



# Kardiomiopati Tirotoksikosis

Nikolaus Lizu Tallo,<sup>1</sup> Meri Estivo Sihombing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UNIKA Atma Jaya, Jakarta

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Tirotoksikosis merupakan sindrom klinis akibat berlebihnya produksi hormon tiroid (hipertiroidisme). Perubahan konsentrasi hormon tiroid secara langsung memengaruhi terjadinya perubahan abnormal struktur dan/atau fungsi jantung yang menyebabkan kardiomiopati dan meningkatkan risiko komplikasi seperti gagal jantung dan aritmia yang mengancam jiwa. Data global menunjukkan sekitar 1% pasien tirotoksikosis mengalami kardiomiopati dilatasi yang menyebabkan gangguan berat fungsi ventrikel kiri dan berujung pada syok kardiogenik. Diagnosis dini dan tata laksana yang tepat sangat diperlukan untuk luaran dan prognosis yang lebih baik.

**Kata Kunci:** Gagal jantung, hipertiroidisme, kardiomiopati, tirotoksikosis.

## ABSTRACT

Thyrotoxicosis refers to a syndrome caused by excessive secretion of thyroid hormone (hyperthyroidism). Changes in thyroid hormone levels directly affect the occurrence of abnormal changes in the structure and/or function of the heart, leading to cardiomyopathy, and increase the risk of complications such as heart failure and life-threatening arrhythmias. Global data shows approximately 1% of thyrotoxicosis patients develop dilated cardiomyopathy, leading to severe impairment of left ventricular function and cardiogenic shock. Early diagnosis and proper management are necessary for a better outcome and prognosis. **Nikolaus Lizu Tallo, Meri Estivo Sihombing. Thyrotoxicosis Cardiomyopathy.**

**Keywords:** Heart failure, hyperthyroidism, cardiomyopathy, thyrotoxicosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Tirotoksikosis merupakan sindrom klinis akibat kelebihan hormon tiroid dalam darah, baik disebabkan oleh hipertiroidisme maupun mekanisme lain yang menyebabkan hormon tiroid dilepas berlebihan ke dalam sirkulasi sistemik.<sup>1,2</sup> Hormon tiroid memberikan efek hampir di semua sel berinti dan berperan dalam proses pertumbuhan normal dan metabolisme energi.<sup>3</sup> Peran hormon tiroid tidak dapat dipisahkan dengan sistem kerja kardiovaskular dalam mempertahankan tekanan darah sistolik dan diastolik, laju detak jantung, kontraktilitas, curah jantung, dan resistensi vaskular sistemik.<sup>1</sup>

Perubahan konsentrasi hormon tiroid secara langsung memengaruhi terjadinya perubahan abnormal struktur dan/atau fungsi jantung yang menyebabkan kardiomiopati dan meningkatkan risiko komplikasi, seperti gagal jantung dan aritmia yang mengancam jiwa.<sup>4,5</sup> Dampak tirotoksikosis terhadap prognosis pasien penting untuk dideteksi lebih awal.

## EPIDEMIOLOGI

Prevalensi penderita hipertiroid di Amerika Serikat pada tahun 1988 hingga 1994 sebesar 1,3%, didominasi oleh penyakit Graves dengan insiden 20-50 kasus per 100.000 penduduk dan diproyeksikan akan terus meningkat dari 36,9% di tahun 2010 menjadi 40,5% pada tahun 2030.<sup>3,6,7</sup> Berdasarkan Risesdas tahun 2013, prevalensi penyakit hipertiroid di Indonesia adalah sebesar 0,6% pada wanita dan 0,2% pada pria, dengan rincian 0,4% pada usia 15-24 tahun, 0,3% pada usia 25-34 tahun, dan 0,5% pada usia di atas sama dengan 35 tahun.<sup>8,9</sup>

