



TATALAKSANA SEORANG PASIEN KRISIS TIROID DENGAN COVID 19

I Made Dedy Kusnawan¹, Ketut Suastika²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof.Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia.

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof.Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali Indonesia

Corresponding Author: I Made Dedy Kusnawan / 081236848828/

Email : Madededy1987@gmail.com

Received 19 Agustus 2024; **Accepted** 28 September 2024; **Online Published** 16 Oktober 2024

ABSTRACT

Thyrotoxic crisis or thyroid storm is an acute, life threatening complication of hyperthyroidism. It comes with sudden multisystem involvement. Thyroid hormones affects all organ system, can causes increase of metabolic rate, heart rate, ventricle contractility, gastrointestinal motility, muscle, and nervous system excitability. Various factors can trigger thyroid storm in thyrotoxicosis such as trauma, surgery, pulmonary embolism, myocardial infarction, cerebrovascular disorders, infection, diabetic ketoacidosis, and toxemia gravidarum, and nonadherence in taking anti thyroid drugs. Thyroid storm estimated incidence 0.2 per 100.000 per year. The diagnostic strategy for thyroid storms may take consideration from Burch-Wartofsky scoring system. Thyroid storm need immediate and accurate management including specific therapy with antithyroid, betablocker, iodine, glucucorticoid, and also supportive treatment. A 45 years old female presents with the chief complaint of shortness of breath and palpitation, fever and cough, the patient is diagnosed with thyroid crisis caused by Graves' disease and also confirm severe covid 19 infection. The patient showed good response with therapy.

Keywords: *Thyroid storm, COVID-19, Burch-Wartofsky score, Antithyroid therapy*

PENDAHULUAN

Krisis tiroid didefinisikan sebagai eksaserbasi tirotoksikosis yang mengancam jiwa, dan ditandai dengan takikardia, hipertermia, agitasi, perubahan status mental, dan disfungsi sistem organ lainnya. Ini adalah keadaan darurat klinis yang, tanpa diagnosis dan pengobatan dini, bisa berakibat fatal, dan dilaporkan tingkat kematian dari 3,3% hingga 25%. Sejak Januari 2020, COVID-

19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 diketahui memicu kedaruratan endokrinologis seperti ketoasidosis diabetikum dan dapat mengakibatkan komplikasi terkait tiroid termasuk krisis tiroid.^{1,2}

Insiden krisis tiroid dari semua pasien hipertiroid yang dirawat di rumah sakit kurang lebih 10%, namun angka mortalitas dari krisis tiroid ini mencapai 20-30%. Deteksi dini hipertiroidisme

menggunakan tes fungsi tiroid dan manajemen hipertiroid dapat mengurangi terjadinya kasus krisis tiroid. Krisis tiroid umumnya terjadi pada pasien dengan hipertiroid yang tidak diberikan terapi yang adekuat dan dipicu oleh adanya infeksi, trauma, pembedahan tiroid, atau diabetes melitus yang tidak terkontrol. Tidak ada satu indikator biokimiawi yang mampu meramalkan terjadinya krisis tiroid, sehingga tindakan kita bergantung pada tanda-tanda klinis yang ada. Dengan tingkat mortalitas yang tinggi, kecurigaan terhadap krisis tiroid cukup untuk menjadi dasar mengadakan tindakan agresif. Pasien biasanya memperlihatkan keadaan hipermetabolik yang ditandai oleh demam tinggi, takikardi, mual, muntah, agitasi, dan psikosis. Pada fase lanjut, pasien dapat jatuh dalam keadaan stupor atau koma yang disertai dengan hipotensi.^{3,4}

Pengelolaan krisis tiroid memerlukan pemantauan intensif sehingga pasien harus dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Tujuan pengelolaan dapat dikelompokkan menjadi beberapa pendekatan yaitu usaha untuk menurunkan sintesis dan sekresi hormon tiroid, strategi terapi mencegah dekompensasi sistemik dan terapi penyakit pemicu. Selanjutnya terapi definitif penyebab disfungsi tiroid berupa terapi obat anti tiroid, pemberian iodium

radioaktif atau pembedahan tiroidektomi bila kegawatan telah teratasi. Oleh sebab itu menjadi latar belakang diangkatnya kasus ini untuk meningkatkan kewaspadaan dalam mengetahui faktor faktor penyebab dan dapat melakukan penanganan pasien krisis tiroid dengan tepat.^{1,3,4}

Gambaran klasik dari krisis tiroid adalah demam, takikardi, tanda gagal jantung, tremor, mual muntah, diare, dehidrasi, agitasi yang hebat, delirium sampai koma. Kematian akibat krisis tiroid sudah tidak sebanyak beberapa dekade sebelumnya. Sebuah studi menunjukkan kematian akibat krisis tiroid bervariasi sekitar 10-25%. Penyebab kematian tersering adalah akibat gagal jantung, syok, kegagalan organ multipel. Sebagian pasien yang dapat bertahan juga dapat memiliki gejala yang bersifat *irreversible* seperti kerusakan otak, gangguan ginjal, dan psikosis.²

Krisis tiroid merupakan kondisi gawat darurat yang harus dengan cepat dikenali dan diterapi, sering memerlukan perawatan di ruang intensif. Tatalaksana mencakup penanganan gejala krisis tiroid dan faktor pencetus timbulnya krisis. Pemberian obat anti tiroid merupakan salah satu pengobatan terpenting. *Propylthiouracil* (PTU) masih merupakan obat yang paling sering digunakan, selain

methimazole. Terapi suportif yang juga penting adalah oksigenisasi, hidrasi, tatalaksana takikardia atau tanda kongestif, mendinginkan pasien, dan juga pemberian antibiotika empiris sambil menunggu hasil kultur, juga obat lainnya seperti kortikosteroid, *iodine*, dan propranolol.^{2,3}

Kondisi krisis tiroid ini diketahui merupakan salah satu kegawatdaruratan di bidang medis terutama bidang endokrin dengan angka morbiditas dan mortalitas tinggi. Penegakan diagnosis secara dini dan pengelolaan secara tepat diharapkan dapat memberikan prognosis yang lebih baik. Dalam laporan kasus ini akan diulas lebih mendetail mengenai penatalaksanaan krisis tiroid pada pasien covid 19.

ILUSTRASI KASUS

Pasien NMS, perempuan usia 45 tahun, suku Bali, datang dengan keluhan sesak nafas yang dirasakan sejak \pm 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengatakan sesak dirasakan semakin memberat sejak kemarin, membaik dengan istirahat atau dalam posisi duduk tegak bersandar. Pasien juga mengatakan terkadang terbangun tengah malam saat tertidur akibat sesak. Keluhan sesak juga dirasakan saat pasien beraktivitas lebih berat daripada biasanya, seperti saat berjalan jauh atau saat mengangkat benda berat. Keluhan nyeri

dada dan rasa tidak nyaman di dada disangkal.

Pasien juga mengeluh demam dirasakan sejak 3 hari yang lalu. Demam dirasakan sepanjang hari, demam turun dengan obat penurun panas. Demam membuat pasien tidak bisa beraktivitas normal. Pasien juga mengeluhkan batuk, batuk dirasakan sejak 3 hari yang lalu, batuk dikatakan berdahak berwarna keputihan, batuk dikatakan bertambah berat bila pasien menarik nafas dalam. Batuk berkurang bila pasien minum air hangat.

