

TINJAUAN PUSTAKA

TATA LAKSANA BADAI TIROID DI INSTALASI GAWAT DARURAT

Sudadi^{1*}, Bhirowo Yudo Pratomo¹, Wandito Gayuh Utomo¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Sudadi, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (dsudadi@ugm.ac.id)

ABSTRAK

Badai tiroid adalah kondisi kegawatdaruratan endokrin. Kasus ini jarang terjadi, namun angka mortalitasnya tinggi. Diagnosis harus ditegakkan secepat mungkin dan tatalaksana agresif harus dilakukan kepada pasien badai tiroid agar prognosinya menjadi baik. Badai tiroid biasanya terjadi pada pasien dengan hipertiroidisme yang tidak mendapatkan terapi adekuat dan dicetuskan oleh infeksi, trauma, pembedahan tiroid, atau diabetes tidak terkontrol. Terapi di ruang Instalasi Gawat Darurat mencakup terapi awal stabilisasi ABCDE, rehidrasi adekuat, koreksi elektrolit, tatalaksana penyakit/ kondisi pencetus, serta pemberian terapi spesifik (obat anti tiroid/ *Anti Thyroid Drugs* [ATDs], iodin inorganik, kortikosteroid, dan beta-Adrenergik Agonis [beta-AAAs]). Setelah mendapatkan terapi awal yang cukup, pasien sebaiknya dirawat di unit perawatan intensif (ICU) untuk pemantauan kondisi dan terapi secara kuat. Jika tidak didapatkan perbaikan klinis dalam 24-48 jam, setelah intervensi awal, maka harus dipertimbangkan terapi Plasmapheresis (PTE).

Kata kunci: badai tiroid; hipertiroidisme; Instalasi Gawat Darurat; tirotoksikosis

ABSTRACT

A thyroid storm is one of endocrinology emergency. Its incidence is very rare but has a very high mortality. Early diagnosis and aggressive treatment must be made in this case so that the patient has a good prognosis. Thyroid storm is often occurring in patients with hyperthyroidism who are not given adequate treatment and are triggered by infection, trauma, thyroid surgery, or uncontrolled diabetes mellitus. Initial treatment in Emergency Department includes assessment and management of the ABCDSs, appropriate intravenous (IV) fluid resuscitation, electrolyte replacement, precipitate factors management, and thyroid-specific therapy (include Anti Thyroid Drugs [ATDs], inorganic iodine, corticosteroid, beta-Adrenergic Agonists [beta-AAAs]). After getting proper treatment in Emergency Department, the patient must continue his care in the Intensive Care Unit (ICU) for clinical and treatment close monitoring. Therapeutic plasmapheresis (TPE) should be considered if clinical improvement is not noted within 24–48 hours of initial treatment.

Keywords: Emergency Departement; hyperthyroidism; thyroid storm; thyrotoxicosis

Article Citation : Sudadi, Bhirowo Yudo Pratomo, Wandito Gayuh Utomo. Tata Laksana Badai Tiroid Di Instalasi Gawat Darurat. Jurnal Komplikasi Anestesi 8(3)-2021.

PENDAHULUAN

Kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid. Hormon tiroid merupakan hormon dalam sistem endokrinologi yang memegang peranan sangat penting. Sintesis hormon ini memerlukan dua bahan utama yakni tirosin dan iodin. Tirosin diproduksi di dalam tubuh dan iodin berasal dari sumber eksternal seperti penyerapan di saluran cerna. Di dalam tubuh, hormon tiroid memiliki peran meningkatkan rerata metabolisme dasar (BMR), denyut jantung, kontraktilitas otot, dan eksitabilitas otot serta sistem saraf pusat (SSP). Dua bentuk utama hormon tiroid adalah tiroksin (T₄) dan triiodotironin (T₃) yang diekskresikan dengan rasio 20:1. T₄ dikonversi menjadi T₃ aktif yang empat kali lebih poten dibandingkan T₄.¹

Kondisi kadar hormon tiroid yang normal di dalam tubuh disebut eutiroid, sedangkan kelainan kadar hormon tiroid disebut hipotiroid (kadar kurang dari normal) dan tirotoksikosis (kadar lebih dari normal). Kondisi tirotoksikosis dapat berlanjut menjadi badai tiroid (*thyroid storm*) di mana terdapat berbagai manifestasi klinis berupa demam, ansietas, diplopia, dispneu, palpitasi, nyeri dada, diare, mual, muntah, dan masih banyak lagi. Tirotoksikosis berkaitan dengan suatu kompleks fisiologis dan biokimiawi yang ditemukan apabila suatu jaringan mendapatkan hormon tiroid yang berlebihan darimanapun sumbernya. Tirotoksikosis terbagi atas kelainan yang berhubungan dengan hipertiroidisme dan ada juga yang tidak berhubungan dengan hipertiroidisme. Badai tiroid umumnya terjadi pada pasien dengan hipertiroid yang tidak diberikan terapi yang adekuat dan dipicu oleh adanya infeksi, trauma, pembedahan tiroid, atau diabetes mellitus yang tidak terkontrol. Penyebab tersering hipertiroidisme adalah penyakit Graves' lebih kurang sebesar ± 90%.^{2,3}

Badai tiroid merupakan peringkat pertama dalam kegawatdaruratan khususnya dalam bidang endokrin. Insiden kasus ini sangat jarang yakni kurang lebih 10% dari semua pasien yang dirawat dengan tirotoksikosis. Apabila ada pasien yang mengalami penyakit seperti ini angka

kematiannya cukup tinggi sekitar 20-30%.³ Data survei nasional dari Amerika Serikat dan Jepang, insidensi badai tiroid adalah 0,57 sampai 0,76 dan 0,20 per 100.000 orang per tahun, serta 4,8 dan 5,6 per 100.000 pasien rawat inap per tahun. Pada survey di Amerika Serikat 16% pasien yang dirawat inap dengan tirotoksikosis datang dalam kondisi badai tiroid. Hal ini mungkin dicetuskan oleh pembedahan, trauma, infeksi, ingesti berlebih iodin secara akut, atau kehamilan. Sebagai tambahan terapi terhadap kondisi tirotoksikosis ini, terapi suportif di *intensive care unit* (ICU) dan pengenalan serta tatalaksana faktor pencetus merupakan hal penting lainnya karena mortalitas badai tiroid yang termasuk tinggi (10% hingga 30%).^{4, 5, 6, 7}

Tujuan dan manfaat dari pembuatan referat ini adalah untuk mengetahui definisi badai tiroid, manifestasi klinis badai tiroid, kriteria diagnosis badai tiroid, dan tata laksana awal badai tiroid khususnya di ruang instalasi gawat darurat.