Beberapa studi epidemiologi menunjukkan angka yang bervariasi terkait kejadian penyakit jantung pada tirotoksikosis. Sekalipun belum ada publikasi di Indonesia yang melaporkan angka kejadian kardiomiopati pada pasien tirotoksikosis, data global menunjukkan sekitar 1% pasien tirotoksikosis mengalami kardiomiopati dilatasi yang menyebabkan gangguan berat fungsi ventrikel kiri dan

berujung pada syok kardiogenik.<sup>1</sup>

## PATOFISIOLOGI

Peningkatan hormon tiroid pada tirotoksikosis dapat disebabkan oleh beberapa etiologi (**Tabel 1**). Pada populasi dengan tingkat kecukupan yodium yang baik, disfungsi tiroid lebih banyak disebabkan oleh autoimunitas, seperti penyakit Graves, *toxic multinodular goiter*, dan *toxic adenoma*. Selain itu, faktor genetik, etnis, kerentanan, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, infeksi, sindrom bawaan, dan riwayat paparan obat-obatan diketahui ikut berpengaruh terhadap kejadian disfungsi kelenjar tiroid.<sup>3</sup>

Produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid diatur melalui aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Hipotalamus memproduksi *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) yang menstimulasi sel-sel tirotropik hipofisis untuk memproduksi *thyroid stimulating hormone* (TSH), yang selanjutnya menstimulasi kelenjar tiroid agar memproduksi dan melepaskan tiroksin (T4)

**Alamat Korespondensi** email: nikolaus.tallo@gmail.com, meriestivo@gmail.com



dan tri-iodotironin (T3) ke sirkulasi darah.<sup>11</sup> Kelenjar tiroid mensintesis T4 lebih banyak dibanding T3. T3 merupakan bentuk aktif hormon tiroid yang lebih banyak dibentuk di

jaringan perifer melalui proses deiodinasi T4 oleh deiodinase.<sup>12</sup> Miokardium didominasi oleh pengaruh T3 karena tidak ada aktivitas deiodinasi intraseluler pada miosit. Efek

hormon tiroid pada miokardium dan sel otot polos vaskular menyebabkan perubahan hemodinamik.<sup>5</sup>

Hormon tiroid memengaruhi fungsi kardiovaskular melalui mekanisme genomik dan non-genomik (**Gambar 1**). Pada mekanisme genomik, reseptor hormon tiroid (THR) berikatan dengan T3. Ikatan T3-THR menyebabkan nukleus mengaktifkan ekspresi gen terkait fungsi kontraktilitas jantung, seperti  $\alpha$ -myosin heavy chains (MHC $\alpha$ ), sarco/endoplasmic reticulum free calcium (Ca<sup>2+</sup>) ATPase2 (SERCA2a), voltage-gated potassium channels, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, dan  $\beta$ 1-adrenergic receptor adenine nucleotide translocase. Di sisi lain, ikatan T3-THR menekan ekspresi myosin  $\beta$  heavy chain (MHC $\beta$ ), phospholamban (SERCA2a inhibitor), Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> exchanger (NCX-1), adenylate cyclase tipe V dan VI, dan thyroid hormone receptor  $\alpha$ -1 (THR  $\alpha$ -1). Perubahan-perubahan ekspresi gen ini menyebabkan peningkatan fungsi diastolik, inotropik, dan kronotropik jantung yang pada akhirnya akan meningkatkan curah jantung.<sup>1,5,13</sup>

