



Diagnosis dan Tata Laksana *Graves' Disease*

Eric Ricardo Yonatan

Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Graves' disease adalah penyebab utama (60%-80%) kasus hipertiroidisme. Faktor risiko penyakit meliputi genetik, lingkungan, dan imunologis, dengan prevalensi lebih tinggi pada wanita. Diagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dapat dibantu dengan indeks Wayne, serta pemeriksaan penunjang, meliputi pemeriksaan laboratorium fungsi tiroid, pemeriksaan antibodi, *thyroid scan*, atau *color-doppler ultrasonography*. Tata laksana terdiri dari pemberian obat anti-tiroid, *radioactive iodine treatment* (RAI), dan pembedahan. Komplikasi *Graves' disease* meliputi *Graves ophthalmopathy*, dermopati tiroid, pengaruh pada sistem kardiovaskular, hingga krisis tiroid. Prognosis bergantung dari kemungkinan remisi dan relaps, kemungkinan remisi lebih tinggi pada dewasa dibanding anak-anak.

Kata Kunci: Hipertiroid, penyakit Graves, tiroid.

ABSTRACT

Graves' disease is the primary cause (60%-80%) of hyperthyroidism. The risk factors include genetic, environmental, and immunological aspects, with a higher prevalence in women. The diagnosis is based on medical history and physical examination, supported by Wayne index, as well as appropriate diagnostic tests including thyroid function tests, antibody testing, thyroid scan, or color-doppler ultrasonography. Treatment options include anti-thyroid medication, radioactive iodine treatment (RAI), and surgery. Complications include *Graves' ophthalmopathy*, thyroid dermopathy, cardiovascular effects, and thyroid crisis. The prognosis depends on the likelihood of remission and relapse, with remission being more common in adults than in children. **Eric Ricardo Yonatan. Diagnosis and Management of Graves' Disease.**

Keywords: Hyperthyroid, Graves' disease, thyroid.



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

Pendahuluan

Graves' disease merupakan etiologi tersering dari hipertiroidisme, yaitu 60%-80% dari kasus hipertiroid di seluruh dunia. Prevalensi bervariasi antar populasi, berkaitan dengan faktor genetik dan asupan yodium. *Graves' disease* lebih banyak terjadi pada wanita dengan rasio wanita-pria 10:1; manifestasi klinis biasanya dimulai pada usia 20 sampai 50 tahun.^{1,2}

Di Indonesia, prevalensi hipertiroidisme berkisar 6,9%,³ berbeda cukup jauh dibandingkan prevalensi di Amerika Serikat yaitu 1,2%. Hal tersebut menunjukkan pentingnya pemahaman diagnosis dan tata laksana penyakit Graves di Indonesia, agar dapat dilakukan intervensi lebih awal dan komprehensif, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.¹

Definisi

Graves' disease merupakan penyakit autoimun

yang secara primer memengaruhi kelenjar tiroid. Penyakit ini merupakan penyebab paling umum hipertiroidisme. Penyakit ini memiliki nama lain *diffuse toxic goiter* atau penyakit Basedow.^{1,4}

Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko *Graves' disease* antara lain jenis kelamin wanita, riwayat keluarga terdiagnosis *Graves' disease* atau penyakit autoimun lain seperti vitiligo, diabetes tipe 1, dan artritis reumatoid.^{5,6} Penyakit ini juga lebih sering ditemukan pada kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot. Beberapa faktor lingkungan yang dapat meningkatkan risiko *Graves' disease* antara lain stres, merokok, dan infeksi. Adanya peningkatan konsumsi yodium secara mendadak dikaitkan dengan peningkatan prevalensi penyakit *Graves' disease*.² Post-partum memiliki peran dalam mencetuskan *Graves' disease* akibat peningkatan fungsi imun.² Terapi antiretroviral juga berperan akibat dari rekonstitusi imunitas tubuh.²