Keluhan berdebar dirasakan ada kadang-kadang, dan berdebar memberat sejak kemarin, berdebar terutama setelah beraktivitas yang lebih berat daripada biasanya. Riwayat keluhan berdebar dirasakan sudah ada sejak lama lebih dari 5 tahun, dan semakin memberat sejak 2 tahun terakhir.

Pasien juga mengeluh mual dan muntah sejak 2 hari yang lalu. Muntah 5 kali sehari, setiap muntah isi sisa makanan. Muntah isi darah disangkal. Keluhan gangguan penciuman dan gangguan pengecapian disangkal oleh pasien. Buang air kecil dan buang air besar dikatakan normal.

Pasien pertama kali terdiagnosis dengan hipertiroid pada tahun 2011 dan rutin kontrol di rumah sakit swasta. Pasien berobat rutin dengan pengobatan

propranolol 10 mg tiap 8 jam oral dan PTU 100 mg tiap 12 jam oral, namun 2 minggu terakhir pasien dikatakan tidak minum obat tiroid karena mengeluhkan nyeri menelan. Riwayat kencing manis, gangguan ginjal, dan gangguan hati disangkal oleh pasien. Tidak ada anggota keluarga lain yang mengalami riwayat sesak, kencing manis, gangguan ginjal adan gangguan jantung sebelumnya. Riwayat kontak dengan orang yang terkonfirmasi COVID-19 disangkal. Riwayat sosial pasien adalah seorang ibu rumah tangga tinggal bersama suami dan anak- anaknya, riwayat merokok ataupun minum alkohol disangkal pasien. Pasien belum mendapatkan vaksin covid 19.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan pasien dengan keadaan tampak sakit berat, tampak sesak, kesadaran *composmentis*, tekanan darah 100/70, nadi 140-160 kali/menit *irregular*, suhu 38°C, frekuensi nafas 26 kali/menit, saturasi pasien awal

masuk rumah sakit 88% RA, 98% dengan oksigen *face mask 6* liter per menit. Pada pemeriksaan mata didapatkan mata *exstolfalmus*, konjungtiva tidak anemis, sklera tidak ikterik, reflek pupil normal. Pemeriksaan leher, pada inspeksi didapatkan kesan massa difus pada kelenjar tiroid dengan warna kulit sama dengan sekitar, pada palpasi didapatkan pembesaran pada kelenjar tiroid dengan diameter ± 4 cm dengan konsistensi padat kenyal, ikut bergerak saat menelan, tidak ada nyeri tekan, dan pada auskultasi tidak ditemukan *bruit*. Pada pemeriksaan fisik paru dengan suara nafas vesikuler, ditemukan ronchi pada basal paru kanan dan wheezing tidak ada, dan pada jantung suara jantung S1 S2 tunggal *irreguler*. Pada pemeriksaan abdomen dalam batas normal. Pada pemeriksaan ekstremitas akral masih hangat, tidak tampak edema pada ekstremitas bawah



Gambar 1. Foto Pasien.

Pada pemeriksaan laboratorium saat masuk di rumah sakit dilakukan pemeriksaan darah lengkap, kimia klinik dan analisa gas darah yang akan dijabarkan sebagai berikut :

Tabel 1. Laboratorium Darah Lengkap, Kimia dan AGD-E

	14/9/21	Satuan	Nilai normal
WBC	9.92	10 ³ /μL	4.1 - 11.0
NE#	9.06	10 ³ /μL	2.50 - 7.50
LY#	0.58	10 ³ /μL	1.00 - 4.00
HGB	10.7	g/dL	12-16
HCT	33.10	%	36-46
SGOT	74.9	U/L	11.00 -33.00
SGPT	36.7	U/L	11.00-50.00
BUN	11.1	mg/dL	8.00 - 23.00
SC	0.50	mg/dL	0.70 - 1.20
GLUKOSA	96	mg/dL	70-140
FERITIN	2625.42	ng/mL	30-400
CRP	10.7	mg/dL	0.00 - 5.00
D-DIMER	18.90	ug/mL	< 0.5
ALBUMIN	2.70	g/dl	3.40-4.80
PROCALSONIN	9.4	ng/mL	< 0.15
PH	7.52		7.35-7.45
PCO2	35	mmHG	35.00-45.00
PO2	86	mmHG	80.00-100.00
BE	5.7	mmol/L	-2-2
HCO3	28.6	mmol/L	22.00-26.00
SO2C	97	%	95-100
Natrium	127	mmol/L	136-145
Kalium	2.8	mmol/L	3.50-5.1

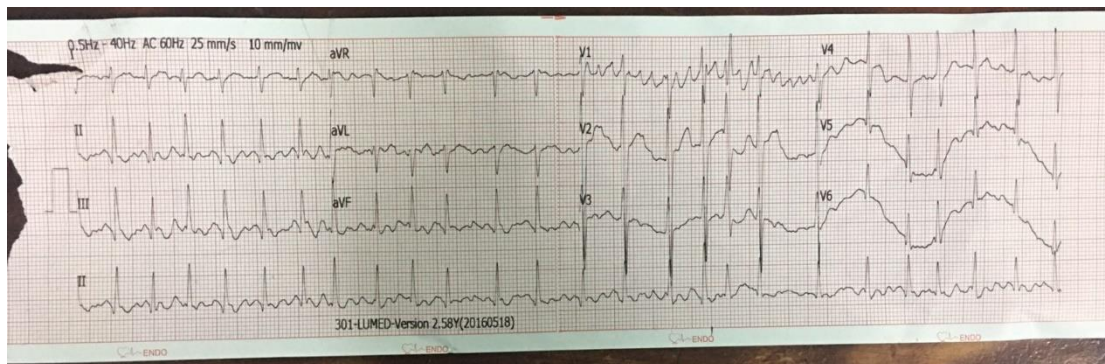
Tabel 2. Laboratorium Fungsi Tiroid

	21/6/18	14/9/21	11/10/21	17/11/21	17/12/21	Satuan	Nilai normal
TSHS	0.02	0.01			0.01	uIU/mL	0.27 – 4.20
FT4	1.31	14.80	1.77	1.54	1.24	ng/dl	0.70 – 1,48

Pada rontgen toraks didapatkan konsolidasi pada zona bawah paru kanan kesan pneumonia. Pada elektrokardiogram ditemukan atrial fibrilasi. Pada pasien ini didapatkan skor *Burch-Wartofski* adalah 70. Hasil pemeriksaan Swab RT PCR SARS COV2 pertama positif pada tanggal 14 Oktober 2021



Gambar 2. Foto Rontgen Toraks Pasien.



