

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Graves

1. Definisi penyakit Graves

Penyakit Graves merupakan gangguan autoimun pada kelenjar tiroid yang menyebabkan peningkatan produksi hormon tiroid (hipertiroidisme). Secara historis, tanda-tanda klinis yang menyerupai penyakit Graves telah diamati sejak abad ke-10 oleh dokter Persia Avicenna yang pertama kali mencatat hubungan antara gondok dan mata menonjol (*eksoftalmos*). Kemudian pada abad ke-19, penyakit ini dijelaskan secara ilmiah oleh Robert James Graves, seorang dokter asal Irlandia, melalui kuliah klinisnya di Meath Hospital, Dublin, pada Tahun 1835, yang menggambarkan pasien dengan gejala jantung berdebar, pembesaran tiroid, dan mata menonjol. Pada waktu yang hampir bersamaan, Karl Adolph von Basedow, seorang dokter Jerman, juga melaporkan gejala serupa di Tahun 1840, sehingga di beberapa negara penyakit ini juga dikenal sebagai *Basedow's disease*. Namun sebenarnya, kasus pertama hipertiroidisme dan gondok telah dicatat lebih awal oleh Caleb Hillier Parry pada Tahun 1786, meskipun laporannya baru diterbitkan pada Tahun 1825. Sejak saat itu, penyakit Graves diakui sebagai salah satu penyakit autoimun endokrin pertama yang dideskripsikan dalam sejarah kedokteran (Coco *et al.*, 2021).

Penyakit Graves merupakan salah satu penyebab utama hipertiroidisme, mencakup hingga 80% dari seluruh kasus hipertiroid. Kondisi ini adalah suatu kelainan autoimun yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang kelenjar tiroid. Serangan ini memicu produksi antibodi khusus yang dikenal sebagai TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulins*). Antibodi TSI ini mendorong kelenjar tiroid untuk menghasilkan dan mengeluarkan hormon tiroid secara berlebihan, mengakibatkan kondisi hipertiroidisme yang sering disertai dengan pembesaran kelenjar tersebut. Kelebihan hormon tiroid tersebut memanifestasikan gejala umum pada pasien, meliputi palpitasi (jantung berdebar), rasa gelisah, tidak tahan panas, tremor (gemetar), peningkatan nafsu makan diikuti penurunan berat badan, serta keluhan kelelahan dan ketidak teraturan menstruasi pada Wanita (Lestary *et al.*, 2023).

2. Epidemiologi penyakit Graves

Penyakit Graves merupakan kelainan autoimun organ-spesifik yang menjadi penyebab tersering hipertiroidisme. Secara global, prevalensinya diperkirakan sekitar 0,5% pada populasi umum (Subekti *et al.*, 2021). Selain itu, insidensi tahunan penyakit ini dilaporkan berkisar antara 20–30 kasus per 100.000 penduduk (Zufry & Hariyanto, 2024). Penyakit Graves berkontribusi terhadap sekitar 50–80% kasus hipertiroidisme di berbagai negara (Subekti *et al.*, 2021), bahkan dalam laporan lain disebutkan mencapai 60–80% dari seluruh kasus hipertiroidisme (Zufry & Hariyanto, 2024).

Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi hipertiroidisme berdasarkan wawancara riwayat medis tercatat sebesar 0,4%. Kondisi ini lebih sering ditemukan pada perempuan, penduduk perkotaan, serta individu berusia di atas 45 tahun (Subekti *et al.*, 2021). Namun, data epidemiologi spesifik mengenai penyakit Graves di Indonesia masih terbatas. Meskipun demikian, karena Graves merupakan penyebab utama hipertiroidisme, maka kasusnya diperkirakan mendominasi proporsi hipertiroidisme yang ada (Zufry & Hariyanto, 2024).

Di Amerika Serikat, prevalensi penyakit Graves dilaporkan sekitar 1,2% dari populasi, yang terdiri atas 0,5% hipertiroidisme overt dan 0,7% hipertiroidisme subklinis (Subekti *et al.*, 2021). Selain angka kejadian yang cukup tinggi, penyakit Graves juga memiliki tingkat kekambuhan yang relatif besar setelah terapi, dengan angka rekurensi berkisar antara 37–50% dalam berbagai (Subekti *et al.*, 2021). Faktor genetik, jenis kelamin perempuan, stres, serta paparan lingkungan tertentu diketahui berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya penyakit ini (Zufry & Hariyanto, 2024).

Berdasarkan data Riskesdas 2013, prevalensi hipertiroid terdiagnosis di Nusa Tenggara Timur (NTT) sebesar 0,4%, dengan angka tertinggi di Kabupaten Timor Tengah Selatan dan Sumba Tengah (1,0%), serta prevalensi terendah di Timor Tengah Utara (0,0%) dan Kota Kupang sebesar 0,1%.

3. Morfologi penyakit Graves

Secara morfologis, penyakit Graves ditandai dengan pembesaran difus kelenjar tiroid atau gondok yang disebabkan oleh hipertrofi dan hiperplasia sel folikuler tiroid. Di bawah mikroskop, kelenjar menunjukkan folikel-folikel yang membesar dan padat berisi sel epitel berbentuk kolumnar tinggi yang tersusun dalam pola papiler dan menonjol ke dalam lumen folikel. Stroma kelenjar umumnya menunjukkan infiltrasi limfositik yang menandakan proses autoimun aktif. Akibat stimulasi berlebihan oleh antibodi terhadap reseptor TSH, terjadi peningkatan produksi hormon tiroid (T4) yang menyebabkan perubahan metabolik sistemik. Secara klinis, manifestasi morfologis eksternal yang khas meliputi pembesaran tiroid (goiter), eksoftalmos atau menonjolnya bola mata akibat penumpukan jaringan dan edema pada orbita, serta pada sebagian kasus muncul dermopati pretibial berupa penebalan kulit di daerah tungkai bawah. Dalam kasus lanjut, dapat pula ditemukan akropaki (pembesaran ujung jari dan tulang distal). Gambaran morfologi ini merupakan cerminan dari proses autoimun kompleks yang melibatkan interaksi antara sel T, sel B, dan antibodi terhadap jaringan tiroid (Coco *et al.*, 2021).