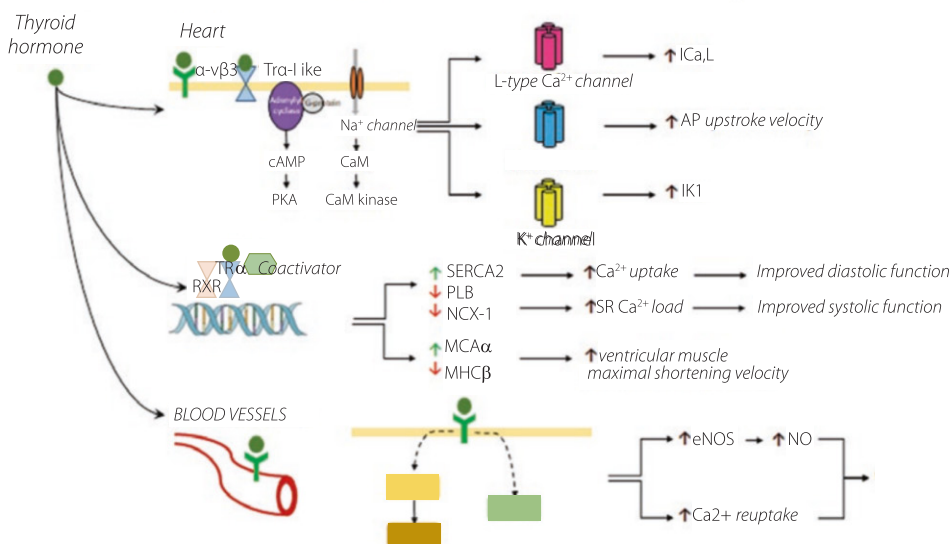
Efek non-genomik hormon tiroid memengaruhi kanal membran natrium, kalium, kalsium, serta otot polos endotel dan nitric oxide synthase endotel (eNOS) yang secara bersama-sama menyebabkan penurunan resistensi sistemik vaskular hingga 50%-70%. Penurunan resistensi sistemik vaskular bersama-sama dengan peningkatan curah jantung menstimulasi sel-sel jukstaglomerulus ginjal untuk meningkatkan produksi renin dan aldosteron serta absorpsi natrium ginjal, sehingga terjadi penambahan volume sirkulasi efektif dan volume akhir diastolik. Selain itu, hormon tiroid juga menstimulasi produksi eritropoietin yang akhirnya ikut menambah volume darah sistemik hingga 25%. Semua keadaan ini berkontribusi dalam peningkatan pre-load, penurunan afterload, dan peningkatan curah jantung hingga 300%.<sup>1</sup>

Hormon tiroid juga menimbulkan efek peningkatan laju depolarisasi sistolik dan diastolik, serta memperpendek waktu refraktori miosit yang menyebabkan sinus takikardia.<sup>14</sup> Waktu refraktori miosit yang makin memendek akan meningkatkan risiko fibrilasi atrium, karena permukaan miosit atrium memiliki lebih banyak reseptor  $\beta$ -adrenergik. Hal ini menjelaskan mengapa kejadian fibrilasi

**Tabel 1.** Etiologi tirotoksikosis.<sup>2,10</sup>

1.	Stimulasi Berlebihan pada Reseptor TSH Penyakit Graves (TRAb) Hipertiroid gestasional ( <i>human chorionic gonadotropin</i> ) Penyakit trofoblastik ( <i>human chorionic gonadotropin</i> ) Resistensi terhadap hormon tiroid <i>TSH-producing pituitary adenoma</i> <i>Familial non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism (FNAH), persistent sporadic congenital non-autoimmune hyperthyroidism (PSNAH)</i>
2.	Sekresi Hormon Tiroid Secara Otonom <i>Multinodular toxic goiter</i> <i>Solitary toxic thyroid adenoma</i> <i>Congenital activating TSH-receptor mutation</i>
3.	Destruksi Folikel Disertai Pelepasan Hormon <i>Painless thyroiditis</i> , tiroiditis Hashimoto, atau tiroiditis <i>postpartum</i> (autoimun) Tiroiditis subakut de Quervain (infeksi virus) Tiroiditis akut (infeksi bakterial ataupun jamur) <i>Drug-induced thyroiditis</i> seperti <i>amiodarone</i> , <i>lithium</i> , interferon- $\alpha$ , interleukin-2, <i>multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor (sorafenib, sunitinib, dll)</i>
4.	Produksi Hormon Tiroid Ekstratiroidal Iatrogenik (terapi sulih hormon tiroid yang berlebihan) Suplementasi atau makanan dengan kandungan hormon tiroid berlebihan Karsinoma tiroid metastasis Struma ovarium (teratoma ovarium)

Keterangan: TRAb: *thyrotropin receptor antibodies*; TSH: *thyroid stimulating hormone*.



