

HUBUNGAN FAKTOR RISIKO TERHADAP KEJADIAN OPHTHALMOPATHY GRAVES

Y. Andressa Nugroho W¹, Charles Limantoro², A. Kentar Arimadyo³¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro²Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro³Staf Pengajar Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Ophthalmopathy Graves merupakan salah satu tanda adanya penyakit Graves; penyakit autoimun dengan inflamasi sistemik. OG bisa terjadi pada penyakit Graves yang fungsi tiroidnya hipertiroidisme, eutiroidisme dan hipotiroidisme. Hasil pemeriksaan orbita dapat dinilai dengan kriteria NOSPECS. Secara sederhana faktor risiko OG dibagi menjadi dua yaitu kelompok yang dapat dicegah; merokok, jenis terapi, fungsi tiroid dan kelompok yang tidak dapat dicegah; usia, genetik, jenis kelamin. **Tujuan:** Membuktikan adanya hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, riwayat genetik, merokok, terapi iodine dan disfungsi tiroid terhadap kejadian penderita ophthalmopathy graves. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian menggunakan metode belah lintang / *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah catatan rekam medik pasien penderita Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan pasien yang kontrol di poliklinik rawat jalan ilmu penyakit dalam sub-endokrin di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data yang diambil adalah identitas pasien, hasil pemeriksaan NOSPECS, hasil kuisioner yang diberikan oleh peneliti. Data yang terkumpul ditabulasi dan dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji *Chi-square*. **Hasil:** Didapatkan data hubungan tidak signifikan antara faktor risiko usia ($p=0,650$), jenis kelamin ($p=0,451$), riwayat genetik (homogen), merokok ($p=1,000$), terapi iodine ($p=0,479$) dan disfungsi tiroid (homogen) terhadap kejadian penderita ophthalmopathy graves. **Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, riwayat genetik, merokok, terapi iodine dan disfungsi tiroid terhadap kejadian penderita ophthalmopathy graves. **Kata Kunci:** Ophthalmopathy graves, usia, jenis kelamin, riwayat genetik, merokok, terapi iodine, disfungsi tiroid.

ABSTRACT

THE RISK FACTORS OF GRAVES' OPHTHALMOPATHY

Background : Graves' ophthalmopathy is a sign of Graves' disease, an autoimmune disease in which systemic inflammation occurs. OG can occur in Graves' disease, whose thyroid functions are hyperthyroidism, euthyroidism and hypothyroidism. Orbital examination results can be assessed using the NOSPECS criteria. In simple terms, OG risk factors are classified into groups of preventable factors (smoking, type of therapy, and thyroid function) and groups of unpreventable factors (age, genetic history, and gender). **Aim :** To prove the relationship between risk factors (age, gender, genetic history, smoking, iodine therapy and thyroid dysfunction) and the incidence of patients with Graves' ophthalmopathy. **Methods :** This research used a cross-sectional method. The study sample was medical records of patients with Graves' Ophthalmopathy in RSUP Dr. Kariadi Semarang and patients who are in appointments at the sub-endocrine polyclinic in RSUP Dr. Kariadi Semarang. The data taken were the patient's identity, the results of NOSPECS examination, and the results of

questionnaires provided by the researcher. The collected data were tabulated and analyzed statistically using Chi-square test. **Results** : There were no significant data between age ($p = 0.650$), gender ($p = 0.451$), genetic history (homogeneous), smoking ($p = 1,000$), iodine therapy ($p = 0.479$) and thyroid dysfunction (homogeneous), and the incidence of Graves' ophthalmopathy patients. **Conclusion** : There was no association between risk factors (age, gender, genetic history, smoking, iodine therapy and thyroid dysfunction) and the incidence of patients with Graves' ophthalmopathy.

Keywords : Graves' ophthalmopathy, age, gender, genetic history, smoking, iodine therapy, thyroid dysfunction.