Patogenesis

Komponen sistem imun adaptif, yaitu limfosit T dan limfosit B, berperan penting dalam *Graves' disease*. Pada *Graves' disease* terjadi sensitisasi limfosit T terhadap antigen kelenjar tiroid. Hal tersebut terjadi karena terdapat limfosit T autoreaktif terhadap reseptor tirotropin yang lolos dari proses delesi di organ timus saat perkembangan limfosit. Hasil sensitisasi limfosit T tersebut menstimulasi limfosit B untuk mensintesis antibodi untuk antigen tersebut. Antibodi tersebut yang dinamai *thyroid-stimulating antibody* (TSAb) atau *thyroid-stimulating hormone receptor binding antibody* (TRAb), menempel pada reseptor *thyroid-stimulating hormone* (TSH) membran sel kelenjar tiroid, serta menstimulasi pertumbuhan dan fungsi kelenjar tiroid. Proses ini terjadi akibat predisposisi genetik ditambah beberapa faktor seperti periode post-partum, konsumsi yodium, interferon alfa, infeksi, dan stres psikologis.^{4,7} Faktor genetik dan lingkungan tersebut yang

Alamat Korespondensi email: ericr.yonatan@gmail.com

TINJAUAN PUSTAKA

menyebabkan respons imun pada individu yang sensitif jika dirangsang di atas ambang batas.⁸

Patogenesis oftalmopati diperankan oleh limfosit sitotoksik dan antibodi sitotoksik tersensitisasi pada antigen reseptor TSH yang ditemukan pada fibroblas orbita, otot orbita, dan jaringan tiroid. Sitokin yang terbentuk dari limfosit tersensitisasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi fibroblas orbita dan pre-adiposit, menghasilkan peningkatan jumlah lemak retro-orbital dan glikosaminoglikan, disertai pembesaran otot ekstraokular menyebabkan proptosis, diplopia, kemerahan, kongesti, dan edema periorbital dan konjungtiva.² Selain itu, studi menunjukkan adanya peran antibodi terhadap reseptor *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang terdeteksi pada pasien *Graves' disease* dan berperan dalam oftalmopati. Aktivasi dengan reseptor IGF-1 berlanjut pada aktivasi fibroblas orbita mengarah pada produksi sitokin dan hialuronan.⁷ Patogenesis dermatopati tiroid (*pretibial myxedema*) masih belum diketahui pasti, diduga juga diperankan oleh stimulasi sitokin limfosit pada fibroblas di lokasi tersebut.⁴

Diagnosis

Graves' disease dapat didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang tepat. Anamnesis gejala hipertiroidisme dan tirotoksikosis terutama pada usia lebih muda meliputi hiperaktivitas dan iritabilitas yang menyebabkan rasa mudah lelah, disforia, intoleransi panas dan berkeringat, palpitasi, lelah dan lemah, penurunan berat badan disertai nafsu makan meningkat, diare, poliuria, oligomenorrhea, dan penurunan libido. Pada usia lanjut, gejala dapat tidak terlihat atau datang dengan keluhan non-spesifik seperti lemas, penurunan berat badan, insomnia, dan gangguan konsentrasi. Gejala atipikal hipertiroid pada lanjut usia (lansia) juga disebut *apathetic thyrotoxicosis*.^{2,9}

Pada pemeriksaan fisik ditemukan berbagai gejala hipertiroidisme. Manifestasi kardiovaskular meliputi takikardia dan hipertensi sistolik dengan peningkatan *pulse pressure*. Pada sistem gastrointestinal ditemukan diare karena peningkatan motilitas intestinal. Juga dapat ditemukan tremor, kulit hangat dan lembap, serta *lid lag* kelopak mata dengan tampilan mata menatap karena

peningkatan sensitivitas katekolamin dan overaktivitas simpatik. Ginekomastia dapat ditemukan pada pria. Kelemahan otot dan miopati juga dapat ditemukan. Kelenjar tiroid ditemukan membesar difus 2 sampai 3 kali ukuran normalnya dengan konsistensi kenyal, dapat ditemukan *bruit* karena peningkatan

vaskularisasi kelenjar dan sirkulasi hiperdinamik. Pada lansia dapat ditemukan atrial fibrilasi *onset* baru.^{1,2,9}

Graves ophthalmopathy merupakan tanda spesifik dengan manifestasi klinis mata terasa berpasir, tidak nyaman, dan berair. Pada