Gambar 2.1 Morfologi Penyakit Graves

Sumber : (Lee & Pearce, 2023)

Temuan pemeriksaan fisik pada penyakit Graves (penyakit autoimun penyebab hipertiroidisme) dipengaruhi oleh kadar hormon tiroid (hormon pengatur metabolisme tubuh) yang beredar, durasi hipertiroidisme (kondisi kelebihan hormon tiroid), serta respons jaringan terhadap kelebihan hormon tersebut. Penyakit Graves sebagai penyebab utama tirotoksikosis (kondisi klinis akibat kelebihan hormon tiroid) umumnya menimbulkan manifestasi berupa takikardia (denyut jantung lebih cepat dari normal), hipertensi sistolik (peningkatan tekanan darah bagian atas), tatapan mata kosong atau staring gaze (mata terbuka lebar dan jarang berkedip), keterlambatan gerakan kelopak mata atau lid lag (kelopak mata atas terlambat mengikuti gerakan bola mata saat melihat ke bawah) akibat peningkatan tonus simpatis (aktivitas sistem saraf simpatis), tremor (gerakan gemetar tidak disengaja), serta kelemahan otot proksimal (kelemahan otot bahu dan paha). Pada pemeriksaan leher sering dijumpai pembesaran kelenjar tiroid secara difus (pembesaran merata), yang pada beberapa kasus disertai bising vaskular

(bunyi aliran darah akibat peningkatan aliran darah ke kelenjar) (Lee & Pearce, 2023).

Selain manifestasi sistemik, penyakit Graves memiliki ciri khas berupa manifestasi ekstratiroidal (kelainan di luar kelenjar tiroid). Orbitopati Graves (gangguan mata akibat peradangan jaringan sekitar mata) merupakan manifestasi yang paling sering ditemukan, terjadi pada hingga 25% pasien, dan ditandai oleh eritema konjungtiva (kemerahan selaput bening mata), edema periorbital (pembengkakan di sekitar mata), retraksi kelopak mata (kelopak mata tertarik ke atas), serta proptosis (penonjolan bola mata). Manifestasi ekstratiroidal lainnya meliputi miksedema pretibial (penebalan kulit pada bagian depan tungkai bawah) berupa papula indurasi (benjolan kecil yang keras) berwarna merah muda hingga ungu, yang dapat disertai limfedema (pembengkakan akibat penumpukan cairan limfe) dan elefantiasis (pembesaran jaringan yang ekstrem), dengan prevalensi sekitar 1,5%, serta akropaki (pembengkakan jari) dengan clubbing atau kuku berbentuk gada, yang dilaporkan terjadi pada sekitar 0,3% pasien dengan penyakit Graves (Lee & Pearce, 2023).

4. Patofisiologi penyakit Graves

Patofisiologi penyakit Graves berawal dari gangguan sistem imun yang menyebabkan tubuh membentuk antibodi terhadap reseptor hormon perangsang tiroid (TSH-R). Antibodi ini, yang dikenal sebagai *TSH receptor antibody* (TSH-RAb), berperan meniru fungsi hormon TSH sehingga secara terus-menerus menstimulasi sel folikuler tiroid. Akibatnya, terjadi

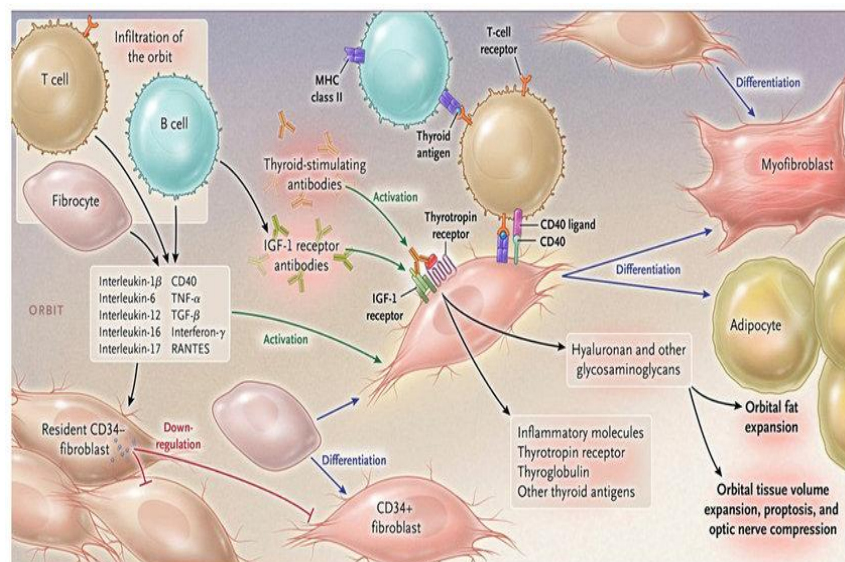
peningkatan sintesis dan pelepasan hormon *tiroksin* (T4) yang menimbulkan gejala hipertiroidisme. Selain itu, stimulasi berkepanjangan ini juga memicu hipertrofi dan hiperplasia sel tiroid yang mengakibatkan pembesaran difus kelenjar (goiter). Mekanisme imunologis ini melibatkan interaksi kompleks antara sel T, sel B, serta antigen spesifik tiroid seperti TSH-R, tiroglobulin, dan enzim tiroid peroksidase (TPO) . Sel T yang teraktivasi akan menstimulasi sel B untuk menghasilkan autoantibodi, sedangkan pelepasan berbagai sitokin dan kemokin menimbulkan peradangan serta infiltrasi limfosit ke jaringan tiroid. Faktor genetik dan lingkungan, seperti kelebihan iodium, stres, merokok, serta infeksi virus tertentu, turut berperan sebagai pemicu terjadinya respons autoimun tersebut (Coco *et al.*, 2021).

Selain memengaruhi kelenjar tiroid, antibodi terhadap TSH-R juga dapat berikatan dengan reseptor yang terdapat pada jaringan orbita dan kulit, yang menjelaskan munculnya manifestasi ekstratiroid seperti oftalmopati Graves dan dermopati pretibial. Secara keseluruhan, penyakit Graves merupakan contoh klasik dari gangguan autoimun organ spesifik, di mana aktivasi imun abnormal menyebabkan hiperfungsi kelenjar tiroid dan perubahan morfologi sistemik (Metwalley & Farghaly, 2023).

