



Gangguan Ansietas pada Penderita Hipertiroid

Afrina Zulaikha¹, Chataya Syah Dhafa Siregar^{2*}

¹Departemen Psikiatri, RSU Cut Meutia, Aceh Utara, 24412, Indonesia

²Mahasiswa Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, 24351, Indonesia

*Corresponding Author : chataya.2006112003@mhs.unimal.ac.id

Abstrak

Ansietas diartikan sebagai rasa takut, terhadap objek yang bersifat nyata ataupun tidak ditandai dengan bentuk emosi tidak menyenangkan, kekhawatiran, keprihatinan, mudah tersinggung, tidak tenang, dan gangguan tidur. Penyebab ansietas ialah terjadinya kesalahan pada neurotransmitter yang berperan dalam mekanisme gangguan ansietas seperti norepinefrin, serotonin, dopamin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) yang berfungsi dalam respons tubuh terhadap stres. Salah satu etiologi dari ansietas adalah dipengaruhi oleh gangguan medis umum. Ternyata banyak gangguan medis umum yang dikaitkan dengan ansietas. Gejala yang timbul seperti gemetar, berkeringat, jantung berdebar, kepala terasa pusing, ketegangan otot, mual, sulit bernafas, baal, diare, gelisah, kekhawatiran, dan panik. Hal ini disebabkan efek fisiologis langsung secara medis. Gangguan medis umum yang sering dikaitkan dengan ansietas salah satunya adalah hipertiroid. Penelitian yang dilakukan pada pasien hipertiroid menunjukkan 41.67% dari subjek mengalami kecemasan dengan gejala insomnia, mudah tersinggung, merasa sedih, dan merasa tidak tenang. Hubungan gangguan ansietas pada penderita hipertiroid terjadi akibat gangguan sintesis hormon tiroid yang berlebihan sehingga menurunnya fungsi neurotransmitter GABA yang berperan dalam menekan terjadinya kecemasan. Sehingga ketika gangguan medis umum dikombinasikan dengan gangguan kecemasan, maka akan berdampak menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar.

Kata Kunci : Ansietas, hipertiroid, kombinasi, neurotransmitter, morbiditas; mortalitas

Abstract

Anxiety is defined as a fear of objects that are real or not characterized by unpleasant, pleasant, easy, restless, and sleep disorder. The cause of anxiety is the occurrence of errors in neurotransmitters that play a role in the mechanism of anxiety disorders such as norepinephrine, serotonin, dopamine, and gamma-aminobutyric acid (GABA) which work in the body response to stress. One of the etiology of anxiety is influenced by general medical disorders. It turns out that many medical disorders are common with anxiety. Symptoms include shaking, palpitations, head palpitations, dizziness, muscle weakness, nausea, difficulty breathing, diarrhea, restlessness, numbness, and panic. This is due to direct physiological effects medically. One of the common medical disorders that often occurs with anxiety is hyperthyroidism. Research conducted on hyperthyroid patients showed 41.67% of the subjects experienced anxiety with symptoms of insomnia, tossed, feeling sad, and feel uneasy. The relationship between anxiety disorders in hyperthyroid patients that occurs due to excessive thyroid hormone synthesis disorders resulting in decreased function of the GABA neurotransmitter that plays a role in suppressing the occurrence. So that when general medical disorders are combined with anxiety disorders, it will have an impact on causing greater morbidity and mortality.

Keywords : Anxiety, hyperthyroid, combination, neurotransmitter, morbidity, mortality



Pendahuluan

Ansietas atau kecemasan dapat diartikan sebagai rasa takut, baik terhadap objek yang bersifat nyata ataupun tidak dan kemudian diikuti dengan reaksi kejiwaan yang meningkat. Hal ini berupa bentuk emosi tidak menyenangkan, yang ditandai dengan kekhawatiran, keprihatinan, memiliki firasat buruk, mudah tersinggung, merasa tegang, tidak tenang, gelisah, gangguan tidur, dan sebagainya (1). Gangguan ansietas merupakan gangguan psikiatrik yang paling sering dialami jika dibandingkan dengan kasus psikiatrik yang lain. Hasil riset dari Organisasi Kesehatan Dunia mendapatkan lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia (3,6% populasi) menderita kecemasan (2). Data dari Riset Kesehatan Dasar dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi gangguan kecemasan pada penduduk berusia 15 tahun ke atas, meningkat dari 6% di tahun 2013 menjadi 9,8% di tahun 2018. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian gangguan ansietas mengalami peningkatan (3).

