

Pola Pengobatan Badai Tiroid pada Pasien Lanjut Usia

Cahana Rastra Cotama

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; cahana.rastra.cotama-2023@ff.unair.ac.id

Yulistiani

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; yulistiani@ff.unair.ac.id (koresponden)

ABSTRACT

Thyroid storm is a clinical diagnosis that refers to a life-threatening hypermetabolic state due to excessive thyroid hormone levels, so it must be treated immediately with aggressive therapy. The mortality rate of this case is 8% - 25% and involves severe organ damage. The purpose of this study was to determine the effective and safe treatment pattern to achieve a euthyroid state. This study was a literature review of thyroid storm therapy in elderly patients. The sources of literature were PubMed, Google Scholar and MDPI in the last 10 years. The search was carried out using PICO filtering, so that 52 articles were obtained and 20 articles were used as primary data consisting of 4 articles included in Scopus Q1, 3 articles in Scopus Q2, 6 articles in Scopus Q3, 1 article in Scopus Q4 and 6 other articles were not included in the quartile ranking in Scopus. The results of this review indicated that the main goal of thyroid storm therapy in elderly patients is to make the patient euthyroid as quickly and safely as possible. Thionamides were antithyroids that are the first choice for thyroid storm therapy, namely methimazole (MMI) or propylthiouracil (PTU). High-dose corticosteroids should be given as prophylaxis for relative adrenal insufficiency due to hypermetabolic conditions in thyroid storm. If tachycardia occurs in patients with thyroid storm, then beta adrenergic agonists should be chosen as therapy. Non-pharmacological therapy such as plasmapheresis should be considered if there is no clinical improvement within 24-48 hours after dose optimization in initial therapy. It was concluded that various guidelines recommend thyroid function tests to be performed 4-6 weeks after starting therapy and then every 2-3 months after the patient becomes euthyroid.

Keywords: thyroid storm; elderly; antithyroid; euthyroid

ABSTRAK

Badai tiroid adalah suatu diagnosis klinis yang merujuk kepada suatu keadaan hipermetabolik yang mengancam jiwa karena kadar hormon tiroid yang berlebihan, sehingga harus ditangani segera dengan terapi yang agresif. Angka kematian dari kasus ini adalah 8%-25% dan melibatkan kerusakan organ yang parah. Tujuan dari studi ini adalah mengetahui pola pengobatan yang efektif dan aman untuk mencapai keadaan eutiroid. Studi ini merupakan tinjauan literatur tentang terapi badai tiroid pada pasien lanjut usia. Sumber literatur adalah PubMed, Google Scholar dan MDPI dalam 10 tahun terakhir. Pencarian dilakukan dengan penyaringan PICO, sehingga didapatkan 52 artikel dan 20 artikel yang dijadikan sebagai data primer yang terdiri atas 4 artikel termasuk dalam Scopus Q1, 3 artikel Scopus Q2, 6 artikel Scopus Q3, 1 artikel Scopus Q4 dan 6 artikel lainnya tidak masuk dalam pemeringkatan *quartile* di Scopus. Hasil dari tinjauan ini menunjukkan bahwa tujuan utama terapi badai tiroid pada pasien lanjut usia adalah untuk membuat keadaan pasien menjadi eutiroid secepat dan seaman mungkin. Thionamid adalah antitiroid yang dijadikan pilihan pertama terapi badai tiroid, yaitu methimazole (MMI) atau propiltiourasil (PTU). Kortikosteroid dosis tinggi harus diberikan sebagai profilaksis insufisiensi relatif adrenal akibat kondisi hipermetabolik pada badai tiroid. Jika terjadi takikardi pada pasien badai tiroid, maka beta adrenergic agonis harus dipilih sebagai terapi. Terapi non farmakologi seperti plasmapheresis harus dipertimbangkan jika tidak terdapat perbaikan klinis dalam 24-48 jam setelah optimalisasi dosis pada terapi awal. Disimpulkan bahwa berbagai pedoman merekomendasikan tes fungsi tiroid dilakukan 4-6 minggu setelah memulai terapi dan kemudian setiap 2-3 bulan setelah pasien menjadi eutiroid.

Kata kunci: badai tiroid; lanjut usia; antitiroid; eutiroid

PENDAHULUAN

Badai tiroid adalah jenis hipertiroidisme akut yang berpotensi mengancam jiwa (8%-25% kematian) dan melibatkan kerusakan organ yang parah (penurunan fungsi jantung, hipertermia berat, dan perubahan status mental). Badai tiroid merupakan manifestasi parah dari tirotoksikosis dengan kejadian yang jarang tetapi presentasi yang sangat parah.^(1,2) Insiden badai tiroid berkisar antara 0,20 dan 0,76 per 100.000 orang per tahun, dengan insiden 4,8-5,6 per 100.000 pasien yang dirawat di rumah sakit.^(3,4) Di AS, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan tirotoksikosis, sebesar 26% terdiagnosa badai tiroid.⁽⁴⁾ Studi sebelumnya menyebutkan tingkat kematian badai tiroid berkisar antara 8 dan 30%.⁽⁵⁾

Patofisiologi badai tiroid sebagian disebabkan oleh pelepasan cepat hormon tiroid (peningkatan produksi tiroid) selama terdapat faktor resiko.⁽⁵⁾ Hormon tiroid menyebabkan peningkatan metabolisme dalam sel-sel dan peningkatan pelepasan katekolamin dalam darah, yang mengakibatkan perubahan metabolisme sehingga terjadilah badai tiroid. Diagnosis badai tiroid didasarkan pada data klinis dan data laboratorium. Namun, menentukan penyebab yang mendasari serta penanganannya tidak selalu sederhana, dan mungkin disertai dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.^(5,6)

Gejala yang sangat berkorelasi dengan badai tiroid yaitu demam (suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$), takikardia (denyut nadi ≥ 130 denyut/menit), manifestasi sistem saraf pusat, gagal jantung kongestif, dan manifestasi gastrointestinal/hepatik. Gejala utama mungkin bervariasi pada kasus yang berbeda, diantaranya gejala konstitusional (kelemahan dan kelelahan umum), sensasi panas berlebihan, diaforesis, demam, penurunan berat badan meskipun nafsu makan sangat tinggi, ketidakstabilan mental (kecemasan dan labilitas emosional), gejala kardiovaskular (palpitasi dan dispnea saat beraktivitas), gejala gastrointestinal seperti diare, dan perubahan pada kulit dan rambut (kerontokan rambut) pada sebagian besar kasus.⁽⁷⁻⁹⁾ Skala penilaian keparahan yang telah

divalidasi untuk tirotoksikosis salah satunya adalah Skala Poin Burch–Wartofsky (BWPS) ≥ 45 dari badai tiroid 1 (TS1) atau badai tiroid 2 (TS2) dengan bukti dekomensasi sistemik memerlukan terapi agresif.^(3,10)

Kegagalan multi organ adalah penyebab kematian yang paling umum terjadi, diikuti oleh gagal jantung kongestif, gagal napas, aritmia, koagulasi intravaskular diseminata, perforasi gastrointestinal, sindrom otak hipoksia, dan sepsis. Bahkan ketika pasien badai tiroid selamat, beberapa diantaranya mengalami kerusakan organ yang tidak dapat diperbaiki termasuk kerusakan otak, atrofi, penyakit serebrovaskular, insufisiensi ginjal, dan psikosis. Oleh karena itu, prognosis pasien dengan badai tiroid perlu ditingkatkan. Survei nasional di Jepang mengungkapkan bahwa metimazol (MMI) lebih dipilih daripada propiltiourasil (PTU) sebagai terapi badai tiroid. Oleh karena itu, diperlukan penetapan pedoman yang lebih rinci untuk penanganan badai tiroid di negara-negara lain. Pedoman semacam itu seharusnya bermanfaat bagi banyak praktisi. Lima area penting dalam pengobatan badai tiroid: 1) tirotoksikosis (pengurangan sekresi dan produksi hormon tiroid); 2) gejala dan tanda sistemik (termasuk demam tinggi, dehidrasi, syok, dan koagulasi intravaskular diseminata); 3) manifestasi klinis dari organ yang spesifik, seperti kardiovaskular, neurologis, dan hepatogastrointestinal; 4) faktor pemicu; dan 5) terapi definitif.⁽¹⁰⁾

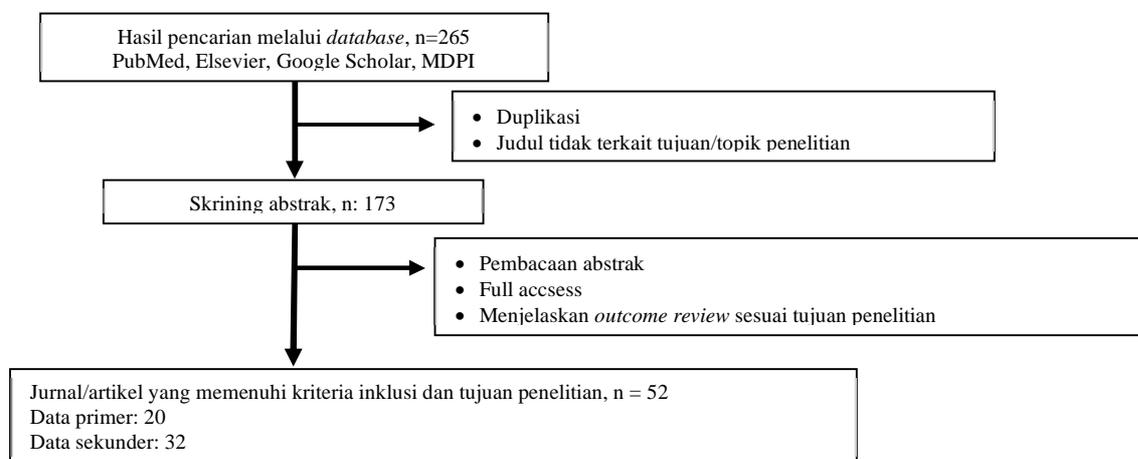
Perawatan definitif melibatkan total tiroidektomi ataupun ablasi yodium radioaktif pada kelenjar tiroid. Pengobatan awal bertujuan untuk menuju keadaan eutiroid sebelum pengobatan definitif. Dalam suatu kasus pasien yang mempertimbangkan total tiroidektomi bertujuan untuk membatasi komplikasi bedah seperti perdarahan berlebihan dari jaringan hipertiroid yang sangat vaskular atau eksaserbasi tirotoksikosis.⁽¹¹⁾ *American Thyroid Association* (ATA) maupun JTA tidak menentukan pengobatan definitif yang direkomendasikan, kemungkinan karena variasi klinis dalam tingkat keparahan dan respons terhadap pengobatan medis awal. Secara umum, pasien yang mengalami badai tiroid yang lebih parah mungkin mendapat manfaat dari tiroidektomi total, sedangkan mereka yang mengalami badai tiroid yang lebih ringan dapat memberikan respon dengan baik pada pengobatan awal. Terdapat beberapa opsi farmakologis yang aman dan efektif yang tersedia untuk mencapai keadaan eutiroid, termasuk kombinasi berbagai modalitas yang dapat digunakan. Badai tiroid adalah gangguan darurat yang ditandai dengan deteriorasi cepat dalam perjalanan klinisnya. Oleh karena itu, pendekatan berbasis algoritma terapi berguna untuk penanganan badai tiroid.^(3,10)

Presentasi klinis pada pasien lanjut usia mungkin berbeda dari individu yang lebih muda. Banyak gejala dan tanda hiperfungsi tiroid yang biasanya terlihat, tetapi pada pasien lanjut usia mungkin tidak terlihat, seperti takikardia saat istirahat, palpitasi, diare, intoleransi panas, kelambatan kelopak mata, dan oftalmopati. Pasien lanjut usia dengan hipertiroidisme mungkin muncul dengan atrial fibrilasi baru atau berulang, gagal jantung, penurunan berat badan, gagal tumbuh dan depresi. Selain itu, pasien dengan penyakit arteri koroner yang sudah diketahui mungkin menunjukkan angina yang semakin parah dan manifestasi vaskular perifer lainnya termasuk klaudikasio dan penyembuhan jaringan yang buruk.⁽¹²⁾

Tujuan *literature review* ini adalah tinjauan klinis terkait rekomendasi manajemen badai tiroid untuk mencapai keadaan eutiroid pada pasien lanjut usia dengan prinsip-prinsip: 1) mengandung informasi tentang diagnosis dan terapi badai tiroid; 2) mempertimbangkan tingkat keparahan dan patofisiologi badai tiroid; 3) pengobatan tidak hanya untuk tirotoksikosis, tetapi juga manifestasi khas dan komplikasi badai tiroid; sehingga artikel ini diharapkan dapat membantu mencapai hasil yang sukses dalam penanganan badai tiroid melalui penerapan rekomendasi yang efektif.

