

Efikasi *Statin* pada Tata Laksana Oftalmopati Graves

Megawati Tanu, Maria Vania Tri Ekaputri

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Oftalmopati Graves (OG) merupakan manifestasi klinis penyakit autoimun tiroid pada mata. Terjadinya inflamasi dan *remodelling* jaringan penyakit OG dapat menyebabkan keluhan ringan hingga berat yang bisa merusak saraf pada mata dan berujung pada kebutaan. Identifikasi dini diagnosis, klasifikasi aktivitas dan derajat keparahan penyakit, serta faktor risiko penyakit diperlukan. Hal ini dapat membantu penatalaksanaan lanjutan yang komprehensif guna mencegah kerusakan berat dan permanen. Faktor endogen (tidak dapat dimodifikasi), eksogen (dapat dimodifikasi), dan lingkungan berinteraksi secara kompleks sebagai faktor risiko OG. Hiperkolestroleemia yang juga disebabkan oleh adanya inflamasi sistemik jangka panjang, menjadi salah satu faktor risiko yang diyakini berhubungan dengan OG. Hal ini dapat diatasi salah satunya dengan pemberian obat-obatan golongan *statin*. Selain berperan untuk menurunkan kadar kolesterol di dalam darah, *statin* juga memiliki efek preventif dan terapeutik pada pasien OG terutama pada pasien dengan klasifikasi OG aktif derajat sedang-berat. *Statin* juga memiliki efek pleiotropik, berperan sebagai imunoregulator, bekerja dengan menghambat adipogenesis serta bersinergi dengan terapi *methylprednisolone* pada penatalaksanaan OG.

Kata Kunci: Kolesterol, oftalmopati Graves, penatalaksanaan, penyakit autoimun tiroid, *statin*.

ABSTRACT

Graves' ophthalmopathy (OG) is an ocular manifestation of autoimmune thyroid disease. The inflammation and tissue remodeling of OG can cause mild to severe symptoms that can damage the nerves in the eye and lead to blindness. Early identification of diagnosis, classification of activity and severity of the disease, and risk factors for the disease are crucial. Those steps can support comprehensive further management to prevent severe and permanent damage. The complex interactions between endogenous (unmodifiable), exogenous (modifiable), and environmental factors play as risk factors for OG development. Hypercholesterolemia which is also caused by long-term systemic inflammation is one of the risk factors associated with OG. Hypercholesterolemia can be treated by administering statin. Beside its role in lowering cholesterol level, statins have preventive and therapeutic effects especially in patient with active moderate to severe OG. Statin also have pleiotropic effects, act as immunoregulator, inhibiting adipogenesis and synergize with methylprednisolone in management of OG. **Megawati Tanu, Maria Vania Tri Ekaputri. The Efficacy of Statin in Graves' Ophthalmopathy.**

Keywords: Cholesterol, Graves ophthalmopathy, management, autoimmune thyroid disease, statin.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Oftalmopati Graves (OG) merupakan manifestasi ekstratiroid yang salah satunya disebabkan oleh penyakit Graves.^{1,2} OG tidak hanya menimbulkan retraksi kelopak mata, namun juga sejumlah keluhan ringan, sedang-berat, bahkan dapat mengancam penglihatan seperti kerusakan saraf optik.¹ Secara umum kejadian penyakit OG relatif jarang, diperkirakan terdapat 0,54-0,9 kasus per 100.000 per tahun pada laki-laki, dan 2,67-3,3 kasus per 100.000 per tahun pada wanita.³ Berdasarkan data Chin, *et al*, penderita OG di kalangan Asia lebih tinggi dibanding Kaukasian.⁴ Kejadian tinggi lebih banyak

akibat faktor risiko merokok yang tinggi pada populasi wilayah tersebut, salah satunya Indonesia.⁴ Meskipun jarang, kondisi ringan sekalipun dapat memengaruhi kualitas hidup penderitanya.^{3,4}

Banyak penelitian mempelajari terapi adjuvan pada kondisi OG, di antaranya *statin*, yaitu obat penurun lipid.^{5,6} Pemberian *statin* diduga memberikan dampak yang signifikan mengurangi risiko OG ataupun menjadi terapi tambahan yang bersinergi baik pada kondisi OG.⁵⁻⁷

OFTALMOPATI GRAVES (OG)

Definisi

Oftalmopati Graves (OG), sering juga disebut penyakit mata tiroid (*thyroid eye disease/TED*) atau *thyroid-associated orbitopathy* (TAO), merupakan manifestasi klinis mata yang disebabkan penyakit inflamasi autoimun.^{4,8-10} OG merupakan manifestasi ekstratiroid penyakit Graves yang paling sering dijumpai, dapat juga terjadi pada hipotiroid, eutiroid, dan tiroiditis kronik.^{9,10} OG dapat berpotensi mengancam penglihatan dan memicu sejumlah keluhan seperti mata kering, proptosis, diplopia, strabismus, hipertensi okuler, kerusakan saraf optik hingga