PENDAHULUAN

Ophthalmopathy Graves (OG) yang dikenal dengan *Tyroid Associated Ophthalmopathy* (TAO) merupakan salah satu tanda adanya penyakit Graves, penyakit autoimun dimana terjadi inflamasi sistemik. OG bisa terjadi pada penyakit Graves yang fungsi tiroidnya hipertiroidisme, eutiroidisme dan hipotiroidisme.¹

Tingkat kejadian terhadap penderita Graves hipertiroidisme 50% populasi dari 1000, sekitar 25% sampai 50% memiliki keterlibatan mata secara klinis. Penderita OG memiliki tanda dan gejala meliputi iritasi kornea, pembengkakan mata, retraksi kelopak mata, eritema konjungtiva, disfungsi ekstraokular. Beberapa pasien sekitar 5% mengalami penyakit sangat parah yang signifikan meliputi proptosis, diplopia dan optik neuropathy.¹

Menurut penelitian National Institutes of Health, penderita OG lebih banyak pada wanita dibanding dengan pria, akan tetapi penderita OG yang sudah

mengidap penyakit kronik cenderung pria dibandingkan dengan wanita yang perbandingan ratio nya 4:1. Tingkat kejadian dari penelitian ini dilaporkan di Olmsted Country, Minnesota terdapat 16 wanita dan 3 pria populasi dari 100.000, dimana wanita terjadi pada usia 40 – 44 tahun dan 60 – 64 tahun, pria antara usia 45 – 49 tahun dan 65 – 69 tahun.²

Prevalensi OG di United Kingdom menurut *Wickam Study* dimana sebesar 60-90% akibat karena hipertiroidisme, dan sisanya adalah eutiroidisme dan hipotiroidisme. Insiden penyakit OG dilaporkan 100-200 kasus dari 100.000 populasi per tahun. Disebutkan bahwa wanita mengidap 80 kasus OG dari 100.000 populasi per tahun.³

Negara Indonesia, prevalensi OG cukup bervariasi, tergantung dari cara pemeriksaan yang digunakan. Hasil pemeriksaan orbita dengan kriteria NOSPECS 20-50% kasus ditemukan perubahan pada orbita. Prevalensi OG di RS Cipto Mangunkusumo, didapatkan 22-

25% dari kasus tirotoksikosis yang berobat pada ahli endokrin. Penelitian di RSCM tahun 2004, didapatkan data bahwa 517 kasus yang berobat ke ahli endokrin di RSCM, 135 merupakan kasus hipertiroidisme dan dari 135 kasus tersebut terdapat 30 kasus kelainan mata dengan berbagai tingkatan. OG lebih sering ditemukan pada 2 kelompok usia, 40-44 tahun dan 60-64 tahun untuk wanita dan 65-69 tahun untuk pria. Rasio pasien OG antara wanita dan pria berkisar 2:1.⁴

Perubahan yang dialami pada penderita OG berupa bertambahnya ukuran otot ekstraokuler dan lemak retrobulbar, dengan konsekuensi terjadi tekanan pada retrobulbar meningkat karena rongga orbita yang dibatasi oleh lengkung tulang orbita. Dampak dari peningkatan tekanan menyebabkan penonjolan pada bola mata dan mata terlihat berwarna kemerahan, exophthalmus, diplopia dan pada kasus yang berat terjadi gangguan pada nervus optikus (N.II) karena penekanan pada chiasma optikum dan berakibat kebutaan.

Selain itu apabila pasien penderita Graves terlambat ditangani akan berujung pada komplikasi yang membahayakan penderita, yaitu perubahan ritme pada jantung, struktur dan otot jantung, osteoporosis yang menyebabkan tulang menjadi rapuh. Dampak hipertiroidisme

saat kehamilan atau persalinan adalah kelahiran prematur, disfungsi tiroid pada janin, menurunnya perkembangan janin. Badai tiroid (*thyroid storm*) yang dikenal dengan istilah *thyrotoxic crisis* disebabkan keterlambatan tatalaksana penderita hipertiroidisme dan sekaligus hormon tiroid berproduksi berlebih dan tidak terkontrol.⁵