METODE

Pencarian artikel pada *literature review* ini dilakukan pada tanggal 6 sampai 11 Januari 2025, melalui *database* PubMed, Google Scholar dan MDPI dengan terbitan artikel mulai tahun 2015 sampai 2025, yang disertai dengan penetapan kriteria inklusi dan eksklusi dengan menggunakan PICO. Strategi pencarian dilakukan dengan menentukan kriteria inklusi yaitu pasien lanjut usia dengan badai tiroid yang mendapatkan terapi untuk mencapai keadaan eutiroid dan responden dalam penelitian ini berusia ≥ 60 tahun. Kriteria eksklusi yaitu subjek dan penelitian tidak jelas serta artikel tidak terakreditasi. Data primer yang digunakan berupa *original text*, *case study*, observasional dan data sekunder digunakan untuk mendukung pencarian jurnal dalam pembahasan penelitian ini. Artikel yang digunakan harus terakreditasi dan diterbitkan menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia.



Gambar 1. Hasil ekstraksi artike dari berbagai *database* jurnal

Pencarian jurnal ataupun artikel dalam *literature review* ini menggunakan kata kunci (AND, OR, NOT) yang dipergunakan untuk spesifikasi dan perluasan pencarian, sehingga mempermudah penentuan artikel yang digunakan. Kemudian tahun terbit artikel disaring menjadi 2015-2025 (n = 265), sehingga didapatkan artikel yang sesuai dengan judul dan abstrak (n = 173). Lalu didapatkan artikel *fulltext* dan memenuhi eligibilitas (n = 52), serta artikel yang digunakan sebagai data primer (n = 20), sebagaimana ditampilkan pada Gambar 1.

HASIL

Badai tiroid pada pasien lanjut usia dapat berkembang karena adanya hipertiroidisme yang telah lama tidak diobati, sering dipicu oleh peristiwa akut seperti operasi tiroid atau non-tiroid, trauma, infeksi, dan beban yodium akut termasuk penggunaan amiodaron. Pasien dapat menunjukkan gejala hipertermia, agitasi, kecemasan, delirium, psikosis, takikardia, hipotensi, aritmia jantung, stupor, koma, atau bahkan kematian akibat kolaps kardiovaskular. TSH, T4 bebas, dan tingkat T3 harus segera dinilai jika ada kecurigaan klinis berdasarkan gejala-gejala di atas. Terapi seperti thionamida, beta-blocker, larutan kalium iodida jenuh (larutan yodium Lugol), glukokortikoid harus segera diberikan untuk menghambat pelepasan hormon, serta memerlukan pemantauan ketat karena tingginya angka kematian pasien badai tiroid.⁽¹²⁾

Tabel 1. Hasil ekstraksi data dari artikel-artikel

Jurnal dan penulis	Subjek	Usia (tahun)	Alasan MRS	Skor BWPS	Terapi & tindakan	Hasil pemeriksaan
<i>Journal of Medical Case Reports (Q3)</i> - Yonezaki et al. ⁽⁵⁶⁾	Pasien badai tiroid memiliki riwayat melanoma ganas di rongga hidung	85	Penyakit Hashimoto dan DM tipe 2	60	Hari ke-1: Kalium iodida PO (50 mg setiap 6 jam), landiolol hidroklorid 4–10 µg/kg/menit. Kalium iodida dihentikan ketika pasien didiagnosis tiroiditis destruktif, diganti dengan Prednisolon 0,5–0,7 mg/kg per hari sebagai pengobatan untuk irAE dan badai tiroid. Hari ke-5: takikardi teratasi, dan landiolol hidroklorida dihentikan. Obat KRS: injeksi insulin dan <i>levothyroxine sodium hydrate</i> .	TSH Pre: 0,128 µIU/mL Post: - fT3 Pre: 31,7 pg/mL Post: - fT4 Pre: 3,43 ng/dL Post: -
<i>The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine (Nilai Q belum tersedia)</i> Makino et al. ⁽¹³⁾	Pasien badai tiroid	85	Atrial fibrilasi dan <i>Lewy body dementia (LBD)</i>	75	RPO: <i>levothyroxine</i> Hari ke-1: infus kontinu landiolol, propranolol 5 mg, hidrokortison 100 mg/8 jam, tiamazol 30 mg, dan iodida PO 200 mg melalui selang lambung. Hari ke-26: terapi penggantian <i>levothyroxine</i> dimulai karena terjadi penurunan kadar hormon tiroid.	TSH Pre: <0,007 µIU/mL Post: 0,028 µIU/mL fT3 Pre: - Post: 14,32 pg/mL fT4 Pre: >7,77 ng/dL Post: 5,27 ng/dL
<i>Journal of Medical case Reports (Q3)</i> Suzuki et al. ⁽¹⁴⁾	Pasien badai tiroid memiliki riwayat tumor di kelenjar adrenal kanan dan tanpa evaluasi lanjutan	60	Hipertensi	95	Iodida 36 mg/hari, thiamazole 30 mg/hari. Untuk mengurangi konversi perifer T4 menjadi T3, hidrokortison 300 mg IV diberikan selama 3 hari berturut-turut.	TSH: Pre: - Post: - fT3 Pre: - Post: 7,2 pg/dL fT4 Pre: - Post: 2,9 ng/dL
<i>Journal of cardiothoracic surgery (Q2)</i> Lee, et al. ⁽¹⁵⁾	Pasien badai tiroid memiliki riwayat hipertiroidisme akibat gagal jantung dengan atrial fibrilasi 11 tahun yang lalu	74	Sesak nafas dan nyeri dada selama 1 bulan	70	Hari ke-8: larutan Lugol 5 tetes 2x1, setiap hari hingga jadwal operasi. Hari ke-14: dilakukan operasi CABG dengan menggunakan bypass kardiopulmoner (CPB). Pada hari operasi, diberikan terapi Esmolol IV melalui infus kontinu (rentang 20–200 mg/jam) dan dua puluh satu injeksi bolus 790 mg. Selain itu, pasien diberikan kortisol 50 mg 3x1, dan dosis obat anti-tiroid yaitu metimazol 15 mg 3x1. Hari ke-3 pasca operasi: steroid dihentikan	TSH Pre: 0,01 uIU/mL Post: - fT3 Pre: 2,39 ng/mL Post: 0,87 ng/ml fT4 Pre: 3,321 ng/dl Post: 2,86 ng/dl
<i>Annals of the Academy of Medicine, Singapore (Q3)</i> Tsang & Tan ⁽¹⁶⁾	Pasien badai tiroid dan perokok berat	61	Graves disease	95	Hari ke-1: hidrokortison IV 100 mg 4 kali sehari, kolestiramin 4 gram PO 3 kali sehari, dan iodin Lugol serta litium 400 mg 2 kali sehari. Terjadi peningkatan kadar bilirubin, oleh karena itu, obat anti-tiroid konvensional dikontra-indikasikan. Hari ke-2 dan 3: Fresh Frozen Plasma (FFP) dan karbimazol 10 mg setiap pagi.	TSH Pre: - Post: <0,010 fT3 Pre: 25,4 Post: 6,3 fT4 Pre: 51,7 Post: 12,7
<i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Q1)</i> Alkwatli et al. ⁽¹⁷⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat karsinoma limfopitelial timus	64	Sesak nafas yang semakin memburuk saat beraktivitas selama 2 bulan	95	Hari ke-1: metimazol 15 mg 2x1, dan dosisnya ditingkatkan menjadi 20 mg 3x1. Hari ke-3: pasca operasi, diberikan hidrokortison IV 100 mg setiap 8 jam dan kolestiramin PO 4 mg 4x1. Hari ke-9: ditambahkan terapi Larutan yodium Lugol Hari ke-12: mulai menjalani pertukaran plasma terapeutik (TPE) dan menjalani 4 sesi.	TSH Pre: 0,05 uIU/mL Post: - fT3 Pre: 261 ng/dL Post: 35 ng/dL [53,764 nmol/L] fT4 Pre: 24,9 ug/dL Post: 4,6 ug/dL [59,211 nmol/L]
<i>Cureus (terindeks pubmed central)</i> Obi, et al. ⁽¹⁸⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat hipertensi, penyakit arteri koroner	64	Atrial fibrilasi	-	Hari ke-1: Diltiazem 20 mg dan 35 mg IV push dan metoprolol tartrat 5 mg IV push tanpa perbaikan. Furosemide IV 40 mg dan 20 mg dengan bolus dan amiodarone 150 mg karena terdapat edema paru akut.	TSH Pre: <0,005 Post: 0,193 fT3 Pre: - Post: -