Alamat Korespondensi email: mariavaniate@gmail.com



glaukoma.^{4,8,9}

Faktor Risiko

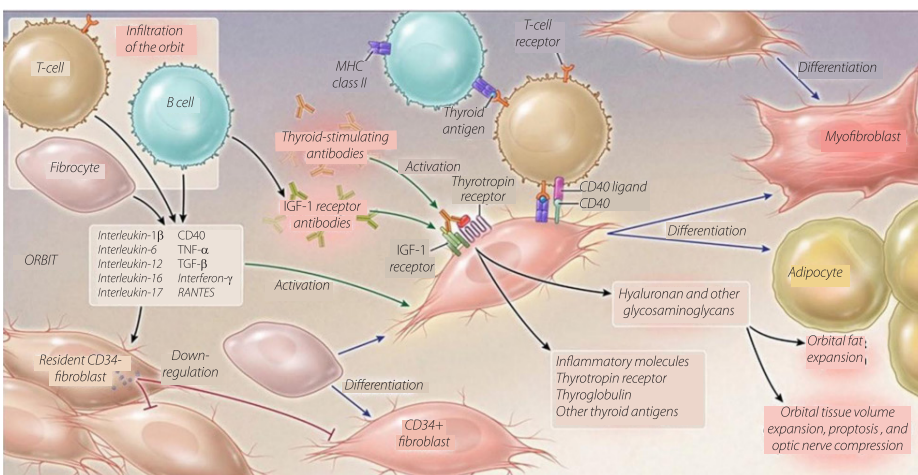
Faktor risiko OG berasal dari interaksi kompleks antara faktor endogen yang tidak dapat dimodifikasi dengan eksogen atau lingkungan yang dapat dimodifikasi.¹⁰ Faktor endogen di antaranya adalah usia, jenis kelamin, dan genetik.¹⁰ Informasi terkait hubungan genetik belum jelas, namun kasus OG lebih banyak dijumpai pada perempuan.^{1,9,10} Faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi seperti riwayat merokok, disfungsi tiroid, *radioactive iodine*

therapy (RAI), stres oksidatif, tingkat antibodi reseptor TSH (*thyroid stimulating hormone*), dan hiperkolesterolemia.^{1,9,10} Kolesterol total dan LDL (*low-density lipoprotein*) tinggi diketahui berasosiasi pada munculnya OG dan berpengaruh buruk pada respons terapi OG.³

Patofisiologi

Inflamasi dan *remodelling* jaringan lunak area orbita dan periorbita merupakan karakteristik OG.^{1,10} *Over-ekspresi thyroid stimulating hormone receptor* (TSH-R) pada fibroblas orbita berperan penting pada

OG.² Sel limfosit B, limfosit T, fibrosit CD34+ menginfiltrasi orbita.³ Fibroblas CD34+ yang berasal dari fibrosit sumsum tulang, mengekspresikan TSH-R, tiroglobulin, dan antigen tiroid tambahan lain. Molekul lain yang bersinergi dengan TSH-R yaitu *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R) yang meningkatkan pertumbuhan sel tiroid.¹ IGF-1R dan TSH-R berkolonisasi di perinuklear dan kompartemen sitoplasma di fibroblas dan tirosit. Aktivasi autoantibodi kompleks TSH-R/IGF-1R memicu ekspresi gen dan sitokin yang terlibat dalam reaktivasi dan *remodelling* jaringan orbita. Sitokin mengerahkan sel inflamasi ke orbita dan menstimulasi fibroblas untuk menghasilkan glikosaminoglikan, termasuk *hyaluronan* yang meningkatkan inflamasi jaringan. Fibroblas orbita yang teraktivasi akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi adiposit dan miofibroblas yang selanjutnya meningkatkan volume dari jaringan orbita.¹



Gambar 1. Patofisiologi OG.¹

Keterangan: MHC: Major histocompatibility complex ; CD40: Cluster of differentiation 40; IGF-1: Insulin-like growth factor-1; TNF-: Tumor necrosis factor alpha; TGF-beta: Transforming growth factor-beta; RANTES: Regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted.

Tabel 1. Kriteria diagnosis OG.¹¹

1. Disfungsi tiroid terkait imun yang terjadi bersamaan atau baru diterapi

- a. Hipertiroidisme Graves
- b. Tiroiditis Hashimoto
- c. Terdapat antibodi tiroid tanpa adanya gangguan tiroid (TSH-R antibody, thyroid-binding inhibitory immunoglobulin, thyroid-stimulating immunoglobulin, antimicrosomal antibody)

2. Tanda mata tipikal

- a. Kemosis dan/atau edema karunkula
- b. Strabismus restriktif dengan pola tipikal
- c. Retraksi kelopak mata unilateral/bilateral dengan pelebaran tipikal di sisi lateral
- d. Proptosis unilateral/bilateral
- e. *Compressive optic neuropathy* (CON)
- f. Edema kelopak mata yang berfluktuasi dan/atau eritema

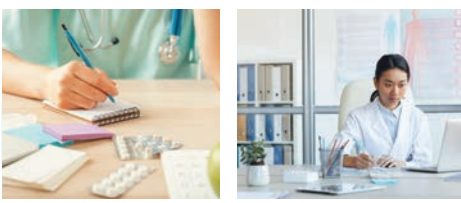
3. Bukti radiografi OG

Berupa pembesaran fusiform otot rektus manapun dan/atau kompleks otot levator secara unilateral/ bilateral

