

Graves Disease dengan Gangguan Irama Jantung

M Agung Yudistira Permana^{1,2}, Widyanto P Adhy², Nurmalinda Kurniasih Mappapa²,
Iriyanti Aderina Patola²,

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Ba'a, Nusa Tenggara Timur

Abstrak

Hipertiroid merupakan suatu kelainan endokrin dengan angka kejadian tertinggi kedua setelah diabetes, penyebab paling umum terjadinya keadaan hipertiroidisme (60%-80% kasus) adalah Graves' disease. Graves' disease adalah suatu kelainan autoimun, adanya *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI), atau bisa disebut dengan *thyroid stimulating antibody* (TSAb) yang disekresikan di kelenjar tiroid berikatan dengan reseptor *thyroid stimulating hormone* (TSH) di kelenjar tiroid merangsang kelenjar tiroid untuk bekerja memproduksi hormon. Pada kasus ini didapatkan Nn. FF 47th datang dengan keluhan dada berdebar-debar sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit, disertai keringat yang berlebihan dan tangan gemeteran. Terdapat pembesaran kelenjar tiroid yang sewarna kulit, tidak nyeri dengan batas tidak tegas. Dari hasil laboratorium TSH <0,1 µU/mL, total T4 dan T3 adalah 157µg/dL dan 8,9ng/dL disertai hasil atrial fibrilasi pada EKG. Diberikan terapi PTU 3x100mg dan propranolol 3x30mg oral didapatkan hasil yang baik pada hari ketiga perawatan. Diperlukan evaluasi dan monitoring yang panjang hingga dapat dipastikan pasien mengalami kesembuhan.

Kata Kunci : Atrial fibrilasi, graves disease, hipertiroidisme

Graves Disease with Heart Rhythm Disorders

Abstract

Hyperthyroidism is an endocrine disorder with the second highest incidence after diabetes, the most common hyperthyroidism (60% -80% of cases) is caused by Graves' disease. Graves' disease is an autoimmune disorder, the presence of thyroid stimulating immunoglobulin (TSI), or can be called a thyroid stimulating antibody (TSAb) which is secreted in the thyroid gland binding to thyroid stimulating hormone (TSH) receptors in the thyroid gland to stimulate the thyroid gland to produce hormones . In this case, Ms. FF 47th came with thumping chest since one week before came to hospital, accompanied by excessive sweating and trembling hands. There is enlargement of the skin-colored, painless thyroid gland with no firm boundary. From TSH laboratory results <0.1 µU/mL, total T4 and T3 are 157 µg/dL and 8.9ng/dL accompanied by atrial fibrillation on the ECG. Given 3x100mg PTU therapy and oral 3x30mg propranolol obtained good results on the third day of treatment. A long evaluation and monitoring is needed to ensure that the patient has healing.

Keywords: Atrial fibrillation, graves disease, hyperthyroidism

Korespondensi: M Agung Yudistira Permana, Alamat: Jl Ba'a-Busalangga, Rote Ndao. Email: myudistirap1@gmail.com

Pendahuluan

Hormon tiroksin yang diproduksi oleh kelenjar tiroid memiliki fungsi memelihara tingkat metabolisme jaringan untuk fungsi normal sel dan tubuh seutuhnya, dengan merangsang konsumsi O₂, sintesis protein dan transkripsi gen-gen lain pada sel. Hormon tiroksin dikatakan tidak esensial untuk kehidupan, tapi ketiadaan hormon ini akan menyebabkan kemunduran dan lambatnya proses pertumbuhan fisik dan mental.^(1,2) Sebaliknya, kelebihan hormon ini akan menyebabkan tubuh menjadi bermetabolisme cepat, tremor, gugup hingga produksi panas yang berlebihan.⁽²⁾

Hipertiroid merupakan suatu kelainan endokrin dengan angka kejadian tertinggi kedua setelah diabetes,⁽³⁾ dan *Graves' Disease* adalah penyebab paling umum terjadinya keadaan hipertiroidisme. Sekitar 60%-80% kasus hipertiroidisme diakibatkan oleh Graves' disease dimana wanita pada usia 20-50th lebih dominan dibandingkan laki-laki.⁽⁴⁾