Jurnal dan penulis	Subjek	Usia (tahun)	Alasan MRS	Skor BWPS	Terapi & tindakan	Hasil pemeriksaan
	nonobstruktif, gagal jantung kronis (EF 35-40%), penyakit paru obstruktif kronis (PPOK)				Hari ke-2: amiodarone dihentikan dan diberikan metimazol 10 mg setiap 12 jam selama satu minggu serta antibodi peroksidase tiroid dan imunoglobulin pengstimulasi tiroid. metilprednisolon, 40 mg setiap 8 jam, diberikan dan ditaper. Hari ke-4: Digoxin 125 mcg PO dan metoprolol tartrat 50 mg tiap 8 jam. Hari ke-5: metoprolol sukkinat 200 mg PO 1x1, dan digoxin dihentikan untuk membatasi toksisitas. Dosis prednisone pasien sedang diturunkan, dan methimazole dihentikan. Diberikan propranolol 30 mg tiap 8 jam dimulai, lalu difiltrasi hingga 80 mg tiap 8 jam.	FT4 Pre: 2,18 Post: 1,12
<i>British Medical Journal (Q1)</i> Kataoka et al. ⁽¹⁹⁾	Pasien badai tiroid	70	Adenokarsinoma paru, cT4N3M0, stadium IIIC	50	ICU: propranolol (20 mg per hari), landiolol (750 mg per hari) untuk mencapai kontrol denyut jantung yang sesuai, hidrokortison (100 mg setiap 8 jam), kalium iodida (200 mg per hari).	TSH Pre: 0,01 µIU/mL Post: 1,51 µIU/mL fT3 Pre: 16,0 pg/mL Post: 3,3 pg/mL fT4 Pre: 7,2 ng/dL Post: 1,3 ng/dL
<i>The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine (Nilai Q belum tersedia)</i> Ishihara et al. ⁽²⁰⁾	Pasien badai tiroid	63	Bipolar II disorder	-	Pasien dirawat selama 17 hari, diberikan thiamazole 15-45 mg/hari, kalium iodida 50-200 mg/hari, landiolol 12-24 mg/jam, heparin 400-520 unit/jam, dan bisoprolol fumarate 0,3125-1,25 mg/hari. Fungsi tiroidnya stabil saat mengonsumsi tiamazol dan kalium iodida.	TSH Pre: <0,003 Post: <0,003 fT3 Pre: 16,39 Post: 2,26 fT4 Pre: 3,74 Post: 0,92
<i>Journal of Vascular and Interventional Radiology (Q2)</i> Rohr et al. ⁽²⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat <i>ventricular tachycardia</i> dan <i>cardiac arrest</i>	64	Atrial fibrilasi	-	Amiodarone, steroid, tionaamida, β-blocker, dan plasmapheresis.	TSH Pre: - Post: 0,114 mIU/L fT3 Pre: - Post: 12,3 ng/dL fT4 Pre: - Post: -
<i>Cardiology Journal (Q2)</i> Degrauwe et al. ⁽²¹⁾	Pasien badai tiroid dengan hipertensi arteri dan atrial fibrilasi paroksismal	70	Nyeri dada akut, 3 minggu sebelum MRS mengalami jberat badan, tremor, palpitasi	55	Karbimazol 20 mg/hari, hidrokortison intravena, metoprolol.	TSH Pre: < 0,005 mIU/L Post: - fT3 Pre: ~90 ng/dL Post: ~4 ng/dL fT4 Pre: ~100 ug/dL Post: ~5 ug/dL
<i>Clinical Toxicology (Q1)</i> Wong et al. ⁽²²⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat kecemasan, depresi, Hashimoto's thyroiditis, dan <i>ventriculo peritoneal (VP) shunt</i> .	72	Overdosis levotiroksin (kebingungan, agitasi, takikardi)	-	Propranolol oral 40 mg 1x1, propylthiouracil 200 mg 2x1, kolestiramin 4 g 1x1 melalui selang nasogastric, hidrokortison 25 mg IV 2x1.	TSH Pre: - Post: - fT3 Pre: >30,8 pmol/L Post: - fT4 Pre: >150 pmol/L Post: -
<i>International Journal of General Medicine (Nilai Q belum tersedia)</i> Zhao & Ruan. ⁽²³⁾	Pasien badai tiroid dengan palpitasi dan penurunan berat badan	65	Graves' disease	-	RPO: Metimazol (MMI) 10 mg selama tiga minggu, kemudian mengalami leukopenia ringan, sehingga diganti dengan hidrokortison sukkinat 100 mg IV KRS: hidrokortison 20 mg dan PTU 100 mg diminun setiap hari.	TSH Pre: 0 Post: 0 fT3 Pre: >30,0 Post: 4,31 fT4 Pre: 4,48 Post: 0,86
<i>Medicine (Baltimore) (terindeks pubmed central)</i> Park, et al. ⁽²⁴⁾	Pasien badai tiroid	67	Kecelakaan lalu lintas pejalan kaki	80	Hari ke-1: Glukokortikoid IV (200 mg QD) dan propranolol PO (20 mg bid), propiltiourasil (200 mg, 6 kali sehari), serta larutan Lugol (0,5 g 1x1) telah dimulai. Hari ke-11: Glukokortikoid dihentikan secara bertahap, propiltiourasil 150 mg 3x1, larutan Lugol dihentikan. Hari ke-14: agen antitiroid diubah menjadi metimazol (20 mg 2x1).	TSH Pre: <0,008 µIU/mL Post: <0,008 µIU/mL fT3 Pre: 440 ng/ dL Post: 89,1 ng/dL fT4 Pre: 7,45 ng/dL Post: 1,06 ng/dL
<i>Journal of Clinical Apheresis (Q3)</i> Tan et al. ⁽²⁵⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat DM tipe 2, hipertensi, <i>graves' disease</i> 3 tahun lalu	61	Nyeri perut akut, muntah, urin berwarna teh	100	Propranolol PO 40 mg 3x1	TSH Pre: - Post: - fT3 Pre: ~40 Post: ~30 fT4 Pre: ~45 Post: ~10

Jurnal dan penulis	Subjek	Usia (tahun)	Alasan MRS	Skor BWPS	Terapi & tindakan	Hasil pemeriksaan
<i>Journal of Clinical Apheresis</i> (Q3) Tan <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat asma bronkial dan <i>graves' disease</i>	68	Tukak duodenum perforasi	65	Propiltiourasil (PTU) rektal 600 mg setiap hari diikuti dengan natrium iodida IV 1 g setiap hari selama 2 hari, dan hidrokortison IV 100 mg 3x1 selama 3 hari.	TSH Pre: - Post: - fT3 Pre: ~10 Post: ~10 fT4 Pre: ~40 Post: ~25
<i>Journal of Clinical Apheresis</i> (Q3) McGonigle <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat penyakit arteri coroner dan unstable angina	70	nyeri dada, nyeri perut, kecemasan, berkeringat, mual, muntah, takikardia, status mental disorientasi	50	Hari ke-1: PTU dan larutan yodium dosis tinggi. Hari ke-4 pasca operasi, kadar bilirubin pasien terus meningkat, dan waktu peningkatan ini dianggap lebih konsisten dengan hepatotoksitas akibat PTU daripada disfungsi hati akut akibat hipotensi intraoperatif. Maka, PTU dihentikan dan diganti dengan MMI. Saat skor BWPS meningkat menjadi 50, dosis MMI-nya kemudian ditingkatkan dan pasien mulai diberikan hidrokortison.	TSH Pre: 0,03 IU/L Post: - fT3 Pre: 2,27 Post: 0,81 fT4 Pre: 4,8 Post: 1,7
<i>Journal of Medical Cases</i> (Q4) Upadhyaya <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat hipertiroid, kardiomiopati iskemik pasca operasi bypass arteri koroner (CABG), atrial fibrilasi	75	amnesia anterogradus saat beraktivitas	60	Amiodaron IV, lidokain, dan akhirnya diintubasi serta disedasi karena badai takikardia ventrikel yang tidak kunjung reda. Kemudian ditambahkan terapi steroid, kolestiramin, kalium iodida, dan esmolol.	TSH Pre: <0,01 Post: 0,652 fT3: Pre: - Post: - fT4 Pre: 5,46 Post: 0,65
<i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> (Q1) Moazezi <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat diabetes melitus tipe 2, hipertensi, hiperlipidemia, kecemasan, depresi, penyakit ginjal kronis tahap IIIa, atrial fibrilasi	74	Tiroidotoksikosis yang diinduksi amiodaron (AIT)	85	Rawat inap: hidrokortison IV 100 mg setiap 8 jam, propiltiourasil enteral 200 mg setiap 4 jam, propranolol enteral 60 mg setiap 4 jam, larutan jenuh kalium iodida enteral 300 mg setiap 6 jam, dan kolestiramin enteral 4 g setiap 6 jam. Pasca operasi: pasien melanjutkan penggunaan hidrokortison dan propranolol untuk mengurangi konversi T4 menjadi T3. Hari ke-5 pascaoperasi: levothyroxine 100 mcg setiap hari, hidrokortison secara perlahan dihentikan, dan pasien menerima dosis terakhir pada hari pascaoperasi ke-7.	TSH Pre: 1,82 mcUnits/mL (1,82 mIU/L) Post: - fT3 Pre: 3,07 pg/mL (4,72 pmol/L) Post: - fT4 Pre: 1,62 ng/dL (20,85 pmol/L) Post: 1,0 ng/dL (12,9 pmol/L)
<i>Journal of Yeungnam Medical Science</i> (Terindeks Emerging Sources Citation Index – ESCI) Kwon <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	Pasien badai tiroid dengan riwayat DM tipe 2 dan Hipertensi	67	Rasa mengantuk dan demam setelah 4 tahun tiroidektomi total	55	Rawat inap: larutan kalium iodida oral, propiltiourasil 200 mg 3x1, propranolol 40 mg 4x1 yang diberikan melalui selang nasogastrik karena keadaan mental pasien yang stupor, hidrokortison IV 50 mg juga diberikan 4x1.	TSH Pre: <0,008 µIU/mL Post: - fT3 Pre: 5,43 ng/mL Post: - fT4 Pre: >12,0 ng/dL Post: -

PEMBAHASAN

Badai tiroid pada pasien lanjut usia dapat berkembang dari hipertiroidisme yang telah lama tidak diobati, sering kali dipicu oleh peristiwa akut seperti operasi tiroid atau non-tiroid, trauma, infeksi, dan beban yodium akut termasuk penggunaan amiodaron. Pasien dapat menunjukkan gejala hipertermia, agitasi, kecemasan, delirium, psikosis, takikardia, hipotensi, aritmia jantung, stupor, koma, atau bahkan kematian akibat *colaps* kardiovaskular. Kadar TSH, T4 bebas, dan T3 harus segera dinilai jika ada kecurigaan klinis seperti gejala-gejala di atas.⁽¹²⁾ *The American Thyroid Association* (ATA) merekomendasikan bahwa pengobatan hipertiroidisme harus melibatkan dua langkah, yaitu: 1) pengendalian gejala dengan cepat dan 2) langkah yang dipilih bertujuan untuk mengurangi sintesis hormon tiroid.⁽³⁾ Sedangkan prinsip-prinsip terapi yang disoroti oleh Idrose tahun 2015 adalah 1) perawatan suportif (manajemen dehidrasi, demam, pemantauan jantung, dan glukosa), 2) inhibisi sintesis hormon tiroid baru, misalnya propiltiourasil atau metimazol, 3) inhibisi pelepasan hormon tiroid, misalnya yodium dengan larutan lugol, 4) blokade reseptor adrenergik beta, misalnya, propranolol, 5) mencegah konversi perifer T4 menjadi T3, misalnya, steroid, propranolol, dan propylthiouracil, 6) mengatasi penyebab yang mendasari.⁽⁹⁾

Tujuan utama terapi antitiroid pada pasien lanjut usia adalah untuk membuat keadaan pasien menjadi eutiroid secepat dan seaman mungkin. Euthyroid adalah kejadian dimana tiroksin bebas (FT4) dan triiodotironin bebas (FT3) berada dalam rentang normal. Rentang normal TSH (0,4–5,0 mU/L), FT4 (10,4–19,6 pmol/l) dan FT3 (4–5,3 pmol/L).^(3,30) Berbagai pedoman merekomendasikan bahwa tes fungsi tiroid harus diperiksa 4–6 minggu setelah memulai terapi dan kemudian setiap 2–3 bulan setelah pasien menjadi eutiroid.⁽³¹⁾ Penyebab pasti bagaimana usia lanjut mempengaruhi waktu menuju eutiroidisme tidak diketahui, karena respons sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid terhadap tingkat T4 dan T3 mungkin telah berubah dan terjadinya perubahan titik setel pada otak seiring bertambahnya usia.⁽³²⁾

Berdasarkan “*Guideline for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society*” tahun 2016, rekomendasi terapi lini pertama badai tiroid adalah pemberian antitiroid (ATD) untuk menghambat langsung tiroid peroksidase melalui pengikatan iodotirozin dalam molekul tiroglobulin, yang mengakibatkan penurunan sintesis molekul hormon tiroid baru.⁽¹⁰⁾ Perbedaan fungsional utama antara MMI dan PTU adalah bahwa penggunaan dosis besar PTU (setidaknya 400 mg/hari) dapat menghambat aktivitas deiodinase tipe I di kelenjar tiroid dan organ perifer lainnya, dan oleh karena itu dapat secara akut menurunkan kadar triiodotironin (T3) lebih banyak daripada MMI. Inilah alasan mengapa PTU lebih direkomendasikan

daripada MMI, dalam pedoman yang diterbitkan oleh *American Thyroid Association* (ATA).⁽³⁾ Sebuah survei nasional yang dilakukan oleh JTA, mengungkapkan bahwa baik kadar free T3 (FT3) maupun rasio FT3/free thyroxine (FT4), tetapi bukan kadar FT4, berkorelasi invers dengan tingkat keparahan penyakit yang dinilai dengan *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II dan *Sequential Organ Failure Assessment* pada pasien dengan badai tiroid. Temuan ini menunjukkan bahwa konversi T4 menjadi T3 mungkin sudah terhambat pada badai tiroid yang parah. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan dalam keparahan penyakit atau mortalitas antara pasien dengan badai tiroid yang diobati dengan MMI atau PTU.⁽¹⁰⁾ Oleh karena itu, PTU dan MMI direkomendasikan dalam badai tiroid berat di mana konversi T4 menjadi T3 berkurang.