Diagnosis

Diagnosis OG ditentukan jika memenuhi 2 dari 3 tanda pada **Tabel 1**.¹² Tidak semua kasus memiliki gambaran disfungsi tiroid yang jelas, pada 90% kasus didapati hipertiroid, 4%-5% kasus hipotiroid, dan 5%-6% kasus tetap eutiroid. Gejala klinis OG yang paling sering adalah retraksi kelopak mata, keluhan lain seperti proptosis, kelopak mata atas yang menutup saat melihat ke bawah (*tanda Von Graefe*), edema palpebra, eritema palpebra, peningkatan resistensi hingga retropulsi, injeksi konjungtiva bulbar, mata kering, kemosis, dan strabismus restriktif. Kondisi berat hingga mengancam penglihatan di antaranya keratopati dan *compressive optic neuropathy* (CON).¹

Pemeriksaan diagnostik umumnya untuk mengukur aktivitas klinis dan derajat keparahan melalui pemeriksaan tajam penglihatan, pupil, penglihatan warna, gerakan ekstraokuler, lapang pandang, eksoftalmometri, evaluasi kelopak mata eksternal, pemeriksaan *slitlamp* dan funduskopi. Pemeriksaan tambahan lain seperti pemeriksaan laboratorium terkait disfungsi tiroid (serum *free T4*, *free* atau *total T3* dan TSH). Kondisi kecurigaan OG dengan eutiroid memerlukan pemeriksaan lebih lanjut seperti *TSH-receptor antibodies* (TRAb), *thyroid-binding inhibitory immunoglobulin* (TBII), *thyroid-stimulating immunoglobulin* (TSI), dan *antimicrosomal antibody/thyroid peroxidase*



antibody (TPO). Pencitraan radiologi seperti ultrasonografi (USG), *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat membantu konfirmasi diagnostik OG.¹²

Klasifikasi

Klasifikasi OG dibagi berdasarkan aktivitas klinis dan derajat keparahan.³ Klasifikasi aktivitas klinis atau derajat inflamasi dan kongesti diukur menggunakan skor *clinical activity score* (CAS) dan skor *vision, inflammation, strabismus and appearance* (VISA). Skor CAS $\geq 3/7$ atau skor VISA $>4/10$ diklasifikasikan sebagai penyakit aktif secara klinis, sedangkan skor CAS $<4/7$ atau skor VISA $\leq 4/10$ diklasifikasikan sebagai inaktif.^{3,8,13} Tujuh penilaian skor CAS di antaranya nyeri retrobulbar spontan, nyeri saat menatap ke atas atau bawah, kelopak mata kemerahan, konjungtiva kemerahan, edema karunkula atau plika, edema kelopak mata, dan edema konjungtiva (kemosis). Terdapat 3 poin CAS yang melengkapi menjadi 10 poin CAS pada kunjungan selanjutnya, yaitu adanya peningkatan eksoftalmus ≥ 2 mm, penurunan gerak mata pada semua arah $\geq 8^\circ$ dan penurunan tajam penglihatan ≥ 1 baris *Snellen chart* selama periode 1-3 bulan untuk mengukur progresi terkini dari aktivitas OG.^{2,3} Skor CAS diketahui memiliki konsistensi yang lebih baik karena telah tervalidasi dan direkomendasikan EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy) untuk menentukan aktivitas penyakit.³

Berdasarkan EUGOGO tahun 2021 terdapat 3 derajat keparahan OG yaitu ringan, sedang-berat, dan mengancam penglihatan. Pembagian didasari adanya perubahan dari jaringan lunak dan gejala inflamasi yang juga menentukan berat-ringannya suatu penyakit yang dapat dilihat di **Tabel 2**.^{1,8}

Tabel 2. Klasifikasi derajat OG berdasarkan European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO 2021).¹

Derajat	Gejala dan Temuan
Ringan	Retraksi kelopak mata ringan (<2 mm), keterlibatan jaringan lunak ringan, eksoftalmus ringan (<3 mm di atas normal), diploia sementara ataupun tidak ada, paparan kornea responsif terhadap pelumas/lubrikan
Sedang-berat	Retraksi kelopak mata (≥ 2 mm), keterlibatan jaringan lunak sedang hingga berat, eksoftalmus (≥ 3 mm di atas normal), diploia konstan dan inkonstan, berdampak pada fungsi kehidupan sehari-hari
Mengancam penglihatan	Neuropati optik distiroid, ulserasi kornea

Terapi

Mayoritas penderita OG ringan mengalami resolusi spontan, sehingga observasi dan terapi lokal dinilai cukup efektif.² Terapi lokal meliputi pemberian air mata buatan, salep atau gel mata, ataupun penggunaan kacamata renang pada malam hari untuk kasus lagoftalmus berat. Injeksi toksin botulinum pada otot levator dapat mengurangi apertur palpebra.³ Pada pasien yang memiliki penurunan kualitas hidup berat dengan status OG aktif dapat diberi terapi imunomodulasi dosis rendah.² Pemberian *sodium selenite* (200 μg [91,2 μg selenium] setiap hari selama 6 bulan) menunjukkan perbaikan signifikan pada kualitas hidup penderita, keluhan mata, dan progresi penyakit yang lebih rendah. Alternatif pemberian *sodium selenite* adalah *seleniomethionine* 100 $\mu\text{g}/\text{hari}$.^{3,14}

