

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
TERAPI PROPYLTHIOURACIL DAN METHIMAZOLE
PADA IBU HAMIL DENGAN HIPERTIROID**



**AGATHA TYAS ESTU PINILIH
2443018131**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2022**

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI
PROPYLTHIOURACIL DAN METHIMAZOLE PADA IBU HAMIL
DENGAN HIPERTIROID**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

AGATHA TYAS ESTU PINILIH

2443018131

Telah disetujui pada tanggal 07 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

A blue ink signature, likely belonging to Elisabeth K., written in a cursive style.

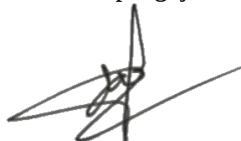
apt. Elisabeth K., S.Farm., M.Farm.Klin
NIK. 241.14.0831

Pembimbing II,

A blue ink signature, likely belonging to Yufita R.W., written in a cursive style.

apt. Yufita R.W., S.Farm., M.Farm.Klin
NIK. 241.19.1061

Mengetahui,
Ketua penguji

A black ink signature, likely belonging to Drs. Didik Hasmono, written in a bold, stylized cursive style.

apt. Drs. Didik Hasmono, MS.
NIK. 241.LB.0351

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI NASKAH SKRIPSI

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya yang berjudul: **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada Ibu Hamil dengan Hipertiroid”** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 7 Juni 2022



Agatha Tyas Estu Pinilih
2443018131

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 7 Juni 2022



Agatha Tyas Estu Pinilih
2443018131

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI PROPYLTHIOURACIL DAN METHIMAZOLE PADA IBU HAMIL DENGAN HIPERTIROID

AGATHA TYAS ESTU PINILIH
2443018131

Hipertiroid merupakan salah satu gangguan endokrin yang paling umum terjadi pada wanita hamil yang ditandai dengan adanya sekresi berlebihan dari tiroid tri-iodothyronine dan tiroksin yang dapat menimbulkan hiperfungsi tiroid. Obat antitiroid golongan thioamida merupakan terapi pilihan untuk hipertiroid selama kehamilan. Obat ini mampu menurunkan produksi hormon tiroid dari kelenjar dan menyebabkan penurunan bertahap pada tanda dan gejala agar kembali normal selama 3-4 minggu. Obat antitiroid mampu mengurangi iodinasi residu tirosin dalam tiroglobulin dengan menghambat oksidasi yang dikatalisis oleh reaksi *thyroperoxidase* dengan bertindak sebagai substrat sehingga secara kompetitif menghambat interaksi dengan tirosin. Tujuan penelitian kajian pustaka ini untuk memaparkan bukti ilmiah terkait efektivitas dan keamanan terapi antitiroid pada ibu hamil yang mengalami hipertiroid. Proses pencarian artikel dilakukan menggunakan *database* PUBMED dan *Google Scholar* dengan sebanyak 6 artikel terpilih yang sesuai dengan kriteria inklusi. Hasil efektivitas terapi antitiroid kombinasi Propylthiouracil ≤ 150 mg/hari-Methimazole dosis ≤ 5 mg/hari dan penggunaan tunggal bergantian Propylthiouracil dosis 150 mg/hari-Methimazole dosis 5-10 mg/hari terbukti efektif dalam memperbaiki kadar TSH dan FT4 pada ibu hamil dengan hipertiroid. Penggunaan antitiroid Propylthiouracil ≤ 150 mg/hari dan Methimazole dengan dosis ≤ 5 mg/hari selama kehamilan dianggap aman karena dapat menekan efek samping *teratogenic*, *embryopathy*, hepatotoksitas dan efek samping lain yang terjadi baik pada ibu hamil maupun pada janin dan neonatus.

Kata Kunci: propylthiouracil, methimazole, hipertiroid, ibu hamil, efektivitas dan keamanan

ABSTRACT

A LITERATURE REVIEW THE EFFECTIVENESS AND SAFETY PROPYLTHIOURACIL AND METHIMAZOLE THERAPY IN PREGNANCY WOMEN WITH HIPERTIROIDISM

**AGATHA TYAS ESTU PINILIH
2443018131**

Hyperthyroidism is a frequent endocrine disease in pregnant women, characterized by increased thyroid secretion of triiodothyronine and thyroxine, which can result in thyroid hyperfunction. The thioamide class of antithyroid drugs is the treatment of choice for hyperthyroidism during pregnancy. This drug can decrease the production of thyroid hormone from the gland and cause a gradual decrease in signs and symptoms to return to normal over 3-4 weeks. Antithyroid drugs can reduce the iodination of tyrosine residues in thyroglobulin by inhibiting the oxidation catalyzed by the thyroid peroxidase reaction by acting as a substrate thereby competitively inhibiting the interaction with tyrosine. The purpose of this literature review is to present scientific evidence regarding the effectiveness and safety of antithyroid therapy in pregnant women with hyperthyroidism. The article search process was conducted using the PUBMED and Google Scholar databases with 6 selected articles that matched the inclusion criteria. The results of the effectiveness obtained based on selected articles on antithyroid combination therapy Propylthiouracil at a dose of ≤ 150 mg/day-Methimazole at a dose of ≤ 5 mg/day and single therapy alternately Propylthiouracil at dose 150 mg/day-Methimazole at dose 5-10 mg/day during pregnancy proved effective in increasing TSH and fT4 levels in pregnant women with hyperthyroidism. The use of Propylthiouracil with a dose of ≤ 150 mg/day and Methimazole with a dose of ≤ 5 mg/day is considered safe because it can suppress teratogenic side effects, embryopathy, hepatotoxicity and other side effects that occur both in pregnant women and to the fetus and neonate.

