

**THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY SEBAGAI BIOMARKER PADA
AKTIVITAS DAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN OFTALMOPATI
GRAVES' DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY CHARACTERISTICS AS
BIOMARKERS ON THE ACTIVITIES AND SEVERITY OF GRAVES'
OPHTHALMOPATHY'S PATIENT AT WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL MAKASSAR*

ARDY GISNAWAN



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
M A K A S S A R**

2022

**THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY SEBAGAI BIOMARKER PADA
AKTIVITAS DAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN OFTALMOPATI
GRAVES' DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Tesis

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

ARDY GISNAWAN

C025 181 003

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY SEBAGAI BIOMARKER PADA
AKTIVITAS DAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN OFTALMOPATI GRAVES'
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

Ardy Gisnawan

Nomor Pokok : C025 181 003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin


pada tanggal 22 Juli 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

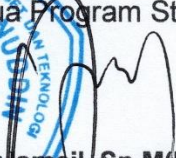
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes
NIP.19810614201412122003


Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp. PK(K)
NIP. 198407142010121008

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP.198010162009121002


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "*Thyrotropin Receptor Antibody* Sebagai Biomarker Pada Aktivitas dan Tingkat Keparahan Pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2022



ARDY GISNAWAN
C025 181 003

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini dengan judul **“THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY SEBAGAI BIOMARKER PADA AKTIVITAS DAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN OFTALMOPATI GRAVES’ DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya dr. Andi Mukramin Amran, Sp.Rad dan Lina Mukramin Amran, serta saudara-saudara saya tersayang Fanny Gisnawaty Mukramin, Ary Gisnawan Mukramin, Adnan Gisnawan Mukramin, Ade Gisnawan Mukramin, dan Fina Gisnawaty Mukramin, serta keluarga besar atas segala doa, kesabaran, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter

Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

2. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasih Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes,

dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. Staf Poli Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo, laboratorium penelitian RS UNHAS, serta staf Prodia cabang Sudiang Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.
8. Teman seangkatan: dr. La Ode Hamzah, dr. Ade Septriana, dr. Stephanie Tanjung, dr. Rasmiati Rahim, dr. Hikban Fiqih, dr. Viviyanti dan dr. Fachria Jumiah dan yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. Seluruh teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
10. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua.

Makassar, Juli 2022

Ardy Gisnawan

ABSTRAK

ARDY GISNAWAN, *Thyrotropin Receptor Antibody* Sebagai Biomarker Pada Aktivitas dan Tingkat Keparahan Pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Yunita, Liong Boy Kurniawan, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar TRAb dengan aktivitas dan tingkat keparahan pada pasien Oftalmopati Graves di poli mata Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Makassar

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Sebanyak 34 sampel pasien Oftalmopati Graves. Sampel penelitian kemudian menjalani pemeriksaan segmen anterior sesuai penilaian aktivitas sesuai *Clinical Activity Score* dan tingkat keparahan sesuai *The European Group on Graves' Orbitopathy*, serta pengambilan serum untuk penilaian kadar TRAb dengan metode Electrochemiluminescence immunoassay

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar TRAb pada aktifitas pasien oftalmopati graves ($p = 0.465$) dan tidak ada hubungan antara kadar TRAb pada tingkat keparahan oftalmopati graves ($p = 0.812$)

Kata Kunci: Oftalmopati Graves, *Thyrotropin Receptor Antibody*, *Clinical Activity Score*, *European Group on Graves' Orbitopathy*.

ABSTRACT

ARDY GISNAWAN, *Thyrotropin Receptor Antibody as Biomarker in Activity and Severity of Graves' Ophthalmopathy Patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar (supervised by Yunita, Liong Boy Kurniawan, and Andi Alfian Zainuddin).*

This study aims to determine the relationship between TRAb levels with activity and severity in Graves' Ophthalmopathy patients at outpatient at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar.

This research is a cross sectional study. A total of 34 samples of Graves' ophthalmopathy patients. The study sample then underwent anterior segment examination after activity assessment according to the Clinical Activity Score and severity according to The European Group on Graves' Orbitopathy, as well as serum collection for assessment of TRAb levels using the Electrochemiluminescence immunoassay method.

The results showed that there was no relationship between TRAb levels on the activity of patients with Graves' ophthalmopathy ($p = 0.465$) and no relationship between TRAb levels on the severity of Graves' ophthalmopathy ($p = 0.812$).

Keywords: Graves' ophthalmopathy, Thyrotropin Receptor Antibody, Clinical Activity Score, European Group on Graves' Orbitopathy.

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH	1
B. RUMUSAN MASALAH	4
C. TUJUAN PENELITIAN.....	4
D. HIPOTESIS PENELITIAN.....	5
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid.....	8
B. <i>Thyrotropin Receptor Antibody</i> Pada <i>Oftalmopati Graves'</i>	9
1) <i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody</i> (TSHR-Ab) dalam Patogenesis <i>Oftalmopati graves'</i>	16
2) Peranan Pemeriksaan <i>TRAb dalam</i> dalam Patogenesis <i>Oftalmopati graves'</i>	21
C. Peranan TRAb dalam Aktivitas Dan Tingkat keparahan <i>Oftalmopati graves'</i>	22
D. Faktor Resiko terjadinya <i>Oftalmopati graves'</i>	24
E. Gejala Klinis.....	26
F. Sistem Klasifikasi Aktivitas dan Tingkat Keparahan Berdasarkan EUGOGO (European Group of Graves' Orbitopathy).....	26
G. Hubungan Antar Variabel dan Peneliti Terdahulu.....	33
H. Kerangka Teori	39
I. Kerangka Konsep.....	40
BAB III.....	41
METODE PENELITIAN.....	41

A. Jenis dan Desain Penelitian.....	41
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	41
C. Populasi dan Sampel Penelitian	41
D. Perkiraan Besar Sampel	42
E. Metode Pengumpulan Sampel	43
F. Sarana Penelitian	43
a) Alat.....	43
b) Bahan	44
c) Cara Melakukan tes TRAb.....	44
G. Definisi Operasional Dan Kriteria Obyektif	45
H. Prosedur Penelitian.....	47
I. Analisa Data	49
J. Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik.....	49
K. Alur Penelitian.....	50
BAB IV.....	51
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
A. HASIL	51
1. Analisis Univariat Karakteristik Responden.....	51
2. Analisis Bivariat Variabel penelitian.....	53
B. PEMBAHASAN	59
BAB V.....	69
PENUTUP	69
A. KESIMPULAN	69
B. SARAN.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN 1. SURAT PERSETUJUAN ETIK.....	80
LAMPIRAN 2. FORMULIR PERSETUJUAN	81
LAMPIRAN 3. CARA PEMERIKSAAN TRAb	82
LAMPIRAN 4. DATA SAMPEL PENELITIAN	83
LAMPIRAN 5. HASIL UJI STASTISTIK.....	84
LAMPIRAN 6. CURRICULUM VITAE	102

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan Pengukuran antara <i>Functional bioassays</i> dan <i>Binding Immunoassays</i> dalam mengukur TRAb(Diana et al., 2020).....	24
Tabel 2. Protokol untuk menilai tingkat keparahan oftalmopati Graves (EUGOGO).	31
Tabel 3. Korelasi kadar TRAb terhadap tingkat keparahan dan aktivitas penyakit oftalmopati graves'.....	37
Tabel 4. Besaran Sampel dengan membandingkan Dua Variabel.....	43
Tabel 5. Karakteristik Responden Sampel Penelitian	52
Tabel 6. Karakteristik Gejala Klinis	53
Tabel 7. Kadar TRAb, FT4, TSH, Onset TED, dan Onset <i>Graves Disease</i> dalam tahun	53
Tabel 8. Hubungan Variabel Perancu Usia, Jenis Kelamin dan riwayat merokok terhadap hasil interpretasi CAS Score	54
Tabel 9. Hubungan Variabel Perancu Usia, Jenis Kelamin dan riwayat merokok terhadap hasil penilaian tingkat keparahan EUGOGO.....	54
Tabel 10. Hubungan kadar TRAb terhadap hasil interpretasi CAS score	55
Tabel 11. Hubungan kadar TRAb terhadap tingkat keparahan EUGOGO	55
Tabel 12. Hubungan kadar TRAb terhadap status thyroid	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid	8
Gambar 2. Patogenesis perubahan infiltratif edematosa	12
Gambar 3. Proporsi limfosit T dalam pathogenesis <i>Grave's ophthalmopathy</i>	13
Gambar 4. Peranan fibroblas orbita dalam inflamasi orbital.	15
Gambar 5. Peran Autoimunitas <i>Thyrotropin Receptor</i> pada <i>Graves' Opthalopathy</i>	19
Gambar 6. Interaksi Antara Orbital Fibroblast dan Proses Autoimun menjadi perubahan jaringan <i>Grave's ophthalmopathy</i>	20

