TBII; dan *cell based bioassays (functional bioassays)* untuk mengukur TSAb/TSI atau TBAb/TBI (Diana, Ponto and Kahaly, 2020). Metode pengukuran TRAb termasuk *TSH-Binding Inhibitor Immunoglobulin (TBII)* dan *Thyroid-Stimulating Antibody (TSAb)* atau TSI digunakan untuk mendiagnosis dan tindak lanjut pasien dengan penyakit Grave (Takasu *et al.*, 1997).

Pengukuran TRAb dengan metode *competitive-binding immunoassays* tidak dapat membandingkan tipe fungsional yang lebih spesifik dan hanya mengukur *TSH-Binding Inhibitor Immunoglobulin (TBII)*. Secara klinis pula metode ini memiliki korelasi yang rendah terhadap aktivitas klinis dan tingkat keparahan dari GO jika di bandingkan dengan TSAb, serta nilai prediksi positif dan negatif yang rendah untuk remisii dan/atau kekambuhan penyakit Grave setelah terapi (Diana, Ponto and Kahaly, 2020). Sedangkan untuk membandingkan tipe fungsional seperti *Stimulating Antibody Specific (TSAb)* dan *Blocking Antibody Specific (TBAb)* dapat dilakukan pengukuran dengan metode *cell-based immunoassays (functional bioassays)*. Pengukuran TSAb berfungsi sebagai

biomarker spesifik penyakit Grave dan GO dalam mengukur dari aktivitas, tingkat keparahan, dan/atau keterlibatan sistemik (Diana, Ponto and Kahaly, 2020).

D. FAKTOR RISIKO *GRAVES' OPTHALMOPATHY*

Manifestasi klinis oftalmopati Graves' disebabkan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor risiko jenis kelamin menunjukkan bahwa wanita memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pria, namun pria cenderung menampilkan manifestasi yang lebih berat. Berdasarkan ras/etnik, bangsa Eropa memiliki risiko 6 kali lebih tinggi dibandingkan bangsa Asia dan India. Ras/etnik juga dinilai berpengaruh terhadap manifestasi klinis GO. Penderita GO dari bangsa Kaukasian sering bermanifestasi dengan melibatkan jaringan lunak dan retraksi kelopak mata atas, sedangkan bangsa Asia mengalami eksoftalmus dan retraksi kelopak mata bawah. Pasien GO dengan Diabetes Melitus (DM) tipe 1 memiliki risiko manifestasi GO yang lebih berat (Gontarz-Nowak *et al.*, 2021).

Salah satu faktor lainnya yang dapat berhubungan dengan GO adalah faktor eksternal seperti merokok dan stress Merokok diketahui dapat berpengaruh pada humoral dan imunitas sel, baik perokok aktif maupun pasif. Selain itu, riwayat merokok dapat mempengaruhi tingkat keparahan GO serta respon terhadap terapi immunosupresi. GO yang tidak diterapi dikaitkan dengan risiko peningkatan beberapa parameter stres oksidatif. Gangguan fungsi tiroid seperti hipotiroid dan hipertiroid juga dapat berdampak pada perkembangan, progresivitas, dan tingkat keparahan orbitopati jika dibandingkan dengan pasien eutiroid. (Gontarz-Nowak *et al.*, 2021).

E. MANIFESTASI KLINIS *GRAVES' OPTHALMOPATHY*

Graves' Ophthalmopathy ditandai dengan adanya tanda inflamasi pada orbita yaitu hiperemis dan edema pada konjungtiva, kelopak mata, dan karunkula; adanya nyeri pada bagian bola mata posterior; serta gangguan otot bola mata. Tanda khas termasuk eksoftalmus, yang biasanya unilateral pada sekitar 10% dari keseluruhan kasus, dan perubahan kelopak mata yang melibatkan perkembangan tanda khas pada kelopak mata. Retraksi kelopak mata dan eksoftalmus dapat menyebabkan kornea terpapar sehingga mudah iritasi. Kemerahan dan rasa tidak nyaman di permukaan mata sangat sering dijumpai pada semua stadium penyakit; pada beberapa kasus, keluhan ini terjadi akibat keratokonjungtivitis limbus superior. Proptosis yang disebabkan oleh penyakit tiroid disertai dengan retraksi kelopak mata, yang membedakannya dengan proptosis oleh penyebab lain. Lagofthalmus terjadi akibat proptosis dan retraksi kelopak mata. Ptosis yang terjadi pada oftalmopati tiroid biasanya disebabkan oleh miastenia gravis yang sudah diderita sebelumnya; miastenia gravis ini juga menimbulkan gangguan motilitas okular (Gontarz-Nowak *et al.*, 2021).

Keterlibatan otot ekstraokular dalam GO berawal sebagai infiltrasi limfositik dan edema pada otot-otot rektus. Seiring dengan waktu, otot yang mengalami inflamasi menjadi fibrotic dan mengalami retraksi permanen. Diplopia biasanya mulai pada lapang pandang bagian atas. Semua otot ekstraokuler akhirnya dapat terkena, dan mungkin tidak ada posisi melihat yang bebas diplopia. Tambatan rektus inferior, yang paling banyak terkena, menimbulkan peningkatan tekanan intraokular sewaktu mata melihat ke atas, atau bahkan saat memandang lurus ke depan pada kasus berat. Apabila otot

ekstraokuler mengalami pembesaran massif, dapat mengompresi saraf optik pada apeks orbita, tanpa harus disertai proptosis yang nyata. Tanda awal antara lain defek pupil aferen, gangguan penglihatan warna, dan penurunan ketajaman penglihatan ringan. Bahkan dapat terjadi kebutaan apabila kompresi tidak diatasi (Sullivan, 2008).