**Gambar 1.** Efek genomik dan non-genomik hormon tiroid pada sel jantung dan pembuluh darah.<sup>13</sup>

Keterangan: SERCA2: *sarco/endoplasmic reticulum free calcium ATPase2*; PLB: *phospholamban*, NCX-1: *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> exchanger*; MHC $\alpha$ :  *$\alpha$ -myosin heavy chain*; MHC $\beta$ : *myosin  $\beta$  heavy chain*; TR  $\alpha$ -1: *thyroid hormone receptor  $\alpha$ -1*; eNOS: *endothelial nitric oxide synthase*.

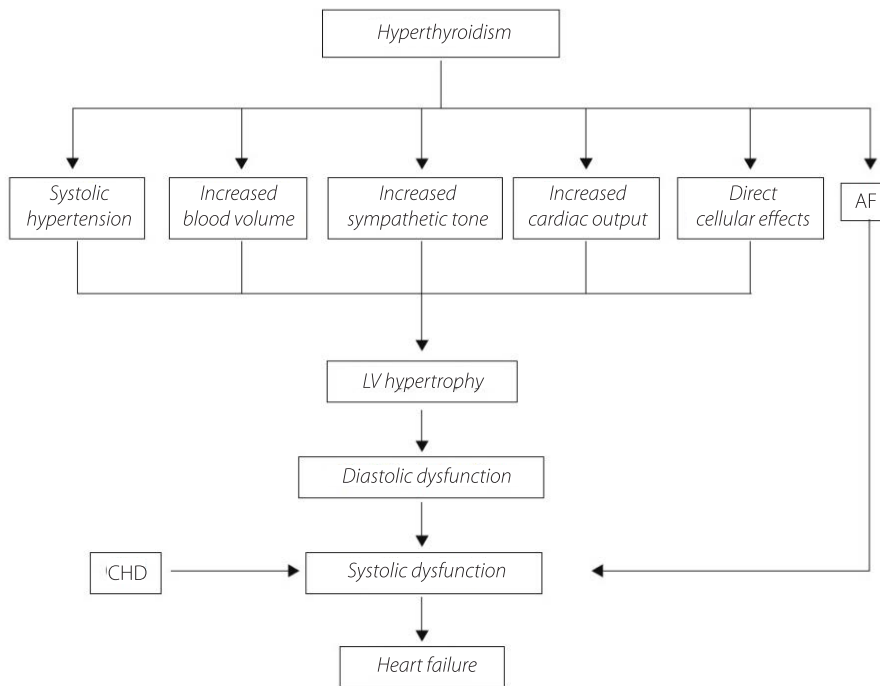


atrial dan supraventrikular ekstrasistol lebih sering pada tirotoksikosis dibandingkan pada populasi umum.<sup>1,5</sup>

Penurunan resistensi vaskular sistemik, peningkatan curah jantung, peningkatan tekanan dan volume darah akibat aktivasi aksis renin-angiotensin-aldosteron (RAA), serta peningkatan tonus simpatis meningkatkan *preload* dan beban kerja jantung yang berakibat hipertrofi miokardium. Peningkatan *preload* dan hipervolemia juga meningkatkan tekanan pengisian ventrikel yang mengakibatkan terjadinya kongesti pulmoner dan perifer. Beban hiperdinamis dan stres akibat tingginya curah jantung akhirnya menyebabkan penurunan fungsi diastolik dan sistolik jantung (**Gambar 2**).<sup>12</sup>

