

Graves Disease: Diagnosis dan Tatalaksana

Ayundha Rizky Lestary^{1*}, Fatikha Rudia Ahda¹, I Gede Aditya Satrya Bhuwana Cakra¹, Ni Made Sri Padma Puspita¹, Eva Triani²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

² Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.2754>

Article Info

Received : 15 Juni 2023

Revised : 02 Agustus 2023

Accepted : 09 Agustus 2023

Abstract: Hyperthyroidism is an increase in the amount of thyroid hormone synthesis and secretion by the thyroid gland. Graves Disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism. Graves Disease (GD) is more common in women than men and in patients with a family history of GD. Graves Disease can also be triggered by environmental factors such as stress, smoking, infection, and exposure to iodine. Graves Disease manifests in the form of the Merseburger triad consisting of thyrotoxicosis, diffuse goiter, and ophthalmopathy (orbitopathy) with symptoms of agitation, palpitations, and muscle weakness. In making the diagnosis of GD, 2 tests are carried out, namely a thyroid function test which consists of examinations to diagnose hypothyroidism, namely Wayne index scoring, TSH test, and FT4 as well as tests to distinguish GD from other causes of hyperthyroidism, namely TRab, radioactive iodine uptake scan with I-123 or I-131, thyroid ultrasound with doppler, T3/T4 ratio values, and CT or MRI. The goal of treatment for GD is to control and improve the condition based on the pathophysiology of GD, namely the antigen-antibody reaction in the thyroid gland. Modalities for the treatment of GD consist of anti-thyroid drugs, surgery, and radioactive iodine (RAI) treatment with sodium-131(131I). The choice of treatment is based on the severity of thyrotoxicosis, age, thyroid size, availability of modalities, response to treatment, and other comorbidities.

Keywords: hyperthyroidism; graves disease; clinical manifestation; diagnosis; treatment

Citation: Lestary, A, R., Ahda, F, R., Cakra, I, G, A, S., Puspita, S, P., & Triani, E. (2023). Graves Disease: Diagnosa dan Tatalaksana. *Lombok Medical Journal*, 1(2), 30-33. <https://doi.org/10.29303/lmj.v1i2.14>

Pendahuluan

Graves Disease (GD) adalah salah satu penyebab utama dari hipertiroidisme dengan persentase hingga 80% dari kasus hipertiroid. *Graves Disease* paling sering dialami oleh perempuan di usia 20 hingga 50 tahun. Penyebab utama dari GD adalah autoimun, yaitu kondisi dimana sel imun menyerang tiroid sehingga merangsang peningkatan produksi hormon tiroid dengan efek samping membesarnya kelenjar tiroid. Mekanisme terjadinya GD adalah sintesis dan sekresi yang berlebihan dari hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Pada kondisi normal sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk melindungi tubuh dari organisme asing

penyebab penyakit seperti virus dan bakteri. Namun, pada penderita GD, sistem kekebalan tubuh menghasilkan antibodi TSI (*Tiroid Stimulating Immunoglobulins*) yang akan menyerang kelenjar tiroid sehingga memicu kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid dalam jumlah yang lebih banyak dari yang dibutuhkan tubuh. Gejala umum yang dialami oleh penderita GD adalah palpitasi, agitasi, kelelahan, intoleransi panas, tremor, nafsu makan meningkat, kehilangan berat badan, dan gangguan menstruasi pada wanita. Untuk mendiagnosis pasien, secara umum akan dilakukan 2 pemeriksaan yaitu tes fungsi tiroid untuk mendiagnosis hipertiroidisme dan tes untuk

Email: ayundhakytary@gmail.com (*Corresponding Author)

membedakan GD dari penyebab hipertiroidisme lainnya. pengobatan GD terdiri dari pemberian obat anti tiroid, pembedahan, dan radioactive iodine therapy.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu manifestasi klinis, diagnosis, dan tatalaksana *graves disease*. Pencarian literatur dilakukan melalui website pencarian kepustakaan, antara lain *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan Google Scholar dengan kata kunci pencarian yaitu "*graves disease*", "*hipertiroidisme*", "*manifestasi graves disease*", "*diagnosis graves disease*", dan "*treatment graves disease*". Basis data diambil dari referensi yang dipublikasikan pada PubMed, ScienceDirect, dan Researchgate.

Hasil dan Diskusi

Definisi

Hipertiroid adalah peningkatan jumlah sintesis dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Hipertiroid dapat menyebabkan tirotoksikosis dimana kondisi klinis akibat dari hormon tiroid yang terlalu tinggi dalam sirkulasi. *Graves disease* merupakan penyebab paling sering dari hipertiroid (PERKENI, 2017).