Table 1. Tanda khas kelopak mata pada penyakit Grave.

<i>Eyelid sign</i>	Penjelasan
Dalrymple's sign	Tepi sclera terlihat antara kornea dan palpebral superior
Von Graefe's sign	Ketertinggalan kelopak mata atas saat mata rotasi ke bawah
Gifford's sign	Palpebral superior sulit dieversi (akibat edema kelopak)
Stellwag's sign	Jarang berkedip
Kocher's sign	Tatapan tetap



Gambar 7. Tanda khas oftalmopati Graves' termasuk eksoftalmus (tampak pada mata kiri), retraksi palpebra superior dengan sklera yang terlihat di atas limbus (*Dalrymple's sign*), injeksi konjungtiva, dan tatapan tetap (*Kocher's sign*).

F. PENILAIAN AKTIVITAS PENYAKIT DAN TINGKAT KEPARAHAN *GRAVES' OPHTHALMOPATHY*

Dalam mengukur aktivitas dan tingkat keparahan *Graves' Ophthalmopathy*, dapat digunakan beberapa sistem klasifikasi. Salah satunya yaitu *Clinical Activity Score* (CAS) yang mana merupakan sistem skoring berdasarkan tanda klinis inflamasi akut (nyeri, kemerahan, dan gangguan fungsi). Selain CAS, pedoman Eropa juga menerbitkan *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). Sistem klasifikasi ini penting dalam membantu klinisi menentukan tatalaksana yang tepat untuk pasien GO (Barrio-Barrio, Alfonso L. Sabater, *et al.*, 2015; Insull *et al.*, 2019).

a. Penilaian terhadap aktivitas penyakit *Graves' Ophthalmopathy*

Clinical Activity Score (CAS) digunakan untuk menilai tanda klinis inflamasi yang kemudian dapat menyimpulkan aktivitas penyakit GO serta berguna sebagai pedoman dalam pemberian imunosupresan dan membantu memberikan prediksi terhadap hasil terapi. Sistem klasifikasi CAS mulai dicanangkan pada tahun 1989. Dengan adanya sistem klasifikasi ini, manajemen tatalaksana menjadi lebih efektif (terutama pada fase aktif) sehingga lebih mudah dilakukan *monitoring*. Sistem ini kemudian disederhanakan pada tahun 1997 sehingga memudahkan klinisi dalam menentukan waktu yang tepat untuk memulai pengobatan serta kapan diberhentikan dan memulai *monitoring*. Pada modifikasi CAS, terdapat 10 poin dan masing-masing poin diberi nilai 1; penilaian ini dilakukan setiap kali pasien diperiksa. Pasien dianggap sedang dalam fase aktif apabila skor pada pemeriksaan pertama mencapai lebih dari 3

poin dari 7 poin pertama; atau mencapai lebih dari 4 poin dari total 10 poin pada pemeriksaan berikutnya secara berturut-turut (Liaboe *et al.*, 2016).

Table 2. Sistem klasifikasi CAS.

Penilaian pada kunjungan awal (poin 1-7)	Penilaian pada kunjungan berikut (1-3 bulan) (poin 8-10)
1. Nyeri orbita spontan 2. Nyeri saat menggerakkan bola mata 3. Edema palpebral 4. Eritema palpebral 5. Injeksi konjungtiva 6. Kemosis konjungtiva 7. Inflamasi karunkula atau plika	8. Peningkatan >2mm proptosis 9. Penurunan gerak bola mata pada salah satu arah >8° 10. Penurunan visus ekuivalen ke-1 baris <i>Snellen</i>

b. Penilaian terhadap tingkat keparahan Graves' Ophthalmopathy

Penilaian tingkat keparahan penyakit dengan sistem klasifikasi *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) didasarkan pada penilaian terhadap inflamasi jaringan lunak, kelopak mata, proptosis, motilitas okular, integritas dan risiko kerusakan kornea, serta neuropati optik. Sampai data lebih lanjut tersedia, optik neuropati dapat diasumsikan ada jika terdapat pembengkakan diskus atau bila terdapat dua tanda klinis lainnya. Gangguan persepsi warna memiliki bobot lebih daripada tanda klinis lainnya, kecuali pembengkakan optik disk (Barrio-Barrio, Alfonso L Sabater, *et al.*, 2015).

Table 3. Penilaian tingkat keparahan penyakit menurut sistem klasifikasi EUGOGO.

