

# Aspek Immunologi pada Diagnosis dan Tatalaksana *Graves' Disease*

Dinda Aprilia<sup>1,2\*</sup>, Eva Decroli<sup>1,2</sup>, Alexander Kam<sup>1,2</sup>, Sri Puji Rahayuningsih<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Divisi Endokrinologi Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

<sup>2</sup> Divisi Endokrinologi Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. M. Djamil

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Email: [dindaapriliasppd@gmail.com](mailto:dindaapriliasppd@gmail.com)

## Abstrak

*Graves' Disease* (GD) adalah penyebab hipertiroidisme paling umum yang mengenai kelenjar tiroid. Penyakit ini merupakan salah satu bagian dari *Autoimmune Thyroid Disease* (AITD) yang bersifat spesifik organ (tiroid), yang ditandai dengan adanya autoantibodi yang menstimulasi *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) pada kelenjar tiroid yang akan menyebabkan hiperplasia tiroid atau struma serta peningkatan produksi dan sekresi hormon tiroid. *Graves' disease* merupakan interaksi yang kompleks antara mekanisme imunologi dan disfungsi tiroid. Penyakit ini berdampak negatif pada kualitas hidup dan dapat menimbulkan risiko psikosis, takiaritmia, dan gagal jantung. Sifat autoimunitas GD menyebabkan penyakit ini dapat kambuh kembali, sehingga pengelolaannya memerlukan waktu yang lebih lama, sama seperti pada penyakit autoimun lainnya. Pada penyakit ini, target pengobatan terbaru yaitu dengan memerhatikan mekanisme imunopatogenesis dasar terjadinya penyakit. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang aspek imunologis GD, dapat memfasilitasi pengembangan terapi yang lebih baik, yaitu terapi yang berfokus pada modulasi respons imun yang menjadi fokus utama dalam upaya untuk mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah komplikasi jangka panjang.

**Kata kunci:** *Graves' disease*, tatalaksana terbaru, imunologi

## Abstract

*Graves' Disease* (GD) is the most common cause of hyperthyroidism affecting the thyroid gland. This disease is part of *Autoimmune Thyroid Disease* (AITD), which is organ-specific (thyroid), characterized by the presence of autoantibodies that stimulate the *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) on the thyroid gland, leading to thyroid hyperplasia or goiter as well as increased production and secretion of thyroid hormones. *Graves' disease* represents a complex interaction between immunological mechanisms and thyroid dysfunction. This condition negatively impacts quality of life and may lead to risks such as psychosis, arrhythmias, and heart failure. The autoimmune nature of GD causes the disease to recur, necessitating longer management, similar to other autoimmune diseases. In this condition, the latest treatment targets focus on addressing the underlying immunopathogenesis mechanisms of the disease. Therefore, a deep understanding of the immunological aspects of GD can facilitate the development of better therapies, particularly those aimed at modulating the immune response, which is the primary focus in efforts to control disease activity and prevent long-term complications.

**Keywords:** *graves' disease*, current management, immunology

## I. PENDAHULUAN

Graves' disease adalah penyakit autoimun yang memengaruhi kelenjar tiroid dan merupakan penyebab paling umum dari hipertiroidisme, mencakup 60% hingga 80% kasus hipertiroid. Insiden GD berkisar antara 20 hingga 50 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, dengan rasio seumur hidup sekitar 5 hingga 10 banding 1, terutama pada wanita usia produktif. Penyakit ini juga lebih sering terjadi pada perokok dan individu dengan riwayat penyakit autoimun lainnya atau keluarga dengan penyakit tiroid autoimun. Grave's dapat muncul pada segala usia, tetapi paling sering terjadi pada usia dewasa muda, antara 20 hingga 40 tahun, meskipun juga dapat terjadi pada anak-anak dan orang lanjut usia.<sup>1,2,3</sup>

Graves' disease merupakan bagian dari AITD yang bersifat spesifik organ, ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap TSHR, yaitu Thyroid Receptor Autoantibody (TRAb). Autoantibodi ini merangsang TSHR pada kelenjar tiroid, menyebabkan hiperplasia tiroid atau struma, serta peningkatan produksi dan sekresi hormon tiroid (T3 dan T4), yang berkontribusi pada progresivitas penyakit.<sup>3</sup>

Pemahaman yang lebih mendalam tentang aspek imunologis GD sangat penting dalam mengembangkan terapi yang lebih efektif. Dengan pemahaman ini, diharapkan dapat ditemukan terapi yang tidak hanya menghambat produksi hormon tiroid atau menekan respons autoimun, tetapi juga lebih bertarget dalam mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah komplikasi jangka panjang. Selain itu, pemahaman terhadap mekanisme autoimun juga memainkan peran kunci dalam diagnosis GD, dengan pemanfaatan teknik diagnostik modern, seperti deteksi antibodi spesifik, yang dapat membantu dalam diagnosis dan penanganan yang lebih tepat.<sup>4,5</sup>