Gejala ansietas meliputi gemetar, berkeringat, jantung berdebar, kepala terasa pusing, ketegangan otot, mual, sulit bernafas, baal, diare, gelisah, kekhawatiran, dan panik. Ternyata banyak gangguan medis yang dikaitkan dengan ansietas. Tanda dan gejala yang muncul disebabkan efek fisiologis langsung secara medis. Gangguan kecemasan karena kondisi medis lain seperti pada sistem endokrin (hipo/hipertiroid, diabetes mellitus, hipoglikemia, *Addison's disease*), sistem saraf (ensefalitis, gangguan kejang, *multiple sclerosis*, *parkinson's disease*, miastenia gravis, *Guillain barre syndrome*), sistem kardiovaskular (gagal jantung, aritmia, infark miokardium), sistem pernapasan (penyakit paru obstruksi kronik, pneumonia, asma), dan sistem metabolik (ketidakseimbangan elektrolit dan anemia). Keberadaan gejala ansietas yang berkaitan dengan keadaan medis umum lazim ditemukan dengan insiden yang bervariasi. Sehingga, jika menegakkan diagnosis gangguan psikiatri maka harus mengesampingkan kondisi medis yang mendasarinya (4).

Gangguan medis yang sering dikaitkan dengan ansietas salah satunya adalah hipertiroid. Penelitian yang dilakukan pada pasien penderita penyakit hipertiroid menunjukkan bahwa 41.67% dari subjek mengalami kecemasan dengan gejala kecemasan, insomnia, mudah tersinggung, merasa sedih, kepercayaan diri yang rendah dan merasa tidak tenang. Perubahan fungsi tiroid akan menimbulkan gangguan fungsi

kognitif, perilaku, dan perubahan perasaan (*mood*) serta kecemasan. Sebagian besar gangguan ini terjadi akibat gangguan sintesis hormon tiroid (5).

Gangguan kecemasan dapat meningkatkan kemungkinan berbagai kondisi medis umum dan kondisi medis umum dapat meningkatkan risiko kecemasan. Ketika kondisi medis umum dikombinasikan dengan gangguan kecemasan, sebagian besar kasus akan menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar. Namun hal tersebut hingga saat ini masih kurang mendapat perhatian. Selain itu, seiring meningkatnya tekanan keuangan pada sistem perawatan kesehatan menciptakan tantangan baru dalam memberikan perawatan yang efektif dalam mengelola perawatan pasien yang memiliki kondisi komorbiditas yang kompleks. Kombinasi dari gangguan kecemasan dan kondisi medis umum menciptakan tantangan yang signifikan untuk identifikasi dan pengobatan yang akurat. Oleh karena itu, tujuan penulisan ini adalah agar tenaga kesehatan dapat meningkatkan pemahaman tentang hubungan gangguan ansietas dengan kondisi umum medis seperti hipertiroid serta mengembangkan pengobatan sehingga peningkatan prevalensi yang berkelanjutan pada gangguan kecemasan dan kondisi medis umum dapat ditangani (4).