Mengenai efektivitas jangka panjang ATD dalam tirotoksikosis pada pasien Graves yang terkompensasi, sebuah studi prospektif acak yang dilakukan di Jepang mengungkapkan bahwa MMI (30 mg/hari) menormalkan kadar hormon tiroid lebih cepat dibandingkan PTU (300 mg/hari). Studi ini juga menunjukkan bahwa insiden efek samping pada pasien yang diobati dengan MMI secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan PTU. Berdasarkan temuan ini, pedoman JTA merekomendasikan MMI sebagai ATD pilihan pertama untuk pengobatan penyakit Graves yang terkompensasi, kecuali selama kehamilan awal. Oleh karena itu, MMI telah menjadi pilihan utama para dokter di Jepang untuk pengobatan penyakit Graves yang terkompensasi dan lebih sering digunakan untuk mengobati tirotoksikosis yang tidak terkompensasi dalam badai tiroid dalam survei nasional (278 dari 356 kasus, 78%). Selain survei nasional di Jepang, sebuah studi terbaru dari Amerika Serikat juga melaporkan tidak ada perbedaan signifikan pada pasien badai tiroid yang diobati dengan MMI atau PTU. Pengamatan-pengamatan ini bersama-sama memberikan bukti pendukung bahwa MMI mungkin tidak lebih merugikan dibandingkan PTU untuk pengobatan tirotoksikosis pada badai tiroid. Pada *multi-centered retrospective cohort study* yang dilakukan oleh Maldey tahun 2021, dengan jumlah 729 pasien dewasa dan terapi yang digunakan adalah PTU (200-600 mg), mencapai eutiroid dalam 6-12 bulan terapi.⁽³¹⁾ Dosis maksimum yang dianjurkan untuk PTU adalah 1600 mg per hari dan dosis untuk MMI adalah 60-80 mg/hari, dengan dosis maksimal 100 mg/hari.^(3,10) PTU lebih disukai dibandingkan MMI karena efeknya pada konversi perifer dan telah terbukti memiliki efek yang lebih signifikan dalam menurunkan serum T4 dan T3 dalam waktu 24 jam dibandingkan MMI.^(2,33) Pada akhirnya, memilih antara PTU dan MMI tergantung pada karakteristik pasien dan tolerabilitasnya.⁽³⁾

Sediaan intravena MMI tersedia secara komersial di beberapa negara, termasuk Jepang dan beberapa negara Eropa, tetapi tidak di Amerika Serikat atau Inggris. Dalam survei nasional, tingkat keparahan penyakit pasien dengan badai tiroid yang diobati dengan MMI intravena (47 dari 278 kasus, 17%) secara signifikan lebih tinggi daripada pasien yang diobati dengan sediaan oral, menunjukkan bahwa pasien dengan badai tiroid yang parah lebih efektif diobati dengan MMI intravena.⁽¹⁰⁾ Pasien lanjut usia memiliki risiko lebih besar terhadap efek samping dari obat-obatan dan kekambuhan setelah penghentian terapi obat. Agranulositosis adalah kejadian merugikan yang terjadi pada 0,5% pasien yang diobati dengan metimazol. Selain itu, ruam, cedera hati, artralgia, dan mialgia juga sering terjadi.⁽³⁾ Pada pria keturunan Asia, MMI dikaitkan dengan hipoglikemia sekunder akibat sindrom insulin autoimun. Reaksi merugikan ringan termasuk reaksi kulit, artralgia, gangguan gastrointestinal, sensasi rasa abnormal, sialadenitis, dan limfadenopati.⁽³⁴⁾ Sebelum memulai terapi metimazol, semua pasien harus menjalani pemeriksaan darah lengkap sebagai baseline, termasuk jumlah sel darah putih dengan diferensial dan tes fungsi hati.⁽³⁾ Penilaian lanjutan kadar serum free T4 dan total T3 harus dilakukan sekitar 2-6 minggu setelah memulai terapi, tergantung pada tingkat keparahan tirotoksikosis, dan dosis obat harus disesuaikan sesuai kebutuhan. Serum T3 harus dipantau karena kadar serum free T4 mungkin normal meskipun kadar serum T3 tetap tinggi. Serum TSH mungkin tetap tertekan selama beberapa bulan setelah memulai terapi, dan oleh karena itu bukan merupakan parameter yang baik untuk memantau terapi pada awal perjalanan terapi. Setelah pasien menjadi eutiroid, dosis metimazol biasanya dapat dikurangi sebesar 30-50%, dan pengujian biokimia diulang dalam 4-6 minggu dan kemudian ditingkatkan menjadi interval 3 bulan.⁽¹²⁾ Selain Metimazole dan PTU, karbimazole (10-20 mg/hari) juga merupakan obat antitiroid yang menghambat sintesis hormon tiroid dengan bertindak pada tiroid peroksidase.⁽³⁴⁾

Pengobatan utama hipertiroidisme yang disertai dengan takikardia dan penyakit kardiovaskular secara bersamaan pada pasien lanjut usia adalah blokade beta-adrenergik. Blokade beta-adrenergik menurunkan denyut jantung dan tekanan darah sistolik serta memperbaiki tremor, iritabilitas, labilitas emosional, dan intoleransi terhadap aktivitas fisik. Bertambahnya usia juga menjadi prediktor independen berkembangnya atrial fibrilasi, yang diperkirakan hadir pada 30% pasien lanjut usia yang menderita hipertiroidisme dan sangat umum terjadi pada mereka dengan hipertiroidisme sekunder akibat nodul toksik. Di antara populasi yang berusia 60 tahun ke atas, kadar TSH yang rendah dan berkepanjangan dikaitkan dengan risiko tiga kali lipat lebih tinggi untuk berkembangnya atrial fibrilasi dalam dekade berikutnya. Sangat jarang terjadi jika atrial fibrilasi dijadikan satu-satunya tanda klinis hipertiroidisme pada pasien lanjut usia, karena degenerasi fibrotik yang beraitan dengan usia pada simpul sinus dan sistem konduksi jantung, serta seringnya penggunaan obat-obatan seperti beta-blocker, sehingga palpitasi jarang terjadi, bahkan pada pasien dengan atrial fibrilasi.⁽¹²⁾ Reseptor hormon tiroid hadir di miokardium dan jaringan endotel vaskular, sehingga memungkinkan perubahan konsentrasi hormon tiroid yang beredar untuk memodulasi aktivitas pada organ akhir. Pasien yang secara jelas mengalami hipertiroidisme dan menunjukkan manifestasi kardiovaskular serta hematologis yang terdokumentasi dengan baik, jika tidak diobati, maka dapat mempercepat timbulnya penyakit kardiovaskular yang bersifat simptomatik. Perubahan kecil dalam konsentrasi hormon tiroid dapat berdampak buruk pada sistem kardiovaskular dan disfungsi tiroid subklinis telah dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas vaskular sebesar 20% hingga 80%.⁽³⁵⁾

Alasan takikardia harus diobati secara agresif karena hasil survei nasional⁽¹⁰⁾ mengungkapkan bahwa takikardia dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan badai tiroid. Hasil survei nasional menunjukkan bahwa fibrilasi atrium dalam keadaan badai tiroid berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan.⁽¹⁰⁾ Temuan ini menunjukkan bahwa penurunan hemodinamik sistemik dipercepat oleh fibrilasi atrium pada badai tiroid. Oleh karena itu, kardioversi harus dipertimbangkan ketika hemodinamik terganggu dengan

cepat akibat fibrilasi atrium. Antikoagulasi direkomendasikan untuk fibrilasi atrium non-valvular ketika skor CHADS₂, yang digunakan untuk mengevaluasi risiko onset stroke adalah ≥ 2 poin. Selain itu, dabigatran dan apixaban direkomendasikan ketika skor CHADS₂ adalah 1 poin. Karena hipertiroidisme meningkatkan risiko tromboemboli, maka dengan memodifikasi keseimbangan koagulasi-fibrinolisis, antikoagulasi harus dimulai berdasarkan pedoman farmakoterapi atrial fibrilasi.⁽¹⁰⁾

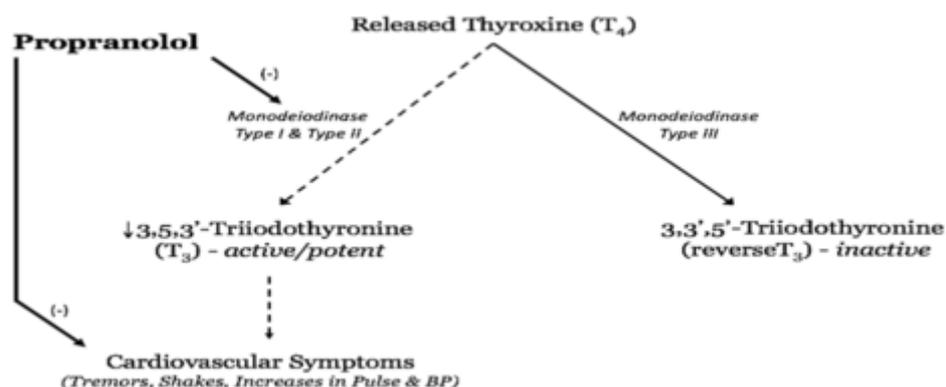
Pada penelitian suatu studi kasus, pasien telah dilakukan angiografi koroner karena dicurigai terjadi infark miokard akut.⁽³⁶⁾ Telah dilaporkan sebelumnya bahwa media kontras yang mengandung yodium dapat memperburuk hipertiroidisme. Larutan yodium Lugol sebaiknya ditunda meskipun ada rekomendasi untuk pemberian awal (setidaknya 1 jam setelah obat antitiroid). Hal ini disebabkan oleh kekhawatiran fenomena Jod-Basedow dari beban yodium besar yang diterima pasien dan kontras dengan CT scan-nya yang mungkin telah memperburuk tirotoksikosisnya.⁽¹⁷⁾ Injeksi bolus media kontras juga dapat meningkatkan konsentrasi adrenalin serum pada pasien dengan feokromositoma. Selain itu, feokromositoma dapat meniru sindrom arteri koroner dan menyebabkan gagal ginjal.⁽³⁶⁾ Maka, kita harus selalu mengingat risiko yang berkaitan dengan penggunaan media kontras ketika pemeriksaan medis yang dilakukan pada pasien dengan hipertiroidisme, feokromositoma, dan kondisi lainnya yang belum terdiagnosis. Karena hipertiroidisme dan feokromositoma dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular. Gagal jantung dan takikardia dengan atrial fibrilasi merupakan komplikasi khas dari krisis tirotoksik yang dapat mempengaruhi kinetika sirkulasi.⁽³⁷⁾ Krisis multisistem feokromositoma juga menyebabkan berbagai kelainan kardiovaskular, termasuk aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, gangguan konduksi, syok kardiogenik, dan krisis hipertensi. Namun, strategi manajemen kardiovaskular untuk krisis ini sangat berbeda. Krisis tirotoksik memerlukan pengobatan tirostatik khusus dan yodium. Selain itu, beta blocker digunakan untuk mengendalikan takikardia. Terapi beta blocker mencegah katekolamin mengikat reseptor adrenergik beta, sehingga mengurangi deiodinase perifer T₄ menjadi T₃. Blokade alfa digunakan melawan efek adrenergik dari katekolamin dan memungkinkannya ekspansi volume intravaskular. Secara konvensional, pemblokiran beta tidak boleh dilakukan sampai pemblokiran alfa sepenuhnya terjalin karena stimulasi alfa yang tidak terhambat dapat menyebabkan hipertensi berat pada feokromositoma. Pada pasien dengan hipertensi sekunder akibat tumor adrenal, terapi yang diberikan dimulai dari agen antihipertensi ditambah dengan *alpha blocker*. Penggunaan *beta blocker* sebelum *alpha blocker* dikontraindikasikan dalam konteks feokromositoma dan hal itu akan menyebabkan tantangan dalam manajemen kardiovaskular karena stimulasi alfa yang tidak terhalang.⁽³⁶⁾

