

EDITORIAL

Kolaborasi dalam Pengelolaan Tiroid di Indonesia: Fokus pada Pencegahan Oftalmopati pada Penyakit Grave

Imam Subekti

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

Penulis Korespondensi: isubekti@yahoo.com
Diterima: 9 Oktober 2019; Disetujui: 26 Desember 2019
DOI: 10.23886/ejki.7.11288.

Pendahuluan

Penyakit tiroid merupakan masalah besar kedua di bidang endokrinologi dan metabolisme, selain diabetes melitus. Hormon tiroid berperan penting dalam berbagai proses metabolisme, mulai dari metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, hingga regulasi suhu tubuh serta aktivitas fisiologis pada hampir semua sistem organ tubuh manusia. Oleh karena itu, apabila terdapat gangguan fungsi tiroid, baik berupa kelebihan (hipertiroidisme) atau kekurangan hormon tiroid (hipotiroidisme), akan mengganggu proses metabolisme dan aktivitas fisiologis yang akan memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan berbagai jaringan termasuk sistem saraf dan otak.

Di antara penyakit tiroid, penyakit graves menempati posisi penting mengingat jumlahnya sekitar seperempat dari seluruh kasus tiroid, bahkan merupakan penyebab sebagian besar kasus hipertiroidisme. Apabila penyakit graves disertai tanda dan gejala mata disebut oftalmopati graves (OG) yang berdampak buruk dan menurunkan kualitas hidup. OG adalah penyakit tiroid dengan modalitas terapi yang relatif terbatas dan hasil pengobatannya belum memuaskan.

Besaran Masalah Penyakit Graves dengan Oftalmopati

Penyakit Graves pertama kali diperkenalkan oleh Robert Graves pada tahun 1835 yang mengidentifikasi hubungan pembesaran kelenjar tiroid (struma) difus dengan palpitasi dan eksoftalmus.¹ Dari seluruh pasien hipertiroidisme, sekitar 60-80% merupakan pasien dengan penyakit graves. Data prevalensi penyakit graves secara spesifik di Indonesia belum ada. Riset Kesehatan

Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI tahun 2013, melaporkan angka hipertiroidisme yang diperoleh dengan wawancara sebesar 0,4% dengan perbandingan 0,6% perempuan dan 0,2% laki-laki.²

Oftalmopati adalah kelainan ekstratiroid pada penyakit graves yang paling sering, mulai dari yang ringan (40-50%) hingga sedang-berat (3-5%). Pasien penyakit graves mengalami oftalmopati dalam berbagai bentuk seperti mata pedih, terasa ada pasir, nyeri retrobulbar, diplopia sampai kehilangan penglihatan, dan penurunan kualitas hidup.³ OG berdampak negatif terhadap pekerjaan, hobi dan fungsi psikososial pasien,⁴ sehingga tata laksana OG memerlukan pendekatan holistik yang mempertimbangkan manusia secara utuh baik fisik, psikologis, sosial, maupun spiritual.⁵ Mengingat modalitas terapi pada OG terbatas dan hasil terapinya belum memuaskan, perlu ditekankan pentingnya upaya pencegahan OG dan pencegahan progresifitas penyakit untuk mengurangi morbiditas.³

Epidemiologi

Di Amerika Serikat, penyakit graves merupakan kelainan autoimun tersering dengan angka kejadian tahunan pada perempuan berusia 20 tahun 0,5 per 1000 dan risiko tertinggi pada usia 40-60 tahun.¹ Data RSCM tahun 2004, menunjukkan dari 26% pasien hipertiroidisme, 22% memperlihatkan kelainan mata dalam berbagai bentuk.⁶ Bila menggunakan *computerized tomographic/CT scan* atau *magnetic resonance imaging (MRI)* orbita, tanda OG dapat dideteksi pada 80% pasien graves.⁷ Pada pemeriksaan klinis 75 pasien graves didapatkan 28 (37,3%) OG. Bila pemeriksaan

klinis dikombinasikan dengan *CT scan*, ditemukan OG pada 61 (83,6%) pasien.⁸ OG lebih sering pada kelompok usia antara 40 hingga 60 tahun meskipun OG dapat muncul pada setiap umur.⁷ Rasio perempuan dibandingkan laki-laki berkisar antara 5:1 hingga 10:1.⁷

