

## ARTIKEL PENELITIAN

## Oftalmopati Graves: Perbandingan Karakteristik Klinis, Kadar Hormon, dan Kadar Antibodi Reseptor TSH

Imam Subekti

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

\*Corresponding author: : imam.subekti@ui.ac.id

Disetujui 27 April 2018

DOI: 10.23886/ejki.6.9299.

### Abstrak

Oftalmopati Graves (OG) merupakan kelainan ekstratiroid pada penyakit Graves (PG) yang paling sering ditemukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan karakteristik pasien PG dengan dan tanpa OG baik dari aspek klinis, kadar hormon tiroid (TSHs, FT4 dan FT3) maupun antibodi terhadap reseptor TSH (TRAb dan TSAb). Pengambilan sampel menggunakan teknik consecutive sampling di poliklinik endokrin RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan Desember 2009 hingga Januari 2011. Studi potong lintang ini melibatkan 75 subjek pasien PG yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu PG dengan OG dan tanpa klinis OG. Diagnosis OG secara klinis ditegakkan menggunakan kriteria Bartley. Parameter hormon (TSHs, FT4 dan FT3) dan TRAb diperiksa dengan teknik ELISA sedangkan TSAb menggunakan RIA. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia, lama sakit, riwayat merokok, dan tekanan darah pada kedua kelompok. Kadar TSHs, FT4, FT3, TRAb, dan TSAb juga tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Meskipun demikian, didapatkan kadar TSAb yang lebih tinggi pada kelompok OG (615,4 [295-1120,9] vs 972,4 (450-1648),  $p=0,06$ ). Bila retraksi kelopak mata bawah dimasukkan ke diagnosis klinis OG, maka rerata TSAb lebih tinggi secara bermakna pada kelompok PG dengan klinis OG (596 [291-1120] vs 941 [454-642],  $p=0,03$ ). Disimpulkan tidak terdapat hubungan pada parameter klinis, hormon dan antibodi reseptor TSH antara PG dengan dan tanpa OG, namun didapatkan TSAb yang lebih tinggi pada pasien PG dengan klinis OG.

**Kata kunci:** oftalmopati graves; TRAb; TSAb.

## Graves Ophthalmopathy: Comparison of Clinical Appearance, Thyroid Hormones, and TSH Receptor Antibody Profiles

### Abstract

Graves ophthalmopathy (GO) is the most common extrathyroid manifestation of Graves' disease (GD). This study aims to evaluate characteristic difference in terms of clinical appearance, thyroid hormones (TSHs, FT4 and FT3) and TSH receptor antibody profiles (TRAb and TSAb) in GD patients with and without clinical GO. This study using consecutive sampling method on endocrine clinic dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital in December 2009 to Januari 2011. This was cross sectional study involving 75 GD patients. Subjects were divided into two groups, those with and without clinical OG. Graves ophthalmopathy were diagnosed clinically by Bartley's criteria. Thyroid hormones (TSHs, FT4 and FT3) and TRAb were measured by ELISA technique while TSAb were measured by RIA technique. There was no statistically significant difference in smoking history, blood pressure, age, and duration of illness between two groups. In terms of laboratory parameters, there were also no significant difference of TSHs, FT4, FT3, TRAb and TSAb between groups with and without clinical GO. The clinical OG group however, showed increasing trend of TSAb than those of without clinical OG (615.4 (295-1120.9) vs 972.4 (450-1648),  $p=0.06$ ). If lower lid retraction were included as diagnosis of OG, there was significant difference of TSAb between two groups (596 [291-1120] vs 941 [454-1642],  $p=0.03$ ). There were no significant difference in clinical appearances, thyroid hormones and anti-TSH receptor antibody profiles between GD patients with and without clinical GO. But there was increasing trend of TSAb in GD patients with clinical GO.

**Keywords:** ophthalmopathy graves; TRAb; TSAb

**Pendahuluan**

Oftalmopati Graves (OG) merupakan manifestasi ekstraintiroid dari penyakit Graves (PG) yang paling sering ditemukan.<sup>1</sup> Prevalensi OG secara klinis pada pasien PG sekitar 25-50%.<sup>2-5</sup> Subekti et al<sup>4</sup> melaporkan prevalensi OG secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 adalah 37%.

