

RISIKO TERJADINYA EKIMOSIS PADA PENYAKIT GRAVES: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

^{1,2*}Liauw Djai Yen, ³Clarisa Silviany, ³Audie Djiady, ³Ditalia Benezia, ³Elsa Auriella Gunawan,
³Inge Wijayanti Herman, ³Karenina Novani Sugondo, ³Lydia Esterlita Halim, ³Putri Yizrahya
Sitanggang, ³Sheila Febrilia, ³Theresia Radinda Wahyudi

¹)Departemen Forensik dan Medikolegal FKIK UKRIDA - Jakarta; ²)Departemen Forensik dan
Medikolegal RSUD Kabupaten Tangerang - Tangerang; ³) FKIK UNIKA Atma Jaya - Jakarta
Email: clarisa.silviany14@gmail.com

Received 12 Desember 2022; accepted 12 Januari 2023; published 20 Januari 2023

Abstrak

Penyakit Graves merupakan kelainan autoimun pada kelenjar tiroid yang umum terjadi. Ekimosis sendiri bukan merupakan gejala yang umum dikenali sebagai penyakit graves. Sehingga pada kasus kematian akibat penyakit graves, ekimosis dapat diduga sebagai sebuah kekerasan. Dengan demikian, kajian literatur ini bertujuan untuk meninjau bagaimana risiko terjadinya ekimosis pada pasien dengan penyakit Graves serta memahami apa yang harus dilakukan untuk menghindari terjadinya kesalahan penilaian oleh tenaga kesehatan. Studi ini merupakan kajian literatur dengan menelusuri sumber dari beberapa *database* dan mendapatkan sejumlah tujuh literatur terkait hipertiroid dan memar. Berdasarkan kajian literatur ini, tingginya kadar imunoglobulin G (IgG) yang berikatan dengan trombosit berhubungan dengan memar dan trombositopenia pada penyakit Graves. Penggunaan *Propylthiouracil* (PTU) dosis tinggi meningkatkan risiko terjadinya epistaksis spontan hingga ekimosis multipel. Pada penyakit Graves, hormon tiroid juga dapat meningkatkan aktivasi fagosit dari sistem retikuloendotelial yang menyebabkan trombositopenia dan berujung pada timbulnya ekimosis.

Kata kunci: ekimosis, memar, penyakit Graves, hipertiroid, trombositopenia

Abstract

Risk of Ecchymosis in Graves' Disease: a Literature Review. Graves Disease is a common autoimmune disorder of the thyroid gland. Ecchymosis is not commonly recognized as Graves disease. In the cases of death from Graves' disease, ecchymosis could be suspected as violence. Thus, this study was conducted to review how ecchymosis and Graves' disease are related and to comprehend what must be done to avoid misjudgment by health workers. The authors reviewed literature from several databases and identified seven reports that provide explanations related to hyperthyroidism and bruising. Based on this literature review, high levels of platelet-bound immunoglobulin G (IgG) are associated with bruising and thrombocytopenia in Graves' disease. The use of high doses of Propylthiouracil (PTU) increases the risk of spontaneous epistaxis to multiple ecchymoses. In Graves' disease, thyroid hormone increases phagocyte activation of the reticuloendothelial system which causes thrombocytopenia and leads to ecchymosis.

Keywords: *ecchymosis, bruising, Graves disease, hyperthyroidism, thrombocytopenia*

1. Pendahuluan

Penyakit Graves adalah kelainan autoimun yang menyebabkan kerja organ tiroid menjadi berlebihan sehingga menyebabkan kelebihan produksi hormon tiroid, yang disebut juga dengan hipertiroidisme.¹ Hipertiroidisme dapat

menyebabkan keadaan tirotoksikosis, yaitu keadaan klinis tingginya kadar hormon tiroid (T3 dan/atau T4) yang bersirkulasi secara tidak semestinya di dalam tubuh.² Penyakit Graves merupakan penyakit yang dapat menyerang

siapapun. Namun, studi epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit Graves lebih sering terjadi pada wanita, dengan risiko 3% pada wanita dan 0,5% pada pria. Umumnya, penyakit Graves muncul pada usia 30-60 tahun.¹

