

PERKENI



PERKUMPULAN
ENDOKRIOLOGI
INDONESIA



PEDOMAN PENGELOLAAN PENYAKIT HIPERTIROID



KELOMPOK STUDI TIROIDOLOGI INDONESIA
2017

PEDOMAN PENGELOLAAN PENYAKIT HIPERTIROID

I. Pendahuluan

Penyakit hipertiroid (= *hyperthyroidism*, dalam makalah ini selanjutnya akan disebut sebagai penyakit hipertiroid) merupakan salah satu bentuk tirotoksikosis yang disebabkan peningkatan sintesis dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Istilah penyakit hipertiroid perlu dibedakan dari tirotoksikosis; tirotoksikosis merupakan suatu keadaan klinik akibat kelebihan hormon tiroid dengan berbagai etiologi. Tirotoksikosis dapat disebabkan oleh : (1). kelenjar tiroid dirangsang secara berlebihan oleh faktor-faktor trofik; (2). adanya faktor otonomi yang mengaktivasi sintesis dan sekresi hormon tiroid secara berlebihan; (3). simpanan tiroid yang akan terbentuk (*preformed*) secara pasif dilepaskan ke aliran darah dalam jumlah berlebihan akibat proses autoimun, infeksi, kimiawi, atau mekanik; atau, (4). ekspos terhadap sumber ekstra-tiroid baik secara endogen (struma ovarii, jaringan metastasis kanker kelenjar tiroid) atau eksogen (tirotoksikosis faktitia). (1)

Penyakit hipertiroid Graves paling sering ditemukan yaitu sekitar 60% sampai 90% dari kasus tirotoksikosis, diikuti dengan struma nodosa toksik, adenoma toksik (nodul tiroid otonom), atau berbagai bentuk tiroiditis lain (2).

Penyakit hipertiroid Graves terjadi berdasarkan proses autoimun yang *organ specific* yaitu dengan adanya antibodi yg bertindak sebagai agonis terhadap reseptor tiotropin mengakibatkan sintesis dan sekresi hormon tiroid ke sirkulasi meningkat.

Adenoma toksik dan struma multinodosa toksik disebabkan oleh otonomi kelenjar yang mengakibatkan sintesis hormon tiroid meningkat. Keduanya tidak disertai dengan oftalmopati. Pada adenoma toksik, produksi hormon secara autonom disebabkan oleh aktivasi mutasi somatik dari gen yang mengatur pertumbuhan tiroid dan sintesis hormon (1). Baik adenoma maupun struma

PEDOMAN PENGELOLAAN PENYAKIT HIPERTIROID

I. Pendahuluan

Penyakit hipertiroid (= *hyperthyroidism*, dalam makalah ini selanjutnya akan disebut sebagai penyakit hipertiroid) merupakan salah satu bentuk tirotoksikosis yang disebabkan peningkatan sintesis dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Istilah penyakit hipertiroid perlu dibedakan dari tirotoksikosis; tirotoksikosis merupakan suatu keadaan klinik akibat kelebihan hormon tiroid dengan berbagai etiologi. Tirotoksikosis dapat disebabkan oleh : (1). kelenjar tiroid dirangsang secara berlebihan oleh faktor-faktor trofik; (2). adanya faktor otonomi yang mengaktivasi sintesis dan sekresi hormon tiroid secara berlebihan; (3). simpanan tiroid yang akan terbentuk (*preformed*) secara pasif dilepaskan ke aliran darah dalam jumlah berlebihan akibat proses autoimun, infeksi, kimiawi, atau mekanik; atau, (4). ekspos terhadap sumber ekstra-tiroid baik secara endogen (struma ovarii, jaringan metastasis kanker kelenjar tiroid) atau eksogen (tirotoksikosis faktitia). (1)

Penyakit hipertiroid Graves paling sering ditemukan yaitu sekitar 60% sampai 90% dari kasus tirotoksikosis, diikuti dengan struma nodosa toksik, adenoma toksik (nodul tiroid otonom), atau berbagai bentuk tiroiditis lain (2).

Penyakit hipertiroid Graves terjadi berdasarkan proses autoimun yang *organ specific* yaitu dengan adanya antibodi yg bertindak sebagai agonis terhadap reseptor tiotropin mengakibatkan sintesis dan sekresi hormon tiroid ke sirkulasi meningkat.

Adenoma toksik dan struma multinodosa toksik disebabkan oleh otonomi kelenjar yang mengakibatkan sintesis hormon tiroid meningkat. Keduanya tidak disertai dengan oftalmopati. Pada adenoma toksik, produksi hormon secara autonom disebabkan oleh aktivasi mutasi somatik dari gen yang mengatur pertumbuhan tiroid dan sintesis hormon (1). Baik adenoma maupun struma

multinodosa toksik tidak akan mengalami remisi spontan kecuali bila dipresipitasi oleh pemberian iodine atau bila terjadi infark dari adenoma toksik tersebut.

Pada tingkat seluler kerja hormon tiroid dimediasi oleh T₃ yang merupakan bentuk aktif hormon tiroid. T₃ akan berikatan dengan dua reseptor spesifik (reseptor alfa dan beta) yang akan meregulasi ekspresi berbagai gen. Aksi non-genomik hormon tiroid juga akan meregulasi beberapa fungsi fisiologi penting lain. (1).

Hormon tiroid akan mempengaruhi hampir seluruh jaringan dan sistem organ. Hormon tiroid akan meningkatkan thermogenesis jaringan dan laju metabolik basal (*Basal Metabolic Rate*, BMR), menurunkan kadar kolesterol serum dan resistensi vaskular sistemik. Efek yang menonjol dari peningkatan kadar hormon tiroid adalah pengaruhnya terhadap sistem kardiovaskuler. Tirotoksikosis yang tidak diobati atau tidak diobati dengan sempurna akan mengakibatkan berat badan turun, osteoporosis, fibrilasi atrial, kejadian emboli, kelemahan otot, tremor, keluhan neuropsikiatrik, dan (jarang) kelumpuhan kardiovaskuler serta kematian. (1).

Berdasarkan kemampuan menangkap iodine radioaktif (*radioiodine uptake*), tirotoksikosis dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu tirotoksikosis dengan penangkapan iodine radioaktif normal atau meningkat dan tirotoksikosis dengan penangkapan iodine radioaktif rendah (lihat Tabel 1). Di samping itu dikenal pula pembagian lain yaitu tirotoksikosis dengan hipertiroid dan tirotoksikosis tanpa hipertiroid (Tabel 2).

Prevalensi penyakit hipertiroid pada wanita adalah 0.5-2.0% dan 10 kali lebih sering pada wanita dibanding pria. Di Amerika Serikat prevalensi hipertiroid diperkirakan 1.2% (0.5 % *overt hyperthyroidism* dan 0.7% hipertiroid subklinik). Penyebab tersering adalah penyakit hipertiroid Graves, struma multinodosa toksik (*Toxic Multinodular Goiter*, TMNG) dan adenoma toksik (*Toxic Adenoma*, TA). (1). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar RI (Riskesdas, 2013) prevalensi penyakit hipertiroid di Indonesia adalah 0.6% pada wanita dan 0.2%

pada pria, dengan rincian pada usia 15-24 tahun 0.4%, usia 25-34 tahun 0.3%, dan sama/di atas 35 tahun 0.5%. (3).

Tujuan pengelolaan penyakit hipertiroid Graves adalah menurunkan kadar hormon tiroid yang meningkat dengan menggunakan obat antitiroid atau pengobatan definitif ablasi kelenjar tiroid dengan iodium radioaktif atau pembedahan.

Penyakit hipertiroid Graves sering pula disebut sebagai "*remitting and relapsing disease*" karena sering sembuh dan kambuh ketika pengobatan dengan OAT dihentikan. Sampai sekarang belum ada cara pengobatan yang terbaik; pilihannya tergantung kepada pengalaman dokter dan preferensi pasien serta fasilitas yang tersedia. Pada kasus tertentu misalnya wanita hamil atau orang tua pilihannya menjadi terbatas. (4). Berbeda dengan struma nodosa toksik yang bersifat progresif (kecuali bila dirangsang oleh asupan iodium tinggi) sekitar 30% pasien penyakit hipertiroid Graves dapat mengalami remisi tanpa pengobatan dengan obat antitiroid. (5).

II. Definisi

Berikut ini ditampilkan beberapa definisi kelainan tiroid yang dijumpai di klinik, dan pada Tabel 1 dan 2 disajikan penyebab tirotoksikosis serta klasifikasi berbagai bentuk tirotoksikosis.

II.1. Tirotoksikosis adalah keadaan klinik dengan berbagai etiologi, manifestasi dan cara pengobatan, sebagai akibat tingginya kadar hormon tiroid yang beredar dan efeknya terhadap jaringan;

II.2. Penyakit hipertiroid merupakan salah satu bentuk tirotoksikosis yang terjadi akibat peningkatan sintesis dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid;

II.3. Penyakit hipertiroid Graves merupakan salah satu bentuk penyakit hipertiroid yang berdasarkan suatu proses autoimun;

II.3. Hipertiroid subklinis adalah keadaan dengan kadar TSHs tersupresi di bawah batas normal tetapi kadar hormon tiroid masih dalam batas normal;

II.4. Hipotiroid subklinis adalah keadaan dengan kadar TSHs di atas nilai acuan tetapi kadar hormon tiroid masih dalam batas normal;

II.5. Hipertiroid apatetik, disebut juga *masked hyperthyroidism*, adalah penyakit hipertiroid yang ditemukan pada pasien usia lanjut dengan keluhan dan gejala ringan atau tidak spesifik.

Tabel 1. Penyebab tirotoksikosis

Tirotoksikosis dengan angka penangkapan iodium radioaktif normal atau meningkat	
	Penyakit Graves
	Adenoma toksik atau struma multinodosa toksik
	Penyakit trofoblastik
	Adenoma pituitaria yg mensekresikan TSH
	Resisten terhadap hormon tiroid (mutasi reseptor T3)*
Tirotoksikosis tanpa atau angka penangkapan iodium radioaktif yang rendah	
	Tiroiditis nir nyeri (<i>painless thyroiditis</i>)
	Tiroiditis akibat penggunaan amiodarone**
	Tiroiditis subakut (De Quervain's; granulomatosa)
	Tiroiditis iatrogenik
	Tirotoksikosis faktitia
	Struma ovarii
	Tiroiditis akut
	Metastasis luas karsinoma tiroid folikuler

*Hipertiroid akibat ekspose terhadap iodium (termasuk amiodarone tipe 1), angka penangkapan rendah. ** Tidak semua pasien dalam keadaan hipertiroid. Sumber : ATA/AACE, 2011. (6).

Pembagian tirotoksikosis tersebut penting artinya untuk memilih cara pengobatan yang tepat. Misalnya, pengobatan dengan iodium radioaktif atau tiroidektomi merupakan cara yang tepat untuk beberapa bentuk tirotoksikosis seperti adenoma toksik dan struma multinodosa toksik. Penyekat beta dapat

digunakan pada hampir semua bentuk tirotoksikosis, dan obat antitiroid hanya berguna untuk tirotoksikosis tertentu. (6).