Tabel 1. Klasifikasi perubahan mata pada *Graves' disease* oleh Werner.⁴

Kelas	Definisi
0	Tidak ada tanda dan gejala
1	Hanya tanda, tanpa gejala (terdapat retraksi kelopak mata atas, mata menatap, <i>lid lag</i>)
2	Keterlibatan jaringan lunak (terdapat tanda dan gejala)
3	Proptosis (diukur dengan Eksoftalmometer Hertel)
4	Keterlibatan otot ekstraokular
5	Keterlibatan kornea
6	Penurunan visus (keterlibatan nervus optikus)



Gambar 1. Karakteristik *Graves' disease*. A) Oftalmopati ditandai dengan retraksi kelopak mata, periorbital edema, injeksi konjungtiva, dan proptosis. B) Dermopati tiroid. C) Akropati tiroid.²

Tabel 2. Indeks Wayne.⁹

Gejala	Nilai	Tanda	Nilai	
			Ada	Tidak ada
Sesak saat bekerja	+1	Tiroid teraba	+3	-3
Palpitasi	+2	Bising pada tiroid	+2	-2
Kelelahan	+2	Eksoftalmus	+2	-
Suka udara panas	-5	Retraksi kelopak mata	+2	-
Suka udara dingin	+5	<i>Lid lag</i>	+1	-
Keringat berlebihan	+3	Hiperkinesis	+4	-2
Gugup	+2	Tangan panas	+2	-2
Nafsu makan meningkat	+3	Tangan basah	+1	-1
Nafsu makan menurun	-3	Atrial fibrilasi	+4	-
Berat badan naik	-3	Laju nadi >80 x/menit	-	-3
		>90 x/menit	+3	-
Berat badan turun	+3			

Total skor:

<11: Eutiroid, 11-19: Meragukan, >19: Hipertiroid



pemeriksaan fisik akan ditemukan proptosis yang dapat diukur dengan *exophthalmometer Hertel*. Selain itu, juga ditemukan retraksi kelopak mata, edema periorbital, injeksi konjungtiva. Berbagai tanda lain adalah gangguan konvergensi okular (tanda Mobius), kelopak mata atas gagal turun dengan lancar saat melihat ke bawah (tanda Von Graefe), imobilitasi otot fasial saat bola mata ke arah atas (tanda Joffroy), dan kedipan mata yang infrekuensi dan inkomplit (tanda Stellwag). Perubahan mata pada *Graves' disease* dapat diklasifikasikan berdasarkan Werner (Tabel 1).^{2,4,9}