Graves' disease adalah suatu kelainan autoimun, adanya *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI), atau bisa disebut dengan *thyroid stimulating antibody* (TSAb) yang disekresikan di kelenjar tiroid berikatan dengan reseptor *thyroid stimulating hormone* (TSH) di kelenjar tiroid. Sehingga merangsang kelenjar tiroid untuk bekerja memproduksi

hormon tiroksin berdasarkan rangsangan dari reseptor TSH. Rangsangan terus menerus dari TSAb mengakibatkan keadaan hipertiroidisme dan tiromegaly.^(5,6)

Hampir keseluruhan pasien Graves' disease memiliki gejala klasik hipertiroidisme. Gejala orbitopati atau demaopati juga ditemukan, tapi tidak berdiri sendiri tanpa gejala klasik hipertiroidisme. Gejala umum yang muncul pada pasien usia muda seperti intoleransi suhu, berkeringat, kelelahan, berkurangnya berat badan, palpitasi hingga tremor. Pada pasien usia tua gejala akan kabur dan tidak spesifik, seperti kelelahan atau penurunan berat badan. Disertai dengan gejala ekstratiroidal seperti oftalmopati, dermopati bahkan oosteopati.⁽⁷⁾

Pemeriksaan laboratorium inisial untuk diagnosis adalah tes kadar TSH. Apabila didapatkan TSH yang rendah, pemeriksaan anjuran berikutnya adalah FT4 dan FT3 apabila memungkinkan. Apabila pemeriksaan tidak memungkinkan, total T4 dan T3 bisa digunakan. Kadar total T4 dan T3 disertai dengan penurunan TSH akan menkonfirmasi diagnosis hipertiroidisme.^(8,9)

Pemeriksaan yang digunakan untuk konfirmasi Graves' disease adalah perhitungan dari TSAb. Peningkatan dari TSI dan thyrotropin-binding inhibiting (TBI) immunoglobulin memiliki sensitivitas dan spesifisitas 97% dan 99% untuk diagnosis Graves' disease. Selain itu, peningkatan uptake iodine pada Radioactive Iodine Uptake Scan dengan I-123 atau I-131 juga dapat menjadi dasar penegakkan diagnosis.⁽¹⁰⁾

Graves's disease dapat ditegakkan dengan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium sederhana.^(8,9) Adanya orbitopati, pembesaran kelenjar tiroid difus dengan atau tanpa bruit dan pretibial myxedema dapat menjadi dasar diagnosis yang cukup kuat. Tapi apabila tanda dan gejala tidak khas, pemeriksaan lengkap tetap direkomendasikan.⁽⁸⁾

Terapi utama untuk Graves' disease adalah menurunkan sekresi hormon dan kontrol gejala secara cepat. Ada tiga opsi untuk menurunkan produksi hormon tiroid; Thionamides, Radioactive Iodine (RAI), Thyroidectomy.^(9,11)

Methimazole (MMI) dan Propylthiouracil (PTU) adalah obat paling umum yang mudah didapatkan. Obat ini berfungsi menghambat Thyroid Peroxidase (TPO) dikelenjar tiroid, menghambat sintesis T4 dan T3. Pada PTU juga menghambat konversi dari T4 ke-T3 di jaringan perifer. Dengan dosis sesuai, 5-40mg sehari untuk MMI dan 150-450mg sehari dibagi tiga dosis untuk PTU. Ketika fungsi tiroid sudah membaik, obat ini dapat ditapping-off hingga kondisi euthyroid. Dosis maintenance MMI 5-10mg perhari, dan PTU 100-150mg sehari dibagi 2 hingga 3 kali pemberian.^(9,11,12)