Tabel 2. Klasifikasi berbagai bentuk tirotoksikosis

Dengan hipertiroid	
<u>Sering ditemukan</u> Penyakit Graves Adenoma toksik Struma multinodosa toksik <i>Iodine-induced thyrotoxicosis*</i>	<u>Jarang ditemukan</u> Hipertiroid kongenital Hashitoxicosis <i>TSH-secreting pituitary adenoma</i> Tumor trofoblastik Metastasis karsinoma tiroid Struma ovarii
Tanpa hipertiroid	
<u>Sering ditemukan</u> Subacute De Quervain's thyroiditis Tiroiditis nir nyeri Tiroiditis postpartum <i>Iodine-induced thyrotoxicosis*</i>	<u>Jarang ditemukan</u> Tirotoksikosis faktitia Tirotoksikosis iatrogenik

* Bisa berbentuk hipertiroid asli atau proses destruktif tiroid. Sumber : Bartalena, 2011. (7).

III. Etiopatogenesis

III. 1. Penyakit hipertiroid Graves adalah penyakit autoimun yang organ-specific ditandai dengan adanya antibodi yang merangsang kelenjar tiroid (thyroid stimulating antibody atau TSAb). Hampir semua pasien penyakit Graves mempunyai autoantibodi yang berikatan dengan reseptor TSH (TSH Receptor Antibody = TRAb). TRAb bertindak sebagai agonis TSH berkompetisi dengan TSH hipofisis, mengakibatkan sintesis dan sekresi hormon tiroid yang berlebihan;

III.2. Hipertiroid pada adenoma toksik atau struma multinodosa toksik disebabkan karena mekanisme internal kelenjar tiroid yang meningkatkan kadar hormon tiroid.

Autoantibodi lain juga dapat ditemukan pada pasien penyakit hipertiroid Graves seperti autoantibodi terhadap TPO, tiroglobulin, dan NIS (*Na iodide Symporter*), namun tidak berperan dalam patogenesis dan hanya merupakan

petanda biologik autoimunitas tiroid dan suseptibilitas terhadap penyakit tersebut.(1). Antibodi antitiroid termasuk antibodi terhadap reseptor tirotropin (TRAb) tidak ditemukan (negatif) pada sekitar 10% kasus penyakit hipertiroid Graves. (8)..

IV. Keluhan dan Gejala

IV.1. Tidak semua keluhan dan gejala ditemukan pada setiap pasien. Keluhan dan gejala berbagai bentuk penyakit hipertiroid tidak berbeda satu dengan yang lain, hanya berbeda dalam berat ringannya penyakit;

IV.2. Keadaan hipertiroid akan menyebabkan keluhan dan gejala palpitasi, cepat cape, dispnoe d'effort;

IV.3. Takikardia merupakan gangguan irama jantung yang paling sering ditemukan pada penyakit hipertiroid diikuti fibrilasi atrial dan ventricular premature beat, di samping hal lain seperti tekanan nadi melebar dan gagal jantung;

IV.4. Ko-morbid penyakit hipertiroid dengan penyakit jantung iskemik, kelainan katup jantung dan hipertensi merupakan predisposisi terjadinya gagal jantung;

Kelainan pada sistem kardiovaskuler sangat menonjol dan penting artinya dalam mengelola penyakit hipertiroid. Kelainan tersebut berdasarkan kerja hormon tiroid pada sistem tersebut seperti perubahan pada *cardiac output*, kontraktilitas jantung, tekanan darah, resistensi vaskuler, dan gangguan ritme. Keluhan dan gejala yang dapat ditemukan adalah palpitasi, takikardia (yang paling khas adalah takikardia pada waktu istirahat), tidak mampu melakukan kegiatan fisik (*exercise intolerance*), dyspnea d'effort, tekanan nadi melebar, fibrilasi atrial, dan gagal jantung. Palpitasi dan takikardia serta kadang-kadang artimia merupakan presentasi awal penyakit hipertiroid.

Penyakit jantung iskemik, kelainan katup dan hipertensi yang menyertai penyakit hipertiroid (ko-morbid) merupakan predisposisi terjadinya gagal jantung. (9). Pada orang tua seringkali pula ditemukan keluhan dan gejala ringan dan tidak khas, suatu keadaan yang disebut hipertiroid apatetik.¹⁾

Prevalensi fibrilasi atrial pada penyakit hipertiroid berkisar antara 2% sampai 20%; makin tua makin sering ditemukan fibrilasi atrial. Kasus penyakit hipertiroid sub-klinik atau yang ringan juga mempunyai risiko untuk mengalami fibrilasi atrial. Bila fibrilasi atrial baru terjadi (*new onset*), maka aritmia tersebut dapat kembali normal bila pasien segera diobati menjadi eutiroid. Sebaliknya makin lama fibrilasi atrial dialami dan makin tua usia pasien (lebih dari 60 tahun) makin sukar aritmia tersebut kembali normal. (9).

Tabel 3. Keluhan dan Gejala Klinik Penyakit Hipertiroid

Keluhan	Gejala Klinik
Suka hawa dingin Berat badan turun walau nafsu makan meningkat Mata menonjol, kelopak mata bengkak Nyeri atau iritasi mata Visi kabur atau double, akuitas turun, motilitas kurang Struma Dyspnea Palpitasi Edema ankle Jarang: orthopnea, takikardia paroksismal, nyeri angina, dan <i>congestive heart failure</i> Sering buang air besar Poliuria Haid berkurang, ireguler atau amenorrhea Fertilitas menurun Lelah, lemah, tremor Kadang-kadang bursitis Paralisis periodik (jarang) Nervous, iritabilitas Emosi labil Insomnia atau jarang tidur Rambut menipis, keriting hilang/berkurang Keringat banyak Tekstur kulit dan kuku berubah Pigmentasi bertambah Vitiligo Pembengkakan di permukaan tulang kering Riwayat keluarga ada penyakit tiroid, terutama penyakit Graves	Berat badan turun Sikap hiperkinesis, pikiran dan bicara Tidak tenang Limfadenopatia, kadang-kadang splenomegalia Mata menonjol, <i>lid lag</i> , dan <i>globe lag</i> Eksoftalmos, edema palpebra, khemosis, kelemahan otot mata ekstraokuler Ketajaman visual berkurang, skotomata, papilledema, perdarahan retina dan edema Struma Kadang-kadang pembesaran kel. getah bening <i>Thrill</i> dan <i>bruit</i> tiroid Takipnea pada waktu gerakan Takikardia, jantung overaktif, tekanan nadi lebar dan nadi kuat Kadang-kadang kardiomegalia, tanda-tanda gagal jantung kongestif, takikardia atau fibrilasi Tremor Otot berkurang dan lemah Refleks meningkat dan hipermetrik Emosi labil Kulit halus, hangat, dan basah <i>Onycholysis</i> (kuku Plummer) Miksedema pretibial, akropaki Hiperpigmentasi atau vitiligo

Sumber : DeGroot LJ, 2012. (8).

V. Diagnosa

V.1. Penentuan kadar TSHs serum mempunyai tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dan digunakan sebagai uji saring fungsi tiroid; kadar TSHs tersupresi di bawah nilai acuan menunjukkan suatu keadaan hipertiroid, sedangkan bila nilainya di atas nilai acuan menunjukkan keadaan hipotiroid;

V. 2. Seseorang dinyatakan menderita penyakit hipertiroid bila kadar TSHs di bawah nilai acuan disertai dengan kadar fT4 lebih tinggi dari nilai acuan;

V.3. Seseorang dinyatakan menderita T3 toksikosis bila kadar TSHs di bawah nilai acuan disertai dengan kadar T3 lebih tinggi dari nilai acuan, tetapi kadar fT4 normal;

V.4. Seseorang dinyatakan menderita hipertiroid subklinik bila kadar TSHs di bawah nilai acuan, tetapi kadar T4 dan T3 normal; sebaliknya pada hipotiroidi subklinik kadar TSHs di atas nilai acuan dengan kadar T4 dan T3 normal;

V.5. Indeks Diagnostik Wayne dapat digunakan sebagai acuan untuk menegaskan diagnosa penyakit hipertiroid secara klinik;

V.6. Sidik tiroid diperlukan bila diduga ada adenoma toksik/nodul tiroid otonom atau struma multinodosa toksik; penangkapan radioaktivitas pada penyakit hipertiroid Graves akan memberikan gambaran difus kecuali bila disertai adanya nodul atau fibrosis.

V.7. Pemeriksaan ultrasonografi diperlukan untuk mengetahui morfologi serta membedakan kelenjar tiroid yang hiperaktif (peningkatan aliran darah pada ultrasonografi color-Doppler) seperti pada penyakit hipertiroid yg berbeda dari tiroiditis destruktif.

Diagnosa penyakit hipertiroid ditegakkan berdasarkan keluhan dan gejala yang dikonfirmasi dengan uji diagnostik tiroid (lihat Tabel 4), walaupun tidak semua uji tersebut perlu dilakukan.

Tabel 4. Uji Diagnostik Tiroid

1. Uji fungsi tiroid 1.1. Thyrotropin (TSH) sensitif 1.2. Tiroksin (T4) total dan bebas 1.3. Triiodotironin (T3) total dan bebas 1.4. Indeks Diagnostik Wayne* 1.5. Uji tangkap iodine radioaktif (<i>radioiodine uptake test</i>)**
2. Morfologi kelenjar tiroid 2.1. Sidik tiroid (thyroid scan)*** 2.2. Ultrasonografi*** 2.3. CT, MRI, dan PET scan****
3. Etiologi**** 3.1. Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) 3.2. Antibodi antireseptor TSH (TRAb) 3.3. Antibodi antitiroglobulin (ATA) 3.4. Antibodi Antimikrosomal/Anti Thyroxine Peroxidase (Anti TPO)

Dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosa klinik atau bila belum tersedia fasilitas laboratorium untuk menentukan kadar hormon tiroid

- * Dilakukan untuk menegakkan diagnosa secara klinis
- ** Dilakukan bila dicurigai penyebab lain tirotoksikosis bukan penyakit hipertiroidi dan penentuan dosis terapi I-131
- *** Dilakukan pada adenoma toksik atau strum multinodosa toksik
- **** Dilakukan pada keadaan khusus

TSHs (sensitive Thyroid Stimulating Hormone) digunakan sebagai uji saring disfungsi tiroid. Pada penyakit hipertiroid kadar TSHs tersupresi di bawah nilai acuan normal. Penentuan kadar T4 bebas (*free T4, fT4*) digunakan untuk konfirmasi diagnosa disfungsi tiroid; pada penyakit hipertiroid kadar fT4 di atas acuan normal. Bila ada dugaan penyakit hipertiroid penentuan kadar TSHs dan fT4 dilakukan bersamaan. Penentuan kadar T3 baru dilakukan bila diduga terdapat penyakit hipertiroid tetapi kadar fT4 normal yaitu untuk menegakkan diagnosa toksikosis T3. Bila sumbu pituitaria-tiroid intact, terdapat hubungan

yang erat antara kadar T4 bebas dan TSH. Perubahan sedikit saja dari kadar T4 bebas akan menyebabkan perubahan yang besar pada kadar TSH serum.(10).