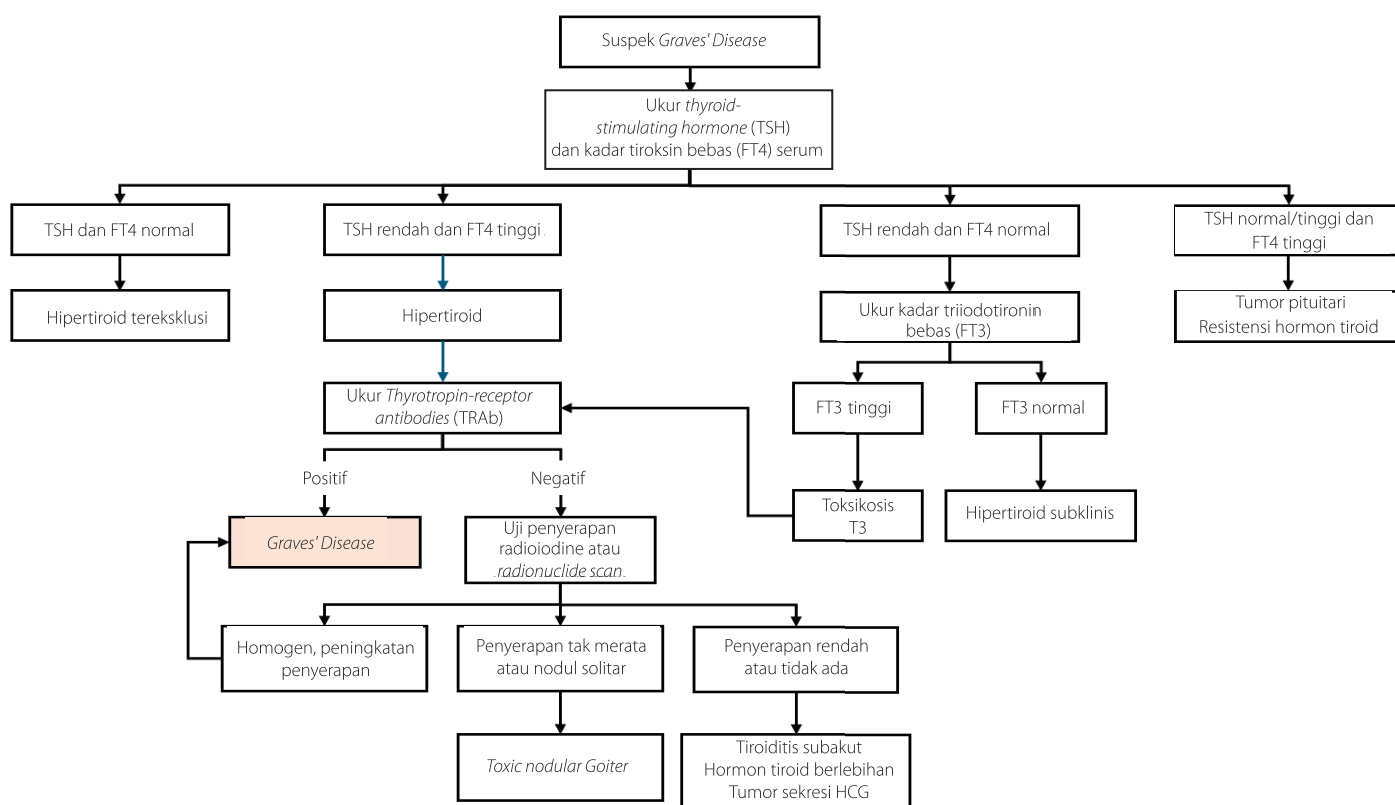
atau tidak signifikan sedangkan pemeriksaan penunjang belum tersedia, dapat digunakan sistem skoring diagnostik indeks Wayne. Skoring ini dipakai untuk meningkatkan akurasi diagnostik penyakit tiroid.⁹

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis adalah pemeriksaan kadar TSH, FT4 (tiroksin bebas), atau FT3 (*triiodothyronine* bebas). Kadar TSH rendah disertai peningkatan FT4 mendukung diagnosis hipertiroidisme. Pada 5% pasien dapat ditemukan FT4 normal, namun kadar T3 meningkat yang disebut T3 tirotoksikosis. Pemeriksaan kadar T3

Pengukuran antibodi TRAb dapat digunakan untuk diagnosis jika hasil pemeriksaan masih belum jelas atau jika terdapat kontraindikasi *thyroid scan* seperti pada kondisi hamil atau laktasi. *Color-flow doppler ultrasonography* juga dapat digunakan untuk membedakan hipertiroidisme (ditandai dengan peningkatan aliran darah) dengan tiroiditis destruktif.¹¹

Tata Laksana

Tujuan tata laksana *Graves' disease* adalah kontrol dan koreksi berdasarkan patofisiologi, yaitu reaksi antigen-antibodi pada kelenjar tiroid, meliputi 3 aspek, yaitu inhibisi sintesis



