

Pengelolaan dan Pengobatan Hipertiroidi

A. Guntur Hermawan

Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

PENDAHULUAN

Hipertiroidi (penyakit Graves, PG) atau juga disebut tirotoksikosis adalah suatu keadaan akibat peningkatan kadar hormon tiroid bebas dalam darah. PG pertama kali dilaporkan oleh Parry pada tahun 1825, kemudian Graves pada tahun 1835 dan disusul oleh Basedow pada tahun 1840.¹ Distribusi jenis kelamin dan umur pada penyakit hipertiroidi amat bervariasi dari berbagai klinik. Perbandingan wanita dan laki-laki yang didapat di RSUP Palembang adalah 3,1 : 1 di RSCM Jakarta adalah 6 : 1, di RS. Dr. Soetomo 8 : 1 dan di RSHS Bandung 10 : 1.¹ Sedangkan distribusi menurut umur di RSUP Palembang yang terbanyak adalah pada usia 21 - 30 tahun (41,73%), tetapi menurut beberapa penulis lain puncaknya antara 30—40 tahun.⁵

Jumlah penderita penyakit ini di seluruh dunia pada tahun 1960 diperkirakan 200 juta, 12 juta di antaranya terdapat di Indonesia. Angka kejadian hipertiroidi yang didapat dari beberapa klinik di Indonesia berkisar antara 44,44% — 48,93% dari seluruh penderita dengan penyakit kelenjar gondok.¹ Di AS diperkirakan 0,4% populasi menderita PG, biasanya sering pada usia di bawah 40 tahun.²

Dikenal beberapa penyakit yang dapat menyebabkan hipertiroidi dengan penyebab tersering *toxic diffuse goiter* dan *toxic nodular goiter*, baik jenis multinoduler maupun soliter.^{1 4 5} Beberapa penyebab hipertiroidi yang lain dapat ditemukan pada tiroiditis subakuta, *chronic autoimmune thyroiditis*, karsinoma tiroid, struma ovarii, *exogenous hyperthyroidism*, hipertiroidi karena pemakaian jodium.⁶ ' Da berbagai penyebab hipertiroidi, penyakit Graves (PG) atau penyakit Basedow atau penyakit Parry merupakan penyebab paling sering ditemukan.^{2 8 9} PG adalah suatu penyakit multisistemik yang karakteristik dengan adanya struma difusa, tirotoksikosis, oftalmopati infiltratif dan kadang-kadang disertai dengan dermatopati infiltratif.² PG dikatakan merupakan penyakit otoimun kelenjar tiroid, hal ini disokong dengan adanya laperan-laporan tentang terdapatnya antibodi spesifik pada penderita PG.^{2 10 11}

Pengobatan penderita hipertiroidi sangat kompleks, dan masih banyak perbedaan pendapat dari para ahli tentang cara terbaik dalam pengobatan.^{5 10} Faktor sex, umur, berat ringannya penyakit, penyakit lain yang menyertainya, penerimaan penderita serta pengalaman dari pengelola harus dipertimbangkan.¹⁰

Pada kesempatan ini akan dibahas cara penanganan penderita hipertiroidi dengan mengingat faktor-faktor yang dapat mempengaruhi pemilihan cara pengelolaan dan juga dapat mempengaruhi hasil pengobatan.

PATOFISIOLOGI

Hipertiroidi adalah suatu keadaan klinik yang ditimbulkan oleh sekresi berlebihan dari hormon tiroid yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Didapatkan pula peningkatan produksi triiodotironin (T3) sebagai hasil meningkatnya konversi tiroksin (T4) di jaringan perifer.^{1 2}

Dalam keadaan normal hormon tiroid berpengaruh terhadap metabolisme jaringan, proses oksidasi jaringan, proses pertumbuhan dan sintesa protein. Hormon-hormon tiroid ini berpengaruh terhadap semua sel-sel dalam tubuh melalui mekanisme transport asam amino dan elektrolit dari cairan ekstraseluler ke dalam sel, aktivasi/sintesa protein enzim dalam sel dan peningkatan proses-proses intraseluler.¹²

Pada mamalia dewasa khasiat hormon tiroid terlihat antara lain :

- aktivitas lipolitik yang meningkat pada jaringan lemak
- modulasi sekresi gonadotropin
- mempertahankan pertumbuhan proliferasi sel dan maturasi rambut
- merangsang pompa natrium dan jalur glikolitik, yang menghasilkan kalorigenesis dan fosforilasi oksidatif pada jaringan hati, ginjal dan otot.