Graves disease adalah penyakit autoimun yang terutama mempengaruhi kelenjar tiroid. Ini juga dapat mempengaruhi beberapa organ lain termasuk mata dan kulit. Ini adalah penyebab paling umum dari hipertiroidisme. hal ini ditandai dengan produksi autoantibodi terhadap kelenjar tiroid (TrAb) (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Epidemiologi

Graves Disease (GD) adalah penyebab paling umum dari hipertiroidisme tercatat 60% - 80% dari kasus hipertiroid (Subekti & Pramono, 2018). Prevalensi keseluruhan hipertiroidisme di Amerika Serikat adalah 1,2% dengan insiden 20/100.000 sampai 50/100.000. Ini paling sering terjadi pada orang berusia produktif yaitu berkisar 20 - 50 tahun. *Graves Disease* (GD) lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Beberapa data menunjukkan risiko seumur hidup pada wanita dan pria masing-masing adalah 3% dan 0,5%. Sesuai data dari *Nurses' Health Study II* (NHSII), insiden 12 tahun di antara wanita usia 25 hingga 42 tahun setinggi 4,6/1000 (Pokhrel & Bhusal, 2022). Berdasarkan *Indonesian Basic Health* prevalensi kasus hipertiroidisme di Indonesia berkisar 6.9% (Khan et al., 2021; The Indonesian Society of Endocrinology, 2012).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar RI (Riskesdas, 2013) prevalensi penyakit hipertiroid di Indonesia adalah 0,6% pada wanita dan 0,2% pada pria, dengan rincian pada usia 15-24 tahun 0,4%, usia 25-34 tahun 0,3%, dan sama atau di atas 35 tahun 0,5% (PERKENI, 2017).

Etiologi

Dasar autoimun dari GD dihasilkan dari interaksi kompleks antara berbagai faktor yang meliputi faktor genetik, endogen dan lingkungan (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Semua penyakit autoimun, GD lebih sering terjadi pada pasien dengan keluarga yang memiliki riwayat GD. Ini lebih sering terjadi pada kembar monozigot daripada kembar dizigotik. Ini dipicu oleh faktor lingkungan seperti stres, merokok, infeksi, paparan yodium, dan pasca persalinan, serta setelah terapi antiretroviral (ART) yang sangat aktif karena pemulihan kekebalan tubuh (Pokhrel & Bhusal, 2022).

Faktor Risiko

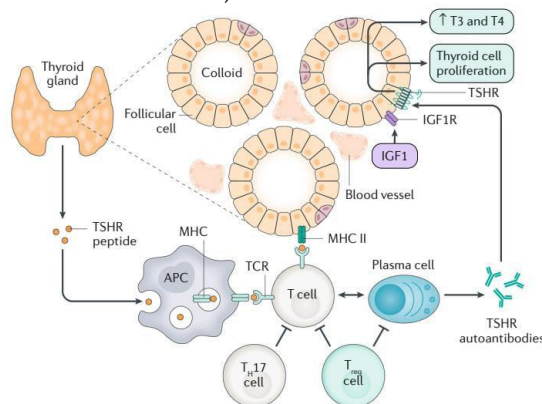
Di Swedia, risiko seseorang terdiagnosa GD seumur hidupnya adalah 1,7% dengan risiko pada wanita lebih besar 5-6 kali. Usia rata-rata diagnosis adalah 48 tahun, dengan tidak ada perbedaan yang signifikan menurut jenis kelamin. *Graves disease* lebih sering terjadi pada populasi asia dan lebih jarang pada populasi afrika subsahara. Risiko timbulnya GD selama kehamilan adalah 0,05-0,4%, dengan puncak trimester pertama diikuti oleh tingkat yang lebih rendah pada paruh kedua kehamilan dan puncak post partum kedua karena rebound kekebalan. Risiko relatif dari GD pada post partum adalah 2,1 dan melebihi 5,5 pada usia 35-39 tahun. Puncak insiden diamati antara 7-9 bulan setelah melahirkan. *Graves Disease* jarang terjadi pada masa kanak-kanak dan terutama pada usia dini masa kanak-kanak, insiden meningkat seiring bertambahnya usia. Pada usia di atas 55 tahun GD mendasari 21,4% kasus hipertiroidisme (Wémeau et al., 2018).

Patofisiologi

Kelainan patologis yaitu terjadi sintesis dan sekresi yang berlebihan dari hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Penyebab hipertologisme yang paling sering adalah GD, selanjutnya diikuti oleh goiter nodular toksik. Tirotoksikosis adalah sindrom klinis akibat hormon tiroid yang berlebihan dalam sirkulasi tanpa melihat sumbernya, tirotoksikosis dapat terjadi pada kondisi disfungsi tiroid yang tidak menyebabkan hipertiroid contohnya pada kondisi tiroid pada saat terjadi tiroiditis. Pada tiroiditis yang terjadi bukan peningkatan produksi hormon tiroid yang berlebihan melainkan sel tiroid yang rusak atau mengalami

inflamasi/peradangan yang akan melepaskan hormon tiroid berlebihan secara langsung ke dalam pembuluh darah (Khan et al., 2021; PERKENI, 2017).

Graves Disease (GD) adalah salah satu jenis gangguan pada sistem kekebalan tubuh yang menjadi penyebab umum dari hipertiroid yaitu sekitar 60% - 80% dari seluruh kasus hipertiroid di dunia (Subekti & Pramono, 2018). *Graves Disease (GD)* terjadi akibat gangguan pada sistem kekebalan tubuh. Pada kondisi normal sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk melindungi tubuh dari organisme asing penyebab penyakit seperti virus dan bakteri. Akan tetapi, pada penderita *Graves disease* sistem kekebalan tubuh menghasilkan antibodi *Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI)* yang akan menyerang *Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR)* pada kelenjar tiroid, ketika TSHR distimulasi hormon tiroid akan disekresikan dalam jumlah yang banyak yang kemudian akan menyebabkan hipertiroid (Khan et al., 2021; Pokhrel & Bhusal, 2022).



