

SEORANG PENDERITA PENYAKIT GRAVE'S DENGAN TETRAPARESIS: SEBUAH LAPORAN KASUS

N. Diartha Budi Legawa
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali

ABSTRAK

Penyakit Grave's merupakan suatu penyakit autoimun yang melibatkan kelenjar tiroid. Pada penyakit ini ditemukan adanya autoantibodi di sistem sirkulasi yang mengaktifkan reseptor TSH yang juga menjadi karakteristik penyakit ini. Gejala klinis yang ditimbulkan berupa tirotoksikosis, pembesaran kelenjar tiroid, serta gejala-gejala ophthalmologis. Tirotoksikosis dapat menimbulkan berbagai macam gejala, salah satu gejalanyayang jarang ditemukan pada penyakit grave's adalah parese dan paralisis. Parese dan paralisis pada penyakit grave's dapat disebabkan oleh dua mekanisme, yaitu *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP) dan Tiroid miopati. Kedua mekanisme penyebab kelemahan tersebut disebabkan karena kadar hormon tiroid yang tinggi. Pengetahuan mengenai penyebab dan penanganan kedua keadaan tersebut sangat penting, karena pada kasus *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP) dapat diikuti dengan gangguan fungsi jantung, sehingga memerlukan tindakan tambahan lainnya. Sementara itu pada Tiroid miopati, penanganannya hanya terfokus pada upaya untuk mencapai kadar hormon tiroid yang normal. Pada laporan kasus ini akan dibahas pasien laki-laki berusia 45 tahun dengan keluhan kelemahan pada keempat ekstremitas dengan riwayat mengalami hipertiroid sebelumnya.

Kata Kunci: Penyakit Grave's, *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP), Tiroid miopati, parese.

A GRAVE'S DISEASE PATIENT WITH TETRAPARESIS: A CASE REPORT

ABSTRACT

Grave's disease is an autoimmune disease affecting the thyroid gland. There is presence of autoantibody in circulation system in this disease that activates the TSH receptor, which is also being the characteristic of the disease. Clinical symptoms that usually found is thyrotoxicosis, enlargement of the thyroid gland, and may also ophthalmologic symptoms. Thyrotoxicosis can cause many symptoms. One of the rare symptoms of thyrotoxicosis that happenin Grave's disease is paresis and paralysis. Parese and paralysis of the grave's disease may be caused by two mechanisms, the *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP) and thyroid myopathy. Both of those mechanisms that cause weakness is caused by high levels of thyroid hormone. Knowledge about the causes and treatment of these two conditions is very important, because in the case of *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP), the condition can be followed with impaired cardiac function, thus requiring any additional action. Meanwhile, in thyroid myopathy, the treatment only focused on efforts to achieve normal thyroid hormone levels. In this case report we will discuss male patient aged 45 years with complaints of weakness in all extremity and with a history of hyperthyroidism.

Keywords: Grave's Disease, *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP), thyroid myopathy, paresis.

PENDAHULUAN

Penyakit grave's merupakan salah satu jenis penyakit autoimun yang gejala klinisnya khas yang berkaitan dengan tirotoksikosis, pembesaran kelenjar tiroid, serta gejala-gejala ophthalmologi seperti eksophthalmus hingga diplopia.^{1,2} Penyakit grave's terjadi pada 0.5% populasi dan sebagian besar diderita oleh wanita. Jika dibandingkan dengan penyebab hipertiroid lainnya, penyakit grave's merupakan penyebab tersering dari hipertiroidisme, yaitu 70-80% dari kasus hipertiroidisme. Penyakit ini disebabkan karena adanya antibodi yang kerjanya menyerupai *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang beredar dalam sirkulasi. Antibodi tersebut kemudian merangsang Reseptor TSH yang berada di kelenjar tiroid, sehingga terjadi peningkatan produksi hormon tiroid.

Penyebab timbulnya penyakit grave's masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan angka kejadiannya seperti pada seorang perokok.³ Gejala penyakit ini sangat khas, yang meliputi gejala dermatologis, dan gejala ophthalmologis yang disertai gejala-gejala yang muncul

akibat terjadinya tirotoksikosis, seperti misalnya penurunan berat badan, sulit tidur, tremor, serta pada keadaan yang berat dapat terjadi krisis tiroid.^{1,2} Pada kasus tertentu gejala yang timbul juga dapat berupa kelemahan anggota badan yang muncul secara tiba – tiba. Keluhan ini biasanya jarang ditemukan, namun jika terjadi dapat diikuti dengan gangguan kontraksi otot jantung, sehingga dapat mengancam nyawa pasien.⁴