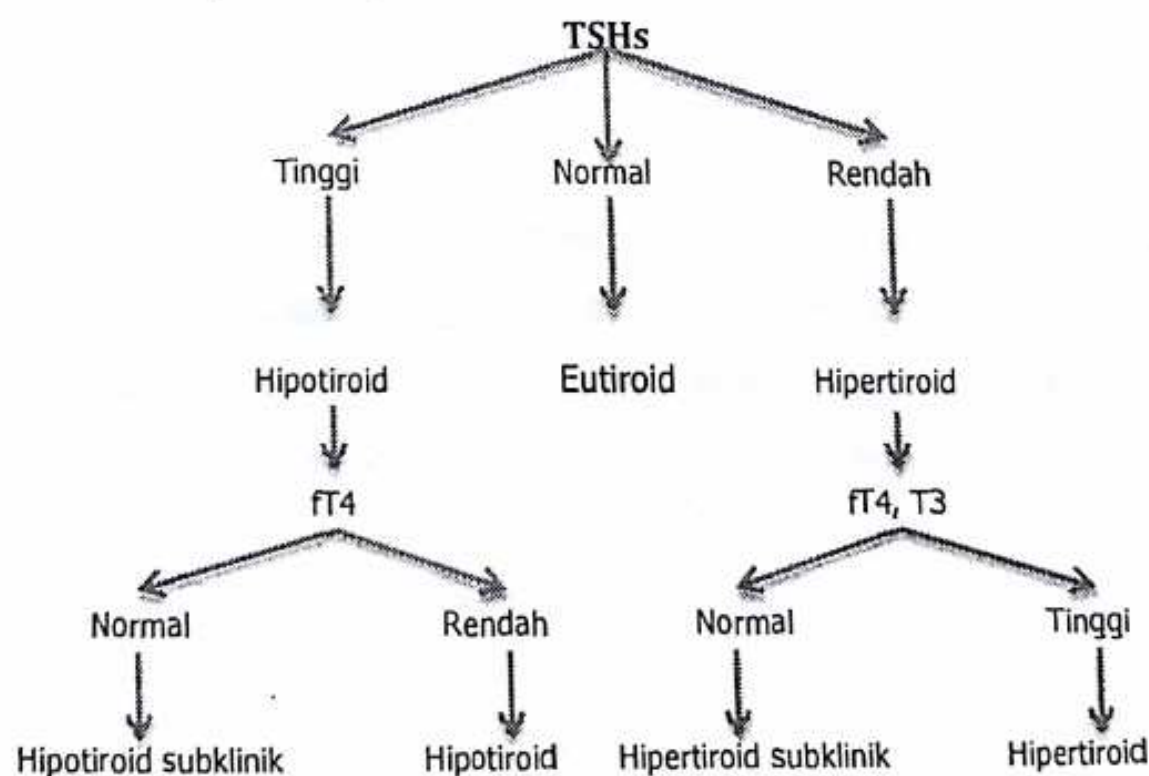
TRAb selain untuk menegakkan diagnosa penyakit tiroid autoimun juga dapat digunakan untuk memprediksi kesembuhan. Bila setelah pengobatan dengan obat antiitroid kadar TRAb menurun secara signifikan atau menjadi negatif maka dapat diprediksi pasien akan mengalami remisi sempurna atau sembuh total.

Antibodi anti-TPO dan antibodi antitiroglobulin juga merupakan indikator adanya proses autoimun. Antibodi anti-TPO digunakan untuk membantu menegakkan penyakit Hashimoto (*chronic autoimmune thyroiditis*). Sedangkan antibodi antitiroglobulin digunakan untuk mengkonfirmasi penentuan kadar tiroglobulin pada pemantauan pengelolaan karsinoma tiroid berdiferensiasi; bila kadar antibodi antitiroglobulin tinggi, maka kadar tiroglobulin serum tidak dapat dipercaya sebagai parameter kesembuhan.

Penentuan kadar TSH digunakan untuk uji saring disfungsi tiroid karena merefleksikan status sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid (Gambar 1). Bila sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid intact, maka kadar TSH serum secara langsung menggambarkan kerja hormon tiroid pada sel-sel tirotrof. Dengan asumsi bahwa kerja hormon tiroid pada sel tirotrof sama mekanismenya dengan sel-sel organ lain, maka kadar TSH akan menggambarkan status metabolik tiroid secara keseluruhan. (10). Kenaikan atau penurunan sedikit saja kadar hormon tiroid (terutama T4 bebas), akan menyebabkan pelepasan TSH yang berbanding terbalik sekitar 10 kali. Hal ini menunjukkan bahwa TSH merupakan indikator status metabolik tiroid yang amat sensitif. Saat ini dapat ditentukan kadar TSH dengan kepekaan sampai 0.01 mIU/L yang disebut sebagai *third generation TSH* atau *sensitive TSH* (TSHs).

Kadar TSHs basal berkorelasi baik dengan respons TSH terhadap TRH. Kadar TSH yang tertekan atau subnormal (disebut juga *suppressed TSH*) merupakan petunjuk tidak adanya respons terhadap TRH (seperti pada hipertiroidi klinik/*overt hyperthyroidism* atau subklinik). Dengan adanya metoda penentuan TSH sensitif, uji TRH tidak diperlukan lagi.

Kadar TSHs tidak dapat digunakan sebagai parameter pemantauan fungsi tiroid pada pasien penyakit hipertiroid yang sedang mendapat pengobatan dengan obat antitiroid atau setelah pengobatan iodium radioaktif, karena pada awalnya pemulihan kadar TSHs pasca-pengobatan tidak sejalan dengan perubahan kadar T4. Terdapat tenggang waktu sampai kadar TSHs kembali normal sejalan dengan kadar T4. Keadaan ini dikenal sebagai "*lazy pituitary*" yang menunjukkan "kelambanan" hipofisis untuk memproduksi kembali TSH. (11,12). Diperlukan waktu berbulan-bulan sampai produksi TSH kembali normal menyusul kadar T4 yang telah lebih dahulu normal. Hal ini terjadi karena supresi yang berlangsung lama terhadap sumbu hipotalamik – hipofisis – tiroid. Fenomena yang sama juga dijumpai pada pasien setelah mendapat hormon tiroid dalam dosis suprafisiologik.



Gambar 1. Penentuan kadar TSHs sebagai uji saring lapis pertama

Berdasarkan hal tersebut dosis obat anti tiroid atau hormon tiroid hendaknya tidak terlalu sering disesuaikan, cukup setiap 4-6 minggu sekali, kecuali kalau keadaan klinik menunjukkan lain. Demikian juga kadar TSHs cukup dipantau setelah kadar fT4 normal setiap 4-6 minggu sekali sampai status tirometabolik sudah stabil.

Selain sebagai uji saring disfungsi tiroid penentuan kadar TSHs digunakan juga untuk (13):

1. Diagnosa penyakit hipotiroid primer; penyakit hipotiroid dikonfirmasi dengan penentuan kadar T4; pada penyakit hipotiroid subklinik kadar TSHs tinggi dengan kadar T4 rendah atau rendah normal;
2. Diagnosa penyakit hipertiroid subklinik; pada keadaan ini kadar T4 dan T3 total normal atau normal tinggi, tetapi kadar TSHs tersupresi/di bawah acuan normal;
3. Penentuan dan pemantauan dosis hormon tiroid untuk terapi substitusi;
4. Penentuan dan pemantauan dosis supresi hormon tiroid pada karsinoma tiroid dan nodul tiroid; pada karsinoma tiroid dosis T4 dititrasi untuk mencapai sasaran kadar TSHs sekitar 0.1 – 0.3 mIU/ml.

Perlu diperhatikan beberapa keadaan di mana hasil penentuan kadar TSHs tidak secara tepat menggambarkan status tirometabolik. Keadaan tersebut adalah (13):

1. "Sick euthyroid syndrome". Pada sindroma ini kadar T4 total atau bebas dapat abnormal, dan seringkali disertai dengan TSHs yang abnormal pula (2/3 rendah, 1/3 tinggi). Kadar T4 dan TSHs perlu dinilai dengan hati-hati pada pasien yang dirawat di rumah sakit, karena kadar TSHs saja tidak dapat digunakan untuk menilai fungsi tiroid;
2. Perubahan status tiroid. Kadar TSHs tidak dengan serta merta kembali menjadi normal pada pasien hipertiroidi atau hipotiroidi yang sedang dalam pengobatan ("lazy pituitary phenomenon"), oleh karena itu kadar TSHs tidak digunakan untuk memantau hasil pengobatan penyakit hipertiroid terutama pada beberapa bulan pertama;

3. Penyakit hipotiroid sentral, terjadi akibat kelainan pada hipotalamus atau hipofisa (*central* atau *secondary hypothyroidism*). Pada keadaan ini kadar T4 rendah dengan kadar TSHs normal. Pada kasus seperti ini untuk memastikan diagnosa penyakit hipotiroid hanya dengan mengandalkan penentuan kadar TSHs saja tidak akan berguna. Untungnya sebagian besar pasien dengan penyakit hipotiroid sentral juga akan menunjukkan manifestasi insufisiensi hipofisa atau mempunyai gejala efek massa (seperti gangguan ketajaman visus atau gangguan lapang pandang);

4. Penyakit hipertiroid dengan sekresi TSH yang "inappropriate"; keadaan ini sangat jarang terjadi yaitu hipertiroid dengan kadar TSHs tinggi atau "inappropriate" atau bila terjadi resistensi sentral terhadap hormon tiroid.

T4 merupakan produk utama kelenjar tiroid dan hanya sekitar 20% T3 berasal dari kelenjar tiroid, sisanya berasal dari proses 5'-monodeiodinase T4 yang berlangsung terutama di hati dan ginjal. Sebagian besar T4 berada di kompartemen ekstraseluler, sedangkan T3 di kompartemen intraseluler. Hal ini disebabkan rendahnya afinitas T3 terhadap protein pengikat plasma. Lebih dari 99% hormon tiroid yang disekresikan ke sirkulasi akan berikatan dengan protein plasma yang merupakan protein pengangkut hormon; sebagian besar berikatan dengan TBG (*thyroxine binding globulin*), sebagian lagi dengan TBPA (*thyroxine binding prealbumin*) serta albumin. TBG mempunyai afinitas yang tinggi terhadap T4 namun rendah terhadap T3. Hanya sekitar 0.02% T4 dan 0.3% T3 berada dalam keadaan bebas dan seimbang dengan hormon^{0,04} yang terikat dengan protein pengangkut tersebut. Kadar T4 total atau T4 terikat (keduanya dianggap identik karena jumlah T4 bebas hanya 0.02% dari total) sangat dipengaruhi oleh kadar dan afinitas pengikatan TBG, TBPA atau albumin. (11).

