

## BAB I

### PENDAHULUAN

Hipotiroidisme merupakan suatu sindroma klinis akibat penurunan produksi dan sekresi hormon tiroid. Hal tersebut akan mengakibatkan penurunan laju metabolisme tubuh dan penurunan glukosaminoglikan di interstisial terutama dikulit dan otot.<sup>1</sup>

Hipotiroidisme biasanya disebabkan oleh proses primer dimana jumlah produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid tidak mencukupi. Dapat juga sekunder oleh karena gangguan sekresi hormon tiroid yang berhubungan dengan gangguan sekresi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang adekuat dari kelenjar hipofisis atau karena gangguan pelepasan *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) dari hipotalamus (hipotiroid sekunder atau tersier). Manifestasi klinis pada pasien akan bervariasi, mulai dari asimtomatis sampai keadaan koma dengan kegagalan multiorgan (koma miksedema).<sup>2,3</sup>

Insidensi hipotiroidisme bervariasi tergantung kepada faktor geografik dan lingkungan seperti kadar iodium dalam makanan dan asupan zat goitrogenik. Selain itu juga berperan faktor genetik dan distribusi usia dalam populasi tersebut. Diseluruh dunia penyebab hipotiroidisme terbanyak adalah akibat kekurangan iodium. Sementara itu dinegara-negara dengan asupan iodium yang mencukupi, penyebab tersering adalah tiroiditis autoimun. Di daerah endemik, prevalensi hipotiroidisme adalah 5 per 1000, sedangkan prevalensi hipotiroidisme subklinis sebesar 15 per 1000. Hipotiroidisme umumnya lebih sering dijumpai pada wanita, dengan perbandingan angka kejadian hipotiroidisme primer di Amerika adalah 3,5 per 1000 penduduk untuk wanita dan 0,6 per 1000 penduduk untuk pria.<sup>1,4</sup>

*The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) yang melakukan survey pada 17.353 individu yang mewakili populasi di Amerika Serikat melaporkan frekuensi hipotiroidisme sebesar 4,6% dari populasi (0,3% dengan klinis jelas dan 4,3% sub klinis). Lebih banyak ditemukan pada wanita dengan ukuran tubuh yang kecil saat lahir dan indeks massa tubuh yang rendah pada masa kanak-kanak. Dan prevalensi hipotiroidisme ini lebih tinggi pada ras kulit putih (5,1%) di bandingkan dengan ras hispanik (4,1%) dan Afrika-Amerika (1,7%).<sup>3,5</sup>

Hipotiroidisme merupakan suatu penyakit kronik yang sering ditemukan di masyarakat. Diperkirakan prevalensinya cukup tinggi di Indonesia mengingat sebagian besar penduduk bermukim di daerah defisiensi iodium. Sebaliknya di negara-negara Barat, penyebab tersering adalah tiroiditis autoimun.<sup>4</sup>

Gejala-gejala klinis hipotiroidisme sering tidak khas, juga dapat ditemukan pada orang normal atau penyakit-penyakit lain, maka untuk menegakkan diagnosis perlu diperiksa fungsi tiroid. Pemeriksaan faal tiroid yang sudah tervalidasi adalah kadar TSH dan FT4 (*Free Thyroxine*). Kesalahan dalam mendiagnosis hipotiroidisme dapat berakibat berbagai efek yang tidak diinginkan oleh terapi hormon tiroid, sementara penyakit dasar yang sebenarnya tidak terdiagnosis.<sup>2,6</sup>

Tindakan operasi pada pasien dengan penyakit tiroid hampir semua bersifat elektif, mengingat risiko kematian perioperatif meningkat pada pasien dengan penyakit tiroid yang tidak terkontrol atau tidak terdiagnosis. Selain pengaruhnya yang dominan pada sistem kardiovaskular, hipotiroidisme juga mempengaruhi pemberian obat-obat anestesi akibat peningkatan atau penurunan bersihan dan volume distribusi obat pada kondisi hipometabolisme.<sup>7</sup>

## BAB II

### HIPOTIROIDISME

#### 2.1 DEFINISI

Hipotiroidisme adalah kumpulan sindroma yang disebabkan oleh konsentrasi hormon tiroid yang rendah sehingga mengakibatkan penurunan laju metabolisme tubuh secara umum. Kejadian hipotiroidisme sangat bervariasi, dipengaruhi oleh faktor geografik dan lingkungan seperti asupan iodium dan goitrogen, predisposisi genetik dan usia.<sup>7</sup>

#### 2.2 ETIOLOGI

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme primer, sekunder, tersier, serta resistensi jaringan tubuh terhadap hormon tiroid. Hipotiroidisme primer terjadi akibat kegagalan tiroid memproduksi hormon tiroid, sedangkan hipotiroidisme sekunder adalah akibat defisiensi hormon TSH yang dihasilkan oleh hipofisis. Hipotiroidisme tersier disebabkan oleh defisiensi TRH yang dihasilkan oleh hipotalamus. Penyebab terbanyak hipotiroidisme adalah akibat kegagalan produksi hormon tiroid oleh tiroid (hipotiroidisme primer). Penyebab lebih lengkap hipotiroidisme dapat dilihat pada tabel dibawah ini.<sup>1,6</sup>

Tabel 1. Etiologi hipotiroidisme <sup>kutip 1</sup>

Primer	Tiroiditis Hashimoto
	Terapi Iodium radioaktif untuk penyakit Graves
	Tiroidektomi pada penyakit graves, nodul tiroid, atau kanker tiroid
	Asupan iodida yang berlebihan (pemakaian radiokontras)
	Tiroiditis sub akut
	Defisiensi iodium
	Kelainan bawaan sintesis hormon tiroid
	Obat-obatan (litium, interferon alfa, amiodaron)
Sekunder	Hipopituitari akibat adenoma hipofisis, terapi ablatif terhadap hipofisis, serta kerusakan hipofisis
Tersier	Defisiensi hipotalamus
Resistensi jaringan perifer terhadap hormon tiroid.	

### 2.3 GEJALA KLINIS

Spektrum gambaran klinik hipotiroidisme sangat lebar, mulai dari keluhan cepat lelah atau mudah lupa sampai gangguan kesadaran berat (koma miksedema). Dewasa ini sangat jarang ditemukan kasus-kasus dengan koma miksedema. <sup>2</sup>

Gejala yang sering dikeluhkan pada usia dewasa adalah cepat lelah, tidak tahan dingin, berat badan naik, konstipasi, gangguan siklus haid dan kejang otot. Pengaruh hipotiroidisme pada berbagai sistem organ dapat dilihat pada tabel 2.<sup>7</sup>

Tabel 2. Gejala klinis hipotiroidisme berdasarkan sistem organ<sup>kutip 7</sup>

Organ/ Sistem Organ	Keluhan/Gejala/Kelainan
Kardiovaskuler	Bradikardia Gangguan kontraktilitas Penurunan Curah jantung Kardiomegali ( paling banyak disebabkan oleh efusi perikard)
Respirasi	Sesak dengan aktivitas Gangguan respon ventilasi terhadap hiperkapnia dan hipoksia Hipoventilasi Sleep apnea Efusi Pleura
Gastrointestinal	Anoreksia Penurunan peristaltik usus → konstipasi kronik, impaksi feces dan ileus
Ginjal (air dan elektrolit)	Penurunan laju filtrasi ginjal Penurunan kemampuan ekskresi kelebihan cairan → intoksikasi cairan dan hiponatremia
Hematologi	Anemia, disebabkan: Gangguan sintesis hemoglobin karena defisiensi tiroksin Defisiensi besi karena hilangnya besi pada menoragia dan gangguan absorpsi besi Defisiensi asam folat karena gangguan absorpsi asam folat Anemia pernisiiosa
Neuromuskular	Kelemahan otot proksimal Berkurangnya refleks Gerakan otot melambat Kesemutan
Psikiatri	Depresi Gangguan memori Gangguan kepribadian
Endokrin	Gangguan pembentukan estrogen → gangguan ekskresi FSH dan LH, siklus anovulatoar, infertilitas, menoragia