TINJAUAN PUSTAKA

Fisiologi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus jaringan endokrin yang dihubungkan di tengah oleh suatu bagian sempit kelenjar sehingga organ ini tampak seperti dari kupu-kupu. Kelenjar tiroid berada di atas trakea tepat di bawah laring.⁸

Sel-sel utama sekretorik utama tiroid, yang dikenal sebagai sel folikel, tersusun membentuk bola-bola berongga yang masing-masing membentuk satu unit fungsional yang dinamail folikel. Pada potongan mikroskopik, folikel tampak sebagai cincin sel-sel folikel mengelilingi suatu lumen di bagian dalam yang terisi oleh koloid, bahan yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan ekstrasel untuk hormon tiroid. Koloid di dalam lumen folikel bersifat ekstrasel (di luar sel tiroid) meskipun terletak di bagian dalam interior folikel. Koloid tidak berkontak langsung dengan cairan ekstrasel yang mengelilingi folikel.⁸

Konstituen utama koloid adalah suatu molekul protein besar yang dikenal sebagai tiroglobulin (Tg), yang berikatan dengan hormon-hormon tiroid dalam berbagai stadium sintesis.

Sel folikel menghasilkan dua hormon yang mengandung iodium yang berasal dari asam amino tirosin: tetraiodotironin (T₄ atau tiroksin) dan triiodotironin (T₃). Awalan tetra dan tri serta huruf bawah 4 dan 3 menunjukkan jumlah atom iodium yang terdapat di masing-masing hormon ini. Kedua hormon tersebut secara kolektif disebut hormon tiroid yang merupakan regulator penting laju metabolisme basal (BMR) keseluruhan.

Di ruang interstitium di antara folikel-folikel terselip sel C yakni tipe sel sekretorik lain yang diberi nama demikian karena mengeluarkan hormon peptide kalsitonin. Kalsitonin berperan dalam metabolisme kalsium serta sama sekali tidak berkaitan dengan dua hormon tiroid utama lainnya.⁸

Bahan dasar untuk membuat hormon tiroid adalah tirosin dan iodium. Keduanya diserap dari darah oleh sel folikel. Tirosin, suatu asam amino, dibentuk dalam jumlah memadai oleh tubuh sehingga bukan suatu zat esensial dalam makanan. Sebaliknya, iodium yang dibutuhkan untuk sintesis hormon tiroid harus diperoleh dari makanan. Pembentukan, penyimpanan, dan sekresi hormon tiroid melibatkan langkah-langkah berikut⁸:

1. Semua tahap pembentukan hormon tiroid berlangsung di molekul tiroglobulin di dalam koloid. Tiroglobulin itu sendiri diproduksi oleh kompleks golgi/retikulum endoplasma sel folikel tiroid. Asam amino tirosin masuk ke dalam molekul tiroglobulin yang jauh lebih besar saat sedang diproduksi. Setelah terbentuk, tiroglobulin yang sudah mengandung tirosin diekspor dari sel folikel ke dalam koloid melalui proses eksositosis.
2. Sel folikel tiroid menangkap iodium dari darah dan memindahkannya ke dalam koloid melalui pompa iodium-protein pengangkut yang kuat dan memerlukan energi di membran luar sel folikel. Hampir semua iodium di tubuh dipindahkan melawan gradien konsentrasi untuk disimpan di tiroid untuk membentuk hormon tiroid. Iodium tidak memiliki fungsi lain di tubuh.

3. Di dalam koloid, iodium cepat diletakkan ke tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan satu iodium ke tirosin menghasilkan monoiodotirosin (MIT). Perlekatan dua iodium ke tirosin menghasilkan diiodotirosin (DIT).
4. Kemudian terjadi proses penggabungan antara molekul-molekul tirosin yang telah beriodium untuk membentuk hormon tiroid. Penggabungan satu MIT dan satu DIT menghasilkan triiodotironin (T₃). Penggabungan dua DIT menghasilkan tetraiodotironin (T₄ atau tiroksin).

Semua produk ini tetap melekat ke tiroglobulin. Hormon tiroid tetap tersimpan dalam bentuk ini di koloid sampai terurai dan disekresikan. Jumlah hormon tiroid yang tersimpan dapat memenuhi kebutuhan tubuh untuk beberapa bulan.

Hormon tiroid beraksi langsung pada miosit jantung dan sel otot polos pembuluh darah. Pada organ jantung, T₃ terikat pada protein spesifik menembus membran sel miosit dan menuju nukleus untuk kemudian terikat pada reseptor nukleus yang menghubungkan dengan gen target spesifik. Gen ini bertanggung jawab atas pembentukan protein struktural dan protein pengatur (*myosin*, *B-receptor*, *Ca²⁺ activated adenosine triphosphatase*, *phospholamban*, *Ca²⁺,Na⁺ and K⁺ channels*) di dalam jantung yang penting untuk fungsi kontraksi sistolik dan relaksasi diastolik. Hormon tiroid meningkatkan kontraktilitas otot jantung secara langsung, menurunkan resistensi sistemik vaskuler melalui vasodilatasi secara langsung, dan meningkatkan volume intravaskular.

Fungsi hormon tiroid diatur oleh hipotalamus, hipofisis, dan kelenjar tiroid melalui sistem kontrol umpan balik. *Thyrotropin-Releasing Hormon* (TRH) disekresi oleh hipotalamus dan memicu pengeluaran *Thyrotropin-Stimulating Hormon* (TSH) oleh hipofisis anterior. TSH terikat pada reseptor spesifik pada membran sel tiroid dan memicu proses sintesis dan sekresi T₄ dan T₃. TSH merupakan pengatur utama fungsi dan struktur

tiroid. Penurunan TSH akan menyebabkan penurunan sintesis dan sekresi T₄ dan T₃, penurunan ukuran sel folikuler serta penurunan vaskularitas kelenjar tiroid. Peningkatan TSH akan menyebabkan peningkatan produksi dan pelepasan hormon serta peningkatan selularitas dan vaskularitas kelenjar.

Selain dipicu oleh TRH, sekresi TSH juga dipengaruhi oleh kadar T₄ dan T₃ di plasma melalui sistem umpan balik negatif. Peningkatan pelepasan hormon tiroid akan menimbulkan umpan balik negatif pada sel tirotropik di hipofisis sehingga sekresi TSH menurun. Sebaliknya, penurunan hormon tiroid akan memicu sekresi TSH.

Selain diatur oleh sistem umpan balik, kelenjar tiroid memiliki mekanisme autoregulatori untuk mengatur konsistensi kadar hormon pada tempat penyimpanan cadangan. Tingginya kadar iodin organik (iodin yang terikat tiroglobulin) akan menurunkan *transport* iodida ke kelenjar dan demikian pula sebaliknya, penurunan kadar iodin organik akan meningkatkan *transport* iodide.

