



## Hipotiroidisma pada Penderita Penyakit Graves Pasca Terapi Dengan Antitiroid

### Laporan Kasus

Oleh: Ahmad H. Asdie & Supriyanto Kartodarsono

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

---

#### ABSTRACT

Ahmad H. Asdie & Supriyanto Kartodarsono – *Hypothyroidism in patient with Graves disease treated with antithyroid agent: A case report*

The paper presented a case of hypothyroidism in patient with Graves disease after have long been treated with antithyroid agent. The cause of hypothyroidism in this case might be (1) the effect of antithyroid agent, (2) natural history of Graves disease as a result of autoimmune mechanism, and (3) coincidental presentation of Graves disease and condition causes hypothyroidism (hashitoxicosis).

A 39 year old woman, household, admitted to Sardjito Hospital because of general fatigue and facial edema. She was previously treated as Graves disease with PTU (propylthiouracil) 100 mg 3 times 100 mg/day for 2 years. Because of allergic reaction against PTU, the drug was replaced by Neomercazol<sup>®</sup>. One year later the patient complaining body weight (BW) gain, with the laboratory investigation showed  $T_3 = 0.78 \mu\text{g/dl}$  (N: 0.6-1.9);  $T_4 = 24.36 \mu\text{g/dl}$  (N: 45-100). Six months before admission she has not taken any drugs. On admission, BW 60 kg, other vital signs were in normal limits, palpebral edema,  $T_3 = 0.3 \mu\text{g/dl}$ ;  $T_4 = 2.0 \mu\text{g/dl}$ ; Total cholesterol 329 mg/dl; LDL-cholesterol 238 mg/dl; triglycerides 298 mg/dl; Anti-thyroglobulin 1/1280 (N: negative); anti-microsomal negative; other laboratory results revealed normal values. She was diagnosed as hypothyroidism post treatment of Graves disease. She was treated with Thyrax<sup>®</sup> 1 tablet daily, and one year later she was in a normal condition.

All patients with Graves disease should be followed up regularly eventhough the clinical condition already subsided, since other autoimmune disease may coincidentally present.

**Key Words:** hypothyroidism – Graves disease – hashitoxicosis – antithyroid agents – autoimmune disease

---

## PENGANTAR

Hipotiroidisma merupakan suatu sindroma klinis yang diakibatkan oleh kadar hormon tiroid di bawah normal, atau kurang efisiennya kerja pada sel sasaran (Larson & Metz, 1985; Mazzaferri, 1986). Gejala hipotiroidisma sangat bervariasi dari yang sangat ringan yang kadang-kadang tidak dikenali (misalnya *tired house wife*), sampai yang paling berat, koma miksedema (Tjokroprawiro & Subiyanto, 1985).

Miksedema adalah keadaan lanjut dari hipotiroidisma yang ditandai dengan akumulasi mukopolisakarida pada kulit dan jaringan bawah kulit, serta dapat mengenai organ lain. Akibatnya kulit menjadi kasar dan tebal, muka dan kelopak mata sembab (*facies mixedeme*) (Larson & Metz, 1985).

Dari hasil survei epidemiologi didapatkan kejadian hipotiroidisma pada orang kulit putih kurang lebih 1,4% pada wanita dewasa dan 0,1% pada laki-laki dewasa (Larson & Metz, 1985). Tjokroprawiro dan Subiyanto (1985) melaporkan 13 kasus hipotiroidisma yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, selama 5 tahun (1979-1984), dengan perbandingan wanita: laki-laki sama dengan 3:1.

Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya hipotiroidisma pada orang dewasa antara lain: tiroiditis (tiroiditis Hashimoto, tiroiditis subakut), defisiensi jodium endemik, dishormonogenesis, karena zat-zat goitrogenik (jodium, obat-obat antitiroid dan lain-lain), atropi tiroid idiopatik, iatrogenik (terapi ablasi dengan jodium radio aktif, tiroidektomi, radiasi untuk tumor leher yang lain) dan kelainan pada hipofisa serta hipotalamus. Yang disebabkan oleh kelainan-kelainan pada hipofisa dan hipotalamus disebut hipotiroidisma sekunder, sedangkan yang lainnya disebut hipotiroidisma primer (Mazzaferri, 1986).