Koma miksedema merupakan salah satu keadaan klinis hipotiroidisme yang jarang dijumpai dan merupakan keadaan yang kritis dan mengancam jiwa. Terjadi pada

pasien yang lama menderita hipotiroidisme berat tanpa pengobatan sehingga suatu saat mekanisme adaptasi tidak dapat lagi mempertahankan homeostasis tubuh. Koma miksedema ditegakkan dengan :<sup>3,4</sup>

1. Tanda dan gejala klinis keadaan hipotiroidisme dekompensata.
2. Perubahan mental, letargi, tidur berkepanjangan (20 jam atau lebih).
3. Defek termoregulasi, hipotermia.
4. Terdapat faktor presipitasi : kedinginan, infeksi, obat-obatan (diuretik, tranguilizer, sedatif, analgetik), trauma, stroke, gagal jantung, perdarahan saluran cerna.

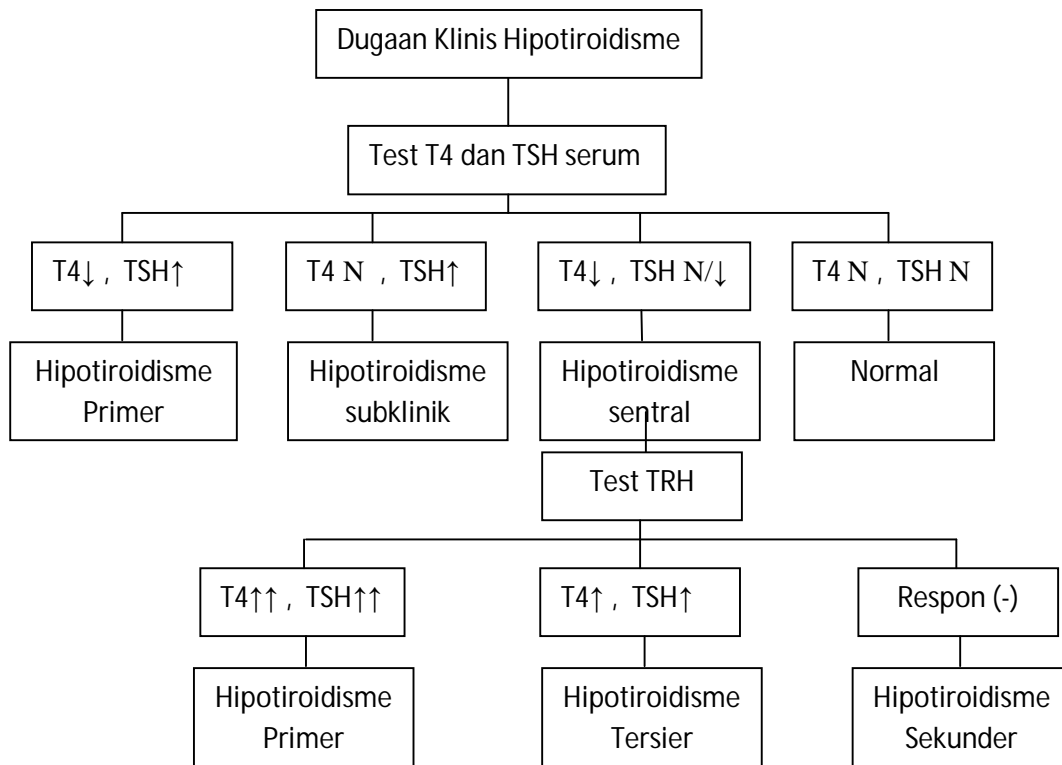
## 2.4 DIAGNOSIS

Terdapat tiga pegangan klinis untuk mencurigai adanya hipotiroidisme, yaitu apabila ditemukan<sup>8,9</sup> :

1. Klinis keluhan-keluhan dan gejala fisik akibat defisiensi hormon tiroid.
2. Tanda-tanda adanya keterpaparan atau defisiensi, pengobatan ataupun etiologi dan risiko penyakit yang dapat menjurus kepada kegagalan tiroid dan hipofisis.
3. Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit tiroiditis autoimun kronis.

Kegagalan produksi hormon tiroid menyebabkan penurunan kadar T4 serum, sedangkan penurunan kadar T3 baru terjadi pada hipotiroidisme berat. Pada hipotiroidisme primer ditemukan penurunan kadar T4 sedangkan TSH serum meningkat. Pada hipotiroidisme sentral, disamping kadar T4 serum rendah, terdapat kadar TSH yang rendah atau normal. Untuk membedakan hipotiroidisme sekunder dengan tersier diperlukan pemeriksaan TRH.<sup>8</sup>

Diagnosis hipotiroidisme dipastikan oleh adanya peningkatan kadar TSH serum. Apabila kadar TSH meningkat akan tetapi kadar FT4 normal, keadaan itu disebut hipotiroidisme sub klinik<sup>4</sup>. Biasanya peningkatan kadar TSH pada hipotiroidisme subklinik berkisar antara 5-10 mU/L sehingga disebut juga hipotiroidisme ringan. Kadar T3 biasanya dalam batas normal, sehingga pemeriksaan kadar T3 serum tidak membantu untuk menegakkan diagnosis hipotiroidisme.<sup>2,4</sup> Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada algoritma dibawah ini.



Gambar 1. Algoritma penegakan diagnosis hipotiroidisme<sup>kutip 1</sup>

### *Euthyroid sick syndrome (ESS)*

Kelenjar tiroid akan menghasilkan dua macam hormon tiroid yaitu triiodotironin (T3) dan tetraiodotironin (T4). T3 merupakan bentuk biologi aktif dari hormon tiroid (memiliki lima kali lebih aktif bentuk biologinya dari T4), yang dihasilkan secara langsung dari metabolisme tiroksin yang didapat dari konversi T4 di perifer. Hanya 35-40% dari T4 ini yang akan dikonversi menjadi T3 diperifer, 50% dari T4 ini akan dikonversi menjadi bentuk rT3.<sup>10</sup>

Pada keadaan penyakit sistemik, stres fisiologik dan pemakaian obat-obatan dapat menghambat konversi T4 menjadi T3 diperifer sehingga kadar T4 dan T3 serum akan menurun. Hal ini dapat menimbulkan keadaan hipotiroidisme, dan keadaan seperti ini disebut dengan “*euthyroid sick syndrome*” (ESS).<sup>11</sup>

## BAB III

### PENGARUH HIPOTIROIDISME TERHADAP PARAMETER PERIOPERATIF

Hormon tiroid memiliki berbagai macam efek terhadap hampir setiap sistem organ. Dia memiliki peran khusus dalam mengatur fungsi-fungsi penting seperti kontraktilitas jantung, denyut nadi, fungsi paru, homeostasis, motilitas gastrointestinal, keseimbangan air dan elektrolit. Untuk melakukan intervensi pembedahan diperlukan pengembalian nilai hormon tiroid ke keadaan normal.<sup>3,12</sup>