Dengan meningkatnya kadar hormon ini maka metabolisme jaringan, sintesa protein dan lain-lain akan terpengaruh, keadaan ini secara klinis akan terlihat dengan adanya palpitasi, taki-

kardi, fibrilasi atrium, kelemahan, banyak keringat, nafsu makan yang meningkat, berat badan yang menurun. Kadang-kadang gejala klinis yang ada hanya berupa penurunan berat badan, payah jantung, kelemahan otot serta sering buang air besar yang tidak diketahui sebabnya.²⁷

Patogenesis PG masih belum jelas diketahui. Diduga peningkatan kadar hormon tiroid ini disebabkan oleh suatu aktivator tiroid yang bukan TSH yang menyebabkan kelenjar tiroid hiperaktif. Aktivator ini merupakan antibodi terhadap reseptor TSH, sehingga disebut sebagai antibodi reseptor TSH. Anti-bodi ini sering juga disebut sebagai *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI)^{10 11} Dan ternyata TSI ini ditemukan pada hampir semua penderita PG.

Selain itu pada PG sering pula ditemukan antibodi terhadap tiroglobulin dan anti mikrosom.^{10 11} Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa kedua antibodi ini mempunyai peranan dalam terjadinya kerusakan kelenjar tiroid. Antibodi mikrosom ini bisa ditemukan hampir pada 60 -70% penderita PG, bahkan dengan pemeriksaan *radioassay* bisa ditemukan pada hampir semua penderita, sedangkan antibodi tiroglobulin bisa ditemukan pada 50% penderita.¹⁰ Terbentuknya autoantibodi tersebut diduga karena adanya efek dari kontrol imunologik (*immunoregulation*), defek ini dipengaruhi oleh faktor genetik seperti HLA^{2 9 10 11} dan faktor lingkungan seperti infeksi atau stress.⁹

Pada *toxic nodular goiter* peningkatan kadar hormon tiroid disebabkan oleh autonomisasi dari nodul yang bersangkutan dengan fungsi yang berlebihan sedangkan bagian kelenjar selebihnya fungsinya normal atau menurun.^{4 13}

DIAGNOSIS

Gambaran klinik hipertiroidi dapat ringan dengan keluhan-keluhan yang sulit dibedakan dari reaksi kecemasan, tetapi dapat berat sampai mengancam jiwa penderita karena timbulnya hiperpireksia, gangguan sirkulasi dan kolaps.³ Keluhan utama biasanya berupa salah satu dari meningkatnya nervositas, berdebar-debar atau kelelahan. Dari penelitian pada sekelompok penderita didapatkan 10 gejala yang menonjol yaitu^{3 10 15 16}

- Nervositas
- Kelelahan atau kelemahan otot-otot
- Penurunan berat badan sedang nafsu makan baik
- Diare atau sering buang air besar
- Intoleransi terhadap udara panas
- Keringat berlebihan
- Perubahan pola menstruasi
- Tremor
- Berdebar-debar
- Penonjolan mata dan leher

Gejala-gejala hipertiroidi ini dapat berlangsung dari beberapa hari sampai beberapa tahun sebelum penderita berobat ke dokter, bahkan sering seorang penderita tidak menyadari penyakitnya.³

Pada pemeriksaan klinis didapatkan gambaran yang khas yaitu : seorang penderita tegang disertai cara bicara dan tingkah laku yang cepat, tanda-tanda pada mata, telapak tangan basah dan hangat, tremor, onchōlisis, vitiligo, pembesaran leher, nadi yang cepat, aritmia, tekanan nadi yang tinggi dan pemendekan waktu refleks Achilles.^{3 17} Atas dasar tanda-tanda klinis tersebut sebenarnya suatu diagnosis klinis sudah dapat ditegakkan.'