Gambar 1. Patofisiologi *Graves Disease* (Davies et al., 2020)

Graves Disease (GD) mengakibatkan pengaktifan sistem imun tubuh. Kelenjar tiroid menghasilkan peptida TSHR, selanjutnya APC dan MHC 1 yang diekspresikan sel folikular tiroid akan berikatan dengan peptida TSHR dan akan berikatan dengan TCR pada Sel T. Hal tersebut akan menyebabkan reaksi autoreaktif dari sel B dan sel T sehingga sel B yang berada di dalam plasma sel akan menyekresikan antibodi TSHR/TSI. Pengaktifan sistem imun menghasilkan antibodi TSI yang berikatan dengan TSHR pada kelenjar tiroid sehingga akan meningkatkan proliferasi sel tiroid yang menyebabkan peningkatan dari T3 (Triiodotironin) dan T4 (Tirosin) (**Gambar 1**). Reseptor dari TSHR yang terdapat di fibroblast kulit akan menghasilkan manifestasi klinis berupa dermatopati, ikatan antara TSI dengan TSHR yang berada di fibroblast orbital dan jaringan lemak akan menghasilkan manifestasi klinis berupa edema wajah dan perifer akumulasi dari glikosamioglikan, serta dapat karena menyebabkan hipertiroidisme karena peningkatan produksi T3 dan T4

karena hipertropi dan hiperplasia kelenjar tiroid karena ikatan antibodi TSHR/TSI dengan TSHR (Davies et al., 2020). Pada GD, hipertiroid akan diikuti adanya pembesaran kelenjar tiroid atau struma, kelainan pada mata atau oftalmopati, dan kelainan pada kulit atau dermatopati. Ketiga hal tersebut disebut dengan trias graves.

Pada sebagian besar hipertiroidisme, kelenjar tiroid mengalami pembesaran sebesar 2 - 3 kali dari ukuran normalnya disertai dengan banyaknya hiperplasia dan lipatan-lipatan sel folikel ke dalam folikel sehingga jumlah sel-sel ini lebih meningkat beberapa kali dibandingkan dengan pembesaran kelenjar. Setiap sel meningkatkan kecepatan sekresinya beberapa kali lipat dan penelitian ambilan yodium radioaktif menunjukkan bahwa kelenjar-kelenjar hiperplastik ini mensekresi hormon tiroid dengan kecepatan 5-15 kali lebih besar daripada normal (Khan et al., 2021).

Pada hipertiroidisme kelenjar tiroid dipaksa menyekresikan hormon hingga di luar batas, sehingga untuk memenuhi hal tersebut, sel-sel sekretori kelenjar tiroid membesar. Gejala klinis pasien yang sering berkeringat dan suka hawa dingin termasuk akibat dari sifat hormon tiroid yang kalorigenik akibat peningkatan laju metabolisme tubuh yang di atas normal. Pada penderita hipertiroid mengalami kesulitan tidur akibat dari proses metabolisme yang menyimpang ini. Efek pada kepekaan sinaps saraf yang mengandung terus otot sebagai akibat dari hipertiroidisme ini menyebabkan terjadinya tremor otot yang halus dengan frekuensi 10 - 15 kali per detik sehingga penderita mengalami gemetar tangan yang abnormal. Nadi yang takikardi juga merupakan salah satu efek hormon tiroid pada sistem kardiovaskuler. Eksophthalmus yang terjadi merupakan reaksi inflamasi autoimun yang mengenai daerah jaringan periorbital dan otot - otot ekstraokuler akibatnya bola mata menonjol keluar (Khan et al., 2021; Subekti & Pramono, 2018).

Manifestasi Klinis

Terdapat berbagai macam tanda dan gejala dari *Graves disease*, mulai dari ringan hingga berat. Tanda dan gejala GD ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Tanda dan Gejala *Graves Disease* (Subekti & Pramono, 2018)

Tanda	Gejala
Hiperaktif	Palpitasi
Takikardia	Agitasi
Fibrilasi atrium	Fatigue
Hipertensi sistolik	Intoleransi panas
Kulit hangat dan lembut	Tremor

Hiperrefleksia	Nafsu makan meningkat
Kelemahan otot	Kehilangan berat badan
	Gangguan menstruasi

Diagnosis

Diagnosis GD ditegakkan berdasarkan anamnesis tanda, gejala, serta adanya riwayat keluarga GD, pemeriksaan fisik yang menyeluruh dan pemeriksaan laboratorium tambahan. Manifestasi penyakit ini adalah **triad Merseburger** yang terdiri dari tirotoksikosis, gondok difus, dan oftalmopati (orbitopati) (Subekti & Pramono, 2018).

Pada kurang dari 1% populasi, GD muncul dengan trias eksoftalmus, miksedema, dan akropaki. Miksedema pretibial adalah manifestasi GD yang jarang terjadi yaitu hanya pada <5% kasus (Aggarwal et al., 2012).



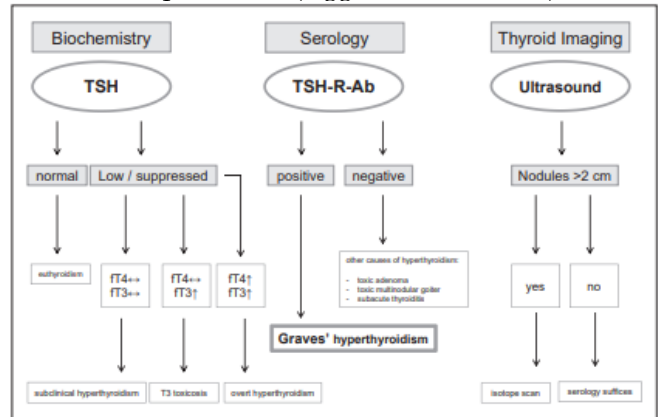
Gambar 2. Plak coklat simetris dengan tampilan oranye peau-d' di atas tungkai bawah bilateral menunjukkan miksedema pretibial (Aggarwal et al., 2012).