Kombinasi dari faktor lingkungan dan genetik (polimorfisme HLA-DR, gen imunoregulasi STLA-4, CD25, PTPTN22, FCRL3, dan CD226) berperan pada kerentanan penyakit Graves. Terdapat bukti yang menyatakan bahwa stres dapat menjadi faktor lingkungan yang penting, yang kemungkinan bekerja melalui efek neuroendokrin pada sistem imun. Penyebab penyakit Graves yang sebenarnya adalah *thyroid-stimulating immunoglobulins* (TSIs) yang disintesis oleh limfosit di kelenjar tiroid, sumsum tulang, dan kelenjar getah bening. Antibodi tersebut dapat dideteksi dengan *bioassay* atau *immunoassay* (antibodi reseptor TSH [TRAb]).³

Pada sejumlah kasus penyakit Graves, sering didapatkan gejala ekimosis. Ekimosis merupakan purpura yang berukuran lebih dari 1 cm dan terjadi akibat ekstrasvasi darah ke dalam jaringan subkutan, yang mengakibatkan perubahan warna pada kulit. Ekimosis dapat terjadi karena trauma tumpul atau bersifat fisiologis seperti pada individu dengan obesitas. Selain gangguan jaringan ikat dermal, keadaan patologis seperti gangguan koagulasi dan trombosit dapat menjadi faktor predisposisi terbentuknya ekimosis.⁴ Dengan demikian, kajian literatur ini bertujuan untuk meninjau bagaimana risiko terjadinya ekimosis pada pasien dengan penyakit Graves serta memahami apa yang harus dilakukan untuk menghindari terjadinya kesalahan penilaian oleh tenaga kesehatan.

2. Metode

Jenis penelitian ini adalah kajian literatur (*literature review*). Sumber penelusuran literatur didapat dari PubMed, *Google Scholar*, dan *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Kata kunci yang digunakan adalah “*Graves Disease*”, dan/atau

“*Hyperthyroid*”, dan/atau “*Ecchymosis*”, dan/atau “*Purpura*”, dan/atau “*Petechiae*”, dan/atau “*Bruising*”, dan/atau “*Thrombocytopenia*”. Jenis penelitian yang dimasukkan adalah studi kohort, *randomized controlled trial* (RCT), *narrative review*, *systematic review*, dan artikel jurnal lainnya. Literatur yang dimasukkan terbatas pada literatur dengan bahasa Indonesia dan Inggris.

3. Hasil

Penelitian pada 25 pasien penyakit Graves menunjukkan bahwa sekitar setengah dari pasien penyakit Graves mudah mengalami memar, trombositopenia, atau keduanya, terlepas dari status kondisi tiroid dan pengobatan. Sekitar 36% pasien penyakit Graves dengan jumlah trombosit normal mengalami peningkatan kadar IgG trombosit. Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar IgG trombosit pada pasien dengan trombositopenia empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki jumlah trombosit yang normal, dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,01$). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa 80% pasien yang mudah memar dan mengalami perdarahan spontan dan/atau akibat trauma ringan memiliki kadar IgG trombosit yang tinggi. Sebaliknya, terdapat 71% pasien dengan kadar IgG trombosit yang tinggi ternyata mudah memar.⁵

Hasil studi retrospektif mengenai penyakit trombositopenia autoimun dan penyakit autoimun tiroid menyatakan bahwa autoantibodi platelet ditemukan pada 83% pasien autoimun tiroid dan 50% pasien tersebut mengalami peningkatan autoantibodi platelet spesifik pada sirkulasi. Prevalensi pasien yang mengalami peningkatan autoantibodi platelet pada penyakit Graves (14%) lebih sedikit dibandingkan *Hashimoto Thyroiditis* (73%), walaupun tidak memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik ($P=0.053$). Namun, kadar autoantibodi platelet dalam sirkulasi memiliki kadar yang lebih tinggi pada pasien

penyakit Graves (71%) dibandingkan pada pasien *Hashimoto Thyroiditis* (36%).⁶

Kasus langka tentang diatesis hemoragik terkait obat juga disajikan. Pasien didiagnosis memiliki penyakit Graves dan memulai terapi propiltiourasil (PTU) pada 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Pemulihan klinis yang tidak tercapai mengakibatkan PTU dengan cepat ditingkatkan menjadi dosis tidak biasa yaitu 1.000 mg/hari. Pasien kemudian dirujuk ke rumah sakit karena setelah peningkatan dosis PTU, pasien mengalami epistaksis spontan, ekimosis multipel, waktu protrombin (PT) dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) yang memanjang. Diatesis hemoragik terkait obat PTU dipertimbangkan, setelah penyebab lain telah dieliminasi.⁷