T4 bebas (fT4) yang tidak berikatan dengan protein mampu memasuki sel untuk kemudian dikonversi menjadi T3 serta berikatan dengan reseptor inti sel untuk selanjutnya memulai berbagai efek endokrin dan metabolik. Tiroksin bebas memainkan peranan utama dalam mekanisme umpan balik tiroid-hipofisis dan

berkorelasi baik dengan kadar TSH perifer. Oleh karena itu sebagai indikator status fungsi tiroid kadar T4 bebas (fT4) jauh lebih baik daripada kadar T4 total (TT4). (11).

Walaupun T4 total serum umumnya menggambarkan status fungsi tiroid, beberapa faktor dapat mempengaruhi kadar T4 tanpa merubah status tirometabolik pasien yang bersangkutan, seperti contoh berikut ini (13):

1. Yang paling sering terjadi adalah perubahan kadar *thyroxine binding globulin* (TBG); kadar TBG tinggi atau rendah akan mengakibatkan kadar T4 total meningkat atau menurun (lihat tabel 6);
2. Pada *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia* terjadi peningkatan kadar T4 total sedangkan T3 total normal; kadar T4 bebas dan TSHs normal;
3. Produksi antibodi endogen terhadap T4 dapat meningkatkan kadar T4 total, misalnya pada pasien tiroiditis Hashimoto atau penyakit autoimun lain, dan kadang-kadang pada makroglobulinemia Waldenstrom yang disertai dengan gammopathy monoklonal jinak;
4. Resistensi perifer terhadap hormon tiroid, suatu sindroma yang pertama kali dilaporkan oleh Refetoff dkk. pada tahun 1967 ; pada sindroma ini kadar T4 bebas juga meningkat walaupun pasien secara klinis eutiroid;
5. Pada pasien dengan *Non Thyroidal Illnesses* (NTI) kadar T4 total dapat meningkat atau bahkan menurun; setelah sembuh kadar T4 akan kembali normal dalam beberapa minggu.

Secara metabolik T3 kira-kira 3 kali lebih poten daripada T4 dan merupakan perantara sebagian besar kerja hormon tiroid pada tingkat molekuler. Klirens T3 jauh lebih cepat dibandingkan dengan klirens T4 sehingga penentuan kadar T3 yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid tidak begitu penting artinya dalam penilaian fungsi tiroid. (13). Penentuan kadar T3 total/bebas hanya diperlukan sebagai tambahan dan merupakan uji lapis kedua (*second line test*), yaitu untuk menegaskan diagnosis toksikosis T3 (tirotoksikosis ditandai dengan kadar T3

tinggi dan T4 normal). Kadar T3 total berkorelasi baik dengan kadar T3 bebas, sehingga baik T3 total maupun T3 bebas dapat digunakan sebagai uji diagnostik. Penentuan kadar T3 serum tidak berguna untuk menegakkan diagnosis penyakit hipotiroid karena kadarnya baru akan turun bila hipotiroid sudah dalam stadium lanjut. Dalam keadaan hipotiroid, di bawah pengaruh rangsangan TSH yang meningkat, sekresi T3 cenderung lebih banyak daripada T4. Kadar T3 yang subnormal dapat pula ditemukan pada penyakit non-tiroid. (14).

Seperti telah dikemukakan penentuan kadar TSHs digunakan sebagai uji saring lapis pertama dalam penentuan fungsi tiroid. Kadar T4 total atau T4 bebas baru ditentukan bila kadar TSHs abnormal. Walau cara ini lebih hemat biaya namun bila ada dugaan keadaan hipertiroid dianjurkan dilakukan penentuan kadar TSHs dan fT4 sekaligus sebagai uji saring lapis pertama karena kadar fT4 tetap akan diperlukan untuk konfirmasi.

Tabel 6. Keadaan yg dapat menimbulkan perubahan pada pengikatan T4 oleh protein

Kelainan herediter protein pengikat Kekurangan atau kelebihan TBG Albumin abnormal Prealbumin abnormal
Peningkatan TBG karena faktor estrogen Kehamilan Estrogen dalam obat-obatan (mis. pil kontraseptif, terapi substitusi dengan estrogen, tamoxifen)
Kekurangan protein pengikat yang didapat Sindroma nefrotik Penyakit hati berat Androgen dan anabolik steroid
Perubahan pengikatan T4 pada TBG karena obat Salisilat Fenitoin Fenilbutazon
Autoantibodi terhadap T4 Sumber : Weetman (1992). (15)

Indeks Diagnostik Wayne (Tabel 5) merupakan alat diagnostik sederhana yang digunakan sebagai acuan untuk membantu menegakkan diagnosa hipertiroid Graves secara klinis. Indeks tersebut digunakan terutama bila belum tersedia fasilitas laboratorium biokimia untuk menentukan kadar hormon tiroid.

Bila nilai skor Indeks Wayne sama atau lebih dari 19 pasien dinyatakan dalam keadaan hipertiroid, nilai 11-19 dinyatakan ragu-ragu, sedangkan bila nilai kurang dari 11 pasien tidak dalam keadaan hipertiroid.

Tabel 5. Indeks Diagnostik Wayne

Gejala awitan baru dan/atau peningkatan keparahan	Skor	Tanda Klinik	Jika ada	Jika tidak ada
<i>Dyspnea d'effort</i>	(+)1	Tiroid teraba/membesar	(+)3	(-)3
Palpitasi	(+)2	<i>Bruit</i> di tiroid	(+)2	(-)2
Lelah	(+)2	Eksoftalmus	(+)2	-
Lebih suka suhu hangat	(-)5	Retraksi kelopak mata	(+)2	-
Lebih suka suhu dingin	(+)5	<i>Lid lag</i>	(+)1	-
Keringat berlebih	(+)3	Hiperkinesis	(+)4	(-)2
Gugup/gelisah	(+)2	Tangan panas	(+)2	(-)2
Nafsu makan naik	(+)3	Tangan lembab	(+)1	(-)1
Nafsu makan turun	(-)3	Denyut nadi sewaktu	-	(-)3
Berat badan naik	(-)3	>80x/menit	(+)3	-
Berat badan turun	(+)3	>90x/menit	(+)4	-
		Fibrilasi atrial		-

Interpretasi skor total :
 > 19 : hipertiroid
 11-19 : ekuivokal
 <11 : eutiroid/non-toksik

Uji tangkap tiroid (*thyroid uptake test*) dapat dilakukan dengan menggunakan iodium radioaktif (I-131) atau Tc-99m pertechnetate. Persentase penangkapan iodium radioaktif (I-131) oleh kelenjar tiroid ditentukan setelah I-131 diberikan secara oral dalam waktu 24 jam (angka penangkapan iodium 24 jam). Sedangkan dengan Tc-99m pertechnetate persentase penangkapan ditentukan 20 menit setelah pemberian melalui suntikan intravena. Terdapat perbedaan karakteristik I-131 dan Tc-99m pertechnetate; I-131 terlibat dalam proses penangkapan (*uptake*) dan organifikasi sedangkan Tc-99m peretechetate hanya ikut dalam proses penangkapan dan tidak mengalami organifikasi. Uji tangkap tiroid selain untuk membantu menegakkan diagnosa

penyakit hipertiroid juga diperlukan untuk menghitung dosis I-131 yang akan diberikan untuk pengobatan penyakit tersebut.

Sidik tiroid baik dengan menggunakan I-131 ataupun Tc-99m pertechnetate hanya diperlukan untuk menegakkan diagnosa adenoma toksik (nodul tiroid otonom toksik) atau struma multinodosa toksik. Pada kedua keadaan tersebut sidik tiroid nodul akan tampak menangkap radioaktivitas lebih tinggi dari jaringan sekitarnya; pada struma multinodosa toksik selain nodul yang menangkap radioaktivitas tinggi juga dapat ditemukan nodul yang kurang menangkap. Pada penyakit hipertiroid Graves, sidik tiroid akan memberikan gambaran distribusi penangkapan radioaktivitas difus, kecuali bila disertai nodul.

Pencitraan ultrasonografi merupakan teknik yang sangat sensitif, mudah dilakukan, murah, non-invasif dan tanpa radiasi. Baik ultrasonografi maupun sidik tiroid sama-sama akurat untuk menegakkan diagnosa penyakit Graves. Kelemahan ultrasonografi adalah karena teknik ini sangat tergantung pada keterampilan operator (*high degree operator dependency*). Pada pasien dengan penyakit Graves akan terlihat kelenjar tiroid membesar dengan pola echo yang homogen, tetapi bisa ditemukan nodul apabila penyakitnya telah berlangsung lama. Dengan ultrasonografi color-Doppler penyakit Graves akan memberikan gambaran vaskularisasi yang kaya dan meningkat yang berkorelasi dengan tingkat hiperfungsi tiroid. Sebaliknya pada tirotoksikosis eksogen, aliran darah akan berkurang sehingga teknik ini dapat digunakan untuk membedakannya dari penyakit Graves. Ultrasonografi color-Doppler digunakan pula untuk membedakan tirotoksikosis yang diakibatkan oleh amiodaron; vaskularitas akan meningkat pada *iodine-induced thyrotoxicosis* (tipe 1), sedangkan pada tiroiditis (tipe 2) kelenjar tiroid akan tampak avaskuler. (16).

Pemeriksaan CT scan, MRI dan Biopsi Aspirasi Jarum Halus tidak secara rutin digunakan dalam prosedur diagnostik penyakit hipertiroid.

**Tabel 7. Petunjuk umum uji fungsi tiroid
pada pengelolaan penyakit hipertiroid***

Uji fungsi	Makna klinik	Catatan
Tiroksin (T4)	* Konfirmasi diagnostik hipertiroid; * Pemantauan pengobatan hipertiroid dan tingkat hiper- dan hipo-tiroid.	*Tiroksin bebas (fT4) lebih disarankan karena tidak dipengaruhi kadar TBG, interaksi obat dan lain-lain; *Tidak dapat digunakan sebagai uji tunggal *Kadar T4 total dapat abnormal pada NTI.
Triiodotironin (T3)	*Konfirmasi diagnostik T3 toksikosis; *Kadar T3 total atau T3 bebas (fT3) dapat digunakan karena keduanya berkorelasi baik.	*Hormon aktif pada tingkat seluler; *Kadar abnormal pada NTI dan interaksi obat.
Thyrotropin (TSHs)	*Uji saring lapis pertama untuk disfungsi tiroid; *Pemantauan terapi substitusi dan supresi	*Tidak dapat digunakan untuk memantau hasil pengobatan hipertiroid; * Kadar TSHs tidak berkorelasi dengan tingkat disfungsi tiroid.
Uji Tangkap Iodium (Radioiodine Uptake Test)	*Membedakan <i>high vs low radioiodine uptake hyperthyroidism</i>; *Pedoman penentuan dosis I-131 yang akan diberikan untuk ablasi tiroid.	*Angka penangkapan iodium dipengaruhi oleh asupan iodium, obat-obatan, dan beberapa keadaan tertentu.
Ultrasonografi	*Melihat morfologi kelenjar tiroid: difus atau noduler; *Color Doppler ultrasonografi : melihat vaskularisasi lesi kelenjar.	* Penyakit hipertiroid Graves memberikan gambaran difus, kecuali kalau berlangsung lama bisa ditemukan nodul; *Hipervaskularisasi menunjukkan aktivitas kelenjar; penyakit hipertiroid memberikan gambaran hipervaskuler.
TRAb	*Merupakan petanda biologik proses autoimun; *Dapat digunakan untuk memprediksi hasil pengobatan dengan OAT.	*TRAb positif pada penyakit hipertiroid Graves (kecuali sekitar 10% negatif); *Remisi sempurna: kadar TRAb menurun secara signifikan.