Pembahasan

A. Ansietas

Ansietas (cemas) merupakan pengalaman yang bersifat subjektif yang berupa terdapatnya suatu sinyal yang menyadarkan; ia memperingatkan adanya bahaya yang mengancam dan memungkinkan seseorang mengambil tindakan untuk mengatasi ancaman. Rasa tersebut ditandai dengan peningkatan aktivitas otonom seperti jantung berdebar, keringat berlebihan, nyeri kepala, rasa sesak di dada, tidak nyaman pada perut, dan gelisah (6). Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (V)*, gangguan cemas terdiri dari gangguan panik, agoraphobia dengan atau tanpa serangan panik, gangguan cemas menyeluruh (*generalized anxiety disorder*), fobia sosial, fobia spesifik, dan gangguan campuran ansietas dan depresi. Gangguan kecemasan adalah jenis gangguan kejiwaan yang paling umum di Amerika Serikat. Prevalensi gangguan kecemasan di antara orang dewasa Amerika adalah 28,8%. Gangguan kecemasan banyak menyerang wanita dibandingkan dengan pria, rasionya sekitar 2:1. Kebanyakan gangguan kecemasan dimulai pada masa kanak-kanak, remaja, dan dewasa awal (1).

Mekanisme gangguan ansietas yang tepat belum sepenuhnya diketahui. Kecemasan bisa menjadi fenomena normal pada anak-anak. Beberapa neurotransmitter berperan dalam mekanisme gangguan ansietas seperti norepinephrine, serotonin, dopamin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) berperan dalam respons tubuh terhadap stres. Sistem serotonin dan sistem noradrenergik adalah jalur umum yang terlibat dalam kecemasan. Pada aktivitas sistem serotonin yang rendah dan aktivitas sistem noradrenergik yang meningkat bertanggung jawab atas perkembangannya. Oleh karena itu, *inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI)* dan *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin (SNRI)* yang merupakan agen lini pertama untuk pengobatannya (7).

Gejala gangguan kecemasan meliputi gejala psikologik dan gejala fisik. Gejala psikologik meliputi ketegangan, kekhawatiran, panik, perasaan tak nyata, takut mati, takut 'gila', takut kehilangan kontrol dan sebagainya. Sedangkan gejala fisik seperti gemetar, berkeringat, jantung berdebar, kepala terasa ringan, pusing, ketegangan otot, mual, sulit bernafas, baal, diare, gelisah, rasa gatal, gangguan di lambung dan lain-lain. Keluhan yang dikemukakan pasien dengan ansietas kronik seperti rasa sesak nafas, rasa sakit dada, kadang-kadang merasa harus menarik nafas dalam, seperti ada sesuatu yang menekan dada, jantung berdebar, mual, vertigo, tremor, kaki dan tangan merasa kesemutan. Penegakan diagnosis gangguan kecemasan bisa berpedoman pada PPDGJ III, DSM-V, dan ICD 10 (7).

Terdapat 2 pendekatan terapeutik untuk mengatasi gejala berhubungan dengan kecemasan yaitu farmakoterapi dan psikoterapi. Obat-obat anti ansietas sebaiknya digunakan untuk waktu yang singkat karena ditakutkan akan terjadi ketergantungan, meskipun banyak obat yang efektif untuk meredakan ansietas. *Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)* and *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)* adalah agen lini pertama dengan tingkat respon 30-50%. SSRI (fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram, dan citalopram) adalah pengobatan yang efektif untuk semua gangguan kecemasan dan dianggap sebagai pengobatan lini pertama. SNRI (venlafaxine dan duloxetine) dianggap sama efektifnya dengan SSRI dan juga dianggap sebagai pengobatan lini pertama, terutama untuk gangguan kecemasan umum (7).

Golongan benzodiazepin (diazepam, oxazolam, lorazepam, clobazam) merupakan obat pilihan untuk kecemasan dan ketegangan jika pasien mengalami ansietas yang intensif dan akut. Benzodiazepin dengan paruh waktu yang lebih panjang mungkin dapat diterima. Dapat juga dilakukan psikoterapi yang merupakan suatu jenis pengobatan

dilakukan oleh seorang terapis yang terlatih khusus pada seorang pasien dengan memakai cara profesional yang dilandasi hubungan terapis-pasien yang khas, sehingga keluhan pasien tersebut dapat dialihkan, diringankan, atau disembuhkan, mengembangkan pertumbuhan secara positif. Beberapa bentuk dasar dari psikoterapi: psikoterapi bentuk sugestif (*supportive*), psikoterapi jenis analisa (*insight oriented*), dan psikoterapi jenis perilaku (*behaviour therapy*) (7).