Gambar 3. Foto EKG Pasien

Tabel 2. Skoring Burch-Wartofsky

Kriteria	Poin
Temperatur	
99.0-99.9 °F / 36.5-37.1 °C	5
100.0-100.9 °F / 37.2-37.3 °C	10
101.0-101.9 °F / 37.8- 38.2 °C	15
102.0-102.9 °F / 38.3-39.2 °C	20
103.0-103.9 °F / 39.3-39.9 °C	25
≥104.0 °C / ≥40.0 °C	30
Kardiovaskular	
Takikardia (denyut jantung permenit)	
• 100-109	5
• 110-119	10
• 120-129	15
• 130-139	20
• ≥140	25
Atrial Fibrilasi	
• Ada	0
• Tidak ada	10
Tanda gagal jantung kongestif	
• Tidak ada	0
• Ringan	5
• Sedang	10
• Berat	20
Kriteria	
Disfungsi Gastrointestinal dan Hepar	
• Tidak ada	0
• Sedang (diare, nyeri perut, muntah)	10
• Berat (jaundice)	20
Gangguan Saraf Pusat	
• Tidak ada	0
• Ringan (agitasi)	10
• Sedang (delirium)	20
• Berat (kejang, koma)	30
Faktor Presipitasi	
• Ada	10
• Tidak ada	0
Total Skor: ≥45: Krisis Tiroid; 25-44: Impending Krisis Tiroid; <25: Unlikely Krisis Tiroid	

Berdasarkan anamnesis, data klinis dan data penunjang tersebut, pasien didiagnosa dengan penyakit Graves disertai adanya krisis tiroid, terkonfirmasi COVID-

19 berat, AF RVR, Pneumonia CAP PSI Class IV, Hipoalbumin ec kronik inflamasi.

Penanganan awal pasien ini adalah hidrasi dengan pemberian cairan infus NaCl 0.9% 20 tetes permenit, koreksi elektrolit

dengan drip KCL 25 mEq, pemberian oksigen 6 liter permenit Face Mask. Obat antitiroid dengan PTU dimulai dengan dosis 300 mg tiap 6 jam, propranolol 40 mg tiap 6 jam, parasetamol 500 mg tiap 8 jam. Antibiotika dipilih secara empiris untuk pneumonia, yaitu ceftriaxone 2 gram tiap 24 jam intravena dan levofloxacin 750 mg tiap 24 jam intravena. Remdesivir 200 mg dalam Nacl 0.9% tiap 24 jam IV pada hari pertama dilanjutkan 100mg dalam Nacl 0.9% tiap 24 jam IV hari ke 2 sampai 10. Pengobatan yang lain diberikan dexamethason 6mg tiap 24 jam IV, vitamin C 1000 mg tiap 24 jam IV, vitamin D 1000 IU tiap 24 jam IO, lovenox 0.4cc tiap 12 jam SC, N-asetilcystein 400 mg tiap 8 jam IV

Pasien direncanakan dilakukan pemeriksaan kultur sputum tetapi bahan sputum sampai pasien pulang tidak didapatkan. Pada hari ketujuh perawatan, kondisi pasien membaik, tidak ada lagi keluhan demam maupun batuk, keluhan berdebar juga disangkal, jadi pasien dipulangkan dengan kontrol poliklinis. Pasien dipulangkan pada hari ketujuh perawatan dengan terapi saat pulang adalah PTU 100 mg tiap 8 jam intraoral dan propranolol 20 mg tiap 8 jam intraoral. Pada kontrol poliklinis dilakukan pemeriksaan ulang FT4 menurun menjadi 1.77 ng/d L. Pada pemeriksaan USG Tiroid tanggal 29

Oktober 2021 disimpulkan sesuai gambaran thyroiditis bilateral (Grave's disease)

DISKUSI

Krisis tiroid didefinisikan sebagai eksaserbasi tirotoksikosis yang mengancam jiwa dan ditandai dengan takikardia, hipertermia, agitasi, perubahan status mental, serta disfungsi sistem organ lainnya.¹ Secara umum, krisis tiroid dapat terjadi jika tiroid dirangsang secara berlebihan oleh faktor trofik, terjadi aktivasi sintesis dan sekresi hormon tiroid berlebihan, pelepasan secara otonom hormon tiroid yang berlebihan; simpanan tiroid dari hormon yang dibentuk sebelumnya dilepaskan dalam jumlah berlebihan karena gangguan autoimun, infeksi, faktor kimia, atau mekanis; atau terjadi paparan sumber ekstratiroid, baik endogen (struma ovarii, metastasis kanker tiroid) atau eksogen (tirotoksikosis buatan).² Biasanya kasus krisis tiroid dicetuskan oleh penyakit awalnya yaitu penyakit Graves, tapi terkadang bisa terjadi pada *toxic nodular goiter*.³

Penyakit Graves menjadi penyebab hipertiroidisme yang paling sering ditemukan sekitar 60-80% dari semua kasus tirotoksikosis di seluruh dunia. Penyakit ini juga lebih sering ditemukan pada wanita dengan rasio perempuan : laki-laki sebesar

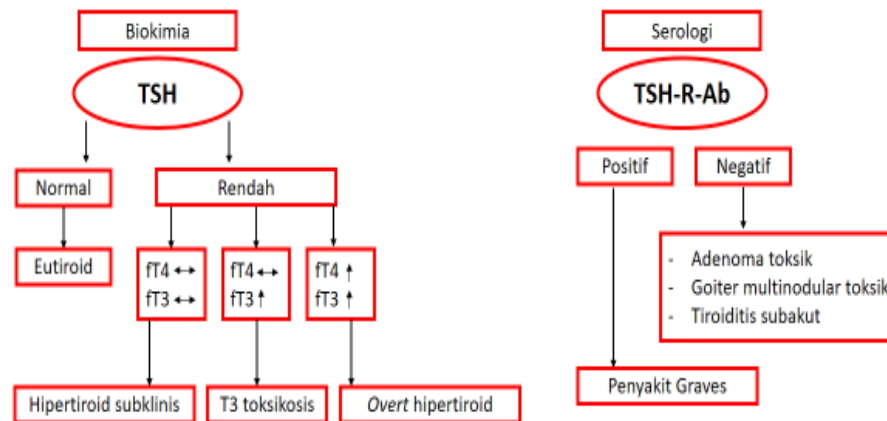
8 : 1 dan bermanifestasi dalam dekade ketiga dan keempat kehidupan.³ Krisis tiroid merupakan presentasi hipertiroidisme yang jarang terjadi. Krisis tiroid terdata sekitar 1% sampai 2% pada pasien hipertiroidisme di rumah sakit. Berdasarkan survei di Amerika Serikat, insiden krisis tiroid berkisar antara 0,57 hingga 0,76 kasus per 100.000 per tahun pada populasi normal, dan 4,8 hingga 5,6 kasus/100.000 per tahun pada pasien rawat inap. Menurut Survei Nasional Jepang, kejadian krisis tiroid 0,2 per 100.000 penduduk per tahun, sekitar 0,22% dari semua pasien tirotoksikosis dan 5,4% pasien tirotoksikosis yang dirawat di rumah sakit. Usia rata-rata orang dengan krisis tiroid adalah 42 hingga 43 tahun, yang mirip dengan orang dengan tirotoksikosis tanpa krisis tiroid.⁴

Pasien pada laporan saat ini mengarah pada gejala-gejala *Grave's disease* dengan usia 45 tahun. Pada pasien ini kecurigaan dasar penyebabnya adalah Penyakit Graves, karena pada pasien ini ditemukan adanya gejala khas Penyakit Graves, yaitu adanya struma, dengan peningkatan kadar hormon tiroid dan adanya oftalmopati. Pasien dengan *Grave's disease* pada umumnya akan mengeluhkan gejala yang timbul akibat peningkatan hormon tiroksin. Gejala tersebut antara lain

perasaan cemas dan mudah tersinggung, kelemahan otot, tidak tahan panas, gangguan tidur, berdebar-debar, tremor, diare, berat badan menurun dengan pola makan berlebih, rambut rontok, dan benjolan di leher yang menimbulkan gangguan menelan dan gangguan pernapasan.⁵ Pasien kali ini sudah merasakan adanya beberapa gejala tersebut dan adanya kesulitan menelan sehingga pasien menghentikan konsumsi PTU tanpa sepengetahuan dokter.