Gambar 3. Proptosis bilateral sugestif oftalmopati tiroid (Aggarwal et al., 2012).



Gambar 4. Pan digital clubbing sebagai manifestasi akropaki tiroid (Aggarwal et al., 2012).



Gambar 5. Algoritma pemeriksaan pasien dengan curiga *Grave Disease* (Kahaly et al., 2018).

Untuk mendiagnosis pasien, maka secara umum akan dilakukan 2 pemeriksaan yaitu tes fungsi tiroid untuk mendiagnosis hipertiroidisme dan tes untuk membedakan GD dari penyebab hipertiroidisme lainnya.

1. Mendiagnosis Hipertiroidisme
a. Skoring Index Wayne

Penyakit hipertiroid dapat ditegakkan dengan sistem skoring, yaitu **Index Wayne** dengan rentang skoring +45 hingga - 25. Jika skor > +19 , maka dapat dikatakan hipertiroid toxic. Jika skor kurang dari 11 maka dapat dikatakan euthyroid. Apabila range skoring 11 hingga 19 dikatakan equivocal/meragukan. Penggunaan awal index wayne ditujukan untuk membantu menegakkan diagnosis hipertiroid pada kondisi keterbatasan pemeriksaan lengkap lebih lanjut (Srikandi, 2020).

Tabel 2. Index Wayne (Srikandi, 2020)

Symptoms of recent onset and/or increased severity	Score	Signs	Present Absent	
			Present	Absent
Dyspnea on effort	+1	Palpable thyroid	+3	-3
Palpitations	+2	Bruit over thyroid	+2	-2
Tiredness	+2	Exophthalmoses	+2	-
Preference for heat	-5	Lid retraction	+2	-
Preference for cold	+5	Lid lag	+1	-
Excessive sweating	+3	Hyperkinesia	+4	-2
Nervousness	+2	Hands hot	+2	-2
Appetite: increased	+3	Hands moist	+1	-1
Appetite: decreased	-3	Casual pulse rate: >80/min	-	-3
Weight increased	-3	>90/min	+3	-
Weight decreased	+3	Atrial fibrillation	+4	-

b. Uji TSH dan FT4

Setelah pertanyaan tentang tirotoksikosis diajukan, data laboratorium diperlukan untuk

memverifikasi diagnosis, membantu memperkirakan keparahan kondisi, dan membantu merencanakan terapi (DeGroot, 2016). Jika TSH menurun, seseorang perlu melakukan pemeriksaan Free T4 (FT4) dan Free T3 (FT3). Jika tes hormon bebas tidak tersedia, total T4 (Thyroxine) dan total T3 (Triiodothyronine) dapat digunakan. TSH yang menurun dengan FT4 atau FT3 tinggi atau keduanya akan mengkonfirmasi diagnosis hipertiroidisme. Pada hipertiroidisme subklinis, hanya TSH yang menurun, tetapi FT4 dan FT3 normal (Pokhrel & Bhusal, 2022). Berikut ini nilai rujukan untuk fungsi tiroid.

Tabel 3. Nilai rujukan uji fungsi tiroid (Kurniawan & Arif, 2016)

Uji	Nilai rujukan
TSH	0,5-4,7 mU/L
T3	0,92-2,78 nmol/L
FT3	0,22-6,78 pmol/L
T4	58-140 nmol/L
FT4	10,3-35 pmol/L

Tingkat T4 mungkin normal pada pasien tirotoksik yang mengalami penurunan kadar protein pengikat T4 serum atau karena penyakit parah. Dengan demikian, tirotoksikosis mungkin ada ketika kadar T4 total dalam kisaran normal. Namun pengukuran FT4, FT3 (Free T3), atau FTI (Free Thyroxine Index) biasanya menghilangkan sumber kesalahan ini dan merupakan **tes terbaik**. Dengan adanya gejala khas, satu pengukuran penekanan TSH atau peningkatan FT4 sudah cukup untuk membuat diagnosis pasti, meskipun tidak mengidentifikasi penyebabnya. Jika FT4 normal, pengulangan adalah untuk menyingkirkan kesalahan, bersama dengan tes kedua seperti serum FT3 (DeGroot, 2016).

2. Tes untuk membedakan Graves dari penyebab hipertiroidisme lainnya

Gambaran sugestif GD termasuk riwayat keluarga positif GD, adanya orbitopati, pembesaran tiroid difus dengan atau tanpa bruit dan miksedema pretibial. Namun, jika diagnosis dipertanyakan karena tidak spesifiknya tanda atau gejala pada pasien, dapat dikonfirmasi dengan beberapa tes berikut (Pokhrel & Bhusal, 2022).