5. Patogenesis penyakit Graves

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun yang melibatkan respons sistem imun terhadap reseptor Thyroid Stimulating Hormone (TSHR) pada kelenjar tiroid. Pada kondisi ini, sel-sel tiroid distimulasi oleh

autoantibodi yang dikenal sebagai Thyroid Receptor Autoantibody (TRAb), sehingga menyebabkan peningkatan produksi dan sekresi hormon tiroid, terutama tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Peningkatan kadar hormon tiroid tersebut mengakibatkan terjadinya hipermetabolisme dan peningkatan aktivitas berbagai sistem organ tubuh, yang kemudian menimbulkan berbagai manifestasi klinis hipertiroidisme (Aprilia *et al.*, 2025).



Gambar 2.1 Patogenesis Penyakit Graves

Sumber : (Aprilia *et al.*, 2025)

Penyakit Graves secara umum, yang didasarkan pada disfungsi sistem imun yang melibatkan interaksi spesifik antara sel-sel imun dan sel target pada jaringan orbital. Proses patologis ini diawali dengan infiltrasi limfosit dan aktivasi Sel B, yang memegang peran vital sebagai produsen autoantibodi. Aktivasi Sel B ini dipicu oleh presentasi Antigen Tiroid kepada Sel T melalui molekul MHC kelas II pada permukaan Sel B. Interaksi antar-sel ini diperkuat melalui jalur kostimulasi kritis antara CD40

pada Sel B dan CD40 Ligan (CD154) pada Sel T, suatu mekanisme esensial yang menopang respons imun humoral dan produksi autoantibodi yang persisten. Sel B yang teraktivasi secara spesifik menghasilkan dua jenis autoantibodi utama: Antibodi Perangsang Tiroid (TRAb/TSI) dan *Antibodi Reseptor Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1). Meskipun TRAb/TSI dikenal mengaktifkan TSH pada kelenjar tiroid, yang berujung pada hiperplasia (struma) dan sekresi hormon berlebih, antibodi ini juga menargetkan TSH pada permukaan fibrosit orbital, yang merupakan sel efektor kunci dalam GO (Aprilia *et al.*, 2025).

Bersamaan dengan itu, Sel T yang mengalami aktivasi melepaskan spektrum luas Sitokin Pro-inflamasi (termasuk Interleukin-1B, TNF- α , Interferon-gamma, IL-2, dan IL-17). Sitokin ini berfungsi sebagai molekul sinyal yang mengamplifikasi respons inflamasi dan mempercepat proses autoimun, baik di tiroid maupun di orbit. Fibrosit orbital, sebagai sel target, merespons stimulus ganda yang berasal dari ikatan autoantibodi (TRAb/IGF-1R) dan sinyal sitokin. Respons ini mencakup perubahan fenotipik dan fungsional, yaitu diferensiasi menjadi Adiposit (sel lemak) dan Miofibroblas, serta peningkatan signifikan dalam sintesis dan sekresi Hialuronan dan Glikosaminoglikan lainnya. Peningkatan populasi Adiposit berkontribusi pada Ekspansi Lemak Orbital, sementara akumulasi Glikosaminoglikan, yang bersifat menarik cairan, menyebabkan penahanan air dan pembengkakan jaringan. Konsekuensi patologis dari aktivasi fibrosit ini adalah Ekspansi Volume Jaringan Orbital yang menghasilkan

manifestasi klinis proptosis (penonjolan bola mata) dan, berpotensi, komplikasi serius seperti kompresi saraf optik. Seluruh rangkaian kejadian ini diprakarsai oleh Antigen Presenting Cell (APC), seperti sel dendritik atau makrofag, yang memiliki peran fundamental dalam mempresentasikan antigen TSH kepada Sel T, sehingga memulai kaskade autoreaktif (Aprilia *et al.*, 2025).

Patogenesis penyakit Graves melibatkan kombinasi faktor genetik, imunologis, dan lingkungan yang bersama-sama memicu timbulnya respons autoimun terhadap kelenjar tiroid. Individu dengan predisposisi genetik tertentu mengalami gangguan regulasi sistem imun, terutama pada keseimbangan antara sel T regulator dan sel T efektor. Ketika terpapar faktor pencetus seperti stres emosional, infeksi virus (misalnya *Yersinia enterocolitica* atau *Epstein-Barr virus*), paparan radiasi, obat-obatan tertentu, atau kelebihan iodium, sel T spesifik terhadap antigen tiroid menjadi aktif. Aktivasi ini mendorong sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap reseptor TSH (TSH-RAb). Antibodi tersebut berikatan dengan reseptor TSH di permukaan sel folikuler tiroid dan menstimulasi produksi hormon tiroid secara berlebihan, tanpa kontrol dari mekanisme umpan balik hipofisis. Selain itu, sel-sel imun yang teraktivasi melepaskan berbagai sitokin dan kemokin yang menyebabkan peradangan lokal, infiltrasi limfosit, serta hiperplasia jaringan tiroid. Faktor hormon estrogen juga diduga berperan dalam meningkatkan kerentanan wanita terhadap penyakit ini. Dengan demikian, patogenesis penyakit Graves merupakan hasil

interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan hilangnya toleransi imun terhadap antigen tiroid dan akhirnya menimbulkan hipertiroidisme autoimun (Coco *et al.*, 2021).

Penyakit Graves melibatkan peran krusial dari sistem imun adaptif, khususnya limfosit T dan limfosit B. Mekanisme utama bermula dari limfosit T autoreaktif yang karena tidak tereliminasi selama perkembangan di timus, menjadi sensitif terhadap antigen kelenjar tiroid. Sensitisasi limfosit T ini kemudian mendorong limfosit B untuk memproduksi antibodi spesifik. Antibodi ini dikenal sebagai TSAb (*Thyroid-Stimulating Antibody*) atau TRAb (*TSH Receptor Binding Antibody*). TRAb inilah yang berikatan pada reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) di permukaan sel tiroid, yang pada akhirnya menstimulasi kelenjar tiroid untuk tumbuh dan berfungsi secara berlebihan (hipertiroidisme). Proses autoimun ini dipicu oleh kombinasi antara predisposisi genetik dan beberapa faktor lingkungan, seperti kondisi *post-partum*, asupan yodium, infeksi, stres psikologis, dan penggunaan interferon alfa, yang secara kolektif melampaui ambang batas toleransi imun pada individu yang rentan (Klinis *et al.*, 2025).

