Selenium sebagai Terapi Oftalmopati Graves Derajat Ringan

Laura Agnestasia Djunaedi,* Ferdy Iskandar,* Cisca Kuswidyati**

**Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia,*
***Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Oftalmopati Graves (OG) merupakan manifestasi ekstra-tiroid tersering dari penyakit Graves. Sebanyak lebih dari 50% penderita Graves akan mengalami OG, bahkan 10% diantaranya menderita OG derajat berat. Mekanisme terjadinya OG berhubungan dengan reaksi autoimun yang sangat kompleks dan dicurigai juga berhubungan dengan ketidakseimbangan kadar antioksidan serta oksidan di dalam tubuh. Selain itu, faktor lingkungan (rokok) dan juga kontrol yang buruk dari penyakit Graves semakin memicu progresifitas dari oftalmopati.

Salah satu komponen antioksidan yang paling banyak terdapat pada kelenjar tiroid adalah selenium. Selenium diharapkan dapat membantu mengatasi OG terutama pada derajat ringan dengan memperbaiki ketidakseimbangan antara kadar oksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Namun, pemberian selenium tidak dapat dilakukan secara bebas karena pemberian dalam jumlah yang tidak tepat dapat memicu timbulnya beberapa jenis kanker dan juga diabetes mellitus tipe II.

***Kata Kunci**: oftalmopati graves, selenium, penyakit graves*

Korespondensi: Laura Agnestasia Djunaedi
Email: agnestasiadj@hotmail.com

Selenium as a Mild Graves' Ophthalmopathy Therapy

Laura Agnestasia Djunaedi,* Ferdy Iskandar,* Cisca Kuswidyati**

**Faculty of Medicine, Atma Jaya Catholic University of Indonesia*
***Department of Ophthalmology, Atma Jaya Catholic University of Indonesia*

Abstract
Graves ophthalmopathy (GO) is the most common extrathyroid manifestation of Graves' disease. More than 50% of Graves' patients will experience it, even 10% of them will suffer severe GO. The mechanism of GO is associated with complex autoimmune reaction and suspected to be associated with an imbalance levels of antioxidants and oxidants in the body. Smoking and poor control of Graves' disease also trigger the progression of ophthalmopathy.
Selenium is one of the most abundant antioxidant components in the thyroid gland. Selenium can help overcome mild GO by correcting the imbalance between oxidant and antioxidant levels in the body. Nevertheless, selenium cannot be given carelessly because improper dosing can lead to the several types of cancer as well as type 2 diabetes mellitus.
Keywords*: graves ophthalmopathy, selenium, graves disease*

Pendahuluan

Oftalmopati Graves (OG) atau *Thyroid associated ophthalmopathy* (TAO) atau *thyroid eye disease* (TED) merupakan manifestasi ekstratiroid tersering dari penyakit Graves. TAO umumnya terjadi pada penyakit Graves, tetapi dapat juga terjadi pada pasien hipotiroid, tiroiditis Hashimoto, dan bahkan pasien eutiroid.[1-3] Insidens OG berkisar 16 per 100.000 perempuan dengan perkiraan prevalensi 0,25%.[2,4] Subekti, et al,[5] melaporkan prevalensi OG secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 adalah 37%. Tingginya angka OG pada perempuan juga terkait dengan insidens hipertiroid yang lebih tinggi pada perempuan, tetapi OG derajat berat lebih banyak terjadi pada laki-laki dengan rasio 4:1.[4] Insiden tertinggi OG pada perempuan yaitu antara usia 40–44 tahun dan 60–64 tahun, sedangkan pada laki-laki antara usia 45–49 tahun dan 65–69 tahun.[6-9]

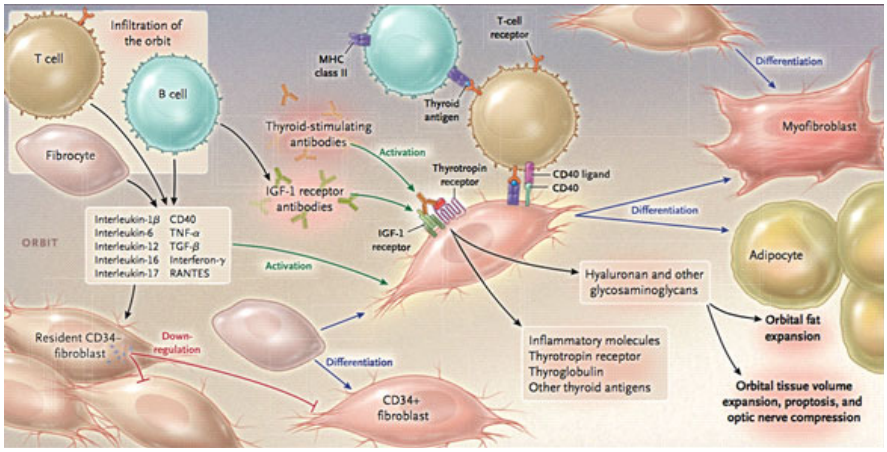
Faktor risiko OG meliputi jenis kelamin perempuan, usia pertengahan, kondisi hipertiroid dan hipotiroid yang tidak terkontrol, terapi iodin radioaktif, dan merokok. Merokok meningkatkan risiko OG sebanyak 7–8 kali dan mengurangi efektivitas terapi.[4,10]

