

## **Gangguan Fungsi Tiroid pada Penggunaan Amiodaron**

**David Susanto<sup>1</sup>, Visakha Revana Irawan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dokter di RSUD Dr. Sayidiman, Magetan, Jalan Pahlawan No. 2, Kota Magetan, Jawa Timur, Indonesia (david\_susanto@outlook.com)

<sup>2</sup> Dokter di Tangerang, Banten, Indonesia (visakha.revana@ymailcom)

### **Abstrak**

Amiodaron merupakan obat anti aritmia yang efektif untuk mengontrol ritme aritmia yang mengancam, namun pengobatan ini dapat memberikan berbagai efek samping. Disfungsi tiroid merupakan efek samping yang cukup sering terjadi selama terapi amiodaron. Hal ini disebabkan karena tingginya jumlah ion iodin dan adanya hambatan pada aktivitas enzim deiodinase. Disfungsi tiroid yang disebabkan oleh amiodaron, memiliki variasi klinis, mulai dari tanpa gejala, hipotiroid, hingga tirotoksikosis. Di perlukan pemantauan pengobatan jangka panjang karena eliminasi amiodaron yang memanjang dan waktu paruh yang terkait dengan komplikasinya.

**Kata Kunci:** amiodaron, gangguan tiroid, hipotiroid, tirotoksikosis

### **Abstract**

*Amiodarone is an effective anti arrhythmic agent to control the rhythm of life threatening arrhythmia but will cause various side effects. Thyroid dysfunction is not uncommon during amiodarone therapy and is caused by iodide excess and inhibition of deiodinase activity. Amiodarone induced thyroid dysfunction and it varies from asymptomatic variation in thyroid function to clinically hypothyroidism and thyrotoxicosis. Amiodarone should be monitored due to its prolonged elimination and half life which is associated with its complication.*

**Keywords:** amiodarone, hypothyroidism, thyroid disorder, thyrotoxicosis

### **Pendahuluan**

Aritmia jantung merupakan penyakit yang disebabkan karena gangguan irama jantung. Penyakit ini masih menjadi masalah yang serius di masyarakat karena tingginya komplikasi berupa gangguan kardiovaskular dan kematian yang mendadak. Fibrilasi atrium merupakan jenis aritmia yang paling sering ditemui dan angka kejadiannya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Di Amerika Serikat, sekitar 1% penduduk menderita fibrilasi atrium dan jumlahnya bertambah menjadi 7–14% pada usia di atas 80 tahun. Di Jepang, jumlah kejadian mencapai 2-3% pada usia di atas 80 tahun.<sup>1,2</sup>

Karena tingginya angka kejadian aritmia, diperlukan terapi obat anti aritmia untuk mengontrol irama jantung dan

mencegah komplikasi. Amiodaron merupakan obat anti aritmia yang banyak digunakan. Setiap 200 mg tablet amiodaron mengandung 75 mg iodin, yang sekitar 7,5 mg-nya akan menjadi iodin bebas di dalam sirkulasi darah. Jumlah ini melebihi kebutuhan asupan iodin per harinya, yaitu sekitar 0,2 – 0,8 mg. Karena tingginya kandungan iodin di dalam amiodaron, maka obat ini akan berpotensi menyebabkan gangguan pada fungsi tiroid di dalam tubuh.<sup>3</sup>

Disfungsi tiroid akibat amiodaron terjadi pada sekitar 15% penderita.<sup>4</sup> Gangguan yang terjadi dapat berupa hipotiroid dan hipertiroid. Kejadian ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, yakni jenis kelamin, usia, dan asupan makanan yang kaya akan iodin.<sup>3</sup> Karena tingginya angka disfungsi tiroid akibat amiodaron, maka artikel ini akan membahas

mengenai jenis, mekanisme, diagnosis, dan tatalaksana disfungsi tiroid yang diinduksi oleh amiodaron.