* Dari berbagai sumber. NTI : Non Thyroid Illness.

VI. Pengobatan Penyakit Hipertiroid

VI.1. Ada tiga cara pengobatan penyakit hipertiroid yaitu menggunakan Obat Anti Tiroid (OAT), pengobatan dengan iodium radioaktif atau pembedahan; tidak ada perbedaan kualitas hidup jangka panjang pada pasien yang diobati dengan salah satu dari ketiga cara tersebut;

VI.2. OAT yang dapat digunakan adalah turunan thiourea yaitu Methimazole/Carbimazole atau Propylthiouracil (PTU);

VI.3. Cara pemberian OAT dapat dilakukan melalui salah satu cara berikut

VI.3.1. Metoda titrasi : Methimazole/Carbimazole diberikan dengan dosis awal 20-40 mg/hari sekali sehari atau Propylthiouracil 300-600 mg/hari tiga kali sehari. OAT diberikan sampai keadaan eutiroid tercapai, kemudian dosis diturunkan secara bertahap dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan serendah mungkin;

VI.3.2. Metoda block-suplement : Setelah mencapai keadaan eutiroid dengan obat antitiroid, pengobatan dilanjutkan dengan menambahkan l-tiroksin 100-150 mcg/hari. Tujuannya untuk menurunkan angka kekambuhan danantisipasi terjadinya keadaan hipotiroid;

VI.4. Pemantauan fungsi tiroid dilakukan dengan menentukan kadar fT4 setiap 4-6 minggu sekali; kadar TSHs ditentukan setiap 4-6 minggu setelah kadar fT4 mencapai nilai normal;

VI.5. Pada keadaan T3 toksikosis yang dipantau adalah kadar T3 atau fT3;

VI.6. Penyesuaian dosis OAT dilakukan berdasarkan kadar fT4; bila telah tercapai remisi, dosis OAT diturunkan secara bertahap dengan dosis pemeliharaan serendah mungkin;

VI.7. Pengobatan dengan OAT dilakukan selama 1 sampai 2 tahun, kemudian OAT dihentikan atau dosis dikurangi. OAT dapat diberikan sampai beberapa tahun kecuali bila ada reaksi alergi atau toksik, kepatuhan pasien minum OAT secara teratur sangat penting;

VI.8. Pasien dinyatakan mencapai remisi sempurna bila kadar fT4 dan TSHs berada dalam batas normal setelah OAT dihentikan selama satu tahun; sebaliknya pasien dinyatakan kambuh bila kadar fT4 kembali meningkat dan kadar TSHs tersupresi beberapa waktu setelah OAT dihentikan.

VI.9. Penentuan titer TRAb dilakukan sebelum menghentikan OAT untuk memprediksi hasil pengobatan; kemungkinan besar pasien akan mencapai remisi sempurna bila titer TRAb kembali normal setelah pengobatan dengan OAT;

VI.10. Bila terjadi kekambuhan pemberian OAT dimulai kembali, atau dipertimbangkan pengobatan cara lain seperti pengobatan definitif ablasi dengan iodium radioaktif atau tiroidektomi;

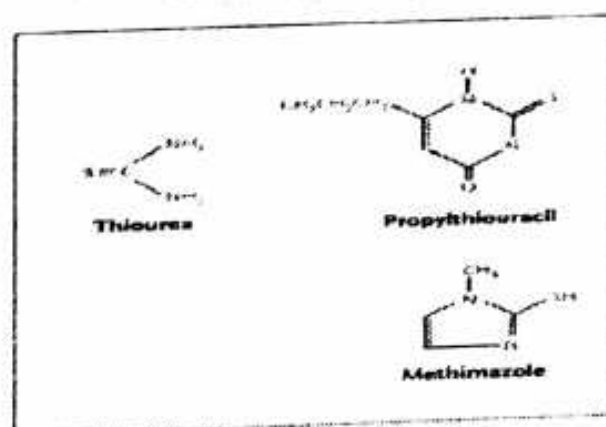
VI.11. Adenoma Toksik/Nodul Tiroid Otonom atau Struma Multinodosa Toksik tidak akan mencapai remisi sempurna dengan pemberian OAT, OAT hanya digunakan sebagai persiapan sebelum pengobatan definitif ablasi dengan pembedahan atau iodium radioaktif;

VI.12. Bila diperlukan, levotiroksin per oral harus diberikan dalam keadaan perut kosong (puasa) diminum bersama dengan air putih atau teh dan sekitar satu jam kemudian baru boleh makan padat, jangan minum levotiroksin bersama dengan susu;

VI.13. Obat pembantu (adjuvant) : penyekat beta, sedativa/tranquilizer, lithium carbonate, dan iodium stabil dapat diberikan untuk membantu kerja OAT mengurangi keluhan dan gejala klinis;

VI.14. Obat penyekat beta merupakan obat terpilih untuk gangguan irama jantung pada pasien hipertiroid;

VI.15. Bila terjadi gagal jantung berikan digitalis dan diuretika di samping penyekat beta yang kardioselektif, pengobatan definitif untuk penyakit hipertiroidnya adalah dengan iodium radioaktif.



Gambar 2. Obat Antitiroid

Obat antitiroid yang digunakan adalah turunan thiocarbamide/thiocyanate yaitu propylthiouracil dan methimazole/carbimazole. Istilah obat antitiroid sebetulnya tidak tepat karena obat ini tidak melawan kerja hormon tiroid, tetapi menghambat sintesis dan sekresi hormon tiroid. Istilah yang lebih tepat adalah tirostatika atau tirostats. (17).

Mekanisme kerja methimazole/carbimazole dan propylthiouracil hampir sama yaitu (7) :

1. Menghambat penggunaan iodium oleh kelenjar tiroid, khususnya menghambat proses organifikasi pengikatan iodium ke residu tyrosine di dalam tiroglobulin;
2. Menghambat "*coupling*" iodotyrones;
3. Menghambat konversi T4 menjadi T3 (khasiat ini hanya dimiliki oleh PTU); dan
4. Kemungkinan mempunyai efek immunosupresi.

Obat antitiroid dengan efektif akan mengontrol hipertiroid. Obat antitiroid merupakan pilihan untuk penyakit hipertiroid Graves dan diberikan dalam jangka panjang selama satu sampai dua tahun bahkan bisa lebih lama. (7). Methimazole dapat digunakan pada semua pasien; kecuali PTU lebih dianjurkan untuk digunakan pada trimester pertama kehamilan, atau pada krisis tiroid, atau pada pasien yang kurang berhasil dengan methimazole dan menolak diberikan iodium radioaktif atau menjalani pembedahan. (1).

Untuk kasus adenoma dan struma multinodosa toksik obat antitiroid hanya diberikan selama 1-3 bulan sebagai persiapan ("*cool down*") sebelum terapi definitif ablasi dengan iodium radioaktif atau tiroidektomi. Dasar dari kasus ini adalah otonomi intrinsik tiroid bukan stimulasi eksternal, sehingga remisi spontan tidak pernah terjadi. (5) Adenoma dan struma multinodosa toksik dapat pula diobati dengan *Percutaneous Ethanol Injection* atau *Thermal* dan *Radiofrequency Ablation*.

Ada dua cara pemberian OAT yaitu dengan metode titrasi memberikan dosis awal methimazole 20-30 mg sehari atau PTU 300-600 mg sehari sampai mencapai eutiroid, kemudian dosis diturunkan bertahap dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan serendah mungkin, biasanya 2.5 mg methimazole atau 100 mg PTU sehari, untuk menjaga penderita tetap dalam keadaan eutiroid. Cara kedua adalah dengan metode *block-supplement*, yaitu setelah eutiroid dicapai ditambahkan l-tiroksin (100-150 mcg setiap hari), tujuannya untuk menurunkan angka kekambuhan danantisipasi terjadinya hipotiroid (18),

walaupun tidak semua ahli sependapat bahwa metoda ini dapat mencegah kekambuhan.

Methimazole mempunyai masa kerja yang lebih panjang dibandingkan PTU (masa kerja PTU 12-24 jam, sedangkan Methimazole lebih dari 24 jam), sehingga Methimazole dapat dipakai dalam dosis tunggal sekali sehari. PTU lebih sedikit melewati plasenta (*transplacental passage*) serta ekskresi kurang melalui air susu ibu dibandingkan Methimazole. PTU lebih dianjurkan dibandingkan Methimazole untuk digunakan pada ibu hamil atau menyusui yang menderita penyakit hipertiroid.

Dosis awal obat antitirod untuk pengobatan tirotoksikosis adalah PTU 3x100-200 mg sehari, atau untuk methimazole 10-30 mg sehari sebagai dosis tunggal. Methimazole lebih kuat 20-50 kali lipat dari PTU sebagai penghambat utilisasi iodium. Eutiroid biasanya dicapai dalam waktu 4-12 minggu tergantung pada berat ringannya penyakit, ukuran kelenjar, dan dosis obat antitirod yang diberikan.

Pada tahap pertama obat antitirod diberikan selama 12-24 bulan. Bila terjadi kekambuhan, pilihannya ulangi lagi pemberian obat antitirod atau sebagai alternatif dapat dilakukan operasi tiroidektomi sub-total atau terapi ablasi dengan iodium radioaktif. Obat antitirod dapat diberikan sampai beberapa tahun dengan catatan tidak ada efek samping/toksik. Tentu saja kepatuhan minum obat antitirod dengan teratur sangat penting artinya.

Pasien dinyatakan mencapai remisi apabila kadar TSH serum, T4 bebas dan T3 total normal satu tahun setelah OAT dihentikan. Penyakit hipertiroid seringkali disebut juga sebagai "*remitting and relapsing disease*", artinya penyakit ini sering sembuh dan kambuh. Hanya sekitar 40-50% kasus penyakit hipertiroid yang akan mengalami remisi sempurna. (13).

Terdapat perbedaan angka remisi berdasarkan kondisi geografi. Di Amerika Serikat dilaporkan 20-30% pasien mencapai remisi setelah 12-18 bulan pengobatan.

