

## **SKRIPSI**

### **ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN *OPHTHALMOPATHY GRAVES* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2018-2021**



**FAAIZ DZIKRI MULYA**

**04011281823142**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## **SKRIPSI**

# **ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN *OPHTHALMOPATHY GRAVES* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2018-2021**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**FAAIZ DZIKRI MULYA**

**04011281823142**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
F A K U L T A S K E D O K T E R A N  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

### HALAMAN PENGESAHAN

**ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN *OPHTHALMOPATHY GRAVES* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2018-2021**

### LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)  
Oleh:

Faaiz Dzikri Mulya  
04011281823142

Palembang, 23 Desember 2021  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K).MARS  
NIP. 196606121997032001

Pembimbing II  
dr. Medina Athiah, Sp.A  
NIP. 198706252015042002

Pengaji I  
DR. dr. Ramzi Amin, Sp.M(K)  
NIP. 197412262008011002

Pengaji II  
Dr. dr. Legiran, M.Kes  
NIP. 197211181999031002

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I

Dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

### HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Analisis Faktor Risiko Kejadian *Ophthalmopathy Graves* Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2018-2021” telah dipertahankan di hadapan Tim Pengaji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2021

Palembang, 23 Desember 2021  
Tim Pengaji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

#### Pembimbing I

dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K).MARS  
NIP. 196606121997032001

#### Pembimbing II

dr. Medina Athiah, Sp.A  
NIP. 198706252015042002

#### Pengaji I

DR. dr. Ramzi Amin, Sp.M(K)  
NIP. 197412262008011002

#### Pengaji II

Dr. dr. Legiran, M.Kes  
NIP. 197211181999031002

Mengetahui,

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Arfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked  
NIP. 1973061319990310001

## **HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Faaiz Dzikri Mulya  
NIM : 04011281823142  
Judul : Analisis Faktor Risiko Kejadian *Ophthalmopathy Graves*  
Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 23 Desember 2021



(Faaiz Dzikri Mulya)

## ABSTRAK

### ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN *OPHTHALMOPATHY GRAVES* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2018-2021

(Faaiz Dzikri Mulya, Desember 2021, 86 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** *Ophthalmopathy Graves* adalah gangguan pada mata dari penyakit tiroid autoimun yang menyebabkan gambaran klinis berupa retraksi palpebra superior, *lid lag*, proptosis, restriktif miopati, dan *dystiroid optic neuropathy*. Kelainan ini sering ditemukan pada hipertiroid namun bisa terjadi pada pasien eutiroid maupun hipotiroid. Prevalensi *Ophthalmopathy Graves* di Indonesia cukup tinggi yaitu 37%. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian merupakan pasien *Ophthalmopathy graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dan dianalisis dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antar variabel

**Hasil:** Dari 117 pasien *Ophthalmopathy Graves*, didapatkan 89 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Proporsi penderita *Ophthalmopathy Graves* tertinggi pada fase inaktif (89,9%), usia 30-50 tahun (43,8%), perempuan (80,9%), hipertiroid (77,5%), tidak ada riwayat penyakit penyerta (95,5%), dan tidak merokok (95,5%). Hasil analisis menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko status fungsi tiroid ( $p=0,518$ ), riwayat penyakit penyerta ( $p=0,209$ ), dan riwayat merokok ( $p=0,311$ ) terhadap kejadian *Ophthalmopathy Graves*.

**Kesimpulan** Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, dan riwayat merokok terhadap kejadian penderita *Ophthalmopathy Graves*.

**Kata Kunci:** *Ophthalmopathy Graves*, status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, riwayat merokok.

## ***ABSTRACT***

### ***ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE INCIDENCE OF OPHTHALMOPATHY GRAVES AT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD 2018-2021***

(Faaiz Dzikri Mulya, Desember 2021, 86 pages)  
Faculty of Medicine Sriwijaya University

**Background:** Graves' ophthalmopathy is an eye disorder from autoimmune thyroid disease that causes a clinical picture of superior palpebra retraction, lid lag, proptosis, restrictive myopathy, and dysthyroid optic neuropathy. This disorder is often found in hyperthyroidism but can occur in euthyroid and hypothyroid patients. The prevalence of Graves' Ophthalmopathy clinically in Indonesia is 37%. This study aims to analyze the risk factors for Graves' Ophthalmopathy at Dr. Mohammmd Hoesin Palembang period 2018-2021.