Tidak semua individu dengan penyakit graves akan mengalami OG, namun sampai saat ini penyebab sebagian berkembang dan sebagian lainnya tidak berkembang menjadi OG belum diketahui. Sebagian dianggap sebagai perjalanan alamiah penyakit.⁹ Anggapan tersebut dilihat paling tidak pada dua studi, pertama terhadap 59 pasien dengan OG derajat ringan-sedang yang diberikan obat antitiroid hingga mencapai kondisi eutiroid sesegera mungkin kemudian dipertahankan sepanjang periode studi. Pada akhir studi, 22% yang mengalami perbaikan OG; 42% perbaikan minimal, 22% tidak mengalami perubahan dan 14% pasien mengalami perburukan mata.¹⁰ Oleh karena itu, terapi adekuat tetap diperlukan untuk memperbaiki kelainan dan mencegah perburukan. Studi kedua terhadap 348 pasien penyakit graves tanpa oftalmopati yang belum diobati, diberikan terapi antitiroid dan diobservasi selama 18 bulan. Pada akhir observasi, terdapat 15% berkembang menjadi OG yaitu 13% OG ringan dan 2% OG sedang-berat.¹¹ Studi tersebut mendapatkan empat parameter untuk memprediksi penyakit graves tanpa oftalmopati yang akan berkembang atau tidak berkembang menjadi OG yaitu aktivitas klinis, TRAb, durasi gejala penyakit graves dan merokok.¹¹

Faktor Risiko Oftalmopati pada Penyakit Graves

Oftalmopati pada penyakit graves adalah bagian dari proses autoimun yang kompleks dan melibatkan jaringan orbita serta periorbital. Faktor risiko oftalmopati sekaligus berperan sebagai faktor risiko yang berpengaruh pada progresifitas OG. Faktor tersebut dibagi dua, yaitu kelompok yang tidak dapat dimodifikasi (usia, jenis kelamin, genetik) dan yang dapat dimodifikasi (faktor lingkungan, disfungsi tiroid yaitu hipertiroid dan hipotiroid serta kadar *TSH receptor antibody*/TRAb).⁹

Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Usia, jenis kelamin, dan genetik merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi.⁹ OG lebih sering terjadi pada perempuan, tetapi pasien laki-laki mengalami OG lebih berat dan pada usia lebih tua. Faktor yang menyebabkan kerentanan mengalami OG adalah *major histocompatibility complex (MHC)*, *cytotoxic lymphocyte-associated*

antigen-4 (CTLA-4), *intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*, *TSH receptor gene*, *interleukin (IL)-23 receptor*, *IL-3* dan *IL-5*, namun hasil studi tersebut belum konsisten.

Faktor yang Dapat Dimodifikasi

Terdapat dua faktor yang dapat dimodifikasi, yaitu faktor lingkungan dan faktor biokimia. Faktor lingkungan penting yang berperan pada perkembangan dan progresifitas OG, yaitu merokok dan terapi yodium radioaktif (RAI) pada penyakit graves.^{3,9}

Merokok. Studi Pfeilschifter et al¹² menunjukkan bahwa pasien penyakit graves yang tidak merokok 51,7% mengalami OG, sedangkan pada pasien perokok aktif 68,2% mengalami OG, dan pasien mantan perokok 64% mengalami OG. Perokok aktif lebih sering mengalami proptosis (49%) atau diplopia (27,9%) dibandingkan bukan perokok masing-masing 18,6% dan 8,9%; mantan perokok masing-masing 16% dan 16%. Risiko OG terkait merokok aktif sebanding dengan jumlah rokok per hari dan mantan perokok memiliki risiko lebih rendah daripada perokok aktif.

Merokok menyebabkan pemanjangan waktu normalisasi kadar TRAb yang berakibat meningkatnya risiko rekurensi penyakit graves maupun OG.¹⁴ Mekanisme yang mendasari hubungan merokok dan OG diduga melalui terbentuknya *reactive oxygen species (ROS)* dan hipoksia yang dapat menstimulasi fibroblas orbita untuk berproliferasi dan mensintesis glikosaminoglikan.¹⁵ Hipoksia memberi dampak buruk terhadap *remodeling* jaringan pasien OG yang distimulasi oleh angiogenesis dan adipogenesis melalui aktivasi *HIF-1-dependent pathways* pada pasien OG.¹⁶ Merokok berhubungan dengan OG melalui peningkatan kongesti vena orbita.¹⁷

Masalah yang dihadapi di Indonesia ialah jumlah perokok aktif tergolong tinggi. Berdasarkan data Bank Dunia,¹⁹ jumlah perokok di Indonesia 39,4%, lebih tinggi dari Laos 28,9%, Mongolia 25,6%, China 25,6%, Filipina 24,3% dan Korea Selatan 23,3%. Menurut data Riskesdas Kementerian Kesehatan RI 2018, penduduk Indonesia berusia lebih dari 15 tahun yang merokok, berkurang sedikit, dari 36,3% tahun 2013, menjadi 33,8% tahun 2018.² Dengan jumlah perokok aktif yang masih tinggi maka akan berdampak pada timbulnya OG baik sebagai perokok aktif maupun pasif.

