

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertiroid adalah respon jaringan tubuh terhadap pengaruh metabolik hormon tiroid yang berlebihan. Hipertiroid ditemukan pada 0,8 – 1,3% pada populasi di seluruh dunia. Di Indonesia, prevalensi hipertiroid mencapai 6,9%. Hipertiroid bisa disebabkan oleh stimulasi reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) yang berlebihan, sekresi otonom hormon tiroid, kerusakan folikel tiroid dengan pelepasan hormon tiroid, dan sekresi hormon tiroid dari sumber ekstraintiroidal. Hipertiroid paling banyak disebabkan oleh penyakit Graves yang merangsang aktivitas berlebihan kelenjar tiroid melalui reseptornya.¹⁻⁵

Sebagian besar pasien dengan hipertiroid ditandai dengan adanya pembesaran kelenjar tiroid, atau juga bisa disebut dengan struma. Pada penyakit Graves, struma diikuti oleh adanya kelainan pada mata (oftalmopati) dan kulit (dermopati). Ketiga hal tersebut disebut dengan trias Graves.^{4,6-8}

Dasar penatalaksanaan hipertiroid adalah membatasi sekresi hormon tiroid, baik dengan cara pemberian terapi yang menghambat sintesis atau pelepasan hormon tiroid, maupun dengan menurunkan jumlah jaringan kelenjar tiroid. Terdapat tiga pilihan terapi yang efektif untuk hipertiroid, yaitu pengobatan antitiroid, iodin radioaktif, dan pembedahan. Eropa dan Jepang lebih menganjurkan

pemberian pengobatan antitiroid sebagai pilihan pertama pasien dengan hipertiroid, sementara Amerika Serikat lebih menganjurkan iodin radioaktif. Namun, semua pilihan terapi pengobatan tersebut memiliki risiko dan risiko kegagalan terapi.^{1,9,10}

Pengobatan antitiroid terdiri dari obat-obatan dari kelas tionamid, yaitu propylthiouracil (PTU), metimazol, dan karbimazol. Pemilihan pengobatan antitiroid didasarkan pada pengalaman masing-masing klinisi. Namun, PTU memiliki keunggulan dalam hal menghambat konversi tiroksin (T₄) menjadi triiodotironin (T₃) dalam jaringan tiroid dan perifer. PTU masih menjadi salah satu pilihan utama pengobatan antitiroid, terutama pada pasien hamil dan pasien dengan krisis tiroid. Selain itu, Decroli (2014) menyatakan bahwa PTU juga memiliki efek imunologis sehingga dijadikan salah satu modalitas terapi yang penting pada penyakit Graves.^{1,11-13}

Pengobatan antitiroid terdiri dari terapi inisial dan terapi pemeliharaan. Terapi inisial diberikan hingga tercapai kadar hormon tiroid yang normal. Lama pemberian terapi inisial berkisar dari 4 sampai 12 minggu. Setelah mencapai kadar hormon tiroid yang normal, terapi pemeliharaan dimulai dengan menurunkan dosis PTU hingga 50%.^{1,12}

Perbaikan klinis didapatkan selama dalam terapi inisial PTU, yaitu dalam waktu 2 – 4 minggu pengobatan. Perbaikan klinis tersebut termasuk palpitasi dan penambahan berat badan. Begitu juga dengan status metabolik yang mencapai kadar normal dalam waktu 4 - 12 minggu. Selama pengobatan, ukuran kelenjar tiroid mengecil pada 30% pasien, selebihnya ukuran kelenjar tiroid tidak mengecil bahkan

pada beberapa kasus membesar. Hal tersebut menandakan bahwa proses penyakit yang berjalan progresif, terjadinya hipotiroidisme, atau peningkatan kadar TSH yang menjadi dampak dari pengobatan.^{1,11,14}

Hormon tiroid, yang terdiri dari hormon tiroksin (T₄) dan triiodotironin (T₃) merupakan salah satu faktor yang penting dalam pengaturan aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid memiliki mekanisme *feedback* negatif terhadap hipofisis dan hipotalamus. Hal ini yang menjelaskan pengaruh hormon tiroid pada sekresi TSH dari hipofisis dan sekresi *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) dari hipotalamus. Oleh karena itu, pemberian PTU pada hipertiroid, selain akan menurunkan kadar hormon tiroid, akan menyebabkan peningkatan kadar TRH dan TSH.^{1,4,15,16}

Thyrotropin-releasing hormone, hormon hipofisiotropik peptida pendek, merupakan tripeptida pyroGlu-His-Pro-NH₂. TRH disintesis di regio hipotalamus lateral, tepatnya di *paraventricular nuclei* (PVN) dan *anterior paraventricular nuclei*. Pengaturan ekspresi TRH juga dipengaruhi oleh mekanisme *feedback* negatif di PVN hipotalamus. Hal ini digambarkan oleh kadar hormon tiroid yang berhubungan terbalik dengan kadar mRNA pro-TRH di PVN. Efek tersebut disebabkan lebih banyak oleh hormon T₃ daripada hormon T₄.¹⁷⁻¹⁹