Atropi tiroid idiopatik merupakan penyebab terbanyak terjadinya hipotiroidisma, diduga merupakan stadium akhir tiroiditis Hashimoto. Pada penderita atropi tiroid idiopatik sering didapatkan peninggian titer antibodi terhadap antigen tiroid seperti halnya pada tiroiditis Hashimoto. Yang juga semakin banyak menyebabkan hipotiroidisma adalah terapi ablasi dengan jodium radioaktif untuk pengobatan penderita penyakit Graves (Brown *et al.*, 1975, Tjokoprawiro, 1983)

Berikut ini akan dilaporkan kejadian hipotiroidisma pada penderita penyakit Graves setelah mendapat terapi dengan Neomercazol<sup>(R)</sup> selama kurang lebih 5 tahun. Yang menjadi masalah adalah apa penyebab timbulnya hipotiroidisma pada penderita ini? Bagaimana mekanisme timbulnya hipotiroidisma menurut kepustakaan yang ada?

## KASUS

Penderita wanita umur 39 tahun, pekerjaan ibu rumah tangga datang ke Poliklinik Endokrinologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito dengan keluhan utama muka bengkak. Penderita tersebut telah berobat ke Poliklinik Endokrinologi sejak kurang lebih 6 tahun sebelumnya, dengan diagnosis pada waktu itu penyakit Graves dan mendapat pengobatan dengan Neomercazol<sup>(R)</sup> 3 x 1 tablet per hari. Diagnosis penyakit Graves ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorik berupa peninggian T3 dan T4. Pada mulanya penderita mendapatkan terapi dengan PTU 3 x 100 mg, akan tetapi

oleh karena kemudian timbul dermatitis alergika yang dicurigai akibat PTU, maka PTU dihentikan dan diganti dengan Neomercazol<sup>(R)</sup>.

Dalam perjalanan penyakitnya, klinis maupun laboratoris, penyakit Graves yang diderita membaik, dosis Neomercazol<sup>(R)</sup> diturunkan 2 x 1 tablet per hari, seterusnya 1 x 1 tablet per hari. Sejak kurang lebih satu tahun yang lalu penderita mengeluh berat badan bertambah, muka dan kaki bengkak, hasil pemeriksaan kadar  $T_3 = 0,78 \mu\text{g/dl}$  (N: 0,6–1,9),  $T_4 = 24,36 \mu\text{g/dl}$  (N: 45–110). Di samping itu, penderita mendapat tambahan terapi Thyrax<sup>(R)</sup> 1 x 1 tablet.

Sejak 6 bulan sebelum datang ke Poliklinik penderita tidak pernah minum obat, dan sejak 2 bulan terakhir muka dan kaki bengkak, berat badan bertambah dan suara menjadi parau.

Pada pemeriksaan didapatkan keadaan umum yang baik, gizi cukup, kesadaran baik dan suara parau. Berat badan 60 kg, tekanan darah 130/80 mm Hg, nadi 72 x/menit, respirasi 24x/menit. Muka bengkak dengan edema palpebra, kelenjar tiroid sulit diraba (kesan mengecil). Pemeriksaan dada, jantung dan paru, dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen tidak dijumpai adanya asites, hepar dan lien tidak teraba. Kedua ekstremitas bawah bengkak.

Hasil pemeriksaan laboratorium rutin dalam batas normal, gula darah puasa 86 mg/dl, 2 jam sesudah makan 135 mg/dl. Kadar kolesterol total dalam serum 329 mg/dl (Normal: 140–270), HDL-kolesterol 63 mg/dl (N: 48–75), LDL-kolesterol 238 mg/dl (N: <150 mg/dl), trigliserida 298 mg/dl (N: 40–140). Kadar  $T_3 = 0,3 \mu\text{g/ml}$  (N: 0,8–1,6),  $T_4 = 2 \mu\text{g/dl}$  (N: 5–11,5). TSH = 30,37  $\mu\text{g/ml}$  (N: 0,5–4,0), antimikrosoma negatif, anti-tiroglobulin = 1/1280 (N: negatif). EKG dan rontgen foto thorax dalam batas normal. Diagnosis klinis: hipotiroidisma pada penderita penyakit Graves pasca terapi dengan Neomercazol<sup>(R)</sup>. Terapi yang diberikan Thyrax<sup>(R)</sup> 1x1 tablet per hari. Evaluasi setelah dua bulan pemberian Thyrax<sup>(R)</sup>, gejala klinis menghilang.