Patogenesis

Saat ini penelitian terbaru menunjukkan bahwa gangguan regulasi normal dari fibroblas orbita merupakan salah satu penyebab utama timbulnya gejala-gejala OG.[11] Fibroblas orbita memiliki keunikan yaitu ikut berperan aktif dalam meningkatkan proses inflamasi. Hal ini dipengaruhi oleh kemampuannya untuk mengekspresikan CD40 yang terdapat pada sel B dan kemampuan untuk mengekspresikan sitokin proinflamasi (IL-6, IL-8, dan prostaglandin E_2).[12,13] Pelepasan sitokin proinflamasi tersebut memicu terbentuknya glikosaminoglikan, terutama hialuronan dalam jumlah besar (**Gambar 1**).[9,12] Selain itu, fibroblas juga dapat berdiferensiasi menjadi sel adiposit sehingga pada beberapa pasien OG, terutama yang berusia di bawah 40 tahun, mengalami hipertrofi dari jaringan lemak orbita.[14]

Peran autoantigen pada OG juga tidak dapat disingkirkan. Dekatnya jarak antara timbulnya OG dengan ditegakkannya diagnosis penyakit Graves dan ditunjang dengan hasil *polymerase chain reaction* (PCR) yang menemukan reseptor *thyroid stimulating hormone* (TSH) pada jaringan di belakang bola mata menyebabkan reseptor TSH menjadi salah satu autoantigen terkuat penyebab timbulnya OG. Oleh karena itu, keberadaan antibodi terhadap reseptor TSH dianggap berkorelasi dengan berat ringannya OG.[10]

Keadaan stres oksidatif juga ditemukan pada OG. Berkurangnya enzim yang bersifat antioksidan menyebabkan terjadinya penumpukan radikal bebas yang mengakibatkan terjadinya inflamasi dan gangguan fungsi dari sel terkait. Peningkatan kadar 8-hidroksi 20-deoksiguanosin (8-OHdG) sejalan dengan peningkatan skor aktivitas klinis yang didapat pada OG. Hal ini semakin mengarahkan keterkaitan antara peningkatan kadar stres oksidatif dengan timbulnya OG.[10]



Gambar 1. Model Teoritis Patogenesis Oftalmopati Graves (OG)[3]

Manifestasi Klinis

Terdapat berbagai jenis tanda dan gejala yang dapat menyertai OG, bergantung dari stadium yang dialami. Secara garis besar dapat dibagi menjadi:[15]

- Keterlibatan jaringan lunak
  - Gejala yang dialami berupa rasa mengganjal, mata merah, air mata berlebih, kelopak mata yang bengkak, hingga rasa tidak nyaman di area belakang mata.
  - Tanda yang terlihat dapat berupa kemerahan di daerah epibulbar, bengkak di sekitar mata, kemosis konjungtiva, gangguan produksi air mata, dan gangguan pada kornea (erosi atau infeksi).
- Retraksi kelopak mata atas ataupun bawah
  - Tanda Dalrymple: retraksi kelopak yang terlihat pada posisi mata menghadap lurus ke depan.
  - Tanda Kocher: retraksi kelopak yang terlihat saat mata melirik ke atas.
  - Tanda von Graefe: retraksi kelopak yang terlihat saat mata melirik ke bawah.
- Penonjolan bola mata (proptosis) umumnya terjadi secara permanen dan menyebabkan terjadinya retraksi kelopak mata serta gangguan dari fungsi air mata.
- Miopati restriktif. Pada fase awal terjadi karena edema dari proses inflamasi, sedangkan pada fase lebih lanjut terjadi karena jaringan fibrosis. Keluhan yang dirasakan pasien adalah penglihatan ganda.
- Neuropati optik yang terjadi karena pembengkakan dari jaringan orbita menekan saraf atau vaskular di daerah puncak orbita. Gangguan awal yang dialami adalah penurunan sensitivitas warna dan lama-kelamaan akan terjadi penurunan visus.