Pada prognosis gangguan ansietas sebenarnya dalam beberapa kasus gangguan cemas dapat diatasi dengan baik bila didapati diagnosis dini serta tatalaksana yang baik, namun sering kali gangguan ini dianggap sebagai sesuatu hal yang tidak terlalu mendasari dan penting sehingga sering kali ditanggihkan oleh pasien untuk mencari pertolongan dalam menghadapi gangguan yang diderita atau dialaminya (1).

B. Hipertiroid

Hipertiroid adalah suatu kondisi kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid secara berlebihan. Definisi lain menyebutkan hipertiroid adalah kumpulan gangguan yang diakibatkan oleh kelebihan sintesis dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid, yang dapat mengakibatkan kondisi hipermetabolik. Bentuk-bentuk hipertiroid yang banyak antara lain *diffuse toxic goiter (Grave's Disease)*, *toxic multinodular goiter (Plummer disease)*, dan *toxic adenoma* (8). Penyakit Grave menyumbang antara 60% sampai 80% dari pasien dengan hipertiroidisme. Hal ini menyerang 10 kali lebih banyak pada wanita dibandingkan pria, dengan risiko tertinggi onset antara usia 40 sampai 60 tahun (9).

Pada kondisi normal, sekresi hormon tiroid diatur oleh mekanisme kompleks feedback yang melibatkan faktor stimulator dan inhibitor. *Thyrotropin-releasing hormone (TRH)* dari hipotalamus menstimulasi hipofisis untuk melepaskan *Thyroid-stimulating hormone (TSH)*. Pengikatan TSH terhadap reseptor pada kelenjar tiroid dapat menyebabkan pelepasan hormon tiroid, terutama T4 dan sedikit T3. Sebaliknya, peningkatan level dari hormon ini dapat berperan pada hipotalamus untuk menurunkan sekresi TRH. Sintesis hormon tiroid membutuhkan iodine. Iodida inorganik yang didapat dari diet ditranspor ke kelenjar tiroid oleh enzim tiroid peroxidase melalui proses yang disebut organifikasi. Hasilnya adalah terbentuknya monoiodotirosin (MIT) dan diiodotirosin (DIT), yang dipasangkan membentuk T3 dan T4, yang kemudian disimpan dengan tiroglobulin dalam lumen folikel tiroid (10).

Hormon tiroid tersebar ke sirkulasi perifer. Lebih dari 99,9% T4 dan T3 di sirkulasi perifer diikat ke protein plasma dan sifatnya inaktif. T3 bebas 20-100 kali lebih aktif dari T4 bebas. T3 bebas terikat terhadap reseptor nuklear (*DNA-binding protein* di sel nuklei), mengatur transkripsi dari protein seluler. Banyak proses yang menyebabkan peningkatan sirkulasi perifer dari hormon tiroid yang menyebabkan tirotoksikosis. Gangguan dari mekanisme homeostatik normal dapat terjadi pada level kelenjar hipofisis, kelenjar tiroid, atau di perifer. Hasilnya peningkatan transkripsi di protein seluler, menyebabkan peningkatan *basal metabolic rate*. Gejala dari hipertiroid dapat menyebabkan berlebihannya katekolamin, dan blokade adrenergik dapat meningkatkan gejala-gejalanya (10).

Tingginya T4, T3 atau keduanya dapat menyebabkan tingginya *basal metabolic rate*. Keadaan ini disebut *hypermetabolic state*. Pada keadaan hipermetabolik, dapat mengalami tingginya denyut jantung, peningkatan tekanan darah, dan tremor tangan. Dapat juga terjadi intoleransi panas dan berkeringat banyak. Hipertiroid dapat menyebabkan seringnya BAB, penurunan berat badan, kecemasan, dan pada wanita dapat terjadi gangguan siklus menstruasi. Pasien dengan penyakit *grave* secara klinis dapat terjadi oftalmopati dan dermopati (10).