#### 3.1 Pengaruh hipotiroidisme terhadap berbagai organ

##### 3.1.1 Pengaruh hipotiroidisme pada sistem kardiovaskular

###### 1. Efek terhadap curah jantung (*Cardiac Output*)

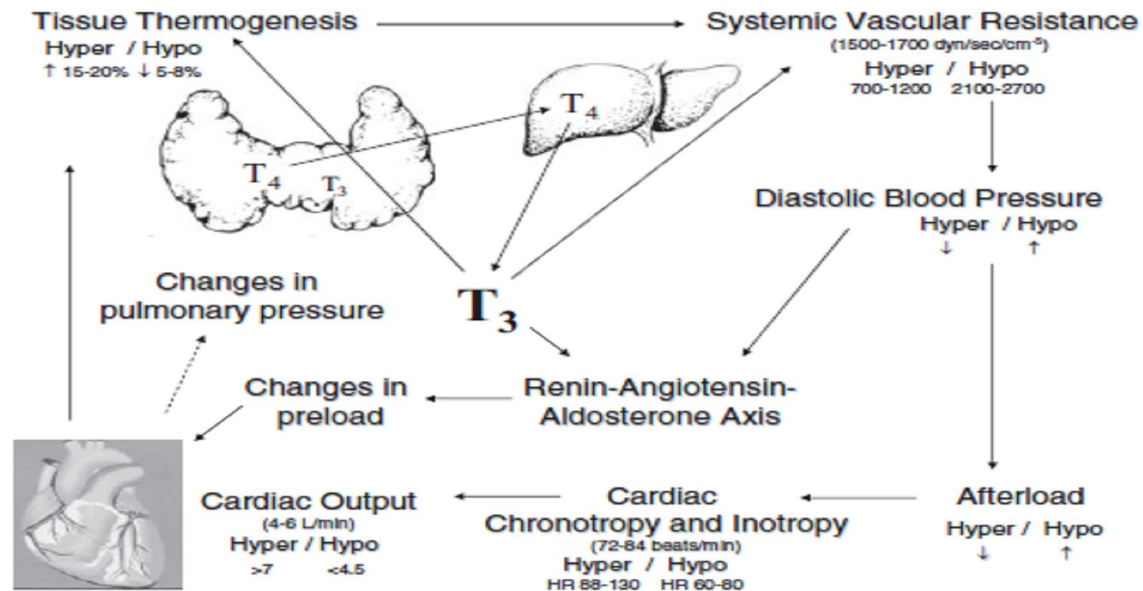
Efek hipotiroidisme terhadap fungsi jantung merupakan hal yang paling penting untuk dapat memprediksi keberhasilan tindakan bedah. Kelainan kardiovaskuler pada pasien hipotiroidisme diantaranya yaitu gangguan pada kontraktilitas jantung dengan penurunan curah jantung, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan penurunan volume darah.<sup>13</sup>

Denyut jantung dan isi sekuncup yang berkurang menyebabkan penurunan curah jantung 30% sampai 50% volume normal. Pemanjangan waktu preejeksi dan pemendekan waktu ejeksi dari ventrikel kiri berhubungan langsung dengan tingkat keparahan dari hipotiroidisme. Pada beberapa kasus hipotiroidisme terdapat peningkatan waktu preejeksi 40% dan penurunan waktu ejeksi 60%. Perubahan ini mungkin sangat penting bagi pasien bedah dengan beberapa derajat gagal jantung yang sudah ada sebelumnya.<sup>14</sup>

Gangguan hemodinamik menyebabkan tekanan nadi sempit, waktu sirkulasi memanjang dan berkurangnya volume darah ke perifer sehingga kulit terasa dingin, pucat dan sangat sensitif pada kedinginan.<sup>13</sup>

Adanya peningkatan resistensi pembuluh darah perifer pada hipotiroidisme merupakan akibat langsung dari kekurangan hormon tiroid. Peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik pada hipotiroidisme ini menyebabkan penurunan kebutuhan akan oksigen dari jaringan perifer, yang akhirnya mengakibatkan peningkatan *afterload* jantung. Hal ini akan

diikuti dengan adanya penurunan curah jantung dan denyut jantung. Efek terhadap tekanan darah juga terlihat dengan peningkatan tekanan diastolik dan penurunan tekanan sistolik, sehingga tekanan nadi juga berkurang.<sup>13</sup>



Gambar 2. Pengaruh hormon tiroid terhadap hemodinamik kardiovaskuler<sup>13</sup>

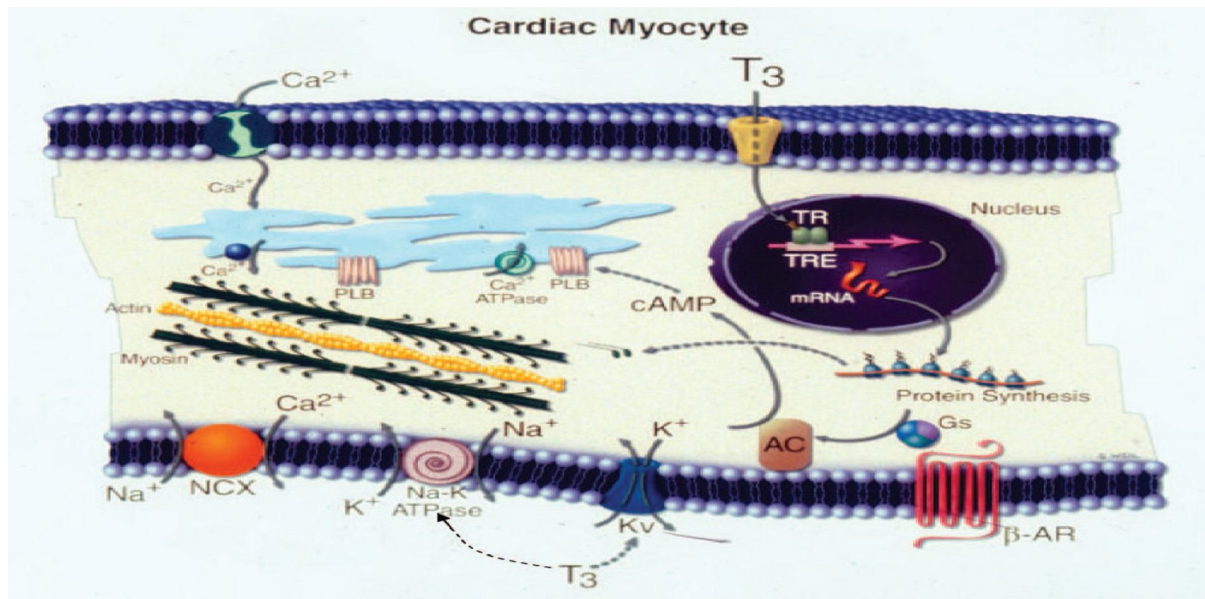
## 2. Perubahan molekuler

Perubahan molekuler yang mendasari terjadinya kelainan kardiovaskuler pada hipotiroidisme adalah terdapatnya gangguan penyerapan kalsium pada retikulum sitoplasmik dan penekanan aktivitas dari myosin ATP-ase yang memberikan pengaruh terhadap kontraktilitas miokard. Adanya penurunan penyerapan kalsium dan aktivitas hidrolisis ATP terhadap kalsium ditingkat retikulum sitoplasmik dan penurunan reseptor  $\beta$  adrenergik akan menyebabkan penurunan kontraktilitas miokard. Efek ini dapat dilihat sebagai pengaruh hormon tiroid pada miosit jantung terhadap transkripsi gen klasik nuklir.<sup>14,15,6</sup>

Hormon tiroid mempengaruhi fungsi jantung dengan memperlihatkan efeknya terhadap beberapa ekspresi gen dalam miosit jantung. Pengaruh hormon tiroid terhadap ekspresi gen miosit jantung dapat sebagai regulasi positif (myosin dengan rantai SR Ca<sub>2</sub>, Na-K-ATPase, reseptor b-adrenergik), atau negatif (rantai  $\beta$ -myosin, Tiroid hormon reseptor  $\alpha$ 1, adenilat siklase dan phospholamban).<sup>13,16</sup>