## Amiodaron

Amiodaron banyak digunakan untuk aritmia atrium maupun ventrikular. Obat ini pertama kali dikembangkan di Eropa pada tahun 1961 sebagai obat anti angina, namun karena memiliki potensi yang baik sebagai anti aritmia, obat ini banyak digunakan sebagai obat anti aritmia sejak tahun 1970. Amiodaron merupakan obat anti aritmia kelas III, yang merupakan derivat dari benzofuran yaitu 2-butyl-3-benzofuranyl-4-[2-(diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride;  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ; dengan berat molekul 681,8. Obat ini bekerja dengan memperpanjang waktu potensial aksi sel myocardium dengan cara menghambat aktivitas kanal  $Na^+K^+$ -ATPase, sehingga periode refrakter dari ventrikel memanjang. Obat ini juga bekerja dengan cara menghambat reseptor adrenergik, sehingga menurunkan kecepatan dari nodus sinoatrial (SA) dan atrioventrikular (AV).<sup>6,7</sup>

Amiodaron dikonsumsi dengan dosis pemeliharaan secara oral 100–400 mg/hari, sedangkan secara intravena dengan dosis 540 mg dalam 18 jam. Obat ini memiliki waktu paruh yang panjang, yakni berkisar antara 25–100 hari. Amiodaron bersifat larut dalam lemak, memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein, dan didistribusikan pada berbagai organ, termasuk kelenjar tiroid, jaringan lemak, saluran pencernaan, saluran genitourinaria, hati, paru, otot sistem saraf, dan kulit. Waktu eliminasi yang lambat menyebabkan konsentrasi kadar amiodaron yang tinggi dan lama pada berbagai organ, meskipun terapi sudah dihentikan. Berbagai efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan fungsi tiroid (hipotiroid dan hipertiroid), pneumonitis, fibrosis pulmoner, hiperpigmentasi kulit, dan disfungsi hati.<sup>7,8</sup>

## Efek Amiodaron pada Fungsi Tiroid

Pada pengguna amiodaron, secara fisiologis akan terjadi gangguan dari regulasi hormon tiroid. Efek normal tersebut terbagi atas fase akut yang terjadi pada tiga bulan pertama pengobatan. Pada fase ini, terjadi penurunan aktivitas enzim 5'-diodase, sehingga

terjadi peningkatan serum thyroxine (T4) dan penurunan serum tri-iodothyronine (T3). Rendahnya kadar T3 memberikan *feedback* negatif, sehingga terjadi peningkatan nilai *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH). Kadar TSH kemudian kembali turun setelah 1–3 bulan pengobatan, yang dikenal dengan efek *wolff-chaikoff*. Fase berikutnya yaitu fase subakut yang terjadi setelah 3 bulan pengobatan. Pada fase ini, kadar T4, T3, dan TSH akan kembali pada rentang nilai yang normal. Pada beberapa pengguna amiodaron, dapat terjadi gangguan regulasi hormon tiroid yang abnormal, yang jumlahnya dapat mencapai 15%. Jumlah itu terdiri dari 13% penderita hipotiroid dan 2% penderita hipertiroid.<sup>4,5</sup>

## Amiodaron-Induced Hypothyroidism (AIH)

Sebagian besar pasien yang diberikan pengobatan amiodaron, akan tetap dalam keadaan eutiroid selama pengobatan diberikan. Namun sekitar 10–20% pasien akan menderita AIH. Angka kejadian AIH dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis kelamin perempuan yang memiliki frekuensi lebih sering dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,5:1, lanjut usia, lingkungan yang kaya akan asupan iodin, dan penyakit penyerta sebelumnya, misalnya tiroiditis *Hashimoto*. Kejadian AIH biasanya terjadi pada awal pengobatan, yaitu kurang dari 18 bulan.<sup>7,8</sup>

Mekanisme terjadinya AIH disebabkan karena kegagalan fungsi tiroid untuk beradaptasi pada jumlah iodin yang tinggi di dalam tubuh, yang sering dikenal dengan efek *Wolff-Chaikoff*. Keadaan ini akan menyebabkan sintesis hormon tiroid terganggu karena menetapnya hambatan organifikasi iodin intra tiroid. Selain itu, pada penderita yang memiliki riwayat penyakit autoimun sebelumnya, seperti tiroiditis *Hashimoto*, kandungan iodin yang tinggi pada amiodaron dapat memperberat kerusakan pada folikel tiroid.<sup>7,8</sup>

Manifestasi yang terjadi pada AIH menyerupai hipotiroid primer, yakni mudah lelah, peningkatan berat badan, konstipasi, sesak napas, kulit kering, dan bradikardi. Pada pemeriksaan darah, akan didapatkan peningkatan kadar TSH serta penurunan kadar T3 dan T4 bebas. Serum T3 tidak dapat digunakan sebagai indikator karena rendahnya

nilai tersebut pada pengguna amiodaron yang eutiroid. Pada 40% penderita, dapat ditemukan antibodi tiroid yang positif di dalam serum. Penghentian terapi pada AIH yang terjadi pada penderita yang tidak memiliki riwayat penyakit tiroid sebelumnya, dapat mengembalikan fungsi tiroid secara normal. Namun, pada penderita yang memiliki riwayat penyakit tiroiditis autoimun sebelumnya, biasanya AIH akan menetap setelah pengobatan dihentikan.<sup>9,10</sup>