Terapi RAI diberikan pada pasien dengan usia 21th keatas, tidak sedang hamil atau bahkan merencanakan hamil selama 1th kedepan. Pemberian MMI lebih disarankan terlebih dahulu hingga kondisi mendekati eutiroid, kemudian dihentikan 3-5hari sebelum pemberian RAI. Dengan dosis I-131 10-25mCi fixed dose, dimonitor setiap 4 minggu hingga kondisi pasien hipotiroid. Levothyroxine maintenance dose akan diberikan dan diperiksa ulang fungsi tiroid 6-12 bulan kedepan.⁽¹³⁾

Thyroidectomy lebih dipilih untuk pasien dengan goiter yang besar (>80gr), penekanan regio coli anterior, cancer, atau nodul yang lebih dari 4cm. Persiapan untuk tiroidektomi juga sama seperti RAI, kondisi diupayakan eutiroid, penghentian obat-obatan tiroid 7-10 hari sebelum pengangkatan. Setelah operasi selesai, thionamides harus diberhentikan, dan diganti dengan levothyroxine dengan dosis awal 1,6mcg/kgBB kemudian disesuaikan dengan kadar TSH setiap 6 minggu pemeriksaan.^(14,15)

Beta-adrenergic seharusnya diberikan pada pasien dengan gejala khas Graves' disease, terutama yang memiliki kelainan frekuensi nadi lebih dari 90x/menit, penyakit kardiovaskular, dan usia tua. Propanolol 10mg-40mg oral setiap 6-jam sehari terbukti baik untuk kontrol T3 dan T4 di jaringan perifer.⁽⁹⁾⁽¹¹⁾

Kasus

Seorang perempuan, Nn. FF usia 47th datang ke IGD RSUD Ba'a dengan keluhan dada berdebar-debar sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Merasa dada berdebar-debar setiap saat, setiap hari yang tidak

berhenti ketika beristirahat, memberat apabila sedang beraktivitas disertai dengan perasaan badan demam yang naik turun, demam terasa ringan dan muncul malam hari saja, pasien biasanya istirahat untuk memperingan gejala. Demam diikuti dengan nyeri dan lemas pada sendi-sendi tangan dan kaki. Pasien sempat datang ke puskesmas hari berikutnya untuk berobat dan diberikan obat demam. Pasien masih merasa debar-debar didada sepanjang hari, keluhan ini tidak kunjung membaik dengan beristirahat disertai dengan keluhan tangan gemetar dan berkeringat setiap saat merasa gerah atau kepanasan.

Satu hari sebelum masuk rumah sakit, pasien merasa demam kembali muncul disertai dengan rasa dada tidak nyaman. Dada masih terasa bedebur-debur dan merasa sesak sepanjang hari, tidak membaik saat istirahat. Pasien kembali konsumsi obat demam. Saat pagi hari ketika bangun tidur pasien masih merasa dada berdebur-debur kuat, dengan perasaan sesak nafas dan disertai demam ringan

Pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda-tanda vital peningkatan tekanan darah 160/100mmHg, peningkatan frekuensi nadi 140x/menit, pernapasan 32x/menit dengan suhu ketika masuk IGD 38,7C. Pada kulit tampak basah dan berkeringat. Kedua mata tampak eksolftamos, terdapat benjolan sewarna kulit dengan batas tidak tegas pada leher, tidak nyeri saat diberi tekanan disertai kedua tangan gemetar.

Pada pemeriksaan penunjang dilakukan pemeriksaan kadar TSH, total T3 dan T4. Penurunan nilai TSH <0,1 μ U/mL, dan peningkatan nilai T4 157 μ g/dL, T3 8,9ng/dL. Dari pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan hasil atrial fibrilasi.

Pasien diterapi awal dengan pemberian Digoxin intravena hingga irama jantung sinus dan pemberian PTU 3x100mg peroral. Digoxin intravena diganti dengan Propanolol 3x30mg oral ketika EKG pasien menunjukkan gambaran sinus. Pada hari kedua pemberian terapi, menunjukkan perbaikan keadaan umum dan gambaran EKG sinus. Kondisi berdebur-debur sudah berkurang, keringat yang juga berkurang. Tekanan darah 110/70 mmHg dengan frekuensi nadi 100x/menit.