Terapi OG derajat sedang-berat bertujuan memperpendek fase aktif penyakit dan mengurangi keluhan subjektif dan objektif mata.² Terapi OG lebih dini memberikan hasil yang lebih baik, bila dimulai sejak 1 tahun dari *onset* pertama. Pedoman tata laksana EUGOGO tahun 2021 menyatakan pasien dengan penyakit aktif derajat sedang-berat dapat diberi *glucocorticoid* sistemik dosis tinggi sebagai lini utama dan/atau *mycophenolate sodium* secara bersamaan untuk mencapai efek terapi terbaik.³ Efektivitas terapi immunosupresif berkisar 50%-80%. Pasien yang tidak berespons terhadap terapi ini, umumnya membutuhkan dosis kedua jenis immunosupresif lain atau dengan terapi kombinasi.^{2,3}

Selain itu, terdapat beberapa terapi lain untuk OG. Terapi biologis yang sudah banyak diteliti dan memberikan dampak positif adalah *rituximab*, *tocilizumab*, dan *teprotumumab*.³ Terapi lain seperti *cyclosporine*, *azathioprine*,

dan *methotrexate* digunakan untuk mengurangi peradangan dan menghambat sel-sel yang bekerja pada patogenesis OG. Terapi adjuvan non-immunosupresif yang mulai banyak diteliti salah satunya adalah *statin*.^{3,6} *Statin* mempengaruhi farmakokinetik *glucocorticoid* dengan meningkatkan efek terapi secara sinergis.¹⁵

Kolesterol dan Orbitopati Grave (OG)

Mekanisme yang mendasari hubungan kolesterol dan OG mungkin mencerminkan adanya perubahan inflamasi pada keadaan hiperkolesterolemia (**Gambar 2**). Kelainan profil lipid berhubungan dengan inflamasi sistemik ringan-sedang yang dapat berlangsung lama.¹⁶ Status inflamasi pada hiperkolesterolemia mendukung kemungkinan penyebab kejadian OG dan kolesterol yang tinggi.¹⁷ Pada penelitian Brusnelli, *et al*,¹⁸ diketahui bahwa hiperkolesterolemia meningkatkan jumlah infiltrasi sel-sel inflamasi seperti leukosit pada beberapa organ seperti hepar. Perubahan tersebut dapat meningkatkan cedera vaskular pada subjek dengan hiperkolesterolemia. Pemberian *statin* mengurangi terjadinya cedera vaskular pada subjek hiperkolesterolemia dan juga memberikan efek protektif pada keadaan inflamasi sistemik, seperti penurunan jumlah infiltrasi dari sel limfosit-T, makrofag, serta limfosit B.^{16,18}

Adanya inflamasi kronis akibat hiperkolesterolemia ataupun kondisi diabetes melitus (DM) yang diketahui berkontribusi pada proses imunologis OG menyebabkan terjadinya *remodelling* jaringan orbita.¹⁹ Peningkatan kadar LDL dihipotesiskan meningkatkan *influx* asam lemak bebas ke hepar diikuti dengan perubahan fungsi mitokondria dan retikulum endoplasma yang menyebabkan produksi *reactive oxygen radical species* (ROS) dan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL-6). Peningkatan aktivitas IL-6 di dalam lingkungan orbita menyebabkan peningkatan sekresi *insulin growth factor-1* (IGF-1) oleh fibroblas orbita pada pasien OG dan meningkatkan proliferasi fibroblas dan ekspansi jaringan lunak orbita. Namun, kondisi ini memerlukan investigasi lebih lanjut terkait pengaruh terapi immunosupresif yang berespons pada kondisi OG.^{17,19}

Nilai kolesterol tinggi berkorelasi dengan kejadian OG pada pasien penyakit Graves.



Studi Lanzolla, *et al*,²⁰ juga menunjukkan terdapat hubungan antara kejadian OG dan nilai kolesterol total dan LDL. Meskipun derajat keparahan OG tidak berkorelasi dengan nilai serum lipid, skor CAS ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan nilai kolesterol total dan LDL tinggi. Oleh karena itu, kolesterol dinilai berperan sebagai faktor pencetus dan faktor yang dapat memperberat kondisi mata pada penyakit Graves.²⁰

Menurunkan nilai kolesterol menjadi salah satu upaya protektif terhadap kejadian OG mengingat fakta bahwa kolesterol dapat berperan sebagai agen pro-inflamasi. Kolesterol mencetuskan inflamasi jaringan dengan memicu pembentukan reseptor seperti *toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 2* (TLR4-MD2) dan kompleks TLR4-CD14 sehingga meningkatkan respons terhadap ligand TLR4. TLR4 berfungsi untuk mengontrol inflamasi dan respons imunologi. Dottore GR, *et al*, (2021) menganalisis seluruh genom pada fibroblas orbita pasien OG dan menemukan adanya *over-ekspresi* gen TLR4 (peningkatan +1,58 kali) pada fibroblas orbita pasien OG dibandingkan fibroblas kontrol (pasien tanpa