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. DEFINISI GRAVES' DISEASE

*Graves' disease* atau penyakit graves, yang juga dikenal sebagai *Von Basedow disease*, adalah sindrom yang ditandai dengan pembesaran dan aktivitas berlebih dari kelenjar tiroid (hipertiroidisme Graves), kelainan mata (oftalmopati Graves) dan dermopati terlokalisasi (miksedema pretibial).<sup>3</sup>

### B. EPIDEMIOLOGI

*Graves' disease* adalah penyebab paling umum dari hipertiroidisme yang mencakup 60% hingga 80% kasus hipertiroid, yang mempengaruhi 2%-3% dari populasi umum. Prevalensi hipertiroidisme secara keseluruhan di Amerika Serikat adalah 1,2% dengan insiden 20/100.000 hingga 50/100.000.<sup>3</sup> *Graves' disease* melibatkan pasien dengan rentang usia 17 hingga 33 tahun, dengan rerata usia  $27,48 \pm 5,6$  tahun. Sebagian besar peserta adalah perempuan, yang mencakup 96% dari total pasien, sedangkan laki-laki hanya 4%.<sup>6</sup>

### C. FAKTOR RISIKO

*Graves' disease* adalah gangguan autoimun yang diakibatkan oleh kombinasi predisposisi genetik dan faktor lingkungan seperti stres, merokok, infeksi, paparan yodium, dan kondisi pasca persalinan. Hal yang mendasari faktor genetik dan lingkungan berinteraksi hingga menyebabkan GD belum sepenuhnya diketahui. Sekitar 70% gen yang terkait dengan gangguan tiroid autoimun terlibat dalam fungsi sel T.<sup>5</sup>

### D. MANIFESTASI KLINIS

Tanda dan gejala GD meliputi ciri-ciri umum yang terjadi pada semua penyebab yang menimbulkan tirotoksikosis, tampak pada Tabel 1.

**TABEL 1. GEJALA DAN TANDA TIROTOKSIKOSIS.<sup>7</sup>**

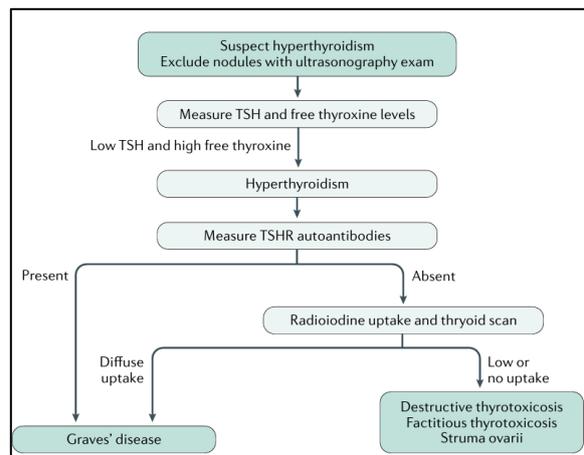
Gejala	Tanda
Hiperaktivitas, iritabilitas, disforia	Takikardi, atrial fibrilasi
Intoleransi panas dan keringat berlebihan	Tremor
Palpitasi	Goiter
Lemah dan letih	Kulit hangat, dan basah
Berat badan turun, nafsu makan meningkat	Lemah otot, miopati proksimal
Diare	Retraksi lipat mata
Poliuria	Ginekomastia
Oligomenorea, penurunan libido	

**E. DIAGNOSIS**

Diagnosis GD ditegakkan berdasarkan keluhan pasien, manifestasi klinis, dan pemeriksaan penunjang. Manifestasi GD umumnya terdiri dari tirotoksikosis, struma difus, dan oftalmopati, yang ketiganya dikenal dengan istilah *Merseburger Triad*. Selain ke tiga hal tersebut, dermopati juga merupakan salah satu tanda tetapi dengan prevalensi yang lebih sedikit.<sup>7</sup>

Diagnosis GD secara klinis dapat ditegakkan bila gejala khas dan tanda tirotoksikosis dapat ditemukan. Meskipun diagnosis GD sudah ditegakkan, namun sebelum memulai pengobatan, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan *free T4* (FT4) untuk konfirmasi diagnosis dan sebagai data dasar untuk evaluasi pengobatan. *Thyroid stimulating hormone* berperan penting dalam jaringan sinyal yang mengatur pertumbuhan dan fungsi tiroid pada penyakit Graves. Kadarnya dikendalikan oleh TRH dan dipengaruhi oleh umpan balik dari kadar hormon tiroid di dalam jaringan.<sup>8</sup>