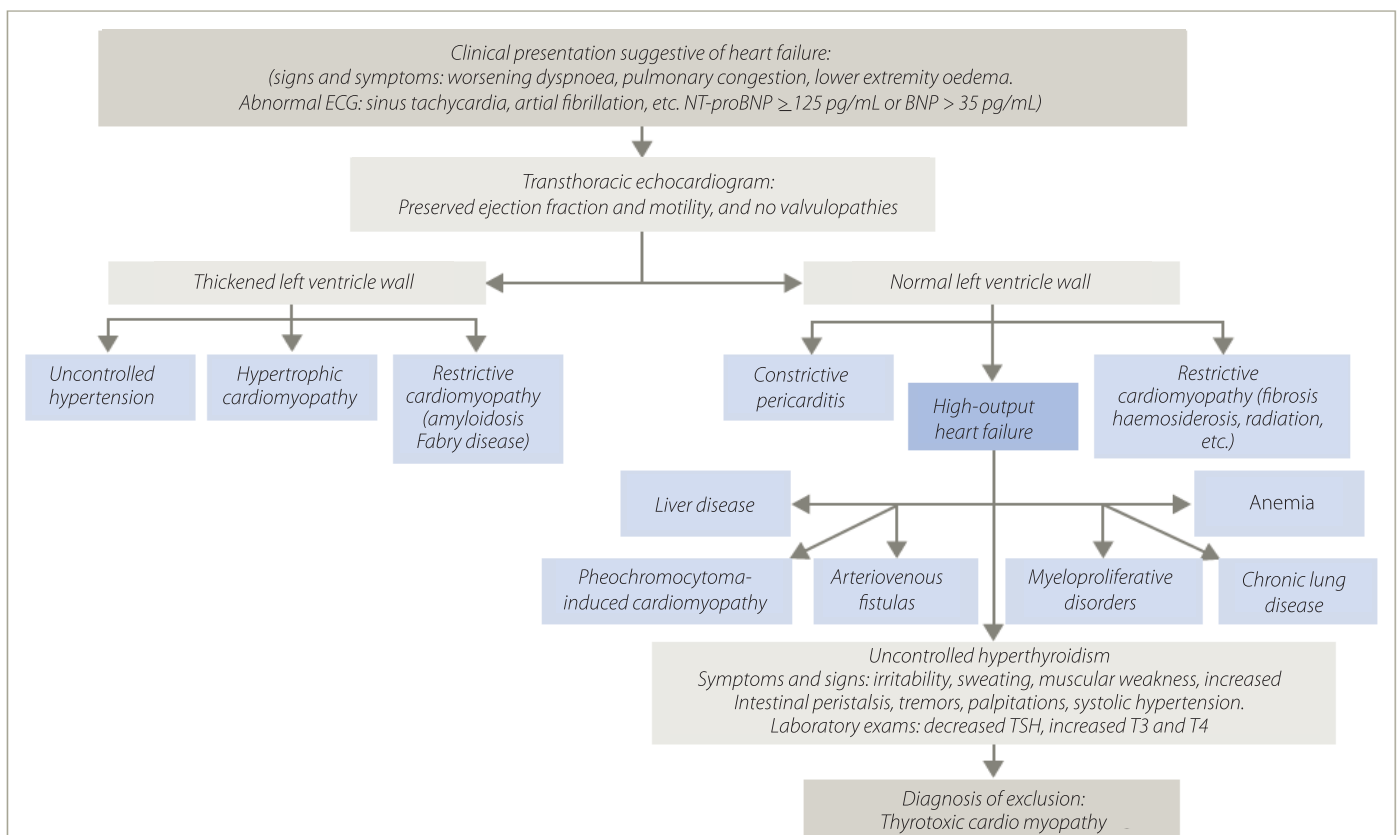
### PRESENTASI KLINIS DAN PENEGAKAN DIAGNOSIS

Penegakan diagnosis kardiomiopati tirotoksikosis diawali dengan evaluasi presentasi klinis dan pemeriksaan fisik yang sugestif menunjukkan adanya kondisi gagal jantung. Evaluasi ekokardiografi menunjukkan



**Gambar 2.** Komponen patofisiologi gagal jantung pada hipertiroid.<sup>12</sup>

Keterangan: AF: atrial fibrillation; LV: left ventricle; CHD: chronic heart disease.