Remisi lebih tinggi di Eropa dan Jepang; di Eropa 50-60% mencapai remisi setelah 5-6 tahun pengobatan dan di Jepang 68% remisi setelah 2 tahun pengobatan. (1). Dari suatu meta-analysis diketahui angka remisi tidak akan membaik bila OAT digunakan lebih dari 18 bulan. Angka remisi rendah pada pria, perokok (terutama pria), dan pasien dengan struma yang besar (>80 g). Dosis methimazole awal yang tinggi (60-80 mg) juga tidak akan memperbaiki angka remisi malah meningkatkan risiko efek samping. (1)

Tabel 8. Perbandingan Efek Farmakologi Obat Antitiroid

	PTU	Methimazole
Metabolisme	75% terikat protein serum, terutama albumin	Sangat minim berikatan dengan protein serum
Waktu paroh	60 menit	4-6 Jam
Mekanisme kerja Intratiroid	Menghambat sintesis T4 dan T3 intratiroid	Sama dengan PTU
Mekanisme kerja ekstratiroid	Penghambat kuat outer ring deiodinase di jaringan perifer dan kelenjar tiroid; menghambat konversi T4 menjadi T3	Tidak ada
Efek samping	Agranulositosis, urtikaria, nyeri sendi, gangguan fungsi hati	Sama dengan PTU
Absorpsi gastrointestinal	Hampir sempurna	Hampir sempurna
Puncak kadar serum	Satu jam setelah diminum	Satu jam setelah diminum
Lama kerja	12-24 jam	Mungkin lebih dari 24 jam
Metabolit	Glukoronida, dan lain-lain metabolit yang tidak jelas	Tidak jelas jenisnya
Pasase transplasenta	Rendah	Tinggi
Kadar dalam air susu	Rendah	Rendah

**Dari berbagai sumber*

Obat antitiroid mana yang akan digunakan? Pertimbangannya dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Pilihan obat antitiroid

Harga	PTU lebih murah
Wanita hamil	PTU lebih baik
Ibu menyusui	Batasi dosis
Awal kerja lebih cepat	PTU
Kepatuhan minum obat	Methimazole (dapat diberikan sekali sehari)
Alergi silang	Mungkin

Untuk memprediksi hasil pengobatan beberapa peneliti menyarankan penentuan kadar TRAb. Bila setelah pengobatan dengan OAT kadarnya turun secara signifikan atau menjadi negatif, kemungkinan besar pasien akan mencapai remisi sempurna atau sembuh total.

Beberapa faktor risiko untuk terjadinya kekambuhan adalah (13):

1. Struma yang besar;
2. Usia kurang dari 40 tahun;
3. Penderita laki-laki;
4. Susah dikontrol dan butuh dosis tinggi obat antitiroid;
5. Perokok;
6. TRAb tetap ada pada akhir pengobatan obat antitiroid;
7. Faktor psikologik.

Di samping obat antitiroid, untuk pengobatan hipertiroid dibutuhkan pula terapi adjuvant/pendukung seperti obat penghambat beta untuk mengurangi gejala perifer (*peripheral antithyroid drugs*) dan menghambat konversi T4 menjadi T3. Obat adjuvant lain adalah tranquilizer atau sedativa, lithium carbonate dan iodium stabil (kedua obat ini menghambat pelepasan hormon dari kelenjar tiroid).

Iodida, baik berupa NaI atau KI, mempunyai efek farmakologi menghambat pelepasan dan sintesis T3 dan T4, serta mengurangi ukuran dan vaskularisasi dari kelenjar yang hiperplastik. Iodida digunakan untuk persiapan

operasi dan mengatasi krisis tiroid. Perlu diperhatikan bahwa iodida mempunyai efek samping seperti acneiform, pembengkakan kelenjar saliva, ulserasi membrana mukosa, dll. Iodida tidak boleh diberikan pada wanita hamil karena dapat menyebabkan fetal goiter.

Tabel 10. Terapi adjuvant untuk penyakit hipertiroid

Penyekat beta	Mengurangi gejala perifer (<i>peripheral antithyroid drugs</i>) Menghambat konversi T4 menjadi T3
Tranquilizer dan Sedativa	Penenang
Lithium carbonate	Menghambat pelepasan hormone dari kelenjar
Iodium stabil	Menghambat pelepasan hormone dari kelenjar

Pengobatan penyakit hipertiroid dan gangguan sistem kardiovaskuler

Obat terpilih bagi pasien hipertiroid dengan gangguan irama jantung, disamping obat antitiroid, adalah penyekat beta adrenergik. Bila disertai dengan gagal jantung berikan digitalis dan diuretika. Obat penyekat beta (*beta blocker*) yang dapat digunakan antara lain propranolol (Inderal®) dengan dosis 40 mg sampai 240 mg sehari, atenolol (Tenormin®), nadolol (Corgard®), metoprolol (Lopressor®). Bisoprolol (Concor®), suatu *beta1-cardio selective beta blocker* juga dapat digunakan, terutama bila disertai dengan gagal jantung. Bisoprolol efektif untuk angina pektoris, aritmia dan hipertensi.(20).

Pada sebagian besar pasien pengelolaan penyakit hipertiroid yang tepat dengan obat antitiroid atau iodium radioaktif mampu mengembalikan ritme sinus dalam waktu 2-3. Bila pasien sudah menjadi eutiroid dan fibrilasi atrial tetap ada, terutama pada pasien berusia lebih dari 60 tahun, dapat dilakukan kardioversi elektrik atau farmakologikal. Disopyramide (300 mg/hari) digunakan untuk mempertahankan ritme sinus setelah kardioversi elektrik. (9).

Hipertiroid yang berat dan berkepanjangan, disertai dengan takikardi sinus atau fibrilasi atrial dapat menyebabkan *rate-related* disfungsi ventrikler kiri dan gagal jantung. Penyakit jantung iskemik, penyakit katup jantung atau hipertensi merupakan faktor predisposisi terjadinya gagal jantung pada penyakit hipertiroid. Pada pasien berusia lebih dari 60 tahun, kadar TSH rendah dapat meningkatkan risiko fibrilasi atrial, yang pada gilirannya dapat menyebabkan gagal jantung.

Pengobatan ablasi tiroid dengan iodium radioaktif merupakan pilihan pada pasien penyakit hipertiroid dengan gangguan sistem kardiovaskuler, yaitu pada gagal jantung atau bila ada predisposisi untuk terjadinya gagal jantung.

Penggunaan antikoagulan pada pasien dengan penyakit hipertiroid dengan fibrilasi atrial masih kontroversial. Perlu dipertimbangkan risiko terjadinya embolisasi akibat gangguan ritme dan potensi perdarahan serta penyulit lain akibat pemakaian antikoagulan. Aspirin dosis rendah merupakan alternatif yang aman digunakan untuk mengurangi risiko emboli. (9).

Efek samping obat antitiroid

Hati-hati menggunakan obat antitiroid pada wanita hamil. Kedua jenis obat antitiroid baik PTU maupun methimazole dapat melewati sawar plasenta. Di samping itu diketahui pula bahwa methimazole dapat menimbulkan efek samping teratogenik (*methimazole embryopathy*) seperti aplasia kutis, embriopatia termasuk atresia kloanal, atresia esophagus, TE fistula, dan athelia. PTU tidak mempunyai efek teratogenik tersebut sehingga lebih aman digunakan pada kehamilan.

Pada tahun 2010 *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat, atas dasar laporan terjadinya efek toksik PTU berupa gangguan faal hati akut beberapa diantaranya fatal, mengeluarkan peringatan agar PTU hanya digunakan untuk mengawali pengobatan penyakit hipertiroid bila pasien tidak toleran terhadap methimazole atau tidak dapat diobati dengan iodium radioaktif atau pembedahan. PTU juga tidak direkomendasikan pada pasien anak-anak,

kecuali bila cara lain tidak dapat dilakukan. PTU dinyatakan sebagai obat terpilih hanya untuk semester pertama pasien hipertiroid yang hamil, dan methimazole dipertimbangkan untuk semester berikutnya. Pasien yang mendapat PTU dan mengalami gatal kulit, ikterus, urine berwarna gelap, nyeri sendi, nyeri abdomen atau kembung, anoreksia, mual, atau lelah, harus menjalani pemeriksaan faal hati dan hepatoseluler. (19). Peringatan FDA ini perlu dicermati; di Indonesia PTU lebih banyak digunakan dibanding methimazole karena harganya lebih murah, lagipula belum pernah ada laporan efek samping fatal akibat PTU.

Tabel 11. Efek samping Obat Antitiroid

	Efek samping	Frekuensi
Darah	Leukopenia Agranulositosis Anemia aplastik Trombositopenia Pansitopenia	Cukup sering Jarang Sangat jarang Sangat jarang Sangat jarang
Kulit	<i>Skin rash</i> Urtikaria Gatal Dermatitis umum Alopesia	Sangat sering Sangat sering Sangat sering Sangat jarang Sangat jarang
Hati	Nekrosis hepatoseluler Cholestasis	Jarang (PTU) Sangat jarang (MMI)
Kolagen	Artralgia <i>SLE-like syndrome</i> Vaskulitis	Sering Sangat jarang (PTU>MMI) Sangat jarang (PTU)
Embriopati	Atresia choanal, atresia esophagus, defek jantung aplasia kutis Situs inversus, dekstrokardia, a/disgenesis ginjal unilateral, defek <i>outflow tract</i> jantung	Sangat jarang (MMI) Sangat jarang (PTU, tidak tentu)
Lain-lain	Rambut rontok Hipotrombinemia Autoantibodi insulin	Jarang (MMI) Jarang (PTU) Sangat jarang

MMI : methimazole ; PTU : propylthiouracil
SLE : Systemic Lupus Erythematosus
Sumber : Bartalena, 2011 (7).

(2). Pengobatan dengan Iodium Radioaktif (I-131)

VI.14. Indikasi Pengobatan Iodium Radioaktif pada penyakit hipertiroid:

- 1. Hipertiroid Graves*
- 2. Struma nodosa toksik/nodul tiroid otonom*
- 3. Struma multinodosa toksik*
- 3. Rekurensi setelah tiroidektomi subtotal*
- 4. Diperlukan pengobatan definitif seperti pada penyakit jantung tiroid*

VI.15. Kontraindikasi Pengobatan Iodium Radioaktif :

- 1. Ibu hamil dan ibu menyusui*
- 2. Oftalmopati aktif*
- 3. Ko-morbid karsinoma tiroid*

VI.16. Dosis iodium radioaktif diberikan berdasarkan berat kelenjar dan nilai angka penangkapan iodium serta keadaan klinik pasien;

VI.17. Dalam dosis moderat respons klinik baru terlihat 2-4 bulan setelah minum iodium radioaktif; untuk mengurangi keluhan selama selang waktu tersebut dapat diberikan obat antitiroid dan penyekat beta selama beberapa minggu;

VI.18. Makin tinggi dosis iodium radioaktif yang diberikan akan makin cepat terjadi remisi dan makin tinggi pula kejadian hipotiroid;

VI.19. Setelah pemberian iodium radioaktif hipotiroid cepat atau lambat akan terjadi dan merupakan akibat dari ablasi kelenjar tiroid oleh iodium radioaktif;

VI.20. Setelah eutiroid tercapai, fungsi tiroid dievaluasi setiap 6 bulan untuk mendeteksi terjadinya hipotiroid;

VI.21. Bila pasien menjadi hipotiroid berikan terapi substitusi (pengganti) dengan hormon tiroid levotiroksin untuk seumur hidup; dosis levotiroksin diberikan dengan sasaran kadar TSHs dalam kisaran normal.