OG), serta terdapat penurunan regulasi gen reseptor LDL (penurunan -1,64 kali) yang tidak signifikan pada fibroblas orbita pasien OG dibandingkan fibroblas kontrol. Meskipun hasil penelitiannya tidak signifikan secara statistik (mungkin berkaitan dengan besar sampel yang kecil), data ini mendukung adanya hubungan antara kolesterol dan OG.^{15,18,21}

Selain efek pleiotropik, studi Sabini E, *et al*, menyatakan terdapat korelasi signifikan antara OG dan nilai kolesterol total dan LDL pada pasien penyakit Graves *onset* awal untuk berkembang menjadi OG.²² Pada pasien penyakit Graves *onset* awal, nilai *cut-off* kolesterol total adalah >191 mg/dL dan LDL >118,4 mg/dL berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian OG secara signifikan.¹⁷ Studi Lanzolla G, *et al*, menyatakan bahwa pasien dengan OG memiliki nilai kolesterol total dan LDL yang lebih tinggi dibandingkan pasien penyakit Graves tanpa OG. Studi ini menyatakan kolesterol berperan sebagai salah satu faktor risiko OG.²³

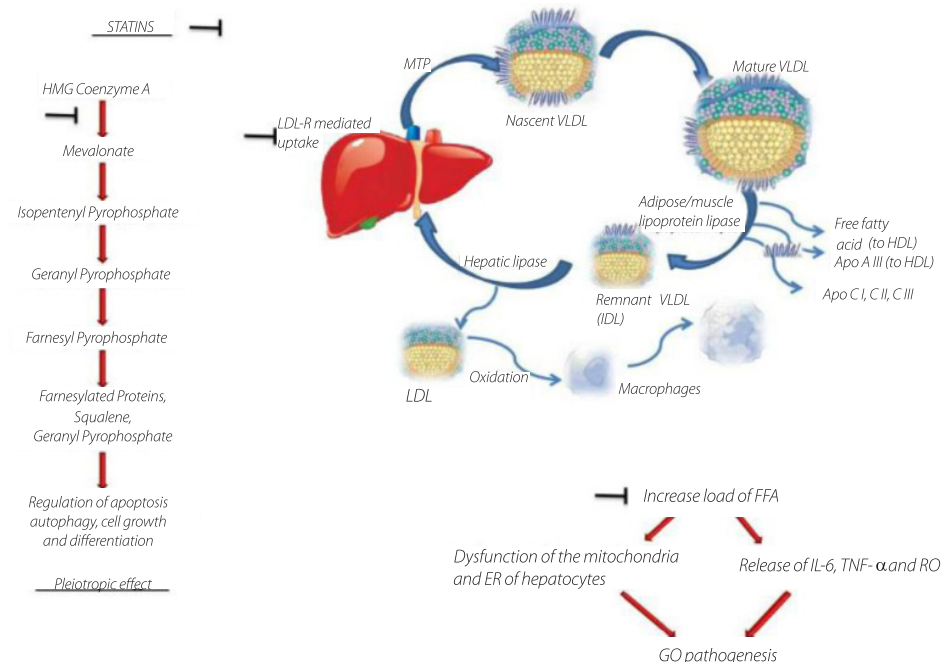
Pada studi kohort Lanzolla²³ dan Hsu, *et*

al,²⁴ kolesterol HDL dinilai sebagai faktor protektif untuk kejadian OG; HDL berperan sebagai agen anti-inflamasi dan antioksidan dengan cara membuang lipid teroksidasi dari membran sel dan lipoprotein lain. Terdapat interaksi antara HDL dan sel imun dalam menghambat IL-1 β dan TNF- α , yang berperan dalam patogenesis OG.^{23,24}

Profil Statin

Statin adalah obat yang umum digunakan di bidang kardiovaskular untuk menurunkan kolesterol LDL. Studi JUPITER^{17,25} menilai potensi manfaat *statin* pada individu yang sehat dan menemukan adanya penurunan signifikan penanda inflamasi sistemik (*C-reactive protein/ CRP*), kadar kolesterol, jumlah kejadian kardiovaskular, dan efek pleiotropik.¹⁷ Selain itu, *statin* juga diketahui menghambat adipogenesis dan mempunyai efek imunoregulasi.¹⁸