Pada penegakkan diagnosis dapat dilakukan anamnesis yang mengarah kepada gejala khas hipertiroid. Saat dilakukan pemeriksaan fisik dimulai dari inspeksi jika terdapat pembengkakan atau nodul, maka perhatikan lokasi: lobus kanan, lobus kiri, atau ismus; ukuran: besar/kecil, permukaan rata/noduler; jumlah: uninodusa atau multinodusa; bentuk: apakah difus (leher terlihat bengkak) atau berupa noduler lokal; gerakan: pasien diminta untuk menelan, apakah pembengkakannya ikut bergerak; dan pulsasi: bila nampak adanya pulsasi pada permukaan pembengkakan. Pada pemeriksaan palpasi perhatikan perluasan dan tepi, gerakan saat menelan, apakah batas bawah dapat diraba atau tidak dapat diraba trakea dan kelenjarnya, konsistensi, temperatur, permukaan, dan adanya nyeri tekan, serta limfonodi dan jaringan sekitarnya. Bruit sound pada ujung bawah kelenjar tiroid pada pemeriksaan auskultasi dengan stetoskop. Penegakan diagnosis dapat dibantu dengan menggunakan Indeks Wayne atau indeks New Castle. Jika nilai Indeks Wayne ≥ 20 atau Indeks New Castle 40-80 maka tegak diagnosis hipertiroid. Bisa dilakukan pemeriksaan penunjang laboratorium, akan ditemukan peningkatan kadar FT4 (*free T4*) dan penurunan kadar TSH (*thyroid stimulating hormone*) (10).

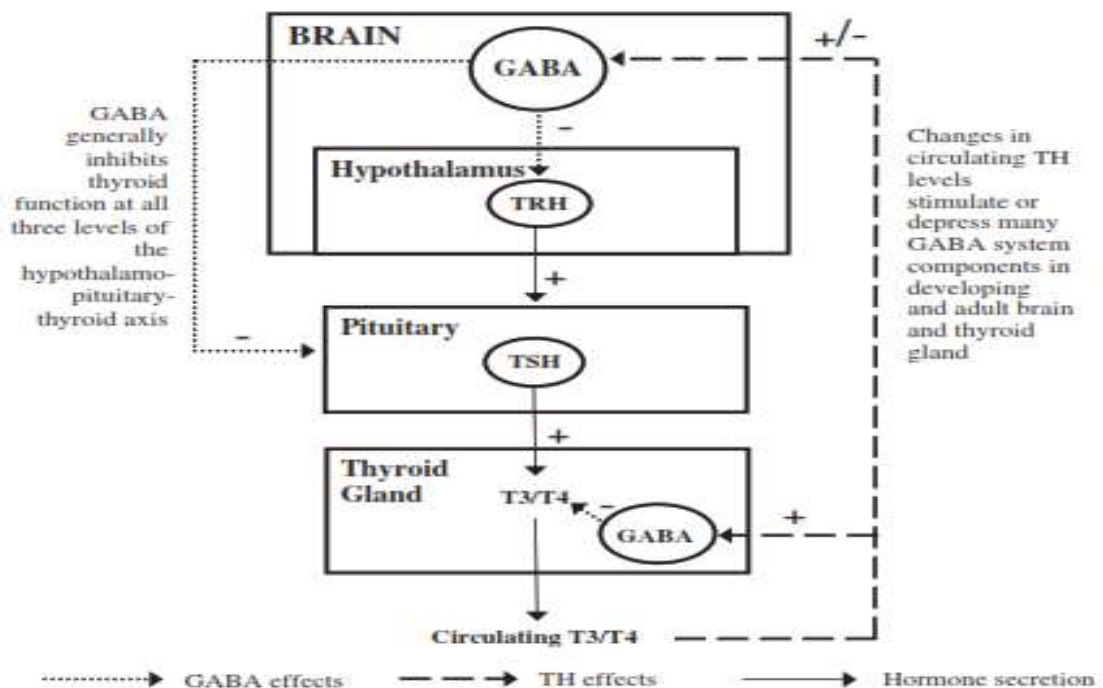
Hingga saat ini dikenal ada tiga jenis pengobatan yang dapat dilakukan pada penyakit hipertiroid yaitu pilihan pertama adalah OAT (obat anti tiroid), pemberian OAT dengan dosis tinggi di awal sampai tercapai kondisi eutiroid, dosis dikurangi hingga tercapai dosis kecil yang efektif hingga tercapai remisi. Dosis awal pemberian PTU adalah 300-600 mg/hari maksimal 2000 mg/hari. Dosis awal Metimazol dan Tiamazol adalah 20-40 mg/hari. Pemberian OAT sampai tercapai secara klinis eutiroid dan dipertahankan selama 12-24 bulan sampai tercapai kondisi remisi. Selanjutnya pengobatan dengan radioiodin menggunakan yodium radioaktif untuk menghancurkan sel-sel tiroid secara progresif. Radioiodin dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama maupun terapi lini kedua pada pasien yang mengalami relaps setelah pengobatan OAT. Modalitas ini dikontraindikasikan pada ibu hamil dan menyusui. Pilihan pengobatan terakhir adalah tindakan bedah yang dapat dipertimbangkan pada pasien yang sudah menjalani pengobatan dengan OAT namun mengalami relaps. Terdapat dua jenis pembedahan yaitu tiroidektomi subtotal dan tiroidektomi total. Krisis tirotoksikosis ("*thyroid storm*") adalah komplikasi tersering pada kasus hipertiroid yang ditandai dengan eksaserbasi akut semua gejala tirotoksikosis, sering terjadi sebagai suatu sindrom yang demikian berat sehingga dapat menyebabkan kematian. Kadang-kadang krisis tiroid dapat ringan dan nampak hanya sebagai reaksi febris yang tidak bisa dijelaskan (11).