Prevalensi OG jauh lebih tinggi bila dibantu modalitas pencitraan, seperti *computed tomography* (CT) scan, *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasonography* (US) dan *color doppler imaging* (CDI), karena dapat mengidentifikasi keterlibatan otot ekstraokular pada tahap awal OG, pada saat belum ditemukan gejala klinis OG.<sup>6</sup> Dari penelitian Subekti et al<sup>4</sup> diperoleh prevalensi OG berdasarkan CT scan sebesar 84%.

Mekanisme yang mendasari OG adalah perubahan histopatologi dari otot orbita dan jaringan penyangga. Otot ekstraokular dan jaringan orbita mengalami edema akibat penumpukan glukosaminoglikan hidrofilik disertai sekukan limfosit T dan makrofag<sup>1,7,8</sup> Proses tersebut diawali dengan keberadaan *thyroid stimulating hormon receptor antibody* (TRAb) sebagai respons terhadap autoantigen bersama di kelenjar tiroid dan jaringan orbita.<sup>9</sup> TRAb mempunyai dua sifat, yakni menstimulasi aktivitas reseptor tiroid (*thyroid stimulating antibody*/TSAb) dan menghambat aktivitas reseptor tiroid (*thyroid stimulation blocking antibody*/TBAb).<sup>10</sup> Rasio TSAb/TBAb berhubungan dengan aktivitas dan derajat beratnya OG.<sup>4,11,12</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan karakteristik pasien PG dengan dan tanpa OG baik dari aspek klinis, kadar hormon tiroid (TSHs, FT4, dan FT3) maupun antibodi terhadap reseptor TSH (TRAb dan TSAb).

**Metode**

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang.<sup>8</sup> Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* yang dilakukan di poliklinik endokrin RSCM pada bulan Desember 2009 hingga Januari 2011. Kriteria inklusi adalah pasien

PG baru atau sebelumnya pernah didiagnosis PG dan dibuktikan dengan TRAb positif yang saat perekrutan masih menunjukkan gejala toksik, subjek dengan ras deuterio-melayu, proto-melayu atau gabungan keduanya, dan tidak hamil.

Pada penelitian ini subjek yang diikutsertakan adalah yang memiliki data lengkap serta hasil pemeriksaan TSHs, FT4, FT3, TRAb, dan TSAb. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yakni kelompok tanpa OG dan kelompok OG klinis. Subjek dimasukkan kelompok OG bila pada pemeriksaan klinis memenuhi kriteria OG. Sesuai kriteria Bartley et al<sup>13</sup> diagnosis OG secara klinis ditegakkan berdasarkan adanya retraksi kelopak mata atas, keterlibatan otot ekstraokular (dengan dan tanpa diplopia), proptosis, dan neuropati optik. Retraksi kelopak mata dinilai pada saat kelopak mata atas di korneoskleral limbus superior pada posisi primer tanpa kontraksi otot frontal. Keterlibatan otot ekstraokular dinilai dari restriksi gerakan bola mata, dengan atau tanpa diplopia. Pemeriksaan TSHs, FT4, FT3, TRAb menggunakan ELISA, sedangkan TSAb dengan metode RIA.

Data nominal disajikan dalam bentuk proporsi, sementara data numerik disajikan dalam rerata (simpang baku) bila data terdistribusi normal. Data yang tidak terdistribusi normal (TSHs, FT3, FT4, TRAb dan TSAb) disajikan dalam bentuk median (*interquartile range*) dan dilakukan transformasi logaritmik (log 10) untuk analisis. Analisis komparatif rerata TRAb dan TSAb pada dua kelompok (OG klinis vs tanpa OG) menggunakan uji *student t-test*. Data dianalisis menggunakan IBM SPSS Statistics 21.

**Hasil**

Gejala dan tanda tirotoksikosis dari 75 subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat dua tanda tirotoksikosis menonjol yaitu hipertensi sistolik dan lemah otot, masing-masing 88% dan 82%. Untuk tirotoksikosis, terdapat tiga gejala yang menonjol, yaitu tidak tahan udara panas, palpitasi dan penurunan berat badan, masing-masing 89%, 88,0%, dan 85% subjek.