Penyakit Graves adalah suatu gangguan autoimun yang penyebabnya bersifat multifaktorial, muncul dari interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan imunologi. Secara patofisiologis, Penyakit Graves dicirikan oleh sistem kekebalan tubuh yang keliru memproduksi antibodi bernama TRAb (*Thyrotropin Receptor Antibodies*). Antibodi ini bertindak seperti "kunci palsu" yang menempel pada reseptor TSH pada

kelenjar tiroid, menyebabkan stimulasi tiroid berlebihan dan tidak terkontrol. Hal ini memicu pertumbuhan sel, pembesaran tiroid difus (gondok), dan produksi hormon tiroid yang sangat berlebihan (hipertiroidisme). Risiko penyakit ini meningkat karena predisposisi keturunan yang melibatkan gen-gen pengatur imun: HLA (*Human Leukocyte Antigen*) yang jika bermutasi dapat menyebabkan sistem imun salah mengenali tiroid sebagai ancaman; serta gen PTPN22 dan CTLA-4 yang seharusnya berfungsi sebagai pengendali atau *rem* bagi sel imun. Gangguan pada gen-gen terakhir ini menyebabkan sel imun menjadi terlalu aktif dan serangannya tidak dapat dihentikan. Selain faktor genetik, pemicu lingkungan seperti merokok, stres, infeksi, dan paparan yodium tinggi juga berkontribusi pada perkembangan Penyakit Graves (Metwalley & Farghaly, 2023).

6. Pemeriksaan laboratorium penyakit Graves

Diagnosis penyakit Graves pada dasarnya ditegakkan melalui kombinasi manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan penunjang utama meliputi :

a. Pemeriksaan TSH

Pemeriksaan TSH merupakan tahap awal yang sangat penting dalam evaluasi laboratorium pada pasien dengan dugaan penyakit Graves karena gangguan hormonal pada penyakit ini berasal dari stimulasi berlebih reseptor TSH oleh autoantibodi. Kondisi tersebut menyebabkan produksi hormon tiroid meningkat dan memicu umpan balik negatif

pada hipofisis, sehingga kadar TSH menurun drastis. Oleh karena itu, nilai TSH yang sangat rendah sering menjadi temuan laboratorium pertama yang mengarahkan klinisi untuk mencurigai adanya tirotoksikosis akibat Graves. Pada pasien dengan gejala khas Graves seperti goiter difus, palpitasi, dan oftalmopati, penurunan TSH berperan sebagai indikator pendukung bahwa proses autoimun sedang mengaktivasi kelenjar tiroid secara berlebihan. Temuan ini kemudian akan menentukan perlunya pemeriksaan lanjutan seperti FT4, FT3, dan antibodi TRAb untuk mengonfirmasi diagnosis dan menilai tingkat keparahan penyakit (Subekti & Pramono, 2018).

b. Pemeriksaan FT4

Pemeriksaan FT4 memiliki peran penting dalam menilai aktivitas hormonal berlebihan yang terjadi pada penyakit Graves setelah kadar TSH terbukti sangat rendah. Pada penyakit Graves, autoantibodi TRAb menstimulasi reseptor TSH secara terus-menerus sehingga kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid dalam jumlah meningkat, dan kondisi ini tercermin dari tingginya nilai FT4. Karena itu, peningkatan FT4 bukan hanya mengonfirmasi diagnosis tirotoksikosis akibat Graves, tetapi juga memberi gambaran mengenai intensitas proses autoimun yang sedang berlangsung. Selain untuk menegaskan diagnosis, kadar FT4 menjadi acuan utama dalam menentukan respons terapi antitiroid dan menilai apakah pasien telah mencapai kondisi eutiroid selama pengobatan. Pada sebagian pasien Graves, kadar TSH bisa sangat

rendah namun FT4 tetap normal; situasi ini tidak menyingkirkan Graves, melainkan menunjukkan kemungkinan *T3 toxicosis*, sehingga diperlukan pemeriksaan T3 untuk mengidentifikasi bentuk variasi presentasi hormonal yang khas pada penyakit ini. Dengan demikian, interpretasi FT4 tidak hanya bertujuan mengukur hormon tiroid, tetapi juga menjadi indikator penting dinamika penyakit Graves dalam perjalanan klinis serta pemilihan strategi terapi (Subekti & Pramono, 2018).

c. Pemeriksaan FT3

Pemeriksaan T3 diperlukan bila terdapat kadar TSH yang rendah namun FT4 masih berada dalam batas normal. Kondisi ini tidak menyingkirkan Graves, melainkan dapat menunjukkan bentuk khusus yang disebut *T3 toxicosis*, yaitu keadaan ketika produksi T3 meningkat secara dominan akibat stimulasi autoimun. Pemeriksaan T3 membantu memastikan apakah tirotoksikosis tetap terjadi meskipun FT4 tampak normal, sehingga memperkuat evaluasi diagnostik pada pasien yang menunjukkan gejala klinis Graves namun hasil laboratorium awal belum sepenuhnya konsisten (Subekti & Pramono, 2018).

d. Pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody* (TSHR-Ab)

Pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody* (TSHR-Ab) merupakan parameter laboratorium yang memiliki spesifisitas tinggi dalam menegakkan diagnosis penyakit Graves, karena

secara langsung mendeteksi autoantibodi yang berperan dalam patogenesis penyakit ini. Keberadaan TSHR-Ab mencerminkan proses autoimun yang menyebabkan stimulasi berlebihan reseptor TSH pada kelenjar tiroid, sehingga memicu peningkatan produksi hormon tiroid secara tidak terkontrol. Hasil pemeriksaan TSHR-Ab yang positif sangat membantu dalam mengonfirmasi diagnosis *Graves*, terutama pada kasus dengan manifestasi klinis atau hasil pemeriksaan hormon tiroid yang belum khas. Selain nilai diagnostik, kadar TSHR-Ab juga memiliki nilai prognostik, karena perubahan titernya dapat digunakan untuk menilai respons terhadap terapi antitiroid serta memprediksi kemungkinan terjadinya relaps setelah penghentian pengobatan. Oleh karena itu, pemeriksaan TSHR-Ab merupakan komponen penting dalam evaluasi menyeluruh dan pemantauan jangka panjang pasien dengan penyakit Graves (Bartalena & Tanda, 2022).