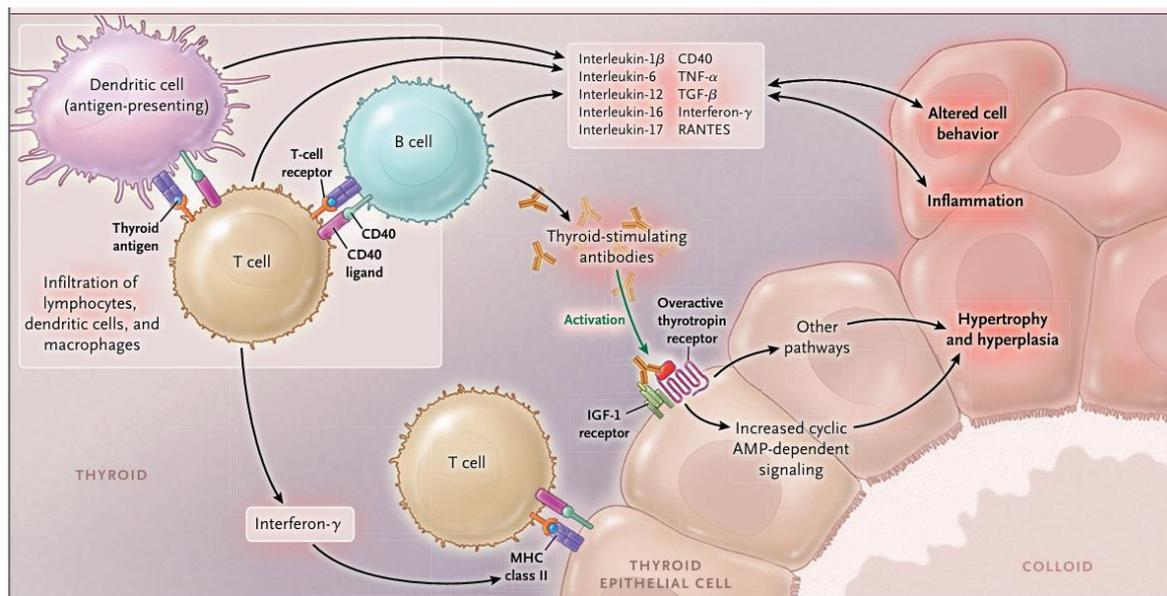
Sama halnya bila gejala dan tanda tirotoksikosis tidak semua muncul atau tidak khas, maka untuk memastikan diagnosis perlu pemeriksaan laboratorium TSH dan FT4. Bila hasil laboratorium menunjukkan nilai TSH yang lebih rendah dari normal dan FT4 lebih tinggi dari normal (rentang angka normal tergantung reagen yang digunakan), maka diagnosis GD dapat ditegakkan, seperti tampak pada Gambar 1.<sup>9</sup>



**GAMBAR 1. ALGORITMA INVESTIGASI PADA PASIEN DENGAN KECURIGAAN GRAVES' DISEASE.<sup>9</sup>**

**F. ASPEK IMUNOLOGI GRAVES' DISEASE**

*Graves' disease* melibatkan respon sistem imun yang menargetkan TSHR. Sel tiroid dirangsang oleh TRAb untuk mengeluarkan hormon tiroid, yaitu T3 dan T4, yang menyebabkan manifestasi klinis hipertiroidisme. Autoantibodi diproduksi oleh sel B dari sel plasma yang dikontrol oleh sel T dan dibantu oleh *Insulin Like Growth Factor 1* (IGF1), yang berasal dari hati. Sel T diaktifkan oleh peptida TSHR yang dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cell* (APC), yang mungkin sel tiroid itu sendiri atau sel B, makrofag atau sel dendritik di sekitarnya, seperti tampak pada Gambar 2.<sup>10</sup>



GAMBAR 2. PATOGENESIS GRAVES' DISEASE.<sup>10</sup>

Kelenjar tiroid pada pasien dengan GD menunjukkan penebalan, hipertrofi sel folikel dengan produksi aktif tiroglobulin dan koloid intraseluler yang mengandung tiroglobulin. Kelenjar tiroid menggambarkan infiltrasi limfositik dari sel T dan sel B. Infiltrasinya cenderung heterogen, dengan intensitas area yang bervariasi. Infiltrasi ini utamanya terkait dengan sekresi TRAb, yang tampak dari sel folikel didapatkan paling aktif di tempat infiltrasi paling padat, dan di dapatkan juga adanya autoantibodi terhadap tiroglobulin dan tiroid peroksidase pada sebagian besar pasien GD.<sup>11</sup>

Sel T dan sel B autoreaktif akan mempertahankan delesi baik di sentral maupun perifer. Sel B yang tersensitisasi oleh TSHR akan mensekresikan TRAb. Sel T yang peka terhadap antigen TSHR berperan dalam manifestasi klinis GD. Sel T yang berada di kelenjar tiroid dapat menjadi aktif melalui sekresi sitokin. Sitokin pro-inflamasi, seperti Interleukin (IL)-2 dan IL-17, dilepaskan oleh sel T dan sel B yang teraktivasi oleh sel imun yang reaktif terhadap TSHR. Mekanisme ini dapat menjelaskan bagaimana berbagai jenis infeksi merangsang sekresi sitokin proinflamasi yang dapat memicu terjadinya GD.<sup>7,11</sup>