Jaringan lunak	Edema palpebra
	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Ringan : tidak ada tanda klinis edema sedang maupun berat - Sedang : edema nyata namun tidak ada kelopak mata bawah yang menonjol dan di kelopak mata atas lipatan kulit menjadi miring saat menatap ke bawah 45°

	- Berat : kelopak mata bawah menonjol atau lipatan kelopak mata atas tetap membulat saat menatap ke bawah 45°
	Eritema palpebra
	- Tidak ada - Ada
	Injeksi konjungtiva
	- Normal - Ringan : ekuivokal atau kemerahan minimal - Sedang : kemerahan <50% konjungtiva bulbar - Berat : kemerahan ≥50% konjungtiva bulbar
	Edema konjungtiva
	- Tidak ada - Ada : pemisahan konjungtiva dari sklera yang terjadi pada >1/3 tinggi apertura palpebra atau prolaps konjungtiva ke garis abu-abu kelopak mata
	Inflamasi plika semilunar atau karunkula
	- Tidak ada - Ada : Plika semilunar prolaps melalui kelopak mata atas atau karunkula dan/atau plika meradang
Palpebra	Apertura palpebra (mm)
	Retraksi palpebra (mm)
	Fungsi levator (mm)
	Lagoftalmus
	- Tidak ada - Ada
	<i>Bell's phenomenon</i>
	- Tidak ada - Ada
Proptosis	Pengukuran menggunakan <i>Exophthalmometer Hertel</i> .
Motilitas okular	<i>Prism cover test</i>
	<i>Monocular ductions</i>
	Postur kepala
	Torsio
	Lapangan pandang binokular
Kornea	Integritas kornea
	- Normal - Keratopati punktum - Ulkus - Perforasi
Neuropati optik	Ketajaman penglihatan (Logmar or Snellen)

	Defek pupil aferen
	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada - Ada
	Colour vision
	Penilaian diskus optik
	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Atrofi - Edema

European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) membagi tingkat keparahan *Graves' Ophthalmopathy* menjadi derajat ringan, sedang-berat, dan mengancam penglihatan.

Table 4. Sistem klasifikasi EUGOGO.

Ringan	<p>Bila kualitas hidup pasien sedikit terganggu, dan minimal terdapat satu dari kriteria berikut.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retraksi palpebra <2 mm - Keterlibatan jaringan lunak minimal - Eksoftalmus <3 mm - Diplopia transien atau tidak terdapat diplopia - Paparan kornea yang dapat diatasi dengan obat tetes mata
Sedang-berat	<p>Bila kualitas hidup pasien terganggu namun belum disertai ancaman kehilangan penglihatan, dan minimal terdapat satu dari kriteria berikut.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retraksi palpebral ≥ 2 mm - Keterlibatan jaringan lunak sedang-berat - Eksoftalmus ≥ 3 mm - Diplopia sementara atau permanen
Mengancam penglihatan	<ul style="list-style-type: none"> - Terdapat neuropati optic dan/atau kerusakan kornea - Membutuhkan intervensi segera

G. EVALUASI KUALITAS HIDUP PASIEN *GRAVES' OPHTHALMOPATHY*

Graves' Ophthalmopathy merupakan salah satu manifestasi penyakit tiroid ektranodular yang disebabkan karena proses inflamasi pada jaringan orbita dan

jaringan sekitar mata. Berbagai manifestasi dari penyakit ini dapat secara signifikan mempengaruhi fungsi sosial dan fungsi vokasional dari penderitanya. Yeatts et al dalam studinya menunjukkan bahwa pasien dengan GO mengeluhkan gangguan fisik maupun mental, penurunan kepercayaan diri, gangguan tidur, serta gangguan fungsi sosial dan fungsi pekerjaan. Selain itu, gejala lainnya seperti diplopia, penglihatan kabur, dan mata kering yang dialami pasien berbanding lurus dengan buruknya kualitas hidup (Yeatts, 2005).

Tingkat keparahan GO menunjukkan derajat gangguan fungsional, serta dampaknya terhadap kualitas hidup pasien; ini dikategorikan berdasarkan klasifikasi EUGOGO. GO derajat ringan memiliki dampak kecil terhadap kualitas hidup pasien. GO derajat sedang hingga berat tidak mengancam penglihatan namun memiliki dampak yang cukup terhadap kualitas hidup pasien untuk membenarkan risiko immunosupresif atau terapi sistemik lainnya (jika aktif) dan operasi rehabilitatif (jika tidak aktif) (Dosiou and Kossler, 2021).

EUGOGO memperkenalkan alat ukur kualitas hidup yang lebih sensitif pada pasien GO yaitu GO-QoL (*Grave's Ophthalmopathy Quality of Life*). Kuesioner ini terdiri dari dua subskala yang menilai dua aspek penting *Health-Related Quality of Life* (HRQL) pasien GO. Yang pertama mengevaluasi fungsi penglihatan (*Visual Function/VF*) dan yang kedua mengacu pada konsekuensi psikososial dari perubahan penampilan (*Appearance/AP*). Setiap subskala berisi item dan pasien diminta untuk menilai tanggapan mereka untuk setiap item pada skala Likert tiga poin (Wiersinga, 2012).

GO-Quality Of Life Questionnaire initial follow-up Date

The following questions deal specifically with your thyroid eye disease. Please focus on the past week while answering these questions.

During the past week, to what extent were you limited in carrying out the following activities, because of your thyroid eye disease?