Terapi Yodium Radioaktif untuk Penyakit Graves. Penelitian kohort retrospektif dan uji klinis acak telah mengidentifikasi risiko OG setelah terapi yodium radioaktif untuk hipertiroidisme 15-

39%. Pada kelompok yang diberi yodium radioaktif risiko tersebut 23/150 (15%) dibandingkan dengan 4/148 (3%) untuk kelompok obat antitiroid.¹³ Keterlambatan koreksi hipotiroidisme pascaterapi yodium radioaktif berperan penting pada progresi OG pasca-RAI. Tallstedt et al²¹ melakukan studi pada 168 pasien hipertiroidisme graves yang dibagi menjadi dua kelompok usia yaitu grup I (usia 20-34 tahun, 54 pasien) dan grup II (usia 35-55 tahun, 114 pasien). Grup I diberikan terapi metimazol selama 18 bulan atau tiroidektomi subtotal secara acak sedangkan grup II mendapat opsi tambahan I¹³¹ selain kedua terapi sebelumnya. Pada saat *follow up*, frekuensi kejadian atau perburukan oftalmopati mirip antara kelompok obat antitiroid dan bedah pada grup I sedangkan pada grup II, oftalmopati memburuk pada 4 dari 38 pasien (10%) yang diberi obat antitiroid, 6 dari 37 pasien (16%) yang dilakukan pembedahan, dan 13 dari 39 pasien (33%) pada pasien yang diberikan I¹³¹ ($p = 0,02$).

Faktor risiko perburukan OG terkait terapi yodium radioaktif adalah OG yang sudah ada dan aktif, merokok, hipertiroidisme berat, titer TRAb yang tinggi, dan hipotiroidisme akibat terapi yodium radioaktif yang tidak dikoreksi dengan baik. Hasil studi cukup konsisten dalam mendukung hipotesis bahwa terapi yodium radioaktif untuk hipertiroidisme graves dapat berdampak negatif pada mata. Apakah hanya sebagian dari pasien graves yang rentan belum dapat ditentukan, meskipun studi terbaru menyatakan merokok adalah faktor risiko tambahan kejadian OG.¹³

Faktor Biokimia

Disfungsi Tiroid. Hipertiroidisme dan hipotiroidisme berhubungan dengan risiko timbulnya atau memburuknya OG.⁹ Studi kohort yang dilakukan terhadap 264 pasien, diperoleh OR 2,8 untuk timbulnya atau perburukan OG pada pasien yang memerlukan lebih dari 1 dosis RAI untuk mengontrol hipertiroid dibandingkan dengan pasien yang hanya memerlukan 1 dosis. Prummel et al²² mengklasifikasikan 90 pasien OG dalam populasi rujukan menggunakan indeks keparahan dan menemukan baik hipotiroid maupun hipertiroid berhubungan dengan meningkatnya risiko keparahan OG, dengan OR 2,8 (95% IK:1,2-6,8) untuk pasien OG berat yang mengalami disfungsi tiroid dibandingkan pasien OG yang lebih ringan.

Sebuah studi membandingkan inisiasi awal levotiroksin (2 minggu setelah terapi) untuk menghindari hipotiroid dengan grup yang tidak mendapat levotiroksin sampai dinyatakan

hipotiroid (hipotiroid permisif).²³ Risiko relatif untuk terbentuknya atau memburuknya OG adalah 1,64 (95% IK: 1,1-2,6) pada grup hipotiroid permisif dibandingkan grup yang diterapi lebih awal. Terdapat peningkatan keparahan OG pada grup hipotiroid permisif yang diukur berdasarkan banyaknya pasien yang memerlukan terapi spesifik untuk kelainan mata (RR 2,3 dengan 95% IK: 1,2-4,6). Hipotiroid pascaterapi yodium radioaktif untuk hipertiroid graves merupakan faktor risiko OG.