Sel folikel tiroid normal biasanya hanya mengekspresikan antigen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) kelas I dan tidak mengekspresikan antigen HLA kelas II, yang biasanya diekspresikan oleh sel penyaji antigen seperti sel dendritik atau sel B. Namun, pada kelenjar tiroid dari pasien GD menunjukkan peningkatan kadar HLA kelas I, dan diikuti dengan kadar HLA kelas II yang juga tinggi, yang memungkinkan sel tiroid untuk mempresentasikan antigen. Ekspresi HLA kelas II pada sel tiroid dipicu oleh interferon yang dilepaskan dalam respon inflamasi, sehingga sel tiroid dapat mempresentasikan autoantigen ke sel T, yang menyebabkan aktivasi lokal dari sel T spesifik tiroid. Hal ini dapat memicu proliferasi sel T autoreaktif atau sel T yang sudah menginfiltrasi jaringan tiroid, sehingga memulai atau memperburuk proses autoimun pada GD.<sup>7,11,12</sup>

### G. PEMERIKSAAN TRAB SEBAGAI DIAGNOSTIK

*Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody* adalah biomarker spesifik untuk GD yang ditetapkan sebagai *gold standar* karena memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Generasi ketiga test *TSH-R Binding Inhibitory Immunoglobulin* (TBII) telah ditemukan memiliki sensitivitas

lebih dari 97,2% dan spesifisitas lebih dari 98,3%. Hal ini didukung oleh sebuah penelitian meta-analisis dari 21 penelitian menunjukkan bahwa keseluruhan sensitivitas dan spesifisitas konsentrasi serum TRAb yang diukur dengan uji pengikatan generasi kedua dan ketiga masing-masing adalah 97% dan 98%. Selain itu, penelitian Lauren Bell *et al* tahun 2018 yang membandingkan diagnosis klinis GD dan non-GD melalui uji TRAb menunjukkan bahwa pemeriksaan TRAb bermanfaat dalam mengurangi kesalahan atau ketidakpastian diagnosis pada penilaian klinis awal pasien dengan hipertiroidisme. Penggunaan TRAb dapat membantu klinisi dalam menghindari overdiagnosis atau underdiagnosis GD, sehingga meningkatkan akurasi penilaian klinis.<sup>12,13</sup>

#### H. PEMERIKSAAN TRAb SEBAGAI PEMANTAUAN TERAPI

Pemeriksaan TRAb adalah salah satu tes yang penting dalam pemantauan terapi pasien GD. Pemeriksaan ini membantu menentukan apakah terapi yang dilakukan efektif dalam mengurangi sintesis hormon tiroid dan mengurangi gejala penyakit. Pemeriksaan TRAb digunakan untuk menentukan tingkat antibodi TSHR dalam darah. Antibodi ini dapat menstimulasi produksi hormon tiroid, sehingga pemeriksaan ini membantu menentukan apakah terapi yang dilakukan efektif dalam mengurangi sintesis hormon tiroid. *American Thyroid Association* (ATA) menekankan pentingnya pemeriksaan TRAb dalam tatalaksana GD, terutama memonitor respon terapi dan prediksi resiko relaps dan remisi. Penelitian oleh Cappelli *et al* menemukan

bahwa nilai TRAb memiliki sensitivitas sebesar 63% dan spesifisitas 88% dalam memprediksi remisi jangka panjang pada pasien GD. Penelitian lainnya oleh Eckstein *et al.* menemukan adanya hubungan paralel antara kadar TRAb dengan Graves' Ophthalmopathy (GO). Peningkatan TRAb dapat menjadi indikasi untuk profilaksis steroid guna mencegah progresivitas dari GO.<sup>14,15</sup>

Pasien disarankan untuk mengukur kadar TRAb sebelum menghentikan terapi antitiroid, karena kadar TRAb yang normal menunjukkan kemungkinan remisi yang lebih besar dan membantu menentukan keputusan menghentikan pengobatan yang aman bagi pasien. Pemantauan titer TRAb selama pengobatan juga dapat memprediksi hasil terapi. Pasien dengan kadar TRAb yang masih tetap tinggi pada bulan ke 12 hingga 18, dapat melanjutkan terapi metimazol (MMI), mengulang pengukuran TRAb setelah 12 bulan berikutnya, atau mempertimbangkan terapi lain, seperti *radioactive Iodine* (RAI) atau tiroidektomi.<sup>16</sup>

#### I. TATALAKSANA GRAVES' DISEASE

Tujuan utama penatalaksanaan GD adalah mengendalikan hipertiroidisme dengan menjaga kadar hormon tiroid menjadi normal. Selain itu, adanya goiter dan/atau GO akan memengaruhi pilihan terapi. Tatalaksana dengan fokus mengatasi gejala bersamaan dengan tatalaksana definitif untuk GD yang disertakan dalam pedoman ATA 2016 dan pedoman *European Thyroid Association* (ETA) 2018, tampak pada Tabel 2.<sup>16,17</sup>