Badai Tiroid

Tirotoksikosis adalah kondisi hormon tiroid berlebihan, dan bukan merupakan sinonim dari hipertiroidisme. Hipertiroidisme adalah hasil dari fungsi kelenjar tiroid yang berlebihan. Namun, etiologi utama tirotoksikosis adalah hipertiroidisme yang disebabkan oleh Graves' *disease*, MNG toksik, dan adenoma toksik.²

Definisi Badai Tiroid

Badai tiroid atau krisis tiroid merupakan suatu diagnosis klinis yang merujuk kepada suatu keadaan hipermetabolik mengancam nyawa yang dipicu oleh kadar hormon tiroid yang berlebihan. Krisis tiroid hampir selalu fatal jika tidak ditangani segera, maka sangat diperlukan diagnosis cepat dan terapi yang agresif untuk mengatasi kegawatannya (angka kematiannya 10-20%).¹⁰

Etiologi Badai Tiroid

Hipertiroidisme dapat disebabkan oleh masalah terkait kelenjar tiroid (hipertiroidisme primer) atau masalah lain dalam aksis endokrin (hipertiroidisme sekunder). Hipertiroidisme juga dapat disebabkan proses patologi eksogen atau

dipicu obat-obatan.¹ Hipertiroidisme primer disebabkan oleh produksi hormon secara berlebihan oleh kelenjar tiroid, sedangkan hipertiroidisme sekunder disebabkan oleh produksi *thyroid-releasing hormon* (TSH) secara berlebihan di hipotalamus dan pituitari.

Pada kasus badai tiroid, penyebab utama hipertiroidisme terbanyak adalah Graves' *disease*. Hal ini disebabkan oleh stimulasi antibodi reseptor tiotropin sehingga terjadi tidak terkontrolnya sintesis dan sekresi hormon tiroid. Hal ini lebih sering terjadi pada perempuan muda dewasa (10 kali lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki) pada seluruh kelompok usia.¹

Toxic multinodular goiter merupakan penyebab kedua tersering pada badai tiroid. Penyebab yang jarang adalah tirotoksikosis akibat hipersekresi pada karsinoma tiroid dan sekresi tiotropin pada adenoma pituitari.¹

Tirotoksikosis juga dapat terjadi akibat penyebab eksogen dan induksi obat-obatan. Penyebab eksogen seperti pada penyakit non tiroid dapat disebabkan oleh produksi hormon tiroid di tempat yang jauh dari kelenjar tiroid, misalnya pada jaringan tiroid ektopik atau metastase karsinoma tiroid. Ingesti hormon tiroid berlebih, baik secara sengaja maupun tidak, dapat menyebabkan tirotoksikosis. Struma ovarii, yang merupakan jaringan tiroid ektopik, merupakan teratoma yang dapat memproduksi hormon tiroid. Metastasis karsinoma tiroid dan mola hidatidosa yang mensekresi hCG (*human chorionic gonadotropin*) merupakan penyebab lain yang meskipun jarang, juga dapat menyebabkan tirotoksikosis. Tirotoksikosis dapat pula disebabkan oleh interaksi kelenjar tiroid dengan dengan obat-obatan tertentu, misalnya amiodaron.¹

Patofisiologi Badai Tiroid

Ketika terdapat hormon tiroid berlebihan, T₄ dan T₃ yang bersirkulasi diambil ke sitoplasma sel. T₄ dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yaitu T₃, oleh enzim 5'-deiodinase. Di dalam sitoplasma, T₃ masuk ke dalam nukleus dan berikatan dengan reseptor hormon atau elemen

responsif hormon tiroid untuk menginduksi aktivasi gen dan transkripsi. Perubahan pada sel dan jaringan bergantung kepada jenis sel yang distimulasi T₃.¹ Lipogenesis dan lipolisis terjadi akibat hormon tiroid menginduksi enzim yang berada pada awal jalur lipogenik, termasuk enzim *malic, glucose-6-phosphatase dehydrogenase*, dan sintesis asam lemak. Peningkatan produksi kolesterol akibat transkripsi *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. Karena hormon tiroid juga menyebabkan peningkatan ekskresi kolesterol di empedu, maka secara umum tirotoksikosis menyebabkan penurunan total kolesterol. Pada kelenjar pituitari, hormon tiroid menyebabkan regulasi negatif transkripsi gen yang memproduksi TSH sehingga kadar TSH tersupresi pada kondisi.¹ Selama badai tiroid, faktor pencetus seperti infeksi, stress, infark miokardium, atau trauma akan melipatgandakan efek hormon tiroid dengan melepaskan hormon tiroid dari lokasi

ikatannya atau meningkatkan sensitivitas reseptor di jaringan melalui peningkatan kepadatan reseptor adrenergik di sel target atau modifikasi postreseptor dalam jalur sinyal.¹

Penyebab pencetus tersering badai tiroid adalah infeksi. Faktor pencetus lainnya adalah ketoasidosis diabetik, hipoglikemia, koma hiperosmolar, emboli pulmo, overdosis hormon tiroid, *withdrawal* terapi antitiroid, ingesti media kontras, trauma vaskular, pembedahan, stress, kehamilan, eklampsia, trauma, dan *infark miokardium*. Pada 20-25% kasus, tidak dapat diidentifikasi pencetusnya.¹

Manifestasi Klinis Badai Tiroid

Kriteria Diagnosis Badai Tiroid

Terdapat dua kriteria diagnosis badai tiroid, yakni menurut Burch dan Wartofsky (1993) serta menurut *Japan Thyroid Association (JTA)* (2012). Namun, dari kedua kriteria diagnosis ini, kriteria dari Burch dan Wartofsky (1993) memiliki sensitivitas yang lebih tinggi.

Tabel 1. Tanda dan gejala tirotoksikosis¹

Sistem Terdampak	Gejala	Tanda
Konstitusional	Letargi Lemah	Diaforesis Demam Penurunan berat badan
Neuropsikiatri	Intoleransi suhu Labilitas emosi Ansietas Confusion Koma Psikosis	Tremor halus Muscle wasting Hiperrefleks Paralisis periodic
Oftalmologi	Diplopia Iritasi mata	Lid lag Mata kering Eksoftalmus Oftalmoplegia Infeksi konjungtiva
Endokrin: kelenjar tiroid	Leher membesar dan kaku	Pembesaran tiroid Bruit
Kardio- respirasi	Dispneu Palpitasi Nyeri dada	Tekanan nadi melebar Hipertensi sistolik Sinus takikardia Atrial fibrilasi atau flutter High output heart failure
Gastrointestinal	Diare Sklera kuning	Bising usus meningkat Jaundice
Reproduksi	Oligomenorrhea Penurunan libido	Ginekomastia Telangiectasi
Ginekologi	Menorrhagia Haid ireguler	Rambut pubis rontok
Hematologi	Kulit pucat	Anemia Leukositosis
Dermatologi	Rambut rontok	Pretibial myxedema ^a Kulit hangat dan lembab Eritema palmaris Onikolisis