Pasien dipulangkan pada hari ketiga perawatan dengan keadaan stabil dan gambaran EKG yang baik. Pasien dijadwalkan kontrol untuk men *tapering-off* PTU dan evaluasi fungsi tiroid.

Pembahasan

Pasien didiagnosis Graves disease berdasarkan dari riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan penunjang yang jelas. Didapatkan TSH yang turun hingga nilai terkecil yang dapat dibaca oleh alat laboratorium dan kadar total T4 dan T3 yang meningkat tanda bahwa terjadi feedback negatif yang dilakukan tubuh kepada hipofisis untuk menghentikan rangsangan TSH pada tiroid. Tetapi karena kelainan autoimun, TRAb yang mensensitisasi reseptor TSH di kelejar tiroid sehingga T4 dan T3 tetap diproduksi.^(1,2)

Graves' disease lebih sering terjadi pada pasien wanita pada usia 20-50th dibandingkan dengan laki-laki. Pada kasus ini, pasien masuk dalam kelompok umur dengan kemungkinan terjadinya penyakit ini.^(4,16)

Kelebihan hormon tiroid akan mengakibatkan metabolisme sel di nukleus dan mitokondria menjadi tidak normal. Sintesis protein, transkripsi gen, dan elektrokimia untuk perpindahan ion antar sel menjadi tidak normal. Sel akan melakukan metabolisme berlebihan terus menerus dan efeknya akan menyebabkan gejala-gejala hipertiroidisme diatas. Gangguan pada sistem saraf akan mengakibatkan Ca²⁺ yang masuk berlebihan tanpa ada inhibisi dan menyebabkan kontraksi otot berlebihan.^(1,2)

Hormon tiroid khususnya T3 adalah hormon penting untuk regulator biokimia pada jantung. Peningkatan T3 yang akan berikatan dengan TRs pada jantung akan menginduksi gen-gen yang ada di jantung seperti; *Aplha myosin heavy chain* yang akan meningkatkan kontraktilitas miokardium, *Ion Channel Na⁺-K⁺ ATPase* yang mengatur elektrokimia miokardium, merubah fungsi elektrokimia dan mengakibatkan peningkatan depolarisasi sistolik, dan *Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* yang mengantuk *re-uptake* Ca⁺ sehingga mengembangkan kontraktilitas miokardium. Hal ini yang menyebabkan adanya

gangguan irama jantung pada pasien dengan keadaan hipertiroid.^(17,18)

Tekanan darah adalah daya yang dikeluarkan darah setiap melewati satuan luas dinding pembuluh darah.⁽¹⁹⁾ Tekanan darah ditentukan oleh curah jantung (*Cardiac Output*) dan resistensi pembuluh darah. Curah jantung adalah volume darah yang dipompa melalui jantung dalam hitungan menit, dapat dihitung dari perkalian *Stroke Volume* (SV) dengan *Heart Rate* (HR). Pada penderita pasien dengan Graves' Disease, gangguan irama jantung dan peningkatan nadi akan terjadi. Sehingga peningkatan tekanan darah akan umum terjadi pada keadaan hipertiroid yang diakibatkan oleh Graves' disease.^(1,19)

Hormon tiroid juga berhubungan sangat erat dengan katekolamine, hormon-hormon simpatis yang akan bereaksi saat adanya stress akan terangsang dan mengakibatkan munculnya gejala seperti tangan gemeteran, tidak tahan dengan cuaca panas dan keringat yang berlebihan.^(1,2)

Eksoftalmus terjadi akibat suatu reaksi inflamasi yang didasarkan oleh autoantibodi pada reseptor TSH di retroorbital. Reaksi inflamasi ini secara normal akan mengakibatkan bengkaknya jaringan ikat dan menimbulkan kesan eksoftalmos pada pasien.⁽¹⁹⁾