e. Pemeriksaan Skintigrafi Tiroid

Skintigrafi tiroid dilakukan ketika diagnosis Graves belum dapat dipastikan melalui pemeriksaan klinis dan laboratorium. Pemeriksaan ini menilai pola penyerapan yodium radioaktif oleh kelenjar tiroid; pada penyakit Graves umumnya tampak peningkatan penyerapan secara difus sesuai dengan aktivitas tiroid yang meningkat akibat stimulasi autoimun. Skintigrafi sangat membantu pada situasi klinis yang tidak khas, seperti tidak tampaknya pembesaran kelenjar tiroid atau bila gejala tirotoksikosis muncul namun belum jelas penyebabnya, sehingga

memberikan konfirmasi tambahan dalam proses diagnosis (Subekti & Pramono, 2018).

f. Pemeriksaan *Thyroid Stimulating Immunoglobulin* (TSI)

Pemeriksaan TSI merupakan salah satu metode imunologis yang digunakan untuk menilai aktivitas autoimun pada penyakit Graves, khususnya antibodi yang memiliki efek stimulasi langsung terhadap reseptor TSH. Berbeda dengan pemeriksaan TSHR-Ab secara umum, TSI secara spesifik mencerminkan kemampuan antibodi dalam mengaktivasi reseptor TSH dan merangsang produksi hormon tiroid. Oleh karena itu, pemeriksaan TSI memiliki nilai diagnostik yang tinggi dalam mengonfirmasi bahwa hipertiroidisme yang terjadi disebabkan oleh mekanisme stimulasi autoimun. Selain itu, kadar TSI juga berkaitan dengan aktivitas penyakit dan dapat digunakan untuk mengevaluasi respons terhadap terapi antitiroid, karena penurunan kadar TSI umumnya sejalan dengan perbaikan klinis dan normalisasi fungsi tiroid. Dengan demikian, pemeriksaan TSI berperan penting sebagai parameter tambahan dalam diagnosis dan pemantauan perjalanan penyakit Graves (Bartalena & Tanda, 2022).

B. *Free Tiroksin* (FT4)

1. Definisi FT4

Free Tiroksin (FT4) adalah salah satu dari dua hormon utama yang diproduksi oleh kelenjar tiroid (kelenjar berbentuk kupu-kupu di leher) dan merupakan bentuk aktif dari hormon tiroid yang berperan dalam mengatur

metabolisme tubuh, selain T3 (*Triiodothyronine*). FT4 tes darah krusial yang menentukan jumlah hormon tiroksin (T4) yang tidak terikat pada protein. Bentuk T4 yang bebas inilah yang dianggap aktif secara biologis, memainkan peran vital dalam mengendalikan fungsi tubuh mendasar, termasuk laju metabolisme, pengaturan suhu, detak jantung, dan proses pertumbuhan. Oleh karena itu, mengukur FT4 sangat esensial untuk mendeteksi dan mengelola kondisi disfungsi tiroid, seperti mendiagnosis *hipertiroidisme* (ditandai dengan kadar FT4 yang meningkat) atau *hipotiroidisme* (dengan kadar FT4 yang menurun), dan seringkali diandalkan bersamaan dengan tes TSH untuk mendapatkan evaluasi menyeluruh terhadap kinerja kelenjar tiroid. FT4 merupakan pemeriksaan hormon yang digunakan sebagai penentu utama dalam menegaskan diagnosis penyakit Graves. Kadar FT4 yang meningkat, ketika disertai dengan penurunan TSH, menjadi dasar konfirmasi laboratorium terhadap adanya *hipertiroidisme* yang khas pada Graves. Pemeriksaan FT4 tidak hanya berfungsi untuk memastikan diagnosis, tetapi juga digunakan dalam proses evaluasi terapi karena kadar hormon ini mencerminkan tingkat stimulasi berlebihan pada kelenjar tiroid akibat aktivitas antibodi terhadap reseptor TSH. Selain itu, pada kondisi tertentu ketika FT4 tampak normal namun TSH menurun, pemeriksaan lanjutan seperti T3 diperlukan untuk mengklarifikasi status tirotoksikosis, yang menunjukkan bahwa FT4 merupakan indikator penting dalam memahami gambaran hormonal pasien Graves (Subekti & Pramono, 2018).

Free Thyroxine (FT4) merupakan fraksi hormon tiroksin yang berada dalam bentuk bebas dan tidak terikat dengan protein pengangkut plasma, sehingga bersifat biologis aktif dan dapat langsung memengaruhi jaringan target tubuh. FT4 mencerminkan aktivitas hormon tiroid yang sesungguhnya karena hanya fraksi bebas yang dapat berinteraksi dengan reseptor seluler dan menimbulkan efek fisiologis. FT4 disintesis dan disekresikan oleh sel folikular kelenjar tiroid sebagai respons terhadap stimulasi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior (Lestary *et al.*, 2023).

Hormon FT4 berperan penting dalam pengaturan metabolisme basal, penggunaan energi, pertumbuhan jaringan, serta perkembangan sistem saraf. Pada kondisi hipertiroidisme, khususnya penyakit Graves, kadar FT4 umumnya mengalami peningkatan yang signifikan akibat stimulasi berlebihan kelenjar tiroid oleh antibodi terhadap reseptor TSH. Peningkatan kadar FT4 tersebut merupakan parameter laboratorium utama dalam menegakkan diagnosis hipertiroidisme dan mencerminkan tingkat aktivitas penyakit Graves, sehingga pemeriksaan FT4 digunakan secara luas dalam evaluasi klinis dan pemantauan terapi pasien (Ning Purwani & Sucipta, 2022).