Mekanisme hipertiroidisme dan hipotiroidisme memengaruhi timbulnya dan progresi OG ialah melalui aktivasi reseptor TSH oleh TRAb dan TSH, yang meningkatkan ekspresi antigen tiroid dan eksaserbasi reaksi autoimun melawan antigen bersama yang diekspresikan di tiroid dan mata. Oleh karena itu, pada setiap kasus penyakit graves dan OG, upaya mencapai dan mempertahankan status eutiroidisme merupakan hal mendasar.²⁴

TSH-Receptor Antibody. Patofisiologi PG diawali dengan stimulasi reseptor TSH (*TSH receptor* = TSHR) oleh autoantibodi TRAb di sel folikular tiroid yang menyebabkan hiperplasia tiroid dan produksi serta sekresi hormon tiroid. Khoo et al²⁵ melaporkan, pada 100 pasien graves bukan perokok, secara konsekutif memperlihatkan OR kejadian OG meningkat secara nyata ketika kadar TRAb serum di atas median kadar rata-rata. Immunoglobulin G pasien graves menstimulasi sintesis hialuronan oleh fibroblas orbita yang tidak terdiferensiasi dan fibroblas orbita pasien OG melalui *cyclic adenosin monophosphat* (cAMP) dan *non-cAMP-mediated signaling pathways*.

Sampai saat ini belum ditemukan petunjuk bagaimana memblokir sintesis TRAb, namun terapi obat antitiroid jangka panjang berasosiasi dengan penurunan kadar TRAb yang secara tidak langsung bermanfaat untuk OG.²⁶ Baru ada satu studi prospektif oleh Wiersinga et al¹¹ yang mendapatkan empat parameter independen (aktivitas klinis, TRAb, lama gejala penyakit Graves dan merokok) untuk memprediksi seseorang dengan penyakit graves akan berkembang atau tidak berkembang menjadi OG.

Manifestasi Klinis

Manifestasi mata biasanya bersamaan dengan keluhan tirotoksikosisnya, meskipun OG dapat mendahului atau setelah tirotoksikosis muncul beberapa bulan bahkan tahun.²⁷ Penetapan tingkat aktivitas penting untuk menentukan jenis terapi. Pasien OG yang berada pada fase aktif akan memberikan respons positif terhadap terapi immunosupresi atau antiinflamasi sehingga dapat

mencegah perburukan dan memperbaiki kelainan yang sudah terjadi. Bila telah berada pada fase inaktif, maka terapi immunosupresi tidak memberikan respons lagi dan mungkin memerlukan operasi dekompresi atau rehabilitasi.²⁸ Aktivitas penyakit didefinisikan sebagai inflamasi akut yang berpotensi membaik secara spontan atau sebagai respons terhadap pengobatan.

Pencegahan Oftalmopati Graves

Pencegahan penyakit selalu lebih baik daripada pengobatannya terutama untuk OG karena sepertiga dari pasien pada akhir perawatan tidak puas dengan abnormalitas penampilan fisik dan fungsi residual mereka.²⁹

OG adalah kelainan multifaktorial yang dihasilkan dari interaksi faktor endogen yang kompleks dan faktor lingkungan.³⁰ Faktor endogen (genetik, usia, jenis kelamin), tidak dapat dimodifikasi sedangkan faktor lingkungan (merokok, disfungsi tiroid, terapi yodium radioaktif untuk hipertiroidisme) dapat dimodifikasi/dicegah.⁹

Belum diketahui secara pasti mengapa hanya 3-5% pasien penyakit graves berkembang menjadi oftalmopati berat sedangkan setengahnya

mengalami penyakit mata ringan dan sisanya tidak memiliki keterlibatan mata. Hal tersebut mencerminkan bahwa faktor lingkungan lebih penting daripada faktor endogen sehingga strategi umum dapat dirancang berdasarkan keterlibatan faktor lingkungan. Intervensi medis efektif memengaruhi jalannya OG, dengan meminta pasien untuk tidak merokok, memperbaiki disfungsi tiroid, penggunaan yodium radioaktif secara hati-hati, dan mengobati OG sedang-berat sedini mungkin (Tabel 1).³¹

Pencegahan Primer, Sekunder, dan Tersier

Pencegahan primer ditujukan untuk mencegah penyakit dengan mengendalikan faktor risiko; pencegahan sekunder mengacu pada upaya diagnosis dini dan pengobatan penyakit subklinis, tanpa gejala, untuk mencegah perkembangannya menuju penyakit yang jelas secara klinis; pencegahan tersier meliputi semua tindakan yang diambil setelah terjadinya penyakit klinis untuk mencegah atau meminimalkan komplikasi dan kecacatan. Klasifikasi pencegahan ke berbagai tingkatan berguna untuk: modifikasi/ pengurangan/ penghapusan faktor risiko, menyadari keberadaan penyakit subklinis, dan pengobatan dini pada manifestasi klinis awal.³²