Skema. Algoritma diagnosis *Graves' disease*.⁷

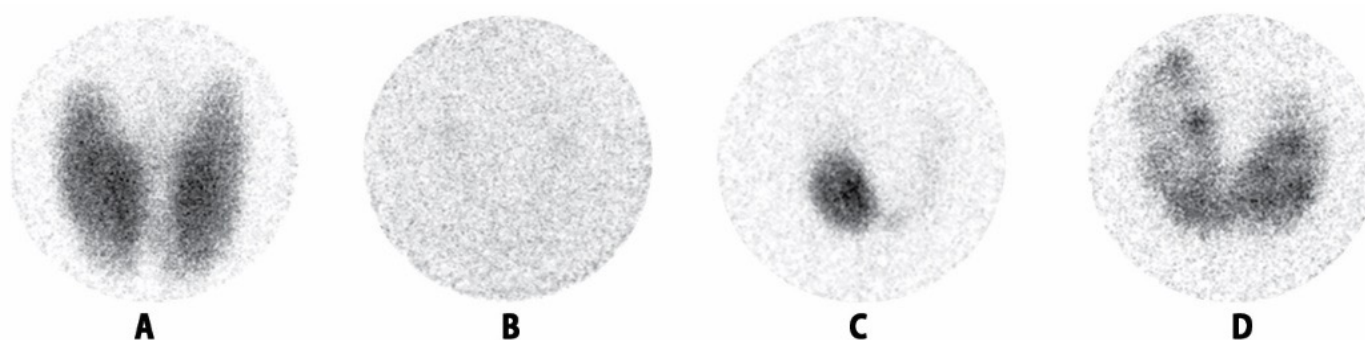
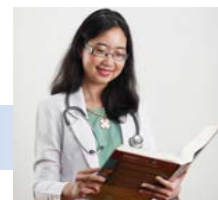
Dermopati tiroid dapat ditemukan pada <5% kasus *Graves' disease*, ditandai dengan penebalan kulit, terutama di bagian bawah tibia anterior dan lateral (*pretibial myxedema*) dengan permukaan *peau d'orange*. Akropati tiroid berupa *clubbing* jari didapat pada <1% kasus *Graves' disease*. Selain itu, juga dapat ditemukan *onycholysis* atau separasi kuku jari dari kulit di bawahnya akibat pertumbuhan kuku yang terlalu cepat.^{4,9}

Jika manifestasi dan tanda klinis inkonsisten

dibutuhkan jika hasil pemeriksaan mengarah pada *Graves' disease*, namun kadar TSH rendah disertai kadar FT4 normal.¹⁰

Jika belum ditemukan hasil yang mendukung *Graves' disease*, dapat dilakukan *thyroid scan* untuk melihat jumlah ambilan (*uptake*) iodine radioaktif (^{99m}Tc, ¹²³I, atau ¹³¹I) kelenjar tiroid. Peningkatan *uptake* iodine mendukung diagnosis *Graves' disease* dan eksklusi penyakit lain dengan gejala tirotoksikosis karena penyakit lain bersifat *low intake*.

dan sekresi hormon tiroid (obat anti-tiroid), destruksi atau reduksi jaringan tiroid (*radioactive iodine* atau pembedahan), dan minimalisasi efek hormon tiroid pada jaringan perifer (terapi *beta-blocker*).⁹ Penggunaan *glucocorticoid* tidak disarankan karena durasi terapi *Graves' Disease* jangka panjang, meskipun terdapat efek pengurangan konversi T4 menjadi T3 dan menurunkan hormon tiroid dengan mekanisme yang tidak diketahui.¹⁰



Gambar 2. Radioiodine thyroid scan. A) Graves' disease. B) Tirotoksikosis destruktif. C) Toxic adenoma. D) Toxic multinodular goiter.¹²

Tata laksana dibagi menjadi penggunaan obat anti-tiroid, pembedahan, dan *radioactive iodine treatment* (RAI) dengan iodium-131 yang ditentukan berdasarkan derajat keparahan tirotoksikosis, usia, ukuran goiter, ketersediaan modalitas, respons terhadap pengobatan, dan komorbiditas yang ada.¹⁰

A. Obat Anti-tiroid

Obat anti-tiroid digunakan sebagai lini pertama, terutama pada usia muda dan terapi jangka pendek sebelum terapi RAI atau tiroidektomi. Dua jenis obat anti-tiroid yang dipakai, yaitu *propylthiouracil* (PTU) dan *methimazole* (MMI). Kedua obat tersebut adalah golongan *thionamides* yang bekerja menghambat *thyroid peroxidase* (TPO) yang memiliki fungsi mediasi iodinasi tiroglobulin pada kelenjar tiroid, sehingga mengurangi biosintesis hormon tiroid dan menghambat pertumbuhan sel folikular. PTU juga dapat memiliki efek menghambat konversi perifer T4 menjadi T3. PTU memiliki waktu paruh lebih pendek (90 menit) dibandingkan *methimazole* (6 jam).^{2,10,11}