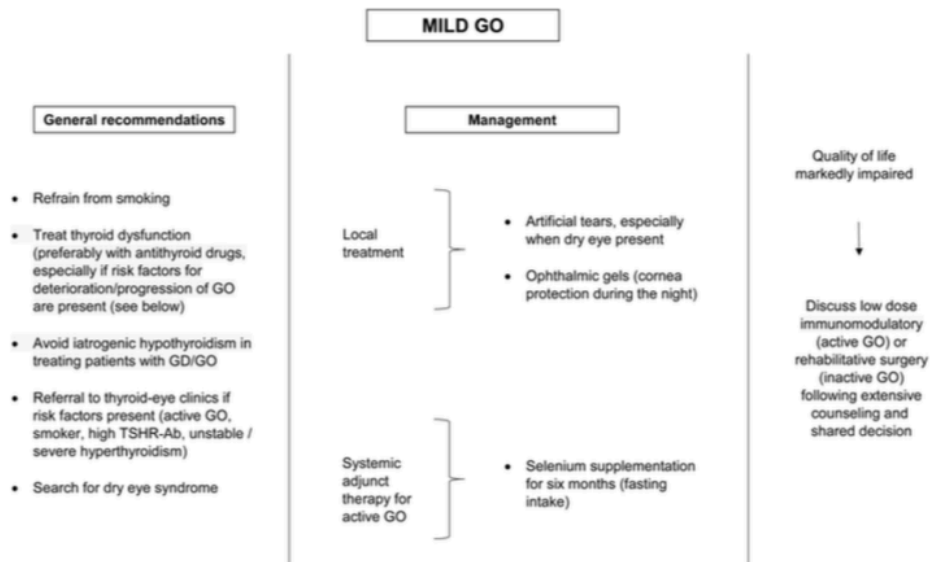
Tick the box that matches your answer. The boxes correspond with the answers above them.
Please tick only one box for each question.

	Yes seriously limited	Yes a little limited	No not at all limited	
1) Bicycling (never learned to ride a bike <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2) Driving (no driver's licence <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3) Moving around the house	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4) Walking outdoors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5) Reading	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Watching TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7) Hobby or pastime, i.e.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Yes severely hindered	Yes a little hindered	No not at all hindered	
8) During the past week, did you feel hindered from something that you wanted to do because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score
The following questions deal with your thyroid eye disease <u>in general</u>				
	Yes, very much so	Yes a little	No not at all	
9) Do you feel that your appearance has changed because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10) Do you feel that you are stared at in the streets because of thyroid eye disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11) Do you feel that people react unpleasantly because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12) Do you feel that your thyroid eye disease has an influence on your self-confidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13) Do you feel socially isolated because of your thyroid eye disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14) Do you feel that your thyroid eye disease has an influence on making friends?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15) Do you feel that you appear less often on photos than before you had thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16) Do you try mask changes in appearance caused by your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score

Gambar 8. Kuesioner GO-QoL

H. TATALAKSANA *GRAVES' OPTHALMOPATHY*

Tatalaksana *Graves' Ophthalmopathy* dibagi menjadi terapi suportif dan terapi spesifik berdasarkan aktivitas dan tingkat keparahan penyakit. Terapi suportif dinilai penting untuk seluruh pasien, termasuk pemberian lubrikan pada permukaan okular, penutup mata, dan koreksi prisma yang berguna dalam membantu mengatasi diplopia. Terapi suportif lainnya seperti anjuran berhenti merokok pada pasien dengan eutiroid. Terapi seperti tionamid, radioiodin, dan pembedahan dibutuhkan terutama pada gejala sedang hingga berat. Tiroidektomi total merupakan pilihan yang lebih baik dibandingkan tiroidektomi subtotal karena akan menyisakan autoantigen tiroid (Fox and Anastasopoulou, 2021). Pasien yang sedang dalam fase aktif secara klinis (atau skor CAS >3) dianjurkan mendapatkan terapi glukokortikoid. Prednisolon oral atau intravena dapat diberikan pada pasien dengan tingkat keparahan sedang; GO yang berat harus segera mendapatkan terapi kortikosteroid intravena. Terapi lini kedua untuk pasien yang intoleran atau tidak tahan dengan efek samping kortikosteroid dapat diberikan imunomodulator seperti rituximab dan mycophenolaye, radiasi orbital eskternal, ataupun pembedahan dekompresi orbital (Fox and Anastasopoulou, 2021). EUGOGO 2021 juga memberikan rekomendasi pemberian terapi suportif untuk kasus GO yang mild (Bartalena *et al.*, 2021)



Gambar 9. Algoritma tatalaksana *Mild Graves' Ophthalmopathy*

Bartalena et al dalam studinya menunjukkan bahwa pemberian glukokortikoid dosis tinggi secara intravena saat ini merupakan terapi lini pertama untuk pengobatan GO fase aktif derajat sedang hingga berat. Pemberian glukokortikoid intravena dosis tinggi terbukti efektif karena memberikan luaran yang baik serta memiliki tolerabilitas yang lebih baik dengan laju efek samping yang rendah dibanding pemberian plasebo. Respon terapi glukokortikoid intravena dosis tinggi juga cukup tinggi yaitu sekitar 70-80% dibandingkan yang mendapatkan kortikosteroid oral hanya mencapai 50%. Pemberian glukokortikoid intravena dosis tinggi dipercaya memberikan efek immunosupresif dan anti-inflamasi. Sebagai tambahan, glukokortikoid juga diketahui memiliki efek penghambat pelepasan dan sintesis GAG, meskipun mekanisme ini lebih sering terjadi pada fibroblast dermal dibanding orbital (Bartalena *et al.*, 2016).