DAFTAR SINGKATAN

Ab	: Antibodi
CAS	: <i>Clinical activity score</i>
DM	: Diabetes Melitus
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EUGOGO	: <i>The European Group on Graves' Orbitopathy</i>
<i>fT3</i>	: <i>Free triiodothyronine</i>
<i>fT4</i>	: <i>Free thyroxine</i>
GAG	: Glikosaminoglikan
GD	: <i>Graves disease</i>
GO	: <i>Graves' Ophthalmopathy</i>
HT	: <i>Hashimoto's thyroiditis</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor 1</i>
(IGF-1R	: <i>Insulin-like growth factor-1 receptor</i>
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
MHC	: <i>Histocompatibility complex</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
RANTES	: <i>Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
T3	: <i>Triiodothyronine</i>
T4	: <i>Thyroxine</i>
TBAb	: <i>Thyroid Blocking antibody specific</i>
TBII	: <i>Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin</i>
TED	: <i>Thyroid Eye Disease</i>
TG	: Tiroglobulin
TGF- β	: <i>Transforming growth factor β</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TRAb	: <i>Thyrotropin Receptor Antibody</i>
TRH	: <i>Thyroid Releasing Hormone</i>
TSAb	: <i>Thyroid-stimulating antibody</i>
TSH	: <i>Tiroid-stimulating hormone</i>
TSHR	: <i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i>
(TSHR-Ab	: <i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor Autoantibodies</i>
TSI	: <i>Thyroid-stimulating Immunoglobulin</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Graves' Ophthalmopathy (GO) atau biasa disebut dengan *Graves' Orbitopathy* merupakan penyakit autoimun yang terjadi pada okular (Bahn, 2010; Nicolì et al., 2020a). Penyakit ini sebagian besar terjadi pada pasien dengan *Graves' Hyperthyroidism* (sekitar 95%), dan sisanya (sekitar 3%) pada pasien dengan hipotiroid tiroiditis atau gangguan fungsi tiroid (Nicolì et al., 2020b).

Karakteristik dari GO adalah inflamasi pada jaringan orbital, ekspansi, *remodelling* dan fibrosis. Pada umumnya pasien akan terjadi ekspansi pada otot ekstraokular dan jaringan *adipose* sehingga akan terjadi pembesaran otot ataupun lemak akan ada yang lebih dominan (Ugradar and Rootman, 2019). Gejala yang muncul biasanya bilateral, terkadang asimetrik. Gejala yang paling sering muncul adalah edema orbital dan edema periorbital, retraksi kelopak mata, *eyelid lag* pada *down gaze*, strabismus restriktif, *compressive optic neuropathy*, dan keratopati eksposur dengan gejala umum seperti iritasi mata dan mata kering (*dryness*). Perjalanan penyakit GO biasanya tidak selalu sejalan dengan aktifitas dari penyakit tiroid atau pengobatan pada kelainan fungsi tiroid (Douglas and Gupta, 2011).

Graves' Ophthalmopathy dapat diklasifikasikan berdasarkan aktifitas dan tingkat keparahan. *Clinical activity score* (CAS) digunakan secara luas untuk menentukan aktivitas penyakit dan *The European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) dapat digunakan untuk menentukan klasifikasi dari tingkat keparahan (Insull et al., 2019).

Antibodi (Ab) yang ada pada *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) memiliki peranan pada beberapa manifestasi klinis yang ada pada *Graves disease* (GD) dan dapat digunakan sebagai biomarker yang spesifik pada penyakit tiroid autoimun. *Thyroid Stimulating Hormone Receptor Autoantibodies* (TSHR-Ab) atau disebut juga dengan *Thyrotropin Receptor Antibody* (TRAb) juga ditemukan pada penyakit autoimun lainnya pada *Hashimoto's thyroiditis* (HT) dan penyakit yang terkait dengan manifestasi ekstratiroidal (Diana and Kahaly, 2018).

Respon imun pada penyakit tiroid autoimun, awalnya terjadi pada kelenjar tiroid, letaknya ada pada bagian mayor tiroid tempat antigen di ekspresikan. Pada jaringan lunak sekunder akan terpengaruh karena adanya reseptor yang mengikat antibodi ini. Adanya hubungan yang erat pada GD dan GO menunjukkan adanya reaksi imun yang melawan TSHR pada tiroid dan orbital (Diana and Kahaly, 2018).

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah uji serologis dengan menggunakan serum *level free triiodothyronine (fT3)*, *free thyroxine (fT4)* dan *tiroid-stimulating hormone (TSH)*, ketika *uptake* iodine tiroid meningkat, serum level *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4) akan meningkat, dan

serum level TSH tidak stabil (Ma and Feng, 2020; Vagefi, n.d.). Akan tetapi, ketidak sesuaian antara kadar fungsi hormon tiroid dengan aktivitas maupun tingkat keparahan *Graves' Ophthalmopathy* menyebabkan pemeriksaan fungsi tiroid tidak dapat dijadikan acuan dalam memantau perkembangan *Graves' Ophthalmopathy* (Vagefi, n.d.).

Pemeriksaan fungsi autoimun dapat membantu dalam mengevaluasi aktivitas dan tingkat keparahan GO. Uji *Thyroid-stimulating hormone-receptor antibody* (TRAb) dapat digunakan untuk mengukur seluruh target immunoglobulin pada TSHR (contoh, uji *thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin* [TBII]) atau dengan mengukur stimulasi antibody (misalnya, uji *thyroid-stimulating Immunoglobulin* [TSI] assay) (Vagefi, n.d.).

Pemeriksaan tersebut dapat membantu mengidentifikasi penyebab dari penyakit tiroid dan resiko terjadinya GO. Namun hasilnya harus di interpretasikan dengan hati-hati karena dasar utama dalam mendiagnosis GO adalah temuan klinis (Vagefi, n.d.).

Penelitian ini menggunakan objek pasien dengan oftalmopati graves yang telah di diagnosis berdasarkan gejala klinisnya yang telah diklasifikasikan aktivitas (CAS) dan tingkat keparahan (EUGOGO), dan akan dinilai kadar TRAb sebagai biomarker dari Oftalmopati graves.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan kadar TRAb dengan aktifitas pasien oftalmopati graves?
2. Apakah ada hubungan kadar TRAb dengan tingkat keparahan pada pasien oftalmopati graves?

C. TUJUAN PENELITIAN

a. TUJUAN UMUM

Untuk menganalisis hubungan kadar TRAb dengan aktivitas dan tingkat keparahan pasien Oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

b. TUJUAN KHUSUS

- 1) Menganalisis hubungan kadar TRAb dengan aktifitas pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 2) Menganalisis hubungan kadar TRAb dengan tingkat keparahan pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis merupakan dugaan sementara yang masih dibuktikan kebenarannya melalui suatu penelitian. Berdasarkan beberapa pemaparan diatas maka pada penelitian ini diuraikan menjadi beberapa hipotesis, antara lain:

1. Hipotesis Nol (H_0)
 - a. Tidak ada korelasi antara kadar TRAb pada aktifitas pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
 - b. Tidak ada korelasi kadar TRAb pada tingkat keparahan pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Hipotesis Alternatif (H_a)
 - a. Semakin tinggi kadar TRAb, maka semakin tinggi nilai aktifitas pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
 - b. Semakin tinggi kadar TRAb, maka semakin tinggi tingkat keparahan pada pasien oftalmopati graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

E. MANFAAT PENELITIAN

1) Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi referensi dan bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut dalam rangka meningkatkan diagnosis Oftalmopati graves.

2) Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan dapat menjadikan acuan untuk pemeriksaan penunjang dalam melakukan diagnosis Oftalmopati graves.

3) Manfaat bagi Peneliti

Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan peneliti mengenai *Thyrotropin Receptor Antibodi* sebagai acuan diagnosis penunjang pada pasien Oftalmopati Graves sehingga dapat diaplikasikan pada tugas pelayanan.

BAB II

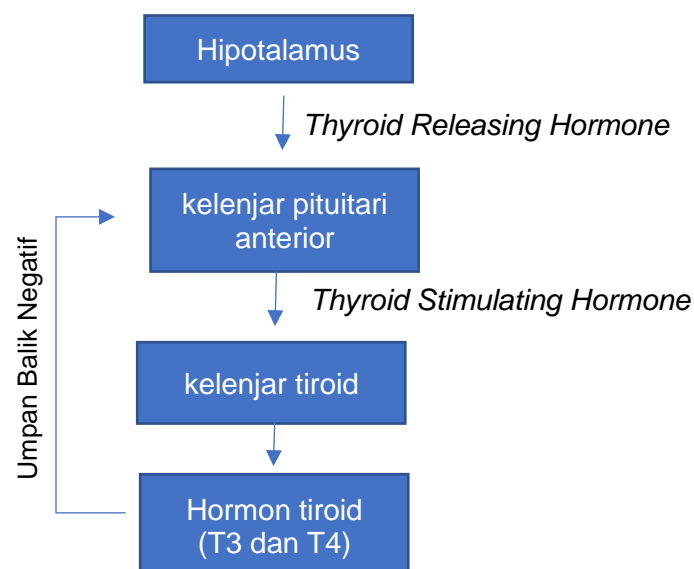
TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit Mata Tiroid atau Oftalmopati Graves (GO) merupakan kondisi autoimun yang berkaitan dengan reaktivitas silang imunologis pada tiroid dengan antigen di otot orbital, jaringan ikat dan jaringan adiposa. Penyakit ini ditandai dengan adanya peradangan yang diikuti oleh fase fibrotik, seperti yang diilustrasikan pada kurva *Rundle*. Pada umumnya pasien dengan presentasi klinis yang diilustrasikan dalam kurva *Rundle* dapat melalui fase peradangan aktif dan edema selama 12-18 bulan yang diikuti oleh graduasi resolusi yang bertahap dengan derajat fibrosis dan atau lemak orbital dan ekspansi volume otot-otot ekstraokular (Insull et al., 2019; Ugradar and Rootman, 2019; Young et al., 2019).