2. Prosedur pemeriksaan FT4

Pemeriksaan kadar *free thyroxine* (FT4) merupakan parameter utama dalam evaluasi fungsi kelenjar tiroid, khususnya pada pasien dengan penyakit Graves. Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan

metode *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA), yaitu teknik imunologi yang mengombinasikan reaksi spesifik antigen–antibodi dengan deteksi sinyal cahaya hasil reaksi elektrokimia. Metode ECLIA dipilih karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, serta mampu memberikan hasil pemeriksaan yang presisi dan reliabel. Prinsip Kerja Metode ECLIA yaitu berdasarkan pembentukan kompleks imun antara antigen dan antibodi spesifik yang diberi label kompleks ruthenium. Kompleks imun yang terbentuk kemudian diikat oleh mikropartikel berlapis streptavidin melalui interaksi biotin–streptavidin dan dilekatkan secara magnetik pada permukaan elektroda di dalam ruang ukur alat. Ketika diberikan rangsangan listrik, label ruthenium mengalami reaksi elektrokimia yang menghasilkan emisi cahaya. Intensitas cahaya yang dihasilkan diukur oleh sistem deteksi optik pada analyzer dan dikonversi secara otomatis menjadi nilai konsentrasi analit berdasarkan kurva kalibrasi. Pada pemeriksaan FT4 digunakan prinsip imun kompetitif, sehingga intensitas sinyal cahaya berbanding terbalik dengan kadar FT4 dalam sampel (Hernando *et al.*, 2024).

a. Alat

- 1) Analyzer ECLIA untuk mendeteksi sinyal elektrokemiluminesensi dan menghitung kadar FT4
- 2) Centrifuge untuk memisahkan serum atau plasma dari darah
- 3) Mikropipet beserta tip steril untuk pengambilan dan pemindahan sampel

- 4) Tabung reaksi atau cup sampel sebagai wadah pemeriksaan
- 5) Jarum dan spuit/vacutainer untuk pengambilan darah
- 6) Torniket
- 7) Kapas steril dan alkohol 70%

b. Bahan

- 1) Sampel serum atau plasma darah pasien
- 2) Reagen FT4 ECLIA
- 3) Antibodi spesifik berlabel ruthenium dan biotin
- 4) Mikropartikel berlapis streptavidin
- 5) Larutan buffer
- 6) Larutan pencuci (wash solution)
- 7) Kalibrator
- 8) Bahan kontrol kualitas (quality control)

c. Prosedur Pemeriksaan FT4

- 1) Persiapan Pasien
 - a) Pasien diminta berpuasa
 - b) Pasien berada dalam kondisi istirahat dan tenang selama ± 30 menit sebelum pengambilan darah
- 2) Pengambilan Sampel Darah
 - a) Pengambilan darah dilakukan pada pagi hari
 - b) Torniket dipasang 5–10 cm di atas lipat siku
 - c) Area penusukan didesinfeksi

- d) Jarum dimasukkan dengan sudut yang sesuai hingga darah vena diperoleh
 - e) Setelah selesai, torniket dilepas dan area tusukan ditekan dengan kapas steril
- 3) Pengolahan Sampel
- a) Sampel darah didiamkan selama ± 30 menit
 - b) Dilakukan sentrifugasi pada kecepatan ± 3000 rpm selama 10 menit
 - c) Serum yang terbentuk diambil sebagai bahan pemeriksaan
- 4) Pemeriksaan dengan Analyzer ECLIA
- a) Serum dimasukkan ke dalam cup sampel dan ditempatkan pada analyzer sesuai identitas pasien
 - b) Alat secara otomatis mengambil volume sampel dan mencampurkannya dengan reagen
- 5) Reaksi Imunologi
- a) FT4: FT4 dalam sampel berkompetisi dengan FT4 berlabel ruthenium untuk berikatan dengan antibodi anti-T4
- 6) Deteksi dan Pembacaan Hasil
- a) Kompleks imun diikat oleh mikropartikel berlapis streptavidin
 - b) Kompleks dilekatkan pada permukaan elektroda
 - c) Pemberian rangsangan listrik memicu emisi cahaya dari label ruthenium

- d) Intensitas cahaya diukur dan dikonversi secara otomatis menjadi kadar FT4
- e) Nilai normal FT4 0.70 – 1.48 ng/dL

C. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)

1. Definisi TSH

Thyroid Stimulating Hormone (TSH) adalah hormon pengontrol yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofisis (pituitari) di otak, yang berfungsi utama untuk merangsang kelenjar tiroid agar memproduksi hormon Tiroksin (T4) dan *Triiodothyronine* (T3) yang vital bagi regulasi metabolisme. Bekerja melalui sistem umpan balik negatif, kadar TSH sensitif terhadap konsentrasi hormon tiroid dalam darah, di mana kadar TSH akan meningkat jika tiroid kurang aktif (hipotiroidisme) dan akan menurun jika tiroid terlalu aktif (hipertiroidisme), menjadikan tes TSH sebagai indikator paling sensitif dan skrining awal yang utama untuk menilai fungsi tiroid. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) merupakan hormon pengendali kerja kelenjar tiroid yang kadarnya menurun pada Graves sebagai respons terhadap tingginya hormon tiroid. Penurunan TSH menjadi salah satu temuan laboratorium paling sensitif untuk memastikan adanya tirotoksikosis dan digunakan sebagai dasar konfirmasi diagnosis bersama dengan peningkatan FT4. Pemeriksaan TSH juga memiliki peran penting dalam pemantauan terapi, karena normalisasi kadar TSH menjadi salah satu indikator keberhasilan penanganan menggunakan obat antitiroid. Dalam beberapa kasus, rendahnya TSH dapat terjadi bersamaan dengan FT4 yang

masih normal, sehingga evaluasi lanjutan diperlukan. Hal ini menunjukkan bahwa TSH merupakan parameter kunci dalam menilai derajat gangguan fungsi tiroid pada pasien Graves (Subekti & Pramono, 2018).

TSH adalah hormon yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior dan berperan sebagai regulator utama fungsi kelenjar tiroid melalui mekanisme umpan balik dengan hormon tiroid. Sekresi TSH dipengaruhi oleh kadar hormon tiroid bebas dalam sirkulasi darah, terutama FT4, yang mengatur keseimbangan produksi hormon tiroid dalam kondisi fisiologis. Secara fisiologis, TSH merangsang kelenjar tiroid untuk meningkatkan sintesis dan sekresi hormon *tiroksin* (T4) dan *triiodotironin* (T3), serta mempertahankan fungsi normal kelenjar tiroid (Lestary *et al.*, 2023).

Pada penyakit Graves, kadar TSH umumnya ditemukan rendah atau tersupresi sebagai akibat dari peningkatan kadar FT4 yang berlebihan dalam sirkulasi darah. Meskipun demikian, aktivitas kelenjar tiroid tetap meningkat karena adanya antibodi perangsang reseptor TSH yang meniru kerja TSH, sehingga menghasilkan gambaran khas berupa kadar FT4 tinggi disertai kadar TSH rendah pada pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan kadar TSH tetap memiliki peranan penting dalam penilaian fungsi tiroid dan pemantauan perjalanan penyakit Graves (Ning Purwani & Sucipta, 2022).