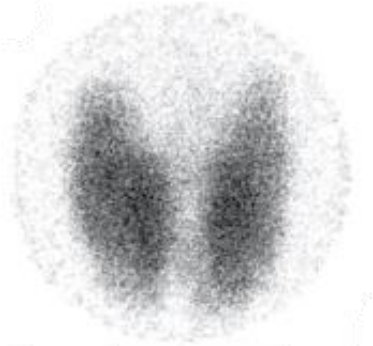
a. Pengukuran antibodi reseptor TSH (TRAb)

Ada dua tes yang tersedia, imunoglobulin perangsang tiroid (TSI) dan imunoglobulin penghambat pengikat tirotropin (TBI) atau imunoglobulin penghambat pengikatan tirotropin

(TBII). Pengukuran TRAb dengan uji generasi ketiga memiliki sensitivitas dan spesifisitas 97% dan 99% untuk diagnosis GD (Pokhrel & Bhusal, 2022). Pengukuran TRAb diindikasikan dalam kondisi berikut:

- 1) Hipertiroidisme selama kehamilan
 - 2) Wanita hamil dengan *Graves Disease* untuk menentukan kemungkinan hipertiroidisme janin dan neonatus karena antibodi ini melintasi plasenta
 - 3) Pasien dengan kemungkinan orbitopathy Graves tanpa hipertiroidisme biokimia
 - 4) Untuk mengetahui prognosis hipertiroidisme yang sedang dirawat.
- b. Radioactive iodine uptake scan dengan I-123 atau I-131**

Nilai normal serapan radiotracer tiroid adalah 3 sampai 16% pada 6 jam dan 8 sampai 25% pada 24 jam. Serapan yodium radioaktif yang lebih dari normal menunjukkan tiroid hiperaktif (Iqbal, 2020). Pada *Graves Disease* serapan akan tinggi dan difus. Sedangkan, pada bintil toksik, serapan akan bersifat fokal yang dikenal sebagai bintil panas. Gondok multinodular toksik akan memiliki serapan yang heterogen. Penyerapan yodium radioaktif pada tiroiditis subakut, hipertiroidisme sekunder akan rendah (Pokhrel & Bhusal, 2022).

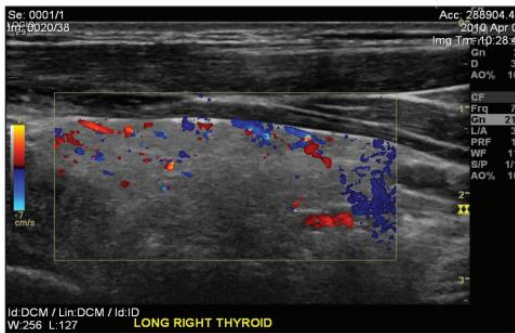


Gambar 6. Skintigrafi tiroid radioiodine (123I) pada *Grave Disease* dengan akumulasi isotop yang difus dan intens dalam kelenjar yang membesar secara bilateral (Davies et al., 2020).

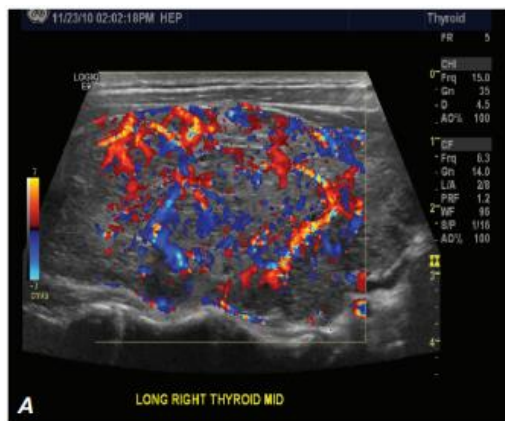
c. Ultrasonogram Tiroid dengan Doppler

Ultrasonografi adalah prosedur pencitraan noninvasif, cepat, dan akurat (Kahaly, 2020). Hasil ultrasonografi menunjukkan kelenjar yang membesar dengan pola hypoechoic yang jelas yang mencerminkan infiltrasi kelenjar tiroid oleh limfosit dan degenerasi folikel tiroid. Pada pasien GD, hasil ultrasonografi juga ditandai dengan peningkatan aliran darah intratiroidal yang nyata dan menyebar yang disebut sebagai "**inferno tiroid**", yang

merupakan patognomonik untuk diagnosis GD (Alzahrani et al., 2012).



Gambar 7. Pandangan longitudinal USG Doppler lobus kanan tiroid dengan pola vascular normal (Alzahrani et al., 2012)



Gambar 8. USG Doppler pandangan longitudinal lobus kanan pada pria 35 tahun dengan GD yang menunjukkan pola vaskular "inferno" (Alzahrani et al., 2012).

d. Nilai Rasio T3/T4

Rasio T3/T4 Lebih besar dari 20 (ng/mcg) atau rasio FT3/FT4 lebih besar dari 0,3 (satuan SI) menunjukkan GD dan dapat digunakan untuk membedakan GD dari tirotoksikosis yang diinduksi tiroiditis (Pokhrel & Bhusal, 2022).

e. CT atau MRI

CT atau MRI orbit dapat dilakukan untuk mendiagnosis orbitopati GD pada pasien yang datang dengan orbitopati tanpa hipertiroidisme (Pokhrel & Bhusal, 2022). Orbitopati ditandai dengan peradangan otot okulomotor dan jaringan ikat ekstraokular karena karena jaringan di organ ini memiliki reseptor terhadap TRAb (Hakim et al., 2021; Prasek et al., 2015). Penyakit ini menyebabkan edema dan pembengkakan yang mengakibatkan proptosis dan diplopia (Kilicarslan et al., 2015).