Krisis tiroid biasanya terjadi pada pasien di mana hipertiroidisme yang sudah ada sebelumnya pada diri pasien, tetapi belum terdiagnosis atau terdapat ketidakpatuhan terhadap terapi. Krisis tiroid memiliki onset yang tiba-tiba, dan hampir selalu dibangkitkan oleh faktor pencetus.³ Hipertiroidisme *overt* didefinisikan sebagai serum tirotropin (TSH) subnormal (biasanya tidak terdeteksi) dan adanya peningkatan kadar serum *triiodothyronine* (T3) dan/atau perkiraan tiroksin bebas (FT4). Hipertiroidisme subklinis didefinisikan sebagai kadar TSH serum yang rendah atau tidak terdeteksi dengan nilai T3 dan FT4 dalam rentang referensi normal. Hipertiroidisme *overt* maupun subklinis dapat menyebabkan tanda dan gejala yang khas. Tirotoksikosis *overt* atau subklinis

endogen disebabkan oleh produksi hormon tiroid yang berlebihan atau oleh peradangan kelenjar tiroid.²



Gambar 4 Pengukuran Biokimia dan Serologi Kelenjar Tyroid²

Kondisi pasien saat ini memperlihatkan bahwa hasil laboratorium FT4 melebihi nilai ambang batas normal, sedangkan kadar TSH nya menurun di bawah normal sehingga penderita tergolong hipertiroidisme *overt*. Data rekam medis penderita ini juga menyebutkan bahwa kira-kira 2 minggu terakhir terjadi proses putus obat sehingga ketidakpatuhan terhadap terapi ini menginduksi *withdrawal effect* hormon tiroid melonjak tinggi. Mekanisme lain yang mungkin menjelaskan perkembangan dari tirotoksikosis yang tanpa komplikasi hingga menjadi krisis tiroid adalah peningkatan kadar iodotironin

jaringan atau peningkatan respons seluler terhadap hormon tiroid.³

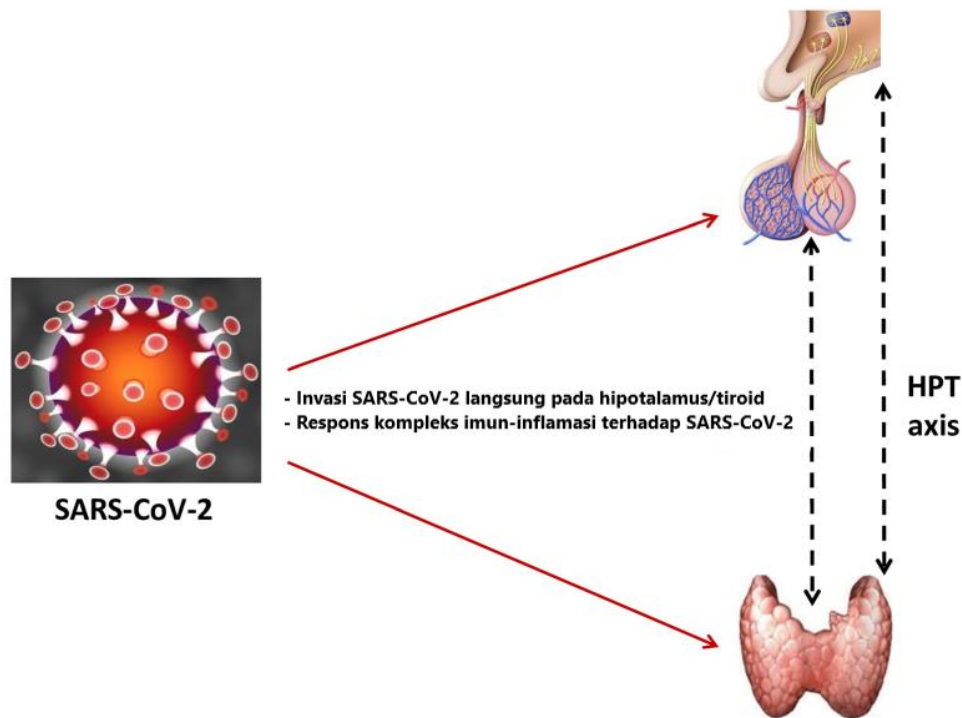
Hormon tiroid pada krisis tiroid mempengaruhi hampir setiap jaringan dan sistem organ. Keadaan tersebut meningkatkan termogenesis jaringan dan laju metabolisme basal dan mengurangi kadar kolesterol serum dan resistensi vaskular sistemik. Beberapa efek mayor dari peningkatan kadar hormon tiroid terjadi di dalam sistem kardiovaskular. Tirotoksikosis yang diobati secara tidak tuntas berhubungan dengan penurunan berat badan, osteoporosis, *atrial fibrillation* (AF), kejadian emboli, kelemahan otot, tremor, gejala neuropsikiatri, dan kolaps

kardiovaskular dan kematian.⁶ Gejala klasik dari krisis tiroid di antaranya adalah demam tinggi, takikardia, ditemukan adanya tanda gagal jantung, mual, muntah, diare, dehidrasi, agitasi berat, delirium sampai koma. Demam biasanya tinggi (>39°C) dan dapat mencapai 41°C.⁷ Gangguan jantung yang sering terjadi di antaranya adalah gagal jantung kongestif yang ditandai dengan oedem perifer maupun kongesti paru. Takiaritmia juga sering terjadi, disfungsi neurologis yang terjadi bervariasi dari ringan hingga berat yang mengakibatkan delirium hingga koma.⁸ Pada pasien yang dilaporkan kali ini, pasien mengalami AF disertai adanya keluhan klinis sesak nafas. Temuan adanya konsolidasi pada radiologi pulmonal dextra pasien menandakan sedang ada proses peradangan paru aktif dalam krisis tiroid tersebut.

Diagnosa dari krisis tiroid berdasarkan pendekatan klinis, bukan dari parameter laboratorium. Sistem skoring yang sering digunakan adalah *Burch-Wartofsky* (Tabel 2). Dalam kasus pasien saat ini, ia memenuhi kriteria krisis tiroid

sebagaimana didefinisikan melalui skala Burch-Wartofsky dengan skor 70, dengan rincian untuk skor disfungsi pengaturan panas skor 15 (38°C), kardiovaskular : takikardi skor 25 (150 kali permenit), atrial fibrilasi skor 10 (ada), disfungsi gastrointestinal dan hepar 10 (sedang), riwayat pencetus skor 10 (ada) sesuai dengan kecurigaan tinggi krisis tiroid.

Seseorang tidak harus menunggu hasil lab sebelum memulai terapi. Tes fungsi tiroid dapat diperoleh yang biasanya menunjukkan FT4/FT3 tinggi dan TSH rendah. Kelainan laboratorium lainnya meliputi hiperkalsemia, hiperglikemia (karena penghambatan pelepasan insulin dan peningkatan glikogenolisis), LFT abnormal, jumlah sel darah putih (WBC) tinggi atau rendah.⁴ Studi saat ini menyajikan kasus perempuan usia hampir setengah abad dengan riwayat hipertiroidisme dan gejala krisis tiroid, bersamaan dengan adanya infeksi COVID-19.