Iodium radioaktif I-131 merupakan radionuklida pemancar sinar beta dan gamma; pemancar beta akan menyebabkan ablasi jaringan tiroid disamping mempunyai efek terhadap sistem imun. I-131 akan menimbulkan atrofi, fibrosis, dan inflamasi kronik mengakibatkan pengurangan yang nyata ukuran kelenjar tiroid serta terjadinya hipotiroid.

Indikasi pengobatan dengan iodium radioaktif adalah : penyakit hipertiroid Graves, adenoma toksik/nodul tiroid otonom toksik, struma multinodular toksik, struma multinodosa non-toksik, struma yang kambuh, ablasi jaringan sisa tiroid setelah operasi, dan metastasis karsinoma tiroid. (21). Pengobatan iodium radioaktif dilakukan bila pengobatan penyakit hipertiroid dengan obat antitiroid tidak berhasil dan sering kambuh atau diperlukan pengobatan definitif seperti pada penyakit jantung tiroid.

Berdasarkan pertimbangan penyakit hipertiroid Graves sering kambuh dengan OAT, di Amerika Serikat pengobatan hipertiroid dengan iodium radioaktif merupakan preferensi utama (*first preference*); sebaliknya di Eropa dan Jepang preferensinya adalah obat antitiroid atau bedah. (22).

Tidak ada bukti bahwa iodium radioaktif mempunyai efek teratogenesis, leukemogenesis, karsinogenesis, dan menyebabkan kemandulan. Juga tidak ada batas umur untuk melakukan pengobatan dengan iodium radioaktif. (23-26).

Pengobatan dengan iodium radioaktif tidak boleh dilakukan dan merupakan kontraindikasi pada wanita hamil dan wanita yang sedang menyusui, ko-morbid dengan karsinoma tiroid atau diduga karsinoma tiroid, dan pasien hipertiroid dengan oftalmopatia yang aktif karena akan memperburuk oftalmopatia tersebut.

Iodium radioaktif diberikan dengan cara diminum (per oral), bila diperlukan bisa diulang 3-6 bulan kemudian; besarnya dosis ditentukan

berdasarkan besarnya kelenjar, kemampuan menangkap iodium radioaktif (yang diketahui melalui uji tangkap iodium), dan berat ringannya penyakit.

Dosis iodium radioaktif ditentukan dengan menggunakan rumus sbb.: berat kelenjar (g) x 150-200 uCi/g x 1/24 hour uptake in %. Aktivitas dalam uCi atau Bq dikonversikan menjadi mCi atau MBq dengan membagi hasilnya dengan 1000. Berat kelenjar ditentukan berdasarkan hasil sidik tiroid atau ultrasonografi. Rata-rata I-131 diberikan dengan dosis 5-15 mCi (185-555 MBq). (4)

Pasien dengan risiko tinggi untuk terjadinya pemburukan hipertiroid (misal gejala yang hebat atau kadar FT4 mencapai 2-3 di atas batas normal) dapat terlebih dahulu diberikan penyekat beta sebelum pengobatan iodium radioaktif; ada juga yang menyarankan pengobatan rutin dengan OAT sebelum pengobatan iodium radioaktif. (6).

Setelah minum iodium radioaktif pasien penyakit hipertiroid tidak perlu dirawat di rumah sakit, kecuali bila ada indikasi lain untuk penyakit yg menyertai. Yang perlu diperhatikan, setelah minum iodium radioaktif pasien tidak diperkenankan bertemu dengan anak-anak usia 13 tahun ke bawah atau wanita hamil selama paling kurang tiga hari, menghindari konsumsi makanan tinggi kadar iodium, serta tidak boleh hamil (bila pasien wanita) atau istri pasien tidak boleh hamil selama 6 bulan pertama setelah minum iodium radioaktif; gunakan alat kontrasepsi selama waktu tersebut.

Respons terhadap pengobatan iodium radioaktif biasanya baru tampak setelah 2-4 bulan; bila setelah waktu itu eutiroid belum tercapai, pemberian iodium radioaktif dapat diulangi. Pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya komplikasi akibat pemburukan penyakit hipertiroid, OAT dapat diberikan kembali 3-7 hari setelah pemberian iodium radioaktif. Pada dasarnya makin tinggi dosis yang diberikan akan makin cepat eutiroid tercapai dan makin cepat pula hipotiroid terjadi.

Beberapa faktor mempengaruhi respons terhadap pengobatan iodium radioaktif, yaitu : akan lebih resisten bila ukuran kelenjar besar dan ada nodularitas kelenjar, orang Amerika Hitam lebih resisten (data dari Amerika

Serikat), pasien pria dan usia tua lebih resisten, pasien yang mengkonsumsi iodine tinggi akan lebih resisten, demikian juga pasien yang sebelumnya mendapat pengobatan dengan obat antitirod akan lebih resisten.

Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoparatiroid (jarang dan bersifat *transient*/selintas), tiroiditis radiasi (selintas), eksaserbasi hipertiroid akibat kebocoran atau "*leakage*" hormon tiroid ke aliran darah, pemburukan oftalmopati aktif, kekeringan saliva, dan gastritis radiasi.

Hipotiroid bukan merupakan efek samping tetapi sesuatu yang tidak dapat dihindari (*inevitable*) akibat ablasi jaringan tiroid oleh iodine radioaktif. Hipotiroid pasca-terapi cepat atau lambat pasti akan terjadi pada pasien yang mendapat pengobatan iodine radioaktif. Oleh karena itu ada yg berpendapat berikan I-131 dalam dosis cukup tinggi agar hipotiroid cepat terjadi, dan pasien masih dalam jangkauan pengamatan sehingga dokter dengan segera dapat memberikan petunjuk pemberian hormon tiroid sebagai pengganti (substitusi).

Angka kejadian hipotiroid berbeda-beda antara satu sentra dengan yang lainnya. Hal ini disebabkan perbedaan protokol pengobatan, populasi, faktor lingkungan dll. Pengalaman di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, dengan dosis moderat, 100 mikroCurie/gram berat kelenjar, rata-rata diperoleh angka 10% hipotiroid selama dua tahun pertama dan selanjutnya 3% setiap tahun. (27).

Pasca-pengobatan iodine radioaktif, fungsi tiroid perlu dipantau secara berkala biasanya setiap 6 bulan sekali. Bila terjadi hipotiroid segera berikan pengganti (substitusi) hormon tiroid levotiroksin untuk seumur hidup. Dosis diberikan dengan sasaran kadar TSHs berada dalam kisaran normal.

(3). Pembedahan

VI.22. Indikasi pembedahan : struma besar, adenoma toksik atau struma multinodosa toksik, atau penyakit hipertiroid yang sering kambuh;

VI.23. Sebelum pembedahan pasien harus menjadi eutiroid terlebih dahulu dengan memberikan OAT, dengan atau tanpa obat penyekat beta. Preparat iodida diberikan dalam periode preoperatif;

VI.24. Bila pasien tidak mungkin dijadikan eutiroid sedangkan tiroidektomi perlu segera dilakukan atau pasien alergi terhadap OAT, pasien harus terlebih dahulu diobati dengan penyekat beta, kalium iodida, glukokortikoid, dan cholestyramine sebelum dilakukan tindakan operasi. (1).

Pembedahan biasanya berupa tiroidektomi subtotal dengan menyisakan sedikit jaringan tiroid atau tiroidektomi total. Setelah tiroidektomi total risiko kambuh hanya 0%, sedangkan bila tiroidektomi subtotal risikonya 8% persisten atau rekuren dalam 5 tahun. (1). Pembedahan dilakukan dengan persiapan yang baik yaitu dengan terlebih dahulu normalisasi kadar hormon tiroid dengan obat antitiroid. Pembedahan hendaknya dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman dalam menangani kasus tiroid.

Risiko bedah antara lain berupa terputusnya n. recurrens laryngeus, hipoparatiroid, dan hipotiroid. Hipokalsemia akibat hipoparatiroidi dapat terjadi setelah tiroidektomi total atau *sub-total* yang bisa bersifat selintas atau permanen, kerusakan n. rekuren atau superior laryngeal (juga bisa temporer atau permanen), perdarahan pasca-bedah, dan penyulit anestesi. (1). Di tangan ahli bedah yang berpengalaman risiko bedah dapat ditekan serendah mungkin. Kejadian hipotiroid dan kemungkinan kambuh setelah pembedahan tergantung pada besarnya jaringan tiroid yang disisakan.

Tabel 12. Perbandingan Cara Pengobatan Penyakit Hipertiroid*

Cara Pengobatan	Obat Anti Tiroid	Iodium Radioaktif	Pembedahan
Mekanisme kerja	- Menghambat pembentukan hormon - Imunosupresi	- Ablasi kelenjar tiroid dengan radiasi beta - Reaksi imun	- Ablasi kelenjar melalui tiroidektomi
Indikasi dan kontraindikasi	- Dapat diberikan pada semua pasien, kecuali alergi OAT dan gangguan faal hati berat	Dapat diberikan pada semua pasien kecuali ibu hamil dan ibu menyusui serta bila ada oftalmopatia aktif	- Indikasi kelenjar tiroid besar, nodul tiroid otonom toksik - Pra-operasi fungsi tiroid harus normal dulu
Lama pengobatan dan respons	1 – 2 tahun, bisa lebih lama	Respons setelah 2-4 bulan (tergantung dosis I-131 yg diberikan)	Cepat
Sembuh dan kambuh	- Angka kesembuhan rendah - Kambuh sekitar 25 – 90%	- Hampir tidak pernah kambuh	- Kambuh, tergantung besarnya jaringan tiroid yang disisakan
Efek samping	- Alergi obat - Agranulositosis (jarang) - Gangguan faal hati (jarang)	- Hipotiroid permanen (akibat dari ablasi) - Oftalmopati aktif memburuk	- Hipoparatiroid - Kelumpuhan pita suara - Hipotiroid permanen (tergantung jaringan tiroid yang disisakan)
Biaya perawatan	- Murah, tidak perlu perawatan di rumah sakit	- Relatif murah, tidak perlu perawatan di rumah sakit	- Mahal, perlu perawatan di rumah sakit

* Disarikan dari berbagai sumber

VII. Keadaan khusus pada penyakit hipertiroid

VII. 1. Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP)

VII.1.1. TPP merupakan efek tirotoksikosis pada otot ditandai dengan paralisis periodik terutama pada ekstremitas bawah dan hipokalemia. TPP diatasi dengan pemberian kalium dan pengobatan intensif tirotoksikosis.

Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP) adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kelemahan otot menyeluruh dan hipokalemia. TPP paling banyak ditemukan pada pasien penyakit hipertiroid pria Asia pada usia sekitar 20 sampai

40 tahun, dengan angka kejadian berkisar antara 2% sampai 24%; pada pasien non-Asia di Amerika Utara dilaporkan hanya 0.1% sampai 0.2%. (28).