Diagnosis

Penegakkan diagnosis gangguan mata akibat tiroid dapat dilakukan bila terdapat 2 dari 3 gejala berikut:[14]

- Disfungsi kelenjar tiroid akibat autoimun yang baru saja terdiagnosis maupun yang sedang dalam pengobatan.
- Tanda spesifik pada mata (satu atau lebih):
  - Retraksi kelopak mata
  - Proptosis
  - Strabismus restriktif
  - Neuropati optik kompresi
  - Edema atau eritema kelopak mata yang fluktuatif
  - Edema konjungtiva
- Gambaran radiologi yang menunjang, berupa pembesaran salah satu dari m. rektus inferior, m. rektus media, m. rektus superior, atau m. rektus lateralis.

Klasifikasi

Terdapat dua jenis klasifikasi yang tidak dapat digunakan secara bergantian, yaitu klasifikasi *Clinical Activity Score* (CAS) oleh *European Group of Graves Orbitopathy*

(EUGOGO) dan klasifikasi VISA (*vision, inflammation, strabismus, and appearance*). Klasifikasi EUGOGO membagi derajat keparahan penyakit ke dalam beberapa kategori yang sangat membantu menentukan manajemen pada OG (**Tabel 1**).[16]

Tabel 1. Kriteria Clinical Activity Score (CAS) oleh EUGOGO

	Penilaian CAS awal
1	Nyeri orbita spontan
2	Nyeri orbita yang dipicu dengan pergerakkan bola mata
3	Pembengkakan kelopak mata yang diduga karena oftalompati graves aktif
4	Eritema pada kelopak mata
5	Kemerahan pada konjungtiva yang diduga karena oftalompati graves aktif
6	Kemosis
7	Inflamasi pada karankula atau plika
	Penilaian CAS setelah dilakukan pemeriksaan ulang (1-3 bulan) dapat menambahkan skor 8-10
8	Proptosis bertambah sebanyak > 2 mm
9	Pengurangan > 8° kemampuan gerak bola mata pada salah satu arah
10	Penurunan tajam penglihatan setara dengan 1 baris Snellen

Setiap gejala positif diberikan nilai 1. Oftalmopati dikatakan aktif apabila nilai pada pemeriksaan awal > 3/7 atau >4/10 pada pemeriksaan ulang.[16]

Derajat keparahan di klasifikasikan ke dalam tiga bagian berdasarkan gangguan terhadap aktivitas sehari-hari dan juga rencana pengobatan.[1]

- **Ringan**. OG dengan dampak minimal pada kehidupan sehari-hari, ditandai dengan:
  - Retraksi kelopak minor (< 2 mm)
  - Keterlibatan minimal dari jaringan lunak
  - Eksoftalmus < 3 mm
  - Tidak ditemukan diplopia atau diplopia hanya terjadi sementara
  - Keterlibatan kornea yang masih responsif terhadap lubrikan
- **Sedang – berat**. Kondisi penglihatan terancam dengan gangguan aktifitas sehari-hari. Dapat dilakukan pemberian imunosupresan pada kondisi aktif atau pembedahan pada kondisi non aktif. Tandanya berupa:
  - Retraksi kelopak > 2 mm
  - Keterlibatan jaringan lunak
  - Eksoftalmus e" 3 mm
  - Diplopia konstan atau tidak konstan
- **Mengancam penglihatan**. Adanya neuropati optik atau kerusakan kornea akibat paparan yang terlalu lama. Harus mendapatkan pengobatan segera.

Terapi Oftalmopati Graves

Terapi OG merupakan multidisipliner antara ahli oftalmologi, endokrinologi, radiologi, optometri, ortoptis, dan dokter umum. Tujuan utama terapi adalah mengontrol fungsi tiroid karena terkait dengan berkurangnya tingkat keparahan OG.[4]