TABEL 2. PERBANDINGAN TERAPI UNTUK GRAVE'S DISEASE.<sup>16-18</sup>

Terapi	Mekanisme	Keunggulan	Kekurangan	Indikasi
<b>Obat Antitiroid</b>	Menghambat sintesis hormon tiroid (mis. Methimazole, Propylthiouracil)	Relatif murah, dapat digunakan untuk mengendalikan hipertiroidisme sementara	Efek samping, risiko kekambuhan setelah penghentian pengobatan	Pasien dengan GD tanpa komplikasi serius atau kontraindikasi terhadap terapi lain
<b>Radioaktif Iodine (RAI)</b>	Merusak jaringan tiroid dengan radiasi untuk	Efektif, tidak membutuhkan	Risiko hipotiroidisme pasca terapi, tidak	Pasien dengan GD yang sulit

Terapi	Mekanisme	Keunggulan	Kekurangan	Indikasi
	menurunkan produksi hormon	pembedahan, dapat mengurangi ukuran goiter	cocok untuk wanita hamil	dikendalikan atau gagal dengan terapi antitiroid
<b>Tiroidektomi</b>	Pengangkatan sebagian atau seluruh kelenjar tiroid	Pengobatan definitif, cepat mengurangi kadar hormon tiroid	Risiko pembedahan, kerusakan pada pita suara, hipoparatiroidisme	Pasien dengan goiter besar atau komplikasi ekstratiroid (mis. GO)
<b>Rituximab (RTX)</b>	Menghancurkan sel B untuk mengurangi autoantibodi	Menargetkan mekanisme imunopatogenik, berpotensi untuk remisi jangka panjang	Biaya tinggi, perlu penelitian lebih lanjut	Pasien dengan GD rekuren atau yang tidak merespon terapi konvensional
<b>ATX-GD-59</b>	Imunoterapi spesifik antigen yang mengembalikan toleransi imun terhadap TSHR	Tidak menyebabkan immunosupresi umum, potensi penyembuhan jangka panjang	Penelitian lebih lanjut diperlukan, respons bervariasi antar individu	Pasien dengan GD yang tidak dapat diobati dengan terapi tradisional
<b>Iscalimab</b>	Menghambat jalur kostimulasi CD40-CD154 yang mengaktifkan sel B autoreaktif	Mengurangi kadar TRAb dan TSI, efektif pada beberapa pasien	Potensi kekambuhan, penelitian lebih lanjut diperlukan	Pasien dengan GD yang menunjukkan kekambuhan setelah pengobatan standar
<b>K1-70</b>	Antibodi monoklonal yang memblokir aktivasi TSHR	Mengurangi efek stimulasi TSHR, potensi terapi jangka panjang	Penelitian masih terbatas, tidak tersedia secara luas	Pasien dengan GD yang sulit diobati dengan terapi konvensional

Penatalaksanaan GD umumnya melibatkan tiga pendekatan utama: obat antitiroid, RAI, dan tiroidektomi, yang masing-masing memiliki keunggulan dan kekurangan tergantung pada kondisi pasien. Obat antitiroid sering digunakan sebagai terapi pertama, terutama pada pasien dengan GD ringan atau sedang, namun memiliki risiko kekambuhan setelah penghentian pengobatan. RAI merupakan pilihan yang lebih permanen tetapi sering menyebabkan hipotiroidisme di kemudian hari, memerlukan pengelolaan jangka panjang dengan terapi pengganti tiroid. Tiroidektomi biasanya dipilih untuk pasien dengan goiter besar atau komplikasi ekstratiroid, namun memerlukan pertimbangan terhadap risiko pembedahan dan komplikasi pascaoperasi.<sup>16,17</sup>

Terapi imunologis yang lebih baru, seperti Rituximab dan ATX-GD-59, menawarkan alternatif yang lebih spesifik dengan menargetkan mekanisme imunopatogenik

yang mendasari GD, berpotensi memberikan remisi jangka panjang tanpa efek samping immunosupresif yang signifikan. Meskipun demikian, biaya yang tinggi dan kebutuhan penelitian lebih lanjut menjadi kendala dalam implementasinya secara luas. Terapi seperti Iscalimab dan K1-70, yang bekerja pada jalur kostimulasi dan aktivasi TSHR, menunjukkan hasil yang menjanjikan tetapi masih memerlukan lebih banyak data klinis untuk memastikan efektivitas dan keamanan jangka panjang.<sup>18</sup>