**Tabel 1. Tanda dan Gejala Tirotoksikosis**

Tanda (n=75)	Σ	%	Gejala (n=75)	Σ	%
Hipertensi sistolik	67	88	Tidak tahan panas	68	89
Lemah otot	62	82	Palpitasi	66	88
Kulit hangat, halus dan basah	58	76	Berat badan turun	65	85
Hiperaktif	55	73	Nafsu makan meningkat	55	73
Takikardia	53	70	Tremor	53	69
Hiperrefleks	29	38	Gelisah	52	68
Bruit	6	8	BAB sering	30	40

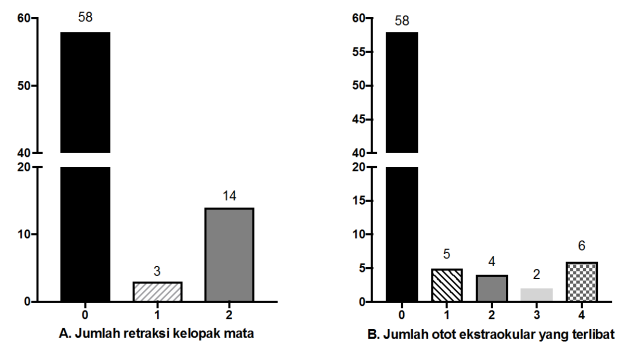
Perbandingan karakteristik subjek dengan dan tanpa OG dapat dilihat di Tabel 2. Dari 28 subjek OG klinis, terdapat subjek perempuan sebanyak 21 (75%) atau 37,5% dari subjek perempuan PG dan subjek laki-laki sebanyak 7 (25%) atau 36,8% dari subjek laki-laki PG, sehingga memberikan rasio perempuan – laki-laki sebesar 3:1, sama dengan rasio jenis kelamin pada subjek PG. Tidak terdapat perbedaan bermakna proporsi berdasarkan jenis kelamin subjek yang mengalami dan tidak mengalami oftalmopati ( $p=1,0$ ) serta tidak ada perbedaan bermakna proporsi subjek berdasarkan kelompok umur antara subjek yang mengalami dan tidak mengalami oftalmopati ( $p=0,427$ ). Median tekanan darah sistolik dan diastolik antara kelompok PG tanpa OG dan dengan klinis OG tidak berbeda bermakna (120 [110-130] mmHg vs 120 [110-137] mmHg,  $p=0,52$  untuk sistolik dan 70 [60-80] mmHg vs 70 [60-80] mmHg,  $p=0,67$  untuk diastolik).

**Tabel 2. Karakteristik Dasar Pasien PG dengan dan Tanpa Klinis OG**

Variabel	PG dengan OG (n=28)	PG tanpa OG (n=47)	Nilai p
Usia, tahun (IQR)	38,5 (30 - 44)	34 (30 - 42)	0,427
Jenis Kelamin			
Perempuan	21 (75)	35 (74,5)	1,000
Laki-laki	7 (25)	12 (25,5)	
Lama sakit, bulan (SD)	15 (2,8 - 66)	12 (2 - 36)	0,542
Merokok, n (%)	4 (14,3)	9 (20)	0,754
Sistolik (mmHg), median (IQR)	120 (110 - 137,5)	120 (110 - 130)	0,520
Diastolik (mmHg), median (IQR)	70 (60 - 80)	70 (60 - 80)	0,669

