

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Graves merupakan salah satu penyakit tiroid autoimun dan merupakan penyebab terbanyak dari hipertiroidisme. Sekitar 80% kasus hipertiroid di dunia disebabkan oleh Graves. Selain penyakit Graves, Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun lain yang sering ditemui. Hipertiroid adalah suatu gangguan yang melibatkan hasil sintesis dan sekresi dari hormon tiroid oleh kelenjar tiroid, yang menyebabkan kondisi hipermetabolisme dari tirotoksikosis. Hipertiroid ditandai dengan adanya kadar serum *Tiroid Stimulating Hormone* (TSH) yang rendah dengan adanya peningkatan dari kadar *Triiodotironin* (T3) dan atau *free Thyroxine* (fT4). Hipertiroid sendiri merupakan penyakit endokrin metabolik yang menempati urutan kedua terbesar setelah diabetes melitus. Selain Graves penyebab hipertiroid lainnya adalah struma multinodosa toksik (Penyakit *Plummer*) sebanyak 40%, dan adenoma toksika.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Penyakit Graves secara klasik ditandai dengan adanya hipertiroidism dan diffus goiter, Graves juga dapat dihubungkan dengan oftalmopati dan kadang dermopati. Penelitian terakhir menunjukkan adanya hubungan timbal balik yang erat antara beberapa jalur imun. Beberapa jalur sel B dan sel T melalui *Antigen Presenting Cell* (APC) dan produksi sitokin memperlihatkan adanya difrensiasi dari sel T *helper* (Th) dan sel T *regulator* (Treg).<sup>2,6,7</sup>

Di Amerika Serikat sendiri, Graves merupakan penyebab hipertiroid utama dan Graves yang tidak diterapi meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Hipertiroid menyebabkan peningkatan pengeluaran hormon tiroid sehingga menyebabkan keadaan hipermetabolisme yang ditandai dengan peningkatan pengeluaran energi saat beristirahat, penurunan berat badan, penurunan kadar kolesterol, peningkatan lipolisis, dan glukoneogenesis. Morbiditas dan mortalitas hipertiroid juga terutama karena kejadian kardiovaskuler (atrial fibrilasi), gagal jantung, hipertensi pulmonal, angina pectoris dan stroke dan komplikasi skeletal (osteoporosis). Pada anak-anak keterlambatan diagnosa dapat dihubungkan dengan gangguan perkembangan syaraf, keterlambatan pematangan otot sampai penurunan kemampuan belajar, sehingga kecepatan untuk mengatasi keadaan hipertiroidisme sangat penting. Sebagai tambahan penyakit Graves memiliki efek negatif terhadap kualitas hidup baik karena proses penyakit itu sendiri ataupun perawatannya.<sup>8, 9,10,11</sup>

Hormon tiroid diproduksi oleh kelenjar tiroid, terdiri dari hormon tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3), yang bekerja melalui hormon reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$ . Hormon ini memainkan peranan penting dalam diferensiasi dan pertumbuhan sel dan membantu dalam mempertahankan keseimbangan suhu, metabolik, dan keseimbangan energi dengan mengatur penyimpanan dan pengeluaran energi pada manusia. Hormon tiroid mengatur metabolisme melalui aksi di otak, lemak, otot, hati dan pankreas. Hormon tiroksin berisi empat iodin atom. Deiodinasi menyebabkan terbentuknya hormon tiroid aktif T3 atau T3 *inaktif* (rT3). Hormon tiroid merupakan salah satu faktor yang penting dalam pengaturan aksis hipotalamus–hipofisis-tiroid. Hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid memiliki mekanisme umpan balik negatif terhadap hipofisis dan hipotalamus terutama melalui hormon reseptor tiroid  $\beta_2$  untuk menghambat produksi TSH dan

TRH. Kadar hormon tiroid yang tinggi secara cepat dan langsung menekan ekspresi dan sekresi dari TSH dan menghambat stimulasi TRH terhadap TSH, mengindikasikan bahwa hormon tiroid merupakan regulator dominan dari produksi TSH. <sup>11,12</sup>

Tiroksin lebih baik sebagai prekursor dibanding T3. Tiroksin disekresikan duapuluh kali lipat dibanding T3. Tiroksin dikonversikan menjadi T3 oleh enzim deiodinase. Tiroksin memiliki waktu *biologic half life* lebih lama dibanding T3. Ini dimungkinkan karena afinitas ikatan T3 terhadap protein plasma lebih rendah dibanding T4, sehingga kadar T4 tinggi di sirkulasi. Meski hanya 0,04% T4 dan 0,4% T3 dalam bentuk bebas, tapi inilah yang mempunyai efek dalam tubuh sehingga pemeriksaan *free hormone* lebih dipilih dalam penegakan diagnosa. Pada awal penentuan diagnosis perlu diperiksa TSH, namun dalam pemantauan TSH tidak perlu diperiksa karena TSH tetap tersupresi padahal keadaan membaik. Hal ini karena supresi terlalu lama pada sel tiotrop oleh hormon tiroid sehingga lambat pulih (*lazy pituitary*). <sup>5,12,13,14,15</sup>