Blokade beta-adrenergik (BB) direkomendasikan untuk semua pasien dengan tirotoksikosis untuk kontrol simptomatik. Mekanisme aksi BB masih belum diketahui secara pasti, karena golongan ini tidak memiliki efek yang dapat dikenali oleh kelenjar tiroid itu sendiri, dan penelitian telah menemukan efek yang bertentangan pada pengurangan T₄ dan T₃ perifer. Propranolol pada dosis tinggi 120-160 mg per hari, adalah satu-satunya agen BB yang terbukti dapat menurunkan T₃ perifer, efek yang tidak dimediasi oleh blokade reseptor beta-adrenergik. Efek utama terkait dengan mengendalikan gejala yang berhubungan dengan keadaan simpatomimetik hipertiroidisme seperti takikardia, palpitasi, tremor, dan kegugupan. Dalam sebuah studi kontrol acak, menemukan bahwa pada pasien dengan tirotoksikosis Graves ringan, diberikan kombinasi MMI dan propranolol atau atenolol secara signifikan meningkatkan denyut jantung serta gejala subjektif dan kualitas hidup dibandingkan dengan mereka yang diobati hanya dengan MMI setelah empat minggu. Namun, tidak ada efek signifikan pada fT₄ atau fT₃ antara kelompok-kelompok tersebut.⁽³³⁾ Propranolol adalah obat golongan BB yang sering dipilih dan diberikan dalam dosis 10-40 mg tiga hingga empat kali sehari. Dosis atenolol adalah 25-100 mg sekali hingga dua kali sehari dan dihindari selama kehamilan. Metoprolol didosis 25-50 mg dua hingga tiga kali sehari. Nadolol diberikan dengan dosis 40-160 mg sekali sehari. Untuk badai tiroid berat yang memerlukan perawatan ICU, esmolol pada dosis 50-100 ug/kg/menit dapat diberikan. Efek samping termasuk eksaserbasi bronkospasme pada pasien dengan penyakit saluran napas obstruktif, dan fenomena Raynaud.⁽³⁾

Propranolol adalah penghambat non-selektif beta-1 dan beta-2, digunakan secara preferensial dalam keadaan hipertiroidisme dan badai tiroid karena efeknya yang menghambat konversi perifer T₄ tidak aktif menjadi bentuk T₃ aktif.⁽³⁸⁾ Dalam keadaan hipertiroid, jumlah ekstrem T₄ (90% dari hormon tiroid yang bersirkulasi) dilepaskan dari folikel tiroid dan kemudian diubah menjadi T₃ (hormon yang lebih kuat) oleh dua enzim: monodeiodinase tipe I dan monodeiodinase tipe II. T₃ bersifat lipofilik dan diangkut oleh protein pengikat tiroid. Protein pembawa yaitu globulin pengikat tiroid (TBG), memungkinkan transisi yang mudah ke dalam sel target di mana ia berinteraksi dengan gen, meningkatkan ekspresi protein seperti Na/K ATPase. Hormon tiroid memberikan efek kardiovaskularnya dengan meningkatkan transkripsi gen protein miosin jantung. Hormon tiroid dapat meningkatkan regulasi sarcoplasmic calcium ATPase, myosin heavy chain alfa, saluran K⁺ yang tergantung tegangan, saluran Na⁺, dan reseptor adrenergik beta 1.⁽¹⁸⁾ Reseptor beta (β) adrenergik adalah bagian dari jalur stimulasi utama sistem saraf simpatik. Reseptor ligan terikat G ini diaktifkan terutama oleh katekolamin. Peningkatan reseptor adrenergik β -1 dan sensitivitasnya terhadap katekolamin (norepinefrin dan epinefrin) menyebabkan peningkatan detak jantung, dan kontraktilitas dengan efek gabungan peningkatan curah jantung/tekanan darah. Reseptor adrenergik beta-1 mendominasi pada simpul sinoatrial (SA) dan atrioventrikular, karena hormon tiroid meningkatkan sensitivitasnya terhadap katekolamin dan memperpendek durasi potensial aksi (APD), sehingga mengakibatkan atrial fibrilasi.⁽³⁹⁾

Propranolol menghambat aktivitas monodeiodinase tipe I, yang mengurangi konversi perifer T₄ menjadi T₃. Propranolol meningkatkan konsentrasi serum reverse T₃ dengan perubahan yang lebih sedikit pada tingkat hormon tiroid serum lainnya dibandingkan dengan metoprolol. Propranolol dengan blokade beta-2 dapat meningkatkan resistensi vaskular sistemik, mengurangi *colaps* kardiovaskular.⁽⁴⁰⁾ Pada *heart failure* output tinggi, peningkatan curah jantung lebih besar daripada yang diperlukan untuk memenuhi permintaan metabolik. Didefinisikan oleh peningkatan curah jantung, resistensi vaskular sistemik yang rendah akibat vasodilatasi perifer, dan perbedaan kandungan oksigen arteri-vena yang rendah akibat peningkatan konsumsi oksigen sebagai hasil dari peningkatan permintaan metabolik. Volume dan tekanan darah yang tidak efektif menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatik tubuh (yang lebih lanjut memicu takikardia), aktivasi sumbu renin-angiotensin-aldosteron,

dan peningkatan serum vasopresin (untuk mempertahankan tonus vaskular). Hormon tiroid yang berlebihan dapat melampaui kapasitas kompensasi vasodilatasi koroner, memicu iskemia dan disfungsi sistolik. Dengan penggunaan propranolol, baik efek dari hormon tiroid yang berlebihan maupun mekanisme tubuh untuk mengkompensasi perbaikan *colaps* kardiovaskular. Propranolol sangat larut dalam lipid, sehingga mudah mencapai jaringan target guna menghambat aktivitas monodeiodinase tipe I dan monodeiodinase tipe II dibandingkan dengan metoprolol. Efek propranolol pada pengurangan metabolisme T4 melalui penghambatan monodeiodinase tipe I dapat mengakibatkan T4 dialihkan melalui enzim monodeiodinase tipe III (5'-D-III), yang menghasilkan produksi 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3 atau rT3), yang secara metabolik tidak aktif.⁽⁴¹⁾



Gambar 2. Mekanisme kerja propranolol pada tirotoksikosis atau badai tiroid⁽⁴¹⁾

β -blocker nonkardioselektif (propranolol) baik dalam krisis tirotoksik maupun hipertiroidisme yang tidak rumit telah diketahui sebagai standar terapi.^(9,38) Namun, harus ada kehati-hatian dalam penggunaannya, terutama pada pasien dengan disfungsi gagal jantung sistolik yang sudah ada sebelumnya dan penyakit paru obstruktif kronis. Efek propranolol lambat, terjadi dalam waktu 7-10 hari. Propranolol dalam dosis tinggi secara perlahan menurunkan konsentrasi serum triiodotironin (T₃) hingga 30%. Kewaspadaan harus dilakukan dalam penggunaan infus propranolol karena onsetnya yang lambat dapat menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata, yang mengakibatkan kolaps kardiovaskular, terutama pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri yang menurun, memerlukan perawatan di ICU untuk pemantauan ketat dan penggunaan agen inotropik serta vasopressor jika diperlukan. Untuk pasien dalam keadaan hipertiroid/tirotoksikosis tanpa gagal jantung, blokade beta membawa kelegaan simptomatik tanpa kompromi pada curah jantung (CO). Sebaliknya, pada pasien dengan hipertiroid/tirotoksikosis dan gagal jantung output rendah, peran kompensasi dalam mempertahankan CO disebabkan oleh keadaan hiperadrenergik yang diinduksi oleh tiroid, sehingga menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik dan penurunan signifikan dalam CO karena pemberian beta-blokade yang menghentikan mekanisme kompensasi ini.⁽³⁸⁾ Hal ini didukung oleh beberapa studi kasus yang telah dipublikasikan.^(37,42) Alasan utama mengapa kehati-hatian harus dilakukan saat menggunakan beta-blokade adalah karena sensitivitas berlebihan dari reseptor beta-adrenergik yang disebabkan oleh kelebihan hormon tiroid.⁽¹⁸⁾

Selain penggunaan *beta blocker*, yang harus diperhatikan adalah penggunaan kalium iodida. Obat ini harus dihentikan ketika pasien didiagnosis menderita tiroiditis destruktif. Kalium iodida dapat diberikan satu jam setelah *loading dose* antitiroid ditambahkan dengan 250 mg secara oral setiap 6 jam. Dalam kasus badai tiroid akibat tiroiditis destruktif, obat antitiroid dan yodium anorganik tidak efektif dan tidak boleh diberikan. Namun, dalam studi kasus Makino, dibutuhkan waktu lima hari untuk mengetahui status antibodi reseptor TSH.⁽¹⁴⁾ Pemberian iodida anorganik dalam dosis besar mengurangi sintesis hormon tiroid dengan menghambat oksidasi iodida dan organifikasi (efek Wolff-Chaikoff), dan juga dengan cepat menghambat pelepasan hormon tiroid dari lumen folikular kelenjar tiroid. Oleh karena itu, iodida anorganik dapat menurunkan kadar hormon tiroid lebih cepat daripada agen lainnya, termasuk ATD dan kortikosteroid. Karena ada beberapa bukti bahwa iodida anorganik dapat mengurangi aliran darah ke kelenjar tiroid, iodida anorganik banyak digunakan sebagai pengobatan penting sebelum operasi tiroid untuk mengurangi perdarahan selama operasi. Efek penghambatan dari iodida anorganik dapat berlangsung selama 1 hingga 2 minggu, tetapi mungkin menghilang setelah itu pada beberapa pasien.⁽¹⁰⁾

Dalam survei nasional, keparahan badai tiroid secara signifikan lebih besar pada pasien yang diobati dengan iodida anorganik dibandingkan dengan mereka yang tidak; namun, tidak ada perbedaan signifikan dalam angka kematian antara kedua kelompok tersebut. Temuan ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan iodida anorganik dapat meningkatkan hasil bagi pasien badai tiroid. Pedoman ATA merekomendasikan bahwa iodida anorganik diberikan setidaknya 1 jam setelah pemberian ATD untuk mencegah organifikasi iodida.⁽³⁾ Sebuah studi prospektif terbaru yang membandingkan pengobatan MMI dengan pengobatan MMI + kalium iodida (KI) dalam hal normalisasi cepat hormon tiroid pada penyakit Graves kompensasi (134 kasus) melaporkan bahwa kadar FT₃ pada kelompok pengobatan kombinasi menurun secara signifikan lebih cepat daripada pada kelompok MMI, dan tidak ada pasien yang menunjukkan peningkatan kadar hormon tiroid atau perburukan penyakit selama pengobatan kombinasi tersebut. Studi prospektif lainnya yang mengevaluasi efikasi MMI 15 mg/hari ditambah iodida anorganik 38,2 mg/hari (setara dengan 50 mg KI) (M15 + KI) vs. MMI 30 mg/hari (M30) untuk pengobatan penyakit Graves yang tidak rumit sedang hingga berat (310 kasus) juga menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi dengan M15 + KI meningkatkan kadar FT₄ secara signifikan lebih cepat daripada pengobatan dengan M30, tanpa eksaserbasi tirotoksikosis pada pasien yang diobati dengan M15 + KI. Berdasarkan temuan ini dalam 2 uji coba prospektif besar yang dilakukan di Jepang, guideline ini merekomendasikan agar dosis besar iodida anorganik diberikan secara bersamaan dengan ATD kepada pasien Graves yang mengalami komplikasi badai

tiroid. Namun, pasien yang diketahui alergi terhadap obat yang mengandung iodida anorganik tidak boleh diberikan KI, meskipun jika diberikan, mereka harus dipantau dengan hati-hati.⁽¹⁰⁾