Statin berperan sebagai inhibitor kompetitif dari *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A* (HMG-CoA) reduktase, yang merupakan enzim kunci sintesis kolesterol pada jalur kaskade mevalonat di hati.^{17,26} Studi penelitian menyatakan *statin* memiliki efek anti-inflamasi yang dimediasi melalui apoptosis sel pencetus inflamasi.^{17,26} Selain biosintesis kolesterol, mevalonat merupakan substrat untuk sintesis *non-sterol isoprenoids* termasuk *farnesyl pyrophosphate* (FPP) dan *geranylgeranyl pyrophosphate* (GGPP), *coenzyme Q*, dan lainnya. Depleksi *isoprenoids* berperan besar pada efek pleiotropik *statin*.^{17,26} Gugus *phenyl* yang diperoleh dari mevalonat sangat penting untuk aktivitas sel (pertumbuhan dan diferensiasi), karena berperan dalam modifikasi protein paska-translasi yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler. Apoptosis yang diinduksi oleh *statin* dapat dihambat total dengan penambahan GGPP dan FPP. Hal ini menunjukkan bahwa *geranylgeranylation* adalah proses kunci untuk efek pleiotropik *statin* yang tidak terkait dengan penurunan kolesterol.¹⁷



Gambar 2. Peran molekular kolesterol dan *statin* pada patogenesis OG. Simbol -I menandakan jalur yang dihambat oleh *statin*, yaitu efek pleiotropik dalam regulasi proses apoptosis, autofagi, pertumbuhan dan diferensiasi sel (sisi kiri gambar), dan penurunan sintesis asam lemak bebas (sisi atas gambar). **Keterangan:** HMG: *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl*; MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*; VLDL: *very low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; APO: *apolipoprotein*; LDL-R: *low density lipoprotein receptor*; FFA: *free fatty acid*; TNF α : *tumor necrosis factor α* ; ROS: *reactive oxygen species*; ER: *endoplasmic reticulum*.¹⁷



keseimbangan inflamasi yang menjadi dasar efek proteksi *statin* terhadap kejadian OG.^{17,28}

Simvastatin dapat menghambat ekspresi TNF- α pada banyak penyakit inflamasi termasuk OG, menurunkan adipogenesis dan menghambat diferensiasi miofibroblas yang diinduksi TGF- β pada kultur fibroblas orbita dari pasien OG. Perbedaan ras harus dipertimbangkan untuk efek terapi *statin*. Populasi ras barat membutuhkan 3-4 kali dosis *statin* yang lebih tinggi dan durasi terapi yang lebih lama untuk mencapai penurunan kadar LDL tertentu dibandingkan populasi Asia.²⁴

Efek *Statin* pada OG

Berdasarkan EUGOGO 2021,³ *statin* (obat hipolipidemik) dapat menurunkan risiko kejadian OG melalui efek anti-inflamasi. Nilai kolesterol tinggi berperan sebagai salah satu faktor risiko kejadian OG. Nilai kolesterol total dan LDL yang tinggi terbukti berhubungan dengan kejadian OG.³ Terapi *statin* dikaitkan dengan penurunan risiko kejadian OG pada pasien penyakit Grave. Dari data kohort pasien yang baru didiagnosis penyakit Grave, Stein, *et al*,¹⁷ mengidentifikasi faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian OG yaitu tiroidektomi berperan sebagai pilihan utama untuk hipertiroidisme dan paparan *statin* dapat menurunkan risiko kejadian OG. *Statin* berpotensi memiliki sifat proteksi terhadap perkembangan OG, diduga melalui efek imunomodulator.^{6,17} Selain sifat proteksi, *statin* dapat digunakan sebagai terapi kasus OG.¹⁵

Studi klinis fase II oleh Bartalena (2023), melibatkan pasien OG aktif sedang-berat dengan hiperkolesterolemia (kadar LDL berkisar 2,97 dan 4,88 mmol/L) yang dikelompokkan menjadi 2, yaitu kelompok ST (terapi *statin*) dan NST (terapi *non-statin*) secara acak. Kelompok ST mendapat *glucocorticoid* intravena (*methylprednisolone* 500 mg sekali seminggu selama 6 minggu diikuti dosis 250 mg sekali seminggu selama 6 minggu berikutnya) selama 12 minggu dan *atorvastatin* oral (20 mg sekali sehari) selama 24 minggu. Kelompok NST mendapat regimen *glucocorticoid* intravena. Penelitian ini bertujuan untuk menilai progresi OG yang dilihat dari evaluasi gabungan penilaian klinis seperti eksoftalmus, skor CAS, diplopia, dan lebar apertur kelopak mata pada minggu ke-24. Respons kelompok ST (51%; 21 dari 41 pasien) lebih baik dibandingkan kelompok

NST (28%; 11 dari 39 pasien) dengan CI 95%; $p=0,042$. Penambahan *atorvastatin* oral ke regimen terapi *glucocorticoid* intravena pada pasien OG aktif sedang-berat dengan hiperkolesterolemia dinilai memperbaiki *outcome* penyakit.^{2,15}

Studi Nilsson, *et al*, di Swedia,⁶ melibatkan 34.894 pasien penyakit Grave untuk menilai efek terapi *statin* pada perkembangan OG dan membandingkan kejadian OG yang muncul pada pasien yang menggunakan *statin* dan obat penurun lipid *non-statin*. Sebanyak 5.574 pasien dalam studi tersebut mendapatkan *statin*, dengan distribusi 77,1% *simvastatin*, 28,9% *atorvastatin*, dan 8,2% *statin* lain. Rasio hazard kejadian OG berkisar 0,74-0,87. Pada studi ini, *statin* lebih protektif pada pria dan efek *atorvastatin* dinilai lebih nyata dibandingkan jenis *statin* lainnya.⁵ Berdasarkan studi meta-analisis, Fulcher J, *et al*,²⁹ *statin* memiliki efek absolut menurunkan konsentrasi lipid pada kedua jenis kelamin, menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak disebabkan oleh pengurangan lipid itu sendiri. Diketahui bahwa laki-laki lebih sering mengalami OG yang berat, hal ini berkaitan dengan tingginya prevalensi merokok pada kelompok laki-laki. Studi ini menyimpulkan pengguna *statin* memiliki insiden OG yang lebih rendah dibandingkan *non-statin*.^{6,29}