BNP = brain natriuretic peptide; ECG = electrocardiogram; NT-proBNP = N-terminal pro-BNP; T3 = triiodothyronine; T4 = tetraiodothyronine (thyroxine); TSH = thyroid-stimulating hormone.

**Gambar 3.** Algoritma penegakan diagnosis kardiomiopati tirotoksikosis berdasarkan presentasi klinis, temuan ekokardiografi, dan hasil laboratorium yang menunjukkan hipertiroidisme.<sup>1</sup>



temuan gagal jantung *high output* dan pemeriksaan lanjutan lain yang membuktikan adanya hipertiroidisme menjadi dasar diagnosis kardiomiopati tirotoksikosis (**Gambar 3**).<sup>1,5</sup>

Pasien hipertiroid biasanya datang dengan gejala cemas, keringat berlebihan, gangguan tidur, merasa kepanasan, dan palpitasi. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda berupa kulit teraba hangat, rambut halus dan tipis, takikardia, nadi ireguler, hipertensi sistolik, hiperdinamik prekordium, tremor jari, *hyperreflexia*, dan eksoftalmos. Pada sebagian kasus dapat ditemukan pembesaran kelenjar tiroid dan nyeri tekan. Temuan klinis yang mengarah pada gagal jantung *high output* antara lain dispnea, takipnea, edema perifer, mudah lelah, dan tanda-tanda efusi pleura. Tanda dan gejala ini akan memberat seiring dengan meningkatnya status metabolik tubuh yang dikompensasi oleh jantung melalui peningkatan

curah jantung dan *remodelling* miokardium.<sup>1,15</sup>

Evaluasi fungsi tiroid dilakukan dengan pemeriksaan hormon tiroid *free T3* (FT3), *free T4* (FT4), TSH, *thyrotropin receptor antibodies* (TRAb), pemindaian radioisotop, ultrasonografi tiroid, dan biopsi jarum halus. Pemeriksaan FT4 bersamaan dengan TSH dapat menunjang akurasi diagnosis gangguan fungsi tiroid karena kadar TSH serum sering berubah akibat aktivitas obat ataupun infeksi akut. Kadar T3 serum juga dapat membantu identifikasi peran tiroid terhadap kejadian gagal jantung karena T3 erat kaitannya dengan terjadinya fibrosis, gangguan perfusi, dan metabolisme miokardium.<sup>5</sup>

Diagnosis gagal jantung melibatkan 3 pemeriksaan penunjang, yaitu elektrokardiografi, ekokardiografi, dan pemeriksaan kadar peptida natriuretik (**Tabel 2**).<sup>16</sup>

Ekokardiografi mengevaluasi dimensi ruang jantung, fungsi sistolik-diastolik ventrikel, ketebalan dinding jantung, dan fungsi katup. Temuan ekokardiografi berupa peningkatan *cardiac index*  $\geq 4$  L/menit/m<sup>2</sup>, dilatasi vena cava inferior, pembesaran ruang ventrikel kanan, dan adanya peningkatan tekanan arteri pulmoner membantu meningkatkan kecurigaan terhadap terjadinya gagal jantung *high output*.<sup>1,5</sup> Beberapa tanda khas seperti prolaps katup mitral cukup sering ditemukan pada gagal jantung akibat penyakit Graves karena degenerasi miksoma endokardium dan deposisi glikosaminoglikan atau akibat hilangnya tonus otot dan overdistensi muskulus papilaris; insufisiensi katup jantung yang menyebabkan gagal jantung kanan lebih sering ditemukan pada pasien tirotoksikosis akibat efek hormon tiroid pada sirkulasi pulmoner.<sup>1</sup>