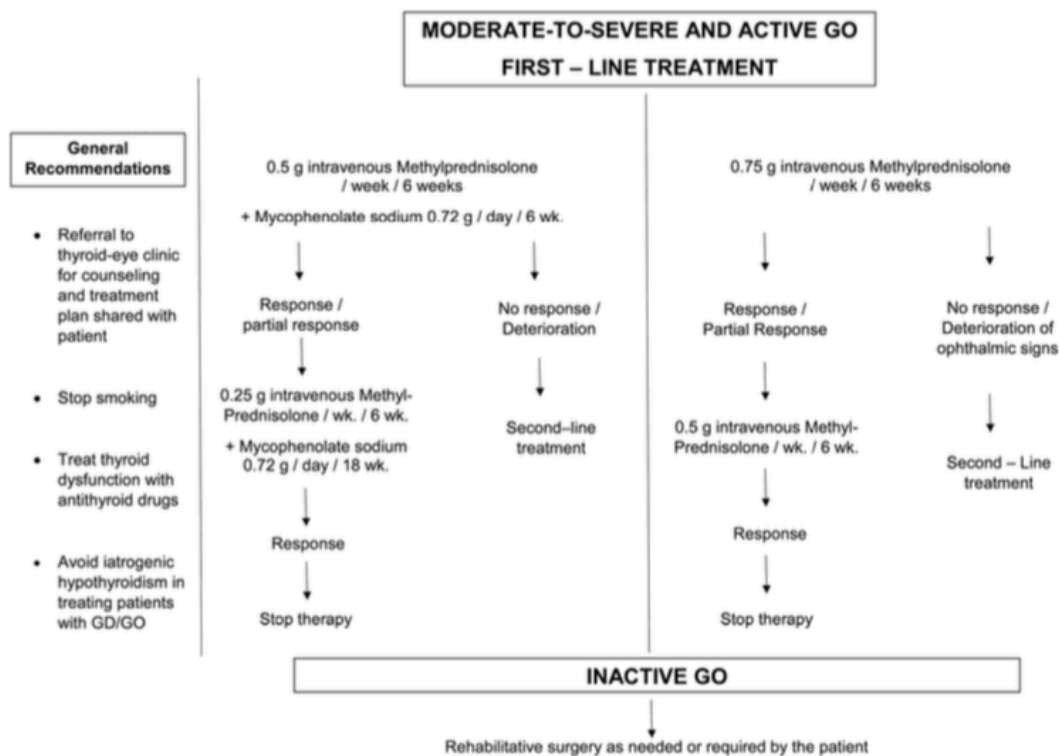
Aktivitas anti-inflamasi dan immunosupresif glukokortikoid muncul dalam beberapa menit setelah pemberian secara intravena, menekankan mekanisme non-

genomiknya. Glukokortikoid memiliki efek imunoregulator; dapat menurunkan agregasi makrofag, mengganggu fungsi sel T dan sel B, menurunkan aktivitas sel imun, menghambat pelepasan mediator inflamasi (sitokin dan prostaglandin), serta menurunkan konsentrasi TBII. Glukokortikoid berdampak pada pelepasan prostaglandin (PG) melalui tiga mekanisme berbeda: (1) penekanan transkripsi yang diinduksi NF- κ B sehingga menurunkan konsentrasi COX-2; (2) jumlah lipokortin-1 yang tinggi menghambat cPLA2 α yang bertanggung jawab untuk melepaskan asam arakidonat (AA) dari membran sel yang inflamasi; (3) peningkatan MAPK-1 mendefosforilasi beberapa *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), yang mana kinase ini merangsang aktivitas cPLA2 α dan meningkatkan AA bebas (Hu et al., 2021, Langericht et al., 2020).

Pemberian glukokortikoid intravena berdampak pula pada sel T. Jumlah sel T supresor (CD8 $^{++}$ CD11 $^{+}$) menurun selama pemberian glukokortikoid, namun menjadi normal kembali dalam beberapa hari setelah pemberian terakhir. Proliferasi dan aktivasi sel T imatur bergantung pada IL-2 dan interaksi reseptor ko-stimulatori yaitu CD28 dan CD80. Baru-baru ini, banyak mekanisme yang mempengaruhi proliferasi sel T: (1) memblokir masuknya siklus sel T-natif; (2) meningkatkan proliferasi *Cytotoxic T-Lymphocytes-Associated protein-4* (CTLA-4) pada permukaan sel T, umpan balik negatif yang diinduksi CTLA-4 pada proliferasi setelah interaksi CD28-CD80 untuk menghindari reaksi berlebihan; (3) menurunkan diferensiasi dalam fenotipe sel T yang berbeda; serta (4) menginduksi apoptosis sel-T (Langericht et al., 2020).