Dosis MMI 10-30 mg sekali sehari tergantung derajat keparahan hipertiroid. PTU 100 mg diberikan dengan dosis terbagi setiap 8 jam. Titirasi dosis berdasarkan kadar FT4 dan FT3 yang dievaluasi 3-4 minggu setelah pengobatan. Kadar TSH masih tetap rendah dalam beberapa bulan, sehingga tidak sensitif untuk indeks terapi. Dosis pemeliharaan MMI sebesar 2,5-10 mg dan PTU sebesar 50-100 mg tiap hari.^{10,11}

Durasi optimal regimen titirasi adalah 12-18 bulan. Pengukuran kadar TRAb sebelum pemberhentian obat direkomendasikan untuk mengetahui apakah konsumsi obat dapat dihentikan. Kadar TRAb normal menunjukkan kemungkinan tinggi untuk remisi sehingga

obat dapat dihentikan.¹¹ Jika kadar tersebut masih tinggi secara persisten, pengobatan dapat dilanjutkan dengan tambahan durasi 12 bulan, atau memilih alternatif pengobatan lain. Kekambuhan dapat terjadi sekitar 6-12 bulan setelah penghentian obat, namun dapat terjadi beberapa tahun kemudian, sehingga perlu dilakukan pemantauan minimal tiap tahun.¹¹

Beberapa efek samping obat-antitiroid yang sering ditemukan adalah ruam, urtikaria, dan artralgia. Efek samping mayor yang jarang adalah hepatitis, *lupus-like syndrome*, dan agranulositosis. *Methimazole* merupakan obat pilihan utama untuk pasien tidak hamil karena efek samping lebih ringan (terutama hepatotoksitas) dibandingkan PTU. PTU digunakan pada ibu hamil trimester pertama karena efek teratogenik dan risiko badai tiroid yang lebih rendah dibandingkan *methimazole*.¹¹

Propranolol dosis 20-40 mg setiap 6 jam atau obat *beta-blocker* β_1 selektif jangka panjang seperti *atenolol* dapat digunakan untuk kontrol gejala adrenergik. Antikoagulan juga dapat dipertimbangkan pada pasien fibrilasi atrium, namun biasanya spontan kembali menjadi irama sinus setelah hipertiroidisme terkontrol.^{10,11}

B. Radioactive Iodine Treatment (RAI)

Penggunaan RAI menggunakan prinsip efek radiasi ionisasi seluler yang mengarah pada kerusakan genetik, mutasi, dan kematian sel. Kerusakan DNA akibat radiasi merupakan kombinasi efek langsung menghancurkan ikatan molekular, atau tidak langsung dengan formasi radikal bebas, mengarah pada pengurangan fungsi tiroid atau penurunan ukuran kelenjar tiroid.¹¹

RAI diindikasikan pada pasien dengan kondisi berikut:⁹

1. Wanita yang merencanakan hamil lebih dari 4-6 bulan setelah terapi radioiodin
2. Komorbiditas yang meningkatkan risiko pembedahan
3. Riwayat operasi leher atau kurangnya akses ke ahli bedah tiroid
4. Ada kontraindikasi penggunaan obat anti-tiroid

Kontraindikasi metode RAI meliputi:⁹

1. Kehamilan dan laktasi
2. Kanker tiroid atau suspek kanker tiroid
3. Individu tidak dapat menerima panduan keamanan radiasi
4. Perempuan yang merencanakan hamil dalam 4-6 bulan
5. *Graves ophthalmopathy* aktif dan berat

C. Pembedahan

Pembedahan berupa tiroidektomi merupakan pilihan terakhir tata laksana *Graves' disease*. Tiroidektomi merupakan pilihan efektif pada kondisi goiter yang besar, hiperparatiroidisme primer atau suspek nodul malignansi, pasien menolak tata laksana obat anti-tiroid dan RAI, atau obat tidak tersedia.¹¹