Terdapat pula studi yang menyatakan bahwa terdapat kasus *immune thrombocytopenic purpura* (ITP) yang diinduksi oleh penyakit Graves di Afrika. Pada seorang perempuan berusia 37 tahun dengan penyakit Graves, timbul gejala klinis berupa palpitasi, dispnea, mudah lelah, dan sakit kepala. Berdasarkan pemeriksaan, ditemukan adanya anemia, trombositopenia, peningkatan kadar T3 dan T4 bebas, penurunan kadar TSH, serta kadar autoantibodi tiroid yang tinggi. Pasien tersebut diberikan prednisolon sebagai pengobatan awal. Setelah 5 hari pemberian terapi, tidak tampak perubahan yang signifikan pada klinis maupun gambaran laboratoriumnya. Kemudian terapi diganti dengan propranolol dan metimazol. Setelah 3 minggu terapi, dilakukan evaluasi laboratorium yang memberikan hasil fungsi tiroid, hemoglobin, dan kadar trombosit yang normal.⁸

Studi kasus lainnya menunjukkan adanya tumpang tindih antara ITP dan penyakit tiroid autoimun. Seorang perempuan dengan ras kaukasia berusia 31 tahun datang dengan keluhan petekie pada seluruh tubuh, epistaksis, dan gusi berdarah setelah menyikat gigi. Hasil pemeriksaan darah tepi menunjukkan adanya trombositopenia ($5 \times 10^9/L$) dengan jumlah sel darah merah dan sel darah putih yang normal. Pasien ini didiagnosis dengan ITP dan memberikan respon yang baik dengan

pemberian kortikoterapi. Beberapa tahun kemudian, pasien datang dengan keadaan tirotoksikosis akibat penyakit Graves, dengan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) sebanyak $<0.01 \mu IU/mL$ (nilai normal 0.55–4.78 $\mu IU/mL$) dan *free T4* sebanyak 6.23 ng/dL (nilai normal 0.89–1.76 ng/dL). Pasien juga mengeluhkan mudah memar, petekie, epistaksis, dan gusi berdarah.⁹

Sebuah kasus yang menunjukkan bahwa penyakit ITP muncul bersamaan dengan penyakit Graves juga disajikan. Seorang pasien berusia 24 tahun datang dengan riwayat mudah memar, petekie, gusi berdarah dan menorrhagia pada tahun 2007. Tidak ada riwayat penyakit medis atau pengobatan apapun sebelumnya. Hasil pemeriksaan darah tepi menunjukkan adanya trombositopenia ($10.000/mm^3$), jumlah sel darah putih 7000/dl, laju sedimentasi eritrosit 12 mm/jam pertama. Selain itu, dilakukan juga biopsi sumsum tulang pada pasien, hasilnya menunjukkan adanya hiperplasia megakariotik terisolasi sehingga pasien didiagnosa mengalami ITP.¹⁰

Sebuah kasus dari seorang wanita berusia 30 tahun, dengan riwayat penyakit Graves dan hipertensi, yang datang dengan sesak napas, pusing, dan kelemahan yang memberat sejak 2 hari. Keluhan tidak disertai ruam atau klinis perdarahan lain, muntah, dan diare. Pasien sebelumnya tidak memiliki petekie, ekimosis, memar, limfadenopati, dan organomegali. Pada pasien dipertimbangkan operasi tiroidektomi untuk penyakit Graves tersebut sehingga selama beberapa hari pasien berhenti konsumsi metimazol. Berdasarkan hasil laboratorium, kondisi pasien disertai anemia, trombositopenia, kadar ADAMTS13 rendah, peningkatan LDH, kadar D-dimer dan fibrinogen tinggi, serta gangguan ginjal akut dengan peningkatan kreatinin. Pada apusan darah tepi, didapatkan banyak skistosit (sel fragmentasi eritrosit). Dari hasil urinalisis, ditemukan hematuria dan proteinuria. Setelah dievaluasi lebih lanjut berdasarkan klinis dan laboratorium, pasien didiagnosis *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP). Baik penyakit Graves maupun TTP, keduanya

merupakan penyakit autoimun. Penyakit Graves memicu proses autoimun yang mengarah pada produksi antibodi ADAMTS13. Berdasarkan salah satu studi, pasien menerima terapi obat antitiroid berupa methimazole. Namun, diketahui methimazole tidak menyebabkan mikroangiopati trombotik. Sedangkan, gejala TTP pasien diakibatkan kadar ADAMTS13 rendah, dan muncul beberapa hari setelah berhenti konsumsi methimazole, serta disertai peningkatan hormon tiroid. Berdasarkan studi, dipertimbangkan kondisi hipertiroidisme yang tidak terkontrol dapat memicu gejala TTP.¹¹

4. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingginya kadar IgG yang berikatan dengan trombosit berhubungan dengan mudahnya terjadi memar dan trombositopenia pada pasien dengan penyakit Graves. Semakin tinggi kadar IgG yang terikat dengan trombosit, maka risiko terjadinya memar juga meningkat.⁵ Secara umum, pasien dengan gangguan tiroid memiliki kecenderungan untuk mudah terjadi perdarahan yang salah satunya ditandai dengan munculnya ekimosis. Hal ini disebabkan oleh kondisi trombositopenia. Trombositopenia dianggap sebagai keadaan klinis yang memang umum terjadi pada penyakit Graves. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya autoantibodi terhadap antigen dari trombosit yang menyebabkan keadaan trombositopenia yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit⁹ atau dapat juga disebabkan oleh destruksi kompleks trombosit dan antibodi oleh sistem retikuloendotelial¹⁰ yang diaktivasi oleh adanya peningkatan hormon tiroid.¹² Pada keadaan trombositopenia, ekimosis dapat muncul di kulit atau mukosa segera setelah terjadi cedera atau trauma akibat kurangnya jumlah trombosit untuk menutup luka atau kerusakan pada dinding pembuluh darah dan menyebabkan kebocoran darah dan menggenang di bawah kulit sehingga terjadi memar.¹³

Selain itu, sebuah studi yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar autoantibodi

platelet pada pasien penyakit Graves⁶. Pernyataan ini didukung oleh hasil penelitian lainnya yang menyatakan bahwa peningkatan imunoglobulin yang berikatan dengan platelet akan menyebabkan percepatan dari destruksi platelet oleh sistem retikuloendotelial dan inhibisi megakariopoiesis. Autoantibodi yang memiliki reaksi terhadap glikoprotein (GP) IIb/IIIa dapat memengaruhi agregasi platelet sehingga jika berikatan dengan matriks subendotel dapat memengaruhi agregasi platelet. Agregasi platelet yang terganggu dapat memengaruhi terjadinya ekimosis pada penyakit Graves.¹⁴

Pada studi kasus lainnya dikatakan bahwa PTU dosis tinggi berisiko terjadinya epistaksis spontan, ekimosis multipel, serta PT dan aPTT yang memanjang. Pernyataan ini didukung oleh hasil studi kasus yang menyatakan bahwa ketika pengobatan dengan PTU dihentikan dan pengobatan menggunakan metimazol dimulai, gejala ekimosis yang sebelumnya dialami pasien tidak muncul lagi, atau dapat dikatakan bahwa lesi pada kulit pasien tersebut sembuh.¹⁵ Begitupun dengan hasil studi kasus lainnya yang juga menyatakan bahwa penghentian penggunaan metimazol sebagai terapi antitiroid menimbulkan gejala TTP, yang meliputi ekimosis, pada pasien penyakit Graves. Melalui studi-studi berikut, ekimosis pada penyakit Graves dapat terjadi akibat dari efek samping yang timbul dari terapi antitiroid tertentu. Walaupun demikian, studi juga mengatakan bahwa hubungan antara farmakoterapi penyakit Graves dengan ITP sebenarnya masih kontroversial.¹¹