Keywords: propylthiouracil, methimazole, hyperthyroidism, pregnant women, effectiveness and safety

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan rahmat berkat perlindungan dan penyertaan sehingga skripsi yang berjudul **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada Ibu Hamil dengan Hipertiroid”** dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu oleh penulis. Pembuatan skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa telah banyak pihak yang membantu serta memberikan dukungan dari awal hingga akhir, sehingga pada akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah memberkati dan menyertai penulis selama proses untuk memperoleh gelar sarjana farmasi.
2. apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin selaku pembimbing 1 dan apt. Yufita Ratnasari Wilianto, S.Farm., M.Farm.Klin selaku pembimbing 2 yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan saran, dan motivasi selama penulisan skripsi.
3. apt. Drs. Didik Hasmono, MS selaku dosen penguji 1 dan apt. Ida Ayu Andri Parwitha S.Farm., M.Farm. selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan pengarahan, saran dan masukkan sehingga proses penyusunan skripsi dapat berjalan dengan baik dan lancar.
4. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. apt. Sumi Wijaya, S.Si, Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku ketua Program Studi Strata 1 Fakultas Farmasi yang telah memberikan arahan selama proses pembelajaran.
7. apt. Dr. R.M. Wuryanto Hadinugroho, M.Sc. selaku penasehat akademik yang senantiasa membimbing selama proses pendidikan dan perkuliahan.
8. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah bersedia membagikan ilmunya kepada saya.
9. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu penulis selama proses penelitian.
10. Kedua Orang Tua saya, Hieronimus Legino dan Yuliana Sugiyanti, kedua Adik Kandung saya, Leo Agung Tyas Prasaja dan Paulus Tyas Ihaka Utama serta keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang, mendukung, mendoakan, serta memotivasi saya baik secara moral maupun material dari awal perkuliahan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Havis Nutrianti dan Prodio Krety Asyera selaku kakak tingkat dan teman kos yang telah memberikan saran, dukungan dan motivasi dari proses awal penyusunan skripsi sampai selesai.
12. Bernardus Damar Seto selaku teman spesial penulis yang telah memberikan semangat, dukungan, kesabaran, doa dan motivasi kepada penulis dari awal penyusunan sampai dengan terselesainya skripsi ini.
13. Bobrok's Family (Maria Kristia, Neny Trianti, Putri Yuliani, Riri Nur dan Ulvita Devi) selaku sahabat-sahabat yang telah mendukung dan memberi semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.

14. Christina Asri Widyaningsih selaku teman penulis yang telah menyemangati dan mendukung dari awal penyusunan sampai dengan terselesainya skripsi ini.
15. Teman kos (Cinthya, Ce Ayu, dan Febby) yang telah mendukung dan memberi semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
16. Teman-teman Angkatan 2018 yang telah kebersamai dan memberikan motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Dengan ini saya persembahkan skripsi ini untuk almamater terkasih Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, melalui skripsi ini penulis berharap agar dapat memberikan manfaat bagi masyarakat umum dan juga bagi perkembangan ilmu kefarmasian di kemudian hari.

Surabaya, 7 Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Tinjauan tentang Kelenjar Tiroid	8
2.2. Tinjauan tentang Kelenjar Tiroid Selama Kehamilan	10
2.3. Tinjauan tentang Gangguan Kelenjar Tiroid	11
2.4. Tinjauan tentang Diagnosis dan Pemeriksaan Gangguan Kelenjar Tiroid	12
2.5. Tinjauan tentang Hipertiroid.....	15
2.5.1. Pengertian Hipertiroid.....	15
2.5.2. Patofisiologi.....	16
2.5.3. Keluhan dan Gejala.....	16
2.5.4. Diagnosis dan Pemeriksaan Hipertiroid.....	18