Tabel 1. Pencegahan Oftalmopati Graves³¹

Stadium	Pencegahan	Tujuan akhir	Intervensi
Manifestasi belum muncul	Primer	Mencegah kejadian OG	<ul style="list-style-type: none"> • Menghentikan merokok • Mempertahankan eutiroidisme
Subklinis/ringan	Sekunder	Mencegah progresi dan mencegah penyakit menjadi klinis	<ul style="list-style-type: none"> • Menghentikan merokok • Mempertahankan eutiroidisme • Pemberian selenium • Terapi yodium radio-aktif dengan hati-hati
Klinis/sedang- berat	Tersier	Mencegah komplikasi dan meminimalikan kecacatan	<ul style="list-style-type: none"> • Menghentikan merokok • Mempertahankan eutiroidisme • Intervensi lokal • Terapi pembedahan • Pembedahan rehabilitatif

Pencegahan Primer pada Oftalmopati Graves

Merokok berhubungan dengan hipertiroidisme graves dan OG. Satu-satunya langkah pencegahan primer OG ialah menghentikan merokok. Insiden OG menurun 43% untuk responden yang berasal dari negara Eropa yang konsumsi tembakaunya menurun, sedangkan pada responden yang berasal dari negara dengan peningkatan konsumsi tembakau insidennya meningkat 12%.¹⁸

Apakah berhenti merokok memiliki dampak pada risiko OG? Pada studi prospektif, risiko

relatif kejadian diplopia adalah 1,8 pada perokok yang merokok 1-10 rokok/hari. Risiko meningkat progresif menjadi 7,0 pada yang merokok >20 batang rokok/hari, namun menurun hingga 1,9 pada mantan perokok >20 batang rokok/hari.¹² Berhentian merokok dapat mencegah OG meski belum konklusif. Pasien penyakit graves yang diresepkan statin selama 60 hari dalam setahun memiliki 40% penurunan risiko kejadian OG dibandingkan kelompok kontrol, termasuk yang pajanan statin <60 hari (p<0,001).³³

Statin memiliki efek anti-inflamasi independen dari efek penurunan kolesterolnya, namun pasien dengan kolesterol merupakan faktor risiko baru kejadian OG. Bagaimana mekanisme statin dalam menurunkan risiko OG masih belum jelas.³⁴ Para peneliti tetap menyarankan agar pasien graves dan OG berhenti merokok dengan pertimbangan hubungan klinis yang konsisten dan dengan manfaat tambahan penghentian merokok.

Pencegahan Sekunder pada Oftalmopati Graves

Pasien OG subklinis dapat berkembang menjadi lebih berat karena perjalanan klinis alami OG yang dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat dikoreksi.⁹

Merokok dihubungkan dengan angka relaps yang tinggi setelah terapi obat antitiroid sehingga penghentian merokok dapat meningkatkan remisi pada hipertiroidisme graves. Karena hiperfungsi tiroid dan reaksi autoimun memiliki dampak negatif pada OG, maka penghentian merokok pada pasien yang diterapi obat antitiroid untuk hipertiroidisme juga merupakan pencegahan sekunder OG.¹⁸

Terapi yodium radioaktif dapat menyebabkan progresi oftalmopati. Perburukan penyakit mata

sering transien dan lebih sering pada pasien yang merokok, hipertiroidisme berat, titer TRAb tinggi dan hipotiroidisme pascaterapi yodium radioaktif yang tidak dikoreksi dengan baik. Jika faktor-faktor risiko terkendali, perburukan OG lebih jarang pada pasien tanpa tanda-tanda okular sebelum pemberian terapi yodium radioaktif, atau penyakit mata tidak aktif setelah perawatan glukokortikoid. Terapi yodium radioaktif merupakan pengobatan yang efektif untuk hipertiroidisme dan dapat digunakan dengan aman pada pasien OG atau berisiko terjadi OG. Risiko tersebut dapat dicegah dengan glukokortikoid oral jangka pendek dosis sedang.²⁴

Disfungsi tiroid berkontribusi terhadap perkembangan dan perburukan OG. Oleh karena itu diperlukan fungsi tiroid normal sedini mungkin untuk menghambat perburukan OG. Diagnosis dan tata laksana hipertiroidisme secara dini efektif sebagai pencegahan sekunder.³⁵ Selenium membantu memperbaiki gejala mata, memperlambat perburukan OG dan menurunkan kualitas hidup dibandingkan pentoksifilin atau plasebo setelah 6 bulan terapi. Oleh karena itu, selenium dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pencegahan sekunder OG.³⁶

Tabel 2. Penggunaan Glukokortikoid sebagai Pencegahan Progresivitas OG pada Terapi¹³¹ untuk Hipertiroidisme²⁴