Beberapa faktor risiko yang diketahui meningkatkan kejadian OG adalah usia wanita usia 40-44 dan 60-64. Jenis kelamin juga berperan dimana wanita lebih dominan dibandingkan dengan laki – laki. Faktor genetik memungkinkan lebih rentan mengidap penyakit OG. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa perokok relatif lebih berisiko 2 kali lebih besar dibanding perokok pasif. Jenis terapi khususnya terapi iodium radioaktif dengan dosis tinggi menyebabkan berisiko lebih besar dibanding dosis rendah yang diberikan secara rutin. Gangguan autoimun lainnya seperti *diabetes melitus tipe-1*, *rheumatoid arthritis*, *gangguan psikologis (stres)* dan *disfungsi tiroid (hipotiroidisme)* diduga juga berperan sebagai faktor risiko OG. Secara sederhana faktor – faktor risiko OG dibagi menjadi dua yaitu kelompok faktor yang dapat dicegah yaitu merokok, jenis terapi, fungsi tiroid dan kelompok faktor yang tidak

dapat dicegah yaitu usia, genetik, jenis kelamin.⁶

Ophthalmopathy Graves mempunyai manifestasi klinis yang berbeda – beda dimulai dari derajat ringan, sedang dan berat. Sebagian besar, penderita OG memiliki tanda – tanda yang tidak jelas dan gejala yang ringan. Umumnya, OG terjadi bilateral, tetapi bisa juga unilateral dan OG dapat terjadi sebelum atau bersamaan dengan atau sesudah manifestasi Graves muncul.⁷

Sejauh penelusuran pustaka oleh peneliti tidak didapatkan penelitian serupa untuk mencari faktor – faktor risiko yang dominan pada penyakit OG. Penelitian di Indonesia hanya meneliti faktor – faktor risiko apa saja yang mempengaruhi terjadinya OG.

Berdasarkan uraian diatas maka perlu diketahui faktor – faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian penyakit OG di RSUP Kariadi Semarang dan berhubungan dengan menilai derajat keparahan penyakit Ophthalmopathy Graves. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang mengetahui faktor risiko kejadian penyakit OG.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik dengan desain *cross sectional* yang dilaksanakan pada bulan September sampai Oktober 2018 di Instansi Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Subjek penelitian ini adalah pasien ophthalmopathy graves dan kontrol perawatan di poliklinik rawat jalan endokrin Penyakit Dalam di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Jenis data yang dikumpulkan adalah data sekunder yang dikumpulkan dari catatan medik pasien ophthalmopathy graves yang memenuhi kriteria inklusi di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data yang dikumpulkan dengan cara melakukan wawancara dan pengisian kuisioner kepada responden. Kuesioner tersebut akan diisi oleh peneliti. Data yang terkumpul selanjutnya diolah dan dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Proses pengolahan data menggunakan uji bivariat chi-square untuk menentukan hubungan antara faktor risiko dengan kejadian OG.

HASIL

Penelitian ini terdiri dari 40 sampel responden terdiri dari 29 pasien penderita Graves disease dengan OG derajat sedang berat dan 11 pasien dengan penderita

Graves disease dengan OG derajat ringan. Pengambilan sampel didapat dari data catatan rekam medik tahun 2015 - 2018 RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dilanjutkan dengan pengambilan sampel di poli merpati ilmu penyakit dalam endokrin rawat jalan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pengambilan sampel dilakukan selama 1 bulan. Peneliti mengolah data sampling dengan SPSS uji bivariat *chi-square* untuk mencari hubungan antar 2 variabel dan uji multivariat regresi logistik untuk mencari faktor risiko yang dominan.