Apabila pemberian amiodaron tidak dapat dihentikan karena gangguan aritmia jantung yang mengancam jiwa, perlu diberikan terapi untuk mengatasi AIH dengan pemberian *hormon replacement*, yaitu *levothyroxine*, dengan dosis awal pemberian 25–50 µg/ hari, dan dapat ditingkatkan pada interval waktu 4–6 minggu hingga gejala menghilang disertai perbaikan kadar T4 dan TSH serum. Kadar T4 diharapkan dapat mencapai batas atas pada rentang nilai normal untuk mengatasi efek inhibisi konversi T4 menjadi T3 yang terjadi pada penggunaan amiodaron. Pemberian *levothyroxine* yang berlebihan juga harus dihindari karena dapat menurunkan efek anti aritmia pada amiodaron.

#### ***Amiodaron – Induced Thyrotoxicosis (AIT)***

Prevalensi terjadinya AIT dipengaruhi oleh beberapa faktor, yakni jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan wanita dengan rasio perbandingan 3:1, dan banyak terjadi pada daerah dengan asupan iodine yang rendah. AIT dapat terjadi kapanpun selama pengobatan amiodaron berlangsung, bahkan ketika pengobatan telah dihentikan. Keadaan itu disebabkan karena waktu paruh dari amiodaron yang panjang di dalam tubuh.<sup>10,11</sup>

AIT terbagi atas 2 jenis, yakni AIT tipe 1 dan tipe 2. AIT tipe 1 sering terjadi pada penderita yang memiliki riwayat kelainan tiroid sebelumnya. Mekanisme terjadinya AIT tipe 1 disebabkan karena peningkatan jumlah hormon tiroid yang disintesis dan dilepaskan ke jaringan. Fenomena ini dikenal dengan fenomena *Jod-Basedow*. AIT tipe 2 sering terjadi pada penderita yang sebelumnya tidak memiliki penyakit penyerta tiroid. Mekanisme terjadinya AIT tipe 2 disebabkan karena efek sitotoksik langsung dari amiodaron dan metabolitnya terhadap sel folikel tiroid. Sel folikel yang hancur kemudian melepaskan hormon tiroid yang tersimpan di dalamnya dan

tersebar ke seluruh tubuh. Keadaan tirotoksikosis ini dapat terjadi beberapa minggu hingga bulan, dan diikuti dengan fase hipotiroid yang kemudian kembali ke fungsi normal. Manifestasi klinis yang dapat terjadi pada AIT terbagi atas gejala *noncardiac*, seperti penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, tremor, kelemahan otot, demam, gelisah, dan pembesaran kelenjar tiroid. Gejala *cardiac*, seperti sinus takikardia, fibrilasi atrium, takikardia ventrikular, angina pectoris, dan gagal jantung. Pada pemeriksaan laboratorium, dapat ditemukan peningkatan kadar T4, T4 bebas, T3, dan T3 bebas, serta penurunan TSH.<sup>10,11</sup>

AIT tipe 1 dan 2 sangat penting untuk dibedakan karena tata laksana pada kedua jenis AIT tersebut berbeda. Pemeriksaan fungsi tiroid tidak dapat membedakan kedua jenis AIT, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang lainnya. Pada anamnesis, perlu ditanyakan riwayat penyakit tiroid sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik, perlu diketahui adanya kondisi gangguan tiroid sebelumnya, seperti eksophthalmus dan pembesaran kelenjar tiroid. Tes *Iodin – 131 uptake* (RAIU) dapat digunakan untuk membedakan kedua tipe tersebut. AIT tipe 1 biasanya akan menunjukkan nilai RAIU normal atau meningkat, sedangkan pada AIT tipe 2 akan menunjukkan nilai RAIU rendah karena terjadinya kerusakan pada jaringan tiroid. Namun pada beberapa kasus, AIT tipe 1 dapat pula menunjukkan nilai RAIU rendah karena pengambilan iodine pada jaringan tiroid dihambat oleh konsentrasi iodine yang tinggi di dalam tiroid. Keadaan ini biasanya terjadi pada daerah yang memiliki asupan cukup iodine sehingga memungkinkan terjadinya kesalahan nilai diagnosa pada pemeriksaan RAIU.<sup>11,12</sup>