OG dan Rokok	RAI tanpa Glukokortikoid	RAI dengan Glukokortikoid
Tanpa OG, bukan perokok	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan
Tanpa OG, perokok	Belum terdapat data yang cukup	
OG aktif derajat ringan (tanpa faktor risiko)	Dapat dilaksanakan**	Dapat dilaksanakan**
OG aktif derajat ringan (dengan faktor risiko)	Tidak direkomendasikan	Direkomendasikan
OG aktif derajat sedang-berat atau sangat berat	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan
OG inaktif	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan

RAI: *radioactive iodine*

*obat antitiroid atau tiroidektomi dapat menjadi pilihan terapi yang direkomendasikan. Obat antitiroid atau tiroidektomi lebih dipilih pada OG aktif dengan derajat sedang-berat atau sangat berat.

**faktor risiko perburukan OG: (1) kadar trab tinggi; (2) perokok.

Kondisi yang meningkatkan risiko komplikasi glukokortikoid: (1) diabetes melitus tidak terkontrol; (2) osteoporosis; (3) gangguan psikiatri; (4) risiko tinggi terhadap infeksi

Pencegahan tersier Oftalmopati Graves

Pencegahan tersier dilakukan pada OG yang sudah tampak secara klinis. Pencegahan tersier terdiri atas langkah-langkah mencegah komplikasi dan meminimalkan cacat. Pada OG ringan, dapat diberikan air mata buatan untuk melumasi mata,

penggunaan bantalan mata pada malam hari untuk mencegah risiko pajanan keratitis dan prisma untuk mengendalikan diplopia ringan (belum valid). Pada OG sedang-berat, dapat diberikan terapi glukokortikoid sistemik dosis tinggi dan atau radioterapi orbita atau operasi (dekompresi orbita) sesuai indikasi.

Pilihan perawatan bergantung pada keparahan dan aktivitas OG.^{24,35} Merokok dapat menurunkan efektivitas glukokortikoid dan iradiasi²⁴ oleh karena itu, berhenti merokok merupakan bentuk pencegahan tersier. Pada OG yang mengancam penglihatan (neuropati optik distiroid), glukokortikoid dosis tinggi atau pada kasus kegagalan, dekompresi orbital sangat diperlukan untuk menghindari kehilangan penglihatan. Pada OG inaktif, bedah rehabilitatif (operasi orbita untuk proptosis residual, operasi otot mata untuk strabismus, dan operasi kelopak mata untuk retraksi kelopak mata), memiliki indikasi kosmetik dan fungsional untuk memperbaiki cacat residual.²⁴

Rekomendasi dalam Pencegahan Oftalmopati pada Penyakit Graves Bagi Pasien

Untuk mencegah sekaligus untuk mengurangi progresifitas OG, perlu ditegaskan bahwa merokok adalah faktor risiko terpenting. Bukti kuat menunjukkan bahwa berhenti merokok adalah intervensi yang fundamental dalam pencegahan penyakit primer, sekunder, dan tersier. Oleh karena itu, pasien graves, terlepas dari ada atau tidaknya OG dan keparahannya, harus dimotivasi untuk berhenti merokok. Informasi yang jelas tentang bahaya merokok, yaitu risiko penyakit mata yang parah, efek buruk OG pada aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup, serta merokok akan mengurangi efektivitas pengobatan. Menampilkan gambar pasien dengan manifestasi okular yang parah dapat membantu. Dokter harus menekankan bahwa jika pasien berhenti merokok, penyakit mata akan membaik dan lebih responsif terhadap terapi. Menakut-nakuti pasien atau meningkatkan motivasi tidak cukup meyakinkan mereka karena untuk tidak merokok bukan hal mudah. Oleh karena itu, pasien yang tidak dapat berhenti merokok sendiri perlu dirujuk ke klinik atau grup berhenti merokok profesional untuk konseling dan terapi perilaku.

Bagi Dokter

Selain memotivasi pasien graves untuk berhenti merokok, hal penting yang perlu dilakukan dokter ketika mengobati pasien graves atau OG adalah hipertiroidisme atau hipotiroidisme harus segera ditangani dengan tepat. Selain itu keadaan eutiroidisme yang telah tercapai dipertahankan selama mungkin untuk mencegah atau menghambat atau mengurangi progresi OG akibat disfungsi tiroid. Bila sudah terdapat gejala dan tanda kelainan mata pada semua tingkatan, diberikan terapi suportif

mata dan tindakan lain sesuai tingkat aktivitas dan keparahannya. Jika terapi yodium radioaktif akan digunakan, profilaksis dengan steroid (prednison) dosis rendah selama 6 minggu diperlukan pada beberapa keadaan terutama pasien graves yang merokok. Steroid profilaksis tidak diperlukan untuk pasien yang diobati dengan obat antitiroid atau operasi. Pemberian selenium 200 ug/hari selama 6 bulan perlu dipertimbangkan bagi pasien graves dengan OG ringan karena dapat menghambat progresi kelainan mata.