C. Hubungan Gangguan Ansietas dan Hipertiroid

Kecemasan merupakan bentuk emosi yang tidak menyenangkan, yang ditandai dengan kekhawatiran, keprihatinan, dan rasa takut yang kadang-kadang dialami dalam tingkat yang berbeda. Kecemasan juga banyak dikaitkan dengan beberapa jenis penyakit. Berat ringan kecemasan yang dirasakan dan gejala-gejala yang dialami juga berbeda-beda antara tiap orang. Hubungan antara kecemasan dengan fungsi tiroid telah dibahas pada beberapa penelitian. Penelitian terhadap penderita hipotiroid, hipertiroid, eutiroid menunjukkan bahwa penderita hipertiroid memiliki tingkat kecemasan paling berat dibandingkan dengan kelompok lain (12).. Arash Mowla *et al.* menemukan bahwa gangguan kecemasan adalah kelainan paling umum pada penderita hipertiroid (13). Pada penelitian lain terdapat hasil bahwa hipertiroid subklinis secara independen terkait dengan gangguan kecemasan dan depresi (14).

Hubungan antara gangguan fungsi tiroid dengan kecemasan sebenarnya masih belum jelas. Terdapat gejala-gejala hipertiroid yang mirip dengan gejala kecemasan

menjadi alasannya. Gejala yang hampir sama antara lain merasa mudah lelah, merasa nyeri dan lemas, sehingga diperlukan perhatian untuk membedakan diagnosis hipertiroid atau cemas. Efek hormon tiroid terhadap mood dipengaruhi oleh 2 hal yaitu, psikososial dan biologis. Dalam hal psikososial, penjelasan yang mungkin untuk temuan ini bahwa ketika pasien menyadari kesempatan untuk menyelesaikan dan remisi permanen rendah atau bahkan tidak ada, kecemasan dapat terjadi. Selain itu, tidak dapat dikesampingkan bahwa fluktuasi berkelanjutan dari konsentrasi hormon tiroid selama periode waktu yang lebih lama menyebabkan gangguan mental. Gangguan tersebut melalui efek langsung pada sistem saraf pusat. Secara biologis, gejala ansietas pada penderita hipertiroid disebabkan oleh menurunnya kadar GABA pada sistem saraf yang diakibatkan oleh peningkatan hormon tiroid (15,16).