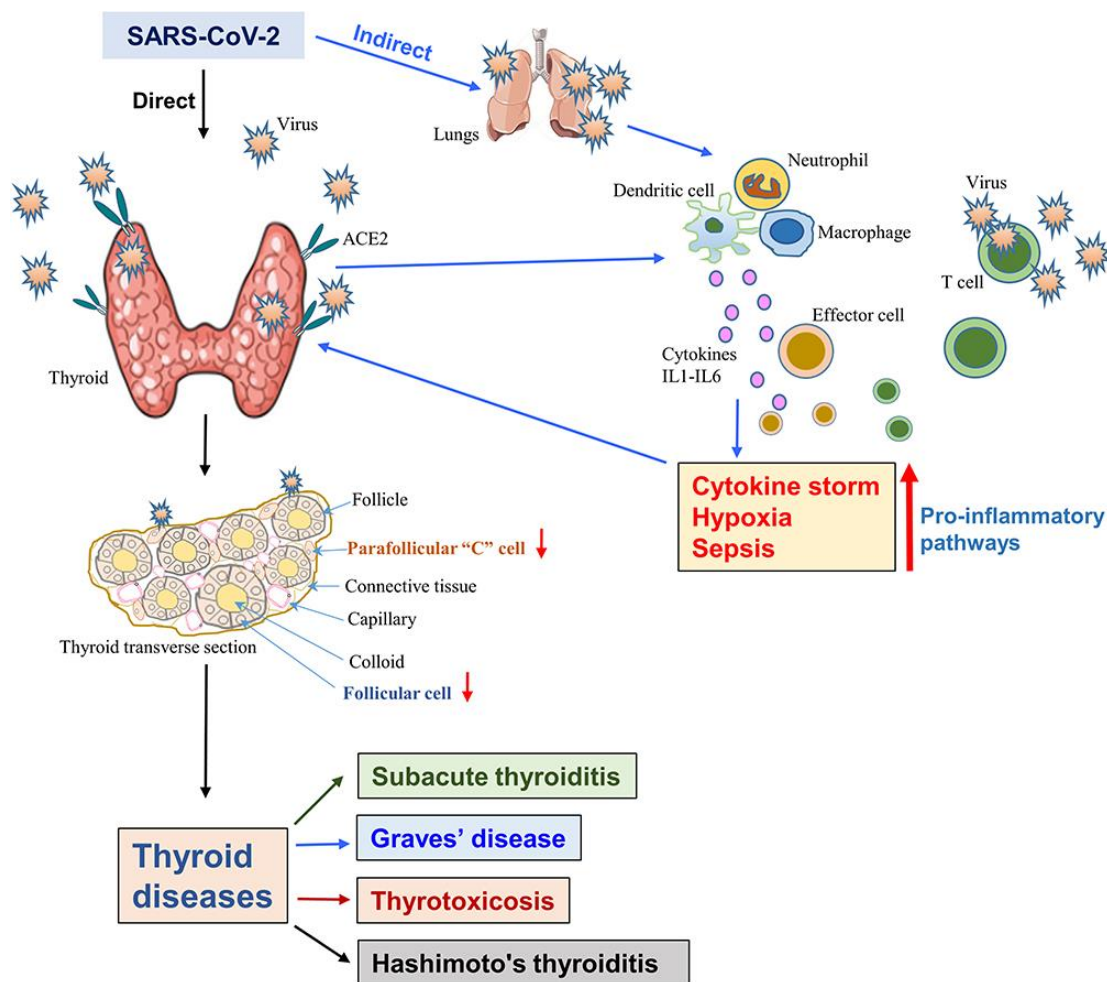
Gambar 5. Skema sederhana mekanisme patologi sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid (HPT) pada infeksi SARS-CoV-2.¹¹

Beberapa faktor dapat mencetuskan tirotoksikosis menjadi krisis tiroid seperti : pembedahan, trauma, infark miokard, emboli paru, gangguan serebrovaskular, ketoasidosis diabetikum, toksemia gravidarum, dan infeksi.² Kehadiran faktor pencetus (infeksi SARS-CoV-2) mengubah kondisi hipertiroidisme menjadi krisis tiroid yang signifikan. Sebuah studi retrospektif Juli 2020 di *European Journal of Endocrinology* menunjukkan bahwa COVID-19 dapat dikaitkan dengan risiko tinggi tirotoksikosis karena berkaitan dengan aktivasi sistem kekebalan yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2.¹ Studi literatur dari para internist Italia tahun

2021 menyebutkan bahwa pasien COVID-19 memiliki kadar sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang tinggi. Beberapa sitokin dan kemokin pro-inflamasi, termasuk CXCL10, CXCL8, CCL2, TNF α dan IFN γ lebih tinggi di dalam plasma pasien COVID-19 dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Di antara pasien yang terinfeksi, konsentrasi CXCL10, CCL2 dan TNF α (tetapi bukan konsentrasi IFN γ) ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada pasien yang dirawat di Unit Perawatan Intensif dibandingkan dengan pasien yang mengalami perjalanan klinis yang lebih ringan.⁹

Tirotoksikosis yang tidak terkontrol dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat memicu perjalanan penyakit tiroid yang lebih parah. Tingkat sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan IL-8 telah terbukti meningkat pada tirotoksikosis yang tidak terobati dan kadar tiroid menjadi normal dengan pengobatan medis adekuat.¹ Respons sitokin yang dijelaskan dalam infeksi COVID-19 tampaknya menyerupai, aktivasi kekebalan yang terjadi pada penyakit inflamasi tiroid. Secara khusus, hiperaktivasi respon Th1 pada limfosit perifer terjadi pada pasien dengan autoimun dan tiroiditis yang diinduksi obat, dan peningkatan IL-6 terjadi pada tiroiditis destruktif. Pada kenyataannya, perubahan fungsi dan struktur tiroid dapat terjadi selama infeksi COVID-19 dan mungkin sebagai efek langsung atau tidak langsung dari paparan SARS-CoV-2 pada kelenjar tiroid.¹⁰

Pada pasien ini kecurigaan terbesar pencetus krisis adalah infeksi COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan pasien menderita perkembangan tirotoksikosis yang seharusnya stabil menjadi krisis tiroid. Laporan kali ini awalnya tidak mencurigai infeksi COVID-19 aktif karena pasien melaporkan tidak ada riwayat kontak erat dengan siapapun yang terbukti positif COVID-19 sebelum datang ke IGD. Ada beberapa bukti bahwa virus mungkin memiliki tropisme tertentu pada kelenjar tiroid. Secara umum, terdapat dua mekanisme yang menjelaskan perubahan kelenjar tiroid dan sumbu hipotalamus-hipofisis. Salah satunya adalah efek tidak langsung melalui respons imun inflamasi sistemik abnormal yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2, dan yang lainnya adalah efek virus langsung pada kelenjar tiroid.¹¹