T<sub>3</sub> melaksanakan kerja selulernya dengan cara berikatan dengan *Thyroid hormone nuclear receptors* (TRs). Protein reseptor tersebut memediasi induksi transkripsi dengan cara

berikatan dengan *Thyroid hormone response elements* (TREs). TRs akan berikatan dengan TRE. TRs menginduksi transkripsi gen, dan bila tidak ada T3 transkripsi gen akan ditekan.<sup>13</sup>



Gambar 2. Pengaruh T3 terhadap miosit jantung<sup>13</sup>

Tidak adanya perlambatan refleks denyut jantung dan hilangnya kompensasi peningkatan tekanan arteri diastolik setelah manuver valsava, mengindikasikan adanya hipotiroidisme yang diinduksi oleh baroreseptor. Kondisi ini dapat menjelaskan sebagian kecenderungan pasien hipotiroidisme menjadi hipotensi bila terkena obat anestesi. Terdapat adanya sebuah interaksi yang kompleks antara hormon tiroid dan katekolamin. Adanya penurunan denyut adrenergik pada hipotiroidisme tidak disebabkan oleh penurunan nilai katekolamin, tapi sebaliknya nilai katekolamin meningkat. Hal ini disebabkan oleh adanya *down regulation* dari reseptor  $\beta$  adrenergik.<sup>6,14</sup>

### 3. Gambaran EKG

Ada beberapa kelainan elektrokardiografi dapat ditemukan pada keadaan hipotiroidisme, khususnya pada waktu perioperatif. Bradikardi merupakan gambaran EKG yang paling sering ditemukan pada hipotiroidisme. Disamping itu dapat juga ditemukan gambaran low voltage, PR interval memanjang, adanya pemanjangan gelombang P dan kompleks QRS, dan juga adanya perubahan ST yang tidak spesifik. Tapi kekurangan hormon tiroid bukan satu-satunya penyebab gangguan irama dan perubahan EKG, sehingga kecurigaan adanya penyebab hipotiroidisme yang lain harus dicari, terutama pada pasien dengan riwayat sakit jantung yang sedang menjalani tindakan bedah.<sup>13,14,16</sup>

Hipotiroidisme yang lama biasanya menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dan gangguan terhadap faktor koagulasi. Hal ini dapat mempengaruhi terjadinya kelainan kardiovaskuler seperti infark miokard atau kelainan serebrovaskular pada waktu perioperatif.<sup>13,17</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Alfredo GC dkk di Itali tahun 2003, memperlihatkan bahwa kadar T3 yang rendah sebelum operasi dapat memprediksi terjadinya atrium fibrilasi sesudah tindakan pembedahan *coronary artery bypass graft* (CABG) pada pasien hipotiroidisme. Hal ini disebabkan oleh efek langsung T3 pada pergantian kalsium yang bekerja di kardiomyosit atrium, sehingga hal ini diindikasikan sebagai salah satu faktor yang mendasari terjadinya aritmogenesis pada miokard atrium.<sup>16</sup>

Tabel 3 merangkum berbagai efek kardiovaskular pada hipotiroidisme.<sup>14</sup>

Tabel 3. Manifestasi kardiovaskuler pada hipotiroidisme <sup>kutip 14</sup>

Cardiovascular manifestation	Result
Blood pressure	
Systolic	Decreased
Diastolic	Increased
Heart rate	Decreased
Systemic vascular resistance	Increased
Cardiac mass	Decreased
Cardiac contractility	Decreased
Cardiac output	Decreased (as much as 30%–50%)
Congestive heart failure	Increased
Baroreceptor defect	Decreased response to increased intrathoracic pressure
Pericardial effusion	
EKG effects	
Bradycardia	
Arrhythmia	QT interval prolongation
Low voltage	
Lipid effects	
Total cholesterol	Elevated
LDL cholesterol	Elevated
Triglycerides	Elevated

### 3.1.2 Pengaruh hipotiroidisme pada sistem pernafasan

Beberapa kelainan pada fungsi pernafasan pasien hipotiroidisme yaitu adanya penurunan kapasitas pernafasan maksimal dan kemampuan untuk menyebarkan karbon monoksida. Kemampuan untuk mengatasi keadaan hipoksia ventilasi pada hipotiroidisme

sangat rendah, dan pengendalian terhadap hiperkapnia ventilasi juga sangat sering terganggu. Satu dari banyak faktor yang terlibat sebagai penyebab gangguan fungsi pernafasan adalah adanya kelemahan otot pernafasan. Gangguan fungsi otot pernafasan ini merupakan hasil dari perubahan intrinsik (seperti yang disebabkan oleh ekspresi gen yang berubah dari produk gen dalam sel-sel otot) dan disfungsi dari saraf frenikus.<sup>14,18</sup>

Efek langsung dari hipotiroidisme terhadap fungsi paru tidak ada. Hormon ini mempengaruhi produksi surfaktan oleh sel pneumocytes tipe II. Hal ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan paru dan perburukan fungsi paru.<sup>11</sup>

Stres berat seperti sepsis kadang-kadang terlihat pada periode perioperatif sehingga menyebabkan penurunan sintesis surfaktan dan memburuknya fungsi pernafasan. Mekanisme molekuler untuk dapat menjelaskan bagaimana hormon tiroid dapat mensintesis atau fungsi surfaktan (misalnya, peningkatan produksi atau sekresi pneumocytes tipe II) masih belum jelas saat ini.<sup>18</sup>

Hipotiroidisme cenderung lebih sensitif terhadap obat-obat anestesi. Penggunaan obat penenang, narkotika, dan hipnotik harus dihindari atau dikurangi hingga dosis minimum. Keadaan hipotiroidisme ini memperlambat metabolisme obat sehingga hal ini dapat memicu kegagalan pernafasan.<sup>14</sup> Tabel 4 merangkum efek hipotiroidisme pada sistem paru.

Tabel 4.. Efek hipotiroidisme terhadap paru<sup>kutip 14</sup>

Pulmonary effect	Result
Ventilatory drive	
Response to hypoxia	Decreased
Response to hypercapnea	Decreased
Respiratory muscle strength	Decreased
Sleep apnea	Increased
Obstructive (macroglossia)	Increased
Obesity related	Increased
Central	Increased?
Lung volumes	Decreased
Atelectasis	Increased
Pneumonia	Increased
Susceptibility to respiratory depressants	Increased
Surfactant synthesis	Decreased?

### 3.1.3 Pengaruh hipotiroidisme pada fungsi ginjal

Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya penurunan volume plasma pada hipotiroidisme. Diantaranya yaitu peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat menyebabkan terjadinya masuknya air dan albumin ke dalam ruang interstisial. Faktor lainnya adalah pengendapan glukosaminoglikan dalam jaringan interstisial (yang menyebabkan terjadinya edema nonpitting) sehingga molekul-molekul besar yang memiliki efek osmotik dapat menyebabkan pergeseran cairan dari intravaskuler ke ekstraseluler, sehingga akan menurunkan volume plasma efektif.<sup>19</sup>

Efek hipotiroidisme pada fungsi ginjal yaitu terdapatnya penurunan perfusi ginjal, peningkatan hormon antidiuretik (ADH), penurunan faktor natriuretik atrium (ANF), dan penurunan aktifitas sistem renin-angiotensin-aldosteron. Hiponatremi dapat terjadi pada hipotiroidisme tetapi natrium total tubuh meningkat dan sebahagian besar terikat dengan mukopolisakarida ekstraseluler. Hiponatremia pada hipotiroidisme ini harus dicermati pada pasien bedah yang nantinya akan menyebabkan terjadinya perburukan fungsi ginjal pada periode perioperatif.<sup>14</sup>

Perburukan fungsi ginjal sering ditemukan beberapa saat sesudah operasi, ini sering dihubungkan dengan hipotensi intra-operatif, dan mungkin menjadi hal yang sering ditemukan pada pasien hipotiroidisme.<sup>11</sup> Tabel 5 meringkas tentang pengaruh hipotiroid terhadap cairan, ginjal, dan elektrolit berhubungan dengan hipotiroidisme.