Untuk daerah di mana pemeriksaan laboratorik yang spesifik untuk hormon tiroid tak dapat dilakukan, penggunaan indeks Wayne dan New Castle sangat membantu menegakkan diagnosis hipertiroid. Pengukuran metabolisme basal (BMR), bila basil $BMR > \pm 30$, sangat mungkin bahwa seseorang menderita hipertiroid.

Untuk konfirmasi diagnosis perlu dilakukan pemeriksaan hormon tiroid (*thyroid function test*), seperti kadar T4 dan T3, kadar T4 bebas atau *free thyroxine index* (FT4I). Adapun pemeriksaan lain yang dapat membantu menegakkan diagnosis a.l.: pemeriksaan antibodi tiroid yang meliputi anti tiroglobulin dan antimikrosom, pengukuran kadar TSH serum, test penampungan yodium radioaktif (*radioactive iodine uptake*) dan pemeriksaan sidikan tiroid (*thyroid scanning*)^{18 19} Khir¹⁸ mengemukakan pendapatnya untuk menegakkan diagnosis PG, yakni : adanya riwayat keluarga yang mempunyai penyakit yang sama atau mempunyai penyakit yang berhubungan dengan otoimun, di samping itu pada penderita didapatkan eksoftalmus atau miksedem pretibial; kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan antibodi tiroid.

DASAR PENGobatan

Beberapa faktor harus dipertimbangkan, ialah :

1. Faktor penyebab hipertiroidi
2. Umur penderita
3. Berat ringannya penyakit
4. Ada tidaknya penyakit lain yang menyertai
5. Tanggapan penderita terhadap pengobatannya
6. Sarana diagnostik dan pengobatan serta pengalaman dokter dan klinik yang bersangkutan.

Pada dasarnya pengobatan penderita hipertiroidi meliputi :

- A. Pengobatan Umum
- B. Pengobatan Khusus
- C. Pengobatan dengan Penyulit

Pengobatan Umum^{2 20} :

1) *Istirahat*.

Hal ini diperlukan agar hipermetabolisme pada penderita tidak makin meningkat. Penderita dianjurkan tidak melakukan pekerjaan yang melelahkan/mengganggu pikiran baik di rumah atau di tempat bekerja. Dalam keadaan berat dianjurkan *bed rest* total di Rumah Sakit.

2) *Diet*.

Diet harus tinggi kalori, protein, multivitamin serta mineral. Hal ini antara lain karena : terjadinya peningkatan metabolisme, keseimbangan nitrogen yang negatif dan keseimbangan kalsium yang negatif.

3) *Obat penenang*.

Mengingat pada PG sering terjadi kegelisahan, maka obat penenang dapat diberikan. Di samping itu perlu juga pemberian psikoterapi.

Pengobatan Khusus.

1) *Obat antitiroid*.

Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah thionamide, yodium, lithium, perchlorat dan thiocyanat.

Obat yang sering dipakai dari golongan thionamide adalah propylthiouracyl (PTU), 1 - methyl - 2 mercaptoimidazole (methimazole, tapazole, MMI), carbimazole. Obat ini bekerja

menghambat sintesis hormon tetapi tidak menghambat sekresinya, yaitu dengan menghambat terbentuknya moniodotyrosine (MIT) dan diiodotyrosine (DIT), serta menghambat *coupling* diiodotyrosine sehingga menjadi hormon yang aktif. PTU juga menghambat perubahan T4 menjadi T3 di jaringan tepi, serta harganya lebih murah sehingga pada saat ini PTU dianggap sebagai obat pilihan.^{2 21 22}

Obat antitiroid diakumulasi dan dimetabolisme di kelenjar gondok sehingga pengaruh pengobatan lebih tergantung pada konsentrasi obat dalam kelenjar daripada di plasma. MMI dan carbimazole sepuluh kali lebih kuat daripada PTU sehingga dosis yang diperlukan hanya satu persepuluhnya.