Terdapat dua mekanisme terjadinya kelemahan pada pasien tirotoksikosis, yaitu *Thyroid Periodic Paralysis* (TPP) dan Tiroid miopati. Angka kejadian keduanya sangat kecil.⁴ Mekanisme terjadinya meliputi gangguan keseimbangan ion kalium, serta perombakan sel otot akibat kurangnya sumber energi. Penanganannya yaitu dengan menjaga hormon tiroid agar dalam rentang normal. Pada keadaan *thyroid periodic paralysis* (TPP), terutama saat keadaan gawat darurat, kadang diperlukan pemberian kalium tambahan.^{4,5}

Walaupun keadaan paresis pada penyakit grave's merupakan keadaan yang sangat jarang, namun pengetahuan tentang keadaan ini sangat diperlukan,

untuk dapat memberikan penanganan serta terapi yang tepat. Pada laporan kasus ini akan dibahas pasien laki-laki berusia 45 tahun dengan keluhan kelemahan pada keempat ekstremitas dengan riwayat mengalami hipertiroid sebelumnya

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki berusia 45 tahun datang untuk memeriksakan dirinya ke UGD RSUP Sanglah dengan keluhan lemas yang dirasakan pada keempat ekstremitas. Lemas tersebut sudah dirasakan sejak dua minggu yang lalu dan terjadi secara terus menerus sepanjang hari dan semakin lama semakin memberat, hingga mengganggu aktivitasnya sehari-hari. Lemas dirasakan lebih berat pada tungkai bawahnya, sehingga pasien tidak dapat berjalan. Keluhan lemasnya tersebut tidak membaik setelah pasien beristirahat. Pasien juga mengatakan sebelum terjadinya lemas pasien sempat mengeluhkan nafsu makan yang menurun. Pasien juga mengeluh sulit tidur yang dialami pasien sejak dua bulan yang lalu. Pasien memiliki riwayat adanya benjolan di lehernya, benjolan tersebut sudah muncul sejak sepuluh tahun yang lalu dan sejak

dua bulan yang lalu benjolan tersebut mengecil. Pasien juga mengeluhkan adanya penurunan berat badan yang cukup drastis dalam dua bulan terakhir, yaitu menurun dari 58 kg menjadi 34 kg. Pasien mengatakan nafsu makan dan minum juga menurun yang dirasakan sejak dua bulan yang lalu. Buang air besar dikatakan meningkat, namun buang air kecil masih normal. Pasien memiliki riwayat hipertiroid sejak sepuluh tahun yang lalu dan telah diberikan PTU dan propranolol. Namun sejak dua bulan terakhir pasien tidak meminum obatnya dan beralih ke pengobatan herbal. Pasien tidak merokok maupun minum minuman beralkohol.

Dari pemeriksaan fisik pasien didapatkan kompos mentis, dengan tekanan darah 120/75 mmHg, Nadi 10 x/menit, Respirasi 22x/menit, Suhu Axila 36,8⁰C, dan VAS 0. BMI pasien didapatkan 13,28 kg/m². Pada pemeriksaan status general pasien didapatkan pada konjungtiva tidak tampak anemis, dan ikterus juga tidak ditemukan. Namun ditemukan eksophthalmus pada kedua mata. Pada pemeriksaan THT tidak ditemukan adanya kelainan. Pada pemeriksaan Lehar didapatkan adanya benjolan pada

leher kanan dan kiri, dengan ukuran 10 x 6 cm, konsistensi kenyal, terfiksir, tidak terdapat nyeri tekan. Pada auskultasi leher didapatkan bruit (+). Pada pemeriksaan thorax dan abdomen tidak ditemukan adanya kelainan. Sementara itu pada pemeriksaan ekstremitas teraba hangat. Pada pemeriksaan motorik ekstremitas atas dan bawah didapatkan tenaga 3/2, tonus flaksid/flaksid, trofik normal, dan reflek fisiologis +/+, pemeriksaan sensoris didapatkan perasa raba, tekan, suhu serta proprioseptik masih dalam batas normal. Tidak ditemukan adanya reflek patologis.

Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap ditemukan WBC $5,35 \times 10^3 / \mu$, RBC sedikit menurun sebesar $4,36 \times 10^6 / \mu$ L, HGB 12,30 g/dL, HCT 40,4 %, platelet $179 \times 10^3 / \mu$ L. Sementara itu pada pemeriksaan kimia darah tidak ditemukan adanya kelainan. Nilai SGOT yaitu 27,00 U/L, SGPT 34,00 u/L, BUN 18,40 mg/dL, Kreatinin 1,05 mg/dL. Pada pemeriksaan Fungsi tiroid didapatkan FT4 $>7,77$ ng/dL dan TSH senilai $<0,005$ μ IU/mL. Pada pemeriksaan EKG didapatkan Irama Sinus 95 x/menit, Axis normal, Gelombang P normal, PR interval normal, Kompleks QRS normal, ST-T

changes (-) dengan kesan EKG Normal. Pada pemeriksaan USG Tiroid, ditemukan adanya pembesaran diffus dari kelenjar tiroid sesuai dengan gambaran penyakit Grave's.

Pasien kemudian didiagnosis dengan hipertiroid e.c. Grave's disease dan diterapi dengan PTU 3x 200 mg dan Propranolol 2x 20 mg pasien juga disarankan untuk menjalani operasi tiroidektomi, namun pasien menolak. Setelah perawatan kondisi pasien membaik dan kelemahan pada kedua tungkai bawah juga membaik.

DISKUSI

Penyakit Grave's merupakan suatu penyakit autoimun yang melibatkan kelenjar tiroid, pada penyakit ini terdapat adanya autoantibodi di sistem sirkulasi yang mengaktifkan reseptor TSH yang juga menjadi karakteristik pada penyakit ini. Pada kasus ini pasien merupakan seorang laki-laki dengan usia 45 tahun dan keluhan hipertiroid telah dialami sebelumnya oleh pasien sejak usia pasien 35 tahun. Pada penyakit hipertiroid, penyakit grave's merupakan penyebab tersering dari terjadinya hipertiroid. Penyakit grave's biasanya lebih sering terjadi pada wanita dengan perbandingan 5:1

hingga 10: 1 jika dibandingkan dengan kasusnya pada laki-laki.^{1,4} Sebagian besar kasus penyakit grave's memang terjadi pada kurun usia antara 40 hingga 60 tahun, walaupun demikian penyakit grave's ini dapat terjadi pada semua umur. Beberapa faktor yang berkaitan dengan meningkatnya kejadian penyakit grave's antara lain adanya faktor stress dalam kehidupan, infeksi, riwayat melahirkan, serta pada pasien dengan riwayat merokok.^{3,4}

Penyakit Grave's terjadi akibat kurangnya supresor sel T yang disebabkan masalah genetik, yang kemudian menyebabkan adanya antibodi IgG di sirkulasi. Adanya antibodi IgG dalam sirkulasi kemudian akan mengaktifkan reseptor *G-protein-coupled thyrotropin*. Dengan diaktifkannya reseptor tersebut kemudian memicu terjadinya hipertrofi dan hiperplasia jaringan folikular yang menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid dan juga peningkatan produksi hormon tiroid.⁴ Dengan terjadinya peningkatan jumlah hormon tiroid akan menimbulkan gejala-gejala klinis tertentu yang pada pasien ini ditandai dengan penurunan berat badan, sulit untuk tidur, serta peningkatan motilitas usus yang ditandai dengan sering BAB.

Pada pasien ini juga ditemukan adanya gejala ophthalmopati yang berupa eksophthalmus. Adanya eksophthalmus disebabkan karena antibodi IgG juga dapat bekerja pada jaringan ikat di sekitar orbita yang memiliki protein yang menyerupai reseptor TSH. Pengaktifan reseptor tersebut menyebabkan pembentukan sitokin, membantu pembentukan glikosaminoglikan yang hidrofilik pada jaringan fibroblast di sekitar orbita yang berakibat pada peningkatan tekanan osmotik, peningkatan volume otot ekstra okular, akumulasi cairan dan secara klinis menimbulkan ophthalmopati.²

Gejala lain yang juga terjadi pada pasien ini yaitu kelemahan pada keempat ekstremitas. Kelemahan pada ekstremitas merupakan hal yang jarang ditemukan pada pasien dengan penyakit Grave's. terdapat dua mekanisme yang dapat menjadi penyebab dari kelemahan pada pasien ini, yaitu suatu keadaan yang disebut dengan *thyroid periodic paralysis* (TPP) dan tiroid miopati. Pada *Thyroid periodic paralysis* pasien mengalami gangguan pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase, yang menyebabkan jumlah ion kalium di luar permukaan sel meningkat, sehingga dapat mengganggu

kerja sel yang salah satunya berupa gangguan kontraksi sel otot. Kejadian *thyroid periodic paralysis* (TPP) ini lebih sering terjadi pada pria, dan lebih sering ditemukan pada ras asia. Secara normal jaringan otot merupakan pengatur keseimbangan jumlah kalium di dalam tubuh. Di dalam sel otot terdapat pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase, dan Chanel K^+ yang mengatur jumlah kalium di ekstraseluler.^{4,5,6} Jumlah kalium di ekstraseluler jauh lebih sedikit dari jumlahnya di intraseluler. 2% jumlah kalium berada di ekstraseluler, sementara 98% terdapat di intraseluler.