2. Prosedur pemeriksaan TSH

Pemeriksaan kadar TSH merupakan parameter utama dalam evaluasi fungsi kelenjar tiroid, khususnya pada pasien dengan penyakit Graves. Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan metode

electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), yaitu teknik imunologi yang mengombinasikan reaksi spesifik antigen–antibodi dengan deteksi sinyal cahaya hasil reaksi elektrokimia. Metode ECLIA dipilih karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, serta mampu memberikan hasil pemeriksaan yang presisi dan reliabel. Prinsip Kerja Metode ECLIA yaitu berdasarkan pembentukan kompleks imun antara antigen dan antibodi spesifik yang diberi label kompleks ruthenium. Kompleks imun yang terbentuk kemudian diikat oleh mikropartikel berlapis streptavidin melalui interaksi biotin–streptavidin dan dilekatkan secara magnetik pada permukaan elektroda di dalam ruang ukur alat. Ketika diberikan rangsangan listrik, label ruthenium mengalami reaksi elektrokimia yang menghasilkan emisi cahaya. Intensitas cahaya yang dihasilkan diukur oleh sistem deteksi optik pada analyzer dan dikonversi secara otomatis menjadi nilai konsentrasi analit berdasarkan kurva kalibrasi. Pada pemeriksaan TSH digunakan prinsip imunometrik (*sandwich assay*), di mana intensitas sinyal cahaya yang dihasilkan berbanding lurus dengan konsentrasi TSH dalam sampel. (Hernando *et al.*, 2024).

a. Alat

- 1) Analyzer ECLIA untuk mendeteksi sinyal elektrokemiluminesensi dan menghitung kadar TSH
- 2) Centrifuge untuk memisahkan serum atau plasma dari darah
- 3) Mikropipet beserta tip steril untuk pengambilan dan pemindahan sampel

- 4) Tabung reaksi atau cup sampel sebagai wadah pemeriksaan
- 5) Jarum dan spuit/vacutainer untuk pengambilan darah
- 6) Torniket
- 7) Kapas steril dan alkohol 70%

b. Bahan

- 1) Sampel serum atau plasma darah pasien
- 2) Reagen TSH ECLIA
- 3) Antibodi spesifik berlabel ruthenium dan biotin
- 4) Mikropartikel berlapis streptavidin
- 5) Larutan buffer
- 6) Larutan pencuci (wash solution)
- 7) Kalibrator
- 8) Bahan kontrol kualitas (quality control)

c. Prosedur Pemeriksaan TSH

- 1) Persiapan Pasien
 - a) Pasien diminta berpuasa
 - b) Pasien berada dalam kondisi istirahat dan tenang selama ± 30 menit sebelum pengambilan darah
- 2) Pengambilan Sampel Darah
 - a) Pengambilan darah dilakukan pada pagi hari
 - b) Torniket dipasang 5–10 cm di atas lipat siku
 - c) Area penusukan didesinfeksi

- d) Jarum dimasukkan dengan sudut yang sesuai hingga darah vena diperoleh
 - e) Setelah selesai, torniket dilepas dan area tusukan ditekan dengan kapas steril
- 3) Pengolahan Sampel
- a) Sampel darah didiamkan selama ± 30 menit
 - b) Dilakukan sentrifugasi pada kecepatan ± 3000 rpm selama 10 menit
 - c) Serum yang terbentuk diambil sebagai bahan pemeriksaan
- 4) Pemeriksaan dengan Analyzer ECLIA
- a) Serum dimasukkan ke dalam cup sampel dan ditempatkan pada analyzer sesuai identitas pasien
 - b) Alat secara otomatis mengambil volume sampel dan mencampurkannya dengan reagen
- 5) Reaksi Imunologi
- a) TSH: TSH dalam sampel berikatan dengan dua antibodi monoklonal spesifik membentuk kompleks imun sandwich
- 6) Deteksi dan Pembacaan Hasil
- a) Kompleks imun diikat oleh mikropartikel berlapis streptavidin
 - b) Kompleks dilekatkan pada permukaan elektroda
 - c) Pemberian rangsangan listrik memicu emisi cahaya dari label ruthenium

- d) Intensitas cahaya diukur dan dikonversi secara otomatis menjadi kadar TSH
- e) Nilai normal TSH 0.3500 – 4.900 $\mu\text{IU/mL}$

D. Hubungan FT4 Dan TSH

FT4 dan TSH memiliki hubungan fisiologis yang bersifat berbanding terbalik sebagai bagian dari mekanisme pengaturan hormon tiroid melalui sumbu hipotalamus–hipofisis–tiroid. Peningkatan kadar FT4 akan menekan sekresi TSH, sedangkan penurunan kadar FT4 akan merangsang peningkatan sekresi TSH untuk menjaga keseimbangan hormon tiroid dalam tubuh (Lestary *et al.*, 2023).

Pada penyakit Graves, hubungan fisiologis tersebut mengalami gangguan akibat stimulasi autoimun terhadap reseptor TSH yang menyebabkan peningkatan kadar FT4 secara persisten disertai dengan supresi kadar TSH. Kombinasi perubahan kadar FT4 dan TSH tersebut menjadi dasar penting dalam diagnosis, diferensiasi penyebab hipertiroidisme, serta pemantauan respons terapi pada pasien penyakit Graves, sebagaimana dilaporkan dalam berbagai penelitian terdahulu (Zhang *et al.*, 2023).

Penyakit Graves merupakan penyebab tersering hipertiroidisme yang ditandai oleh peningkatan produksi hormon tiroid akibat stimulasi autoimun terhadap kelenjar tiroid. Gambaran laboratorium khas pada pasien Graves adalah peningkatan kadar hormon tiroid bebas, terutama *free thyroxine* (FT4), yang disertai dengan penurunan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH). Penurunan TSH terjadi sebagai respons umpan balik negatif terhadap tingginya

kadar hormon tiroid di sirkulasi, sedangkan peningkatan FT4 mencerminkan aktivitas hormon tiroid yang berlebihan secara biologis. Pemeriksaan FT4 dan TSH menjadi parameter utama dalam menilai derajat tirotoksikosis, membantu penegakan diagnosis, serta menggambarkan tingkat keparahan gangguan fungsi tiroid pada pasien Graves. Oleh karena itu, evaluasi kadar FT4 dan TSH memiliki peran penting dalam memberikan gambaran klinis dan laboratoris pada pasien dengan penyakit Graves (Garofalo *et al.*, 2023).