Exophthalmos adalah gambaran umum yang terjadi dan dapat dikonfirmasi secara radiografi. Salah satunya melibatkan penelusuran garis referensi antara luasan anterior dari setiap tulang zygomatik di bagian aksial midorbital. Jarak dari

garis ini ke aspek posterior dapat diukur dengan nilai normal yaitu 0,10 mm, jika nilainya lebih kecil (atau negatif) menunjukkan *exophthalmos* (Lo et al., 2018).



Gambar 9. CT aksial dengan *exophthalmos* bilateral (Lo et al., 2018).



Gambar 10. CT Kepala (Fokus Orbital). Ditandai hipertrofi otot rektus kanan medial dan lateral (panah merah), yang mendorong bola mata ke depan, yang menyebabkan proptosis +/- 0,5 cm (Hakim et al., 2021).

Jadi, pengobatan GD didasarkan pada hasil tes laboratorium untuk memastikan diagnosis dan sebagai dasar untuk evaluasi pengobatan. Pemeriksaan laboratorium dilakukan jika tanda dan gejala tirotoksikosis tidak muncul atau tidak jelas. Pada GD, hasil tes laboratorium akan ditemukan konsentrasi TSH yang rendah dan konsentrasi FT4 yang tinggi. Apabila pada pemeriksaan fisik mengarah ke GD, tetapi hasil laboratorium menunjukkan konsentrasi TSH rendah dengan nilai FT4 normal maka dilanjutkan dengan pemeriksaan T3 (Subekti & Pramono, 2018).

Tatalaksana

Penyakit hipertiroid memerlukan pengobatan secara berkesinambungan dengan biaya pengobatan yang tidak murah. Bagi peserta JKN, biaya pengobatan penyakit hipertiroid telah dicover sepenuhnya oleh BPJS melalui paket INA-CBG (Hayati & Martha, 2014).

Dalam beberapa dekade terakhir, pilihan pengobatan untuk GD adalah melalui pemberian obat anti tiroid dan *Radioactive Iodine Therapy* (RAI) (Mengistu et al., 2022).

Tujuan pengobatan GD adalah untuk mengontrol dan memperbaiki kondisi berdasarkan patofisiologi, yakni reaksi antigen-antibodi pada kelenjar tiroid. Modalitas untuk pengobatan GD terdiri dari obat anti tiroid, *Radioactive Iodine Therapy* (RAI) dengan natrium-131 (131I), dan tiroidektomi. Pilihan pengobatan didasarkan pada beberapa faktor, yaitu tingkat keparahan tirotoksikosis, usia, ukuran tiroid, ketersediaan modalitas, respons perawatan, dan komorbiditas lainnya. Pilihan pengobatan untuk GD berbeda tergantung pada wilayah geografis. *Radioactive Iodine Therapy* (RAI) sering digunakan sebagai terapi pertama di Amerika Serikat (AS). Di luar AS, obat anti tiroid lebih sering digunakan sebagai pengobatan primer, sedangkan pembedahan hanya diperuntukkan bagi pasien dengan hipertiroidisme persisten atau berulang. Selain itu, pasien dapat menggunakan beta bloker untuk menghilangkan gejala tirotoksikosis.

a. Obat Anti Tiroid

Ada 2 jenis obat anti tiroid, yaitu *propylthiouracil* (PTU) dan methimazole. *Propylthiouracil* (PTU) bekerja dengan menghambat organifikasi iodida dan proses coupling, sedangkan methimazole menghambat oksidasi yodium di kelenjar tiroid. Jika salah satu obat ini digunakan sebagai terapi primer, maka harus diberikan setidaknya selama 12-18 bulan, dan akan dihentikan jika konsentrasi TSH dan TRAb mencapai nilai normal. Ross et al. (2016) melaporkan bahwa penggunaan obat anti tiroid dalam waktu lama efektif dan aman, terutama untuk orang dewasa. Oleh karena itu, obat anti tiroid adalah pilihan pengobatan lini pertama pada GD (Ross et al., 2016). Cara pemberian OAT dapat dilakukan melalui salah satu cara berikut:

1) Metode titrasi:

Methimazol/carbimazole diberikan dengan dosis awal 20-40 mg/hari sekali atau Propylthiouracil 300-600 mg/hari tiga kali sehari. OAT diberikan sampai keadaan eutiroid tercapai, kemudian dosis diturunkan secara bertahap dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan serendah mungkin (PERKENI, 2017).

2) Metode block-suplement:

Setelah mencapai keadaan eutiroid dengan obat antitiroid, pengobatan dilanjutkan dengan menambahkan I-tirokdin 100-150 mcg/hari. Tujuannya untuk menurunkan angka kekambuhan danantisipasi terjadinya keadaan hipotiroid (PERKENI, 2017). Pemantauan fungsi tiroid dilakukan dengan

menentukan kadar fT4 setiap 4-6 minggu sekali. Kadar TSHs ditentukan setiap 4-6 minggu setelah kadar fT4 mencapai nilai normal (PERKENI, 2017).