Glukokortikoid sistemik, radioterapi orbita, hingga pembedahan menjadi pilihan terapi untuk kasus OG derajat berat. OG derajat ringan dapat membaik secara spontan dan hanya memerlukan terapi lokal untuk mengontrol gejala seperti pemberian pelumas okular, elevasi kepala (gravitasi memicu menutupnya kelopak mata), menempel kelopak mata menggunakan isolasi saat malam hari, prisma di kacamata (untuk mengontrol diplopia), kacamata berwarna (untuk menutup mata), serta kelompok konseling. Strategi *wait-and-see* dengan observasi hingga gejala memberat dapat menjadi tantangan. Pertama, banyak pasien dengan OG derajat ringan mengalami penurunan kualitas hidup, yang diperiksa dengan menggunakan kuesioner *general health-related quality-of-life* atau *Graves orbitopathy-specific quality-of-life* (Go-QOL). Kedua, berdasarkan studi dari OG derajat ringan, perbaikan spontan terjadi hanya pada sekitar 20% pasien, sedangkan 65% tidak mengalami perbaikan, dan 15% mengalami perburukan, sehingga pemberian terapi dapat dibenarkan. Terapi yang diharapkan adalah harga terjangkau, dapat ditoleransi dengan baik, dan tersedia secara luas. Agen yang berpotensi menghambat mekanisme patogenik yang dipercaya relevan dengan OG adalah selenium.[17]

Terapi Selenium pada Oftalmopati Graves Derajat Ringan

Komponen Pembentuk Selenium

Selenium banyak ditemukan di tanah dan juga air. Hal ini menyebabkan kadar selenium paling banyak ditemukan pada tumbuh-tumbuhan dan juga hewan laut. Selenium dibagi dua bagian, yaitu: (1) selenium inorganik yang terdiri dari selenit dan selenat; (2) selenium organik yang terdiri dari selenopeptida, selenoprotein, dan asamaminoseleno.[18]

Kinerja Selenium dalam Penyakit Graves

Selenoprotein sendiri merupakan gabungan antara selenium dengan sistein dengan manfaat:

- Sebagai enzim antioksidan. H_2O_2 merupakan koenzim esensial untuk pembentukan hormon tiroid dan jumlah produksinya berbanding lurus dengan stimulasi dari TSH. Dalam keadaan normal, jumlah H_2O_2 yang diproduksi lebih banyak dibandingkan kebutuhan untuk proses iodinisasi. Sisa dari H_2O_2 tersebut kemudian akan menjadi radikal bebas di dalam tubuh yang menyebabkan terjadinya kematian sel, kerusakan dari DNA, dan juga menganggu hormon tiroid yang tersimpan di dalam lumen folikel. Oleh karena itu, H_2O_2 yang berlebih harus segera dinetralisasi keberadaannya dan selenoprotein yang merupakan salah satu pembentuk utama glutation peroksidase memiliki efek protektif tersebut.[19]
- Regulator fungsi tiroid dan juga hormon tiroid. Proses pembentukkan hormon tiroid membutuhkan selenoprotein sebagai enzim deiodinase (D1, D2, dan D3). Perubahan T4 menjadi hormon aktif T3 diperantai oleh D1 atau D2, sedangkan D1 dan D3 dapat juga membuat T3 menjadi inaktif.[20]

Kinerja Selenium pada Oftalmopati Graves

Proses autoimun pada penyakit Graves salah satunya disebabkan oleh hilangnya toleransi sel T terhadap reseptor TSH. Hal ini selanjutnya menyebabkan terjadinya sekresi antibodi terhadap reseptor TSH oleh sel B. Antibodi ini kemudian berikatan tidak hanya di tirosit, tetapi juga di fibroblas yang terdapat di orbita. Terikatnya reseptor TSH dengan antibodi TSH pada jaringan fibroblas orbita memicu terjadinya proses inflamasi kronik yang berujung pada pembengkakan jaringan orbita. Selain itu, ikatan tersebut juga terjadi di jaringan preadiposit sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi jaringan lemak orbita.[19]

Keseluruhan hal ini disertai dengan radikal bebas dalam jumlah besar menyebabkan terjadinya OG. Selenium bekerja dengan mengontrol inflamasi yang terjadi akibat ikatan reseptor TSH - antibodi TSH dan inflamasi akibat kadar radikal bebas berlebih dalam tubuh, sehingga membantu mengurangi gejala OG, terutama pada derajat ringan.[12,19]

Cara Pemeriksaan Kadar Selenium di dalam Tubuh

Pemberian selenium tidak dapat dilakukan secara bebas, karena jumlah selenium yang berlebih dapat menyebabkan overdosis selenium, ditandai dengan mual, muntah, diare, bahkan paralisis atau kematian.[20] Selain itu, dalam jangka panjang jumlah selenium yang berlebih dapat memicu terjadinya diabetes mellitus tipe II. Suplementasi tambahan selenium tidak perlu diberikan apabila kadar selenium di dalam plasma > 122 µg/L.[12]

Pemeriksaan kadar selenium penting dilakukan sebelum dimulainya pemberian suplementasi selenium tambahan. Berbagai pemeriksaan yang dapat digunakan untuk mengetahui kadar selenium di dalam plasma, serum, atau bahkan di dalam jaringan seperti ginjal, urine, rambut, dan kuku sebagai berikut:[19]

- Spektroskopi serapan atom untuk menganalisis konsentrasi analit (selenium) dalam sampel (urine, darah, serum).
- Spektroskopi serapan atom elektrotermal adalah jenis spektrometri yang menggunakan *graphite-coated furnace* untuk menguapkan sampel. Kinerja lainnya serupa dengan spektroskopi serapan atom.
- Analisis automatis menggunakan hidrokperoksida tet-butirat dapat dipakai untuk mengetahui kadar aktivitas glutation peroksidase di dalam darah maupun plasma.