Pada hasil studi Ishihara, kombinasi kalium iodida dengan thiamazole dapat mencapai kondisi eutiroid pasien pada hari ke-7 pengobatan di rumah sakit.⁽²⁰⁾ Jika penyakit Graves dikesampingkan, obat antitiroid dan yodium anorganik yang tidak efektif untuk tirotoksikosis akibat tiroiditis destruktif, harus segera dan cepat dihentikan, karena dosis tinggi obat antitiroid dapat menyebabkan reaksi obat yang merugikan, seperti disfungsi hati dan agranulositosis, yang memerlukan pemantauan yang cermat. Tirotoksikosis bervariasi dalam tingkat keparahan. Namun, sekitar 10% pasien dengan tiroiditis tanpa nyeri mengalami episode berulang, dan beberapa hasil studi telah melaporkan kasus yang menyulitkan dan berulang yang memerlukan tiroidektomi total atau terapi yodium radioaktif.⁽¹⁴⁾ Persiapan yodium, seperti yodium radioaktif, sangat penting untuk ablasi pasca-bedah atau penyakit yang persisten pada kanker tiroid.^(3,43) Ablasi yodium radioaktif (RAI) sering kali lebih disukai digunakan pada orang tua karena efektivitas, keamanan, dan biaya-efektifnya. Banyak pasien lanjut usia memilih terapi RAI sebagai pengobatan utama untuk penyakit Graves dengan harapan bahwa RAI akan memberikan kontrol definitif terhadap hipertiroidisme, menghindari operasi, dan efek samping potensial dari antitiroid, sambil mencapai resolusi cepat hipertiroidisme. Namun, ada risiko perkembangan oftalmopati Graves, terutama di antara pasien lanjut usia yang merokok. Lebih dari 80% pasien yang diobati dengan RAI kemudian mengembangkan hipotiroidisme dan memerlukan terapi penggantian hormon tiroid. Karena adanya komorbiditas yang terkait dengan usia, opsi bedah kurang umum digunakan pada orang dewasa yang lebih tua dengan hipertiroidisme. Tiroidektomi biasanya diperuntukkan bagi gondok besar yang menyebabkan gejala obstruktif, atau untuk keganasan tiroid yang diketahui atau dicurigai.⁽¹²⁾

Kortikosteroid harus diberikan sebagai profilaksis untuk insufisiensi adrenal relatif yang disebabkan oleh keadaan hipermetabolik pada badai tiroid. Dosis besar kortikosteroid telah terbukti menghambat baik sintesis hormon tiroid maupun konversi perifer T4 menjadi triiodotironin (T3).⁽⁴⁴⁾ Tirotoksikosis terkait dengan keadaan insufisiensi adrenal dan ko-administrasi steroid membantu mengurangi risiko eksaserbasi insufisiensi adrenal. Dosis tinggi steroid (prednison 1–2 mg/kg per hari) telah direkomendasikan untuk pengobatan irAE dengan inhibitor titik pemeriksaan imun. Dosis hidrokortison adalah 300 mg intravena, diikuti dengan 100 mg setiap delapan jam, atau deksametason 8 mg/hari. Efek samping berkaitan dengan penggunaan steroid jangka pendek, dan termasuk tekanan darah tinggi, hiperglikemia, dan penekanan sistem kekebalan tubuh.⁽³⁾ Prednisolon diberikan pada dosis 0,5–0,7 mg/kg per hari sebagai pengobatan untuk irAE dan badai tiroid.⁽¹³⁾ Meskipun laporan sebelumnya menyarankan dosis optimum prednisolon adalah 1–2 mg/kg per hari.^(10,44) Pada penelitian Yonezaki, pasiennya menggunakan dosis yang lebih rendah karena adanya diabetes mellitus yang bersamaan pada pasien dan tidak terkontrol.⁽¹³⁾ Overdosis kortikosteroid pada beberapa pasien dapat menyebabkan hiperglikemia yang tidak dituntaskan dan memburuknya kondisi umum mereka. Oleh karena itu, jenis dan dosis kortikosteroid perlu ditentukan dengan hati-hati secara individual untuk meningkatkan hasil dari badai tiroid.⁽¹⁰⁾

Kolestiramin adalah resin empedu, terutama digunakan sebagai pengobatan untuk hiperkolesterolemia. Telah terbukti dapat membantu mengurangi serum T4 dan T3 pada pasien dengan hipertiroidisme yang resisten terhadap tionamida dengan mengganggu reabsorpsi hormon tiroid yang dimediasi oleh sirkulasi enterohepatik. Cholestyramine dapat membuat T4 dan T3 terkonsentrasi di hati dan disekresikan dalam empedu baik dalam bentuk bebas atau terkonjugasi dengan glukuronida atau sulfat. Dalam sebuah studi kontrol acak, salah satu penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan hipertiroidisme Graves, pengobatan dengan kombinasi PTU, propranolol, dan kolestiramin menunjukkan penurunan signifikan dalam serum T3/T4 pada minggu kedua dan keempat, dibandingkan dengan pasien yang diobati hanya dengan PTU dan propranolol. Penelitian lain menunjukkan temuan serupa dalam sebuah studi acak yang menggunakan metimazol dan propranolol sebagai pengganti PTU dan propranolol dalam kombinasi dengan kolestiramin. Dosis adalah 1-4 gram secara oral satu hingga empat kali sehari. Diberikan satu jam sebelum obat lain karena dapat mengurangi penyerapan obat tersebut. Studi-studi yang disebutkan di atas menunjukkan bahwa kolestiramin yang diberikan dalam durasi singkat selama empat minggu dapat ditoleransi dengan baik. Namun, efek samping yang diketahui adalah kembung, sembelit, dan gas.⁽³³⁾

Litium juga digunakan sebagai terapi badai tiroid.⁽¹⁶⁾ Litium telah terbukti menghambat pelepasan tiroksin yang distimulasi oleh TSH melalui penghambatan sinyal sekunder siklik adenosin monofosfat (cAMP) yang dimediasi oleh TSH. Karena rentang terapeutiknya yang sempit dan profil efek sampingnya, litium diperuntukkan bagi pasien dengan kontraindikasi terhadap tionamida. Pada pasien dengan tirotoksikosis, litium dengan dosis terapeutik terbukti menurunkan kadar tiroksin serum sebesar ~25% dalam waktu 4-10 hari. Dalam tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron, litium dalam kombinasi dengan PTU terbukti mencapai keadaan eutiroid dalam waktu sekitar 4 minggu, sedangkan pemberian PTU secara tunggal dapat mencapai keadaan eutiroid dalam sekitar 11 minggu dengan.⁽³³⁾ Dosis lithium adalah 300-450 mg secara oral setiap 8 jam.⁽⁴⁵⁾

Selain terapi farmakologi, terdapat beberapa terapi non farmakologi yang penting diberikan kepada pasien lanjut usia dengan badai tiroid. Plasmapheresis yang telah digunakan dalam pengobatan badai tiroid, biasanya digunakan pada kasus refrakter dan pada kasus yang tidak responsif terhadap pengobatan lini pertama.^(46,47) Metode ini disertai dengan penurunan cepat hormon tiroid dan TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulin*), yang mengungkapkan gejala-gejala tersebut. Keamanan dan efektivitas pengobatan praoperatif dengan plasmapheresis telah terbukti. Total thyroidectomy adalah pilihan lain yang digunakan untuk pengobatan badai tiroid refrakter. Bahkan melakukan prosedur ini ketika pasien dalam kondisi kritis, seperti ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*), telah terbukti menyelamatkan nyawa pasien dan efektif. Jaringan tiroid yang diperoleh harus dievaluasi secara histopatologis untuk memastikan tidak ada keganasan yang hadir dan jika ditemukan adanya keganasan, maka perlu dilakukan pemeriksaan untuk metastasis.⁽⁴⁸⁾

Meskipun plasmapheresis tidak dianggap sebagai terapi lini pertama konvensional untuk tirotoksikosis berat, efektivitasnya telah didokumentasikan dengan baik dalam literatur pada beberapa gangguan hematologis, neurologis, dan ginjal, seperti purpura trombositopenik trombositik, sindrom Guillain-Barre, dan vaskulitis terkait antibodi sitoplasma antineutrofilik. Penggunaan aferesis dalam kondisi ini memiliki indikasi kategori I dan rekomendasi grade 1A oleh *American Society for Apheresis*, memberikan rekomendasi kuat untuk plasmapheresis

sebagai terapi lini pertama berdasarkan bukti berkualitas tinggi.⁽⁴⁹⁾ Peran plasmapheresis dalam badai tiroid kurang mapan karena ketersediaan terapi multidrug yang efektif untuk pengobatan dan mengingat betapa jarangya badai tiroid yang refrakter secara medis. Akibatnya, hanya laporan kasus, seri kasus, dan studi retrospektif yang menunjukkan efikasi plasmapheresis dalam badai tiroid yang telah dipublikasikan.⁽⁵⁰⁾ Ada beberapa alasan mengapa plasmapheresis lebih disukai dalam badai tiroid dibandingkan dengan metode pemurnian lainnya seperti hemodialisis atau hemofiltrasi. Ini termasuk kemampuan untuk menghilangkan zat dengan waktu paruh yang panjang serta zat dengan berat molekul besar. Selama plasmapheresis pada badai tiroid, globulin pengikat tiroid dan hormon tiroid yang terikat dihilangkan bersama plasma, sehingga efektif dalam menghilangkan baik hormon tiroid bebas maupun yang terikat protein.⁽²⁸⁾

Plasmapheresis sangat efektif dalam menurunkan konsentrasi plasma amiodarone pada kasus badai tiroid akibat amiodarone (AIT) karena waktu paruh amiodarone yang panjang dan ikatan kuat amiodarone serta metabolit aktifnya dengan protein plasma. Penghilangan amiodarone dan metabolit aktifnya dengan pertukaran plasma menyebabkan perbaikan fungsi tiroid yang lebih cepat, memungkinkan tiroidektomi yang menyelamatkan jiwa dilakukan lebih awal. Efektivitas plasmapheresis dalam badai tiroid telah didokumentasikan dalam banyak laporan kasus dan seri kasus. Dalam kasus kami, plasmapheresis menyebabkan penurunan konsentrasi total T3 sekitar 45% setelah 1 sesi dan penurunan sekitar 76% dengan 7 sesi plasmapheresis pada saat tiroidektomi. Sebaliknya, kadar T4 bebas tetap tinggi di atas rentang referensi hingga sehari setelah sesi plasmapheresis kelima (tidak dapat menghitung persentase penurunan karena nilai laboratorium T4 bebas yang tepat berada di atas rentang referensi dan oleh karena itu tidak diketahui hingga hari ke-12 rawat inap di rumah sakit). Jumlah sesi plasmapheresis yang diperlukan sebelum tiroidektomi bervariasi dari kasus ke kasus berdasarkan respons terhadap terapi. Dalam laporan kasus AIT yang memerlukan plasmapheresis, pasien umumnya mencapai tingkat T3 bebas yang normal atau mendekati normal sebelum tiroidektomi total. Pada akhirnya, meskipun plasmapheresis tidak secara konvensional digunakan sebagai bagian dari pengobatan rutin untuk badai tiroid, ahli endokrinologi harus menjaga alat ini di garis depan strategi manajemen mereka untuk memberikan pengobatan yang lebih cepat kepada pasien dan mencegah komplikasi badai tiroid. Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk merumuskan pedoman konkret dan protokol spesifik untuk penggunaannya dalam badai tiroid.⁽²⁸⁾