Penyebab utama oftalmopati graves adalah *Graves' Hyperthyroidism*, tapi pada beberapa kasus terjadi pada *Hashimoto's Thyroiditis* (hipotiroidisme yang diinduksi kekebalan tubuh) atau dengan tidak adanya disfungsi tiroid (Vagefi, n.d.).

A. Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid

Hipotalamus akan mensekresikan *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) yang akan mengstimulasi *thyrotrophs* pada kelenjar pituitari anterior untuk mengeluarkan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). Kemudian TSH merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid. Hormon tiroid terutama dalam bentuk *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4). Sintesis hormon tiroid bergantung pada ketersediaan iodida, stimulasi TSH, dan residu tirosin pada tiroglobulin (TG). Ketika T4 dilepaskan ke sirkulasi, ia dapat diubah menjadi T3 melalui proses deiodinasi. T4 dan T3 kemudian dapat memberikan umpan balik negatif pada kadar TSH akan di turunkan ketika kadar T3/T4 yang tinggi dan ketika kadar T3/T4 yang rendah, akan meningkatkan sekresi kadar TSH dari hipofisis anterior (*Pirahanchi et al., 2020*).



Gambar 1. Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid

B. *Thyrotropin Receptor Antibody Pada Oftalmopati Graves'*

Thyroid stimulating hormone receptor (Thyrotropin receptor-TSHR) merupakan famili dari *G-protein couple receptor* dengan tujuh bagian transmembrane (*class 5* atau *E, the cAMP generators*). Secara fisiologi, *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)* disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior dan berfungsi sebagai pengatur utama fungsi tiroid, merangsang pertumbuhan dan fungsi tiroid, serta sintesis dan sekresi hormon tiroid (Michalek et al., 2009).

Thyroid Stimulating Hormone Receptor atau *Thyrotropin Receptor (TSHR)* merupakan autoantigen pada *Grave's disease* dan Oftalmopati Graves' (Diana et al., 2020; Michalek et al., 2009). Hubungan gambaran klinis antara hipertiroidisme Graves' dan GO menunjukkan bahwa imunoreaktivitas terhadap *thyrotropin receptor (TSHR)* yang ada di tiroid dan orbit mendasari kedua kondisi tersebut(Diana et al., 2020).

Fibroblas orbita berperan penting dalam proses inflamasi dengan ekspresi reseptor pada permukaan, gangliosida, dan gen proinflamasi, secara embriologis Fibrosis orbital berasal dari *neural crest lineage*, melalui proses perkembangan plastisitas. Subpopulasi fibroblas orbital mampu menjalani diferensiasi adiposit, berkontribusi pada perluasan lemak orbital yang mendominasi pada beberapa pasien (Vagefi, n.d.).

Fibroblas orbita berperan aktif dalam memodulasi proses inflamasi. Tidak seperti fibroblas dari bagian tubuh lain, fibroblas orbita mengekspresikan reseptor CD40, yang umumnya ditemukan pada sel B.

Ketika dilibatkan oleh CD154 yang terikat sel T, beberapa sitokin proinflamasi fibroblast diregulasi, termasuk interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-8 (IL-8), serta prostaglandin E2, meningkatkan sintesis hyaluronan dan glikosaminoglikan (GAG). Peningkatan regulasi sintesis GAG fibroblast orbital ini merupakan aspek penting dari patologi GO, dan terjadi pada kecepatan 100 kali lipat dari fibroblas abdomen dari pasien yang sama (Vagefi, n.d.).

Fibrosis orbita pada pasien GO mengekspresikan *Thyrotropin Receptor* (TSHR) dan akan mengaktifasi populasi dari fibrosis orbita dengan mengstimulasi antibodi yang akan melawan TSHR. Kemudian, stimulasi autoantibodi yang melawan *insulin-like growth factor-1 receptor* berkontribusi teraktivasi fibrosis orbital pada pasien GO. Fibrosis orbita yang aktif akan meningkatkan proses proliferasi, menghasilkan mediator inflamasi, berdiferensiasi menjadi adiposit dan miofibroblas, serta menghasilkan komponen *extracellular matrix* (ECM)(Dik et al., 2016).

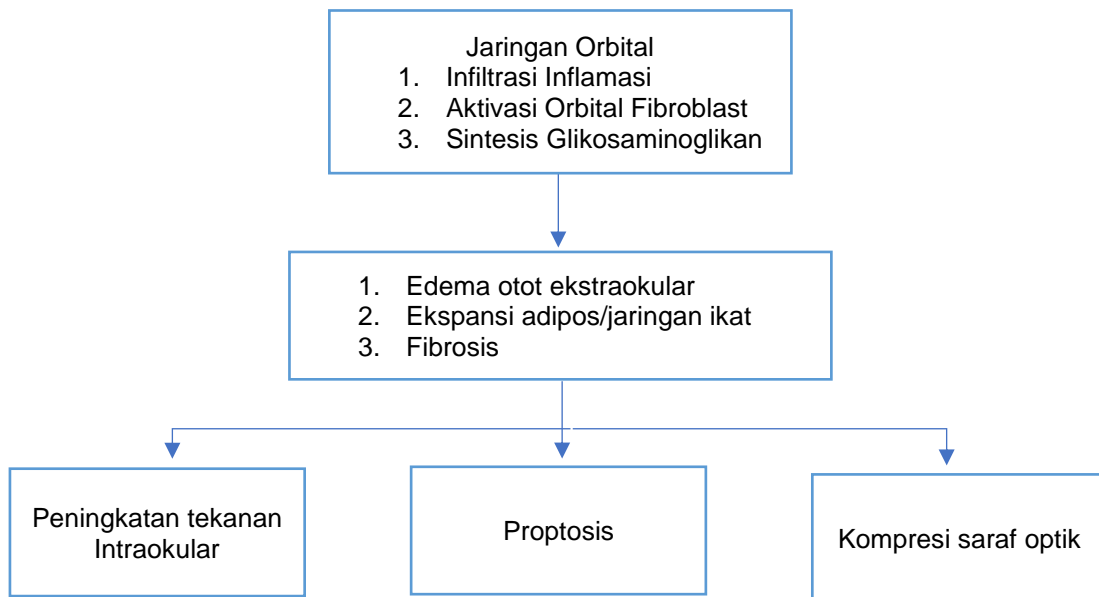
Sirkulasi imunoglobulin dapat mengenali dan mengaktifkan *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF-1R) yang diekspresikan pada permukaan fibroblas orbital pada pasien dengan *Grave's disease* dapat merangsang fibroblas orbital untuk mengeluarkan GAG, sitokin, dan kemoatraktan yang akan menyebabkan peradangan dan kongesi orbita (Vagefi, n.d.).

Pada Oftalmopati graves' respon autoimun sel T yang sensitif, seperti halnya autoantibodi memiliki peran yang penting melawan autoantigen pada jaringan tiroid dan retrobulbar. Antigen yang

dimaksudkan adalah TSHR yang diekspresikan pada jaringan fibroblast dan preadiposit orbital. Dilaporkan adanya hubungan antara derajat perubahan okular dan tingkat antibodi stimulasi yang diarahkan pada TRAb. Selain itu adanya autoantigen lain yang mungkin *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R), sebagai immunoglobulin pasien GD yang dapat mengaktifkan IGF-1R (Łacheta et al., 2019).

Pentingnya peranan reseptor *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) sebagai antigen retroorbital dan diketahui peran serum IGF-1 dan antibodi reseptor IGF-1 yang bekerja secara sinergis dengan TRAb. IGF-1 dan reseptornya memiliki peranan penting dalam mengatur kualitas dan amplitudo respon imun. Proses imun ini mengarah pada fase aktif inflamasi, dengan infiltrasi limfosit dari jaringan orbital dan pelepasan sitokin yang merangsang fibroblas orbita untuk memperbanyak diri dan menghasilkan *mucopolysaccharides (glycosaminoglycans)*, yang menyerap air. Akibatnya, otot-otot ekstraokuler menebal dan jaringan adiposa dan ikat dari retro-orbit meningkat volumenya. Dalam study ini *Thyrotropin receptor antibody* (TRAb) dapat digunakan memprediksi jalannya GD dan respon terapi, tetapi belum diketahui dalam memprediksi perkembangan GO (Nabi and Rafiq, 2020a).

Proses utama yang terlibat dalam patogenesis GO adalah produksi dan peradangan sitokin, sintesis hyaluronan, adipogenesis, dan miofibrilogenesis. Tempat peradangan utama yang berlangsung adalah jaringan adiposa orbital dan jaringan fibrosa otot ekstraokuler (Łacheta et al., 2019).