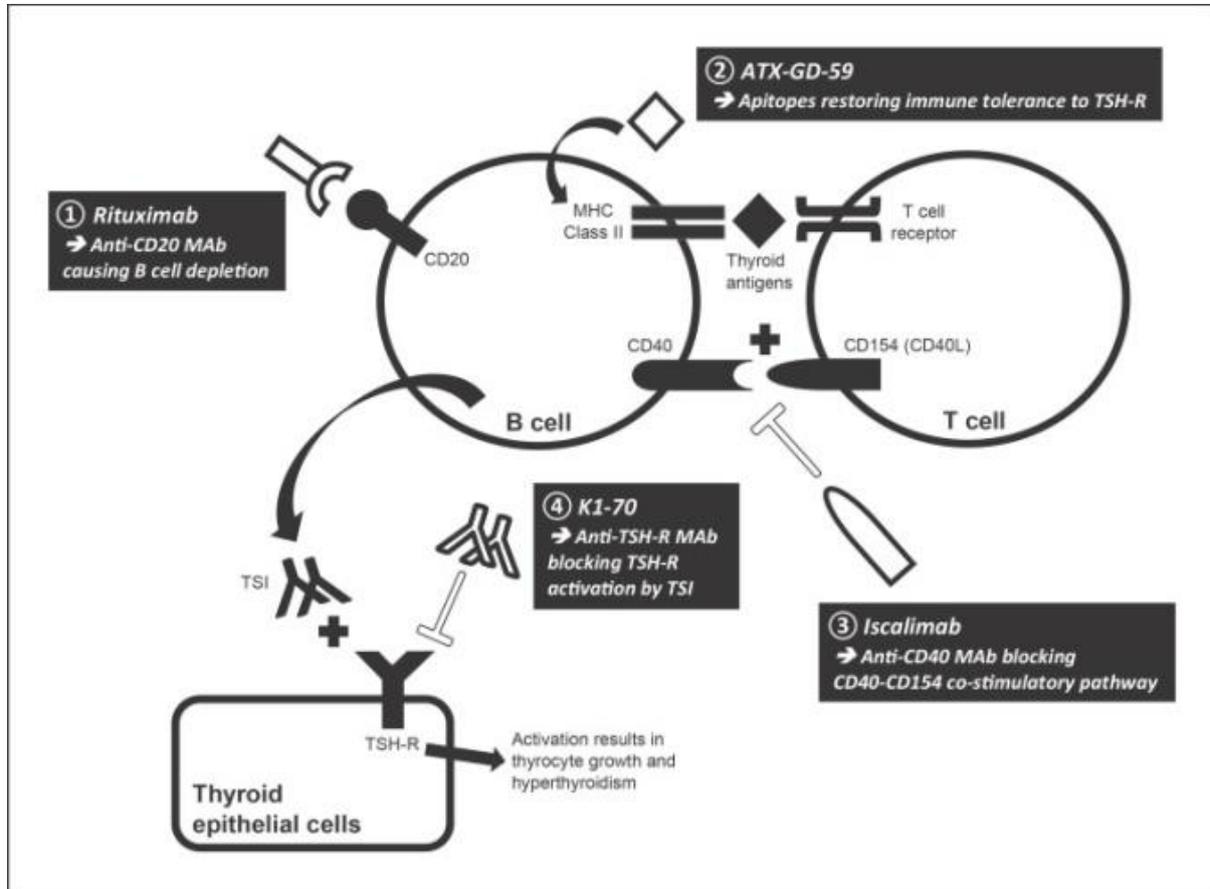
#### J. TATALAKSANA IMUNOLOGIS GRAVES' DISEASE

Pilihan terapi untuk GD saat ini terdiri dari tiga, yaitu obat antitiroid, RAI dan tiroidektomi. Namun, tidak satu pun dari pilihan pengobatan tersebut menargetkan mekanisme imunopatogenik utama dari GD.<sup>18</sup>

Beberapa tahun terakhir, beberapa agen terapeutik telah dikembangkan untuk

mengobati GD melalui beberapa mekanisme: (1) penghancuran sel B, (2) gangguan interaksi sel B dan sel T melalui jalur kostimulasi CD40-CD154, (3) pemulihan

toleransi imun terhadap TSHR, dan (4) antagonisme TSHR, seperti tampak pada Gambar 3.<sup>18</sup>



GAMBAR 3. MEKANISME KERJA IMUNOTERAPI GRAVES' DISEASE.<sup>18</sup>

### RITUXIMAB

Rituximab (RTX) adalah antibodi monoklonal yang menargetkan antigen CD20, menyebabkan penghancuran sel B dengan cepat (dari tahap sel pra-B hingga sel B dewasa dan memori serta sel plasma berumur pendek) di perifer dan organ limfoid. Rituximab dipercaya dapat mengganggu kerja sel B (misalnya presentasi antigen, pelepasan sitokin) dan mengurangi produksi autoantibodi patogen melalui eliminasi prekursor sel plasma.<sup>18</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh El Fassi *et al*, studi non-acak, yang melibatkan 20 pasien GD dianggap eutiroid setelah sekitar 4 bulan penggunaan MMI dan kemudian diberikan RTX (375 mg/m<sup>2</sup> setiap minggu untuk empat

dosis) atau di observasi. Empat dari 10 pasien dalam kelompok RTX tetap dalam remisi dengan rata-rata masa *follow-up* selama 25 bulan, dan semua pasien memiliki kadar TRAb awal <5 IU/L. Kadar TRAb awal tidak berbeda secara signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan 4/10 dan pada kelompok kontrol 5/10 memiliki kadar TRAb awal <5 IU/L. Meskipun penurunan kadar TRAb serupa antara kedua kelompok, aktivitas TSI yang diukur dengan *bioassay* berkurang secara signifikan hanya pada kelompok RTX. Penelitian fase 2 oleh Heemstra *et al* di dapatkan 13 pasien dengan GD rekuren, menerima dua dosis RTX 1 g dengan interval 2 minggu. Sembilan pasien (69%) menjadi eutiroid dan tetap dalam

remisi setelah rata-rata masa *follow-up* selama 18 bulan, dan semua pasien mencapai penurunan kadar TRAb yang signifikan.<sup>19,20</sup>