Gambar 1. Interaksi antara Tiroid dan Sistem GABA (16)

Lalu untuk tatalaksana yang diberikan pada pasien hipertiroid yang mengalami gangguan ansietas maka harus dinormalkan terlebih dahulu fungsi tiroidnya dengan menggunakan obat anti-tiroid atau terapi radioaktif bahkan pembedahan yang sesuai indikasi. Jika setelah fungsi tiroid normal namun masih terdapat gejala ansietasnya maka harus dipikirkan bahwa diakibatkan oleh efek psikososial pasien yang mempengaruhi.

Pada pasien juga diberikan obat anti-ansietas seperti golongan SSRI/SNRI, golongan benzodiazepin, serta psikoterapi (17).

Kesimpulan

Gangguan ansietas dan hipertiroid terdapat hubungan yang signifikan mulai dari gejala hingga keadaan fisiologi dalam tubuh. Hal ini diakibatkan oleh hiperaktivitas hormon tiroid yang dapat menekan kerja dari neurotransmitter GABA sehingga fungsinya menurun. Hormon tiroid yang berlebihan menstimulasi beta reseptor untuk mengaktifasi saraf simpatis sehingga terjadi gejala ansietas seperti jantung yang berdebar, keringat yang berlebih, pernapasan yang cepat. Pendekatan psikosomatis termasuk obat antipsikotik dan psikoterapi berdasarkan model medis biopsikososial adalah dianggap berguna pada pasien hipertiroid dengan gejala ansietas.

Daftar Pustaka

1. Yates AWR, Editor C, Bienenfeld D. Anxiety Disorders. Medscape. 2019.
2. Global Health Estimates. Depression and Other Common Mental Disorders. WHO. 2017.
3. Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018
4. Aquin JP, El-Gabalawy R, Sala T, Sareen J. Anxiety Disorders and General Medical Conditions: Current Research and Future Directions. Vol. 15, Focus. 2017. p. 173–81.
5. Eslami-Amirabadi M, Seyed Ahmad Sajjadi. The Relation between Thyroid Dysregulation and Impaired Cognition/Behaviour: An Integrative Review. Journal Neuroendocrinology. 2021;33(3):139–48.
6. Maslim Rusdi. Diagnosis Gangguan Jiwa, Rujukan Ringkas PPDGJ-III dan DSM-5. 2nd ed. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK-Unika Atmajaya; 2013. 72-75 p.
7. Adwas AA, Jbireal JM, Azab AE. Anxiety: Insights into Signs, Symptoms, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. East African Scholars Journal of Medical Sciences. 2019;2(10):580–91.
8. Schraga ED. Hyperthyroidism, Thyroid Storm, and Graves Disease. Medscape. 2022.
9. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global Epidemiology of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(5):301–16.
10. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Journal Gland Surgery. 2020;9(1):124–35.
11. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan Penyakit Hipertiroid. Jakarta; 2017. 19-34 p.

12. Yunitawati D, Latifah L. Anxiety and Thyroid Dysfunction in Child Bearing Age Woman. *Indonesia Journal of Micronutrient*. 2017;7(2):107–16.
13. Mowla A, Kalantarhormozi MR, Khazraee S. Dose the Clinical Characteristics of Patients with Anxiety due to Hyperthyroidism Differ from Patients with Generalized Anxiety Disorder? A Comparative Study. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2017;11(1):1–4.
14. Hong JW, Noh JH, Kim D. Association between Subclinical Thyroid Dysfunction and Anxiety, Depressive Symptoms in The Korean Adult Population : The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*. 2018;8:1–11.
15. Bové KB, Watt T, Vogel A, Hegedüs L, Bjoerner JB, Groenvold M, et al. Anxiety and Depression are More Prevalent in Patients with Graves' Disease than in Patients with Nodular Goitre. *European Thyroid Journal*. 2014;3(3):173–8.
16. Wiens SC, Trudeau VL. Thyroid Hormone and γ -Aminobutyric Acid (GABA) Interactions in Neuroendocrine Systems. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*. 2006;144(3):332–44.
17. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, Tanaka M, Kawai T, Okamoto Y, et al. Graves' Disease and Mental Disorders. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2020;19(9):100–10.