Pertukaran plasma terapeutik (TPE) dalam badai tiroid juga dapat digunakan jika pasien resisten terhadap pengobatan lini pertama. TPE melibatkan pengangkatan plasma pasien dan pengantiannya dengan plasma alogenik atau autologus. TPE pertama kali digunakan dalam pengobatan badai tiroid pada tahun 1970.⁽¹⁷⁾ Mekanisme aksi yang diusulkan adalah untuk langsung menghilangkan semua mediator badai tiroid dari plasma, termasuk sitokin, katekolamin, autoantibodi tiroid, dan hormon tiroid.⁽⁵¹⁾ Kemungkinan komplikasi dari TPE termasuk infeksi, hipokalsemia, hipotermia, hipotensi, diatesis perdarahan, dan reaksi transfusi. TPE pada badai tiroid diklasifikasikan sebagai kategori III oleh *American Society for Apheresis* (ASFA). ASFA merekomendasikan sesi TPE harian dengan 40 hingga 50 mL/kg larutan pengganti hingga perbaikan klinis dari badai tiroid. Respons biasanya bervariasi dan sifatnya sementara ketika obat anti-tiroid telah digunakan sebelum inisiasi TPE.⁽⁵²⁾ Satu seri kasus meninjau penggunaan TPE pada 22 pasien dengan badai tiroid dan tirotoksikosis refrakter berat; pasien menerima rata-rata 4 sesi TPE (rentang, 1-10 sesi), kadar hormon tiroid awal menurun sebesar 20% setelah perawatan pertama, dan sebesar 50% setelah semua sesi.⁽¹⁷⁾

TPE juga dapat digunakan pada pasien yang gagal napas hiperkapnik dengan badai tiroid. Patofisiologi gagal napas hiperkapnik pada badai tiroid jarang dibahas dalam literatur yang ada. Pada keadaan stabil, volume karbon dioksida (CO₂) yang dihilangkan per menit sama dengan yang diproduksi oleh tubuh. Hubungan ini diilustrasikan oleh persamaan: $VA = K \times VCO_2 / PaCO_2$, di mana VA mewakili ventilasi alveolar, K mewakili konstanta (0,863), dan VCO₂ mewakili produksi CO₂. Pada tirotoksikosis, massa otot dan kekuatan dapat menurun sekitar 20% dan 40%, masing-masing. Diperkirakan bahwa miopati tirotoksik muncul dari kerusakan pada pelat akhir motor. Kelemahan fungsional diafragma juga telah dijelaskan dalam penyakit Graves aktif. Karena otot yang lemah memerlukan lebih banyak energi relatif terhadap konsumsi energi maksimumnya untuk mencapai sejumlah pekerjaan tertentu, keseimbangan antara permintaan energi dan pasokan lebih condong ke arah permintaan, yang mengakibatkan kelelahan. Ketika lelah, otot pernapasan gagal menghasilkan tekanan tidal rata-rata yang memadai, yang mengakibatkan penurunan baik volume tidal maupun ventilasi menit, mengurangi kapasitas ventilasi sistem pernapasan (VA berkurang). Penyebab lain dari kelemahan otot pernapasan pada badai tiroid termasuk rabdomiolisis dan paralisis periodik tirotoksik yang terakhir lebih sering ditemui pada populasi Asia. Tingkat kreatin kinase yang normal dan tidak adanya hipokalsemia menunjukkan bahwa kedua penyebab tersebut tidak mungkin terjadi pada pasien kami. Sebagai produk akhir metabolisme, produksi CO₂ meningkat pada keadaan tirotoksik. Peningkatan produksi CO₂ menyebabkan permintaan ventilasi yang berlebihan (peningkatan VCO₂) yang, dalam konteks kapasitas ventilasi yang terganggu, dapat mengakibatkan gagal napas hiperkapnik akut.⁽¹⁶⁾

Kegunaan TPE dalam mengobati badai tiroid pertama kali dijelaskan oleh Ashknar *et al.* pada tahun 1970.⁽¹⁶⁾ TPE secara efisien meningkatkan tirotoksikosis dengan cepat menghilangkan dan menukar protein serum yang kira-kira 99% dari hormon tiroid terikat. Hingga saat ini, belum ada studi prospektif yang memverifikasi kegunaan TPE dalam mengobati badai tiroid. Namun, berdasarkan banyak laporan kasus dari Jepang dan negara lain di mana badai tiroid telah berhasil diobati menggunakan TPE, kami merekomendasikan agar TPE dipertimbangkan jika gejala tirotoksik seperti takikardia, demam tinggi, dan gangguan kesadaran tidak membaik dalam 24-48 jam setelah pengobatan intensif awal, karena gejala-gejala ini pada pasien dengan badai tiroid biasanya membaik dalam 12-24 jam setelah terapi awal yang tepat.⁽¹⁰⁾

Jika operasi tiroid atau area lain diperlukan, keadaan eutiroid saat praoperatif dapat mencegah badai tiroid pascaoperasi. Dalam kasus hipertiroidisme yang jelas dengan tingkat TSH yang tertekan dan tingkat T4 dan/atau T3 bebas yang meningkat, pemberian thionamide selama 3-8 minggu sebelum melakukan operasi elektif dianjurkan untuk memastikan bahwa pasien memiliki fungsi tiroid yang normal. Dalam kasus mendesak, pasien harus diobati sesegera mungkin, dan, jika tidak ada kontraindikasi, betablocker untuk kontrol laju serta yodium dan steroid juga harus dipertimbangkan jika persiapan cepat diperlukan atau jika terdapat tirotoksikosis yang lebih parah. Pengobatan bertujuan untuk membawa pasien sedekat mungkin ke keadaan eutiroid sebelum operasi. Badai

tiroid setelah operasi non-tiroid, terutama CABG, jarang dilaporkan. Pengobatan yang berhasil dengan beta-blocker intravena dan steroid dosis tinggi dilaporkan pada seorang pasien tanpa riwayat hipertiroidisme pra operatif.⁽¹⁵⁾ Menurut pedoman yang baru disarankan, pengobatan steroid dosis tinggi direkomendasikan, jika perlu, tetapi kehati-hatian diperlukan karena risiko infeksi yang lebih tinggi.⁽¹⁰⁾ Pada pasien lanjut usia, pemberian steroid dini dikaitkan dengan gagal organ ganda meskipun telah mendapatkan terapi antibiotik yang tepat. Meskipun pasien yang memerlukan CABG biasanya memerlukan operasi segera tergantung pada kondisinya, analisis faktor risiko badai tiroid segera setelah operasi dan hasil perawatan selanjutnya jarang dilaporkan. Karena ini hanya merupakan kasus tunggal, hal ini mungkin tidak dapat digeneralisasi dan diterapkan pada pasien dalam keadaan lain. Menurut beberapa studi dan hasil dari pasien kami, penting bahwa pasien dengan riwayat terapi obat antitiroid yang tidak tepat memiliki keadaan eutiroid sebelum operasi. Jika operasi tidak dapat dihindari, mempersiapkan diri untuk badai tiroid menjanjikan pemulihan pasien pascaoperasi.⁽¹⁵⁾

TPE adalah pengobatan lini pertama atau kedua yang dapat diterima, digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan modalitas pengobatan lainnya untuk banyak kondisi penyakit mulai dari kondisi neurologis (seperti Sindrom Guillain-Barre dan miastenia gravis) hingga glomerulonefritis progresif cepat yang terkait dengan antibodi sitoplasma neutrofil, krioglobulinemia, dan hiperkolesterolemia familial. Namun, peran TPE dalam pengobatan tirotoksikosis berat dan badai tiroid jauh lebih tidak jelas, dengan bukti yang tersedia berasal secara eksklusif dari laporan kasus dan seri kasus. Namun, peran TPE dalam pengobatan tirotoksikosis berat dan badai tiroid jauh lebih tidak jelas, dengan bukti yang tersedia berasal secara eksklusif dari laporan kasus dan seri kasus. Tidak ada uji coba terkontrol acak prospektif yang telah dipublikasikan, dan tidak mungkin studi semacam itu akan pernah dilakukan karena dua alasan. Pertama, badai tiroid jarang terjadi, diperkirakan terjadi pada 1% hingga 2% dari semua rawat inap karena tirotoksikosis. Kedua, pengobatan lini pertama untuk badai tiroid (yaitu, tionaamida, penghambat beta-adrenergik, glukokortikoid, dan iodida anorganik) mampu menurunkan kadar hormon tiroid serum dengan cepat dan andal; oleh karena itu, terapi alternatif seperti TPE jarang dipertimbangkan di awal tetapi justru relegasi ke opsi terakhir yang mungkin dalam sebagian besar pasien. Namun, semakin banyak literatur yang ada menunjukkan nilai TPE dalam menyelamatkan pasien dengan krisis tiroid yang sulit diobati atau rumit. Oleh karena itu, sangat tepat bahwa *American Society for Apheresis* (ASFA) baru-baru ini mengklasifikasikan kembali badai tiroid dari indikasi kategori III menjadi kategori II untuk TPE, meskipun tingkat rekomendasinya tetap pada Grade 2C karena bukti yang tersedia untuk mendukung penggunaannya dianggap berkualitas rendah.⁽⁵²⁾

Sebagian besar laporan menunjukkan penurunan kadar hormon tiroid bebas dan total dalam serum sebesar 10% hingga 80%. Jumlah hormon tiroid yang diekstraksi tampaknya sebanding dengan volume plasma yang dipertukarkan, konsentrasi hormon tiroid serum, serta jumlah globulin pengikat tiroksin (TBG) yang dihilangkan. Oleh karena itu, diyakini bahwa TPE bekerja dengan menghilangkan hormon tiroid intravaskular yang terikat pada protein serum (TBG dan, dalam tingkat yang lebih rendah, albumin). Mekanisme lain di mana TPE memberikan efek menguntungkan dalam badai tiroid termasuk pengenalan situs pengikatan tambahan yang tidak jenuh untuk hormon tiroid bebas (ketika FFP atau larutan koloid seperti albumin digunakan sebagai cairan pengganti), dan penghilangan faktor-faktor lain yang berpotensi terlibat dalam patogenesis badai tiroid seperti autoantibodi tiroid, sitokin, dan katekolamin.⁽⁵²⁾ Secara teoretis diprediksi bahwa hormon tiroid selama TPE harus menurun dengan laju yang melebihi respons terhadap obat antitiroid atau RAI, karena kadar serum TRAb telah dimodelkan secara matematis untuk menurun sesuai dengan hubungan kuadrat.⁽²⁵⁾ Hal ini sebenarnya telah diamati dalam praktik karena TPE menghilangkan total T4 yang beredar 30 kali lebih cepat dibandingkan dengan terapi medis standar. Laporan kasus terbaru membuktikan kecepatan normalisasi hormon tiroid dengan TPE yang disertai dengan kecepatan luar biasa dalam resolusi badai tiroid.⁽²⁶⁾

Penurunan hormon tiroid serum setelah setiap siklus TPE juga bervariasi meskipun rejimen TPE serupa, seperti yang telah diilustrasikan pada pasien Tabel 1. Selain itu, penurunan kadar hormon tiroid serum setelah TPE bersifat sementara dan berlangsung selama sekitar 24 hingga 48 jam. Pengamatan ini muncul dari fakta bahwa TPE hanya efektif dalam mengekstraksi hormon tiroid yang terdapat dalam kompartemen intravaskular yang mengandung 25% dari total simpanan tiroksin tubuh. Penghilangan hormon tiroid intravaskular dengan TPE mengakibatkan keluarnya hormon tiroid dari kompartemen ekstrasvaskular untuk membentuk keseimbangan baru antara kedua kompartemen ini. Selain itu, hormon tiroid yang berlebihan terus disekresikan ke dalam sirkulasi oleh kelenjar tiroid yang terlalu aktif pada pasien yang tidak diobati dengan obat-obatan yang menghambat sintesis atau pelepasan hormon tiroid. Akhirnya, FFP dan beberapa formulasi larutan albumin 5% telah terbukti mengandung hormon tiroid di dalamnya, dan penggunaannya sebagai cairan pengganti selama TPE telah dipostulasikan dapat meningkatkan total cadangan hormon tiroid dalam tubuh dan mengurangi penurunan kadar hormon tiroid serum. Akhirnya, FFP dan beberapa formulasi larutan albumin 5% telah terbukti mengandung hormon tiroid di dalamnya, dan penggunaannya sebagai cairan pengganti selama TPE telah dipostulasikan dapat meningkatkan total cadangan hormon tiroid dalam tubuh dan mengurangi penurunan kadar hormon tiroid serum.⁽²⁵⁾