Analisa Deskriptif

Karakteristik Subjek

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	F	%
OG		
Derajat ringan	11	27.5
Derajat sedang berat	29	72.5
Usia		
<40 tahun	7	17.5
>40 tahun	33	82.5
Jenis Kelamin		
Laki – laki	12	30
Perempuan	28	70
Genetik		
Ya	0	0
Tidak	40	100
Merokok		
Ya	1	2.5
Tidak	39	97.5

Disfungsi Tiroid

Ya	0	0
Tidak	40	100

Terapi Iodine

Ya	2	5
Tidak	38	95

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian sebanyak 40 CM pasien. Subjek penelitian adalah pasien Ophthalmopathy Graves. Didapatkan 29 subjek dengan OG derajat sedang berat (72,5%) 11 subjek OG derajat ringan (27,5%). Karakteristik usia didapatkan 7 orang berusia <40 tahun (17,5%) dan 33 orang berusia >40 tahun (82,5%). Subjek berjenis kelamin laki – laki berjumlah 12 orang (30%), sedangkan perempuan 28 orang (70%). Aspek analisis riwayat genetik didapatkan 40 orang (100%) tidak memiliki riwayat genetik terhadap OG. Dari data merokok, subjek penelitian hanya didapatkan 1 orang (2,5%) yang termasuk merokok, sedangkan 39 orang (97,5%) tidak merokok. Semua subjek penelitian yakni 40 orang (100%) tidak mempunyai kelainan fungsi tiroid. Subjek dengan riwayat pernah mendapatkan terapi iodine hanya 2 orang (5%), sementara 38 orang (95%) tidak mendapatkan terapi iodine.

Hubungan Faktor Risiko Terhadap Ophthalmopathy Graves

Tabel 2. Hubungan faktor risiko terhadap OG

Variabel	Ophthalmopathy Graves				p
	OG derajat ringan		OG derajat sedang berat		
	n	%	n	%	
Usia					
< 40 tahun	1	9.1	6	20.7	0,650 ^{*¥}
> 40 tahun	10	90.9	23	79.3	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	2	18.2	10	34.5	0,451 ^{*¥}
Perempuan	9	81.8	19	65.5	
Riwayat Genetik					
Ya	0	0	0	0	- €
Tidak	11	100	29	100	
Merokok					
Ya	0	0	1	3.45	1,000 ^{*¥}
Tidak	11	100	28	96.55	
Disfungsi Tiroid					
Ya	0	0	0	0	- €
Tidak	11	100	29	100	
Terapi Iodine					
Ya	1	9.1	1	3.45	0,479 ^{*¥}
Tidak	10	90.9	28	96.55	

Keterangan: * tidak signifikan; ¥ Fisher' exact; € Homogen

Dari tabel tersebut, yang memiliki $p > 0,05$ adalah usia ($p = 0,650$), jenis kelamin ($p = 0,451$), merokok ($p = 1,000$) dan terapi iodine ($p = 0,479$), sehingga usia, jenis kelamin, merokok dan terapi iodine tidak signifikan atau tidak terdapat hubungan yang bermakna terhadap OG.

Riwayat genetik dan disfungsi tiroid memiliki hasil homogen.

PEMBAHASAN

Hubungan Faktor Risiko Terhadap Ophthalmopathy Graves

Penelitian ini didapatkan 40 sampel pasien dengan diagnosis ophthalmopathy graves yang terdiri dari 29 pasien (72,5%) dengan OG derajat sedang berat dan 11 pasien (27,5%). OG derajat ringan. Sampel penelitian ini didapatkan dari data rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2015 – 2018 dan pasien rawat jalan di poliklinik endokrin ilmu penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian dilakukan selama 1 bulan.

Dalam penelitian ini, tidak terdapat hubungan faktor risiko terhadap kejadian ophthalmopathy graves dari hasil analisa. Namun, dari jumlah sampel yang didapat lebih banyak ditemukan pada perempuan, yaitu 70%, dibandingkan dengan penderita laki – laki yang hanya 30% ($p=0,451$). Hal ini sesuai dengan penelitian Agrawal NK, dkk (2012) yang menyatakan bahwa perempuan yang menderita OG lebih banyak daripada laki – laki. Hasil rasio didapatkan perempuan dibandingkan laki – laki yaitu, 3.4 : 2.1.⁸ Dari beberapa pustaka, terjadinya kecenderungan gender ini belum diketahui.