**Methods:** This study is an observational analytic study with a cross-sectional study design. The study sample was a patient of Grave's Ophthalmopathy patient at RSUP Dr. Mohammmd Hoesin Palembang period 2018-2021. Sampling using consecutive sampling technique and analyzed by Chi-Square test to determine the relationship between variables.

**Results:** From 117 patients with Graves' Ophthalmopathy, 89 patient that met the inclusion and exclusion criteria. The highest proportion of patients with Graves' Ophthalmopathy was in the inactive phase (89.9%), 30-50 years old (43.8%), female (80.9%), hyperthyroid (77.5%), no history of comorbidities (95.5%), and did not smoke (95.5%). The results of the analysis using the Chi-square test showed that there was no significant relationship between risk factors for thyroid function status ( $p=0,518$ ), history of comorbidities ( $p=0,209$ ), and smoking history ( $p=0,311$ ) on the incidence of Graves' Ophthalmopathy.

**Conclusion:** There is no significant relationship between risk factors for thyroid function status, history of comorbidities, and history of smoking on the incidence of patients with Graves' Ophthalmopathy.

**Keywords :** Graves' Ophthalmopathy, thyroid function status, history of comorbidities, smoking history.

## RINGKASAN

ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN OPHTHALMOPATHY GRAVES  
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2018-2020

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, Desember 2021

Faaiz Dzikri Mulya; Dibimbing oleh dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K) MARS  
dan dr. Medina Athiah, Sp.A

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xvii + 69 halaman, 10 tabel

*Ophthalmopathy Graves* adalah gangguan pada mata dari penyakit tiroid autoimun yang menyebabkan gambaran klinis berupa retraksi palpebra superior, *lid lag*, proptosis, restriktif miopati, dan *dystiroid optic neuropathy*. Kelainan ini sering ditemukan pada hipertiroid namun bisa terjadi pada pasien eutiroid maupun hipotiroid. Prevalensi *Ophthalmopathy Graves* di Indonesia cukup tinggi yaitu 37%. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmd Hoesin Palembang periode 2018-2021.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian merupakan pasien *Ophthalmopathy graves* di RSUP Dr. Mohammmd Hoesin Palembang periode 2018-2021. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dan dianalisis dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antar variabel.

Dari 117 pasien *Ophthalmopathy Graves*, didapatkan 89 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Proporsi penderita *Ophthalmopathy Graves* tertinggi pada fase inaktif (89,9%), usia 30-50 tahun (43,8%), perempuan (80,9%), hipertiroid (77,5%), tidak ada riwayat penyakit penyerta (95,5%), dan tidak merokok (95,5%). Hasil analisis menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko status fungsi tiroid ( $p=0,518$ ), riwayat penyakit penyerta ( $p=0,209$ ), dan riwayat merokok ( $p=0,311$ ) terhadap kejadian *Ophthalmopathy Graves*.

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, dan riwayat merokok terhadap kejadian penderita *Ophthalmopathy Graves*.

**Kata Kunci:** *Ophthalmopathy Graves*, status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, riwayat merokok

## SUMMARY

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE INCIDENCE OF OPHTHALMOPATHY GRAVES AT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD 2018-2021

Scientific Paper in the form of skripsi, Desember 2021

Faaiz Dzikri Mulya; Supervised by dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K). MARS and dr. Medina Athiah, Sp.A

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xvii + 69 pages, 10 tables

Graves' ophthalmopathy is an eye disorder from autoimmune thyroid disease that causes a clinical picture of superior palpebra retraction, lid lag, proptosis, restrictive myopathy, and dysthyroid optic neuropathy. This disorder is often found in hyperthyroidism but can occur in euthyroid and hypothyroid patients. The prevalence of Graves' Ophthalmopathy clinically in Indonesia is 37%. This study aims to analyze the risk factors for Graves' Ophthalmopathy at Dr. Mohammmad Hoesin Palembang period 2018-2021

This study is an observational analytic study with a cross-sectional study design. The study sample was a patient of Grave's Ophthalmopathy patient at RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang period 2018-2021. Sampling using consecutive sampling technique and analyzed by Chi-Square test to determine the relationship between variables.