Sebelum tiroidektomi, pasien harus dalam keadaan eutiroid dan kontrol adekuat dengan obat anti-tiroid, *beta-blocker*, *glucocorticoid* untuk menghindari eksaserbasi tirotoksikosis post-operatif. Defisiensi vitamin D perlu dikoreksi untuk mengurangi risiko hipokalsemia post-operatif.¹¹

Indikasi pembedahan:⁹

1. Kompresi simptomatik dari goiter besar
2. *Uptake* rendah iodin radioaktif
3. Diduga keganasan tiroid
4. Koeksistensi hiperparatiroid yang membutuhkan pembedahan



5. Wanita merencanakan hamil dalam 4-6 bulan
6. *Graves ophthalmopathy* derajat sedang dan berat

Kontraindikasi pembedahan:⁹

1. Komorbiditas substansial seperti penyakit kardiopulmonal
2. Kanker stadium akhir
3. Kelainan atau gangguan yang melemahkan pasien

Komplikasi tiroidektomi meliputi hipoparatiroidisme, kerusakan nervus laringeal, infeksi luka, dan perdarahan.¹¹

Graves' Disease pada Anak

Kasus *Graves' disease* jarang terjadi pada anak, insidennya lebih rendah pada usia di bawah 15 tahun.¹³ Namun, *Graves' disease* merupakan penyebab paling umum hipertiroidisme pada kelompok usia ini.¹⁴ Gejala pada anak memiliki karakteristik yang sama dengan pada dewasa. Pendekatan diagnosis selain klinis juga dari hasil laboratorium; kadar FT4 dan FT3 tinggi, kadar TSH sangat rendah, dan ditemukannya antibodi TRAb.^{15,16} Pemilihan pengobatan juga serupa dengan pasien dewasa, yaitu dengan obat anti-tiroid, RAI, atau pembedahan. Pilihan obat anti-tiroid pada anak adalah *carbimazole* (CBZ) atau *methimazole* (MMI).¹⁷ *Propylthiouracil* (PTU) tidak direkomendasikan karena risiko tinggi cedera hepar parah.¹⁸ Durasi pengobatan pada anak lebih lama, yaitu setidaknya 3 tahun, dan berpotensi 5 tahun atau lebih lama.¹⁷

Komplikasi

Komplikasi *Graves' disease* dapat mengenai berbagai organ. *Graves ophthalmopathy* dan

dermopati tiroid termasuk komplikasi pada mata dan kulit. Selain itu, kadar hormon tiroid tinggi dapat meningkatkan efek inotropik dan kronotropik jantung, meningkatkan volume sekuncup dan frekuensi jantung, yang dapat berujung pada aritmia seperti fibrilasi atrium, hingga gagal jantung.^{4,19}

Kondisi gawat darurat pada *Graves' disease* adalah krisis tiroid atau *thyroid storm*. Krisis tiroid adalah kondisi eksaserbasi akut semua tanda dan gejala tirotoksikosis. Gejala dapat meliputi demam, takikardia, tremor, mual dan muntah, diare, dehidrasi, gelisah, dan agitasi berat. Tanda lain seperti delirium, gagal jantung kongestif, edema paru dan ekstremitas dapat ditemukan sebagai bentuk dari kegagalan organ multipel.

Diagnosis kondisi ini tidak perlu menunggu hasil laboratorium. Penatalaksanaan meliputi pemberian cairan intravena, dan *beta-blocker* seperti *propanolol* 40-80 mg tiap 4-6 jam. Obat anti-tiroid seperti *propylthiouracil* (PTU) segera diberikan dengan *loading dose* 500-1.000 mg diikuti dengan 250 mg tiap 4 jam, atau *methimazole* (MMI) 20 mg tiap 4-6 jam. *Propylthiouracil* lebih disarankan karena memiliki efek tambahan minimal menghalangi konversi T4 menjadi T3 di perifer. *Corticosteroid* seperti *hydrocortisone* 100 mg intravena tiap 8 jam atau *dexamethasone* 2 mg setiap 6 jam juga diberikan.²⁰