Tabel 5. Kelaianan ginjal, cairan dan elektrolit yang disebabkan oleh hipotiroidisme <sup>kutip 14</sup>

Parameter	Effect
Renal perfusion	Decreased
Hormonal effects	
Antidiuretic hormone	Increased
Atrial natriuretic factor	Decreased
Renin-angiotensin system	Decreased
Serum electrolytes	
Sodium	Decreased
Blood urea nitrogen	Normal to increased
Creatinine	Normal to increased
Creatinine clearance	Decreased
Renal drug clearance	Decreased

### 3.1.4 Pengaruh hipotiroidisme pada sistem hematopoitik dan koagulasi

Sekitar 25% sampai 50% dari keadaan hipotiroidisme ditemukan adanya anemia. Biasanya jenis anemianya normositik normokrom dan memiliki cadangan besi yang normal, dengan sumsum tulang yang hiposeluler dengan diferensiasi sel darah merah yang normal. Kekurangan zat besi kadang-kadang dapat terlihat, terutama pada wanita yang premenopause yang mengalami menorrhagia karena hipotiroidismenya. Kadang-kadang ditemukan anemia pernisiiosa dan defisiensi vitamin B12 yang dapat memberikan gambaran makrositik.<sup>3</sup>

Pasien hipotiroidisme cenderung mudah berdarah, mengalami menorrhagia, waktu perdarahan yang memanjang pada ekstraksi gigi. Gangguan hemostasis paling sering berupa pemanjangan waktu perdarahan, faktor Von Willebrand yang rendah. Keadaan ini dapat diterapi dengan pemberian desmopresin karena dapat merangsang pelepasan faktor VIII dari sel endotel dan trombosit.<sup>3,20</sup>

Tabel 6 merangkum efek hematologi dari pasien hipotiroidisme dengan penekanan pada pasien perioperatif.

Tabel 6. Efek Hipotiroidisme terhadap hematologi kutip 14

Hematologic effect	Result
Complete cell count	
Hematocrit	Decreased
Mean corpuscular volume	Normal, may be increased (B-12 deficiency) or decreased (iron deficiency due to menorrhagia)
White blood cell count	Normal
Platelet count	Normal
Bone marrow	
Cellularity	Decreased
Maturation	Normal
Iron stores	Normal (may be low with menorrhagia)
Coagulation	
Factor II	Increased
Factor VII	Increased
Factor VIII	Decreased
Factor X	Increased
APTT	Normal or prolonged
Platelet function	Acquired von Willebrand's disease possible
Response to warfarin	Higher dose frequently required

### **3.1.5 Pengaruh hipotiroidisme pada sistem pencernaan**

Terdapat adanya kesulitan dalam penanganan pasca operasi pada hipotiroidisme dengan disfungsi gastrointestinal bagian atas. Penurunan motilitas gastrointestinal atau bahkan ileus merupakan komplikasi pembedahan yang sering ditemukan, terutama setelah tindakan operatif pada daerah abdomen. Hipotiroidisme dapat mengalami konstipasi kronik, atoni dan hipomotiliti dari saluran gastrointestinal yang dapat berlanjut menjadi ileus parolitik atau “ ileus Miksedema”. Distensi yang berat dari bagian lain di saluran pencernaan (misalnya, kerongkongan, perut, dan duodenum) juga bisa terjadi. Sangat mungkin efek pembedahan pada hipotiroidisme dapat memperburuk komplikasi dan hasil akhir pembedahan dengan meningkatnya morbiditas atau bahkan mortalitas.<sup>3,14,21</sup>

Beberapa faktor molekuler dan seluler dapat berperan untuk disfungsi gastrointestinal pada hipotiroidisme. Dimana hormon tiroid merangsang aktivitas Na-K ATPase dan penyerapan natrium di usus. Lambung merupakan daerah target yang penting untuk hormon tiroid, sehingga hipogastrinemia sering ditemukan pada hipotiroidisme. Terdapat sebuah sirkulasi enterohepatik dari hormon tiroid yang memiliki efek langsung terhadap fungsi usus. Hormon tiroid dapat memberikan efek terhadap sekresi hormon saluran pencernaan seperti polipeptida intestinal vasoaktif. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya malabsorpsi dan memburuknya motilitas usus yang dapat dilihat pada pasca operasi (terutama setelah reseksi usus) yang bisa diperburuk dengan adanya hipotiroidisme.<sup>14,20,22</sup>

Tidak jarang pasien bedah memerlukan waktu yang lama untuk usus beristirahat dan belum diperbolehkan makan. Kelaparan atau kekurangan gizi dapat terjadi pada waktu yang lanjut, sebagaimana dapat terjadi di unit perawatan intensif, terkait dengan perubahan tiroid pada pasien dengan ESS .<sup>14</sup>

Pada pasien dengan koma miksedema yang mempunyai beberapa gejala klinis yang berat dari keadaan hipotiroidisme kroniknya, atau ditandai dengan penurunan dari kadar T3 dan T4 serum, yang mana keadaan ini akan meningkatkan risiko komplikasi selama periode perioperatif. Angka kesakitan pada pasien ini dihubungkan dengan penekanan terhadap efek katekolamin, hipotermi, kesulitan pada jalan nafas akibat edema yang luas, dan aspirasi yang disebabkan oleh keterlambatan pengosongan lambung. Pada situasi seperti ini pembedahan yang elektif harus ditunda sampai keadaan eutiroid.<sup>11</sup>

### 3.2 Pengaruh operasi terhadap parameter tiroid

Tidak hanya hipotiroidisme yang memiliki efek yang berbeda terhadap parameter pembedahan, tetapi juga sebaliknya. Stres pada pembedahan mempunyai efek langsung pada tiroid dengan ditandai perubahan konsentrasi TSH, T4 dan T3. Hipotiroidisme yang menjalani operasi akan bermanifestasi *euthyroid sick syndrome* (ESS). Total T3 akan turun pada 30 menit setelah induksi anestesi dan akan tetap rendah sekurangnya 24 jam pertama setelah operasi. FT3 dan FT4 juga ditemukan sedikit menurun sesudah operasi. Observasi terhadap perubahan T4 total serum akan bervariasi tergantung pada jenis anestesi yang digunakan, yang meningkat dengan penggunaan anestesi umum, sedangkan sedikit penurunan T4 pada penggunaan anestesi epidural. Reverse T3 (RT3) serum tidak berubah di awal operasi, tetapi kemudian nilainya biasanya meningkat dan tetap tinggi sampai hari keempat atau kelima sesudah operasi. Konsentrasi TSH serum tidak berubah, kecuali bila dilakukan induksi pada keadaan hipotermi.<sup>10</sup>

Pembedahan dapat meningkatkan kadar kortisol serum, yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan yang terlihat pada sumbu tiroid. Dapat diterangkan bahwa sitokin-sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1, dan TNF  $\alpha$  dapat menekan produksi dari T3. Kadar TSH dapat menurun atau meningkat pada keadaan ini. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kathleen L. Wyne tahun 2005 memperlihatkan bahwa semakin jelek ESS (yang didefinisikan sebagai rasio T3/T3 reverse  $<3$ ), semakin buruk hasil akhir pembedahannya. Tingkat keparahan ESS pada pasien ini juga berkorelasi dengan keparahan hipoalbuminemia dan kekurangan gizi. Pada penelitian itu mendapatkan bahwa tidak dapat memberikan terapi hormon tiroid pada keadaan ESS ini.<sup>10,14</sup>

### 3.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi prosedur operasi<sup>7</sup>:

Beberapa risiko yang berhubungan dengan prosedur operasi pada pasien dengan hipotiroidisme adalah sebagai berikut :

- Pemberian obat-obat premedikasi dan anestesi  
Akibat adanya gangguan metabolisme dan bersihan obat hati dan ginjal, pasien dengan hipotiroidisme memiliki sensitivitas yang meningkat terhadap obat-obatan (anestesi, perioperatif).