From 117 patients with Graves' Ophthalmopathy, 89 patient that met the inclusion and exclusion criteria. The highest proportion of patients with Graves' Ophthalmopathy was in the inactive phase (89.9%), 30-50 years old (43.8%), female (80.9%), hyperthyroid (77.5%), no history of comorbidities (95.5%), and did not smoke (95.5%). The results of the analysis using the Chi-square test showed that there was no significant relationship between risk factors for thyroid function status ( $p=0.518$ ), history of comorbidities ( $p=0.209$ ), and smoking history ( $p=0.311$ ) on the incidence of Graves' Ophthalmopathy.

There is no significant relationship between risk factors for thyroid function status, history of comorbidities, and history of smoking on the incidence of patients with Graves' Ophthalmopathy.

**Keywords:** Graves' Ophthalmopathy, thyroid function status, history of comorbidities, smoking history.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan proposal skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Yang terhormat dr. Hj. Devi Wahyuni, Sp.M(K). MARS selaku dosen pembimbing satu yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
2. Yang terhormat dr. Medina Athiah,Sp.A selaku dosen pembimbing dua yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
3. Yang terhormat Dr. dr. Ramzi Amin, Sp.M(K) dan Dr. dr.Legiran, M.Kes selaku penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam sidang skripsi ini;

Penulis menyadari bahwa sebagai manusia, saya tidak lepas dari kekurangan dan kekhilafan, baik yang saya sengaja maupun tidak di sengaja, untuk itu saya mohon dimaafkan, dan hanya kepada Allah SWT saya mohon ampun.

Palembang, 23 Desember 2021



Faaiz Dzikri Mulya

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Faaiz Dzikri Mulya

NIM : 04011281823142

Judul : Analisis Faktor Risiko Kejadian *Ophthalmopathy Graves*  
Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2018-  
2021.

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (Corespondensi Author)

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 23 Desember 2021



(Faaiz Dzikri Mulya)

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pernyataan Integritas .....	iv
Abstrak .....	v
Ringkasan.....	viii
Kata Pengantar .....	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi .....	x
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel .....	xiv
Daftar Gambar.....	xv
Daftar Lampiran .....	xvi
Daftar Singkatan.....	xvii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1.    Latar Belakang .....	1
1.2.    Rumusan Masalah .....	4
1.3.    Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1    Tujuan Umum.....	4
1.3.2    Tujuan Khusus .....	4
1.4.    Hipotesis.....	4
1.5.    Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1    Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2    Manfaat Tatalaksana.....	5
1.5.3    Manfaat Subjek.....	5
<b>BAB 2 TINAJUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1.    Antomi Mata .....	6
2.1.1.    Dinding Mata.....	6
2.1.2.    Jaringan Lunak Mata .....	6
2.2.    Penyakit <i>Graves</i> .....	11
2.2.1.    Definisi .....	11
2.2.2.    Epidemiologi .....	11

2.2.3.	Manifestasi Klinis.....	12
2.2.4.	Diagnosis .....	13
2.3.	<i>Ophthalmopathy Graves</i> .....	15
2.3.1.	Definisi .....	15
2.3.2.	Data Demografi .....	16
2.3.3.	Faktor Risiko .....	17
2.3.4.	Klasifikasi.....	20
2.3.5.	Patogenesis .....	22
2.3.6.	Manifestasi Klinis.....	26
2.3.7.	Tatalaksana .....	28
2.3.8.	Kerangka Teori .....	32
2.3.9.	Kerangka Konsep .....	33
BAB 3 METODE PENELITIAN .....		34
3.1	Jenis Penelitian.....	34
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	34
3.2.1	Waktu Penelitian .....	34
3.2.2	Tempat Penelitian.....	34
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	34
3.3.2	Sampel Penelitian .....	34
3.3.2.1	Besar Sampel Penelitian.....	34
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel .....	36
3.3.3	Kriteria Sampel.....	36
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	36
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi.....	36
3.4	Variabel Penelitian .....	36
3.4.2	Variabel Terikat.....	36
3.5	Definisi Operasional.....	37
3.6.	Cara Pengumpulan Data.....	39
3.7.	Cara Pengolahan Data dan Analisis Data.....	39
3.7.1	Cara Pengolahan Data .....	39
3.7.2	Analisis Data.....	40
3.7.2.2	Analisis Bivariat.....	40
3.9	Jadwal Kegiatan .....	42
3.10	Anggaran .....	42