Pemeriksaan nilai interleukin-6 (IL-6) dapat juga digunakan untuk membedakan kedua jenis AIT. Nilai IL-6 cenderung normal atau sedikit meningkat pada AIT tipe 1 sedangkan nilai IL-6 cenderung meningkat signifikan pada AIT tipe 2. Pemeriksaan lain yang dapat digunakan adalah *Colour Flow Doppler Sonography* (CFDS). Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara menilai banyaknya darah yang mengalir di dalam tiroid. Terdapat beberapa pola yang dapat ditemukan pada pemeriksaan CFDS. Pola 0 berarti tidak dapat ditemukan adanya vaskularisasi dan terjadi destruksi dari kelenjar tiroid. Pola 1 berarti terdapat sedikit aliran darah di dalam parenkim

tiroid. Pola 2 berarti ada distribusi aliran darah yang difus dan homogen yang menyerupai keadaan di *Graves's disease*. Pola 3 berarti tingginya distribusi yang tersebar secara difus dan homogen dalam parenkim tiroid. Jika didapatkan pola 0, maka hal ini menunjukkan AIT tipe 2. Sebaliknya, jika didapatkan pola 1 hingga 3, maka hal ini menunjukkan AIT tipe 1. Saat ini, dikembangkan penggunaan *thyroid [<sup>99m</sup>Tc] 2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) scintigraphy* untuk membedakan kedua jenis AIT. AIT tipe 1 menunjukkan adanya retensi MIBI yang difus, sedangkan AIT tipe 2 menunjukkan tidak adanya pengambilan MIBI yang signifikan karena adanya proses destruksi tiroid.<sup>11,12</sup>

AIT tipe 1 merupakan keadaan hipertiroid yang dipicu karena tingginya kadar iodin didalam tubuh, sehingga pengobatan terbaik adalah menggunakan thionamide. Namun, karena tingginya kadar iodin di dalam darah, maka obat anti tiroid menjadi kurang responsif, sehingga diperlukan dosis obat yang lebih tinggi, yaitu methimazole dosis 40 – 60 mg/ hari atau *propylthiouracil (PTU)* dosis 100–150 mg yang diberikan empat kali dalam sehari. Untuk meningkatkan sensitivitas dari agen anti tiroid, dapat digunakan potasium perklorat yang bekerja dengan cara menghambat pengambilan iodin oleh tiroid. Dosis maksimal dari potasium perklorat adalah 1 gr / hari selama 2 – 6 minggu. Terapi *radioactive iodine – 131 (I-131)* dapat digunakan sebagai pilihan terapi pada lingkungan yang kurang iodin, karena masih sensitifnya ambilan I-131 oleh tiroid. Jika pengobatan medikamentosa tidak menunjukkan adanya perbaikan dan pengobatan amiodaron tidak memungkinkan untuk dihentikan, tindakan tiroidektomi total atau sebagian dapat digunakan sebagai terapi pilihan.<sup>10,14</sup>

Terapi terbaik pada AIT tipe 2 adalah pemberian obat glukokortikoid oral. Obat ini bekerja dengan cara menurunkan reaksi inflamasi yang terjadi pada kelenjar tiroid dan menghambat konversi T4 menjadi T3. Terapi alternatif lain adalah pemberian *iopanoic acid*, yang merupakan agen *cholecystographic (OCA)*. Obat ini bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim *1 5'- deiodinase*, yang berfungsi mengubah T4 menjadi T3. Pemberian agen ini terbukti dapat menurunkan 70% kadar T3 dalam 48 jam pertama. Obat ini tidak menghambat proses destruksi tiroid,

melainkan hanya mengontrol kadar serum T4.<sup>12,13</sup>

Karena kemiripan gejala pada kedua tipe AIT, maka pasien dengan gejala berat, akan mendapatkan terapi awal berupa kombinasi obat anti tiroid dan glukokortikoid dengan atau tanpa perklorat hingga diagnosa pasti sudah dapat ditegakkan. Rejimen lain yang dapat digunakan adalah pemberian obat anti tiroid selama empat minggu pertama. Apabila tidak menunjukkan respon yang adekuat, dapat diganti dengan pemberian obat glukokortikoid. Pada penderita AIT yang berat yang tidak responsif terhadap terapi medikamentosa dan tidak memungkinkan untuk penghentian amiodaron, maka terapi pembedahan dapat menjadi pilihan, berupa tiroidektomi total atau sebagian. Pada penderita AIT tipe 2 yang telah mencapai eutiroid, penting dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid secara berkala, karena terdapat kemungkinan untuk terjadi hipotiroid, yang mungkin memerlukan terapi *hormon replacement*.<sup>12,13</sup>