Pemberian Digoxin intravena sebagai terapi awal atrial fibrilasi memberikan hasil yang baik. Pada hari rawat kedua, EKG pasien menunjukkan gambaran sinus. Digoxin intravena memiliki efek menghambat *Na-K-ATPase* yang berfungsi menurunkan konsentrasi Na, menurunkan kontraktilitas jantung dan menghambat konduksi atrioventrikular yang berlebihan.⁽²⁰⁾

Pemberian PTU 3x100mg oral terbukti memberikan efek yang baik bagi penderita Graves disease. Obat OAT ini bekerja pada intratiroidal dan ekstratiroidal serta mengenali proses imunologi pada Graves' disease. Pada kelenjar tiroid, OAT menghambat proses hormon tiroid dengan menghambat proses oksidasi dan organifikasi iodium, inhibisi iodotirosin, serta memengaruhi struktur dan biosintesis tiroglobulin. Pada jaringan ekstratiroidal, OAT menghambat konversi T4 menjadi T3.^(19,20)

Pasien harus dikontrol 4-6 minggu kemudian untuk dievaluasi ulang kadar hormon tiroid dan efek samping dari PTU kemudian mulai *tapering-off* PTU hingga dosis terkecil yang dapat menimbulkan efek eutiroid lalu dipertahankan selama 12-24bulan sebelum diberhentikan. Satu tahun tidak ada gejala relaps, dapat dikatakan pasien mengalami remisi. Apabila mengalami relaps, terapi RAI dan *thyroidectomy* dapat menjadi pilihan terapi selanjutnya.^(7,9,19)

Kesimpulan

Graves' disease adalah penyakit metabolik yang tidak jarang ditemukan khususnya pada wanita dengan usia 20-50th. Penegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Walaupun dengan pengobatan yang lama dan *follow-up* yang terus menerus, obat-obatan yang saat ini bisa didapatkan terbukti dapat menghasilkan *outcome* baik bagi pasien.

Daftar Pustaka

1. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 25e. New York, NY McGraw-Hill. 2016;
2. Bott R. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13ed. Igarss 2014. 2014.
3. Ariani D. Ny . Z Usia 47 Tahun dengan Penyakit Graves. *J Medula Unila*. 2016;4(3):30-4.
4. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine* [Internet]. 2017;56(3):568-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1306-5>
5. Leo S De, Lee SY, Braverman LE, Unit E, Sciences C. Hyperthyroidism_Lancet review. HHS Public Access. 2016;388(10047):906-18.
6. Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. *Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies Authors Key words*. 2018;
7. Wémeau J Louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. *Graves' disease: Introduction, epidemiology,*

- endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;
8. Rago T, Cantisani V, Ianni F, Chiovato L, Garberoglio R, Durante C, et al. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *J Endocrinol Invest*. 2018;
 9. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018.
 10. Kotwal A, Stan M. Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2018.
 11. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta medica Indonesiana*. 2018.
 12. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset graves' disease in Japan, 2016. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;
 13. Aung ET, Zammit NN, Dover AR, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;
 14. Mallick R, Asban A, Chung S, Hur J, Lindeman B, Chen H. To admit or not to admit? Experience with outpatient thyroidectomy for Graves' disease in a high-volume tertiary care center. *Am J Surg*. 2018;
 15. Garstka M, Kandil E, Saporova L, Bechara M, Green R, Haddad AB, et al. Surgery for Graves' disease in the era of robotic-assisted surgery: a study of safety and feasibility in the Western population. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018;
 16. Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012.
 17. Heijman J, Voigt N, Wehrens XHT, Dobrev D. Calcium dysregulation in atrial fibrillation: The role of CaMKII. *Frontiers in Pharmacology*. 2014.
 18. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: The hidden menace? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002.
 19. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. Harrison: principios de medicina interna (18° ed). In: *Harrison Principios de Medicina interna*. 2012.
 20. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. *Basic and clinical Pharmacology*. 2012.