Molekul adhesi [CD2, *Lymphocyte Function-Associated antigen-1* (LFA-1)] diperlukan dalam migrasi sel imun. Glukokortikoid mengurangi jumlah sel anti-inflamasi pada jaringan target dengan menurunkan tingkat LFA-1 dan CD2 pada permukaan limfosit dan menghambat kemampuan mereka untuk bermigrasi dengan mengurangi ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan fibroblas. Hal ini menginduksi limfositosis dan pengurangan nyata interaksi antra sel. Selanjutnya, limfosit yang diinduksi glukokortikoid kurang berinteraksi dengan sel imun lain (sel B, APC, sel NK) sehingga secara nyata mengganggu kemampuan respons imun yang efektif terhadap patogen (Längericht et al., 2020).

Dosis kumulatif glukokortikosteroid intravena biasanya menggunakan 4,5 gr metilprednisolon yang dibagi ke dalam 12 minggu (6 minggu pertama pemberian sebesar 0,5 g, diikuti pemberian 0,25 g selama 6 minggu berikutnya) (Bartalena *et al.*, 2021). Pada studi multisentral EUGOGO terkait pemberian glukokortikoid intravena dengan dosis berbeda-beda (7,47 g, 4,98 g, dan 2,25 g) dalam periode yang sama, didapatkan skor CAS terbukti turun secara signifikan untuk semua kelompok dosis yang diberikan. Namun perbaikan keseluruhan dari penyakit secara signifikan didapatkan pada kelompok yang mendapatkan dosis metilprednisolon paling tinggi, namun dosis ini berhubungan dengan kejadian efek samping yang lebih sering. Sehingga, diputuskan bahwa pemberian terbaik terapi kortikosteroid intravena yaitu dosis kumulatif 4,5–5 g (Bartalena *et al.*, 2016).



Gambar 10. Algoritma tatalaksana *Moderate to Severe and Active Graves' Ophthalmopathy*

Pengaruh pemberian kortikosteroid intravena terhadap aktivitas penyakit, tingkat keparahan penyakit, dan kualitas hidup pasien *Graves' Ophthalmopathy*

Terdapat peningkatan yang signifikan dalam aktivitas penyakit, tingkat keparahan penyakit, dan kualitas hidup pasien GO; peningkatan minimal pada proptosis, dan tidak ada peningkatan yang signifikan pada diplopia dengan pemberian steroid intravena dibandingkan steroid oral (Dosiou and Kossler, 2021). Seperti yang disebutkan oleh Bartalena dkk (2016) pada studinya di atas, bahwa dosis 4,5 g memiliki toksisitas paling rendah; namun dosis 7,47 g memberikan peningkatan lebih besar terhadap oftalmik komposit, CAS, dan diplopia dalam 12 minggu, tetapi bukan terhadap

proptosis atau kualitas hidup. Proptosis meningkat ≥ 2 mm pada 20-32% pasien dan diplopia meningkat pada 21-46%, dengan 3 dosis berbeda pada 12 minggu (Bartalena *et al.*, 2016).

Penelitian lain menunjukkan bahwa GO yang berat disertai gangguan penglihatan dan diplopia, penebalan otot ekstraokular, dan terpaparnya permukaan kornea, mendapat terapi lini pertama dengan steroid intravena dosis tinggi. Pada penelitian tersebut didapatkan penurunan CAS yang signifikan dalam 1 minggu pertama setelah terapi dan bertahan stabil selama periode tindak lanjut. Proptosis dan ketajaman penglihatan juga mengalami perbaikan. Motilitas okular juga membaik dengan efek samping minimal (Cirić *et al.*, 2000). Studi oleh Machia *et al.* menunjukkan hasil adanya perbaikan yang signifikan terhadap tanda dan gejala inflamasi orbita, serta perbaikan proptosis dan diplopia. Efek samping yang berkaitan dengan terapi dilaporkan minimal dan tidak signifikan; tidak terdapat perbedaan krusial antara pemberian oral atau intravena kortikosteroid dosis tinggi (Macchia *et al.*, 2001).

Disabilitas akibat proptosis dan diplopia menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien GO yang signifikan. Maka, terapi yang efektif sangat diperlukan. Kuesioner QoL adalah alat yang berguna untuk menilai respon terhadap terapi. Penelitian oleh Hoppe *et al.* (2020) pada pasien GO pada awal dan pasca terapi kortikosteroid intravena selama 12 minggu, dilakukan penilaian kualitas hidup berdasarkan kuesioner GO-QoL (EUGOGO), menyimpulkan bahwa kedua subskala QoL meningkat secara signifikan setelah terapi immunosupresif dan berkelanjutan selama 6 bulan (Hoppe *et al.*, 2020). Penelitian lain oleh Tsirouki *et al.* (2016) menyimpulkan

bahwa pada akhir pengobatan dengan kortikosteroid intravena, pasien dalam kelompok derajat aktif persisten menunjukkan skor kualitas hidup yang rendah. Setelah 24 minggu pengobatan, skor QoL serupa pada kedua kelompok. Agregat pasien dalam penelitian ini menunjukkan peningkatan yang nyata pada kedua subskala QoL pada akhir pengobatan (aspek visual 90,5% dan aspek psikososial 85,7%) (Tsirouki et al., 2016).

Penelitian yang sama oleh Hoppe dkk (2020) menunjukkan bahwa parameter demografis (jenis kelamin, usia, dan merokok) dan parameter oftalmik menjadi prediktor kualitas hidup pasien pada awal pengobatan (minggu 0). Namun hanya parameter oftalmik yang menjadi prediktor kualitas hidup pasien pasca pengobatan. Temuan ini relevan secara klinis karena strategi pengobatan yang memperbaiki kelainan mata dengan lebih baik berpotensi meningkatkan kualitas hidup jangka panjang (Hoppe et al., 2020).