Dosis obat antitiroid dimulai dengan 300 - 600 mg perhari untuk PTU atau 30 - 60 mg per hari untuk MMI/carbimazole, terbagi setiap 8 atau 12 jam atau sebagai dosis tunggal setiap 24 jam. Dalam satu penelitian dilaporkan bahwa pemberian PTU atau carbimazole dosis tinggi akan memberi remisi yang lebih besar.²³

Secara farmakologi terdapat perbedaan antara PTU dengan MMI/CBZ, antara lain adalah :

1. MMI mempunyai waktu paruh dan akumulasi obat yang lebih lama dibanding PTU di dalam kelenjar tiroid. Waktu paruh MMI \pm 6 jam sedangkan PTU \pm 1 1/2 jam.¹³
2. Penelitian lain menunjukkan MMI lebih efektif dan kurang toksik dibanding PTU (dikutip dari 13).
3. MMI tidak terikat albumin serum sedangkan PTU hampir 80% terikat pada albumin serum, sehingga MMI lebih bebas menembus barier plasenta dan air susu,¹³ sehingga untuk ibu hamil dan menyusui PTU lebih dianjurkan.

Jangka waktu pemberian tergantung masing-masing penderita (6 - 24 bulan) dan dikatakan sepertiga sampai setengahnya (50 - 70%) akan mengalami perbaikan yang bertahan cukup lama. Apabila dalam waktu 3 bulan tidak atau hanya sedikit memberikan perbaikan, maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan yang dapat menggagalkan pengobatan (tidak teratur minum obat, struma yang besar, pernah mendapat pengobatan yodium sebelumnya atau dosis kurang)^{2 5 21 23}

Efek samping ringan berupa kelainan kulit misalnya gatal-gatal, *skin rash* dapat ditanggulangi dengan pemberian anti histamin tanpa perlu penghentian pengobatan. Dosis yang sangat tinggi dapat menyebabkan hilangnya indera pengecap, *cholestatic jaundice* dan kadang-kadang agranulositosis (0,2 - 0,7%), kemungkinan ini lebih besar pada penderita umur di atas 40 tahun yang menggunakan dosis besar^{13 20 21 22 23} Efek samping lain yang jarang terjadi. a.l. berupa : arthralgia, demam rhinitis, conjunctivitis, alopecia, sakit kepala, edema, limfadenopati, hipoprotobinemia, trombositopenia, gangguan gastrointestinal.^{9 13}

2) Yodium.

Pemberian yodium akan menghambat sintesa hormon secara akut tetapi dalam masa 3 minggu efeknya akan menghilang karena adanya *escape mechanism* dari kelenjar yang bersangkutan, sehingga meski sekresi terhambat sintesa tetap ada. Akibatnya terjadi penimbunan hormon dan pada saat yodium dihentikan timbul sekresi berlebihan dan gejala hipertiroidi menghebat.

Pengobatan dengan yodium (MJ) digunakan untuk memperoleh efek yang cepat seperti pada krisis tiroid atau untuk

persiapan operasi. Sebagai persiapan operasi, biasanya digunakan dalam bentuk kombinasi. Dosis yang diberikan biasanya 15 mg per hari dengan dosis terbagi yang diberikan 2 minggu sebelum dilakukan pembedahan.⁹ Marigold dalam penelitiannya menggunakan cairan Lugol dengan dosis 1/2 ml (10 tetes) 3 kali perhari yang diberikan '10 hari sebelum dan sesudah operasi.¹⁷

3) *Penyekat Beta (Beta Blocker).*

Terjadinya keluhan dan gejala hipertiroidi diakibatkan oleh adanya hipersensitivitas pada sistem simpatis.¹⁶ Meningkatnya rangsangan sistem simpatis ini diduga akibat meningkatnya kepekaan reseptor terhadap katekolamin.^{13 16 19}

Penggunaan obat-obatan golongan simpatolitik diperkirakan akan menghambat pengaruh hati. Reserpin, guanetidin dan penyekat beta (propranolol) merupakan obat yang masih digunakan.¹⁶ Berbeda dengan reserpin/guanetidin, propranolol lebih efektif terutama dalam kasus-kasus yang berat.²⁴ Biasanya dalam 24 - 36 jam setelah pemberian akan tampak penurunan gejala. Khasiat propranolol^{14 17} :

- penurunan denyut jantung permenit
- penurunan *cardiac output*
- perpanjangan waktu refleksi Achilles
- pengurangan nervositas
- pengurangan produksi keringat
- pengurangan tremor

Di samping pengaruh pada reseptor beta, propranolol dapat menghambat konversi T4 ke T3 di perifer. Bila obat tersebut dihentikan, maka dalam waktu \pm 4 - 6 jam hipertiroid dapat kembali lagi. Hal ini penting diperhatikan, karena penggunaan dosis tunggal propranolol sebagai persiapan operasi dapat menimbulkan krisis tiroid sewaktu operasi.^{8 24} Penggunaan propranolol a.l. sebagai : persiapan tindakan pembedahan atau pemberian yodium radioaktif, mengatasi kasus yang berat dan krisis tiroid.