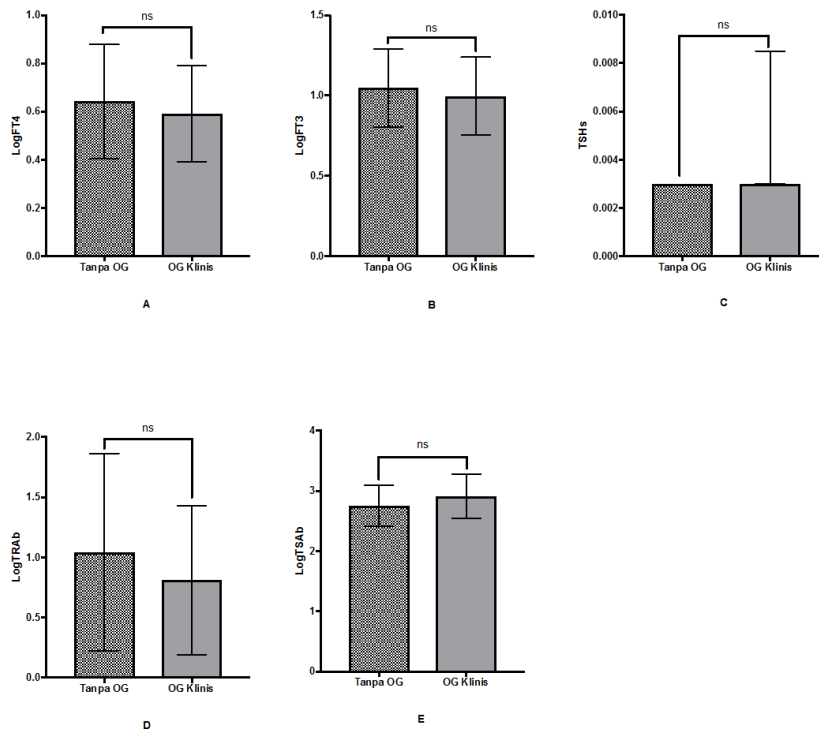
Pada pemeriksaan klinis didapatkan 28 (37,3%) subjek dengan OG (Gambar 1). Terdapat

17 (22,7%) subjek PG mengalami retraksi kelopak mata atas. Bila retraksi kelopak mata bawah juga dihitung, jumlah subjek yang mengalami retraksi menjadi 32 (42,7%). Rincian kelopak mata atas yang mengalami retraksi dapat dilihat pada Gambar 1A. Terdapat 2 (2,7%) subjek mengalami restriksi gerakan bola mata, masing-masing 1 (1,3%) subjek disertai dan tanpa disertai diploopia. Subjek yang mengalami proptosis sesuai pengukuran eksoftalmometer Hertel sebesar 17 (22,7%) dengan rincian proptosis kedua mata kanan dan kiri 12 (70,6%), proptosis mata kanan saja 2 (11,8%), proptosis mata kiri saja 3 (17,6%). Tidak terdapat subjek dengan tingkatan proptosis 3 (Hertel >23mm), sedangkan subjek dengan proptosis 2 (Hertel = 21-23 mm) sebanyak 7 pasien masing-masing pada mata kanan dan mata kiri. Subjek dengan tingkatan proptosis 1 (Hertel = 19,1-20,9 mm) sebanyak 8 pada mata kanan dan 7 mata kiri (Gambar 1B).



**Gambar 1. Proporsi Jumlah Retraksi Kelopak Mata dan Otot Ekstraokular yang Terlibat**

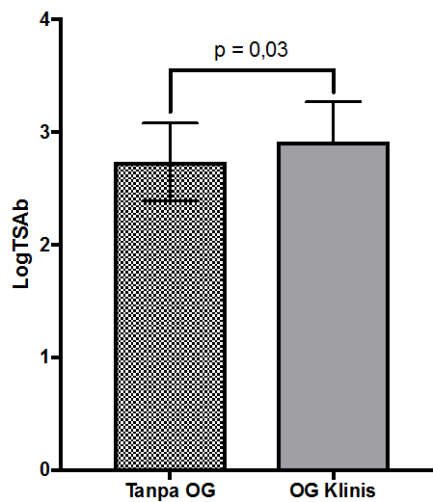
Tidak ada perbedaan bermakna pada lama sakit, riwayat merokok, dan tekanan darah. Kadar TSHs, FT4, FT3, dan TRAb juga tidak berbeda bermakna pada kelompok dengan dan tanpa OG (Gambar 2). Kadar TSAb lebih tinggi pada kelompok OG (615,4 [295-1120,9] vs 972,4 [450-1648],  $p=0,06$ ), namun pada uji *student t-test* tidak didapatkan perbedaan bermakna.