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1.    Hasil Penelitian .....	43
4.1.1.    Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian.....	43
4.1.1.1.    Distribusi Frekuensi Derajat dan Aktivitas Klinis Pasien <i>Ophthalmopathy Graves</i> di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 2018-2021 .....	43
4.1.1.2.    Distribusi Frekuensi Karakteristik Sosiodemografi Pasien <i>Ophthalmopathy Graves</i> di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang Periode 2018-2021 .....	44
4.1.1.3.    Distribusi Frekuensi Faktor Risiko Pasien <i>Ophthalmopathy Graves</i> di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang Periode 2018-2021 .....	44
4.1.2.    Hubungan Faktor Risiko Terhadap Kejadian <i>Ophthalmopathy Graves</i> .....	45
4.1.2.1.    Hubungan Status Fungsi Tiroid dengan <i>Ophthalmopathy Graves</i> .	45
4.1.2.2.    Hubungan Riwayat Penyakit Penyerta dengan <i>Ophthalmopathy Graves</i> .....	46
4.2.    Pembahasan.....	47
4.2.1.    Distribusi Frekuensi Pasien <i>Ophthalmopathy Graves</i> berdasarkan klasifikasi EUGOGO dan Aktivitas Klinis CAS .....	47
4.2.2.    Distribusi Frekuensi Pasien <i>Ophthalmopathy Graves</i> berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin.....	47
4.2.4.    Hubungan <i>Ophthalmopathy Graves</i> dengan Status Fungsi Tiroid	49
4.2.5.    Hubungan <i>Ophthalmopathy Graves</i> dengan Riwayat Penyakit Penyerta.....	50
4.2.6.    Hubungan <i>Ophthalmopathy Graves</i> dengan Riwayat Merokok....	51
4.3.    Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1.    Kesimpulan .....	53
5.2.    Saran.....	53
Daftar Pustaka .....	54
Lampiran .....	59
Biodata .....	69

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Kondisi yang menyebabkan kesalahan hasil TSH .....	14
Tabel 2. Klasifikasi Clinical Activity Score (CAS). ....	20
Tabel 3. Jadwal Kegiatan .....	42
Tabel 4. Anggaran.....	42
Tabel 5. Distribusi pasien Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang.....	43
Tabel 6. Distribusi data demografi pasien Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang. ....	44
Tabel 7. Distribusi frekuensi faktor risiko pasien Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang.....	44
Tabel 8. Hubungan Status Fungsi Tiroid dengan kejadian Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang.....	45
Tabel 9. Hubungan Riwayat Penyakit Penyerta dengan kejadian Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang.....	46
Tabel 10. Hubungan Riwayat Merokok dengan kejadian Ophthalmopathy Graves di RSUP Dr. Mohammad Hosein Palembang.....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Color diagram of bones of the right orbit.....	6
Gambar 2. Mata, Oculus, sisi kanan, dengan kelopak mata terbuka. ....	7
Gambar 3. Apparatus lacrimalis, sisi kanan.....	8
Gambar 4. Otot-otot ekstraokular. .....	9
Gambar 5. Orbita, sisi kanan.....	10
Gambar 6. <i>Ophthalmopathy Graves.</i> .....	13
Gambar 7. TSH. ....	15
Gambar 8. Patogenesis Penyakit Graves dan Penyakit <i>Ophthalmopathy Graves.</i>	23
Gambar 9. Patogenesis <i>Ophthalmopathy Graves.</i> .....	24
Gambar 10. Penderita <i>Ophthalmopathy Graves</i> .....	27
Gambar 11. <i>Fat-centric thyroid eye disease.</i> .....	27
Gambar 12. Muscle-centric thyroid eye disease. ....	28
Gambar 13. CT Scan correlation to clinical upper lid retraction. ....	28