Keadaan hipertiroid pada Graves ditandai dengan adanya peningkatan FT4 atau T3 dengan diikuti penurunan serum TSH. Dimana pemeriksaan kadar FT4 dan TSH dianjurkan oleh 90% endokrinologis jika ditemukan pasien dicurigai menderita Graves. Kadar T3 yang meningkat juga ditemukan pada pasien Graves tetapi pemeriksaannya hanya dianjurkan oleh 40% endokrinologist, sehingga pemeriksaan FT4, FT3 atau T3 dan TSH merupakan pemeriksaan yang harus dilakukan pada pasien yang dicurigai menderita tirotoksikosis. <sup>16,17</sup>

Kondisi hipertiroid dari penyakit Graves diterapi dengan mengurangi sintesis hormon, menggunakan obat antitiroid atau dengan mengurangi jaringan

tiroid dengan terapi radioiodine atau tiroidektomi. Pemilihan obat anti tiroid baik untuk pasien maupun medis sangat penting mengingat ketiga modalitas ini sudah dikenal sebagai strategi penatalaksanaan yang pasti dan efektif. Pemilihan obat anti tiroid menurut ATA dan AACE *guidelines* (2016) diberikan pada pasien dengan kemungkinan remisi yang besar, kehamilan, orang tua atau pasien yang beresiko tinggi untuk dilakukan operasi, pasien yang sulit untuk mengikuti radiasi rutin, pasien yang tidak memiliki akses ke dokter bedah, pasien dengan tiroid ophthalmopathy yang berat dan sedang dan pasien yang membutuhkan kontrol penyakit secara lebih cepat.<sup>10,16,18</sup>

Thionamides adalah obat anti tiroid yang umum digunakan dan diperkenalkan penggunaannya oleh Astwood tahun 1943. *Methimazole* (MMI), *Carbamazole* (CBZ), dan *Prophyltiourasil* (PTU) adalah obat anti tiroid utama. Beta bloker digunakan sebagai kombinasi dari salah satu terapi diatas untuk memperbaiki gejala hipertiroidism. Obat obatan ini menghambat sintesis hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Obat obatan ini memiliki efek immunosupresif baik secara langsung ataupun tidak langsung, tapi efek utamanya adalah untuk menghambat sintesis hormon tiroid dengan interfensi melalui tiroid peroksidase pada *Thyroglobulin* yang merupakan langkah penting dari sintesis tiroksin (T4) dan *Triiodothyronin* (T3). Mereka juga membantu mengontrol penyakit dengan secara tidak langsung mempengaruhi sistem imun. Pemilihan obat didasarkan atas ketersediaan terapi. Carbimazole sering digunakan di Inggris. Metimazole dan PTU di Amerika Serikat, dan MMI digunakan di Eropa dan Asia.<sup>9,10,18</sup>

Methimazole dan PTU telah lama dikenal sebagai terapi Graves. Obat anti tiroid ini dikenal dengan efek biokimianya dengan mengurangi biosintesis hormon



tiroid dengan menghambat aksi dari tiroid peroksidase seperti yang disebutkan oleh Engler *et al* (1983). Obat anti tiroid diperkirakan memiliki efek imunologi baik pada *Thyrocyte Immunocyte* sinyal dan pengurangan produksi hormon tiroid.

12,16

Methimazole dan PTU masuk ketubuh dan terkonsentrasi di kelenjar tiroid dan bekerja dalam spektrum luas dalam sintesis hormon tiroid. Efek utama dari MMI dan PTU adalah menghambat sintesis hormon baik itu ekstra dan intra tiroid.<sup>4</sup>

Efek MMI dan PTU secara intratirooidal adalah menghambat organifikasi iodium, menghambat iodinasi dari residu tiroglobulin dengan interaksi dengan TPO dimana MMI dan PTU menekan TPO melalui iodin yang teroksidasi dan iodinasi selanjutnya dari tiroglobulin, menghambat penggabungan dari iodothyrosin dan efek immunosupresif, sedangkan efek secara eksratiroid adalah menghambat efek transkripsi hormon tiroid melalui ikatan yang tidak sempurna dari reseptor nuklear T3 dan melalui rekrutment dari co supresor dan atau disosiasi co aktivator. Khusus PTU bisa menghambat konversi dari T4 menjadi T3, melalui penghambatan pada aksi deiodinase tipe I.<sup>4</sup>