PROGNOSIS

Prognosis tergantung dari kemungkinan remisi dan relaps. Usia dewasa memiliki kemungkinan remisi lebih tinggi dibandingkan anak-anak. Obat anti-tiroid dapat menghasilkan remisi permanen pada 30%-50% kasus. Jika terjadi

relaps, disarankan terapi destruktif. Relaps terjadi pada lebih dari 50% pasien setelah terapi anti-tiroid; kadar TRAb tinggi sebelum terapi dihentikan berkorelasi dengan risiko relaps yang tinggi. Demikian juga kadar TSH yang rendah 4 minggu sebelum terapi dihentikan meningkatkan risiko relaps. Lebih besarnya kelenjar tiroid dan aliran darah juga berisiko relaps lebih tinggi.⁹

Sekitar 75% kasus relaps terjadi dalam 3 bulan setelah penghentian obat. Jika terjadi relaps, diberikan obat anti-tiroid dengan durasi lebih panjang atau dilakukan terapi destruktif.⁹

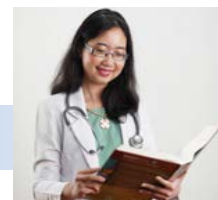
SIMPULAN

Graves' disease merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan infiltrasi sel T dengan antigen spesifik pada *thyroid-stimulating hormone receptor* (TSH-R). Pembentukan autoantibodi tersebut menghasilkan pertumbuhan jaringan tiroid dan produksi serta sekresi hormon tiroid yang tidak terkontrol. Gejala tirotoksikosis akibat hiperparatiroidisme dapat disertai dengan manifestasi spesifik lain seperti *Graves ophthalmopathy* dan dermopati tiroid.

Diagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik dibantu dengan indeks Wayne, serta pemeriksaan penunjang, meliputi pemeriksaan laboratorium fungsi tiroid, pemeriksaan TRAb, *thyroid scan*, atau *color-doppler ultrasonography*. Tata laksana terdiri atas pemberian obat anti-tiroid, *radioactive iodine treatment* (RAI), dan pembedahan. Komplikasi selain *Graves ophthalmopathy* dan dermopati tiroid dapat bermanifestasi pada sistem kardiovaskular hingga krisis tiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pokhrel B, Bhushal K. *Graves disease*. StatPearls Publishing; 2024.
2. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st Ed. New York: McGraw Hill; 2022.
3. Kusriani I, Kumorowulan S. Nilai diagnostik indeks Wayne dan indeks Newcastle untuk penapisan kasus hipertiroid. Balai Penelitian dan Pengembangan GAKI, Kemenkes RI; 2010.
4. Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. New York (NY): McGraw-Hill Ed; 2018.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenga S, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.10.001.
6. Rotondi M, Virili C, Pinto S, Coperchini F, Croce L, Brusca N, et al. The clinical phenotype of Graves' disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases. *J Endocrinol Investig*. 2020;43(2):157-62. DOI: 10.1007/s40618-019-01094-7.
7. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65. DOI: 10.1056/NEJMra1510030.
8. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101387. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101387.



9. Indonesian Society of Endocrinology Task Force on Thyroid Diseases. Indonesian clinical practice guidelines for hyperthyroidism. *J ASEAN Fed Endocrine Soc.* 2012;27(1):34-9.
10. Subekti I, Pramono LA. Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Med Indonesia* 2018;50(2):177-82.
11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86. DOI: 10.1159/000490384.
12. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):52.
13. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in france: A nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*; 2018;103:2980-7. DOI: 10.1210/jc.2018-00273.
14. Metwalley KA, Farghaly HS. Graves' disease in children: An update. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2023;16:11795514221150615. DOI: 10.1177/11795514221150615.
15. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: A review. *JAMA* 2015;314:2544-54. DOI: 10.1001/jama.2015.16535.
16. Metwalley KA, Farghaly HS, Raafat DM, Ismail AM, Saied GM. Soluble CD40 ligand levels in children with newly diagnosed Graves' disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12:197-201. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0108.
17. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Leger J, et al. 2022 European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11:e210073. DOI: 10.1530/ETJ-21-0073.
18. Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association (Taskforce for the Revision of the Guidelines for the Treatment of Childhood-Onset Graves' Disease); Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(2):29-62. DOI: 10.1297/cpe.26.29.
19. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J.* 2017;69(4):545-50. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.07.004.
20. Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid storm. StatPearls Publishing; 2024.