4) *Ablasi kelenjar gondok.*

Pelaksanaan ablasi dengan pembedahan atau pemberian I¹³¹.

a) Tindakan pembedahan

Indikasi utama untuk melakukan tindakan pembedahan adalah mereka yang berusia muda dan gagal atau alergi terhadap obat-obat antitiroid. Tindakan pembedahan berupa tiroidektomi subtotal juga dianjurkan pada penderita dengan keadaan yang tidak mungkin diberi pengobatan dengan I¹³¹ (wanita hamil atau yang merencanakan kehamilan dalam waktu dekat).

Indikasi lain adalah mereka yang sulit dievaluasi pengobatannya, penderita yang keteraturannya minum obat tidak tejamin atau mereka dengan struma yang sangat besar dan mereka yang ingin cepat eutiroid atau bila strumanya diduga mengalami keganasan, dan alasan kosmetik.^{21 22 23}

Untuk persiapan pembedahan dapat diberikan kombinasi antara thionamid, yodium atau propranolol guna mencapai keadaan eutiroid.^{9 13} Thionamid biasanya diberikan 6 - 8 minggu sebelum operasi, kemudian dilanjutkan dengan pemberian larutan Lugol selama 10 - 14 hari sebelum operasi. Propranolol dapat diberikan beberapa minggu sebelum operasi, kombinasi obat ini dengan Yodium dapat diberikan 10 hari sebelum operasi.¹³

Tujuan pembedahan yaitu untuk mencapai keadaan eutiroid yang permanen.¹⁹ Dengan penanganan yang baik, maka angka

kematian dapat diturunkan sampai 0.¹³

b) Ablasi dengan I¹³¹.

Sejak ditemukannya I¹³¹ terjadi perubahan dalam bidang pengobatan hipertiroidi. Walaupun dijumpai banyak komplikasi yang timbul setelah pengobatan, namun karena harganya murah dan pemberiannya mudah, cara ini banyak digunakan.²²

Tujuan pemberian I¹³¹ adalah untuk merusak sel-sel kelenjar yang hiperfungsi. Sayangnya I¹³¹ ini ternyata menaikkan angka kejadian hipofungsi kelenjar gondok (30 — 70% dalam *follow up* 10 — 20 tahun) tanpa ada kaitannya dengan besarnya dosis obat yang diberikan. Di samping itu terdapat pula peningkatan gejala pada mata sebanyak 1 — 5% dan menimbulkan kekhawatiran akan terjadinya perubahan gen dan keganasan akibat pengobatan cara ini, walaupun belum terbukti.^{21 22 23}

Penetapan dosis I¹³¹ didasarkan atas derajat hiperfungsi serta besar dan beratnya kelenjar gondok. Dosis yang dianjurkan ± 140 — 160 micro Ci/gram atau dengan dosis rendah ± 80 micro Ci/gram.²

Dalam pelaksanaannya perlu dipertimbangkan antara lain : dosis optimum yang diperlukan kelenjar tiroid, besar/ukuran dari kelenjar yang akan diradiasi, efektivitas I¹³¹ di dalam jaringan dan sensitivitas jaringan tiroid terhadap I¹³¹.¹⁰

PENGobatan PG DENGAN PENYULIT

PG dan Kehamilan

Angka kejadian PG dengan kehamilan ± 0,2%. Selama kehamilan biasanya PG mengalami remisi, dan eksaserbasi setelah melahirkan.²³

Dalam pengobatan, yodium radioaktif merupakan kontraindikasi karena pada bayi dapat terjadi hipotiroidi yang ireversibel.² Penggunaan propranolol masih kontroversial. Beberapa peneliti memberikan propranolol pada kehamilan, dengan dosis 40 mg 4 kali sehari tanpa menimbulkan gangguan pada proses kelahiran, tanda-tanda teratogenesis dan gangguan fungsi tiroid dari bayi yang baru dilahirkan.¹⁴ Tetapi beberapa peneliti lain mendapatkan gejala-gejala proses kelahiran yang terlambat, terganggunya pertumbuhan bayi intra uterin, plasenta yang kecil, hipoglikemi dan bradikardi pada bayi yang baru lahir.