E. Penelitian Terdahulu

Penyakit Graves merupakan penyebab tersering hipertiroidisme yang ditandai oleh gangguan autoimun pada kelenjar tiroid, sehingga menyebabkan peningkatan produksi hormon tiroid dan perubahan signifikan pada kadar FT4 dan TSH. Berdasarkan penelitian terdahulu yang telah dikaji, perubahan kadar FT4 dan TSH merupakan parameter utama yang secara konsisten ditemukan pada pasien dengan penyakit Graves dan menjadi dasar penting dalam diagnosis serta evaluasi klinis penyakit ini (Lestary *et al.*, 2023).

Penelitian terdahulu mengenai penyakit Graves menunjukkan bahwa gangguan ini merupakan bentuk hipertiroidisme autoimun yang ditandai dengan pembentukan autoantibodi TRAb yang menstimulasi reseptor TSH sehingga meningkatkan produksi hormon tiroid secara berlebihan. Studi Coco *et al.* (2021) menjelaskan bahwa proses autoimun tersebut berkaitan dengan infiltrasi limfosit, perubahan morfologi tiroid, dan keterlibatan jaringan ekstra-tiroid seperti orbita dan kulit. Temuan serupa dilaporkan oleh Metwalley & Farghaly (2023) yang menyoroti peranan predisposisi genetik—khususnya gen HLA,

PTPN22, dan CTLA-4—yang meningkatkan kerentanan individu terhadap Graves, terutama pada anak dan remaja. Penelitian klinis juga menunjukkan bahwa parameter hormon FT4 dan TSH memiliki nilai diagnostik dan prognostik penting dalam menentukan tingkat keparahan penyakit, efektivitas terapi, serta risiko relaps jangka panjang, sebagaimana dipaparkan dalam studi Subekti *et al.* (2021). Studi lainnya menunjukkan bahwa rendahnya kadar TSH dan meningkatnya FT4 pada fase awal sering menyebabkan keterlambatan diagnosis karena gejala klinis tidak khas sehingga pemeriksaan hormon menjadi kunci deteksi dini, terutama pada pasien anak dan Perempuan (Ning Purwani & Sucipta, 2022).

Secara patofisiologis, penyakit *Graves* terjadi akibat pembentukan autoantibodi terhadap reseptor *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), yang dikenal sebagai *TSH receptor antibody* (TRAb). Autoantibodi ini meniru kerja fisiologis TSH dan menyebabkan stimulasi berlebihan pada kelenjar tiroid, sehingga meningkatkan sintesis dan sekresi hormon tiroksin bebas (FT4) dan *triiodotironin* (FT3). Peningkatan kadar FT4 dalam sirkulasi selanjutnya memberikan umpan balik negatif terhadap hipofisis, yang menyebabkan supresi sekresi TSH. Kondisi inilah yang secara khas ditandai oleh kadar FT4 yang meningkat disertai kadar TSH yang menurun pada pasien penyakit Graves (Lestary *et al.*, 2023).

Selain berperan dalam diagnosis hipertiroidisme, kombinasi kadar FT4 dan TSH juga memiliki nilai penting dalam membedakan penyakit Graves dari penyebab tirotoksikosis lainnya. Penelitian oleh Zhang *et al.* menunjukkan

bahwa rasio FT4/TSH memiliki kemampuan diagnostik yang baik dalam membedakan penyakit Graves dari tiroiditis subakut. Pada penyakit Graves, kadar FT4 yang sangat meningkat dengan supresi TSH yang signifikan menghasilkan nilai rasio FT4/TSH yang lebih tinggi dibandingkan kondisi tiroiditis subakut. Temuan ini memperkuat peran parameter FT4 dan TSH sebagai indikator laboratorium yang sensitif dan spesifik dalam penegakan diagnosis penyakit Graves (Zhang *et al.*, 2025).

Perubahan kadar FT4 dan TSH pada penyakit Graves tidak hanya ditemukan pada populasi dewasa, tetapi juga pada pasien anak. Laporan kasus oleh Purwani dan Sucipta menunjukkan bahwa penyakit Graves pada anak perempuan usia 10 Tahun juga ditandai oleh peningkatan kadar FT4 dan penurunan kadar TSH yang signifikan. Temuan ini menegaskan bahwa mekanisme patofisiologi penyakit Graves pada anak serupa dengan dewasa, meskipun manifestasi klinisnya dapat lebih ringan dan tidak spesifik. Oleh karena itu, pemeriksaan FT4 dan TSH tetap menjadi parameter utama dalam menegaskan diagnosis penyakit Graves pada populasi pediatrik (Ning Purwani & Sucipta, 2022).

Selain sebagai alat diagnostik, kadar FT4 dan TSH juga berperan penting dalam pemantauan terapi penyakit Graves. Penurunan kadar FT4 dan perbaikan kadar TSH menuju nilai normal mencerminkan respons terapi yang baik terhadap pengobatan antitiroid. Sebaliknya, kadar FT4 yang tetap tinggi dengan supresi TSH yang persisten dapat mengindikasikan aktivitas penyakit yang belum terkontrol. Hal ini menunjukkan bahwa parameter FT4 dan TSH tidak

hanya mencerminkan kondisi awal penyakit, tetapi juga berfungsi sebagai indikator keberhasilan tatalaksana (Lestary *et al.*, 2023).

Berdasarkan keseluruhan penelitian terdahulu yang dikaji, dapat disimpulkan bahwa penyakit Graves secara konsisten menunjukkan pola peningkatan kadar FT4 yang disertai penurunan kadar TSH akibat stimulasi autoimun terhadap kelenjar tiroid. Hubungan fisiologis antara FT4 dan TSH menjadi dasar utama dalam diagnosis, diferensiasi penyebab hipertiroidisme, serta evaluasi keberhasilan terapi penyakit Graves. Oleh karena itu, pemeriksaan FT4 dan TSH memiliki peran sentral dalam penatalaksanaan klinis penyakit Graves dan menjadi landasan penting dalam penelitian terkait gangguan fungsi tiroid.