## PEMBAHASAN

Diagnosis hipotiroidisma pada penderita di atas sudah dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis (bertambahnya berat badan, suara parau dan bengkak pada muka dan kaki), dan laboratorik ( $T_3/T_4$  meningkat, kolesterol dan trigliserida meningkat). Oleh karena pada penderita tersebut juga didapatkan TSH yang meninggi maka diagnosis adalah hipotiroidisma primer (Brown *et al.*, 1975; Mazzaferri, 1986; Tjokoprawiro, 1983).

Yang menjadi masalah pada penderita tersebut adalah: apakah yang menjadi penyebab hipotiroidisma itu dan bagaimana mekanisma terjadinya? Beberapa kemungkinan yang dapat menjadi penyebab terjadinya hipotiroidisma pada penderita tersebut antara lain:

1. oleh karena obat (Neomercazol<sup>(R)</sup>),
2. merupakan perjalanan alamiah dari penyakit Graves, dan
3. koinsidensi antara penyakit Graves dengan penyakit penyebab hipotiroidisma.

Beberapa penulis menyebutkan bahwa obat-obat antitiroid seperti PTU dan tiona- mid dapat menyebabkan terjadinya hipotiroidisma, bahkan dapat terjadi miksedema yang jelas (Brown *et al.*, 1975; Mazzaferri, 1986). Tetapi mengingat tidak adanya bukti-bukti

yang pasti bahwa obat-obat tersebut akan menyebabkan perubahan struktur kelenjar tiroid; maka Wood & Ingbar (1979) berpendapat bahwa terjadinya hipotiroidisme pada penderita penyakit Graves yang mendapat pengobatan dengan obat-obat antitiroid, yang menetap setelah obatnya dihentikan, disebabkan karena perjalanan alamiah dari penyakitnya (Wood & Ingbar, 1979).

Wood & Ingbar (1979) melakukan penelitian longitudinal terhadap 15 penderita penyakit Graves yang mendapatkan pengobatan tionamid jangka lama, 3 diantaranya kemudian menderita hipotiroidisme. Disimpulkan bahwa hipotiroidisme yang timbul merupakan konsekuensi dari penyakit yang mereka derita. Mungkin merupakan perjalanan alamiah dari penyakit Graves, atau koinsidensi dengan penyakit lain yang dapat menyebabkan hipotiroidi (Wood & Ingbar, 1979).

Pada penelitian Wood & Ingbar (1979) didapatkan bukti-bukti yang memperkuat kesimpulan mereka, yaitu adanya titer antibodi antimikrosoma yang meninggi pada 80% kasus dibandingkan 7% pada orang sehat. Juga pada pemeriksaan histologis didapatkan gambaran tiroiditis kronik di antara sebagian sediaan goiter toksik difus. Bukti-bukti tersebut diperkuat lagi dengan didapaknya peningkatan titer antibodi antimikrosoma pada keluarga penderita yang sehat. Sehingga disimpulkan bahwa terjadinya hipotiroidisme pada penderita penyakit Graves tersebut oleh karena juga menderita tiroiditis Hashimoto (Wood & Ingbar, 1979).

Pada kasus ini didapatkan adanya titer antibodi anti-tiroglobulin yang meningkat ( $1/1280$ ), antibodi antimikrosoma negatif dan kelenjar tiroid sulit diraba (kesan mengecil). Mengingat adanya kesan pengecilan kelenjar tiroid (yang sebelumnya membesar ketika penyakit Graves masih aktif), tidak adanya riwayat tiroidektomi, ataupun ablasi dengan jodium radioaktif, maka disimpulkan diagnosis pada penderita tersebut adalah sangat mungkin atropi tiroid idiopatik (Brown *et al.*, 1975; Larson & Metz, 1985).