### ATX-GD-59

Imunoterapi spesifik antigen adalah pengobatan yang efektif untuk kondisi alergi umum, terutama atopi (rinitis alergi/konjungtivitis, asma, dermatitis atopik) dan hipersensitivitas terhadap serangga penyengat. Biasanya melibatkan pemberian alergen (atau antigen) penyebab dalam jumlah yang meningkat secara bertahap hingga tercapainya toleransi kekebalan yang diinginkan. Strategi ini juga terbukti dapat memodifikasi penyakit pada penyakit autoimun dengan mengembalikan toleransi imun terhadap autoantigen.<sup>21</sup>

Penelitian oleh Pearce *et al.* yang meneliti keamanan dan aktivitas biologis ATX-GD-59 pada pasien GD dewasa yang belum menerima pengobatan. Penelitian ini dilakukan dalam desain kelompok tunggal, label terbuka, fase 1. Sebanyak sepuluh subjek menerima sepuluh dosis ATX-GD-59 secara intradermal selama 18 minggu, diikuti dengan 12 minggu masa *follow-up*. Lima subjek mencapai normalisasi kadar FT3 dan dua subjek mengalami penurunan kadar FT3/FT4 serum pada minggu ke-18, yang menghasilkan tingkat respons lengkap atau parsial sebesar 70%. Tiga subjek tetap bebas dari kekambuhan selama 1 tahun setelah dosis terakhir. Penurunan kadar FT4 dan FT3 serum berkorelasi signifikan dengan penurunan kadar TRAb dan TSI. ATX-GD-59 dapat ditoleransi dengan baik dan efek samping yang paling ringan di area suntikan (85% dari seluruh efek samping terkait pengobatan). Imunoterapi spesifik antigen adalah pilihan terapi yang menarik pada GD karena tidak menyebabkan imunosupresi umum. Penelitian lebih lanjut akan mengeksplorasi potensinya dalam mencapai penyembuhan GD jangka panjang yang aman dan efektif.<sup>22</sup>

### ISCALIMAB

Rusaknya toleransi imun terhadap antigen tiroid menghasilkan sel Th CD4+ autoreaktif terhadap TSHR. Reseptor sel T berinteraksi dengan molekul MHC-II sel penyaji antigen (terutama sel B) yang melalui penyajian peptida TSHR. Interaksi tersebut diikuti dengan sintesis dan presentasi CD154 (ligan CD40) pada sel T, yang berikatan dengan CD40 pada sel B, yang menyebabkan kostimulasi sel B. Jalur kostimulasi CD40-CD154 sangat penting untuk respon imun humoral yang bergantung pada sel T dan memainkan peran penting dalam patogenesis GD dengan mendorong aktivasi sel B autoreaktif, fungsi pusat germinal intratiroidal, dan produksi TRAb. Ekspresi CD40 pada jaringan tiroid pasien GD lebih kuat dibandingkan sampel non-GD.<sup>18</sup>

Keamanan dan kemanjuran iscalimab pada GD baru-baru ini diteliti dalam uji coba fase 2 oleh Kahali *et al.* Lima belas pasien GD menerima lima dosis iscalimab intravena selama 12 minggu, diikuti dengan masa *follow-up* selama 24 minggu. Keterlibatan CD40 penuh tercapai hingga ke-20. Tujuh dari 15 pasien (47%) mencapai kondisi eutiroid biokimia pada minggu ke 24. Semua pasien responden memiliki kadar TRAb awal <20 IU/L. Empat dari 7 responden (57%) mengalami kekambuhan pada minggu ke 36. Pasien yang tidak merespon cenderung memiliki skor klinis yang lebih tinggi, berdasarkan usia sebelum pengobatan, ukuran gondok, serta kadar FT4 dan TRAb, yang dapat memprediksi kekambuhan GD setelah terapi. Iscalimab juga menurunkan kadar TRAb secara signifikan, yaitu 40% pada minggu ke-12 dan 70% pada minggu ke-20. Empat dari 15 pasien (27%) mencapai kadar TRAb normal pada minggu ke 20. Secara keseluruhan, iscalimab dapat ditoleransi dengan baik tanpa adanya masalah keamanan yang serius.<sup>23</sup>

### K1-70

Salah satu pengobatan terbaru untuk GD dan GO adalah antibodi monoklonal TSHR, yaitu