**Gambar 2. Rerata Logaritma Parameter Hormon dan Antibodi Kedua Kelompok**

Bila retraksi kelopak mata bawah dimasukkan ke dalam kriteria OG klinis, tetap tidak ditemukan perbedaan karakteristik klinis dan laboratoris, kecuali untuk kadar TSAb pada kelompok PG

dengan klinis OG lebih tinggi secara bermakna dibandingkan PG tanpa klinis OG (596 [291-1120] IU/L vs 941 [454-1642] IU/L,  $p=0,03$ ). Perbedaan rerata TSAb tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3. Perbedaan Rerata logTSAb pada Retraksi Kelopak Mata Atas dan Bawah**

**Pembahasan**

Pada penelitian ini, gejala klinis yang paling banyak ditemukan adalah tidak tahan panas, palpitasi, berat badan turun dan peningkatan nafsu makan.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelian Nurdyke et al.<sup>15</sup> Secara klinis, prevalensi OG pada penelitian ini adalah 37,3%, sedikit lebih tinggi dibandingkan studi Lim et al<sup>14</sup> yang mendapatkan prevalensi 34,7%.

Gejala klinis yang terkait OG adalah retraksi kelopak mata dan proptosis. Pada penelitian ini prevalensi retraksi kelopak mata atas ditemukan pada sebagian besar (60,7%) pasien dengan OG. Hasil ini serupa dengan penelitian Lim et al<sup>14</sup> dan Mourits et al<sup>16</sup> yang melaporkan bahwa retraksi kelopak mata merupakan gejala paling sering pada OG (53,4–70%). Proptosis merupakan manifestasi penebalan otot ekstraokular dan peningkatan volume lemak retro-orbita, namun ternyata prevalensi proptosis pada penelitian ini hanya 22,7%, jauh lebih rendah dibandingkan laporan Wiersinga et al. yang memperoleh prevalensi proptosis sebesar 60%.<sup>17</sup> Perbedaan tersebut mungkin disebabkan perbedaan ras/etnis dan perbedaan anatomi. Menurut Dickinson<sup>18</sup> PG dengan OG dapat terjadi pada semua ras namun kerentanan genetik untuk PG bervariasi antar ras, dan kerentanan genetik untuk berkembangnya OG juga bervariasi antar ras.

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna pada rerata parameter hormon (TSHs, FT4 dan FT3) dan antibodi (TRAb dan TSAb). TRAb merupakan prediktor yang baik untuk hipertiroidisme dengan tingkat spesifisitas dan sensitifitas mencapai >90%,<sup>19</sup> namun pada OG, bukti-bukti yang mempelajari kegunaan klinis TRAb masih terbatas. Teori yang mendukung hubungan antara TRAb dengan OG adalah meningkatnya keparahan OG disertai kenaikan TRAb pada pasien PG pascaterapi *radioiodine*.<sup>20</sup>

*Thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI) memiliki korelasi yang lebih baik terhadap OG dibandingkan *thyroid blocking immunoglobulin* (TBI).<sup>19</sup> Penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara rerata antibodi pada kelompok pasien PG dengan dan tanpa klinis OG, namun terdapat kenaikan rerata antibodi pada kelompok pasien PG dengan klinis OG dibandingkan tanpa OG. Hubungan TSI dengan OG didukung oleh studi yang dilakukan Takakura, et al<sup>21</sup> yang menyatakan bahwa TSI yang tinggi saat awal diagnosis PG merupakan prediktor yang baik terjadinya OG. Retraksi kelopak mata bawah diusulkan menjadi kriteria OG, karena retraksi kelopak mata bawah dan *lid lag* relatif konstan dan menjadi tanda awal OG (dikutip dari Lim et al<sup>14</sup>). Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini karena didapatkan rerata TSAb lebih tinggi pada kelompok OG klinis yang menggabungkan retraksi kelopak mata atas dan bawah. Meskipun demikian, menurut Mourits et al,<sup>16</sup> retraksi kelopak mata bawah bukan gejala patognomonik OG karena dapat terjadi pada kondisi lain.