Apabila dilihat dari faktor usia, penelitian ini lebih banyak terjadi pada penderita berusia >40 tahun yaitu 82.5%, dibandingkan dengan penderita berusia <40 tahun hanya 17.5% ($p=0.650$). Dalam hasil analisa penelitian ini usia tidak

berhubungan terhadap kejadian OG. Namun dari hasil penelitian Perros P, dkk (2009) menyatakan bahwa usia penderita OG cenderung pada usia 40-60.⁹ Sejauh ini, peneliti belum menemukan alasan yang jelas terhadap kejadian tersebut.

Pada penelitian ini, didapatkan data bahwa penderita lebih banyak yang tidak merokok, yaitu 96.55%, dibandingkan dengan jumlah yang merokok, yaitu 3.45%. Dari hasil analisa didapatkan faktor risiko merokok tidak berhubungan terhadap kejadian OG. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Hiromatsu Y, dkk (2014) yang menyatakan bahwa pasien OG yang merokok terjadi peningkatan 1.3 kali lipat dalam risiko pengembangan OG dan 2.6 – 3.1 dalam pengembangan proptosis dan diplopia.² merokok dapat mempengaruhi reaksi kekebalan sistem imun yang terlibat dalam patogenesis dari OG. Merokok dapat meningkatkan sekresi aktivitas sitokin dengan menyebabkan hipoksia di ruang retrobulbar.

Dalam penelitian ini, didapatkan data penderita yang mendapatkan terapi iodine hanya 5%, dibandingkan dengan penderita yang tidak mendapatkan terapi iodine. Dari hasil analisa didapatkan faktor risiko terapi iodine tidak berhubungan terhadap kejadian OG ($p=0,479$). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Bartalena L,

dkk (2008) yang menyatakan bahwa didapatkan 33% penderita Graves disease yang mendapatkan terapi iodine dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi antithyroid drugs.^{7,10} Setelah 6 bulan penderita yang mendapatkan terapi iodine progresifitas ophthalmopathy terlihat sekitar 15% pasien, sedangkan penderita yang mendapatkan antithyroid drugs sekitar 3% pasien. 1 tahun kemudian didapatkan sekitar 5% pasien yang mendapatkan terapi iodine mengalami progresifitas lebih parah dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi medikamentosa.

Menurut faktor risiko genetik dan disfungsi tiroid, pada penelitian ini tidak berhubungan terhadap kejadian OG dalam hasil analisa, karena didapatkan jumlah penderita OG lebih banyak terjadi tidak memiliki riwayat genetik dan kelainan fungsi tiroid, yaitu 100% (hasil homogen).

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini jumlah sampel 40, variabel bebas yaitu usia, jenis, kelamin, riwayat genetik, merokok, disfungsi tiroid, terapi iodine, variabel terikat yaitu Ophthalmopathy Graves dan tempat penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

KESIMPULAN

Tidak Terdapat hubungan antara variabel bebas (usia, jenis kelamin, riwayat genetik, merokok, terapi iodine dan disfungsi tiroid) dengan variabel terikat (penderita ophthalmopathy graves)

DAFTAR PUSTAKA

1. Marius N. Stan, James A. Garrity, Rebecca S. Bahn. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012 March ; 96(2): 311–328. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.014.
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Intern Med* [Internet]. 2014;53(5):353–60. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/53.1518?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
3. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol.* 2015;2015.
4. Farida S, Sakti PT. Ophthalmopathy pada Penyakit

- Graves. Jurnal Kedokteran 2016, 5(3): 27-30 ISSN 2527-7154
5. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362(8):726–38.
 6. 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(3):290–6.
 7. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. Department of Clinical Medicine, University of Insubria, Varese, Italy. 2009;360:994-1001.
 8. Agrawal NK, Prakash V, Sharma M. Thyroid hormone excess: Graves' disease. Available in <http://dx.doi.org/10.5772/47864>
 9. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid Eye Disease: Clinical Review, BMJ 2009;338:3-8
 10. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: A preventable disease? Eur J Endocrinol. 2002;146(4):457–61.