Umumnya propranolol diberikan pada wanita hamil dengan hipertiroidi dalam waktu kurang dari 2 minggu bilamana dipersiapkan untuk tindakan operatif.⁷

Pengobatan yang dianjurkan hanya pemberian obat antitiroid dan pembedahan. Untuk menentukan pilihan tergantung faktor pengelola maupun kondisi penderita.²³ PTU merupakan obat antitiroid yang digunakan, pemberian dosis sebaiknya serendah mungkin.¹³ Bila terjadi efek hipotiroidi pada bayi, pemberian hormon tiroid tambahan pada ibu tidak bermanfaat mengingat hormon tiroid kurang menembus plasenta.¹³

Pembedahan dilakukan bila dengan pemberian obat antitiroid tidak mungkin. Sebaiknya pembedahan ditunda sampai trimester I kehamilan untuk mencegah terjadinya abortus spontan.¹⁴

Eksoftalmus

Pengobatan hipertiroidi diduga mempengaruhi derajat pengembangan eksoftalmus.² Selain itu pada eksoftalmus dapat diberikan terapi a.l. : istirahat dengan berbaring terlentang, kepala lebih tinggi; mencegah mata tidak kering dengan salep mata atau larutan metil selulose 5%; menghindari iritasi mata dengan

kacamata hitam; dan tindakan operasi; dalam keadaan yang berat bisa diberikan prednison peroral tiap hari.2 23

Krisis tiroid

Krisis tiroid merupakan suatu keadaan tirotoksikosis yang seryong-konyong menjadi hebat dan disertai a.l. adanya panas badan, delirium, takikardi, dehidrasi berat dan dapat dicetuskan oleh antara lain : infeksi dan tindakan pembedahan.¹³

Prinsip pengelolaan hampir sama, yakni mengendalikan tirotoksikosis dan mengatasi komplikasi yang terjadi. Untuk mengendalikan tirotoksikosis dapat digunakan terapi kombinasi dengan dosis tinggi misalnya PTU 300 mg tiap 6 jam, KJ 10 tetes tiap 6 jam, propranolol 80 mg tiap 6 jam (IV 2 — 4 mg tiap 4 jam) dan dapat diberikan glukokortikoid (hidrokortison 300 mg).¹³ Sedangkan untuk mengatasi komplikasinya tergantung kondisi penderita dan gejala yang ada. Tindakan harus secepatnya karena angka kematian penderita ini cukup besar.¹³