Efek sementara dari TPE lebih lanjut menunjukkan bahwa beberapa sesi TPE diperlukan. TPE dengan demikian bukanlah pengobatan definitif untuk tirotoksikosis tetapi berfungsi sebagai langkah sementara untuk menstabilkan pasien sebelum tiroidektomi total atau terapi *radioactive iodine ablation* (RAI). Saat ini belum ada konsensus mengenai jumlah siklus TPE yang optimal dan interval waktu ideal antara TPE dan terapi definitif. Tingkat komplikasi berkisar antara 4,75% dan 36%, dan lebih tinggi ketika FFP digunakan sebagai cairan pengganti. Untungnya, sebagian besar kejadian buruk bersifat ringan, dapat pulih, mudah ditangani, dan tidak mengakibatkan penghentian prosedur. Kematian sangat jarang terjadi dengan perkiraan insiden sebesar 0,05%, dan hampir selalu dikaitkan dengan penyakit yang mendasarinya. Salah satu efek samping yang paling umum dilaporkan adalah reaksi urtikaria, yang dialami oleh pasien kedua kami. Biasanya ini merupakan hasil dari reaksi alergi terhadap FFP, dan mudah diobati dengan antihistamin. Antihistamin profilaksis juga dapat diberikan sebelum TPE untuk mencegah kekambuhan. Efek samping yang lebih serius dari TPE adalah hipotensi, terutama ketika larutan albumin-saline diberikan untuk pengganti. Menggunakan cairan pengganti dengan kandungan protein yang lebih tinggi dikombinasikan dengan pemantauan ketat terhadap keseimbangan cairan dan tekanan

darah selama TPE dapat mencegah hipotensi. Sebagian besar episode hipotensi bersifat sementara dan dapat diatasi dengan cairan intravena. TPE menghilangkan protein plasma secara nonselektif, dan mengekstrak protein selain hormon tiroid yang terikat protein dari sirkulasi. Tingkat protein-protein ini akan menurun jika FFP bukanlah cairan pengganti. Koagulopati yang signifikan dapat terjadi selama 4 hingga 24 jam setelah TPE tetapi jarang menyebabkan komplikasi perdarahan yang signifikan secara klinis. Namun koagulasi diduga menyebabkan peningkatan perdarahan selama tiroidektomi yang dilakukan setelah TPE pada dua pasien. Oleh karena itu, mungkin bijaksana untuk menambahkan FFP sebagai cairan pengganti selama siklus TPE sebelum tiroidektomi, terutama ketika beberapa sesi telah dilakukan hanya menggunakan larutan albumin atau kristaloid untuk pengganti plasma. Kemungkinan terjadi penurunan kadar imunoglobulin dan komplemen yang berlangsung masing-masing selama 24 jam sampai 35 hari. Secara teoritis, hal ini dapat menyebabkan terjadinya infeksi pada pasien.⁽²⁵⁾ Keterbatasan *literature review* ini yaitu penggunaan kata-kata dalam mencari literatur yang ada dan terbatas pada artikel yang berasal dari 3 database yaitu Pubmed, MDPI, dan Google Scholar, yang memungkinkan hasil *literature review* kurang maksimal.

KESIMPULAN

Badai tiroid merupakan manifestasi parah dari tirotoksikosis dengan kejadian yang jarang tetapi presentasi yang sangat parah. Pasien lanjut usia (usia ≥ 60 tahun) dengan badai tiroid pasti disertai dengan kegagalan multi organ yang menjadi penyebab kematian yang paling umum terjadi, diikuti oleh gagal jantung kongestif, gagal napas, aritmia, koagulasi intravaskular diseminata, perforasi gastrointestinal, sindrom otak hipoksia, dan sepsis. Kriteria diagnosis badai tiroid dapat menggunakan Skala Poin Burch–Wartofsky (BWPS) ≥ 45 . Tatalaksana awal pasien badai tiroid adalah pemberian thionamida sebagai antithyroid, kemudian iodin inorganik, kortikosteroid, dan beta-Adrenergik Agonis. Jika tidak didapatkan perbaikan klinis dalam 24-48 jam, setelah intervensi awal, maka harus dipertimbangkan terapi Plasmapheresis (PTE). Berbagai pedoman merekomendasikan bahwa tes fungsi tiroid harus diperiksa 4–6 minggu setelah memulai terapi dan kemudian setiap 2–3 bulan setelah pasien menjadi eutiroid. Penyebab pasti bagaimana usia lanjut mempengaruhi waktu menuju eutiroidisme tidak diketahui, karena respons sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid terhadap tingkat T4 dan T3 mungkin telah berubah seiring bertambahnya usia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Farooqi S, Raj S, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm. *Am J Emerg Med.* 2023;69:127-135.
2. Rohr A, Kovaleski A, Hill J, Johnson P. Thyroid embolization as an adjunctive therapy in a patient with thyroid storm. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(3):449-451.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 american thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2017;27(11):1462.
4. Faryal S, Mirza PT, Luthra P. Proceedings of the healthy aging. *Endocrine health and healthy aging. USA: Springer;* 2019.
5. Pokhrel B AWBK. Thyroid storm [Internet]. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095/>
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
7. Vadini V, Vasistha P, Shalit A, Maraka S. Thyroid storm in pregnancy: a review. *Thyroid Res.* 2024;17(1):2.
8. Schmitt ME, Scatena R. Thyroid storm. In: Hyzy R, editor. *Evidence-based critical care.* Cham: Springer. 2017.
9. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg.* 2015;2(3):147-157.
10. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016;63(12):1025-1064.
11. Maurer E, Vorländer C, Zielke A, et al. Short-term outcomes of surgery for graves' disease in Germany. *J Clin Med.* 2020;9(12):4014.
12. Thiruvengadam S, Luthra P. Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review. *Dis Mon.* 2021;67(11):101223.
13. Yonezaki K, Kobayashi T, Imachi H, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab induced thyroid storm in a patient with Hashimoto's disease and diabetes mellitus: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):171.
14. Makino M, Koriyama N, Kojima N, Nishio Y. A rare case of painless destructive thyroiditis resulting in thyroid storm. *Intern Med.* 2023;62(22):3373-3379.
15. Lee J. H. Thyroid storm after coronary artery bypass surgery: a case report. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2020;15(1), 22.
16. Tsang DA, Tan YH. Acute hypercapnic respiratory failure in thyroid storm and the role of plasma exchange. *Ann Acad Med Singap.* 2022;51(3):186-188.
17. Alkwaifi K, Azmath M, Grover P, Luthra P. Refractory thyroid storm due to graves disease in a patient with thymic lymphoepithelial carcinoma. *JCEM Case Rep.* 2023;1(4):luad053.
18. Obi MF, Namireddy V, Garg Y, Sharma M. Benefit and preference of propranolol over metoprolol in thyrotoxicosis-induced atrial fibrillation: a case report and review of literature. *Cureus.* 2023;15(1):e34474.
19. Kataoka S, Matsuno K, Sugano K, Takahashi K. Thyroid storm induced by combined nivolumab and ipilimumab immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2022;15(10):e250696.
20. Ishihara Y, Sugawa T, Kaneko H, et al. The delayed diagnosis of thyroid storm in patients with psychosis. *Intern Med.* 2019;58(15):2195-2199.
21. Degrauwe S, Marino L, Ayari J, et al. Thyroid storm: A rare and life-threatening cause of acute neurological manifestations during urgent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Cardiol J.*

- 2017;24(3):342-343.
22. Wong O, Wong A, Greene S, Graudins A. Prolonged coma resulting from massive levothyroxine overdose and the utility of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP). *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(6):415-417.
 23. Zhao H, Ruan Y. Relative adrenocortical insufficiency following radioactive iodine therapy for graves' disease: a report of two cases. *Int J Gen Med*. 2021;14:1641-1646.
 24. Park SJ, Kim DJ, Hong YS, Lim SH, Park J. Acute right ventricular failure evoked by trauma induced thyroid storm supported by extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e29359.
 25. Tan AWK, Lim BSP, Hoe JKM, Hoi WH, Leow MKS. Therapeutic plasma exchange for control of thyroid storm. *J Clin Apher*. 2021;36(1):189-195.
 26. McGonigle AM, Tobian AAR, Zink JL, King KE. Perfect storm: Therapeutic plasma exchange for a patient with thyroid storm. *J Clin Apher*. 2018;33(1):113-116.
 27. Upadhyaya VD, Douedi S, Akula M, Chalasani KK, Saybolt MD, Hossain M. Amiodarone-induced thyroid storm causing sustained monomorphic ventricular tachycardia treated with plasmapheresis: a challenging clinical case. *J Med Cases*. 2020;11(3):79-81.
 28. Moazezi T, Koh CK. The use of plasmapheresis in a severe case of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JCEM Case Rep*. 2023;1(6):luad123.
 29. Kwon SH, Kim MJ, Jung SY, Jeon JH. Thyroid storm caused by metastatic papillary thyroid carcinoma tissue after total thyroidectomy: a case report. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40(Suppl):S93-S97.
 30. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 european thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
 31. Maldey H, Tadesse S, Alem AZ, Hagezom HM, Hagos Gufue Z. Time to euthyroidism and its determinants among thyrotoxicosis patients on anti-thyroid drug who attend to medical and ambulatory clinics of south tigray general hospitals. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:1091-1101.
 32. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress?. *Endocrine*. 2019;66(1):70-78.
 33. De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical review and update on the management of thyroid storm. *Missouri Medicine*. 2022;119(4):366-371.
 34. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid drugs. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(Suppl1):1-12.
 35. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55.
 36. Suzuki K, Miyake T, Okada H, et al. Thyrotoxic and pheochromocytoma multisystem crisis: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):173.
 37. Yamashita Y, Iguchi M, Nakatani R, et al. Thyroid storm with heart failure treated with a short-acting beta-adrenoreceptor blocker, landiolol hydrochloride. *Intern Med*. 2015;54(13):1633-1637.
 38. Abubakar H, Singh V, Arora A, Alsunaid S. Propranolol-induced circulatory collapse in a patient with thyroid crisis and underlying thyrocardiac disease: a word of caution. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(4):2324709617747903.
 39. Tribulova N, Kurahara LH, Hlivak P, Hirano K, Szeiffova Bacova B. Pro-arrhythmic signaling of thyroid hormones and its relevance in subclinical hyperthyroidism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2844.
 40. Ross D, Cooper D, Mulder J. Beta blockers in the treatment of hyperthyroidism [Internet]. Up to Date. 2022 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/beta-blockers-in-the-treatment-of-hyperthyroidism>.
 41. Busti AJ, Herrington JD. Why propranolol is preferred to other beta-blockers in thyrotoxicosis or thyroid storm [Internet]. Evidence Based Medicine Consult. 2015 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.ebmconsult.com/articles/propranolol-preferred-thyroid-stormthyrotoxicosis>.
 42. Cappola AR, Desai AS, Medici M, et al. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment. *Circulation*. 2019;139(25):2892-2909.
 43. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
 44. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3193-3198.
 45. Suwansakri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide drugs for the treatment of hyperthyroidism: from present to future. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:5794054.
 46. Vinan-Vega M, Mantilla B, Jahan N, et al. Usefulness of plasmapheresis in patients with severe complicated thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;34(2):279-282.
 47. Wee JJ, Tay KJ, Sudirman SRB, Loh SRH. Total Thyroidectomy while on Extracorporeal Membrane Oxygenation for Thyroid Storm. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;76(2):2108-2112.
 48. Rami I, Zerrouki D, Assarrar I, Rouf S, Latrech H. Plasmapheresis in thyrotoxicosis: a single-center case series. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):193.
 49. Connelly-Smith L, Dunbar NM. The 2019 guidelines from the American Society for Apheresis: what's new?. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(6):461-465.
 50. Miller A, Silver KD. Thyroid storm with multiorgan failure treated with plasmapheresis. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:2475843.
 51. Saïe C, Ghander C, Saheb S, et al. Therapeutic plasma exchange in refractory hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):86-92.
 52. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.