Tionamid merupakan obat antitiroid yang digunakan sebagai modalitas terapi Graves dengan hipertiroid. Methimazole pada awalnya dapat diberikan secara oral dengan dosis 10-30 mg per hari untuk mencapai kondisi eutiroid, kemudian secara perlahan dititrasi turun 5-10 mg per hari sebagai dosis perawatan, sementara PTU diberikan 100-300 mg per delapan jam kemudian dititrasi turun 50-200 mg per hari, satu atau dua kali pemberian per hari. Pasien sebaiknya dilakukan pemeriksaan klinis dan laboratorium secara berkala setiap 4

minggu. Dosis dari tionamide akan disesuaikan sesuai dengan kadar T3 atau FT4, dimana kadar TSH sering tetap dalam kondisi tertekan selama beberapa bulan.<sup>4,6,19</sup>

Status eutiroid dapat dicapai dengan penggunaan obat anti tiroid tionamide dalam waktu 4 sampai 5 minggu, dimana MMI diberikan sekali sehari sedang PTU diberikan beberapa kali sehari. Corales *et al* (1997) mendapatkan pada pasien yang diterapi dengan MMI mengalami penurunan hormon serum yang signifikan pada pasien Graves yang telah diterapi selama 30 hari. Dari penelitian yang dilakukan oleh Okamura *et al* (1987) dan Homsanit *et al* (2001) didapatkan MMI bisa menormalkan aktivitas hormon tiroid lebih cepat yaitu 2-4 minggu pengobatan. Menurut Pedro *et al* (2011) efek eutiroid muncul setelah terapi MMI 4 minggu. Menurut Klatka M *et al* (2014) MMI bisa mencapai kadar eutiroid dalam jangka waktu 4-6 minggu. Menurut Cooper dan Rivkees (2001) MMI juga memiliki efek samping yang mengancam nyawa yang lebih sedikit dan menurut Cooper (2005), MMI lebih banyak tersedia di banyak negara.<sup>4,19,20,21,22,23,24</sup>

Menurut Homsanit (2001), setelah terapi PTU selama 12 minggu didapatkan 19,4% pasien yang mencapai eutiroid. He *et al* (2004) mengatakan pemberian PTU selama 8 minggu menyebabkan angka kejadian eutiroid sebanyak 20%, dibanding MMI yang lebih dari dua kali lipatnya, kondisi eutiroid ini diikuti dengan penurunan TRAb. Marina (2011), T3 dan FT4 dengan penggunaan PTU mengalami penurunan signifikan mencapai kadar normal selama pemberian dosis initial. Decroli *et al* (2014) memperlihatkan adanya penurunan kadar hormon tiroid mencapai eutiroid dan IL4 pada terapi Graves dengan PTU.<sup>4,19,20,21,22,23,24</sup>

Dari beberapa penelitian diatas dapat dilihat adanya perbedaan pencapaian kondisi eutiroid antara obat antitiroid PTU dan MMI, sehingga berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Perbedaan efek terapi initial methimazole dibandingkan dengan propylthiouracil terhadap kadar *free thyroxine* pada penyakit Graves”.

## 1.1 Identifikasi Masalah

Apakah ada perbedaan efek hormonal antara methimazole dengan propylthiouracil sebagai terapi awal pada penderita penyakit Graves?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum :

Untuk mengetahui perbedaan efek terapi inisial methimazole dengan propylthiouracil terhadap variabel hormonal pada penderita Graves.

### 1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar FT4 sebelum terapi penderita Graves yang baru dikenal.
2. Mengetahui perubahan kadar FT4 setelah terapi 4 dan 8 minggu yang mendapat MMI
3. Mengetahui perubahan kadar FT4 setelah terapi 4 dan 8 minggu yang mendapat PTU
4. Mengetahui perbedaan kadar FT4 serum setelah terapi 4 dan 8 minggu antara yang mendapat MMI dengan PTU.

5. Mengetahui perbedaan persentase kejadian eutiroid pada pasien Graves pada kelompok yang mendapat MMI dan PTU

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai perbedaan efek pemberian MMI dengan PTU terhadap kadar FT4 pada pasien Graves.
2. Data yang diperoleh dapat dijadikan dasar suatu penelitian jangka panjang yaitu penelitian dengan terapi pemeliharaan MMI dan PTU selama 12-18 bulan untuk melihat respon hormonal pada penyakit Graves.
3. Data yang diperoleh diharapkan dapat menjadi acuan pemilihan terapi obat anti tiroid.