Thyrotropin-releasing hormone akan merangsang sintesis dan sekresi TSH dari sel tirotropik. Efek TRH ini diinisiasi dengan ikatan peptida dengan GPCR pada membran plasma tirotropik. Hormon tiroid dan somatostatin mengantagonis efek TRH namun tidak mengganggu ikatannya. Aksi TRH dimediasi terutama oleh G_{q/11}

dan hidrolisis dari phosphatidylinositol, dengan fosforilasi protein kinase dan meningkatkan kalsium bebas intraseluler sebagai langkah penting pada aktivasi postreseptor. TRH merangsang pembentukan koding mRNA untuk TSH sekaligus mengatur sekresinya dan merangsang stimulasi mitogenesis tirotropik.¹⁷⁻¹⁹

Sekresi TRH dipengaruhi oleh hormon tiroid melalui mekanisme *feedback* negatif pada aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Kadar hormon tiroid yang rendah dapat mensensitisasi hipofisis terhadap TRH. TRH kemudian akan merangsang sekresi TSH dalam hitungan menit. TSH tersebut kemudian akan berikatan dengan reseptornya di kelenjar tiroid. Ikatan tersebut akan memberikan dampak sintesis dan sekresi hormon tiroid serta proliferasi dari sel tirosit kelenjar tiroid itu sendiri. Proliferasi tersebut akan menyebabkan pembesaran dari kelenjar tiroid. Hal ini menyebabkan TRH disebut memiliki efek tidak langsung terhadap kelenjar tiroid melalui TSH.¹⁷⁻¹⁹

Thyroid-stimulating hormone, yang disebut juga dengan tirotropin, adalah glikoprotein yang disekresikan oleh bagian anterior dari kelenjar hipofisis. TSH kemudian akan berikatan dengan reseptornya, yang disebut dengan TSH *receptor* (TSHR), di kelenjar tiroid dan di jaringan ekstratiroid. Selain merangsang sintesis dan sekresi dari hormon tiroid, ikatan TSH dengan TSHR di kelenjar tiroid akan menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid melalui proliferasi tirosit.²⁰⁻²²

Thyroid-stimulating hormone merupakan pengatur pembesaran kelenjar tiroid yang utama. Ikatan TSH pada TSHR di kelenjar tiroid akan mengeluarkan efek mitogenik dari TSH dengan mengaktivasi jalur *adenylyl cyclase* dan

phosphatidylinositol. Jalur ini akan mengaktivasi beberapa protein, termasuk JAK/STAT, mTOR/S6K1 dan protein yang berkaitan dengan siklus sel. Efek mitogenik dari TSH juga dihasilkan dari interaksi TSH dengan faktor pertumbuhan *epidermal growth factor* (EGF) dan *insulin-like growth factor* (IGF)-1.^{21,23,24}

Berdasarkan latar belakang di atas, maka Penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Pengaruh pemberian terapi inisial PTU terhadap kadar TRH dan TSH pada penyakit Graves”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian terapi inisial PTU terhadap kadar TSH dan TRH serum pada penyakit Graves?

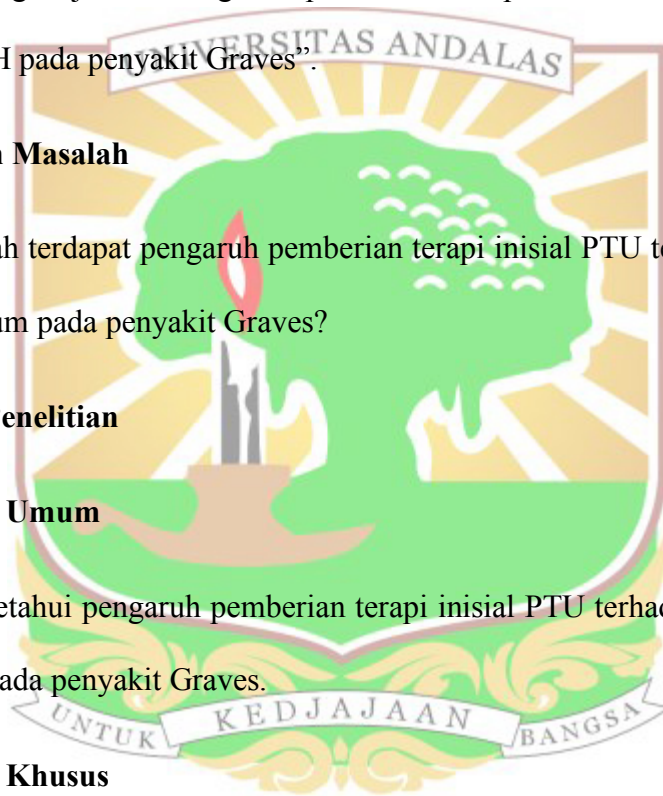
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian terapi inisial PTU terhadap kadar TSH dan TRH serum pada penyakit Graves.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian terapi inisial PTU terhadap perubahan kadar TSH serum pada awal dan akhir terapi inisial PTU pada penyakit Graves.



2. Mengetahui pengaruh pemberian terapi inisial PTU terhadap perubahan kadar TRH serum pada awal dan akhir terapi inisial PTU pada penyakit Graves.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian PTU terhadap kadar TSH dan TRH serum pada penyakit Graves.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kewaspadaan kepada klinisi bahwa kadar TSH dan TRH serum belum mencapai target pengobatan walaupun kadar hormon tiroid pasien sudah normal setelah terapi inisial PTU.