^aPretibial myxedema muncul pada 5% pasien dengan Graves' disease

Tabel 2. Skor kriteria Burch and Wartofsky untuk diagnosis krisis tiroid¹²

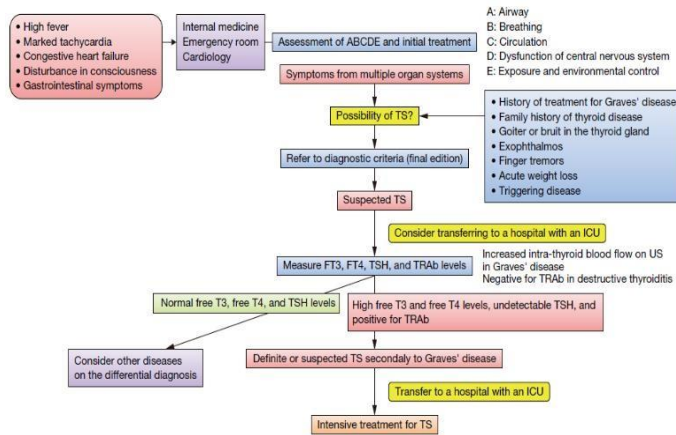
Kriteria	Skor
Disfungsi Pengaturan Suhu	
- Suhu 37,2° – 37,7° C	5
- Suhu 37,8° – 38,2° C	10
- Suhu 38,3° – 38,8° C	15
- Suhu 38,9° – 39,3° C	20
- Suhu 39,4° – 39,9° C	25
- Suhu 40° atau lebih	30
Gangguan Sistem Saraf Pusat	
- Tidak ada	0
- Gelisah	10
- Delirium	20
- Kejang atau koma	30
Disfungsi Gastrointestinal	
- Tidak ada	0
- Diare, mual, muntah, nyeri abdomen	10
- Ikterik	20
Disfungsi Kardiovaskular	
- Nadi 90-109 kali/menit	5
- Nadi 110-119 kali/menit	10
- Nadi 120-129 kali/menit	15
- Nadi 130-139 kali/menit	20
- Nadi ≥ 140 kali/menit	25
Gagal Jantung Kongestif	
- Tidak ada	0
- Ringan (edema tungkai)	5
- Sedang (ronki basah basal)	10
- Berat (edema paru)	15
Fibrilasi Atrium	
- Tidak ada	0
- Ada	10
Riwayat adanya kondisi atau penyakit pemicu	
- Tidak ada	0
- Ada	10

Keterangan:

Skor ≥ 45 : kecurigaan sangat tinggi (*highly suggestive*)

Skor 25-44 : mengarahkan kemungkinan (*suggestive of impending storm*)

Skor < 25 : tidak seperti (*unlikely thyroid storm*)



Gambar 1. Algoritma untuk pertimbangan diagnostik badai tiroid¹³

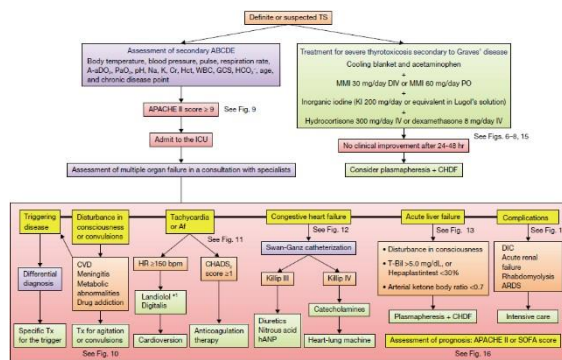
Pasien yang datang dengan demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), takikardia ($\text{HR} \geq 130$ kali/menit), dan gejala yang berasal dari multipel organ seperti sistem saraf pusat (SSP), sistem kardiovaskular, dan gastrointestinal, harus dipertimbangkan kemungkinan diagnosis badai tiroid.¹³

Ketika dicurigai diagnosis badai tiroid, maka klinisi harus merujuk kepada kriteria diagnosis badai tiroid selama evaluasi awal ABCDE dan terapi. Pasien yang memiliki kecurigaan tinggi mengalami badai tiroid berdasarkan kriteria ini harus dirujuk ke rumah sakit yang memiliki fasilitas ICU. Anamnesis harus menggali data riwayat terapi Graves' disease, riwayat penyakit tiroid dalam keluarga, kehilangan berat badan dalam waktu singkat, dan temuan pemeriksaan fisik seperti goiter, *bruit* leher anterior, dan eksoftalmos. Pemeriksaan penunjang harus mencakup analisis gas darah (AGD), monitoring EKG, rontgen toraks, urinalisis, dan pemeriksaan darah mencakup hitung darah lengkap, tes koagulasi dan kimia darah. Pada pasien dengan gangguan kesadaran perlu dilakukan pemeriksaan MRI atau CT-Scan kepala tanpa kontras. Kadar FT₃, FT₄, TSH, dan TRAb harus segera diperiksa jika gejala pasien memenuhi kriteria badai tiroid. Jika pemeriksaan laboratorium ini tidak dapat dilakukan, maka pasien harus segera dirujuk ke rumah sakit dengan fasilitas ICU.¹³

Skor APACHE II dengan kombinasi skor *Glasgow Coma Scale* (GCS), tanda vital (suhu tubuh, tekanan darah, kecepatan nadi, dan

kecepatan respirasi), analisis gas darah arteri (pH, PaO₂, HCO₃⁻, dan tekanan oksigen alveolar (A-aDO₂), elektrolit (Na, K, Cl), hematologi (hematokrit (Hct) dan leukosit (WBC)), usia, dan riwayat penyakit kronis, dapat digunakan sebagai kriteria masuk ICU. Jika skor APACHE II lebih dari 9, maka direkomendasikan pasien untuk masuk ICU.¹³

Tatalaksana Badai Tiroid

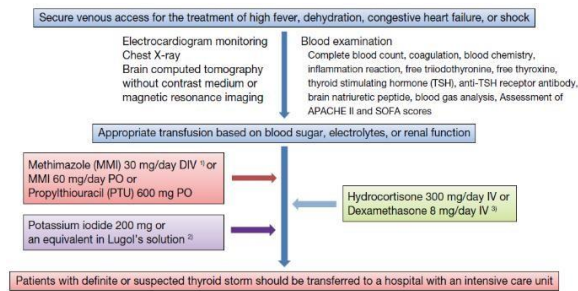


Gambar 2. Algoritma tatalaksana badai tiroid¹³

Tatalaksana badai tiroid memiliki beberapa tujuan, yaitu:¹³

1. Mengontrol tirotoksikosis (inhibisi sintesis dan ekskresi hormon tiroid baru)
2. Mengontrol tanda dan gejala sistemik (termasuk demam tinggi, syok, dan DIC)
3. Mengontrol manifestasi spesifik organ (seperti kardiovaskular, neurologis, hepatogastrointestinal)
4. Mengidentifikasi dan tatalaksana faktor pencetus