K1-70, yang bekerja dengan memblokir aktivasi TSHR. K1-70 secara khusus berikatan dengan TSHR dengan afinitas tinggi dan mencegah ikatan TSH dan TRAb pada reseptor tersebut, sehingga menghalangi stimulasi pada kelenjar tiroid ataupun fibroblas. Pada tahun 2010, antibodi monoklonal penghambat TSHR, K1-70, pertama kali diisolasi dari pasien dengan kadar TRAb yang tinggi, yang awalnya mengalami hipertiroidisme, diikuti dengan hipotiroidisme. Penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Furmaniak *et al.* yang diterbitkan tahun 2011 menunjukkan bahwa K1-70 menghasilkan penurunan kadar FT4 yang bergantung pada dosis dan menghambat efek stimulasi M22 pada kadar FT4 pada tikus. Penelitian ini kemudian dilanjutkan dengan uji coba label terbuka fase 1 yang juga dilakukan oleh Furmaniak *et al.* Uji coba tersebut melibatkan 18 pasien GD stabil yang sebelumnya menggunakan obat antitiroid, menerima satu dosis K1-70 secara intramuskular atau intravena. Hasil menunjukkan bahwa K1-70 dapat ditoleransi dengan baik oleh semua subjek, tanpa adanya kematian atau efek samping serius.<sup>18,23,24</sup>

### III. KESIMPULAN

Graves' disease (GD) adalah gangguan autoimun sistemik yang menyebabkan hiperplasia tiroid dan peningkatan produksi hormon tiroid. Meskipun berfokus pada tiroid, GD juga dapat menyebabkan komplikasi ekstratiroid. Diagnosis ditegakkan berdasarkan keluhan pasien, manifestasi klinis, dan pemeriksaan TRAb, yang juga penting untuk evaluasi pengobatan dan remisi. Tatalaksana GD meliputi obat antitiroid, radioaktif iodine (RAI), dan tiroidektomi. Namun, terapi terbaru yang menargetkan mekanisme imunopatogenik, seperti Rituximab, ATX-GD-59, dan K1-70, menawarkan potensi untuk pengobatan yang lebih efektif dan lebih bertarget. Implikasi klinisnya, dengan perkembangan terapi ini, adalah peningkatan kemampuan untuk

mengelola penyakit secara lebih individualisasi, mengurangi risiko komplikasi jangka panjang, dan meningkatkan kualitas hidup pasien, yang sebelumnya terganggu oleh pengobatan jangka panjang atau efek samping dari terapi yang ada.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316
- [2] Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* 2017;56(3):568-578.
- [3] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and revention of graves' orbitopathy. *Front Endocrinol :Lausanne.* 2020 Nov 30.
- [4] Rosenbaum JT, Choi D, Wong A, Wilson DJ, Grossniklaus HE, Harrington CA, et al. The Role of the Immune Response in the Pathogenesis of Thyroid Eye Disease: A Reassessment. *PLoS One.* 2015 Sep 15;10(9).
- [5] Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 2;6(1):52.
- [6] Decroli E, Elvira D, Aprilia D. The effect of thionamide on TRH, TSH, IL-4, T-REG, and anti-TPO in Graves' disease. *Indonesian Journal of Pharmacy.* 2019;30(2):122-127.
- [7] Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. In : Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York NY: McGraw Hill Education. 2022;21:2938-45
- [8] Decroli E, Elvira D, Aprilia D. The profile of thyrotropin-releasing hormone, T-regulator, and interleukin-4 of untreated Graves' disease in Indonesia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2020;13(7):57-59
- [9] Smith, Terry J, Laszlo H. Graves' disease. *The New England journal of medicine.* 2016; 375(16): 1552-1565.
- [10] Arata N, Ando T, Unger P, Davies TF. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin. Immunol.* 2006;121: 108-117.
- [11] Sanders J, Chirgadze DY, Sanders P, Baker S, Sullivan A, Bhardwaja A, et al. Crystal structure of the TSH receptor in complex with a thyroid-

- stimulating autoantibody. *Thyroid*. 2007;17(5):395-410.
- [12] Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. Biased signaling by thyroid-stimulating hormone receptor-specific antibodies determines thyrocyte survival in autoimmunity. *Sci Signal*. 2018;11(514).
- [13] Bell L, Hunter AL, Kyriacou A, Mukherjee A, Syed AA. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. *Endocr Connect*. 2018;7(4):504-510.
- [14] Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J*. 2007;54(5):713-20.
- [15] Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3464-70.
- [16] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
- [17] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
- [18] Lee ACH, Kahaly GJ. Novel Approaches for Immunosuppression in Graves' Hyperthyroidism and Associated Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2020;9(Suppl 1):17-30.
- [19] El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1769-72.
- [20] Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, Pereira AM, Corssmit EP, Huizinga TW, Romijn JA, Smit JW. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):609-15.
- [21] Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev*. 2020;41(6):873-84.
- [22] Fharel, M., Anggraini, D., & Rafli, R. (2024). Deteksi dini gangguan fungsi tiroid pada bayi baru lahir di RSI Siti Rahmah Padang tahun 2023. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Kesehatan (JURABDIKES)*, 2(2), 82-86
- [23] Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019;29(7):1003-11.
- [24] Furmaniak J, Sanders J, Young S, Kabelis K, Sanders P, Evans M, et al. In vivo effects of a human thyroid-stimulating monoclonal autoantibody (M22) and a human thyroid-blocking autoantibody (K1-70). *Auto Immun Highlights*. 2011;3(1):19-25
- [25] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, Li Y, Rees Smith B. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy-Results from a phase I clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(6):878-887