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Hasil Output SPSS.....	59
Lampiran 2. Lembar Konsultasi Skripsi .....	64
Lampiran 3. Lembar Sertifikat Etik .....	65
Lampiran 4. Lembar Surat Izin Penelitian .....	66
Lampiran 5. Lembar Surat Selesai Penelitian .....	67
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Similarity Checking (Turnitin) .....	68
Lampiran 7. Biodata.....	69

## **DAFTAR SINGKATAN**

OG	= <i>Ophthalmopathy Graves</i>
GD	= <i>Graves Disease</i>
TSH	= <i>Thyroid Stimulating Hormon</i>
TSH-R	= <i>Thyroid Stimulating Hormon Receptor</i>
TRAb	= <i>Thyroid-Stimulating Antibody</i>
T <sub>4</sub>	= Tiroksin
T <sub>3</sub>	= <i>Triiodothyronine</i>
cAMP	= <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
IGF-1	= <i>Insulin-like Growth Factor1</i>
DON	= <i>Dysthyroid Optic Neuropathy</i>
RTX	= Rituximab

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

*Ophthalmopathy Graves* sering juga disebut sebagai *orbitopathy Graves*, penyakit mata *Graves*, atau *thyroid eye disease*, adalah gangguan autoimun yang menyebabkan gambaran klinis pada mata dari penyakit tiroid autoimun. Kelainan ini sering ditemukan pada hipertiroid namun bisa terjadi pada pasien eutiroid serta hipotiroid. Secara klinis *Ophthalmopathy Graves* terdapat pada pasien hipertiroid sebanyak 80% dan pada pasien eutiroid sebanyak 20%.<sup>1</sup>

Tingkat keparahan pada penyakit *Ophthalmopathy Graves* menurut klasifikasi *European Group of Graves Ophthalmopathy* (EUGOGO) dapat terjadi dari ringan sampai mengancam penglihatan. Gejala dan tanda-tanda gambaran klinis pada penderita *Ophthalmopathy Graves* sangat khas, bisa mempunyai satu bahkan bisa mempunyai banyak gambaran klinis yaitu retraksi palpebra superior (90%), *lid lag* (50%), proptosis (60%), restriktif miopati (40%), dan neuropati nervus optikus akibat kompresi (6%).<sup>2</sup> Pada pasien *Ophthalmopathy Graves* didapatkan 20% morbiditas okular lebih menyulitkan pasien daripada komplikasi sistemik gangguan tiroid.<sup>3</sup>

Penyakit tiroid adalah kondisi abnormal seseorang yang disebabkan kelainan pada tiroid baik berupa perubahan bentuk maupun fungsi. *Ophthalmopathy Graves* dan penyakit *Graves* merupakan suatu kelainan autoimun di mana terdapat kesamaan reaksi imunologi dasar pada kedua kelainan tersebut. Reseptor tirotropin yaitu (*thyroid stimulating hormone receptor*, TSH-R) adalah yang paling mungkin menyebabkan *Ophthalmopathy Graves* dan antibodi reseptor TSH yaitu (TRAbs) juga berperan dalam perjalanan patogenesis penyakit tiroid maupun penyakit orbital.<sup>4</sup>

Menurut data dari Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI tahun 2015 gangguan tiroid merupakan penyakit urutan kedua terbanyak pada daftar penyakit metabolismik.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan oleh *Department of Endocrinology and Metabolism, Odense University Hospital*,

*Denmark* dengan menggunakan sampel dari populasi Denmark, penelitian ini menunjukkan peningkatan kematian pada pasien yang didiagnosis dengan Penyakit *Graves* dibandingkan dengan populasi kontrol, baik dengan *Ophthalmopathy Graves* sebanyak 23% atau tanpa *Ophthalmopathy Graves* sebanyak 19%.<sup>6</sup>