Gambar 2. Patogenesis perubahan infiltratif edematosa

Jaringan orbital diinfiltrasi oleh aktivasi sel mononuklear, seperti sel T, dan pada tingkat yang lebih rendah oleh plasmosit, makrofag, dan sel mast. Sitokin yang diproduksi oleh leukosit, seperti IFN- γ , IL-1 α (IL-5), dan leukoregulin (limfokin, yang diproduksi oleh *activated lymphocytes*), mengarah pada sintesis glikosaminoglikan (GAG). Akumulasi dari glikosaminoglikan akan mengarah edema otot ekstraokular. Melalui mediator inflamasi (sitokin) atau interaksi seluler langsung, *orbital fibroblast* diaktifkan, yang menunjukkan morfologis dan fungsional yang berbeda dibandingkan dengan fibroblas di lokasi lain. Selain itu, aktivasi *orbital*

fibroblast oleh TRAb menunjukkan hubungan antara GD dan GO (Łacheta et al., 2019).

Aktivasi *orbital fibroblast* akan berploriferasi, berdiferensiasi menjadi adiposit dan miofibroblas, dan memainkan peran dalam produksi matriks ekstraseluler. Aktivitas *orbital fibroblast* yang berlebihan berkontribusi pada perluasan, remodeling, dan fibrosis jaringan orbital. Pada fase aktif dari perubahan orbita, sebagai akibat dari infiltrasi sel inflamasi dan edema, volume jaringan di sekitar mata bertambah, dan akan menyebabkan peningkatan tekanan intraokular. Akibatnya, bola mata bergerak melampaui ruang orbital. Selain itu, kompresi saraf optik yang mengakibatkan neuropati optik, serta dapat terjadi gangguan aliran vena dan limfatik dari orbit. Pada tahap terakhir (fase inaktif) dari *exophthalmos* yang melibatkan fibrosis otot mata (Łacheta et al., 2019).

Proses inflamasi pada jaringan orbita menyebabkan migrasi dan infiltrasi sel imun. Sel T memasuki jaringan orbita dan melepaskan sitokin yang berkontribusi pada reaktifasi dan pembentukan ulang jaringan. Fase awal GO ditandai dengan peningkatan aktivitas limfosit Th1, memfasilitasi

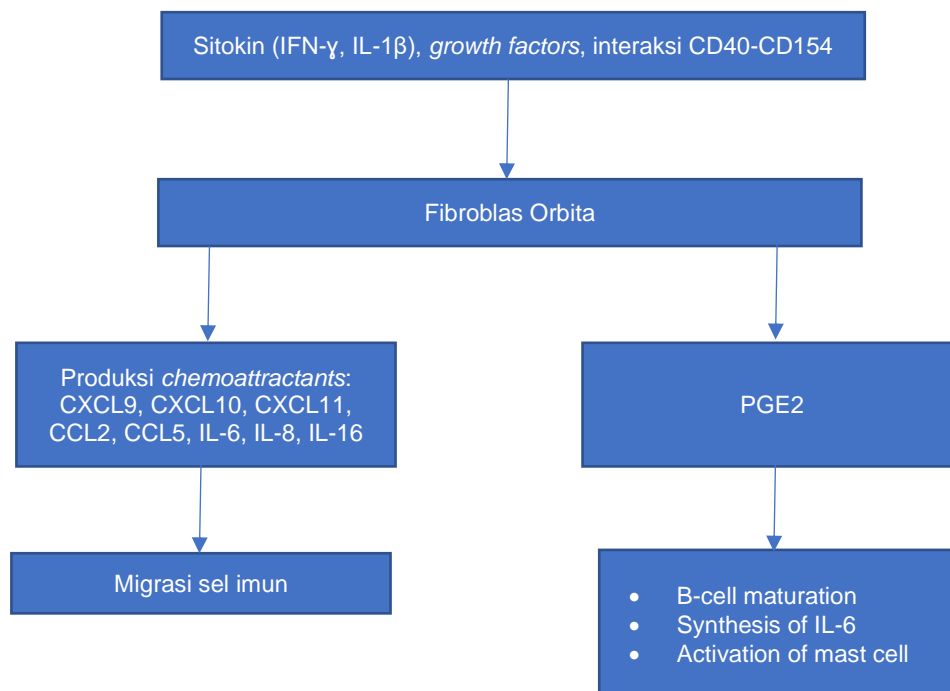


Gambar 3. Proporsi limfosit T dalam pathogenesis Grave's ophthalmopathy

imunitas yang dimediasi sel dan memproduksi IL-1 β , IL-2, TNF- α , dan IFN- γ . Sitokin proinflamasi ini meningkatkan proliferasi fibroblast dan produksi GAG hidrofilik. Selanjutnya, proses inflamasi mengarah pada aktivasi limfosit Th2, yang melepaskan sitokin, seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, mengaktifkan reaksi humoral dan produksi IgG. Fase akhir GO ditandai dengan *remodeling* jaringan dan fibrosis (gambar 2) (Łacheta et al., 2019).

Produksi sitokin, kemokin, dan *growth factors* yang memiliki dampak besar pada sel di jaringan orbita. IFN- γ menginduksi produksi CXCL9, CXCL10, dan CXCL11 oleh fibroblast, migrasi limfosit ke jaringan orbita. Selain itu, IFN- γ merangsang sekresi IL-1 β dan keduanya (secara sinergis) merangsang sintesis GAG oleh *orbital fibroblast*. Namun, berbeda dengan IL-1 β , IFN- γ menghambat adipogenesis fibroblas. IL-1 β telah terbukti merangsang *orbital fibroblast* untuk menghasilkan IL-6, IL-8, CCL2, CCL5, dan IL-16, yang merupakan *chemoattractant* untuk sel T dan B, monosit, dan neutrophil (Łacheta et al., 2019).

Selain limfosit, makrofag, dan tirosit, *orbital fibroblast* juga mengekspresikan *costimulatory protein* CD40. Interaksi antara ligan CD40 (CD154) yang terlokalisasi pada sel T dan molekul CD40 pada permukaan *orbital fibroblast* menstimulasi produksi berbagai mediator inflamasi (seperti IL-1 α , IL-6, IL-8, CCL2, dan PGE2) oleh *orbital fibroblast* serta aktivitas dan



Gambar 4. Peranan fibroblas orbita dalam inflamasi orbital.

proliferasi sel-sel. *Prostaglandin E2* (PGE2) berpartisipasi dalam maturasi sel B, merangsang produksi IL-6 oleh fibroblas orbital, dan mengaktifkan sel mast. PGE2 diproduksi oleh fibroblas orbita juga dipromosikan oleh leukoregulin, IL-1 β (dilepaskan oleh makrofag dan fibroblas), dan IFN- γ (disekresikan oleh *activated T cells*). Proses pengumpulan *autoreactive T lymphocytes* didukung oleh produksi atau sirkulasi local dari molekul adhesi, dan ekspresi molekul yang diinduksi oleh sitokin. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , dan juga interaksi CD40-CD154 meningkatkan ekspresi *intercellular adhesion molecule* (ICAM-1) pada fibroblas orbita. *Adhesive molecules* mengaktifkan sel T dan meningkatkan perekrutannya, menghasilkan peningkatan respons sel dan perkembangan fase aktif

oftalmopati. Peningkatan kadar *L-selectin* dan ICAM-1 telah dilaporkan pada pasien dalam fase aktif (gambar 3) (Łacheta et al., 2019).

1) ***Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody (TSHR-Ab)*** **dalam Patogenesis Oftalmopati graves'**

Sebuah penelitian *in vitro* (dengan hewan percobaan), ditemukan peningkatan TRAb pada serum hewan yang telah di imunisasi berulang dengan vektor yang mengandung TSHR. Selain itu, didapatkan pula perubahan morfologi yang khas yaitu deposit glikosaminoglikan di orbit hewan. Pada subjek dengan GO yang aktif dan tidak di obati, menunjukkan hubungan antara kadar TRAb terhadap aktivitas klinis (Diana et al., 2020).

Manifestasi ekstra thyroidal GD, yaitu GO dan dermopathy, disebabkan oleh aktivasi yang dimediasi secara imunologis dari TSHR yang mengekspresikan fibroblas di otot dan kulit ekstra okular, proliferasi jaringan ikat dan adiposa dengan akumulasi glikosaminoglikan, yang menyebabkan terperangkapnya air dan edema. Kemudian, fibrosis jells muncul. Aktivasi fibroblast disebabkan oleh sitokin pro-inflamasi yang berasal dari limfosit T yang berkembang secara lokal (CD4+, CD8+, CD45RO+, CD45RB+) dan makrofag. Aktivasi fibroblas orbital *TSHR-expressing* oleh stimulasi TSHR-Ab (TRAb) dan sitokin pro-inflamasi menyebabkan produksi kolagen dan *hydrophilic mucopolysaccharides* (Diana et al., 2020).