Efek proteksi *statin* terhadap kejadian OG berhubungan dengan kemampuannya dalam menurunkan kolesterol. Nilai kolesterol total dan LDL yang tinggi berkorelasi dengan kejadian OG pada pasien penyakit Grave. Meskipun tingkat keparahan OG tidak berkorelasi dengan nilai serum lipid, namun skor CAS penderita OG lebih tinggi pada pasien yang memiliki nilai kolesterol total dan LDL yang tinggi.²⁴ Koch, *et al*,³⁰ menyatakan pada kasus OG, *statin* mungkin mengubah respons sel T pro-inflamasi menjadi sel T anti-inflamasi melalui proses peningkatan regulasi sel TH2 dan sel T regulator. Selain itu, *statin* juga dapat memobilisasi sel T pro-inflamasi penyakit spesifik dari lokasi penyakit ke dalam darah, sehingga menimbulkan remisi klinis.^{6,30}

Statin berperan melawan perubahan orbita melalui mekanisme tambahannya pada proses *remodelling* jaringan dengan menghambat adipogenesis pada preadiposit dan fibroblas dengan cara mereduksi ekspresi gen adipogenik. *Statin* memiliki aktivitas anti-

fibrotik pada fibroblas pasien OG, melalui proses inhibisi diferensiasi miofibroblas yang diinduksi TNF- β ,¹⁵ menghambat inflamasi yang dicetuskan TNF- α , dan menekan *remodelling* jaringan yang diperankan TGF- β .^{16,24}

Meskipun terdapat bukti mengenai efek menguntungkan *statin* untuk kasus OG, mekanisme *statin* untuk memodifikasi risiko OG belum sepenuhnya dipahami. Penelitian Stein, *et al*,¹⁷ menduga efek pleiotropik anti-inflamasi *statin* yang berperan dalam proteksi kejadian OG. Beberapa tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 15 studi klinis terkontrol acak secara kuat menyatakan *statin* dapat menurunkan aktivitas penyakit dan memperbaiki gejala reumatoid artritis dengan menekan reaksi inflamasi bersamaan dengan menurunkan lipid. Disebutkan bahwa *atorvastatin* lebih unggul daripada *simvastatin*.⁶

Durasi dan Dosis Terapi *Statin*

Jenis *statin* apapun dapat mencegah atau memperlambat progresi OG (HR 0,74 (0,65-0,84)), dengan durasi terapi lebih dari 1 tahun.⁷ Nilsson, *et al*,⁶ menyatakan konsumsi *statin* setidaknya selama 60 hari sejak *onset* awal penyakit dapat menurunkan risiko perkembangan OG sekitar 40%.^{6,7} Penggunaan *statin* selama lebih dari 1 tahun menurunkan risiko kejadian OG 38%, bila kurang dari 1 tahun menurunkan risiko sebesar 23%. Analisis agen penurun lipid/kombinasi *statin* dengan agen penurun lipid lainnya tidak didapati penurunan risiko kejadian OG.³¹

Sebuah studi acak ganda menunjukkan respons terapi yang lebih baik pada pasien OG aktif sedang-berat dengan hiperkolesterolemia yang mengonsumsi *atorvastatin* 20 mg sebagai tambahan terapi *glucocorticoid* IV selama 24 minggu. Tidak ditemukan adanya efek samping yang serius selama studi berlangsung.⁷

SIMPULAN

OG merupakan manifestasi ekstratiroid yang kerap dijumpai pada penyakit Graves. Deteksi dini hingga terapi yang tepat diperlukan untuk mencegah progresivitas penyakit. *Glucocorticoid* intravena merupakan terapi utama OG aktif sedang-berat. Selain *glucocorticoid* terdapat terapi adjuvan lainnya yang mendukung efektivitas terapi seperti



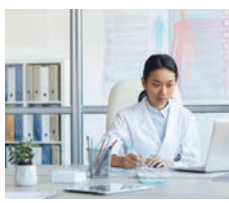
pemberian *statin*. Selain menurunkan kadar kolesterol yang berperan sebagai faktor risiko OG, *statin* juga memiliki efek pleiotropik,

immunoregulator, dan menghambat adipogenesis. Kombinasi *glucocorticoid* dan *statin* dianjurkan untuk mengurangi risiko

kejadian OG ataupun progresi dari OG.