Kekurangan penelitian ini adalah walaupun subjek masih dalam kondisi toksik, namun tidak terdapat data mengenai riwayat pengobatan dan lama pengobatan masing-masing subjek. Hal tersebut diperkirakan berpengaruh terhadap tidak adanya hubungan antara parameter hormon dan antibodi pada kelompok pasien PG dengan dan tanpa klinis OG. Selain itu, penelitian ini menggunakan desain potong lintang sehingga tidak dapat melihat hubungan kausalitas karakteristik klinis, kadar hormon atau antibodi dengan OG.

### Kesimpulan

Terdapat dua tanda tirotoksikosis yang menonjol yaitu hipertensi sistolik (88%), lemah otot (82%) dan tiga gejala yang menonjol yaitu tidak tahan udara panas (89%), palpitasi (88%), dan berat badan menurun (85%). Median tekanan sistolik dan diastolik kelompok PG dengan dan tanpa OG tidak berbeda bermakna. Terdapat 28 (37,3%) subjek PG dengan OG; 17 (22,7%) retraksi kelopak mata atas, 2 (2,7%) restriksi gerakan bola mata dan 17 (22,7%) proptosis. Kadar TSHs, FT4, FT3, dan TRAb tidak berbeda bermakna pada kelompok dengan dan tanpa OG. Kadar TSAb lebih tinggi pada kelompok OG, namun pada uji *student t-test* tidak berbeda bermakna.

Tidak terdapat hubungan pada parameter klinis dan laboratoris antara kelompok dengan dan tanpa OG, kecuali kadar TSAb yang lebih tinggi pada PG dengan OG. Perlu dilakukan penelitian longitudinal lebih lanjut untuk melihat peran antibodi antitiroid terhadap perkembangan OG.

### Daftar Pustaka

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C, Traumatologia O, Lavoro M. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2018;21(2):168–99.
2. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzo F, Panicuci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;120:1989.
3. Brent GA. Graves' disease. *N Eng J Med.* 2008;358:2594–605.
4. Subekti I, Ranakusuma AB, Moeloek NDF, Waspadji S, Mansyur M. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves' ophthalmopathy. *Acta Medica Indonesiana.* 2012;44(2):114-21.
5. Krassas G, Wiersinga W. Thyroid eye disease: current concepts and the EUGOGO perspective. *Thyroid Int.* 2005;4:1–21.



6. Gonclaves ACP, Gebrim MMS, Mario II, Monteiro LRI. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics*. 2012;67(11):1327–34.
7. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Grave's ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid*. 2014;17(10):1013–8.
8. Warren J, Spector J, Burde R. Long-term follow-up and recent observations on 305 cases of orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope*. 1989;99:35–40.
9. Weetman A. Graves' disease. *N Eng J Med*. 2000;343(7):1236–48.
10. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(5):243–8.
11. Gerding M, van der Meer J, Broenink M, Onko B, Wiersinga W, Prummel M. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 2001;52(33):267–71.
12. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuha M, Mann K, Lederbogen S, et al. Risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. 2015;91:3464–70.
13. George B, Bartley M, Colum A, Gorman M. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;119(6):792–5.
14. Lim SL, Lim E, Mumtaz M, Hussein E, Mohamad W, Bebakar W, et al. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008;18(12):1297–301.
15. Nordyke R, Gilbert F, Harada A. Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med*. 1988;148(3):626–31.
16. Mourits M. Diagnosis and differential diagnosis of Graves' orbitopathy. Dalam: Wiersinga W, Kahaly G, editors. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel: Karger; 2007: P.57–65.
17. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12(10):12–7.
18. Dickinson A. Clinical manifestation. Dalam: Wiersinga W, Kahaly G, editors. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel: Karger; 2007.p.1–26.
19. Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;98(2013):2247–55.
20. Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody [TRAb] to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol*. 2017;86(5):652–7.
21. Takakura A, Kirkeby K, Earle K, Silkiss RZ. Predicting the development of orbitopathy in Graves thyroidopathy patients: the potential role of TSI testing. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015;31(5):2013–6.