5. Terapi definitif tirotoksikosis (dilakukan setelah kegawatan telah teratasi)



Gambar 3. Rekomendasi pemeriksaan laboratorium dan pencitraan serta tatalaksana awal badai tiroid¹³

Bersamaan dengan penghitungan skor APACHE II harus secara paralel dilakukan terapi modalitas dengan pendinginan intensif menggunakan *ice gel* atau *cooling blanket* serta pemberian acetaminophen, obat anti tiroid/ *Anti Thyroid Drugs* (ATDs), iodin inorganik, dan kortikosteroid, yang harus segera dimulai.^{11,13}

1. **Intervensi awal**

Seperti kasus kegawatdaruratan akut pada kondisi lainnya, pasien badai tiroid juga mendapatkan pemeriksaan dan penanganan ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability* [tingkat kesadaran], *examination*).¹⁴

2. **Terapi suportif umum**

Kehilangan cairan dapat terjadi akibat kombinasi demam, diaphoresis, vomitus, dan diare. Pada kondisi ini dapat diberikan normal saline sebagai terapi pengganti cairan. Pemeriksaan kadar gula darah harus dilakukan dan jika kadarnya relatif rendah, maka dapat diberikan dekstrosa (larutan isotonik dengan dekstrose 5% atau 10%) untuk menggantikan cadangan glikogen. Terapi koreksi elektrolit juga harus dilakukan jika terjadi imbalance elektrolit.¹⁴

3. **Obat Antitiroid/ Anti Thyroid Drugs (ATDs)**

Thionamid yang digunakan sebagai ATDs untuk terapi tirotoksikosis adalah methimazole (MMI) atau propiltiourasil (PTU). Thionamide menurunkan sintesis hormon baru dan juga memiliki efek immunosupresif. Methimazole (MMI) atau propiltiourasil (PTU), harus diberikan sebagai terapi badai tiroid.

Pemberian MMI direkomendasikan secara intravena pada pasien bergejala berat dengan gangguan kesadaran atau gangguan fungsi traktus gastrointestinal (GIT).¹³

Kerja utama ATDs adalah menghambat *thyroid peroxidase* secara langsung dengan menggandakan *iodotyrosine* dalam molekul *thyroglobulin*. Perbedaan utama fungsi MMI dan PTU adalah bahwa PTU dosis tinggi (minimal 400 mg/hari) menghambat aktivitas deiodinase tipe I di dalam kelenjar tiroid dan organ perifer lainnya, sehingga dapat menurunkan kadar triiodotironin (T₃) secara akut daripada MMI. Hal inilah yang menyebabkan PTU lebih direkomendasikan daripada MMI pada panduan yang dibuat American Thyroid Association (ATA) dan American Association of Clinical Endocrinologist (AACE).¹³

Survei yang dilakukan JTA menunjukkan bahwa kadar FT₃ dan rasio FT₃/FT₄ berbanding terbalik dengan keparahan penyakit yang dinilai dengan APACHE II dan skor SOFA pada pasien badai tiroid. Temuan ini mendukung bahwa konversi T₄ menjadi T₃ telah terhambat pada badai tiroid berat. Sebagai tambahan, tidak ada perbedaan keparahan penyakit dan mortalitas antara pasien yang diterapi dengan MMI atau PTU sehingga MMI juga dapat digunakan pada terapi pasien badai tiroid. Dosis MMI secara signifikan berhubungan dengan keparahan penyakit dan kadar FT₄ pada survei tersebut. Dosis MMI berkisar 5-120 mg (median 30 mg) dan dosis PTU berkisar 150-1.500 mg (median 450 mg).¹³

Penelitian efikasi jangka panjang pemberian ATDs pada tirotoksikosis di pasien Graves' disease menunjukkan bahwa MMI (30 mg/hari) menormalkan kadar hormon tiroid lebih cepat daripada PTU (300 mg/hari). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pada pasien yang diterapi dengan MMI mengalami lebih sedikit efek samping daripada pasien yang diterapi dengan PTU. Penelitian tersebut membuat MMI menjadi terapi ATDs lini pertama pada badai tiroid kecuali pada pasien hamil.¹³

Ketika pasien didiagnosis badai tiroid yang disebabkan oleh Graves' disease, ATDs

harus segera diberikan secepat mungkin. Rekomendasi dosis MMI adalah 60 mg/hari, sedangkan PTU 600 mg/hari. Dosis ini merupakan dosis maksimal yang diizinkan kementerian kesehatan di Jepang. Sedangkan di negara-negara barat, dosis maksimal yang disetujui adalah 100 mg/hari untuk MMI dan 1.600 mg untuk PTU.¹³

Pada badai tiroid yang disebabkan oleh *toxic nodular goiter*, adenoma pituitari yang mensekresikan TSH, atau mola hidatidosa dosis ini perlu disesuaikan berdasarkan kebutuhan individual. Pada kasus badai tiroid yang disebabkan tiroiditis destruktif, seperti tiroiditis subakut atau tiroiditis diinduksi obat-obatan, pemberian ATDs merupakan kontraindikasi karena pasien menjadi rentan terhadap efek samping ATDs. Dalam kasus ini ATDs tidak efektif melawan pelepasan hormon tiroid yang tersimpan sebelum onset tiroiditis.¹³

Pada pasien bergejala berat direkomendasikan pemberian MMI (30 mg/hari) secara intravena, khususnya pada mereka yang mengalami gangguan kesadaran atau gangguan fungsi GIT dengan vomitus, diare berat, perdarahan aktif GIT, atau edema sekunder karena CHF, hipoalbuminemia, atau insufisiensi renal. Namun, jika tidak tersedia sediaan MMI intravena, maka ATDs dapat diberikan melalui rute non parenteral pada pasien bergejala berat.¹³ Pemberian ATDs harus disertai *monitoring* terhadap potensial efek sampingnya seperti, pruritus/ *rash*, agranulositosis, dan disfungsi liver. Jika ATDs tidak dapat diberikan lagi akibat efek samping beratnya, maka dapat diberikan *cholestyramine* yang mengikat iodotironin untuk membuang hormon tiroid dari sirkulasi enterohepatik. *Cholestyramine* juga dapat digunakan untuk terapi badai tiroid akibat ingesti berlebihan preparat hormon tiroid. Ketika tirotoksikosis berat telah berhasil diatasi pada tahap awal badai tiroid, dosis ATDs dapat diturunkan bertahap dengan monitoring kadar hormon tiroid, tetapi bukan kadar TSH.¹³