Peningkatan *brain natriuretic peptide* (BNP) memberikan konfirmasi adanya *overstretching* miokardium dan efek langsung FT3 terhadap miosit. Peningkatan BNP ini dilaporkan dapat mencapai 4 kali lipat dari nilai normal.<sup>1</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi gagal jantung berdasarkan kriteria ejeksi fraksi ventrikel kiri.<sup>17</sup>

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFrEF ( <i>HF with reduced EF</i> )	LVEF $\leq 40\%$
HRmrEF ( <i>HF with mid-range EF</i> )	LVEF 40%-49% Terdapat bukti peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri spontan/diprovokasi (peningkatan BNP, pengukuran hemodinamik invasif dan non-invasif)
HFpEF ( <i>HF with preserved EF</i> )	LVEF $\geq 50\%$ Terdapat bukti peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri spontan/diprovokasi (peningkatan BNP, pengukuran hemodinamik invasif dan non-invasif)

Keterangan: LVEF: *Left ventricle ejection fraction*, BNP: *Brain natriuretic peptide*.

**Tabel 3.** Dosis *methimazole* berdasarkan kadar FT4.<sup>1</sup>

Kadar FT4	Dosis <i>Methimazole</i>
2-3 ng/dL	5-10 mg/hari
3-4 ng/dL	10-20 mg/hari
4-6 ng/dL	30-40 mg/hari

**Tabel 4.** Terapi penghambat- $\beta$  yang digunakan dalam tata laksana tirotoksikosis.<sup>18</sup>

Agen	Dosis	Frekuensi	Catatan
<i>Propranolol</i>	10 mg-40 mg	3-4 kali per hari	Penghambat $\beta 1$ non-selektif, pada dosis tinggi dapat menghambat deiodinasi T4 menjadi T3, terapi pilihan pada kehamilan
<i>Atenolol</i>	25 mg-100 mg	1-2 kali per hari	Penghambat $\beta 1$ selektif, tidak digunakan pada kehamilan
<i>Metoprolol</i>	25 mg-50 mg	2-3 kali per hari	Penghambat relatif $\beta 1$
<i>Esmolol</i>	50-100 mcg/kgBB/ menit IV		Digunakan pada manajemen tirotoksikosis berat atau <i>thyroid storm</i>

## TATA LAKSANA

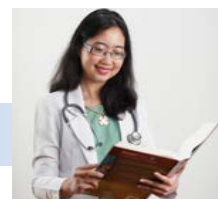
Prinsip tata laksana gagal jantung akibat tirotoksikosis adalah mengembalikan fungsi tiroid menjadi eutiroid dan mengatasi manifestasi kardiovaskular. Keberhasilan mencapai kondisi eutiroid memegang peranan penting karena berkaitan dengan prognosis yang lebih baik dan perbaikan parameter fisiologis kardiovaskular.<sup>1</sup>

## Tata Laksana Hipertiroid

Terapi hipertiroid dengan obat-obat anti-tiroid, tiroidektomi, atau pemberian yodium radioaktif. Disfungsi dan gagal jantung dapat membaik dalam waktu kurang dari 6 bulan setelah tercapainya kondisi eutiroid.

Terapi antitiroid dan agen penghambat- $\beta$  diberikan untuk mengatur laju detak jantung, mencegah *remodelling* otot jantung, mencegah *overload* hemodinamik, dan menunjang perbaikan fisiologis fungsi jantung.<sup>5</sup>

Obat antitiroid saat ini adalah *methimazole* dan *propylthiouracil* (PTU). Kedua obat ini bekerja dengan menghambat sintesis hormon tiroid, PTU juga bekerja menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer. Kadar T3



dilaporkan berkurang dalam 4-8 jam setelah pemberian 200 mg PTU. Pada penyakit Graves, pemberian antitiroid dapat dimulai dengan *methimazole* 30-60 mg/hari atau PTU 300-600 mg/hari. Terapi inisial *methimazole* direkomendasikan menyesuaikan kadar FT4 (**Tabel 3**). Durasi terapi dapat selama 18 bulan secara berkelanjutan dengan memperhatikan efek samping seperti reaksi hipersensitivitas, ruam kulit kemerahan, agranulositosis, dan kolestasis.<sup>1</sup>

### Tala Laksana Gangguan Jantung

Penentuan tata laksana gagal jantung berdasarkan ada tidaknya gangguan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, sindrom kongestif, gangguan ritme jantung, serta

komplikasi seperti syok atau tamponade jantung.