Pada penderita yang mengalami gangguan fungsi tiroid, AIT atau hipotiroid, selama mendapatkan terapi amiodaron, dapat diberikan alternatif obat anti aritmia lain, misalnya dronedaron. Dronedaron adalah obat anti aritmia baru yang diindikasikan untuk penderita fibrilasi atrium. Obat ini memiliki fungsi yang menyerupai amiodaron. Karena tidak mengandung ion iodin di dalamnya, efek samping berupa gangguan tiroid pun dapat dihindari. Selain itu, dronedaron juga memiliki waktu paruh yang pendek, yakni 24 jam, sehingga efek samping yang ditimbulkan menjadi lebih minimal.<sup>9,15</sup>

## Penutup

Amiodaron merupakan obat anti aritmia yang umum digunakan pada penderita aritmia. Akibat kandungan ion iodin yang tinggi di dalamnya, obat ini menimbulkan efek samping berupa gangguan fungsi tiroid, baik yang bersifat fisiologis maupun patologis, seperti AIT dan hipotiroid. Pada keadaan hipotiroid, diperlukan terapi *hormon replacement*, yakni *levothyroxine*. Pada AIT, diperlukan diagnosis secara tepat untuk membedakan kedua tipe AIT, yaitu pemeriksaan CFDS, RAIU, dan IL-6. Pada AIT tipe 1, dapat diberikan pengobatan obat anti tiroid, methimazole atau PTU, dan

potasium perklorat. Pada AIT tipe 2, dapat diberikan obat kortikosteroid dan *iopanoic acid*. Pada gangguan fungsi tiroid yang tidak responsif terhadap terapi medikamentosa, dapat dilakukan tindakan tiroidektomi. Cordaron merupakan obat anti aritmia baru yang dapat digunakan sebagai alternatif dari amiodaron apabila mengalami gangguan fungsi tiroid selama menjalani pengobatan.

#### Daftar Pustaka

1. Murakoshi N, Aonuma K.. *Circ J*. 2013; Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in asia 77: 1-47.
2. Kodani E, Atarashi H. Prevalence of atrial fibrillation in asia and the world. *Journal of Arrhythmia*. 2012; 28: 330-7.
3. Aleksic Z, Aleksic A. Incidence of amiodaron – induced thyroid dysfunction and predictive factors for their occurrence. *Med Pregl*. 2011; 64 (11): 533-8.
4. Ghosh R, Wing RH. Thyroid dysfunction in long – term amiodaron therapy. *Midlife and Beyond*. 2010; 547-9.
5. Lee KF, Lee KM, Fung TT. Amiodaron – induced thyroid dysfunction in the Hong Kong chinese population. *Hong Kong Med J*. 2010; 16: 434-9.
6. Preda C, Aprotosoale AC, Petris A, Costache II. Amiodaron – induced thyroid dysfunction – clinical picture, study on 215 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*. 2014; 118 (2): 359-63.
7. Mali P, Salzman MM, Vidaillet HJ. Amiodaron Therapy for cardiac arrhythmias : is it associated with the development of cancers. *World Journal of Cardiovascular Disease*. 2014; 4 : 109-118.
8. Farhan H, Albulushi A, Taqi A, Hashim AA, et al. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on chronic amiodaron therapy : Experience at a tertiary care centre in Oman. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2013; 7 : 122-6.
9. Kahandawa S, Somasundaram N. Effect of amiodaron on thyroid function. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism*. 2011; 1 : 25-7.
10. Zaman MU, Fatima N, Sajjad Z. Amiodaron Therapy : Don't forget thyroid. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62(3) : 268-72.
11. Tsang W, Houlden RL. Amiodaron – induced thyrotoxicosis: A Review. *Cardiol*. 2009; 25(7): 421-4.
12. Barvalia U, Amlani B, Pathak R. Case Report : Amiodaron – induced thyrotoxic thyroiditis : a diagnostic and therapeutic challenge. *Case Reports in Medicine*. 2014; 1-6.
13. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. (ed). *Harrison's principles of internal medicine*. 17<sup>th</sup> edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p.2239-40.
14. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to The Patient with amiodaron – induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2529-35.
15. Camm J, Savelieva I. Dronedaron (Multaq): a new option in atrial fibrillation. *Prescriber*. 2010. 30-34.