Prevalensi *Ophthalmopathy Graves* paling tinggi dibandingkan gambaran klinis lainnya pada penyakit *Graves* sebanyak 25-50%.<sup>1</sup> Studi yang dilakukan di *Olmsted County, Minnesota, Amerika Serikat*, melaporkan prevalensi *Ophthalmopathy Graves* sekitar 250/100.000 populasi. Studi lain di Asia telah menyebutkan perkiraan prevalensi *Ophthalmopathy Graves* adalah sebesar 100-300/100.000 penduduk.<sup>4</sup> *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) melakukan penelitian di Eropa pada tahun 2017 dan didapatkan prevalensi 10/10.000 populasi.<sup>7</sup> Selain itu di Indonesia menurut penelitian yang dilakukan Subekti di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan prevalensi *Ophthalmopathy Graves* secara klinis pada tahun 2011 adalah 37% .<sup>8</sup>

Penelitian yang dilakukan *Department of Ophthalmology, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York, USA* menyebutkan kejadian *Ophthalmopathy Graves* dimulai pada usia lebih dari 40 tahun.<sup>9</sup> Di mana kasus yang berat lebih sering terjadi pada usia yang lebih tua dari 50 tahun.<sup>10,11</sup> Mayoritas penderita *Ophthalmopathy Graves* merupakan wanita disebutkan dalam penelitian *Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea* mengenai faktor risiko *Ophthalmopathy Graves* di mana wanita lebih dominan dibandingkan dengan laki-laki dengan rasio (3,9:1).<sup>12</sup>

Faktor risiko *Ophthalmopathy Graves* merupakan gambaran klinis dari interaksi kompleks yang terdiri dari faktor endogen (tidak dapat dimodifikasi) dan faktor eksogen/lingkungan (dapat dimodifikasi).<sup>4</sup> Faktor endogen yaitu status fungsi tiroid dan riwayat penyakit penyerta, sedangkan faktor eksogen yaitu riwayat merokok. Status fungsi tiroid merupakan salah salah satu faktor endogen yang diketahui dapat meningkatkan kejadian *Ophthalmopathy Graves*. *University of Insubria, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italy* melakukan penelitian mengatakan bahwa fungsi tiroid yang normal tidak menyingkirkan diagnosis *Ophthalmopathy Graves*. Kejadian yang paling banyak pada pasien *Ophthalmopathy Graves* adalah

hipertiroid, karena hipertiroidisme dapat terjadi lama setelah perkembangan *Ophthalmopathy Graves* tetapi pada beberapa kasus masih ditemukan kondisi eutiroid atau hipotiroid.<sup>4</sup> Sementara itu riwayat penyakit penyerta juga termasuk ke dalam salah satu faktor risiko terjadinya *Ophthalmopathy Graves* yaitu, diabetes melitus berkaitan dengan gangguan autoimun dan hiperkolesterolemia berkaitan dengan inflamasi yang terjadi pada *Ophthalmopathy Graves*.<sup>13,14</sup> Sedangkan untuk faktor eksogen yaitu riwayat merokok, pada penelitian yang dilakukan *Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota* mengatakan bahwa pasien perokok pada penderita *Ophthalmopathy Graves* berisiko tinggi akan berkembang menjadi berat dan lebih cenderung kurang merespons terhadap terapi imunosupresif.<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro pada tahun 2019 didapatkan tidak ada hubungan faktor risiko disfungsi tiroid dan riwayat merokok terhadap penderita *Ophthalmopathy Graves*.<sup>10</sup> Pada penelitian yang dilakukan *University of Pisa and University Hospital of Pisa, Italy* tahun 2018 mengkonfirmasi adanya hubungan kolesterol serum terhadap penderita *Ophthalmopathy Graves*. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki apakah ekspresi klinis GO dipengaruhi oleh kolesterol.<sup>14</sup> Sedangkan pada penelitian *Department of Clinical and Molecular Biomedicine, University of Catania, Italy* menunjukkan pasien *Ophthalmopathy Graves* lebih sering dan lebih berat pada pasien Diabetes Melitus.<sup>13</sup>