KEPUSTAKAAN

1. Sumanggar Ps. Thyrotoxicosis di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Palembang. Dalam : Naskah Lengkap KOPAPDI V, Jilid I. Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP — RS Kariadi, Semarang 1981, hal. 53.
2. Ingbar SH Woebber KA. Disease of the Thyroid. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ et al. (eds) 9th ed. Tokyo : McGraw — Hill Hogakusha Ltd. 1980. p. 1694.
3. Werner SC. Hyperthyroidism : Introduction. In : The Thyroid, a fundamental and clinical text. Werner SC, Ingbar SH Eds. 4th Ed. Maryland; Harper and Row. 1978, p. 591.
4. Permono, Sri Walijoeni. Pola hipertiroidi di Poliklinik Tiroid. Karya Akhir. Penelitian Retrospektif di Poliklinik Tiroid Bagian Penyakit Dalam Fak. Kedokteran Universitas Airlangga R.S. Dr. Soetomo Surabaya, 1980; hal. 31.
5. Adimasta JH, Hassan A. Hyperthyroidi di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya. Dalam : Saleh M dick. (eds) : Naskah lengkap Kopapdi II Surabaya. Libra Jaya Press. 1973; hal 450.
6. Ober KF, Hennesy JF. Jodbasedow and Thyrotoxic Period Paralysis. Arch Intern Med 1981; 141.
7. Kaplan MM, Utiger PD. Diagnosis of Hyperthyroidism. In : Clinics in Endocrinology and Metabolism; Thyrotoxicosis. Volpe R (ed) Vol. 7/No. 1 London, Philadelphia, Toronto. WB Saunders Co Ltd. March 1978; p. 197.
8. Hoffenberg R. The Aetiology of Hyperthyroidism. Br Med J. 1974; 3 : 452.
9. Yeo PPB. Hyperthyroidism Treatment and Prediction of Relapse. Med. Prog 1984; 11 : 16.
10. Gossage AAR, Munro DS. The Pathogenesis of Graves Disease. Clinics In Endocrinology And Metabolism 1985; 14 : 299.
11. Wall JR, Kuraki T. Immunologic Factors in Thyroid Disease. Med Clin N Am 1985; 69 : 913.
12. Shambaugh GE. Chemistry and actions of thyroid hormone : Biologic and cellular effects. In : The Thyroid, a fundamental and clinical text. Werner SC, Ingbar SH (Eds) 4 th ed. Maryland. Harper and Row, 1978; p. 115.
13. Cooper DS, Ridgway EC. Clinical Management of Patients with Hyperthyroidism. Med Clin N Am 1986; 69 : 953.
14. Langer A, Hung CT, McANulty JA, Harrigan JT, Washington E. Adrenergic blockade. A new approach to hyperthyroidism during pregnancy. Obstet Gynecol 1974; 44 : 181.
15. Mc Larty DG, Brownlie BEW, Alexander WD, Papapetrou PD, Horton P. Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. Br Med J 1973; 2 : 332.
16. Riddle MC, Schwartz TB. New tactics for hyperthyroidism : Sympathetic blockade. Ann Intern Med 1970; 72 : 749.
17. Mc Devitt DG, Shanks RG. Beta adrenoceptor blocking drugs in Hyperthyroidism. In : Avery GS (ed.) : Cardiovascular drugs. Vol 2. Adis Press. Sydney, 1977. p. 161.
18. Khir ASM. Suspected Thyrotoxicosis. Br Med J. 1985; 290 : 916.
19. Spaulding SW, Lippes H. Hyperthyroidism. Med Clin North Am. 1985; 69 : 937.

20. Carmago CA, Kolb FO. Endocrine Disorders. In : Current – Medical Diagnosis and Treatment 1984. Krupp MA, Chatton MJ. (eds) Lange Medical Publ. Los Altos, California, 1984; p. 679.
21. Robbins J, Rall JE, Gordon P. The Thyroid and Iodine Metabolism, In : Duncan's Diseases of Metabolism. Bondy PK, Rosenberg LE. Eds. 7th. Ed. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders Co. Tokyo : Igaku Shoin Ltd 1974; p. 1009.
22. Solomon D. Treatment : Antithyroid Drugs, Surgery, Radioiodine; Selection of Therapy. In : The Thyroid, A fundamental and clinical test. Werner SC, Ingbar SH. (Eds.) 4th Ed. Hagertown, Maryland, New York, San Fransisco, London. Harper and Row. 1978; p. 814.
23. Romaldini JH et al. Management of Hyperthyroidism with High Dosage of Antithyroid Drugs (ATD) associated with Triiodothyronine (T3). In : A. Tjokprawiro, ED : VII International Thyroid. Sydned Australia, February 3 – 8 – 1980. Selected Abstracts, 1980.
24. Braverman LE. Therapeutic Considerations. In : Clinics in Endocrinology and Metabolism; Thyrotoxicosis. Volpe R. (Ed) Vol. 7/No. 1 London, Philadelphia, Toronto. WB Saunders Co Ltd. March 1978, p. 221.
25. Camargo CA, Kolb FO, Endocrine Disorders. In : Current Medical Diagnosis and Treatment 1982. Krupp MA, Chatton MJ. (eds) Lange Medical Publ. Maruzen Asia (Ptc) Ltd. 1982; p.662.
26. Hoffenberg R. The Thyroid. Medicine 1973; 3 : 224.