Pada penyakit Grave's jumlah hormon tiroid meningkat. Salah satu efek dari peningkatan jumlah hormon tiroid adalah meningkatnya jumlah dan fungsi dari pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase.^{5,6,7} Dengan terjadi peningkatan kerja pompa tersebut, kebutuhan akan energi berupa ATP juga akan meningkat, hal itu lah yang menyebabkan terjadinya peningkatan laju metabolisme basal pada penderita tirotoksikosis. Selain meningkatkan laju metabolisme, peningkatan kerja pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase juga menyebabkan jumlah K^+ di ruang ekstraseluler menurun. Hal ini dapat mengganggu kerja dari otot-otot. Pada pasien dengan *thyroid periodic*

paralysis (TPP) mekanisme inilah yang terganggu, sehingga pasien akan menunjukkan adanya gejala paresis yang akut, dengan reflek yang menurun disertai dengan penurunan jumlah kalium pada pemeriksaan laboratorium. Keadaan ini juga dapat mengganggu fungsi kontraktilitas jantung, sehingga jika dibiarkan dapat menyebabkan kegagalan fungsi sirkulasi.⁵

Penyebab lain yang dapat mengakibatkan kelemahan adalah tiroid miopati. Gejala yang timbul pada keadaan ini seperti kelelahan, toleransi dalam berolahraga yang menurun, nyeri otot, serta dapat sulit untuk menaiki tangga, hingga tidak dapat berdiri sendiri. Gejala-gejala ini biasanya terjadi 1-3 bulan setelah onset munculnya tirotoksikosis dan disertai dengan adanya atropi otot-otot rangka yang tidak terlalu berat. Penyebabnya yaitu perombakan sel otot, karena peningkatan kebutuhan energi, tanpa disertai peningkatan intake sumber energi. Sebagian besar kelemahan yang terjadi didapatkan di daerah paroksimal dari ekstremitas, sementara bentuk yang lebih berat dapat berupa kelemahan pada bagian distal. Pada pemeriksaan biasanya reflek tendon masih dalam batas normal.⁸

Pada kasus tiroid miopati, tidak diperlukan adanya pengobatan khusus. Kelemahan biasanya akan membaik dengan cepat, seiring dengan pemberian obat antitiroid dan β -bloker yang cukup untuk mencapai keadaan eutiroid. Kekuatan otot akan membaik dengan cepat dibandingkan dengan atrofi yang terjadi.^{8,9}

Pada kasus ini, diagnosis Penyakit Grave's ditegakkan berdasarkan adanya gejala tirotoksikosis, pembesaran kelenjar tiroid, serta gejala-gejala oftalmologi. Dengan ditunjang oleh hasil laboratorium dari pemeriksaan fungsi tiroid yang pada pasien ini ditemukan peningkatan FT4 senilai FT4 >7,77 ng/dL dan penurunan TSH senilai <0,005 μ IU/mL. Hal ini sesuai dengan *negative feedback mechanism* antara TSH dan produksi hormone tiroid yang menunjukkan terjadinya hipertiroidisme. Sementara itu penyebab terjadinya kelemahan pada pasien ini belum dapat diketahui secara pasti, diperlukan pemeriksaan tambahan lainnya seperti elektrolit, CK, EMG, serta pemeriksaan biopsi otot rangka.^{1,2,3,4,8}

Penanganan pada penyakit grave's bertujuan untuk menurunkan kadar

hormon tiroid hingga mencapai eutiroid, serta meredakan gejala-gejala yang muncul. Pada kasus ini pemberian Propylthiouracil bertujuan untuk menurunkan kadar hormon tiroid hingga mencapai eutiroid, sementara propranolol bertujuan untuk menurunkan gejala-gejala yang timbul. Propylthiouracil adalah obat antitiroid yang umumnya digunakan untuk pengelolaan hipertiroidisme. Propylthiouracil akan berikatan dan menghambat kerja tiroid peroksidase (TPO) sehingga menghambat konversi iodine menjadi iodide sehingga menghambat pembentukan MIT dan DIT dan akhirnya menghambat produksi hormon tiroid. Selain propylthiouracil (PTU) terdapat juga methimazole yang sebenarnya lebih bagus dipilih karena waktu paruhnya lebih lama dan dapat dikonsumsi sebagai dosis tunggal sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Pengobatan yang digunakan dosisnya methimazole sebanyak 30 mg sekali sehari sedangkan PTU yang digunakan adalah 3 kali 200mg sehari. Hal ini sesuai dengan yang disarankan pada penyakit hipertiroid yaitu PTU 200 mg – 600 mg.^{1,2,3} Sementara itu penggunaan propranolol bertujuan untuk menurunkan