Hingga saat ini, pemeriksaan selenium melalui serum menggunakan teknik spektroskopi serapan atom merupakan teknik pemeriksaan yang paling sering digunakan.

Dosis dan Lama Penggunaan Selenium pada Oftalmopati Graves

Pemberian suplementasi selenium sebesar 200 µg/hari dalam dosis terbagi maupun dosis tunggal dianggap efektif untuk membantu menurunkan gejala OG derajat ringan. Pemberian harus dilakukan dalam waktu panjang, antara 3–6 bulan untuk mencapai kadar selenium di dalam plasma yang stabil. Namun, suplementasi ini hanya memberikan dampak signifikan apabila sebelumnya penderita OG memiliki defisiensi terhadap selenium.[12,17] Marcocci, et al,[17] mendapatkan pemberian suplementasi selenium pada responden yang berasal dari daerah dengan defisiensi selenium dapat membantu untuk mengurangi progresivitas OG sekaligus meningkatkan kualitas hidup. Tidak ditemukan adanya overdosis pada responden walaupun tidak dilakukan pemeriksaan kadar selenium sebelumnya. Oleh karena itu, negara dengan defisiensi selenium dan sulit melakukan pemeriksaan penunjang dapat memberikan dosis selenium 200 µg/hari pada pasien dengan OG.[16,21] Namun, pada daerah dengan status selenium cukup, pemeriksaan kadar selenium harus dilakukan terlebih dahulu karena pemberian suplementasi pada kadar

selenium > 122 µg/L dapat meningkatkan risiko terkena diabetes mellitus tipe 2.[12]

Ringkasan

Oftalmopati graves (OG) merupakan manifestasi ekstra-tiroid tersering dari penyakit graves. Terdapat berbagai mekanisme penyebab OG, salah satunya ketidakseimbangan kadar antioksidan serta oksidan di dalam tubuh. Selenium, sebagai salah satu antioksidan paling banyak di dalam kelenjar tiroid, menjadi salah satu alternatif terapi terbaru untuk mengatasi OG. Pemberian suplementasi selenium sebanyak 200 µg/hari, setelah dilakukan pengecekan kadar selenium, dianggap efektif untuk menangani gejala OG derajat ringan.

Daftar Pustaka

1. Mallika PS, Tan AK, Aziz S, Alwi SS, Chong MS, Vanitha R, et al. Thyroid associated ophthalmopathy. Malays Fam Physician. 2009:4(1):8–14.
2. Bahn RS. Graves ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010:362(8):726–38.
3. Smith TJ, Hegedus L. Graves disease. N Engl J Med. 2017;375(16):1552–65.
4. McAlinden C. An overview of thyroid eye disease. Eye Vision. 2014:1–9.
5. Subekti I. Oftalmopati graves: Perbandingan karakterisitik klinis, kadar hormon, dan kadar antibodi reseptor TSH. eJKI. 2018;6(1):33–8.
6. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmstead County, Minnesota. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:477–588.
7. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):311–28.
8. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves ophthalmopathy. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2002 Oct;12(10):855–60.
9. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2005;6(5):295–309.
10. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. Br J Ophthalmol. 2016;142–50.
11. Bahn RS. Graves ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362(8):726–38.
12. Strianese D. Update on Graves disease. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(5):505–13.
13. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol. 2017;2017:1–9.
14. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course (BCSC): Section 7: Orbit, eyelids, and lacrimal system. USA: AAO; 2014.
15. Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
16. 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;2015:1–16.
17. 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.
18. Perrone D, Monteiro M, Nunes JC. The chemistry of selenium food and nutritional components in focus no 9 selenium: chemistry, analysis, function and effects. UK: The Royal Society of Chemistry; 2015. p. 3–15.
19. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. 2014;7(2):365–75.
20. Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. Med Sci Monit. 2012;18(8):127–32.
21. Mcgregor B. The role of selenium in thyroid autoimmunity: A review. JRM. 2015Jan;4(1):83–92.