Respon imun pada penyakit tiroid autoimun terutama terjadi di dalam kelenjar tiroid itu sendiri, tempat ekspresi antigen tiroid. Berbagai molekul penangkap kekebalan sel diekspresikan di permukaan tiroid. Faktor

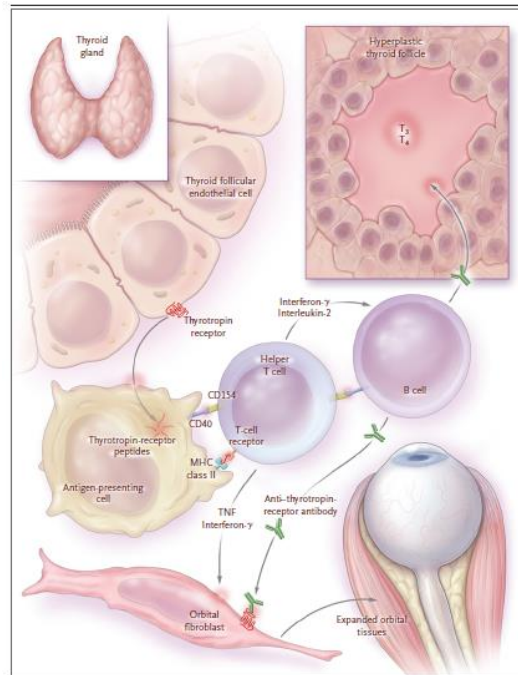
merokok dan gaya hidup lingkungan, misalnya stres dan pengalaman hidup yang negatif, juga meningkatkan risiko GO. Pada *cellular level*, TRAb berdampak pada stres oksidatif yang disebabkan oleh peningkatan sintesis *reactive oxygen species* (ROS). GD/GO yang tidak diobati telah dikaitkan dengan peningkatan beberapa parameter stres oksidatif (yaitu peroksidasi lipid). TSHR yang diekspresikan pada membran plasma sel epitel tiroid dan sel target orbital, merupakan pusat regulasi pertumbuhan dan fungsi tiroid. Namun, ini juga diekspresikan pada berbagai jaringan lain, termasuk fibroblas orbital, adiposit, dan sel tulang. TSHR adalah autoantigen utama dalam hipertiroidisme autoimun GD di mana sel T dan Ab diarahkan ke antigen TSHR. Stimulasi antibodi (Ab) pada GD mengaktifkan TSHR pada sel folikel tiroid, menyebabkan hiperplasia tiroid dan produksi serta sekresi hormon tiroid yang tidak diatur. Stimulasi TRAb adalah ciri khas GD dan produksinya bergantung pada sel T dan sel T yang bersirkulasi mengenali berbagai epitop TSHR (Diana et al., 2020).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mRNA dan protein TSHR terdapat di jaringan orbita pasien GO. Lebih lanjut, ekspresi TSHR telah terbukti lebih tinggi pada adiposa (lemak) orbita GO dibandingkan dengan jaringan adiposa orbita normal. Adanya korelasi positif antara tingkat mRNA TSHR pada spesimen jaringan ikat orbita individu GO dan aktivitas penyakit dari klinis pasien (Diana et al., 2020).

Studi dari Bahn (2010), menunjukkan adanya bukti bahwa Fibrosis orbital menjadi sel target *Grave's ophthalmopathy* dan fungsi normalnya

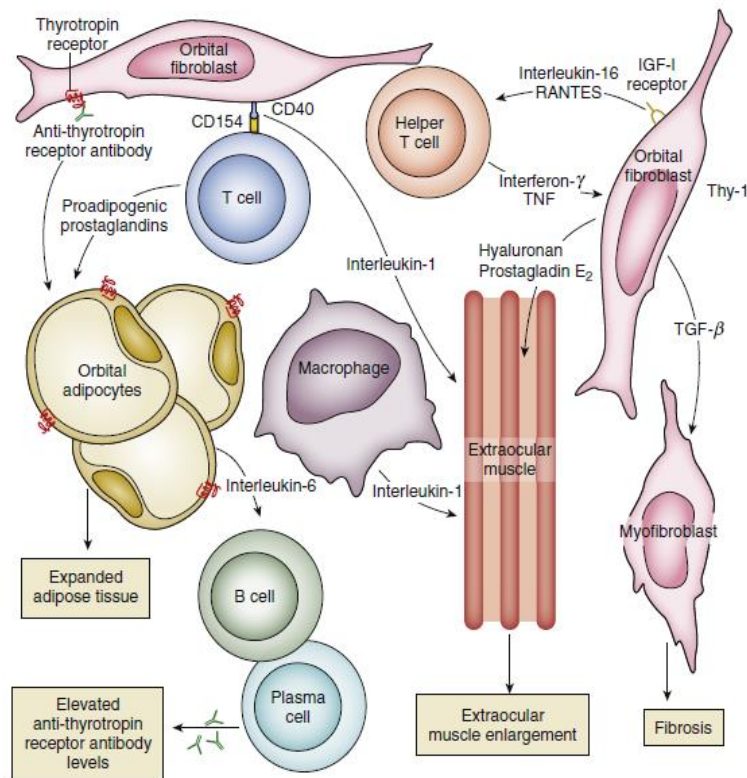
menjadi tidak teratur karena mekanisme autoimun. Walaupun *pathogenesis* dari Oftalmopati graves belum jelas, *thyrotropin receptor* merupakan target autoimun pada orbital dan ini menjelaskan adanya hubungan antara hipertiroidism dan *grave's ophthalmopathy*. Kegagalan sel T dalam mentolerir *thyrotropin receptor*, menyebabkan perkembangan autoimun. Reseptor *thyrotropin* diinternalisasi dan didegradasi oleh sel *antigen presenting cell* yang bersasal dari *thyrotropin-receptor peptides*, dihubungkan dengan *histocompatibility complex (MHC) class II antigens*, menjadi *helper T cells*. Sel-sel ini menjadi aktif, berinteraksi dengan *autoreactive B cells* melalui jembatan CD154-CD40, dan mengsekresi interleukin-2 dan interferon- γ . Sitokin ini menginduksi diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mengeluarkan *Thyrotropin Receptor Antibody (TRAb)*. TRAb mengstimulasi *thyrotropin receptor* pada *thyroid follicular epithelial cells*, menjadi hiperplasia dan meningkatkan produksi hormon tiroid *triiodothyronine (T3)* dan *thyroxine (T4)*. TRAb juga mengenali *thyrotropin receptor* pada fibroblas orbital dan, hubungannya terjadi perubahan jaringan seperti karakteristik dari *grave's ophthalmopathy* dengan mengsekresikan *type 1 helper T cytokines interferon- γ* dan *tumor necrosis factor (TNF)* (Gambar 5) (Bahn, 2010).

Ketika *Thyrotropin Receptor Antibody* (TRAb) aktif, sebagian grup dari fibroblas orbita (disebut *preadipocytes*) akan berdiferensiasi menjadi adiposit dengan peningkatan *thyrotropin-receptor*, sementara grup yang lain yang mengandung *antigen Thy-1* distimulasi oleh sitokin, termasuk *interferon-γ* dan *tumor necrosis factor* (TNF) akan meningkatkan



Gambar 5. Peran Autoimunitas Thyrotropin Receptor pada Graves' Ophthalmopathy

produksi hyaluronan. Demikian pula, stimulasi *insulin-like growth factor receptor* (IGF-I receptor) yang diekspresikan pada fibroblas orbita menghasilkan sekresi *chemokines interleukin-16* dan *RANTES* (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*), yang dapat meningkatkan pengumpulan dari sel T aktif dan sel imun mononuklear lainnya ke dalam orbit. Ekspresi dari CD154 dalam sel T memungkinkan untuk interaksi langsung dengan fibroblas orbital melalui jembatan CD40-CD154, menghasilkan produksi fibroblast interleukin-1. Aktifasi *type 1 helper T cells* pada pasien dengan *Early Grave's ophthalmopathy* menghasilkan *interferon-γ* dan TNF, dan *resident macrophages* mensekresikan interleukin-1. Sitokin ini menstimulasi fibroblas orbita untuk



Gambar 6. Interaksi Antara Orbital Fibroblast dan Proses Autoimun menjadi perubahan jaringan Grave's ophthalmopathy

menghasilkan kadar prostaglandin E₂ yang tinggi dan *hydrophilic hyaluronan* yang terakumulasi di antara serat otot ekstraokular yang masih utuh dan di dalam orbita. Aktivasi Sel T pada pasien dengan *Grave's ophthalmopathy* juga menghasilkan *proadipogenic prostaglandins* yang merangsang preadiposit untuk berdiferensiasi menjadi sel lemak matur, dan akan memperluas volume jaringan. Adiposit dan fibroblast menghasilkan interleukin-6, sehingga akan mempercepat pematangan sel B dan meningkatkan produksi *Thyrotropin Receptor Antibody* (TRAb) oleh sel plasma dalam orbit. Fibroblas orbital juga menghasilkan *transforming growth factor β* (TGF-β), yang mengstimulasi produksi hyaluronan dan diferensiasi subgroup Thy1+ menjadi myofibroblast yang akan

menyebabkan fibrosis, terutama pada tahap akhir penyakit GO (*late stages*)(gambar 6)(Bahn, 2010).

2) Peranan Pemeriksaan *TRAb dalam* dalam Patogenesis Oftalmopati graves'

Studi Diana et al (2020), TRAb dapat mendeskripsikan seluruh tipe antibodi spesifik pada TSHR. Saat ini pengukuran TRAb terbagi dua yaitu immunoassay yang merupakan *competitive-binding assays* untuk mendeteksi TBII. Kedua adalah *cell based bioassays* atau *Functional Bioassays* yang mengukur antara TSAb/TSI atau TBAb/TBI(Diana et al., 2020).

TRAb dapat diukur dengan metode pengujian yang berbeda dan diberi berbagai nama. Diantaranya, *TSH binding inhibitor immunoglobulin* (TBII) dan *thyroid-stimulating antibody* (TSAb) atau TSI telah diukur sebagai TRAb untuk mendiagnosis penyakit Graves dan untuk *follow up* pasien Graves(Takasu et al., 1997).