Gambar 6. Disfungsi tiroid yang diinduksi oleh SARS-CoV-2.¹²

Pada gambar diatas menunjukkan infeksi langsung protein *host* ACE2 pada tiroid sebagai reseptor virus. Infeksi virus langsung merusak sel folikel dan parafolikular yang mengakibatkan disfungsi tiroid. Jalur lainnya, infeksi yang dimediasi organ lainnya menginduksi "badai sitokin" dalam aktivasi berbagai jalur pro-inflamasi, yang pada gilirannya, mempengaruhi krisis tiroid.¹²

Tingkat ekspresi ACE2 muncul pada 31 sampel jaringan manusia normal, dengan kadar tertinggi di tiroid, testis, ginjal, jantung, dan jaringan adiposa, dengan asumsi bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi jaringan lain selain paru-paru.¹¹ SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 dan *transmembran protease serine 2* (TMPRSS2) sebagai kompleks kunci molekuler untuk masuk dan menginfeksi sel inang.^{12,13} Tingkat ekspresi ACE2 dan

TMPRSS2 tinggi di kelenjar tiroid dan lebih banyak daripada di paru-paru.^{13,14} Pendekatan *in silico* juga menunjukkan bahwa tingkat ekspresi ACE2 tiroid secara positif dan negatif terkait dengan tanda-tanda kekebalan yaitu sel T CD8+, respon interferon, sel B, dan sel *natural killer* (NK) pada pria dan wanita sehingga berkontribusi untuk menjelaskan respon imun yang berbeda dan manifestasi tiroid yang berbeda. Satu kelompok utama protein struktural membran plasma yang dapat terlibat dalam invasi sel SARS-CoV-2 ditampilkan melalui protein integrin. FT4 mengatur ekspresi gen untuk protein monomer yang membentuk integrin dan hormon tiroid dianggap mendorong internalisasi integrin. Oleh karena itu, hormon tiroid secara positif mempengaruhi invasi SARS-CoV-2 yang melibatkan integrin.¹⁵

Studi-studi terdahulu mengungkapkan bahwa tingkat D-dimer secara statistik lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan hipertiroidisme dibandingkan dengan kelompok kontrol normal yang sehat.¹⁶ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terdapat korelasi negatif antara kadar fibrinogen plasma dan D-dimer dan kadar antibodi peroksidase antitiroid ditemukan. Selain itu, hormon TSH, FT4, dan FT3

berkorelasi positif dengan kadar D-dimer pada hipertiroidisme *overt*.¹⁷ Nilai D-dimer adalah biomarker yang akurat untuk memprediksi prognosis pada pasien COVID-19. Nilai 1,5 g/ml adalah nilai batas optimal D-dimer untuk memprediksi prognosis tersebut.¹⁸ Peningkatan D-dimer terjadi pada viremia dan sindrom badai sitokin, di mana peningkatan sitokin pro-inflamasi (IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α) tidak adekuat dikendalikan oleh faktor anti-inflamasi yang membanjiri kaskade koagulasi. Pasien kali ini memiliki kadar D-dimer yang tinggi sesuai rujukan hasil laboratoriumnya. Hipertiroidisme pada pasien ini diperparah dengan kecenderungan adanya hiperkoagulasi selama infeksi COVID-19.

Tatalaksana pada pasien ini dibagi menjadi terapi spesifik dan terapi suportif. Terapi suportif pada pasien ini adalah hidrasi cairan dilakukan dengan pemberian cairan NaCL 0.9% 20 tetes permenit dan drip kalium 25 mEq intravena untuk mengoreksi hipokalemia yang merupakan kondisi yang sering terjadi pada kasus krisis tiroid. Pada pasien ini juga dilakukan oksigenasi yang diperlukan pada kondisi krisis tiroid. Terapi antipiretik yang disarankan adalah dengan parasetamol, dan pemberian antipiretik golongan aspirin harus dihindari, karena kecenderungannya

untuk mengikat *thyroid binding capacity* dan mengeliminasi tiroksin, sehingga menyebabkan tiroksin bebas yang beredar di sirkulasi semakin banyak.²⁰

Terapi faktor pencetus juga merupakan tatalaksana yang penting. Pada pasien dengan krisis tiroid karena pencetus tersering adalah infeksi, sehingga harus dicari kemungkinan terjadinya infeksi. Beberapa hal terkait krisis tiroid harus menjadi sorotan, mengingat pandemi saat ini masih berlangsung. Perawatan krisis

tiroid harus dilakukan di rumah sakit, yang juga bisa saja meningkatkan risiko pasien terinfeksi SARS-CoV-2. Selain itu, penggunaan glukokortikoid selama krisis tiroid, yang pada awalnya dihindari pada pasien dengan infeksi COVID-19, dapat dimasukkan dalam regimen terapi darurat endokrin ini, karena penelitian terbaru telah menunjukkan efek menguntungkan dari kortikosteroid pada prognosis pasien yang terinfeksi COVID-19.²¹

Tabel 3. Tatalaksana krisis tiroid²⁵

Terapi Suportif
Istirahat
Sedasi Ringan
Terapi Cairan dan Elektrolit
Terapi Nutrisi dan pemberian suplemen bila dibutuhkan
Pemberian Oksigen
Antibiotika bila infeksi menjadi faktor presipitasi
<i>Cardio-support</i> bila ada indikasi
Terapi Spesifik
Pemberian antipiretik
Propranolol (20-200 mg tiap 4-6 jam intraoral atau 1-3 mg tiap 4-6 jam intravena), dimulai dari dosis rendah
Obat antitiroid
PTU 500-1000 mg, dilanjutkan 250 mg tiap 4 jam
Methimazole 60-80 mg perhari
Potassium Iodida (diberikan 1 jam setelah pemberian obat antitiroid, dengan dosis 250 mg tiap 6 jam intraoral)
Deksametason 2 mg tiap 6 jam, atau Hidrokortison loading 300 mg, dilanjutkan 100 mg tiap 8 jam intravena

Terapi Lainnya

Iodate (Oragrafin) atau agen kontras iodinated lainnya

Plasmapheresis

T4 dan T3 *binding resind-colestipol* oral atau kolestiramin Dialisa

Lithium pada pasien yang tidak bisa mengkonsumsi iodione

Tindakan Operasi

COVID-19 yang parah akan menghasilkan kondisi demam dan keterlibatan saluran pernapasan bagian bawah. Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 telah dilaporkan mempengaruhi sistem saraf, dengan keterlibatan saraf kranial pada sensasi penciuman dan pengecapan. Tidak ada bukti bahwa pasien dengan penyakit tiroid yang tidak terkontrol lebih mungkin tertular infeksi virus. Namun, pasien dengan disfungsi tiroid yang tidak terkontrol, terutama mereka dengan tirotoksikosis, mungkin memiliki risiko komplikasi krisis tiroid dari infeksi apapun. Sehingga pasien dengan disfungsi tiroid dianjurkan minum obat tiroid untuk mengurangi risiko tersebut.²²

Obat antivirus remdesivir telah mendapat perhatian dunia sebagai pengobatan yang berpotensi efektif pada COVID-19 yang parah dan sudah digunakan dalam praktik klinis. Rekomendasi ini didasarkan pada tinjauan bukti baru yang membandingkan efek

beberapa obat COVID-19 hingga 20 Juli 2020. Remdesivir dapat menurunkan mortalitas (rasio odds meta-analisis 0,66 (95% confidence interval (CI) 0,40 hingga 1,14), tetapi ini didasarkan pada evidens yang rendah. Remdesivir dapat mengurangi waktu perbaikan klinis (perbedaan rata-rata 3,04 hari lebih sedikit (0,89 hingga 5,19 hari lebih sedikit). Remdesivir memiliki sedikit atau tidak berpengaruh pada risiko ventilasi mekanis (rasio odds meta-analisis jaringan 1,03 (0,50 hingga 2,13), perkiraan efek absolut 0,3% lebih banyak).²³ Pada laporan ini, pasien mendapatkan regimen terapi Remdesivir untuk membantu menurunkan keparahan penyakit tiroid akibat serangan SARS-CoV-2 yang memodulasi respon sistemik.