4. Iodin Inorganik

Iodin inorganik harus diberikan secara simultan dengan ATDs pada pasien badai tiroid

akibat penyakit tirotoksik yang berhubungan dengan hipertiroidisme. Pemberian iodin inorganik dalam dosis besar dapat menurunkan sintesis hormon tiroid dengan menghambat oksidasi dan organifikasi iodin (efek Wolff-Chaikoff) dan juga secara cepat menghambat pelepasan hormon tiroid dari lumen folikel di kelenjar tiroid. Karena itulah, iodin inorganik dapat menurunkan kadar hormon tiroid lebih cepat daripada agen terapi lain, termasuk ADTs dan kortikosteroid. Karena terdapat beberapa bukti bahwa iodin inorganik dapat menurunkan aliran darah ke kelenjar tiroid, maka iodin inorganik digunakan pada tatalaksana awal sebelum pembedahan tiroid untuk mengurangi perdarahan intraoperasi. Efek inhibitorik inorganik iodin dapat berlangsung hingga 1 sampai 2 minggu, tetapi dapat menghilang pada beberapa pasien.¹³

Pada survei nasional di Jepang, iodin inorganik secara signifikan diberikan kepada pasien dengan badai tiroid lebih berat, namun tidak ada perbedaan mortalitas yang signifikan antar kelompok yang diberi iodin inorganik dan tidak. Temuan ini menunjukkan bahwa terapi iodin inorganik dapat meningkatkan *outcome* pasien badai tiroid.¹³

Panduan ATA dan AACE merekomendasikan iodin inorganik diberikan setidaknya 1 jam setelah pemberian ATDs untuk mencegah organifikasi iodin. Sebuah penelitian membandingkan pemberian terapi MMI + potassium iodin (KI) pada normalisasi hormon tiroid pada Graves' disease. Penelitian ini melaporkan bahwa kadar FT₃ pada kelompok dengan terapi kombinasi menurun lebih cepat secara signifikan daripada kelompok terapi MMI saja, dan tidak ada pasien yang menunjukkan peningkatan kadar hormon tiroid pada kelompok terapi kombinasi.¹³

Di Jepang hanya KI dalam bentuk tablet atau serbuk yang diizinkan untuk diberikan melalui oral. Larutan Lugol hanya diizinkan untuk pemberian topikal, tetapi dapat diberikan secara oral dan efektif untuk terapi tirotoksikosis. Larutan Lugol merupakan larutan jenuh KI yang harus tersedia di farmasi rumah sakit. Dosis

efektif iodin minimal sekitar 5-10 mg/hari. Namun faktor absorpsi iodin dapat mengalami gangguan pada pasien dengan kondisi kritis seperti badai tiroid, dosis KI yang lebih besar harus diberikan.

Dosis rekomendasi yaitu 200 mg/hari, mempertimbangkan dosis yang dilaporkan pada survei nasional di Jepang. Rute pemberian iodin inorganik (oral, sublingual, rektal, atau via NGT) dapat dipilih berdasarkan kondisi pasien. Dosis iodin inorganik harus ditingkatkan saat pemberian per rektal.¹³

Lithium juga dapat digunakan untuk menghambat pelepasan hormon tiroid dari kelenjar tiroid melalui mekanisme yang belum diketahui. Lithium dapat digunakan pada pasien yang alergi terhadap ATDs atau iodin. Efek samping lithium harus dimonitoring untuk menghindari toksisitas.¹³

Setelah perbaikan tirotoksikosis dengan pemberian kombinasi ATDs dan iodin inorganik, dosis iodin organik harus dikurangi sebelum ATDs dikurangi bertahap. Saat penurunan dosis ini dilakukan monitoring kadar hormon tiroid.¹³

5. Kortikosteroid

Kortikosteroid (hidrokortison 300 mg/hari atau deksametason 8 mg/hari) harus diberikan pada pasien badai tiroid dengan penyebab apapun. Kortikosteroid harus diberikan sebagai profilaksis insufisiensi relatif adrenal akibat kondisi hipermetabolik pada badai tiroid. Kortikosteroid dosis tinggi telah menunjukkan efek inhibisi pada sintesis hormon tiroid dan konversi perifer T₄ menjadi T₃. Meskipun efek kortikosteroid yang terprediksi jelas seperti dijelaskan di atas, analisis mendetil menggunakan regresi multipel terhadap survei nasional juga menunjukkan bahwa keparahan penyakit dan mortalitas secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang diterapi dengan kortikosteroid daripada yang tidak.¹³

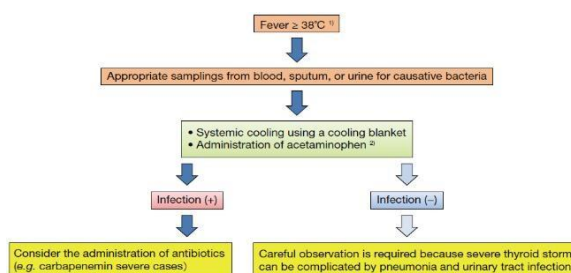
Overdosis kortikosteroid pada beberapa pasien dapat menyebabkan efek hiperglikemia dan perburukan keadaan umum. Karena itu, jenis dan dosis kortikosteroid harus ditentukan secara teliti berdasarkan kondisi individual.¹³

Kortikosteroid harus diberikan untuk memperbaiki kondisi insufisiensi relatif adrenal

dan tirotoksikosis. Dosis rekomendasi hidrokortison adalah 300 mg/hari (100 mg intravena setiap 8 jam). Sebagai alternatifnya dapat diberikan deksametason (8mg/hari). Tidak terdapat bukti bahwa prednison atau metilprednison lebih baik daripada hidrokortison atau deksametason. Dosis kortikosteroid harus diberikan sesuai perubahan kondisi individu. Harus ada monitoring dan pencegahan terhadap efek samping potensial seperti hiperglikemia, ulkus peptikum, dan infeksi.¹³

Setelah perbaikan kondisi tirotoksikosis pada tahap awal badai tiroid, dosis kortikosteroid harus diturunkan bertahap dan dihentikan setelah konfirmasi perbaikan kadar adrenokortikal dengan pengukuran kadar kortisol puasa di serum.¹³

6. Obat antipiretik



Gambar 4. Tatalaksana demam pada badai tiroid¹³

Pendinginan agresif dengan acetaminophen dan pendinginan mekanis dengan *cooling blanket* atau *ice packs* harus dilakukan pada pasien badai tiroid dengan demam tinggi. Harus dicari fokus infeksi pada pasien dengan demam tinggi dan infeksi tersebut harus diterapi.¹³