Tata laksana gagal jantung kongestif dengan gangguan fungsi sistolik terdiri dari restriksi garam dan cairan, pemberian agen diuretik, vasodilator, antagonis aksis RAA, serta penghambat- $\beta$ .<sup>5</sup>

Agen penghambat- $\beta$  diberikan sebagai lini pertama terapi gangguan jantung pada tirotoksikosis dengan laju nadi istirahat lebih dari 90 kali per menit bertujuan untuk mengontrol laju detak jantung dan memperbaiki disfungsi ventrikel kiri (**Tabel 4**). Digitalis dan diuretik dapat diberikan untuk mengurangi edema paru dan memperbaiki gagal jantung berat. Pemberian

digitalis untuk mengatasi atrial fibrilasi tidak direkomendasikan karena sulitnya memprediksi efek terapi akibat bersihannya yang meningkat pada hipertiroidisme. Terapi penghambat kanal kalsium sebaiknya juga dihindari karena berpotensi menurunkan tekanan darah secara berlebihan melalui efek pada sel otot polos arteriol yang dapat menyebabkan hipotensi akut dan syok kardiogenik.<sup>5,18</sup>

### SIMPULAN

Kondisi tirotoksikosis erat kaitannya dengan gangguan fungsi kardiovaskular dan dapat menyebabkan kardiomiopati. Diagnosis dini dan tata laksana yang tepat sangat penting untuk memperbaiki luaran dan prognosis.

### DAFTAR PUSTAKA

- Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MdC, Lobato-Jeri CJ, Muñoz-Moreno JM, Condori DCDG, Ildelfonso-Najarro SP, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy: State of the art. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(1):78-84.
- Novodvorsky P, Allahabadia A. Thyrotoxicosis. *Medicine (UK)* 2017;45(8):510-6.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16.
- Raguthu CC, Gajjela H, Kela I, Kakarala CL, Hassan M, Belavadi R, et al. Cardiovascular involvement in thyrotoxicosis resulting in heart failure: The risk factors and hemodynamic implications. *Cureus* 2022;14(1):e21213.
- Noor YA, Prasetya E, Mulia B, Prajitno J. Thyrotoxic heart failure: A narrative review of pathophysiology and principle management. *Malays J Med Sci*. 2021;17:276-82.
- Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1048-64.
- Hussein M, Toraih E, Reisner ASC, Miller P, Corsetti R, Kandil E. Prevalence and mortality of cardiovascular events in patients with hyperthyroidism: A nationwide cohort study in the United States. *Gland Surg*. 2021;10(9):2608-21.
- Balitbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2013 [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/laporan-hasil-survei/>.
- Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman pengelolaan penyakit hipertiroid. Jakarta: PB PERKENI; 2017.
- Hollenberg A, Wiersinga WM. Section 12: Hyperthyroid disorder. In: Melmed S, Koenig R, Rosen CJ, Auchus RJ, Goldfine AB, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 14th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 364-403.
- Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):179-88.
- Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):296-309.
- Rutigliano G, Iervasi G. Section 2: Physiological role of thyroid hormone in the developed and mature heart. In: Iervasi G, Pingitore A, Gerdes AM, Razzi S, editors. *Thyroid and heart: A comprehensive translational essay*. 2<sup>nd</sup> ed. Switzerland AG: Springer Nature; 2020. p. 34-56.
- Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781-96.
- Shen Q, Hiebert J, Pierce JD. Underlying causes of high output heart failure. *J Integr Cardiol*. 2020;3(6):3-4.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and