American Thyroid Association (ATA) merekomendasikan penggunaan *propylthiouracil* (PTU) daripada *methimazole* selama krisis tiroid, karena PTU menghambat konversi T4 menjadi T3 di dalam jaringan perifer, akibatnya

mengurangi efek T3 pada jaringan target dan mengarah pada perbaikan klinis yang lebih cepat.²⁴ *Propylthiouracil* adalah obat golongan *thionamide* yang bekerja dengan menghambat sintesis hormon tiroid, namun tidak menghambat sekresi hormon tiroid. PTU menghambat terbentuknya *monoiodotyrosine* (MIT) dan *diiodotyrosine* (DIT) dan menghambat proses *coupling* dan mencegah terbentuknya hormon aktif.²⁵ Terapi spesifik pada pasien ini yang pertama adalah pemberian *propylthiouracil* (PTU) dengan pemberian dosis awal 300 mg tiap 6 jam per oral.

Penurunan konversi T4 ke T3 juga dapat dicapai secara efektif dengan tindakan, seperti pemberian glukokortikoid (*loading* intravena hidrokortison 300 mg, selanjutnya *maintenance* 100 mg setiap 8 jam), propranolol dosis tinggi, dan larutan yang mengandung yodium anorganik.²⁴ Pemberian glukokortikoid pada kasus krisis tiroid yang biasa diberikan adalah dengan deksametason dan hidrokortison. Efek glukokortikoid salah satunya adalah menghambat konversi T4 menjadi T3. Dosis dexametason yang digunakan pada krisis tiroid adalah 2 mg tiap 8 jam intravena, atau dengan hidrokortison 100 mg tiap 8 jam intravena. Dengan dosis yang dapat diturunkan seiring dengan perbaikan

kondisi pasien.²⁵ Pada pasien kali ini diberikan dexametason 6mg tiap 24 jam IV.

Larutan yang mengandung yodium, jika dipilih, harus diberikan setidaknya 1 jam setelah dosis pertama OAT yang dipilih.²⁴ Tidak ada bukti bahwa pasien yang telah menerima radioiodin atau pernah menjalani operasi tiroid sebelumnya memiliki peningkatan risiko terkena infeksi virus apa pun termasuk virus SARS-CoV-2.²⁶ Pada pengobatan krisis tiroid, pemberian iodine merupakan hal yang penting untuk melengkapi efek kerja dari *thionamide*. *Thionamide* memiliki kerja menurunkan sintesis dan produksi hormon, sedangkan *iodine* menghambat sekresi hormon yang disimpan, dan menurunkan transportasi *iodide* dan oksidasi di sel folikular. Sediaan oral dari *iodine* adalah berupa larutan lugol dengan dosis yang biasa diberikan adalah 4-8 tetes (dengan dosis 8 mg *iodine* pertetes) tiap 6-8 jam, pada pasien ini tidak diberikan *iodine* karena tidak tersedia.^{27,28}

Propranolol diberikan pada pasien ini dengan dosis awal 20 mg tiap 8 jam per oral. Pemberian betabloker pada pasien krisis tiroid diharapkan dapat mengurangi hipersensitivitas pada sistem simpatis akibat peningkatan kepekaan terhadap reseptor katekolamin. Propranolol

merupakan obat golongan beta bloker pilihan karena memiliki efek menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer.²⁷ Perhatian diperlukan pada pasien dengan gagal jantung, meskipun *betablocker* bermanfaat ketika takikardia merupakan pencetus signifikan pada dekomposisi fungsi jantung. Kontraindikasi penggunaan propranolol, meliputi riwayat asma atau penyakit paru obstruktif kronik reversibel (PPOK). Jika antikoagulan diperlukan untuk fibrilasi atrium (AF), pasien tirotoksikosis sangat sensitif terhadap warfarin dan harus dipantau secara ketat.²⁸ Pasien ini tidak memiliki riwayat asma maupun PPOK dengan kecenderungan adanya AF, sehingga pemberian propranolol masih bisa diberikan dengan pemantauan ketat.

Setelah pasien dipulangkan dari rumah sakit, pengobatan antitiroid harus tetap dilanjutkan dengan dosis awal PTU berkisar 300-600 mg perhari, dengan dosis maksimal 1200-2000 mg perhari, sedangkan untuk golongan *methimazole* dengan dosis 20-30 mg sebagai dosis awal. Dalam pemberian obat antitiroid, dosis dapat dititrasi sampai mencapai keadaan eutiroid. Setelah tercapai kondisi eutiroid, dosis dapat diturunkan bertahap sampai dosis terkecil untuk mencapai kondisi eutiroid dalam jangka waktu panjang agar

pada proses dasar imunologi yang terjadi membaik sempurna. Kondisi eutiroid ini biasanya dipertahankan sekitar 12-24 bulan. Pasien dikatakan dalam keadaan remisi bila setelah setahun setelah pengobatan dihentikan dan masih dalam kondisi eutiroid. Efek samping obat antitiroid yang sering ditemukan adalah agranulositosis dan sering ditandai dengan mudahnya terjadi infeksi. Bila dengan pengobatan antitiroid terjadi relaps, maka pengobatan lainnya yang dipertimbangkan antara lain operasi dan radiasi.²⁷

Hasil riset terbaru di Yunani menyebutkan bahwa penanda inflamasi dan D-dimer secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan pneumonia COVID-19 dan non-COVID-19 dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi tidak berbeda antara pneumonia COVID-19 dan non-COVID-19.²⁹ Sebagian besar bakteri yang terdeteksi dapat diobati dengan aman dan efektif dengan antibiotik, dan antibiotik spektrum luas digunakan secara luas pada pasien COVID-19. Pada sisi lain, peningkatan penggunaan antibiotik selama pandemi COVID-19 dapat memperburuk resistensi antimikroba saat ini.³⁰ Untuk mendukung penggunaan antibiotik restriktif, upaya maksimal harus dilakukan untuk mendapatkan sampel sputum dan kultur darah.³¹ Kajian riset antibiotika di

Amsterdam awal tahun 2021 merekomendasikan untuk menghentikan antibiotik pada pasien yang hasilnya tidak menunjukkan tanda-tanda keterlibatan bakteri patogen setelah 48 jam. Pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan akibat bakterial, kajian tersebut merekomendasikan untuk mengikuti rekomendasi pedoman pengobatan antibakteri pasien pneumonia. Durasi pengobatan antibiotik selama lima hari pada pasien COVID-19 dan dugaan infeksi saluran pernapasan direkomendasikan setelah perbaikan tanda, gejala, dan penanda inflamasi.³¹ Namun, pada laporan kali ini, sampel sputum pasien belum bisa didapatkan karena pasien mengalami nyeri pada area anatomi saluran pernafasan atasnya, sehingga pedoman terapi masih mengacu pada pemberian antibiotika empiris ceftriaxone 2 gram tiap 24 jam intravena dan levofloxacin 750 mg tiap 24 jam intravena.