Halaman

2.5.5.	Penatalaksanaan Hipertiroid	19
2.6.	Tinjauan tentang Kelenjar Tiroid Selama Kehamilan	22
2.6.1.	Presentasi Klinis Penyakit Hipertiroid pada Kehamilan	23
2.6.2.	Manifestasi Klinis Penyakit Hipertiroid pada Kehamilan..	23
2.6.3.	Pemeriksaan Laboratorium.....	24
2.6.4.	Tatalaksana Penyakit Hipertiroid pada Kehamilan	24
2.7.	Tinjauan tentang Obat Antitiroid Golongan Thionamide.....	26
2.7.1.	Tinjauan tentang Propylthiouracil	27
2.7.2.	Tinjauan tentang Methimazole	29
28.	Tinjauan tentang Efek Samping Penggunaan Antitiroid	31
2.9.	Tinjauan tentang <i>Evidence Based Medicine</i> (EBM)	35
2.10.	Tinjauan tentang Kajian Literatur / <i>Literatur Review</i>	38
2.11.	Tinjauan tentang <i>Database</i>	41
2.12.	Tinjauan tentang Bagan Alur Pemilihan Artikel.....	43
2.13.	Kerangka Konseptual	44
BAB 3.	METODE PENELITIAN.....	46
3.1.	Metode Penelitian.....	46
3.2.	Strategi Pengumpulan Data.....	46
3.3.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	47
3.3.1.	Kriteria Inklusi.....	47
3.3.2.	Kriteria Eksklusi	47
3.4.	Studi Eligibilitas	48
3.5.	Proses Pemilihan Artikel Terpilih	48
3.6.	Definisi Operasional	50
3.7.	Ekstraksi Data	50
3.8.	Analisis Data	51

	Halaman
3.9. Alur Pelaksanaan Penelitian.....	51
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	53
4.1. Hasil Penelitian	53
4.1.1. Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur	53
4.1.2. Karakteristik Artikel Terpilih	54
4.1.3. Efektivitas Terapi Antitiroid (Propylthiouracil dan Methimazole) Pada Pasien Ibu Hamil Hipertiroid dengan <i>Graves Disease</i> dan Penyakit Lainnya.....	55
4.1.4. Keamanan Terapi Antitiroid (Propylthiouracil dan Methimazole) Pada Pasien Ibu Hamil dengan Hipertiroid	59
4.2. Pembahasan.....	62
4.2.1. Efektivitas Terapi Antitiroid (Propylthiouracil dan Methimazole) Pada Pasien Ibu Hamil Hipertiroid dengan <i>Graves Disease</i> dan Penyakit Lainnya.....	63
4.2.2. Keamanan Terapi Antitiroid (Propylthiouracil dan Methimazole) Pada Pasien Ibu Hamil dengan Hipertiroid	66
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	69
5.1. Kesimpulan	69
5.2. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN.....	76

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Keluhan dan Gejala Hipertiroid 17
Tabel 3.1	<i>Searching Strategy</i> Pencarian Literatur 47
Tabel 4.1	Karakteristik Jurnal yang Digunakan 55
Tabel 4.2	Efektivitas Antitiroid (PTU dan MMI) Pada Pasien Ibu Hamil Hipertiroid dengan <i>Graves Disease</i> dan Penyakit lainnya..... 56
Tabel 4.3	Profil Keamanan Antitiroid (PTU dan MMI) Pada Pasien Ibu Hamil dengan Hipertiroid 59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Nilai Fungsi Tiroid	15
Gambar 2.2 Piramida Hirarki Bukti Ilmiah.....	37
Gambar 2.3 Kerangka Konseptual.....	45
Gambar 3.1 Alur Diagram Pemilihan Artikel Terpilih.....	49
Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	52
Gambar 4.1 Alur Skrining Literatur Terpilih	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil Eligibilitas Artikel	76

DAFTAR SINGKATAN

T3	: <i>triiodothyronine</i>
T4	: <i>tetraiodothyronine</i>
TRH	: <i>thyrotropin-releasing hormone</i>
TSH	: <i>thyroid stimulating hormone</i>
Tg	: <i>tiroglobulin</i>
Perkeni	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
TBG	: <i>Thyroxine Binding Globulin</i>
T4 total	: <i>tiroksin total</i>
ft4	: <i>free T4</i>
hCG	: <i>human chorionic gonadotropin</i>
I ₂	: <i>Iodine</i>
TPO	: <i>tiroid peroksidase</i>
DIT	: <i>diiiodotyrosine</i>
MIT	: <i>monoiiodotyrosine</i>
TSH-R	: <i>thyroid stimulating hormone receptor</i>
TRAb	: <i>thyroid-stimulating hormone receptor antibodies</i>
FNA	: <i>fine-needle aspiration</i>
WBS	: <i>whole-body scanning</i>
RAIU	: <i>Radioactive Iodine Uptake</i>
OAT	: <i>Obat Anti Tiroid</i>
AKK	: <i>Aplasia kutis kongenital</i>
CA	: <i>Choanal Atresia</i>
ATA	: <i>American Thyroid Association</i>
EBM	: <i>Evidence Based Medicine</i>
RCT	: <i>Randomised Control Trials</i>
GTT	: <i>Gestational Transient Thyrotoxicosis</i>