Kelemahan otot bisa terjadi berulang, berlangsung selama beberapa menit sampai sehari-hari. Kelemahan otot atau paralisis biasanya simetris dimulai dari otot ekstremitas bawah bagian proksimal dibanding ekstremitas atas; yang berbahaya kalau mengenai otot pernafasan, sfinkter atau otot kranial. Pernah dilaporkan gagal nafas karena TPP ini.

Seringkali gejala tirotoksikosis tidak begitu jelas, oleh karena itu disarankan menentukan kadar TSHs pada pasien dengan paralisis periodik. Faktor pencetus TPP adalah asupan karbohidrat berlebihan, pemakaian insulin, keterpaparan dingin, dan setelah kegiatan fisik berat. Pada saat serangan paralisis kadar kalium darah rendah, sedangkan di antara serangan kadarnya kembali normal. Kadar kalium rendah terjadi karena perpindahan kalium ekstraseluler ke intraseluler. TPP diobati dengan pemberian kalium per oral atau dalam keadaan berat melalui suntikan intravena, tentunya disertai pengobatan intensif tirotoksikosis. Pada sebagian besar pasien gejala berkurang 2 sampai 4 jam setelah pemberian kalium, dan akan pulih kembali dalam waktu 24 sampai 36 jam kemudian. (28).

VII. 2. Krisis Tiroid (Thyroid Storm)

VII.2.1. Krisis tiroid merupakan keadaan darurat medik. Diagnosa berdasarkan triad (1). meningkatnya keluhan dan gejala tirotoksikosis; (2). hipertermi, dan (3). penurunan kesadaran. Untuk memperkuat dugaan gunakan kriteria diagnostik krisis tiroid Burch-Wartofsky.

VII.2.2. Pengelolaan krisis tiroid terdiri dari: tindakan suportif, menghambat sintesis dan sekresi hormon tiroid, kortikosteroid, antipiretik dan obat penyekat beta.

Krisis tiroid merupakan keadaan darurat medik. Walaupun jarang, krisis tiroid merupakan penyakit hipertiroid yang berat yang sangat membahayakan jiwa. Dilaporkan penyulit ini melibatkan multisistem dan kematian berkisar antara 8-25%. (1)

Tidak ada uji tiroid yang dapat digunakan untuk membedakan krisis tiroid dari hipertiroid tanpa komplikasi. Yang sering ditemukan adalah keadaan umum memburuk, demam, takikardia (tak proporsional dengan demamnya), kelainan neurologi, atau keluhan gastrointestinal.

Belum diketahui pasti patogenesis krisis tiroid; kemungkinannya antara lain karena kadar hormon tiroid bebas mendadak meningkat misalnya pasca-tiroidektomi atau pasca-pengobatan iodium radioaktif. Faktor pencetus lain infeksi, stress akut, tindakan bedah non-tiroid, partus, dan manipulasi berlebihan kelenjar tiroid. Karena tidak ada tolok ukur yang dapat digunakan maka diagnosis krisis tiroid didasarkan atas dugaan dan kelainan klinis. Triad dugaan krisis tiroid : (1). Bertambah beratnya gejala dan tanda tirotoksikosis; (2). Hipertermi; dan (3). Penurunan kesadaran. Sebagai pegangan untuk menegaskan diagnosa dapat digunakan sistem skor kriteria diagnostik krisis tiroid dari Burch-Wartofsky (1993). (29).

Pengelolaan krisis tiroid terdiri dari :

1. Suportif : cairan untuk rehidrasi dan koreksi elektrolit dan kalori, vitamin, oksigen, kalau perlu obat sedasi dan kompres es;
4. Obat antipiretik : acetaminophen. Jangan menggunakan aspirin, karena aspirin akan melepas ikatan protein-hormon tiroid sehingga kadar hormon bebas akan meningkat dengan konsekuensi menaikkan metabolisme tubuh. Aspirin justru dapat berperan sebagai pencetus.

**Tabel 13. Kriteria diagnostik untuk krisis tiroid
(Burch-Wartofsky,1993)**

Kriteria Diagnostik Krisis Tiroid					
Disfungsi pengaturan panas			Disfungsi kardiovaskuler		
Suhu Fahrenheit	99-99.9	5	Takikardia	99-109	5
	100-100.9	10		110-119	10
	101-101.9	15		120-129	15
	102-102.9	20		130-139	20
	103-103.9	25		>140	25
	>104.0	30	Gagal jantung		
Efek pada susunan saraf pusat			- Tidak ada		0
Tidak ada		0	- Ringan (oedema kaki)		5
Ringan (agitasi)		10	- Sedang (rhonchi basah)		10
Sedang (delirium, psikosis, letargi berat)		20	- Berat (oedema paru)		15
Berat (koma, kejang)		30	Fibrilasi atrium		
Disfungsi gastrointestinal-hepar			- Tidak ada		0
Tidak ada		0	- Ada		10
Ringan (diare, nausea/muntah/nyeri perut)		10	Riwayat pencetus		
Berat (ikterus tanpa sebab yang jelas)		20	- Negatif		0
			- Positif		10

Interpretasi : Sangat mungkin krisis tiroid > 60; mungkin 45-60; mungkin bukan <25.
Bila ragu apakah suatu keadaan disebabkan karena toksikosis atau penyakit lain, pilihlah angka tertinggi.

Tabel 14. Obat untuk pengobatan krisis tiroid. (7)

Obat	Dosis	Keterangan
PTU	Dosis awal 500-1000 mg, kemudian 250 mg tiap 4 jam	- Menghambat sintesis hormon baru - Menghambat konversi T4 menjadi T3
Methimazole	60-80 mg tiap hari	- Menghambat sintesis hormon baru
Propranolol	60-80 mg tiap 4 jam	- Pengawasan ketat pada penderita gagal jantung kongestif - Menghambat konversi T4 menjadi T3 - Obat alternatif : infus pengganti esmolol
Iodida (SSKI)	5 tetes (0.25 mL atau 250 mg) per oral tiap 6 jam	- Jangan diberikan sebelum satu jam setelah pemberian OAT - Menghambat sintesis hormon baru -Menghambat sekresi hormon tiroid
Hidrokortison	Dosis awal 300 mg intravena, kemudian 100 mg tiap 8 jam	- Mungkin menghambat konversi T4 menjadi T3 - Profilaksis terjadinya insufisiensi adrenal relatif - Obat alternatif : deksamethason

VIII. Cara pengobatan lain untuk ablasi nodul tiroid toksik

Untuk pengobatan adenoma toksik/nodul tiroid otonom dan struma multinodosa toksik, bila pengobatan iodium radioaktif tidak dapat dilakukan atau pembedahan dan pengobatan OAT jangka panjang tidak berhasil, maka dapat dipertimbangkan penggunaan pengobatan lain seperti *percutaneous ethanol injection (PEI)*, ablasi termal atau radiofrekuensi.. Cara pengobatan tersebut banyak dilakukan di Eropa dan Asia. *American Thyroid Association* (2016) belum memberikan rekomendasi karena belum mempunyai bukti cukup untuk menilai keberhasilan dan risiko cara pengobatan tersebut. (1).

IX. Penutup

Pengelolaan penyakit hipertiroid terdiri dari pengobatan dengan obat antitirod, iodium radioaktif atau pembedahan. Penyakit hipertiroid Graves sering sembuh dan kambuh setelah pengobatan dengan obat antitirod dihentikan. Gangguan irama jantung seperti takikardia dan fibrilasi atrial, termasuk gagal jantung merupakan temuan klinik yang sangat penting artinya dalam pengelolaan penyakit hipertiroid. OAT tidak akan menyembuhkan adenoma toksik dan struma multinodosa toksik dan digunakan hanya untuk persiapan tindakan tiroidektomi. Pengobatan adenoma toksik/nodul tiroid otonom dan struma multinodosa toksik dilakukan dengan iodium radioaktif atau pembedahan. Pilihan cara pengobatan penyakit hipertiroid tergantung kepada pengalaman dokter, fasilitas yang tersedia, dan preferensi pasien. Pengobatan definitif adalah ablasi dengan iodium radioaktif atau pembedahan.

Bandung, Maret 2017

X. Daftar Pustaka

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guideline for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. American Thyroid Association. Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
2. Braverman LE and Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In Werner & Ingbar's *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. Braverman LE and Utiger RD (Eds.). Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005. Hal. 453.
3. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) RI 2013 hal. 88-89.
4. Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis. In Werner & Ingbar's *The Thyroid . A Fundamental and Clinical Text* 9th ed. 2005. Braverman LE and Utiger RD (Eds.). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, pp 665-694.
5. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, et al. Lasting remission in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone " a pattern of spontaneous evolution pf the disease". *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:656-662.
6. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. ATA/AACE Guidelines Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis L Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011.
7. Bartalena L. Antithyroid Drugs. *Thyroid International* 2011;2:4-16.
- 8.. DeGroot LJ. *Thyroid Disease Manager. Diagnosis and Treatment of Graves' disease.* Last Updated February 13, 2012. www.thyroidmanager.org
9. Irwin Klein and Sara Danzi. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*. 2007;116:1725-1735
10. Dayan CM, Interpretation of thyroid function test. *The Lancet* 2001;127:619-624.
11. Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Med Clin North America* 1992;75(1):1-26.
12. Ilyas RAM and Masihur JS. Sensitive TSH assay in the assessment of thyroid function and its value in the follow-up of hyperthyroid patients treated with radioiodine. *Proceedings of the 4th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine*. Taipei, ROC 1988:199-200.

13. Singer PA. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. In Falk SA (Ed.) :Thyroid Diseases : Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:41-52.
14. Stockigt JR. Serum thyrotropin and thyroid hormone measurement and assessment of thyroid hormone transport. In Braverman LE and Utiger RD (Eds.). Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and clinical text. 6th edition. Philadelphia, JB Lippincott Company 1991;463-85.
15. Weetman AP. The laboratory diagnosis of thyroid diseases. Kodak Clinical Diagnostics Ltd. Amersham 1992:6-26.
16. Hegedus L and Bennedbaek FN. Nonisotopic techniques of throid imaging. In Werner & Ingbar's The Thyroid . A Fundamental and Clinical Text 9th ed. 2005. Braverman LE and Utiger RD (Eds.).Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, pp 665-694.
17. Vanden Bussche J, Noppe H, Verheyden K, Wille K, Pinel G, Le Bizec B, De Brabander HF. 2009. Analysis of thyreostats: A history of 35 years. *Analytica Chimica Acta* 637: 2-12.
18. Hashizume K, Ichikawa KM, Sakurai A et al. Administration of thyroxine in treated Graves' diseases. Effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947.
19. FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil-2010.
20. Prichard BNC. Bisoprolol : a new beta-adrenoceptor blocking drug. *Eur Heart J* 1987;8:121-129.
21. Stokkel MPM et al. *Eur J Nucl Med Imagng* 2010;37:2218-2228.
22. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, and Izumi M. Differencens and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991;1:129 – 135.
23. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. *J Clin Endocrinol Metabl* 37:976-998, 1974.