TSAb/TSI adalah satu-satunya biomarker spesifik GD dan GO yang mengikat terutama ke domain ekstraseluler terminal-amino besar dari TSHR. Ada beberapa jenis fungsional TRAb. TRAb bertindak baik sebagai agonis (TSAb), mengstimulasi pertumbuhan tiroid yang tidak diatur dan produksi hormon tiroid; sebagai antagonis, memblokir (TBAb) aktivitas alami ligan TSH; atau sebagai TRAb netral yang tidak menginduksi atau memblokir jalur sinyal cAMP. TRAb netral dapat menginduksi apoptosis, tetapi signifikansi klinisnya tidak jelas(Diana et al., 2020).

TRAb dapat diukur dengan *competitive-binding immunoassays* atau dengan *cell-based immunoassays*. Pada *competitive-binding immunoassays* tidak dapat membandingkan tipe fungsionalnya yang lebih spesifik, hanya mengukur *total anti-TSHR binding* dengan *competitive binding immunoassays* (TBII) dan secara klinis memiliki korelasi yang rendah terhadap aktifitas klinis dan tingkat keparahan dari GO jika dibandingkan dengan TSAb serta memiliki nilai prediksi positif dan negatif yang rendah untuk remisi dan atau kekambuhan GD setelah terapi medis (Diana et al., 2020).

Sedangkan pada *cell-based immunoassays* (*Bioassays Fungsional*), dapat membandingkan tipe fungsional seperti *stimulating antibody specific* (TSAb) dan *Blocking antibody specific* (TBAb). Pengukuran TSAb/TBAb dari total aktifitas stimulasi dan bloking dari aktivitas anti TSHR. Secara penggunaan klinis pengukuran TSAb dalam *bioassay* berguna sebagai biomarker dari aktifitas, tingkat keparahan, dan atau keterlibatan sistemik dari *grave's disease* dan GO (Diana et al., 2020).

C. Peranan TRAb dalam Aktivitas Dan Tingkat keparahan *Oftalmopati graves*

Ada beberapa studi yang telah mempelajari korelasi TRAb terhadap aktivitas dan tingkat keparahan dari *Oftalmopati graves*. Pengukuran TRAb dapat dilakukan dengan menggunakan *competition-based assays* (TBII assays) atau *bioassays*. Pada tes TBII telah mengalami beberapa perubahan dan perbaikan selama bertahun-tahun, dan saat ini set tersebut

digunakan dalam praktik klinis. Namun Untuk TBII secara komersial menggunakan *bovine* TSH dan *solubilized porcine TSH receptor*. TBII tidak dapat membandingkan tipe fungsional TRAb. Sedangkan *Bioassays* merupakan uji sel yang dapat membedakan TSAb, TBAb, dan netral antibodi, berdasarkan dari dampak pada cAMP atau produksi dari *luciferase* yang ditransfeksi oleh TSHR(Nicoli et al., 2020a; Orgiazzi, 2000)

Pengukuran TRAb dibagi menjadi dua yaitu *functional bioassays* dan *binding immunoassays*, pada *functional bioassays* dapat membedakan lebih spesifik antara TSAb dan TBAb, saat ini pengukuran TRAb pada *functional bioassays* dinilai lebih sering digunakan sebagai biomarker aktivitas dan tingkat keparahan dari GO. Sedangkan pada *binding immunoassays* memiliki korelasi yang rendah dalam menilai aktivitas dan tingkat keparahan GO jika dibandingkan dengan TSAb, namun penggunaannya mudah dan tersedia disebagian besar laboratorium(Diana et al., 2020).

Tabel 1. Perbandingan Pengukuran antara *Functional bioassays* dan *Binding Immunoassays* dalam mengukur TRAb (Diana et al., 2020)

	<i>Functional bioassays</i>	<i>Binding Immunoassays</i>
Fungsi TRAb	Dapat membagikan tipe fungsional <ul style="list-style-type: none"> - Spesifik <i>Stimulating antibody (TSAb)</i> - Spesifik <i>Blocking Antibody (TBAb)</i> 	Tidak dapat membedakan tipe fungsional baik TSAb ataupun TBAb
Pengukuran	<ul style="list-style-type: none"> - TSAb/TBAb mengukur jumlah total aktivitas stimulasi dan penghambat pada aktivitas TSHR - Menggunakan <i>living intact cells</i> - <i>Transfected cell line: TSHR/reporter gene</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Mengukur total TSHR binding activity dengan <i>competitive binding immunoassays</i>. - Tidak menggunakan <i>living intact cells</i> - <i>Binding Immunoassays (TBII)</i> otomatis atau tes ELISA
Penanganan dan Kinerja	<ul style="list-style-type: none"> - Penanganan sel minimal, tidak diperlukan langkah lanjutan - Bioassay yang baru dikembangkan tidak memerlukan pemurnian IgG, atau <i>serum starvation</i>, atau konsentrasi serum - Membutuhkan laboran yang berpengalaman 	<ul style="list-style-type: none"> - Penanganan dan kinerja yang mudah - Menggunakan serum
Otomatis	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada 	<ul style="list-style-type: none"> - Dapat dilakukan beberapa produsen
Standarisasi	<ul style="list-style-type: none"> - TSAb yang diukur dalam bioassay adalah penanda biologis yang berguna untuk mengukur aktivitas, keparahan, dan / atau keterlibatan sistemik penyakit Graves dan orbitopati. - Bioassay berguna untuk memprediksi disfungsi tiroid intrauterin dan / atau neonatal pada wanita hamil yang memiliki atau memiliki riwayat penyakit tiroid autoimun. 	<ul style="list-style-type: none"> - Korelasi lebih rendah dengan aktivitas dan keparahan klinis <i>Oftalmopati graves</i> dibandingkan dengan TSAb - Nilai prediksi positif dan negatif yang rendah untuk pengukuran remisid dan / atau kekambuhan GD setelah terapi medis
Ketersediaan	<ul style="list-style-type: none"> - Bioassay TSAb disetujui FDA ditawarkan oleh beberapa laboratorium di AS, Eropa, dan Asia 	<ul style="list-style-type: none"> - Komersil disebagian besar laboratorium

D. Faktor Resiko terjadinya Oftalmopati graves'

Onset dari GO muncul dengan adanya interaksi yang kompleks dari genetik dan faktor lingkungan. Beberapa resiko yang dapat terjadi,

Perempuan memiliki resiko lebih tinggi dari laki-laki dengan rasio 2:1. Namun GO akan lebih parah jika dialami pada laki-laki. Berdasarkan etnik orang Eropa beresiko 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan Asia dan India. Manifestasi utama juga ditemukan bergantung etnik. Pada orang Caucasian gejala yang sering terjadi keterlibatan jaringan lunak dan retraksi pada kelopak mata atas, sedangkan pada orang asia terjadi eksoftalmos dan retraksi kelopak mata bawah. Pasien GO dengan Diabetes Melitus (DM) tipe 1 memiliki resiko terjadinya gejala GO yang berat(Gontarz-Nowak et al., 2021).

Faktor eksogen juga dapat mempengaruhi terjadinya GO. Yang pertama adalah rokok yang merupakan faktor resiko utama yang dapat berdampak pada humoral dan imunitas sel. Walaupun perokok aktif maupun pasif, dapat berhubungan dengan resiko terjadinya GO dan gejala yang berat, dan dapat mendapatkan hasil yang kurang maksimal dengan terapi immunosupresif. Kedua adalah gangguan fungsi tiroid, hipertiroid dan hipotiroid dapat mempengaruhi perkembangan, progresivitas dan keparahan orbitopati jika dibandingkan dengan pasien Eutiroid. Ketiga adalah terapi radikal hipertiroid dengan radioiodine yang memicu peningkatan konsentrasi TRAb yang disebabkan oleh inflamasi sementara dari kelenjar tiroid, yang akan berkembang menjadi GO dan secara signifikan meningkatkan resiko progresi(Gontarz-Nowak et al., 2021).

E. Gejala Klinis

Onset dari GO bergantung pada interaksi kompleks dari genetik dan faktor lingkungan dan ditanda. Tanda-tanda inflamasi seperti: Hiperemis, dan pembengkakan pada konjungtiva, kelopak mata dan karunkula; Nyeri di belakang bola mata; dan gangguan pergerakan bola mata. Retraksi kelopak mata dan *exophthalmos* dapat menyebabkan kornea terpapar yang mengakibatkan iritasi. Keluhan yang pasien rasakan seperti sensasi benda asing dan sering dapat teratasi dengan pemberian tetes mata(Gontarz-Nowak et al., 2021).

F. Sistem Klasifikasi Aktivitas dan Tingkat Keparahan Berdasarkan EUGOGO (European Group of Graves' Orbitopathy)

EUGOGO didirikan pada tahun 1999. Orang Eropa mengembangkan protokol penilaian untuk evaluasi pasien dengan *Graves' Orbitopathy* (GO) berdasarkan parameter aktivitas dan tingkat keparahan. Aktivitas penyakit dievaluasi berdasarkan *Clinical Activity Score* (CAS) yang dimodifikasi. Beberapa parameter keparahan dievaluasi dengan membandingkannya dengan atlas gambar yang dikembangkan oleh kelompok itu sendiri. Klasifikasi praktis untuk pengelolaan oftalmopati menurut tingkat keparahannya juga dikembangkan(Barrio-Barrio et al., 2015).