➔ Periode pemulihan kesadaran memanjang, penekanan fungsi respirasi dan fase hipotensi yang juga memanjang.

- Intraoperatif

Adanya kelainan jantung memprediksi timbulnya risiko hipotensi dan gagal jantung lebih sering.

- Mengatasi infeksi

Jarangnya gejala demam mengakibatkan diagnosis terlambat dan pemberian terapi untuk infeksi yang juga terlambat.

## **BAB IV**

### **PENATALAKSANAAN PERIOPERATIF HIPOTIROIDISME**

#### **4.1 Evaluasi praoperatif**

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik<sup>4,7</sup>

Pada anamnesis perlu digali apakah hipotiroidisme baru dikenal atau sudah dalam terapi. Untuk pasien yang mendapatkan suplementasi hormon tiroid, pemakaian obat-obatan seperti kolestiramin, besi, preparat almunium, kalsium dan karbamazepin dapat menurunkan absorpsi hormon tiroid. Pemakaian preparat iodine dan kontras yang mengandung iodine dapat memperburuk hipotiroidisme.

2. Pemeriksaan penunjang

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan hormon tiroid yang didapatkan kita dapat menentukan apakah pasien masuk dalam keadaan hipotiroidisme ringan, sedang atau berat. Pemeriksaan penunjang lain untuk melihat pengaruh hipotiroidisme pada beberapa organ meliputi pemeriksaan laboratorium rutin, radiologi dan elektrokardiografi.

#### **4.2 Penatalaksanaan praoperatif**

Pada pasien yang sudah mendapatkan suplementasi levotiroksin sebelumnya, dilakukan penilaian status fungsional tiroidnya. Selain dapat diketahui dari anamnesa dan pemeriksaan fisik, dapat pula dilakukan pemeriksaan laboratorium. Pada pasien yang baru dicurigai adanya hipotiroidisme pada saat praoperasi, maka dilakukan pemeriksaan konsentrasi FT4 dan TSH, juga perlu ditentukan apakah hipotiroidismenya tersebut ringan, sedang atau berat. Pada hipotiroidisme yang berat, ditandai adanya koma miksedema, gangguan status mental, gagal jantung atau konsentrasi hormon tiroksin yang sangat rendah, maka sebaiknya operasi ditunda sampai kondisi hipotiroidisme beratnya teratasi.<sup>7</sup>

1. Terapi levotiroksin oral pada hipotiroidisme ringan dan sedang

Para ahli dibidang tiroidologi setuju bahwa levotiroksin merupakan obat pilihan untuk pengobatan hipotiroidisme. Levotiroksin bertindak sebagai reservoir untuk hormon tiroid

aktif (T3). Penyerapan levotiroksin oral sekitar 80% bila diminum pada perut kosong. Obat-obat dan makanan tertentu dapat mengganggu bioavailabilitas dari levotiroksin melalui berbagai mekanisme. Obat ini termasuk kalsium karbonat, garam besi, aluminium, dan antasida yang mengandung magnesium. Dengan bertindak sebagai pro-hormon, levotiroksin tidak menghalangi komponen lain dari aksis tiroid, sehingga memungkinkan bagi deiodinasi enzim untuk berfungsi dengan baik.<sup>23</sup>

Terapi hipotiroidisme dengan levotiroksin bertujuan untuk menghilangkan gejala klinis serta mencapai atau mempertahankan kadar TSH pada paruh bawah rentang kadar TSH normal atau sekitar 0,4-2,5 mU/L. Namun bila pasien telah merasa nyaman dengan kadar TSH pada paruh atas rentang kadar TSH normal, dosis levotiroksin dapat dilanjutkan.<sup>7,24</sup>

Secara umum dengan dosis levotiroksin 1,6 gr/kgBB/hari (100-125 mg/hari) dapat mencapai keadaan yang eutiroid.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Roos dan kawan-kawan tahun 2005, membandingkan pemakaian levotiroksin dosis penuh dengan dosis kecil. Didapatkan kesimpulan bahwa pemberian terapi levotiroksin dapat diberikan langsung dari awal dengan dosis penuh.<sup>24</sup> Setelah perawatan levotiroksin dimulai, dosis harus disesuaikan setiap 4-8 minggu sampai pasien menjadi eutiroid. Tujuan terapi tergantung pada situasi klinis.<sup>23</sup>

Pemberian dosis levotiroksin dosis pengganti harus berhati-hati pada pasien hipotiroidisme usia lanjut (> 60 tahun) atau pada pasien-pasien dengan penyakit jantung iskemik. Pada keadaan tersebut pemberian dosis levotiroksin dimulai dengan dosis kecil (12,5 atau 25 mg/hari) yang dapat ditingkatkan tiap 3-6 minggu sampai tercapai keadaan eutiroid (*start low go slow*). Dengan cara terapi tersebut ukuran-ukuran membaiknya fungsi tiroid dan kardiovaskuler dapat diprediksi.<sup>4,12,24</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Fred H. Edwards di Florida tahun 2005, memperlihatkan bahwa wanita memiliki angka mortalitas yang tinggi setelah dilakukan operasi CABG bila dibandingkan pria. Dimana angka mortalitasnya mencapai 16,7%. Sehingga pemberian hormon tiroksin dianjurkan pada wanita hipotiroidisme yang akan menjalani operasi CABG. Dimana pada wanita terdapat penurunan mortalitas dengan penggunaan levotiroksin dosis rendah selama operasi CABG dibandingkan pada pria.<sup>25</sup>

Kehamilan akan meningkatkan kebutuhan hormon tiroid 30-50% lebih besar sehingga diperlukan dosis levotiroksin lebih tinggi. Hal tersebut dijelaskan oleh adanya peningkatan *clearance* T4, transfer T4 ke fetus dan peningkatan TBG oleh estrogen. Demikian pula pada pasien pemakai estrogen, dosis T4 perlu ditingkatkan. Hossam I abdalla memperlihatkan bahwa pemberian hormon estrogen postmenopause dapat menurunkan kadar hormon tiroid.<sup>3</sup>

Pemberian terapi levotiroksin oral ini dianjurkan pada keadaan preoperatif hipotiroidisme ringan atau sedang yang masih dapat ditunda tindakan operatif sampai keadaan pasien menjadi eutiroid.<sup>11,26</sup>

Pada beberapa penelitian yang dilakukan pada pasien hipotiroidisme yang menjalani operasi CABG memperlihatkan adanya manfaat pemberian levotiroksin. Tahun 1991 M.Kawasuji dan kawan-kawan di Jepang mendapatkan bahwa pemberian levotiroksin sebelum CABG hanya diperlukan pada keadaan hipotiroidisme berat saja, tetapi pada keadaan hipotiroidisme ringan tidak diperlukan.<sup>27</sup>

Sedangkan Aitizaz Udin Syed dan kawan-kawan tahun 2002 di Saudi Arabia memperlihatkan hal yang berbeda. Bahwa pemberian levotiroksin oral pada pagi hari sebelum operasi CABG pada pasien hipotiroidisme memberikan hasil yang memuaskan. Sehingga dianjurkan untuk pemberian rutin levotiroksin oral sebelum operasi CABG dilakukan pada pasien yang sudah diketahui sebelumnya menderita hipotiroidisme.<sup>17</sup>