gejala-gejala hipertiroidisme yang diakibatkan peningkatan kerja dari β -adrenergic. Propanolol juga dikatakan dapat menurunkan perubahan T4 ke T3 di sirkulasi, sehingga dapat menurunkan jumlah hormon yang dalam bentuk aktif.^{3,10} Kasus remisi setelah pengobatan dengan modalitas ini antara 3-50 %, namun angka kekambuhannya juga tinggi, yaitu 50%. Angka kekambuhan yang tinggi terutama terjadi pada jenis kelamin laki-laki, usia 40 tahunan, serta menunjukkan gejala hipertiroidisme yang berat, seperti kelenjar tiroid yang sangat besar, serta pengobatan yang lama untuk mencapai eutiroid.³ Oleh karena itu untuk mencegah remisi pasien disarankan untuk menjalani operasi tiroidektomi, walaupun pasien menolak.

Sementara itu untuk masalah tetraparesisnya, karena belum diketahui secara pasti penyebabnya, maka penanganan yang tepat belum dapat dilakukan. Namun jika mekanisme penyebab terjadinya tetraparesis adalah tiroid miopati, maka tidak diperlukan penanganan lainnya. Karena tetraparese yang disebabkan oleh tiroid miopati biasanya akan membaik dengan sendirinya setelah pasien mengalami eutiroid.^{8,9} Sementara jika tetraparese

disebabkan oleh *thyroid periodic paralysis* (TPP), maka pada keadaan gawat darurat dapat diberikan tambahan terapi berupa pemberian kalium secara intravena. Namun, pemberian kalium ini harus berhati-hati, mengingat pada kasus *thyroid periodic paralysis* (TPP) sebenarnya tidak ada defisit kalium, kalium hanya berpindah ke intrasel, sehingga ditakutkan saat terjadi arus balik kalium ke ekstraseluler, jumlah kalium menjadi terlalu tinggi.^{4,5,6,7}

RINGKASAN

Penyakit grave's merupakan salah satu jenis penyakit autoimun yang gejala klinisnya khas yang berkaitan berupa tirotoksikosis, pembesaran kelenjar tiroid, serta gejala-gejala ophthalmologis. Penyebab penyakit ini belum diketahui secara pasti namun mekanisme terjadinya telah diketahui karena adanya antibodi yang dapat mengaktifkan reseptor TSH, sehingga menimbulkan peningkatan jumlah hormon tiroid. Gejala klinisnya beragam, salah satu yang jarang ditemukan yaitu parese. Parese ini dapat disebabkan oleh *Thyroxic Periodic Paralysis*(TPP) dan Tiroid miopati. Tidak diperlukan penanganan tambahan pada Tiroid miopati, sementara pada *Thyroxic*

Periodic Paralysis(TPP)kadang diperlukan adanya tambahan ion kalium. Pada pasien ini penyebab parese belum diketahui secara pasti, namun setelah perawatan kondisi pasien dapat membaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meconu F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:398–402.
2. Ginsberg J. Diagnosis and management of Grave's disease. *CMAJ*. 2003;168(5):575-85.
3. Brent G. Grave's Disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2594-605.
4. Lin S, Huang C. Mechanism of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:985–988.
5. Ngu W, Tymms D. Unusual case of weakness in the UK. *BMJ Case Reports*. 2010; doi:10.1136/bcr.03.2010.2785
6. Rhee E, Scott J, Dighe A. Case 4-2012: A 37-Year-Old Man with Muscle Pain, Weakness, and Weight Loss. *N Engl J Med* 2012;366:553-60.
7. Lin S. Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(1): 99-105
8. Simu M, Rosca E, Reisz D. Thyroid myopathy - a case study. *TMJ* 2008; 58:67-9.
9. Irwin K, Kaie O. Thyroid (neuro) myopathy. *The lancet*. 2000;356: 614.
10. Siraj E. Update on the Diagnosis and Treatment of Hyperthyroidism. *JCOM*. 2008; 15(6); 298-307.