Adanya titer antibodi antitiroglobulin yang sangat tinggi ( $> 1/1600$ ), sangat dicurigai adanya tiroiditis Hashimoto dan sangat jarang terjadi pada penyakit Graves, kecuali pada keadaan hashitoksikosis yaitu koinsidensi antara penyakit Graves tirotoksik dengan tiroiditis Hashimoto (Hall *et al.*, 1980). Pada kasus ini titer antitiroglobulin cukup tinggi (walaupun tidak  $> 1/1600$ ), sehingga kecurigaan adanya tiroiditis Hashimoto cukup beralasan. Atropi tiroid idiopatik, banyak dihubungkan dengan tiroiditis Hashimoto, dan dianggap sebagai stadium akhir tiroiditis Hashimoto (Brown *et al.*, 1975; Tjokroprawiro, 1983).

Kemungkinan lain adalah bahwa atropi kelenjar tiroid merupakan stadium akhir dari perjalanan alamiah penyakit Graves. Namun keadaan ini sulit dibuktikan, mengingat selama ini belum ada bukti-bukti yang dapat digunakan untuk memastikan hal tersebut. Selain itu, dapat dikatakan tidaklah etis mengikuti perjalanan penyakit Graves tanpa memberi pengobatan (Wood & Ingbar, 1975).

Kesimpulan akhir penyebab hipotiroidisme pada penderita ini adalah tiroiditis Hashimoto, yang diderita bersama-sama dengan penyakit Graves (hashitoksikosis). Kesimpulan adanya hashitoksikosis pada penderita ini didukung oleh hasil diskusi konperensi UCLA yang menyimpulkan bahwa seperti halnya penyakit-penyakit autoimun yang lain yang sering terjadi koinsidensi, maka penyakit Graves, oftalmopati Graves dan tiroiditis Hashimoto merupakan suatu trias yang di antara ketiganya sering saling tumpang tindih (Brown *et al.*, 1978).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Telah dilaporkan satu kasus hipotiroidisma yang terjadi pada penderita penyakit Graves setelah mendapatkan pengobatan dengan antitiroid. Disimpulkan bahwa pada penderita tersebut penyakit Graves diderita bersama-sama dengan tiroiditis Hashimoto (hashitoksikosis).

Disarankan agar penderita-penderita penyakit Graves diikuti terus perjalanan penyakitnya, walaupun penyakitnya sudah mengalami remisi. Hal ini perlu, mengingat sebagian penderita penyakit tersebut dapat berkembang menjadi hipotiroid, disamping kemungkinan terjadinya relaps.

## KEPUSTAKAAN

- Brown, J., Solomon, D. H., Beal, G. N., Terasaki, P. I., Copra, I. J., Van Harle, A. J., & Wu, S. Y. 1978 Autoimmune thyroid diseases: Graves and Hashimoto's. *Ann. Intern. Med.* 88:379-91
- \_\_\_\_\_ 1975 Adult hypothyroid state and myxedema, dalam L.J. DeGroot, & J.B. Stanbury (eds): *The Thyroid and Its Disease*, 4th ed., pp. 405-61. John Willey & Sons, New York.
- \_\_\_\_\_ 1980 Thyroid, dalam R. Hall, J. Anderson, G.A. Smart, & M. Besser (eds): *Fundamental of Clinical Endocrinology*, 3rd ed., pp. 94-200. Pitman Medical Publ. Chicago.
- Larson, E. B., & Metz, R. 1985 Disorder of thyroid hormone production, dalam R. Metz & E. B. Larson (eds): *Blue Book of Endocrinology*, 2nd ed., pp. 12-42. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Mazzaferrri, E. L. 1986 Adult hypothyroidism. *Postgrad. Med.* 79:64-84.
- Tjokroprawiro, A., & Subiyanto, N. 1985 Hipotiroidi: Patogenesis, klasifikasi dan terapi, dalam S. Hadisaputra, & P. Rachmatullah (eds): *Naskah Lengkap Simp. Temu Ahli Tiroid II*, pp. 223-59, Semarang.
- \_\_\_\_\_ 1983 Hypothyroidism, dalam A. Toft, I. Campbell & J. Seth (eds): *Diagnosis and Management of Endocrine Diseases*, pp. 198-215. Blackwell Scientific Publ., Oxford.
- Wood, L., & Ingbar, S. H. 1979 Hypothyroidism as late sequelae in patients with Graves disease treated with antithyroid agents. *J. Clin. Invest.* 64:1429-36.
-