Indikasi obat anti tiroid oral (Ross et al., 2016):

- a) Kemungkinan remisi yang tinggi (wanita, manifestasi klinis ringan, gondok ringan, TRAb negatif atau rendah).
- b) Wanita hamil dengan GD (dengan PTU).
- c) Lansia, atau komorbiditas dengan penyakit lain yang meningkatkan risiko operasi atau harapan hidup yang pendek.
- d) Pasien di panti jompo atau fasilitas perawatan kesehatan lainnya yang tidak dapat mengikuti regulasi terapi yodium radioaktif.
- e) Riwayat operasi atau radiasi leher.
- f) Ahli bedah tiroid terbatas di daerah tersebut.
- g) *Ophthalmopathy Graves* sedang atau berat.
- h) Kebutuhan mendesak untuk menurunkan tingkat tiroid (fT4).

Namun, obat antitiroid tidak menyembuhkan penyakit Graves. Masalah klinis utama dari obat anti tiroid adalah adanya kemungkinan 20% hingga 70% kekambuhan hipertiroidisme setelah penghentian pengobatan (Ma et al., 2016).

b. *Radioactive Iodine Therapy* (RAI)

Radioactive Iodine Therapy adalah pengobatan definitif yang aman dan efektif untuk GD. *Radioactive Iodine Therapy* umumnya digunakan sebagai terapi lini kedua untuk penyakit kambuh atau persisten. *Radioactive Iodine Therapy* dapat digunakan pada pasien dengan risiko efek samping obat anti tiroid dan dengan komorbiditas. Indikasi terapi RAI (Ross et al., 2016):

- 1) Komorbiditas yang dapat meningkatkan risiko operasi.
- 2) Riwayat operasi atau radiasi leher eksternal.
- 3) Kontraindikasi untuk obat anti tiroid.
- 4) Kegagalan untuk mencapai eutiroidisme dengan obat-obatan anti tiroid.
- 5) Pasien dengan kelumpuhan hipokalemik tirotoksikosis periodik.
- 6) Gagal jantung kanan yang disebabkan oleh hipertensi paru atau gagal jantung kongestif.

Sebuah penelitian dari Fanning, Inder dan Mackenzie (2018) menyatakan sebagian besar pasien menjadi hipotiroid setelah dosis tunggal I131, dengan dosis tunggal radioiodin yang menghasilkan remisi jangka panjang dari GD

hingga 79%. Dari pasien yang tetap hipertiroid setelah dosis pertama radioiodin, semua yang diobati dengan dosis kedua mencapai remisi.

c. Tiroidektomi

Tiroidektomi sebagian dan total adalah jenis operasi yang dapat dilakukan dalam kasus hipertiroidisme. Pasien dengan tiroidektomi total tidak akan mengalami relaps hipertiroid, tetapi tindakan ini memiliki efek samping yang merugikan, seperti hipokalsemia, kelumpuhan pita suara, dan perdarahan.

Indikasi tiroidektomi pada hipertiroidisme meliputi (Ross et al., 2016):

- 1) Wanita merencanakan kehamilan dalam waktu kurang dari 6 bulan.
- 2) Pembesaran gondok dan kompresi organ lain di sekitar kelenjar tiroid.
- 3) Rendahnya serapan pemindaian tiroid.
- 4) Adanya indikasi keganasan pada pemeriksaan sitologi.
- 5) Nodul tiroid lebih besar dari 4 cm.
- 6) Tiroid tidak berfungsi atau hipofungsi pada pemindaian tiroid.
- 7) Hiperparatiroidisme.
- 8) Tingkat TRAb tinggi (sulit diobati dengan obat anti tiroid).
- 9) Ophthalmopathy Graves sedang atau berat.

d. Beta Bloker

Selain modalitas diatas, penggunaan beta bloker direkomendasikan untuk semua pasien tirotoksikosis dengan manifestasi yang jelas, terutama pada orang tua, pasien yang memiliki denyut nadi > 90x / menit, atau penyakit kardiovaskular lainnya (Ross et al., 2016). Beta bloker akan mencegah interaksi hormon tiroid pada reseptor beta adrenergik, sehingga efek dari hormon tiroid tidak akan muncul.

Manfaat beta bloker pada terapi hipertiroidisme yaitu:

- 1) Mengurangi tanda dan gejala hiper adrenergik-tirotoksikosis (palpitasi, tremor, kecemasan, dan intoleran panas) dengan cepat sebelum hormon tiroid mencapai tingkat normal.
- 2) Mencegah episode kelumpuhan periodik hipokalemik.
- 3) Menghambat konversi T4 ke T3 di perifer dengan propranolol dosis tinggi.
- 4) Persiapan operasi tiroidektomi.

Calcium channel blocker seperti diltiazem dapat digunakan untuk mengurangi denyut jantung pada pasien yang tidak dapat mentolerir beta-blocker (Ma et al., 2016).