Hal ini didukung oleh sebuah laporan kasus yang dilaporkan oleh Christopher J.O'Connor dan kawan-kawan tahun 2002. Memperlihatkan bahwa terdapat perburukan pasien hipotiroidisme yang tidak mendapatkan terapi levotiroksin oral sebelum operasi CABG. Pasien mengalami koma miksedema setelah operasi, sehingga pada pasien ini perlu diberikan terapi levotiroksin intravena.<sup>28</sup>

Dalam beberapa situasi, triiodotironin diberikan untuk jangka pendek untuk mengurangi gejala hipotiroidisme sementara terapi levotiroksin mencapai keadaan yang stabil. Strategi pengobatan ini akan dipertimbangkan untuk pasien yang baru saja menjalani total tiroidektomi. Pasien sering sangat hipotiroidisme setelah operasi tiroid (6 sampai 8 minggu). Dosis awalnya berkisar 10-25 µg, diberikan 2 kali sehari. Setelah 2 sampai 3 minggu perawatan, dosis bisa dikurangi dan dihentikan dalam waktu 4 – 6 minggu setelah levotiroksin mengambil alih.<sup>23</sup>

Pemberian triiodotironin oral akan diabsorpsi 100% , dan merupakan bentuk biologis yang paling aktif (5 kali lebih aktif dari pada T4). Puncak dari konsentrasi T3 ini didapat setelah 2-4 jam sesudah pemberian oral. Sedangkan pemberian dosis kecil 20 µg ini akan meningkatkan kadar konsentrasi T3 untuk berpenetrasi 6-8 jam dengan kecepatan distribusi yang lambat.<sup>24,25,29</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Jacqueline Jonklas dan kawan-kawan tahun 2008 tidak menganjurkan penggunaan kombinasi triiodotironin dan levotiroksin oral, karena tidak memperlihatkan manfaat terhadap perubahan berat badan, kadar lipid serum, dan gejala hipotiroidismenya.<sup>30</sup>

Mustafa Guden dan kawan-kawan di Turki tahun 2002 juga memperlihatkan bahwa pemberian triiodotironin perioperatif pada hipotiroidisme dapat sedikit meningkatkan curah jantung dan menurunkan resistensi pembuluh darah sistemik. Tetapi tidak mempengaruhi hasil akhir operasi CABG terhadap lama rawatan, penggunaan ventilator mekanik, komplikasi dan tingkat mortalitasnya. Sehingga penggunaan rutin triiodotironin setelah operasi CABG tidak dianjurkan.<sup>31</sup>

Hal yang berbeda terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Venketasen T, di India tahun 2007. Didapatkan bahwa pemberian triiodotironin (T3) oral merupakan suatu metode yang efektif pada penatalaksanaan perioperatif hipotiroidisme sentral dengan tumor pituitary. Pada penelitian ini diberikan T3 oral 20 µg tiga kali sehari selama 5 hari sebelum operasi dilakukan sebagai tambahan terapi T4 oral 100 µg yang sudah diberikan sebelumnya. Dosis yang sama diteruskan sampai 3 hari setelah operasi dilakukan. Tapi ini hanya dapat dilakukan pada hipotiroidisme yang harus menjalani operasi yang elektif. Tindakan operasi elektif dapat ditunda sampai hipotiroidisme berat atau sedang menjadi ringan atau eutiroid dulu. Untuk tindakan operasi emergensi dapat diberikan triiodotironin atau levotiroksin intravena bersamaan dengan pemberian glukokortikoid intravena.<sup>26</sup>

2. Terapi hormon tiroid parenteral pada pasien hipotiroidisme berat atau pada operasi emergensi

Pasien hipotiroidisme mungkin memerlukan jalur alternatif yang lain untuk memasukkan levotiroksin untuk mengembalikan ke keadaan eutiroid pada waktu perioperatif. Karena penyerapan levotiroksin oral tidak sesempurna intravena, maka dosis levotiroksin

intravena harus dikurangi sekitar 20% sampai 40%. Terapi levotiroksin intravena memiliki efektifitas yang sama dengan obat oral, tetapi tidak semua dari klinis hipotiroidisme ini dapat diperbaikinya.<sup>24,26</sup>

Pada pasien dengan hipotiroidisme berat namun memerlukan tindakan operasi segera, maka diberikan suplementasi levotiroksin dan steroid intravena. Awalnya dosis levotiroksin intravena diberikan loading dose 300-400 µg dilanjutkan 50 µg perhari. Sayangnya preparat levotiroksin intravena belum tersedia di Indonesia.<sup>7</sup>

Sedangkan menurut Elliott Bennett-Guerrero keadaan koma miksedema yang akan menjalani operasi emergensi dapat diberikan triiodotironin intravena dengan dosis 10-25 µg atau 5 µg pada usia tua dengan penyakit jantung koroner, diikuti dengan bolus levotiroksin dengan dosis 200-400 µg. Pemberian triiodotironin ini dapat diulang pada 8 jam dan 16 jam setelah pemberian yang pertama dengan dosis yang sama bila tidak terdapat adanya perbaikan, atau pemberian triiodotironin ini dapat diulang setiap 8 jam. Sedangkan pemberian levotiroksin dapat dilanjutkan dengan dosis 100 µg perhari.<sup>32</sup>

Pemberian triiodotironin ini dipertimbangkan karena setelah pemberian obat anestesi inhalasi atau intravena dapat menurunkan kadar T3 plasma. Penurunan kadar T3 ini dimulai 30 menit setelah pemasukan obat anestesi dan kecepatan penurunannya menjadi melambat setelah 24 jam pertama setelah anestesi. Dan mulai terjadi peningkatan konsentrasi T3 ini setelah hari ke 7 setelah anestesi.<sup>26</sup>

Bennett Guerrero dan kawan-kawan tahun 2000 juga telah memperlihatkan manfaat pemberian kombinasi levotiroksin dan triiodotironin intravena pada pasien hipotiroidisme berat dengan gambaran klinis koma miksedema. Dia mendapatkan bahwa pemberian kombinasi ini lebih baik dari pada hanya pemberian levotiroksin atau triiodotironin saja.<sup>32</sup>

Pemberian anestesi lokal pun dapat memberikan efek penekanan yang berlebihan terhadap produksi hormon tiroid. Sehingga diperlukan keadaan hipotiroidisme ringan atau yang sudah terkontrol untuk dapat dilakukan tindakan pada gigi. Untuk hipotiroidisme berat dapat dilakukan tindakan gigi yang elektif menunggu keadaannya menjadi eutiroid kembali. Atau dapat juga dilakukan dengan memberikan dosis yang minimum terhadap obat anestesi yang diberikan.<sup>33</sup>

### 3. Terapi tambahan lainnya

Keadaan insuffisiensi adrenal yang hadir bersamaan dengan hipotiroidisme yang berat mungkin akan bermanifestasi dengan hipotensi, penurunan berat badan, yang dapat diterapi dengan steroid atau kortisol bila diperlukan.<sup>11,26,32</sup>

Pemberian steroid tidak diperlukan apabila sebelum onset koma tidak didapatkan gangguan fungsi adrenal. Namun apabila status adrenalnya tidak diketahui maka sebaiknya dilakukan tes stimulasi cosyntropin. Setelah itu diberikan hidrokortison 100 mg intravena dilanjutkan dengan 4 x 50 mg dan dilakukan tapering dosis sampai total 7 hari. Apabila setelah itu diketahui konsentrasi kortisol plasma > 30 gr/dl atau hasil tes stimulasi cosyntropin dalam batas normal, maka pemberian steroid dapat dihentikan.<sup>7</sup>

### 4.3 Evaluasi pasca operatif<sup>7</sup>

Beberapa kondisi seperti dibawah ini dapat menjadi pertimbangan adanya kemungkinan hipotiroidisme yang tidak terdiagnosis pada pasien pasca operasi yaitu :

1. Terdapat kesulitan untuk melakukan proses penghentian dari penggunaan ventilator.
2. Ileus yang tidak dapat dijelaskan.
3. Gagal jantung.