Studi praklinis dan klinis menemukan bukti kuat bahwa kelenjar tiroid dapat menjadi organ target COVID-19. Keterlibatan kelenjar tiroid (dan sumbu HPT) oleh COVID-19 bermanifestasi sebagai gangguan tiroid dan perubahan hormonal. Tingkat keparahan COVID-19 tampaknya menjadi penentu utama jenis perubahan yang mendominasi cedera tiroid.

Beberapa petunjuk dari perubahan hormonal (yaitu konsentrasi T3 dan TSH yang rendah) dan tirotoksikosis dianggap sebagai prediktor hasil yang buruk (yaitu lama rawat inap yang lebih lama dan mortalitas yang lebih tinggi) pada infeksi COVID-19.³²

Hipoalbuminemia berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien COVID-19. Tingkat serum albumin yang rendah dikaitkan dengan peningkatan enam kali lipat pada prognosis yang buruk pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa hipoalbuminemia.³² Studi sebelumnya menunjukkan komorbiditas seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit ginjal kronis, penyakit hati, dan keganasan dikaitkan dengan penurunan kadar albumin serum.³³ Penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar serum albumin dan *outcome* COVID-19 yang bervariasi menurut usia dan jenis kelamin.³⁴ Pasien kali ini juga menderita hipoalbuminemia sehingga perlu penatalaksanaan yang baik untuk menurunkan risiko prognosis yang buruk.

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus perempuan usia 45 tahun dengan krisis tiroid dan penyebab dasar adalah Penyakit Graves dengan faktor presipitasi adalah infeksi COVID-

19. Pasien awalnya datang dalam kondisi sadar dan sesak, dari tanda vital didapatkan takikardia dan hipertermia. Pada mata didapatkan eksoftalmus, dan pada leher ditemukan massa difus, dengan warna kulit sama dengan sekitar, bergerak saat menelan, pada perabaan didapatkan konsistensi kenyal, tidak ditemukan nyeri tekan, dan pada auskultasi tidak ditemukan *bruit* serta ditemukan ronchi pada basal paru kanan dan wheezing tidak ada, dan pada jantung suara jantung S1 S2 tunggal irreguler.

Dari pemeriksaan penunjang didapatkan kadar *free* T4 14.80 ng/dL, dengan TSHs 0,01 μ IU/mL, pada pemeriksaan rontgen toraks didapatkan kesan pneumonia, dan elektrokardigram didapatkan atrial fibrilasi. Perhitungan skoring Burch-Wartofsky didapatkan nilai 70, yaitu sesuai dengan krisis tiroid. Pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil RT-PCR dengan peningkatan lab D-dimer

Sesuai dengan protokol terapi krisis tiroid, diberikan terapi spesifik yaitu PTU dengan dosis 300 mg kemudian dilanjutkan dengan 100 mg tiap 6 jam intraoral, propranolol 40 mg tiap 6 jam. Penanganan COVID-19 menggunakan Remdesivir 200 mg dalam NaCl 0.9% tiap 24 jam IV pada hari pertama dilanjutkan 100mg dalam NaCl 0.9% tiap 24 jam IV hari ke 2 sampai 10.

Selain itu pasien juga diberikan terapi suportif dengan pemberian cairan NaCl 0.9% 20 tetes permenit dan pemberian oksigen 6 lpm *Face mask*.

Pada hari ketujuh perawatan pasien diperbolehkan pulang, kondisi sudah membaik, pasien sadar baik, keluhan demam dan berdebar tidak ada. Pemeriksaan ulang *free* T4 dengan hasil menurun menjadi 1.77 ng/d L dengan terapi saat pulang adalah PTU 100 mg tiap 8 jam intraoral dan propranolol 20 mg tiap 8 jam intraoral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rao AN, Al-Ward RY, Gaba R. Thyroid Storm in a Patient With COVID-19. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(6):360-362.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greelee MC, Laulberg P, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
3. Migneco A, Ojetti V, Testa A, De Lorenzo A, Gentiloni Silveri N. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005;9(1):69-74.

4. Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm.: Stat Pearl Treasure Island.2022
5. Task Force on Thyroid Diseases TIS of E. Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2014
6. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. 2007;116(15):1725-35.
7. Idrose AM. Acute and Emergency Care for Thyroxicosis and Thyroid Storm. Acute Medicine and Surgery. 2015, 2: 147-57.
8. Kahaly GJ, Bartelena L, Hegedus L, Leenhardt, Poppe K, et al. European Thyroid Association Guideline for The Management of Graves Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018; 7: 167-186.
9. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32.
10. Pastor S, Molina Á, De Celis E. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review. *Cureus* 2020;12(11): e11305.
11. Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:803–815.
12. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res*. 2021;14:6191-6221
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-808
14. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
15. Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and integrin $\alpha\beta3$: does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res*. 2020;45(3):210–5.
16. Mohmed, H. and Mohammed, N. Measurement of D-Dimer Levels in Hyperthyroidism Patients. *Open Access Library Journal*, 2013;3:1-5.
17. Brona A, Bohdanowicz-Pawlak A, Jędrzejuk D, Milewicz A. Fibrinogen and D-dimers levels in patients with

- hyperthyroidism before and after radioiodine therapy. *Endokrynol Pol.* 2011;62(5):409-415.
18. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLOS ONE.* 2021;16(8):e0256744
 19. Milani, N, Najafpour, M, Mohebbi, M. Case series: Rare cases of thyroid storm in COVID-19 patients. *Clin Case Rep.* 2021; 9:e04772.
 20. Carroll R, Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Thyroid Storm. *Therapeutic Advance in Endocrinology and Metabolism.* 2010; 1 (3): 139-145.
 21. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KM, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020 Dec 14;24(1):696.
 22. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. Endocrinology In The Time Of Covid-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G33-G39.
 23. Rochweg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. 2020;370:m2924.
 24. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-421.
 25. Sotoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T. 2016 Guidelines for The Management of Thyroid Storm. *Endocrine Journal.* 2016; 63 (12): 1025-64.
 26. Migneco A, Ojetti V, Testa A, De Lorenzo A, Silveri NG. Management of Thyrotoxic Crisis. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences.* 2005; 9: 69-74.
 27. Idrose AM. Acute and Emergency Care for Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Acute Medicine and Surgery.* 2015, 2: 147-57.
 28. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(3):139-145.
 29. Assimakopoulos SF, Markantes GK, Papageorgiou D, Mamali I, Markou

- KB, Marangos M, dkk. Low serum TSH in the acute phase of COVID-19 pneumonia: thyrotoxicosis or a face of “non-thyroidal illness syndrome”? *J Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(11):420-3.
30. Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *The Lancet Global Health*. 2020;8(12):1453-4.
31. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66.
32. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:120-126.
33. Soeters P.B., Wolfe R.R., Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN - J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(2):181–193.
34. Paliogiannis P., Mangoni A.A., Cangemi M., Fois A.G., Carru C., Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2021:1–12.
- 35.