Usia merupakan prediktor independen pada kedua subskala QoL pada awal pengobatan, di mana pasien usia tua dilaporkan mendapat skor VK lebih rendah dan pasien usia muda mendapat skor AP lebih rendah. Penurunan penglihatan terkait usia dan penyakit mata sistemik atau non-GO yang lebih umum, berkontribusi pada hasil skor *visual functioning* (VF) yang rendah. Pasien usia muda menunjukkan stres yang lebih besar terkait persepsi fisik dan gangguan partisipasi dalam aktivitas sosial; sementara jaringan dukungan sosial yang lebih mapan dan hubungan yang stabil dari pasien usia tua dapat membatasi dampak GO terhadap skor *appearance* (AP) (Hoppe et al., 2020). Jenis kelamin perempuan secara independen terkait dengan skor AP yang lebih rendah pada awal pengobatan. Telah ditunjukkan sebelumnya bahwa persepsi

ketidakpuasan tubuh lebih umum pada wanita dan bahwa wanita cenderung mengasosiasikan ketidakpuasan tubuh dengan konsep harga diri (Hoppe et al., 2020).

Efek merugikan dari merokok pada GO sangat banyak di antaranya, meningkatkan risiko pengembangan GO dan tingkat keparahan penyakit, serta meningkatkan resistensi terhadap pengobatan. Analisis multivariat mengungkapkan bahwa perokok saat ini memiliki skor AP yang secara signifikan lebih rendah pada awal pengobatan GO, dibanding bukan perokok. Perjalanan penyakit berat dalam kelompok studi ini mungkin menjadi salah satu penjelasan tingginya proporsi akibat dampak negatif merokok. Oleh karena itu, dokter yang merawat harus menekankan penghentian merokok pada semua pasien perokok dengan GO, mengingat adanya bahaya ganda fisik dan psikososial yang dilaporkan (Hoppe et al., 2020)

Studi oleh Hoppe et al (2020) tidak mengamati adanya korelasi antara kualitas hidup pasien dan CAS. Namun, homogenitas CAS dalam studi kohort ini (80% kasus memiliki CAS 3-4) menunjukkan bahwa 7 item CAS memprediksi skor VF pasca pengobatan. Inflamasi persisten mendorong remodeling jaringan orbital, menyebabkan berbagai konsekuensi mekanis dan, pada akhirnya, gangguan penglihatan. Studi ini menunjukkan bahwa *Clinical Severity Score (CSS)* dan/atau diplopia adalah prediktor signifikan dari kedua subskala QoL pada awal dan setelah perawatan; serta identifikasi retraksi palpebral superior sebagai prediktor VF dan AP. Singkatnya, parameter keparahan penyakit (CSS, diplopia, retraksi palpebral superior) berdampak pada kualitas hidup pasien. Strategi pengobatan yang secara khusus menargetkan faktor-

faktor ini harus dipertimbangkan untuk mengoptimalkan kualitas hidup pasien GO (Hoppe et al., 2020).

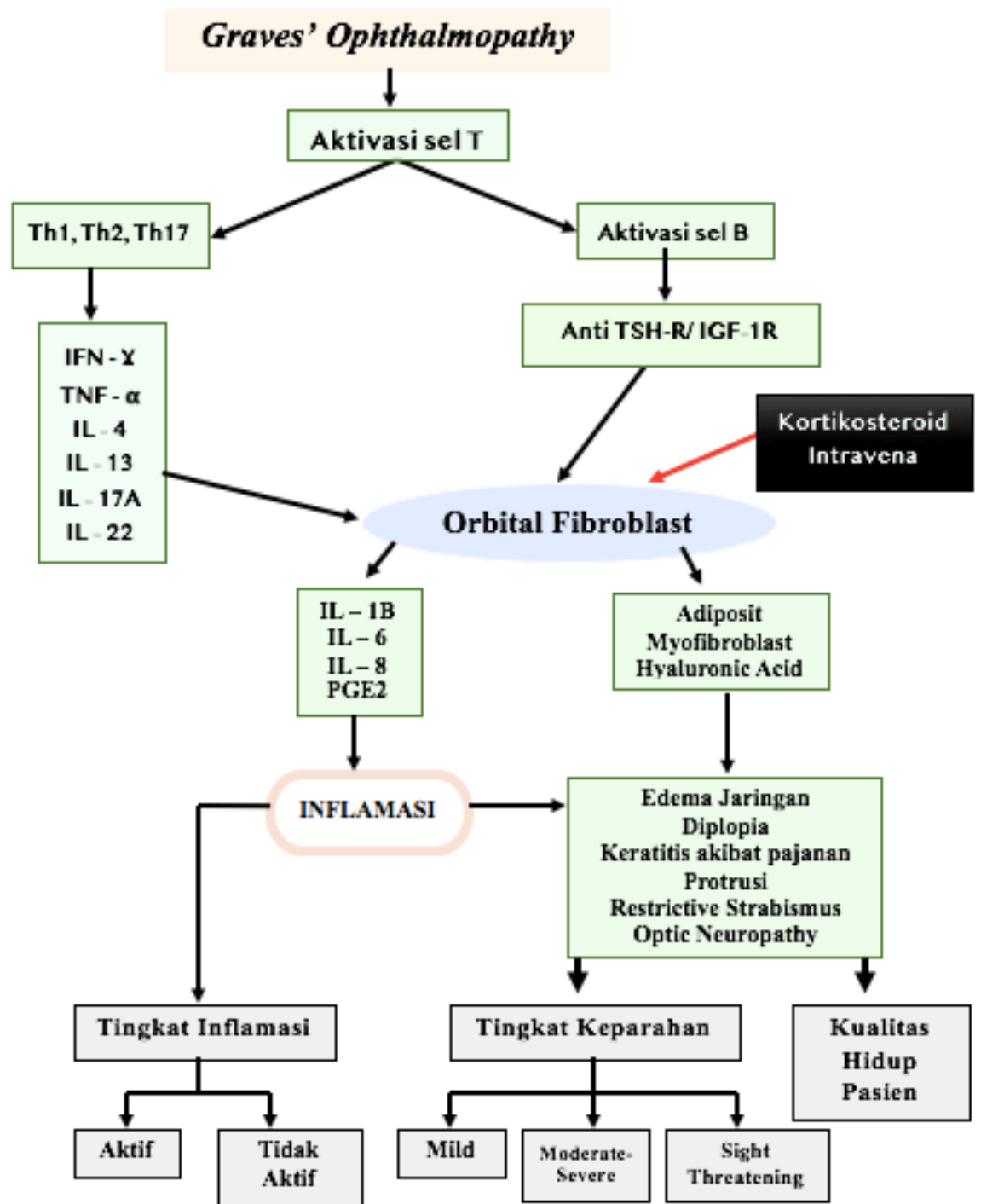
Efek samping pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada pasien *Graves' Ophthalmopathy*