Pada pasien yang belum bisa makan peroral pasca operasi, penundaan levothyroxin relatif aman mengingat waktu paruhnya yang panjang ( $\pm$  7 hari).

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

1. Hipotiroidisme merupakan gangguan umum yang mempengaruhi sistem kardiovaskular, sistem organ pernapasan, hematopoietik, dan ginjal, yang masing-masingnya mempunyai hubungan yang erat pada tindakan bedah.
2. Pengobatan hipotiroidisme dianjurkan diberikan sebelum dilakukan tindakan bedah dan hipotiroidisme harus dikembalikan pada keadaan eutiroid.
3. Bila operasi bersifat elektif, hipotiroidisme sedang dan berat dapat ditunda sampai keadaan menjadi eutiroid, sedangkan bila hipotiroidisme ringan dapat langsung dilakukan tindakan operasi.
4. Kombinasi levotiroksin dan triiodotironin intravena dapat diberikan pada operasi emergensi dengan keadaan hipotiroidisme yang berat, sedangkan operasi elektif dapat diberikan levotiroksin oral saja.

### **5.2 Saran**

1. Sebaiknya tindakan operasi pada hipotiroidisme dilakukan pada keadaan eutiroid.
2. Perlu tersedianya preparat hormon levotiroksin dan triiodotironin intravena untuk penatalaksanaan perioperatif emergensi pasien hipotiroidisme berat.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Soewondo P, Cahyanur R. Hipotiroidisme dan gangguan akibat kekurangan yodium. Dalam : Penatalaksanaan penyakit-penyakit tiroid bagi dokter. Departemen ilmu penyakit dalam FKUI/RSUPNCM. Jakarta. Interna publishing. 2008. 14-21
2. Syahbuddin S. Diagnosis dan pengobatan hipotiroidisme. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, GD Pemayun T, Nugroho KH, editors. The 2<sup>nd</sup> Thyroidologi Update 2009. Badan penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2009. 197-205
3. Sumual AR, Langi Y. Hipotiroidisme. Dalam: Djokomoeljanto, editor. Buku ajar tiroidologi klinik. Badan penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2007. 295-317
4. Vaidya B, Pearce Simon HS. Management of hypothyroidism in adult. BMJ. 2008; 337: 284-289.
5. Bharaktiya S, Orlander PR, Woodhouse WR, et al. Hypothyroidism. In: eMedicine Specialties. <http://www.emedicine.com>, last update oct 12, 2007
6. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Washington. Endocrinol Metab Clin N Am. 2007; 36: 595-615
7. Purnamasari D, Subekti I. Penyakit tiroid. Dalam: Mansjoer A, Sudoyo AW, Rinaldi I, et al. Kedokteran perioperatif evaluasi dan tatalaksana dibidang ilmu penyakit dalam. Pusat penerbit ilmu penyakit dalam FKUI. Jakarta. Interna publishing. 2007. 181-188
8. Syahbuddin S. Hipotiroidisme: etiologi, patofisiologi dan pengobatan. Dalam: Naskah lengkap temu ilmiah dan simposium nasional IV penyakit kelenjar tiroid. Ed. Djokomoeljanto R dkk. Badan penerbit Universitas diponegoro. Semarang. 2005: 167-178
9. McCullough D. Screening for thyroid disease. Recommended statement. Annals of Int med, 2004; 140(2): 125-127
10. Adler SM, Wartofsky L. The non thyroidal illness syndrome. Washington Endocrinol metab Clin N Am. 2007; 36: 657-672
11. Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA. Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. New York. Anesth analg. 1997; 85: 30-36
12. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. North America. Medical clinics of north America. 2003; 87: 1-15
13. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. New York. Circulation. 2007; 116: 1725-1735

14. Stathatos N, Wartofsky L. Perioperative management of patients with hypothyroidism. Department of medicine, The Washington Hospital center. Washington. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32: 503-518
15. Meggison H, Kanji S, Shemi SD. The role of thyroid hormone in donation, transplantation and cardiovascular disease. Canada. 2004. 1-23
16. Cerillo AG, Bevilacqua S, Storti S, et al. Free triiodotironin: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. Italy. *European Journal of cardio-thoracic surgery.* 2003; 24: 487-492
17. Syed AU, El Watidy AF, Bhat AN, et al. Coronary bypass surgery in patients on thyroxin replacement therapy. Saudi Arabia. *Asian cardiovasc thorac Ann.* 2002; 10: 107-110
18. Wyne Kathleen. The role of thyroid hormone therapy in acutely ill cardiac patients. *Critical care.* 2005; 9: 333-334.
19. Vertrees RA, Engelman RM, Hang BL, Rousou JH, Avoil J, Rohrer C. Perfusion technology in the hypothyroid patient. Massachusetts. *Chest.* 1981; 79: 167-169
20. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. Italy. *European journal of endocrinology.* 2010; 162: 439-451
21. Reisen MT, Lips DJ, Voigt V, Vanekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. Netherlands. *Netherlands journal of medicine.* 2004; 62: 1-5
22. Lips DJ, Reisen MT, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levotiroksin pseudomalabsorption. Netherlands. *The Netherlands journal of medicine.* 2004; 62: 114-118
23. Pranoto A. Interference with the absorption levothyroxine. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, GD Pemayun T, Nugroho KH, editors. *The 2<sup>nd</sup> thyroidologi update 2009.* Badan penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 2009. 231-235
24. Roos A, P Suzanne, Rasker L, Van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levotiroksin in primary hypothyroidism treatment. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1714-1720.
25. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, et al. Gender-specific practice guidelines for coronary artery bypass surgery: perioperative management. Florida. *Ann thorax surg.* 2005; 79: 2189-2194

26. T Venkatesan, N Thomas, M Ponniah. D Khan, AG Chacko, V Rajshekhar. Oral triiodotironin in the perioperative management of central hypothyroidism. India. Singapore Med J. 2007; 48(6): 555-558
27. Kawasuji M, Sawa S, Tsujiguchi Iwa T. Coronary artery bypass surgery in patients with angina pectoris and hypothyroidism. Japan. Eur j cardio-thorac surg. 1991; 5: 230-234
28. J.O'connor C, March R, Tuman KJ. Severe myxedema after cardiopulmonary bypass. Anesth analg. 2003; 96: 62-64
29. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, M Shakir KM. Combined levotiroksin plus liothyronine compared with levotiroksin alone in primary hypothyroidism. JAMA. 2003; 290: 2952-2958
30. Jonklaas J, Davidson B, Bhagad S, Soldin SJ. Triiodotironin levels in athyreotic individuals during levothyronine therapy. Washington. JAMA. 2008; 299: 769-777
31. Guden M, Akpınar B, Sagbas E, Sonisoglu I, Cakali E, Bayindir O. Effects of Intravenous triiodotironin during coronary artery bypass surgery. Kadir Has University, Turkey. Asian cardiovasc thorac Am 2002; 10: 219-222
32. Guerrero B. Treatment of myxedema coma for emergency surgery. Anesth analg. 1998; 86: 445
33. Domingo LCD, Canaan CT. Clinical update Local anesthetics (Part III): use in medically complex patients. Maryland. Naval postgraduate dental school national. 2002;24:22-24