Penelitian tentang *Ophthalmopathy Graves* masih sedikit di Indonesia. Terdapat beberapa faktor risiko dari *Ophthalmopathy Graves*. Namun, tiap faktor risiko pada populasi tidak akan menunjukkan pengaruh yang sama, diagnosis serta intervensi dini akan membantu pencegahan meningkatnya morbiditas penyakit. Oleh karena itu, dalam studi observasional ini, peneliti ingin mengetahui faktor risiko kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2018 – 2021.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan faktor risiko dengan kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk menganalisis faktor risiko kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi distribusi frekuensi aktivitas klinis *Ophthalmopathy Graves*, usia, jenis kelamin, status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, dan riwayat merokok pada pasien *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.
2. Mengetahui hubungan faktor risiko status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, dan riwayat merokok terhadap kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

## **1.4. Hipotesis**

Terdapat hubungan yang signifikan antara status fungsi tiroid, riwayat penyakit penyerta, dan riwayat merokok, terhadap kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data prevalensi dan pengetahuan mengenai hubungan faktor-faktor risiko terhadap kejadian *Ophthalmopathy Graves* di RSUP Dr. Mohammmad Hoesin Palembang periode 2018-2021.

2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi studi dasar untuk menjadi bahan penelitian selanjutnya mengenai kejadian *Ophthalmopathy Graves*.

### **1.5.2 Manfaat Tatalaksana**

Membantu pencegahan penderita *Ophthalmopathy Graves* sedini mungkin untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik.

### **1.5.3 Manfaat Subjek**

1. Memberikan informasi yang jelas mengenai hubungan faktor risiko *Ophthalmopathy Graves* sehingga menjadi pengetahuan bagi masyarakat umum.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53(5):353–60.
2. Wastitiamurti RA. Patofisiologi, klasifikasi, dan tatalaksana pada grave's ophthalmopathy. FK Ukrida. 2018;13.
3. Farida S, Sakti PT. Oftalmopati pada Penyakit Graves. *J Kedokt.* 2016;5(3):27–30.
4. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(November):1–10.
5. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin: Situasi dan Analisis Penyakit Tiroid [Internet]. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. p. 1–8. Available from: <https://www.kemkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-info-datin.html>
6. Ferløv-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. *Thyroid*. 2017;27(12):1475–80.
7. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):4–9.
8. Subekti I. Oftalmopati Graves : Perbandingan Karakteristik Klinis, Kadar Hormon, dan Kadar Antibodi Reseptor TSH. *eJKI*. 2018;6(1):1–6.
9. Campbell AA, Nanda T, Oropesa S, Kazim M. Age-Related Changes in the Clinical Phenotype of Compressive Optic Neuropathy in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2019;35(3):238–42.
10. Y. Andressa Nugroho W, Charles Limantoro AKA. Hubungan Faktor Risiko Terhadap Kejadian Ophthalmopathy Graves. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro)*. 2019;8(4):1248–56.
11. Edsel B Ing, MD, MPH, FRCSC, PhD M. Thyroid-Associated Orbitopathy.

- 2019;
12. Woo KI n., Kim YD, Lee SY eu. Prevalence and risk factors for thyroid eye disease among Korean dysthyroid patients. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27(6):397–404.
  13. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, Frittitta L, Buscema M, Palermo F, et al. Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2015;25(5):452–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.003>
  14. Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, Mazzi B, Sframeli A, Rocchi R, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study. *J Endocrinol Invest [Internet].* 2018;41(12):1417–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0915-z>
  15. Rebecca S. Bahn M. Grave's ophthalmopathy. *Japanese J Clin Ophthalmol.* 2014;57(7):1174–7.
  16. F. paulsen JWa. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia.* 23rd ed. 2013.
  17. Brar, V.S et al E, editor. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology.* San Fransisco : 2019 - 2020: American Academy of Ophtalmology;
  18. Utami DK. *Anatomi Adneksa Orbita.* Dep ILMU Kesehat MATA Fak Kedokt Univ PADJADJARAN Pus MATA Nas RUMAH SAKIT MATA CICENDO BANDUNG. 2020;2017(1):1–9.
  19. Eva Rianti Indrasari. *Saraf Kranial yang Memersarafi Mata.* Dep ILMU Kesehat MATA Fak Kedokt Univ PADJADJARAN Pus MATA Nas RUMAH SAKIT MATA CICENDO BANDUNG. 2020;68(1):1–12.
  20. Crosby H, Pontoh V, Merung MA. Pola kelainan tiroid di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2013 - Desember 2015. *e-CliniC.* 2016;4(1).
  21. Wémeau J louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris) [Internet].* 2018;79(6):599–607. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>

22. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):1–13.
23. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(1):101388. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388>
24. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1).
25. Srikandi PR. Hipertioidismee Graves Disease:Case Report. *J Kedokt RAFLESIA.* 2020;6(1):30–5.
26. Marino M, Vitti P, Chiovato L. Graves' Disease [Internet]. Seventh Ed. Vols. 2–2, Endocrinology: Adult and Pediatric. Elsevier; 2015. 1437-1464.e8 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00082-2>
27. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, Raverot V, Tramalloni J, Iraqi H. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2018;79(6):608–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.002>
28. Kurniawan LB, Arif M. DIAGNOSIS TIROID (Diagnosis of Thyroid). *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2018;21(3):304.
29. Pellitteri P, Ing S, Jameson B. Disorders of the Thyroid Gland- ClinicalKey [Internet]. Seventh Ed. Cummings Otolaryngology. Elsevier Inc.; 2021. 1884–1900 p. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9781455746965001226?scrollTo=%23hl0001254>
30. Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: Number one enemy for Graves ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(10):725–6.
31. 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.
32. Laurberg P, Berman DC, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2325–32.
  33. Tabasum A, Khan I, Taylor P, Das G, Okosieme OE. Thyroid antibody-negative euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2016;2016.
  34. Kan E, Kan EK, Ecemis G, Colak R. Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(4):644–7.
  35. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2019;33(6):101367. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
  36. Yati NP, Utari A, Tridjaja B. Diagnosis dan Tata Laksana Tiroiditis Hashimoto Diagnosis. *Pandu Prakt Klin Ikat Dr Anak Indones.* 2017;16.
  37. Jain D, Mor S, Aggarwal HK, Chhabra P, Jain P. Thyroid Association Ophthalmopathy in Hashimoto's Thyroiditis: a Case Report. *Maedica (Buchar) [Internet].* 2017;12(1):65–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878841%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5574077>
  38. 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(3):386–94.
  39. Lacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, et al. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
  40. Krajewska-Węglewicz L, Radomska-Leśniewska DM, Dorobek M, Izdebska J, Iwan A, Hyc A, et al. Update on pathogenesis and immunology

- of Graves' ophthalmopathy. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(4):458–65.
41. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4S Suppl 1):S34–40.
  42. Eckstein A, Dekowski D, Führer-Sakel D, Berchner-Pfannschmidt U, Esser J. Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmologe.* 2016;113(4):349–66.
  43. Riguett CM, Neto AM, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. The relationship between quality of life, cognition, and thyroid status in Graves' disease. *Endocrine* [Internet]. 2018;63(1):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1733-y>
  44. Gharib S, Moazezi Z, Bayani MA. Prevalence and severity of ocular involvement in Graves' disease according to sex and age: A clinical study from Babol, Iran. *Casp J Intern Med.* 2018;9(2):178–83.
  45. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk factors for graves' orbitopathy; The australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2711–20.
  46. Boesoirie SF, Kuntorini MW, Noorsanti AD, Boesoirie K, Dahlan R, Kartika A, et al. Karakteristik Penderita Graves Ophthalmopathy Di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung. *J Kesehat Mata Indones.* 2012;1–6.
  47. Rodrigues FM, da Fonseca Junior NL, Rehder JRCL, Fernandez CL, Sugano DM. Atypical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Rev Bras Oftalmol.* 2015;74(4):244–7.
  48. Lee SH, Simoneau EB, Karpinets T, Futreal PA, Zhang J, Javle M, et al. Management Of Graves'thyroidal dan Extrathyroidal Disease. 2020;1–16.
  49. Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'H M, Prades JM. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2015;132(2):63–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2014.04.005>
  50. Abraham-nordling M, Bystro K, Jansson S, Jo G, Karlsson FA, Nystro E, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. 2011;899–905.
  51. Kementerian Kesehatan RI. Riskesdas. 2018;