Kontrol demam dapat menurunkan efek samping pada SSP dan fungsi kardiovaskular. Demam pada pasien badai tiroid dapat diatasi dengan menggunakan *ice pack*, *cooling blanket*, dan asetaminofen. Asetaminofen dapat diberikan dalam bentuk supositori dengan dosis 500 mg tiga kali sehari. NSAID lain seperti aspirin tidak direkomendasikan karena dapat meningkatkan kadar hormon tiroid bebas.¹³

Antibiotik harus diberikan pada pasien dengan demam atau tanda infeksi berdasarkan

gejala dan pemeriksaan fisik setelah keluar hasil pemeriksaan darah, sputum, atau urin untuk mengidentifikasi bakteri penyebab. Menurut panduan dari *Japan Society of Intensive Care Medicine*, antibiotik harus diberikan pada pasien yang sakit berat. Panduan ini merekomendasikan antibiotik spektrum luas untuk Gram-positif dan Gram-negatif jika organisme penyebab belum diidentifikasi. Pneumonia dan ISK harus dipertimbangkan pada pasien dengan klinis berat namun tidak menunjukkan tanda infeksi, dan terapi harus segera diberikan secepat mungkin.¹³

7. **Beta-Adrenergik Agonis (beta-AAs)**

Beta₁-selektif AA (landiolol, esmolol (intravena), atau bisoprolol) harus dipilih sebagai terapi lini pertama takikardi pada badai tiroid. Beta₁-selektif lainnya juga direkomendasikan. Meskipun beta-AA-non selektif propranolol tidak dikontraindikasikan, tetapi tidak direkomendasikan untuk terapi takikardi pada badai tiroid menurut panduan JTA (2016). Pada kondisi tidak terdapat kontraindikasi untuk pemberian propranolol, maka dapat diberikan propranolol 1-2 mg/menit dan dapat diberikan hingga hemodinamik terkontrol atau mencapai dosis maksimal 10 mg, diikuti 40-80 mg secara oral setiap 4-6 jam.

Landiolol diberikan intravena dengan dosis 1 µg/kg/menit, dan dosisnya dikontrol berdasarkan heart rate (1-10 µg/kg/menit). Esmolol diberikan secara intravena dengan dosis 1 mg/kg selama 30 detik, dan dosisnya dikontrol berdasarkan target *heart rate* (~150 µg/kg/menit). Bisoprolol dapat diberikan secara oral dengan dosis 2,5-5 mg/hari. *Heart rate* dikontrol hingga ≤130 kali/menit ketika penggunaan beta-AAs. Pertimbangan penghentian beta-AAs dilakukan jika heart rate <80 kali/menit, tekanan darah sistolik <80 mmHg, atau indeks kardiak ≤2.2 L/menit/m². Landiolol atau esmolol harus secara hati-hati diberikan pada pasien dengan asma bronkial dan PPOK, serta dapat diganti menjadi verapamil atau diltiazem jika terjadi serangan asma.¹³

Ketika terjadi atrial fibrilasi, dapat menggunakan digitalis pada pasien tanpa gangguan renal berat. Digitalis diberikan dengan

dosis awal 0,125 hingga 0,25 mg, diikuti dosis maintenance dengan monitoring efek samping tanda dan gejala toksisitas digitalis. Ketika terjadi gangguan hemodinamik secara cepat, dilakukan kardioversi dengan syarat trombus atrial kiri telah disingkirkan.¹³

Heart rate harus dikontrol selama terapi badai tiroid. Survei nasional di Jepang menemukan bahwa heart rate ≥150 kali/menit berkaitan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan badai tiroid. Hormon tiroid meningkatkan kepadatan reseptor beta-adrenergik dan *cyclic adenosine monophosphate*, dan menurunkan kepadatan reseptor alfa-adrenergik. Beta-adrenergik agonis berkaitan dengan takikardia pada tirotoksikosis.

Penelitian sejak tahun 1977 telah merekomendasikan penggunaan beta-AAs secara umum, bukan hanya terapi propranolol. Pemberian esmolol pada badai tiroid juga menunjukkan beberapa kelebihan dibandingkan propranolol. Kelebihan tersebut mencakup aspek waktu paruh dan durasi kerja. Kelebihan lain adalah selektivitas pada beta₁ yang relatif lebih tinggi, sehingga esmolol relatif lebih aman diberikan kepada pasien dengan asma.^{11,13, 14}

8. Terapi dengan Plasmapheresis (PTE)

PTE terapeutik harus dipertimbangkan jika tidak terdapat perbaikan klinis dalam 24-48 jam setelah terapi awal dengan optimalisasi dosis ATDs, iodin inorganik, kortikosteroid, atau beta-AAs, serta terapi adekuat untuk faktor pencetus dan komplikasi spesifik organ akibat badai tiroid ini.¹³

9. Terapi manifestasi SSP

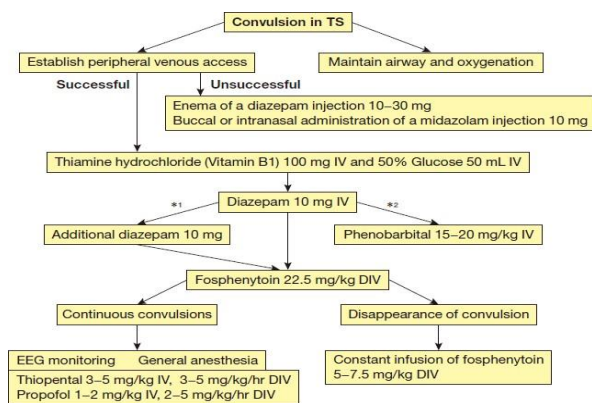
Sebagai terapi tambahan terhadap terapi awal tirotoksikosis, diagnosis banding dan terapi terhadap gangguan akut kesadaran, psikosis, dan kejang pada badai tiroid harus dilakukan berdasarkan panduan dengan konsultasi kepada psikiatri atau neurologis.¹³

Karena tirotoksikosis dan disfungsi multipel organ seperti pada liver dan ginjal dapat mempengaruhi farmakokinetik pada pasien badai tiroid, kondisi setiap pasien harus dipertimbangkan secara individual ketika

memilih dan menyesuaikan dosis medikasi psikotropik.¹³

Glukosa harus diberikan ketika pasien terkonfirmasi mengalami hipoglikemia pada pemeriksaan awal pada gangguan kesadaran. Pemberian vitamin B1 sebelum atau pada saat yang bersamaan dengan injeksi glukosa direkomendasikan ketika dicurigai terjadi malnutrisi dari anamnesis riwayat penyakit dahulu dan pemeriksaan fisik. Diagnosis banding *cerebrovascular disease*, meningitis, gangguan metabolik, atau keracunan harus dipertimbangkan berdasarkan riwayat penyakit sekarang, pemeriksaan fisik fokal dan tanda meningeal, serta urinalis dan tes darah, dan juga berbagai pencitraan ketika penurunan kesadaran tidak membaik dengan terapi ini. Jika penyakit muncul dengan gejala SSP, terapi penyakit harus dilakukan bersamaan dengan terapi badai tiroid.¹³ Terapi lini pertama untuk gelisah, delirium, dan psikosis pada pasien yang dapat mentoleransi pengobatan oral antara lain antipsikotik generasi kedua seperti risperidone dan olanzapine. Untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi pengobatan oral, dapat diberikan antipsikotik generasi pertama seperti haloperidol dan olanzapine dengan injeksi intramuskular atau intravena.¹³