Kolaborasi dalam Pencegahan Oftalmopati pada Penyakit Graves

Selain pendekatan holistik, pendekatan tim terhadap pasien juga sangat penting. Terdapat tiga jenis tim: tim multidisiplin, interdisiplin, dan transdisiplin. Pada pendekatan tim pasien adalah fokus utama dan menjadi tanggung jawab setiap anggota tim yang harus mengetahui kemampuan dan keterbatasannya sendiri.⁵ Dengan pemahaman itu, para dokter lintas departemen di RSCM yang berminat pada penyakit graves dan OG membangun kebersamaan dalam mengelola pasien OG.

Sejak bulan November 2016 para dokter berkumpul dan berdiskusi untuk meningkatkan luaran tata laksana pencegahan dan pengobatan OG. Setelah hampir setiap minggu berdiskusi selama lebih dari 12 bulan, berhasil disusun "Petunjuk Praktis Pencegahan dan Pengelolaan Oftalmopati Graves". Tim terpadu merupakan kolaborasi antar-divisi/departemen di RSCM yaitu Divisi Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Neuro-Oftalmologi Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Divisi Okuloplastik dan Rekonstruksi Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Divisi Strabismus Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Divisi Kepala dan Leher Radiologi Departemen Radiologi, Divisi Kedokteran Nuklir Departemen Radiologi, dan Departemen Radioterapi. Petunjuk praktis itu dapat digunakan sebagai salah satu rujukan penyusunan Pedoman Praktik Klinik di RSCM. Diharapkan upaya pencegahan oftalmopati pada penyakit graves dapat berhasil dan progresifitas OG dapat dikendalikan dengan tata laksana yang tepat. Dengan demikian kolaborasi lintas departemen akan memberikan hasil pengobatan yang lebih baik (mutu) dengan biaya lebih efisien, sehingga program kendali mutu dan kendali biaya berjalan lancar.

Di Eropa, situasi di atas juga pernah dialami. Para pakar dari berbagai disiplin ilmu yang tergabung dalam *European Group of Graves' Orbitopathy*

(EUGOGO) pada tahun 2003 melakukan penelitian dengan rancangan yang dibuat bersama. Terkumpul 152 pasien OG dengan berbagai tingkatan, termasuk aktivitas klinis dan keparahan yang dikelola sesuai konsensus. Studi kolaborasi tersebut memberikan luaran lebih baik.³⁷ Pada tahun 2007, Wiersinga et al³⁸ yang tergabung dalam EUGOGO menerbitkan buku *Graves Orbitopathy: a Multidisciplinary Approach*, yang intinya memberikan pemahaman dan panduan untuk dokter pentingnya kolaborasi dalam mengelola pasien OG. Karena presentasi klinis OG bervariasi baik tingkat aktivitas klinis maupun keparahannya, maka kolaborasi lintas departemen merupakan solusi untuk memperoleh hasil lebih baik.³⁹

Sampai saat ini hanya satu studi prospektif (Wiersinga et al¹¹) yang memperoleh empat parameter independen untuk memprediksi penyakit graves akan berkembang atau tidak berkembang menjadi OG. Hal tersebut menjadi peluang tim kolaborasi untuk melakukan penelitian dengan tema serupa yang disesuaikan dengan kemampuan masing-masing. Sejalan dengan pemikiran tersebut, pada tahun 2018 Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia membentuk tim pengembangan manajemen holistik tiroid. Salah satu topik yang dibahas ialah "Pencegahan dan Pengelolaan Oftalmopati Graves". Karena besarnya masalah tiroid, pada awal Agustus 2019 dibentuk organisasi tiroid tingkat nasional dengan nama *Indonesian Thyroid Association* (InaTA). Dengan organisasi tingkat nasional, ide pengembangan kolaborasi masalah tiroid khususnya OG memperoleh momentumnya.

Penutup

Kolaborasi lintas departemen dan kolaborasi lain di RSCM menjadi model untuk penyakit yang sulit dan berkomplikasi serta membutuhkan pendapat ahli langsung secara bersama-sama. Kolaborasi mampu menyelesaikan berbagai masalah penyakit yang menuntut keterlibatan berbagai departemen dengan pendekatan *patient centered*. Konsep kolaborasi ialah terbentuknya klinik terpadu tiroid-mata.