- a. Penilaian aktivitas penyakit pasien GO, dapat di tentukan dengan *Clinical Activity Score* (CAS).

Intensitas inflamasi dapat diukur dengan menggunakan *clinical activity score* untuk dapat menilai aktivitas penyakit, panduan pemberian immunosupresan dan dapat membantu prediksi hasil terapi. Oftalmopati Graves dapat bermanifestasi dalam salah satu tahap yaitu aktif maupun tenang. Pada stadium aktif, terjadi inflamasi aktif dan akan menyebabkan terjadinya pembesaran otot orbital, injeksi dan kemosis konjungtiva, nyeri okular, serta edema pada jaringan periokular dan palpebral(Liaboe et al., 2016).

Sistem klasifikasi CAS (*Clinical Activity Score*) diciptakan oleh Mourits dkk pada tahun 1989. Sejak adanya sistem klasifikasi ini pengobatan dilakukan pada saat fase aktif, dan karena terdapat perbedaan yang jelas antara fase aktif dengan masa stabil atau tenang, monitoring lebih mudah dilakukan. Sistem klasifikasi CAS ini mengalami modifikasi pada tahun 1997 dan modifikasi ini memudahkan klinisi untuk menentukan kapan pengobatan dimulai serta kapan diberhentikan dan mulai monitoring. Pada modifikasi CAS terdapat sepuluh poin dan masing-masing poin diberi nilai 1 bila poin itu terdapat pada pasien. Dan modifikasi CAS ini dinilai pada setiap kali pasien diperiksa. Pasien dianggap sedang dalam fase aktif bila pada pemeriksaan pertama skornya adalah lebih dari 3 dari 7 poin pertama ($\geq 3/7$), atau lebih dari 4 poin dari total 10 poin ($\geq 4/10$) pada pemeriksaan berikutnya secara berturut-turut(Liaboe et al., 2016).

Klasifikasi Oftalmopati Graves' berdasarkan *Clinical Activity*

Score: Pada kunjungan awal CAS, poin 1-7

1. Nyeri orbita spontan
2. Nyeri bila menggerakkan bola mata
3. Edema palpebral yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
4. Eritema palpebral yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
5. Injeksi konjungtiva yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
6. Kemosis konjungtiva
7. Inflamasi Karunkula atau plika

Pasien yang dinilai setelah di follow up (1 – 3 bulan) sampai 10 poin (8-10)

8. Peningkatan >2mm proptosis
9. Penurunan gerak bola mata pada salah satu arah > 8 derajat
10. Penurunan visus ekuivalen ke-1 baris *Snellen*(Liaboe et al., 2016)

b. Tingkat keparahan penyakit

Dalam mengklasifikasikan tingkat keparahan *Thyroid Eye Disease* (TED), ada 3 indeks yang biasanya digunakan.

- i. NOSPECS Werner dapat mengukur tingkat keparahan penyakit berdasarkan gejala klinis yang ada(Cawood et al., 2004).

a) Kelas 0: Tidak ada tanda atau gejala

- b) Kelas 1: Hanya adanya tanda (retraksi kelopak mata atas, +/- *lid lag*)
 - c) Kelas 2: Keterlibatan jaringan lunak (edema konjungtiva dan kelopak mata, injeksi konjungtiva)
 - d) Kelas 3: Proptosis
 - e) Kelas 4: Keterlibatan otot ekstraokular (biasanya dengan diplopia)
 - f) Kelas 5: Keterlibatan kornea (terutama *lagophthalmos*)
 - g) Kelas 6: Kehilangan penglihatan (karena keterlibatan saraf optik)
- ii. Penilaian tingkat keparahan *Graves' Ophthalmopathy* EUGOGO (Barrio-Barrio et al., 2015).

Penilaian tingkat keparahan didasarkan pada penilaian berikut:

- a) Evaluasi item-item CAS untuk peradangan jaringan lunak kecuali nyeri yang tidak diperhitungkan. Pembengkakan kelopak mata diklasifikasikan sebagai ringan, sedang/*moderate* (*definite subcutaneous fluid* atau penebalan kulit), dan parah/*severe* (cairan subkutan yang tegang atau kulit yang menebal pada kelopak mata bawah atau lipatan kelopak mata atas tetap membulat pada *downgaze*). Kemerahan konjungtiva diklasifikasikan

sebagai ringan */equivocal*, sedang (kemerahan <50% konjungtiva bulbar tidak termasuk plica dan karunkula), dan parah (kemerahan \geq 50%).

- b) Pengukuran kelopak mata adalah *mid pupil palpebral aperture*, retraksi kelopak mata atas dan bawah (jarak dari limbus kornea ke margin kelopak mata), dan fungsi levator.
- c) Proptosis diukur dengan exophthalmometer Hertel.
- d) Motilitas okular dinilai dengan uji penutup prisma pada jarak, torsi, *monocular duction*, dan lapangan pandang dari *binocular single vision*.
- e) Integritas kornea dan risiko kerusakan kornea dinilai dengan evaluasi lagophthalmos (meminta pasien untuk menutup mata seolah-olah tertidur dan menggunakan senter untuk melihat apakah sklera atau kornea masih terlihat) dan *Bell's Phenomenon*.
- f) Neuropati optik dinilai berdasarkan pembengkakan optik disk atau atrofi papil yang diduga disebabkan oleh GO, penurunan ketajaman visus, defek pupil aferen, dan *color vision*, ditambah tes tambahan yang mendukung jika perlu. Sampai data lebih lanjut tersedia, optik neuropati dapat diasumsikan ada jika ada pembengkakan diskus atau jika ada dua fitur klinis lainnya. Gangguan Persepsi

warna memiliki bobot lebih dari fitur lainnya kecuali pembengkakan optik disk (Barrio-Barrio et al., 2015).

Tabel 2. Protokol untuk menilai tingkat keparahan Oftalmopati Graves (EUGOGO).

Soft tissues	<p><i>Eyelid swelling</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Mild: none of the features defining moderate or severe swelling are present</i> <i>(iii) Moderate: definite swelling but no lower eyelid festoons and in the upper eyelid the skin fold becomes angled on a 45° downgaze</i> <i>(iv) Severe: lower eyelid festoons OR upper lid fold remains rounded on a 45° downgaze</i></p> <p><i>Eyelid erythema</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Present</i></p> <p><i>Conjunctival redness</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Mild: equivocal or minimal redness</i> <i>(iii) Moderate: <50% of definite conjunctival redness</i> <i>(iv) Severe: >50% of definite conjunctival redness</i></p> <p><i>Conjunctival edema</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Present: separation of conjunctiva from sclera present in >1/3 of the total height of the palpebral aperture or conjunctiva prolapsing anterior to grey line of eyelid</i></p> <p><i>Inflammation of caruncle or plica semilunaris</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Present: plica is prolapsed through closed eyelids or caruncle and/or plica are inflamed</i></p>
Eyelid measurements	<p><i>Palpebral aperture (mm)</i> <i>Upper/lower lid retraction (mm)</i> <i>Levator function (mm)</i> <i>Lagophthalmos</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Present</i></p> <p><i>Bell's phenomenon</i> <i>(i) Absent</i> <i>(ii) Present</i></p>
Proptosis	<p><i>Measurement with Hertel's exophthalmometer. Recording of intercanthal distance.</i></p>
Ocular motility	<p><i>Prism cover test</i> <i>Monocular ductions</i> <i>Head posture</i> <i>Torsion</i> <i>Field of binocular single vision</i></p>
Cornea	<p><i>Corneal integrity</i> <i>(i) Normal</i> <i>(ii) Punctate keratopathy</i> <i>(iii) Ulcer</i> <i>(iv) Perforation</i></p>
Optic neuropathy	<p><i>(i) Visual acuity (Logmar or Snellen)</i> <i>(ii) Afferent pupil defect (present/absent)</i> <i>(iii) Colour vision</i> <i>(iv) Optic disc assessment: normal/atrophy/edema</i></p>

iii. EUGOGO juga mengklasifikasikan tingkat TED sebagai ringan, sedang-berat, dan mengancam penglihatan berdasarkan kriteria berikut:

a) Kriteria Ringan (*mild*)

didapatkan bila seorang pasien kualitas hidupnya minimum terganggu, dan minimal terdapat satu dari hal hal berikut ini:

- 1) Retraksi kelopak kurang dari 2 mm
- 2) Keterlibatan jaringan lunak minimal
- 3) Eksoftalmus < 3mm
- 4) Diplopia yang transien/ tidak ada
- 5) Eksposur kornea yang dapat diatasi dengan obat tetes air mata buatan

b) *Moderate to Severe*:

Kriteria *moderate-severe* bila kualitas hidup sudah terganggu namun tidak disertai ancaman kehilangan penglihatan. Bila pasien dalam fase aktif akan memerlukan terapi dengan immunosupresan, dan jika dalam fase inaktif dapat dilakukan pembedahan. Minimal didapatkan satu dari hal berikut:

- 1) Retraksi kelopak ≥ 2 mm
- 2) Keterlibatan jaringan lunak sedang atau berat

- 3) Exophthalmos $\geq 3\text{mm}$ di atas normal untuk ras dan jenis kelamin
 - 4) Diplopia sementara atau konstan
- c) Mengancam Penglihatan
- 1) Pasien TED dengan adanya optik neuropati dan atau kerusakan kornea
 - 2) Membutuhkan intervensi segera.