Pengamatan serupa juga dilaporkan pada studi kasus pasien penyakit Graves yang disertakan dengan diagnosis ITP ataupun TTP di saat yang bersamaan. Beberapa studi kasus tersebut menilai terjadinya ekimosis pada pasien penyakit Graves yang juga terdiagnosis ITP atau TTP. ITP merupakan gangguan hematologi yang disebabkan oleh destruksi trombosit akibat autoimun, yang ditandai oleh kadar trombosit di bawah $100 \times 10^9/L$ tanpa disertai kondisi lain yang dapat menyebabkan trombositopenia.⁸ ITP dapat terjadi akibat

adanya penghancuran kompleks antibodi trombosit oleh sistem retikuloendotelial yang melebihi kapasitas produksi oleh sumsum tulang. Pada penyakit Graves, hormon tiroid dapat meningkatkan aktivitas fagositik dari sistem retikuloendotelial, menyebabkan terjadinya trombositopenia yang berujung pada munculnya ekimosis. Teori lainnya menyebutkan adanya reaksi silang antara antibodi anti-reseptor tiroid dan epitopes trombosit. Teori ini didukung oleh kesamaan struktural dari membran glikoprotein GPIIb/IIIa trombosit dan *truncated actin binding protein* (TABP) yang merupakan protein yang diikat oleh antibodi anti-tiroid. Hal ini menunjukkan bahwa antibodi anti-tiroid dapat bereaksi dengan reseptor trombosit dan menyebabkan kerusakan dini.⁹

Keterbatasan dari penelitian ini antara lain; jumlah literatur yang hanya sedikit, cenderung kurang untuk melakukan pengkajian dengan baik. Objek penelitian juga hanya berupa literatur, sementara pengkajian akan lebih baik apabila menggunakan sampel.

5. Kesimpulan

Ekimosis terjadi pada pasien penyakit Graves yang juga terdiagnosis ITP atau TTP. Pada penyakit Graves, tingginya hormon tiroid meningkatkan aktivitas fagositik dari sistem retikuloendotelial dan menyebabkan terjadinya trombositopenia yang berujung pada ekimosis.

Penting bagi tenaga kesehatan untuk melakukan anamnesis terkait riwayat penyakit dan pengobatan pasien untuk menghindari kesalahan dalam menilai.

Saran untuk penelitian selanjutnya, diperlukan penelitian menggunakan sampel agar penelitian risiko terjadinya ekimosis pada penyakit Graves bisa dikaji dengan lebih baik.

Daftar Pustaka

1. 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Dec 27];34(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107168/>
2. Blick C, Nguyen M, Jialal I. thyrotoxicosis - Books - NCBI [Internet]. StatPearls Publishing LLC. 2022 [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/?term=thyrotoxicosis>
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3095>
4. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138688>
5. Hymes K, Blum M, Lackner H, Karpatkin S. Easy bruising, thrombocytopenia, and elevated platelet immunoglobulin G in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1981 [cited 2022 Dec 27];94(1):27–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6893793/>
6. Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, Soini B, Girolami A, Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Dec 27];113(3):373. Available from: </pmc/articles/PMC1905072/>
7. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Geyik R. Propylthiouracil-related hemorrhagic diathesis: a case report and review of the literature [Internet]. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2006 [cited 2022 Dec 27]. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195890/>
8. Agyapong KO, Folson A, Fiador K. Graves disease-induced immune thrombocytopenic purpura in an african female: a case report. 2022 [cited 2022 Dec 27]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1596594/v1>
 9. Marta GN, Campos FPF de. Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease: a controversial overlap. *Autops Case Rep* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 27];5(2):45. Available from: </pmc/articles/PMC4584663/>
 10. Jung RS, Parghane RV, Sood A, Bhattacharya A, Mittal BR. Primary autoimmune thrombocytopenia and co-existing Graves' disease: Role of radioiodine-131. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 27];29(3):195. Available from: </pmc/articles/PMC4157203/>
 11. Chaughtai S, Khan I, Gupta V, Chaughtai Z, Ong R, Asif A, et al. Graves disease-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2019 Dec 13 [cited 2022 Dec 27];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831041/>
 12. Naeem A, Aung H, Menon R, Garg A. Graves' Disease and Thrombocytopenia. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 27];63. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0063/ea0063p1214>
 13. Williams Hematology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581§ionid=94301148>
 14. Fu L, Ma J, Cheng Z, Gu H, Ma J, Wu R. Platelet-specific antibodies and differences in their expression in childhood immune thrombocytopenic purpura predicts clinical progression. *Pediatr Investig* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Dec 27];2(4):230. Available from: </pmc/articles/PMC7331365/>
 15. Aycan Z, Arhan E, Cetinkaya E, Vidinlisan S, Menekşe N, Yücel H, et al. Propylthiouracil-induced hypersensitivity syndrome [Internet]. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2006 [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848120/>