Klinik kolaborasi tiroid-mata telah memberi nilai tambah pada pelayanan pasien dan menyediakan *bedside teaching* sebagai tempat pembelajaran bagi mahasiswa, residen, spesialis dan konsultan. Kesempatan belajar-mengajar di klinik kolaborasi tiroid-mata bermanfaat karena penyakit dapat muncul dalam berbagai bentuk, tingkat aktivitas

klinis dan keparahan.⁴ Dengan demikian, kolaborasi dalam bentuk pelayanan bersama telah menambah kualitas pelayanan kepada pasien dan merupakan nilai tambah pada proses belajar mengajar peserta didik dan staf pengajar. Pengelolaan penyakit tiroid-mata tidak pernah mudah sehingga perencanaan terapi harus disesuaikan dengan keadaan setiap pasien. Pendekatan tim multidisiplin adalah solusi terbaik untuk memperoleh hasil lebih baik dengan komplikasi yang lebih kecil.⁴⁰

Daftar Pustaka

1. Weetman A. Graves' disease. *N Eng J Med*. 2000;343:1236–48.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
3. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20:777–83.
4. Wiersinga W. Combined thyroid-eye clinics in the management of Graves' ophthalmopathy. Dalam: Bahn R, editor. *Graves' disease*. Edisi ke-1. New York: Springer Science+Business Media; 2015.h.187–94.
5. Huljev D, Pandak T. Holistic and team approach in health care. *Signa Vitae*. 2016;11(Suppl 2):66–9.
6. Subekti I. Diagnosis dan pengelolaan oftalmopati Graves. Dalam: Jakarta Endocrinology Meeting. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM; 2008.h.30–5.
7. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2594–605.
8. Subekti I. Hubungan TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, dan thyroid blocking antibody dengan aktivitas klinis dan derajat keparahan oftalmopati graves. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011.
9. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:371–9.
10. Perros P, Cromble AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:45–50.
11. Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, Donati S, Perros P, Okosieme O, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:635–43.
12. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol*. 1996;45:477–81.
13. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73–8.

14. Roos JCP, Paulpandian V, Murthy R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy. *Eye*. 2019;33:212–7.
15. Burch H, Lahiri S, Bahn R, Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 1997;65:311–6.
16. Görtz G-E, Horstmann M, Aniol B, Reyes BD, Fandrey J, Eckstein A, et al. Hypoxia-dependent HIF-1 activation impacts on tissue remodeling in Graves' ophthalmopathy—Implications for smoking. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4834–42.
17. Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Sharif-Kashani S, Elhami E, Hassanpour N, et al. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. *Eye*. 2016;30:1573–8.
18. Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:21–8.
19. DataBank. Smoking prevalence. The World Bank. 2016. Diunduh dari https://data.worldbank.org/indicator/SH.PRV.SMOK.MA?contextual=region&end=2016&locations=ID&name_desc=false&start=2016&type=points&view=bar
20. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3700–7.
21. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1992;326:1733–8.
22. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. 1990;150:1098–101.
23. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol*. 1994;130:494–7.
24. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves Orbitopathy*. *Thyroid*. 2008;18:333–46.
25. Khoo D, H0 S, Seah L, Fong K, Tai E, Chee S, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid*. 1999;9:1175–80.
26. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:69–75.
27. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2003;24:802–35.
28. Martins JRM, Furlanetto RP, Oliveira LM, Mendes A, Passerotti CC, Chiamolera MI, et al. Comparison of practical methods for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:726–33.
29. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5:9–26.
30. Bahn R. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2015;47:773–8.
31. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol*. 2002;146:457–61.
32. Oberman A. Principle of preventive health care. Dalam: Glodman L, Ausiello D, editor. *Cecil Textbook of Medicine*. Edisi ke-22. Philadelphia: Saunders; 2004.h.44–6.
33. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:290–6.
34. Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, Mautone T, Casini G, Rocchi R, et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: Results of a cross-sectional study. *Thyroid*. 2018;28:386–94.
35. Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009;360:994–1001.
36. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920–31.
37. Prummel M, Bakker A, Wiersinga W, Baldeschi L, Mourits M, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:491–5.
38. Wiersinga WM. Combined thyroid-eye clinics. Dalam: Wiersinga W, Kahaly G, editor. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Edisi ke-1. Basel: karger; 2007.h. 96–9.
39. Soeters MR, van Zeijl CJJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*. 2011;69:302–8.
40. Lin C-F, Lin Y-T, Hsu Y-C, Yeh T-H. Decompression for thyroid eye disease: An evolving trend of multidisciplinary approach. *J Formos Med Assoc*. April 2016;115(4):292.