DAFTAR PUSTAKA

- Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211027760. DOI: 10.1177/25158414211027760.
- Moledina M, Damato EM, Lee V. The changing landscape of thyroid eye disease: Current clinical advances and future outlook. *Eye (Lond)*. 2024;38(8):1425–37. DOI: 10.1038/s41433-024-02967-9.
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43–67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol*. 2020;93(4):363–74. DOI: 10.1111/cen.14296.
- Lanzolla G, Comi S, Cosentino G, Pakdel F, Marino M. Statins in Graves orbitopathy: A new therapeutic tool. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(6S):S29–39. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002525.
- Nilsson A, Tsoumani K, Planck T. Statins decrease the risk of orbitopathy in newly diagnosed patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1325–32. DOI: 10.1210/clinem/dgab070.
- Malboosbaf R, Maghsoomi Z, Emami Z, Khamseh ME, Azizi F. Statins and thyroid eye disease (TED): A systematic review. *Endocrine* 2024;85(1):11–7. DOI: 10.1007/s12020-023-03680-5.
- Marino M, Lanzolla G, Marcocci C. Statins: A new hope on the horizon of Graves orbitopathy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2819–21. DOI: 10.1210/clinem/dgab184.
- Muralidhar A, Das S, Tiple S. Clinical profile of thyroid eye disease and factors predictive of disease severity. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1629–34. DOI: 10.4103/ijo.IJO_104_20.
- Gandhi R, Durairaj VD, Shah K, Nguyen Burkat C, Epley KD, Phelps PO, et al. Thyroid eye disease. *American Academy of Ophthalmology (AAO) [Internet]*. 2024. Available from: https://eyewiki.org/Thyroid_Eye_Disease.
- Bartalena L, Gallo D, Tanda ML, Kahaly GJ. Thyroid eye disease: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(6S):S2-8. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002467.
- Korn BS. 2021-2022 Basic and clinical science course, section 7: Oculofacial plastic and orbital surgery. In: Rapuano CJ, Stout J, McCannel C, editors. *American Academy of Ophthalmology*; 2021.
- Weiler DL. Thyroid eye disease: A review. *Clin Exp Optom*. 2017;100(1):20–5. DOI: 10.1111/cxo.12472.
- Lim NCS, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: A Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(4):512–8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305649.
- Campi I, Fugazzola L. How can we prevent disease relapse in Graves' orbitopathy after immunosuppressive treatment? *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(4):269–74. DOI: 10.1080/17446651.2022.2100344.
- Lanzolla G, Sabini E, Marenza L, Francesca M, Rocchi R, Sframeli A, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): A phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):733–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00238-2.
- Nancy AM. Adding statins to steroids in thyroid eye disease improves outcomes. *Medscape [Internet]*. 2021. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/960172>.
- Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting point for the therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:933. DOI: 10.3389/fendo.2019.00933.
- Busnelli M, Manzini S, Froio A, Vargiolu A, Cerrito MG, Smolenski RT, et al. Diet induced mild hypercholesterolemia in pigs: Local and systemic inflammation, effects on vascular injury – rescue by high-dose statin treatment. *PLoS One*. 2013;8(11):e80588. DOI: 10.1371/journal.pone.0080588.
- Naselli A, Moretti D, Regalbuto C, Arpi ML, Lo Giudice F, Frasca F, et al. Evidence that baseline levels of low-density lipoproteins cholesterol affect the clinical response of Graves' ophthalmopathy to parenteral corticosteroids. *Front Endocrinol*. 2020;11:609895.
- Rotondo Dottore G, Bucci I, Lanzolla G, Dallan I, Sframeli A, Torregrossa L, et al. Genetic profiling of orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e2176–90. DOI: 10.1210/clinem/dgab035.
- 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. DOI: 10.1089/thy.2017.0430.
- 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*. 2018;41(12):1417–23. DOI: 10.1007/s40618-018-0915-z.



24. Hsu GCY, Shih SR, Chang FY, Liao SL, Wei YH. An appraisal of the preventive effect of statins on the development of Graves' ophthalmopathy: A hospital-based cohort study. *Ophthalmol Ther.* 2024;13(6):1499–511. DOI: 10.1007/s40123-024-00930-1.
25. Fonseca FAH, Izar MCO. Primary prevention of vascular events in patients with high levels of C-reactive protein: The JUPITER study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(9):1041–56. DOI: 10.1586/erc.09.93.
26. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009;4(3):209–28. DOI: 10.2174/157488609789006949.
27. Bifulco M, Ciaglia E. Statin reduces orbitopathy risk in patients with Graves' disease by modulating apoptosis and autophagy activities. *Endocrine* 2016;53(3):649–50. DOI: 10.1007/s12020-015-0762-z.
28. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3661–71. DOI: 10.1210/jc.2011-1568.
29. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
30. Koch CA, Krabbe S, Hehmke B. Statins, metformin, proprotein-convertase-subtilisin-kexin type-9 (PCSK9) inhibitors and sex hormones: Immunomodulatory properties? *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):363–95. DOI: 10.1007/s11154-018-9478-8.
31. Clark JE, Stan MN. Statin use associated with lower incidence of developing thyroid eye disease in newly-diagnosed Graves' disease. *Clin Thyroidology.* 2021;33(6):266–8. DOI: 10.1089/ct.2021;33.266-268.