Pemberian kortikosteroid dosis tinggi diberikan pada pasien *Graves' Ophthalmopathy* dengan dosis kumulatif glukokortikosteroid intravena biasanya menggunakan 4,5 gr metilprednisolon yang dibagi ke dalam 12 minggu (6 minggu pertama pemberian sebesar 0,5 g, diikuti pemberian 0,25 g selama 6 minggu berikutnya) (Bartalena et al., 2021). 10 Studi menggunakan dosis kumulatif 4,5-6 gram. Dengan dosis kumulatif ini tidak dilaporkan adanya efek samping yang berat dan mengancam nyawa. Efek samping yang tersering timbul adalah, peningkatan berat badan, cushing syndrome, keluhan gastrointestinal, peningkatan gula darah (dengan atau tanpa riwayat diabetes) yang akan terkontrol setelah selesai pengobatan, hipertensi. Efek samping lain yang lebih jarang adalah mialgia, palpitasi, mengantuk, hipokalemia, dan peningkatan enzim hati (Macchia et al., 2001, Kauppinen et al., 2002, Kahaly et al., 2005, Wakelkamp et al., 2005) . Bartalena et al (2012) menunjukkan efek samping berat pada glukokortikoid intravena, yaitu diabetes mellitus yang memerlukan terapi pada semua grup (low dose, medium dose, dan high dose), kematian akibat *cardiac arrest* (grup low dose; 2,25 gram), depresi pada semua grup, *psycosis* (grup high dose), infeksi berat (grup high dose) dan muscle weakness (gup medium dose). Jadi, meskipun efek samping yang berat lebih sering terjadi saat menggunakan dosis yang lebih tinggi,

namun terapi dosis rendah bukan tanpa risiko serius. Karena itu, pilih pasien yang tepat dan pemantauan yang ketat selama dan setelah perawatan di sangat diperlukan (Bartalena *et al.*, 2012).

Studi oleh Macchia *et al* (2001) membandingkan pemberian terapi kortikosteroid intravena dengan pemberian oral, 25 pasien dengan oftalmopati Graves diobati dengan dua suntikan intravena mingguan 1g metilprednisolon yang diencerkan dalam 250-500 ml larutan fisiologis selama 6 minggu, dan dibandingkan untuk sekelompok 26 pasien yang diobati dengan prednison oral dengan dosis 60-80 mg/hari secara progresif dikurangi setiap 2 minggu untuk total durasi 4-6 bulan. Efek samping yang relevan dilaporkan dari pasien yang menerima terapi oral, tetapi tidak ada efek samping yang signifikan yang diamati pada pasien yang diobati dengan intravena dosis tinggi; beberapa kasus didapatkan dengan nyeri lambung (sangat sensitif terhadap aluminium oksida atau ranitidine), sementara sebagian besar pasien dirujuk ke ruam kulit dan rasa logam yang hilang beberapa jam setelah infus. Perbaikan diamati setelah pengobatan telah stabil pada kedua kelompok. Kesimpulannya, selain insiden efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi oral klasik, terapi steroid intravena dosis tinggi memberikan peningkatan yang efisien dan stabil pada oftalmopati Graves (Macchia *et al.*, 2001).

I. KERANGKA TEORI



J. KERANGKA KONSEP



- Variabel Bebas
- Variabel Intermediate
- Variabel Tergantung