G. Hubungan Antar Variabel dan Peneliti Terdahulu

Dari Penelusuran literatur 10 tahun terakhir didapatkan 4 studi mengenai sensitifitas dan spesifitas TRAb dalam mendeteksi aktivitas dan tingkat keparahan Oftalmopati graves'.

Studi pertama Nabi & Rafiq (2020), yang mengukur faktor yang berhubungan dengan tingkat keparahan orbital pada pasien dengan *grave's disease*. Yang diukur berupa kadar fungsi tiroid (T3, T4 dan TSH), kadar TRAb, kebiasaan merokok, tingkat keaktifan diukur dengan metode *Clinical Activity Score (CAS)* dan keparahan orbital diukur dengan metode EUGOGO. Studi ini meneliti sebanyak 52 pasien *Grave's disease* dengan GO didapatkan kadar TRAb meningkat pada tingkat keparahan orbita pasien dengan severe dan mild GO dan perbandingannya signifikan secara statistik. Sedangkan tingkat keaktifan dengan metode CAS secara signifikan berhubungan tingkat keparahan orbita. Sedangkan fungsi tiroid (T3 dan T4) tidak

berhubungan dengan tingkat keparahan GO. Selain itu, pada studi ini menilai Gejala GD berpengaruh terhadap tingkat keparahan GO. Faktor lain seperti merokok pada studi ini juga secara signifikan berpengaruh terhadap tingkat keparahan GO (Nabi and Rafiq, 2020a).

Studi yang kedua Nicoli et al (2020), yang melakukan korelasi pemeriksaan TRAb dan temuan klinis pada pasien GO. TRAb yang digunakan adalah *competition-based assays* generasi ke tiga TBII Assays. Studi ini menggunakan 90 pasien GO yang belum di terapi. Hasilnya nilai TRAb secara signifikan berhubungan dengan aktivitas penyakit GO (CAS) dan kadar FT3, namun tidak pada tingkat keparahan penyakit (NOSPECS). Studi ini juga mengukur korelasi kadar TRAb terhadap *exophthalmometry*, kelopak mata (*eyelid aperture*), derajat dipopia, dan ketajaman visus namun hasilnya tidak signifikan. Beberapa studi telah yang menilai TBII korelasinya rendah terhadap aktivitas dan tingkat keparahan GO, dan hasilnya sesuai pada studi ini. Pada studi ini bahwa aktivitas GO lebih berkorelasi terhadap autoimunitas dibandingkan dengan tingkat keparahan GO, karena adanya perbedaan waktu yang lebih lama pada tingkat keparahan dari GO. Selain itu studi ini meyakini bahwa peranan TSH-R pada pathogenesis GO, memungkinkan terlibat pada awal penyakit, karena diekspresikan pada jaringan orbital fibroblast yang berkorelasi dengan serum TRAb, dan dengan demikian diasumsikan bersamaan dengan

aktivitas GO. Perlu diketahui bahwa studi melakukan pencatatan dalam menangani pasien dalam waktu yang singkat(Nicoli et al., 2020a).

Studi Mukasa et al (2016), melakukan pengukuran TRAb generasi ke tiga terhadap aktivitas penyakit Oftalmopati graves yang belum di terapi. Uji TRAb generasi ketiga cepat dan sepenuhnya otomatis, dan akan sangat membantu dalam diagnosis cepat (kurang dari 3 jam) penyakit Graves dan menyesuaikan dosis obat antitiroid. Selain itu, kinerja uji TRAb generasi ketiga secara klinis setara atau lebih unggul dari uji TRAb komersial manual sebelumnya(Mukasa et al., 2016a).

Dalam studi Mukasa et al, diambil 238 pasien *Grave's disease* dan GO yang belum diterapi dan 28 pasien *Euthyroid* dengan GO. yang diuji berupa kadar FT3, FT4, TSH, dan kadar TRAb. Hasil studi ini menggunakan titer TRAb generasi ke 3 menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara titer TRAb terhadap aktivitas GO (CAS) begitu pula korelasi antara aktivitas GO dengan jumlah otot ekstra okular tidak signifikan. Hasil studi ini berbeda dengan studi lainnya yang menyatakan adanya korelasi terhadap titer TRAb dengan aktifitas GO. Namun, hal ini dipercaya adanya faktor lain selain TRAb yang berkontribusi dalam etiologi GO. Pada titer TRAb pasien *euthyroid* dengan GO ditemukan hasil yang tidak signifikan. Pada studi ini menekankan adanya pemeriksaan lainnya dalam mengukur TRAb

(TSAb, *immunoglobulin G subclasses*, dll) untuk mendeteksi GO(Mukasa et al., 2016a).

Studi Eckstein et al (2006), mengukur *Thyrotropin Receptor Autoantibodies (TRAb)* sebagai faktor resiko independent GO dan dapat memprediksi keparahan dan *outcome* dari penyakit. Diuji 159 pasien dengan GO dengan melakukan *follow up* selama 12 hingga 24 bulan, 69 (43.3%) diantaranya dengan bersamaan muncul gejala GO dan Hipertiroid, 80 (50.3%) pasien dengan hipertiroid dan muncul GO, 2 pasien (1.2%) dengan autoimun *thyroiditis* dan 8 pasien tanpa penyakit tiroid. Pemeriksaan yang digunakan merupakan bagian dari TRAb yaitu *TSH binding inhibitory antibodies (TBII)*. Hasil studi menunjukkan adanya signifikan antara TBII terhadap gejala dan tingkat keparahan GO dengan titer TRAb yang di tunjukan dalam TBII. Pemeriksaan ini juga dapat digunakan sebagai penanda follow up pasien yang di terapi(Eckstein et al., 2006).

Tabel 3. Korelasi kadar TRAb terhadap tingkat keparahan dan aktivitas penyakit Oftalmopati graves

Penulis/ Tahun	Judul	Jenis Pemeriksaan	Jenis Pasien	Hasil
Nabi & Rafiq (2020)	Faktor yang berhubungan terhadap tingkat keparahan orbita pada pasien dengan <i>Grave's disease</i>	<ul style="list-style-type: none"> • FT3 • FT4 • TSH • TRAb 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 pasien <i>Grave's Disease</i> dengan <i>Oftalmopati graves</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kadar TRAb signifikan terhadap tingkat keparahan GO • CAS berhubungan dengan tingkat keparahan GO • Kadar fungsi tiroid (T3 dan T4) tidak berhubungan dengan keparahan GO. • Faktor lain yang berhubungan dengan tingkat keparahan GO adalah Gejala GD dan kebiasaan merokok
Nicoli et al (2020)	Korelasi Pemeriksaan TRAb dan Temuan Klinis pada pasien GO	<ul style="list-style-type: none"> • TRAb • Exophthalmometry • Kelopak mata (<i>eyelid aperture</i>) • Derajat diplopia • Ketajaman visus 	<ul style="list-style-type: none"> • 90 pasien dengan GO yang belum diterapi 	<ul style="list-style-type: none"> • TRAb memiliki korelasi terhadap aktivitas GO (CAS) • TRAb tidak ada hubungan antara tingkat keparahan penyakit (NOSPECS). • Kadar TRAb tidak signifikan terhadap <i>exophthalmometry</i>, kelopak mata (<i>eyelid aperture</i>), derajat diplopia, dan ketajaman visus
Mukasa et al (2016)	Pengukuran TRAb generasi ke tiga tidak menunjukkan aktivitas penyakit <i>Oftalmopati graves</i> yang Belum Diterapi.	<ul style="list-style-type: none"> • free triiodothyronine (FT3), • free thyroxine (FT4), • TSH, • TRAb (<i>3rd generation</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • 238 Pasien dengan <i>grave's disease</i> dan GO • 28 pasien dengan <i>Euthyroid</i> dan GO 	<ul style="list-style-type: none"> • Titer TRAb tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap CAS pada pasien GO dengan GD maupun GO dengan <i>Euthyroid</i>.
Eckstein et al (2006)	<i>Thyrotropin Receptor Autoantibodies (TRAb)</i> sebagai faktor resiko independent GO dan dapat	<ul style="list-style-type: none"> • TSH binding inhibitory antibodies (TBII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Total 159 pasien dengan GO • 69 (43.3%) pasien GO + Hipertiroid 	<ul style="list-style-type: none"> • Kadar TBII signifikan terhadap tingkat keparahan GO • Kadar TBII dapat menjadi acuan setiap control pada pasien

Penulis/ Tahun	Judul	Jenis Pemeriksaan	Jenis Pasien	Hasil
	memprediksi keparahan dan outcome dari penyakit		<ul style="list-style-type: none"> • 80 (50.3%) pasien dengan Hipertiroid kemudian GO, • 2 pasien (1.2%) dengan autoimun thyroiditis • 8 pasien tanpa penyakit tiroid 	GO yang sementara di terapi

H. Kerangka Teori



I. Kerangka Konsep