Terapi awal pasien dengan kejang harus berfokus pada mengamankan *airway, breathing*, dan akses vena perifer. Benzodiazepin adalah agen lini pertama untuk manajemen akut kejang. Fosfenitoin atau fenobarbital direkomendasikan jika kejang berlanjut setelah pemberian berulang benzodiazepin.¹³



Gambar 5. Algoritma penanganan kejang¹³

*¹ terapi standar, *² terapi alternatif

Somnolen dan koma dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, seperti hipoksemia akibat gagal jantung, syok, gagal hati, infeksi berat, penyakit serebrovaskular, abnormalitas elektrolit, dan gangguan metabolisme glukosa. Badai tiroid biasanya diikuti komplikasi ini; sehingga pada pasien koma harus dipertimbangkan diagnosis banding badai tiroid. Pemeriksaan LCS, MRI, atau EEG sebaiknya dilakukan pada pasien dengan manifestasi SSP. Inisiasi awal rehabilitasi direkomendasikan untuk dilakukan untuk mencegah atrofi otot, khususnya pada pasien yang menerima ventilasi mekanik.¹³

10. Terapi gangguan GIT dan kerusakan hepatic

Gejala diare pada badai tiroid disebabkan karena tingginya kadar FT₃ dan FT₄, sehingga menurunkan kadar hormon tiroid serum dapat menghentikan diare tanpa perlu memberikan obat antidiare. Badai tiroid menyebabkan kelemahan otot diafragma dan esofagus, serta disfungsi motilitas dinding gaster yang menghasilkan gejala nausea, vomitus, dan nyeri abdomen. Gangguan SSP juga mempengaruhi motilitas GIT. Gangguan GIT ini dapat diatasi dengan mengatasi tirotoksikosis, dan dapat menggunakan anti emetik secara terbatas.¹³

Obat supresi asam lambung dapat digunakan untuk mencegah ulkus gaster dan lesi mukosa gaster akut yang selanjutnya berpotensi menyebabkan perdarahan GIT. Obat untuk supresi asam lambung ini dapat menggunakan *proton pump-inhibitor* (PPIs) dan *histamine-2-receptor antagonists* (H₂As).¹³

KESIMPULAN

Badai tiroid merupakan suatu diagnosis klinis yang merujuk kepada suatu keadaan hipermetabolik mengancam nyawa yang dipicu oleh kadar hormon tiroid yang berlebihan (tirotoksikosis). Tirotoksikosis berkaitan dengan suatu kompleks fisiologis dan biokimiawi yang ditemukan apabila suatu jaringan mendapatkan hormon tiroid yang berlebihan darimanapun sumbernya. Manifestasi klinis badai tiroid

melibatkan multipel organ karena hormon tiroid memiliki efek ke sangat banyak sistem fisiologi tubuh. Manifestasi klinis badai tiroid antara lain demam, dispneu, palpitasi, tremor, diare, nausea, vomitus, gelisah, penurunan kesadaran, dan masih banyak lagi bergantung organ yang terlibat. Kriteria diagnosis badai tiroid dapat menggunakan kriteria Burch Wartofsky atau kriteria yang dikeluarkan oleh Japan Thyroid Association (JTA). Pasien yang telah didiagnosis badai tiroid harus dikelola secara agresif dan mendapatkan monitoring ketat di ruang intensif dengan melibatkan ilmu multidisiplin. Hal ini dilakukan karena tingkat mortalitas pasien badai tiroid yang tinggi.

Tatalaksana awal pasien di Instalasi Gawat Darurat mencakup mencakup terapi awal stabilisasi ABCDE, rehidrasi adekuat, koreksi elektrolit, tatalaksana penyakit/ kondisi pencetus, serta pemberian terapi spesifik tiroid (obat anti tiroid/ *Anti Thyroid Drugs* [ATDs], iodin inorganik, kortikosteroid, dan beta-Adrenergik Agonis [beta-AAAs]). Setelah mendapatkan terapi awal yang cukup, pasien sebaiknya dirawat di unit perawatan intensif (ICU) untuk pemantauan kondisi dan terapi secara kuat. Jika tidak didapatkan perbaikan klinis dalam 24-48 jam, setelah intervensi awal, maka harus dipertimbangkan terapi Plasmapheresis (PTE).

DAFTAR PUSTAKA

1. Idrose AM. 2015. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Medicine & Surgery*, 2: 147-157.
2. Lameson, JL. 2017. *Harrison's Encorinology*, Fourth Edition. New York: McGraw-Hill.
3. Sitalaksmi R, Sinardja IK, Wiryana M. 2019. Penanganan pasien krisis tiroid menurut kriteria burch wartofsky score di Intensive Care Unit. *Medicina*, 50(2): 295-299.
4. Swee du S, Chng CL, Lim A. 2015. Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. *Endocr Pract*, 21:182-188.
5. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. 2015. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 100: 451-459.
6. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, et al. 2016. Factors Associated With Mortality of Thyroid Storm: Analysis Using a National Inpatient Database in Japan. *Medicine (Baltimore)*, 95: 1-6.
7. Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. 2020. Thyroid Storm in the ICU: A Retrospective Multicenter Study. *Crit Care Med*, 48: 83-90.
8. Sherwood, Lauralee. 2011. *Fisiologi manusia: dari sel ke sistem*, Edisi 6. Jakarta EGC.
9. Terris DJ, Duke WS. 2016. *Thyroid and parathyroid diseases: medical and surgical management*, Second edition. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
10. Yati NP, Utari A, Bambang T. 2017. *Diagnosis dan Tata Laksana Hipertiroid*. IDAI.
11. 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*, 26(10): 1343-1421.
12. Burch HB, Wartofsky L. 1993. Life-threatening thyrotoxicosis, Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 22(2): 263-77.
13. 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*, 63:1025.
14. Caroll Rm Glenn M. 2010. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm, *The Adv Endocrinol Metab*, 1(3): 139-145.
15. Hall, J.E. *Guyton and Hall Text Book of Medical Physiology*, 13th ed. Elsevier Saunders. 2016