Kesimpulan

Graves Disease (GD) adalah penyakit autoimun yang dapat merangsang peningkatan produksi hormon tiroid sehingga menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid dan penyebab umum dari hipertiroidisme. Gejala dari penyakit ini antara lain palpitasi, agitasi, fatigue, intoleransi panas, tremor, nafsu makan yang meningkat, penurunan berat badan, dan gangguan menstruasi. Diagnosis GD dilakukan melalui dua pemeriksaan yaitu tes untuk mendiagnosis hipertiroidisme yang meliputi skoring index wayne dan tes fungsi tiroid serta tes untuk membedakan GD dari penyebab hipertiroidisme lainnya melalui pengukuran antibodi reseptor TSH (TRAb), *radioactive iodine uptake scan* dengan I-123 atau I-131, ultrasonogram tiroid dengan doppler, nilai rasio T3/T4, CT dan MRI. Pada tes hipertiroid dengan uji fungsi tiroid akan didapatkan TSH yang menurun dengan FT4 atau FT3 tinggi. Pada pemeriksaan dengan *radioactive iodine uptake scan*, serapan pada GD akan tinggi dan difus, rasio T3/T4 lebih besar dari 20 (ng/mcg) atau rasio FT3/FT4 lebih besar dari 0,3 (satuan SI). Tatalaksana yang dilakukan sebagai pengobatan GD terdiri dari obat anti tiroid, *Radioactive Iodine Therapy (RAI)* dengan natrium-131 (131I), tiroidektomi Pilihan pengobatan didasarkan pada tingkat keparahan tirotoksikosis, usia, ukuran tiroid, ketersediaan modalitas, respons perawatan, dan komorbiditas lainnya. Pengobatan definitif dari GD adalah *Radioactive Iodine Therapy (RAI)* karena kemungkinan relaps yang lebih kecil dan dengan efek samping yang minimal.

Daftar Pustaka

- Aggarwal, A., Mehta, S., Gupta, D., Sheikh, S., Pallagatti, S., Singh, R., & Singla, I. (2012). Clinical & immunological erythematosus patients characteristics in systemic lupus Maryam. *Journal of dental education*, 76(11), 1532-1539. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Alzahrani, A. S., Ceresini, G., & Aldasouqi, S. A. (2012). Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: A noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool. *Endocrine Practice*, 18(4), 567-578. <https://doi.org/10.4158/EP11170.RA>
- Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., Eckstein, A. K., Stagnaro-Green, A., & Kahaly, G. J. (2020). Graves' disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
- DeGroot, L. J. (2016). Diagnosis and treatment of Graves disease. In *South Dartmouth (MA)*.

- <https://doi.org/10.1345/aph.1C299>
- Fanning, E., Inder, W. J., & Mackenzie, E. (2018). Radioiodine treatment for graves' disease: A 10-year Australian cohort study. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1), 1-6.
<https://doi.org/10.1186/s12902-018-0322-7>
- Hakim, R. A., Massora, S., Lutfi, D., & Novida, H. (2021). A Patient With Graves' Disease And Thyroid-Associated Orbitopathy Undergoing Radioactive Iodine in Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya. *Biomolecular and Health Science Journal*, 4(1), 48.
<https://doi.org/10.20473/bhsj.v4i1.26914>
- Hayati, H., & Martha, E. (2014). Media Kesehatan Masyarakat Indonesia. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 16(1), 15-25.
- Iqbal, A. (2020). *Thyroid Uptake and Scan Article*. 3-5.
<https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30154>
- Kahaly, G. J. (2020). MANAGEMENT OF GRAVES THYROIDAL AND EXTRATHYROIDAL DISEASE - AN UPDATE. In *J Clin Endocrinol Metab*.
- Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., & Pearce, S. H. (2018). 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. In *European Thyroid Journal* (Vol. 7, Nomor 4, hal. 167-186). Eur Thyroid J. <https://doi.org/10.1159/000490384>
- Khan, M. S., Lone, S. S., Faiz, S., Farooq, I., & Maji, S. (2021). Graves' Disease: Pathophysiology, Genetics and Management. In *Graves' Disease* (hal. 1-17). <https://doi.org/10.5772/intechopen.98238>
- Kilicarlan, R., Alkan, A., Ilhan, M. M., Yetis, H., Aralasmak, A., & Tasan, E. (2015). Graves' ophthalmopathy: The role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *British Journal of Radiology*, 88(1047).
<https://doi.org/10.1259/bjr.20140677>
- Kurniawan, L. B., & Arif, M. (2016). Diagnosis Tiroid. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(3), 304.
<https://doi.org/10.24293/ijcpml.v21i3.745>
- Lo, C., Ugradar, S., & Rootman, D. (2018). Management of graves myopathy: Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *Journal of AAPOS*, 22(4), 256.e1-256.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.06.002>
- Ma, C., Xie, J., Wang, H., Li, J., & Chen, S. (2016). Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010094.pub2>
- Mengistu, H. S., Getahun, K. T., Alemayehu, L., & Gezahign, S. (2022). Cost-Effectiveness Analysis of Antithyroid Drug (Propylthiouracil) Compared to Radioactive Iodine for the Treatment of Graves' Disease in Ethiopia. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 14(April), 221-229.
<https://doi.org/10.2147/CEOR.S350984>
- PERKENI. (2017). *Pedoman Pengelolaan Penyakit Hipertiroid*.
- Pokhrel, B., & Bhusal, K. (2022). Graves' disease. In *StatPearls*.
<https://doi.org/10.3109/01676838709036094>
- Prasek, K., Plazińska, M. T., & Królicki, L. (2015). Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nuclear Medicine Review*, 18(2), 110-116.
<https://doi.org/10.5603/NMR.2015.0026>
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Srikandi, P. R. (2020). Hipertiroidismee Graves Disease:Case Report. *Jurnal Kedokteran RAFLESIA*, 6(1), 30-35.
<https://doi.org/10.33369/juke.v6i1.10986>
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta medica Indonesiana*, 50(2), 177-182.
- The Indonesian Society of Endocrinology. (2012). Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism. *Journal of the ASEAN Federation*

of Endocrine Societies, 27(1), 34–39.
<https://doi.org/10.15605/jafes.027.01.05>

Wémeau, J. louis, Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. L. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 599–607.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>