

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid, yang akan disimpan sebagai residu asam amino dari tiroglobulin (Gunawan dkk., 2012). Kelenjar tiroid mengeluarkan dua hormon yaitu *triiodothyronine* (T3) dan *tetraiodothyronine* (T4, tiroksin) untuk menormalkan pertumbuhan dan perkembangan, suhu tubuh dan kadar energi dalam tubuh. Sel hipotalamus menghasilkan *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) yang berfungsi menstimulasi *thyroid stimulating hormone* (TSH). TSH merangsang mekanisme yang dimediasi adenililsiklase dalam sel tiroid untuk meningkatkan sintesis dan pelepasan T3 dan T4. Hormon T3 yang lebih aktif bekerja dengan cara umpan balik negatif di *pituitary* untuk memblokir aksi TSH dan di hipotalamus untuk menghambat sintesis dan sekresi TRH (Dong *et al.*, 2017). Sintesis T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid melibatkan empat langkah utama yaitu diawali transpor aktif iodine ke dalam sel tiroid, lalu terjadi oksidasi iodine dan iodiasi residu tirosin dalam tiroglobulin (Tg), setelah itu terjadi penggabungan molekul iodotirosin dalam tiroglobulin untuk membentuk T3 dan T4, dan proteolisis tiroglobulin, dengan pelepasan hormon bebas ke dalam sirkulasi (Oertli dan Udelsman, 2012). Gangguan yang terjadi pada kelenjar tiroid dapat bermacam-macam. Gangguan ini terjadi dapat disebabkan karena adanya perubahan ukuran dan perubahan sekresi hormon. Gangguan tiroid yang disebabkan adanya perubahan ukuran meliputi penyakit gondok dan nodul tiroid, sedangkan gangguan tiroid yang disebabkan adanya perubahan sekresi hormon meliputi hipotiroid dan hipertiroid (Perkeni, 2017). Hipertiroid merupakan salah satu gangguan endokrin yang paling umum terjadi pada wanita hamil dan dapat mengganggu

proses perkembangan janin pada masa kehamilan. Hipertiroid diartikan sebagai sindrom klinis yang menunjukkan bahwa jaringan menghasilkan nilai tinggi dari hormon tiroid (Dong *et al*, 2012). Hal ini ditandai dengan adanya sekresi berlebihan dari tiroid *tri-iodothyronine* dan tiroksin. Sekresi berlebihan dari tiroid *tri-iodothyronine* dan tiroksin ini dapat menimbulkan hiperfungsi tiroid sehingga dapat menyebabkan terjadinya penyakit *Graves*, yang merupakan penyakit spesifik pada organ akibat adanya gangguan autoimun yang dimediasi oleh stimulasi tiroid immunoglobulin yang dimana autoantibodi ini meniru aksi hormon perangsang tiroid yang menyebabkan peningkatan fungsi tiroid (Hackmon *et al.*, 2012). Gejala klinis dari hipertiroid dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk umur penderita, lamanya menderita hipertiroid dan kepekaan organ terhadap kelebihan kadar hormon tiroid. Manifestasi klinis yang sering muncul adalah penurunan berat badan padahal nafsu makan baik, kelelahan atau kelemahan otot, tremor, gugup, berdebar-debar, keringat berlebihan, tidak tahan panas, palpitasi dan pembesaran tiroid dan payah jantung. Gejala ini dapat berlangsung beberapa hari sampai beberapa tahun, bahkan kadang-kadang penderita juga tidak menyadari penyakitnya (Yunitawati, 2014).

Hipertiroid menjadi salah satu penyakit yang sering terjadi akibat adanya gangguan pada kelenjar tiroid. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Bahn *et al.* (2011) didapatkan prevalensi penderita hipertiroid di USA sebesar 1,2 %. Berdasarkan hasil Riskesdas (2013), prevalensi hipertiroid di Indonesia sebesar 0,4 %. Penyakit hipertiroid termasuk penyakit tidak menular dan lebih dari 700.000 orang di Indonesia terdiagnosis hipertiroid, dengan pasien terbanyak berada di Jawa (Badan Litbang Kementerian Kesehatan RI, 2013). Prevalensi hipertiroid dilihat dari jenis kelamin lebih banyak pada perempuan dari pada laki-laki, dengan persentase 0,6% pada perempuan dan 0,2% pada laki-laki (Pusdatin

Kementerian Kesehatan RI, 2015). Disfungsi tiroid cukup sering ditemukan pada kehamilan. Secara global, insidensi hipertiroid dalam kehamilan bervariasi, yaitu sekitar 2-17 dalam 1000 kelahiran, dan merupakan 1%-3% dari jumlah kasus hipertiroid. Data lain menunjukkan bahwa hipertiroid dalam kehamilan terjadi sebesar 0,05% - 3% dari seluruh jumlah kehamilan (Alamdari *et al.*, 2013; Renzo *et al.*, 2018; Suparman, 2019). Namun, untuk kasus di Indonesia sendiri belum terdapat data nasional terhadap angka kejadian hipertiroid pada kehamilan.

Selama kehamilan, terjadi perubahan fisiologis dari kelenjar tiroid. Perubahan fisiologis yang terjadi adalah peningkatan kadar TBG (*Thyroxine Binding Globulin*) hingga pertengahan masa kehamilan. Peningkatan TBG dapat meningkatkan kadar tiroksin total (T4 total) meskipun kadar hormon bebas (*free T4*) tetap. Oleh karena itu, untuk mengetahui status tiroid pasien selama kehamilan diperlukan pemeriksaan *free T4*, sedangkan pemeriksaan tiroksin total tidak dianjurkan. Sementara itu, kadar TSH cenderung turun pada trimester pertama kehamilan karena adanya peningkatan kadar β -HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) yang mempunyai struktur molekul mirip dengan TSH. β -HCG juga menstimulasi kelenjar tiroid untuk mensekresikan *free T4* dan menyebabkan gejala hipertiroid. Kondisi tersebut dinamakan *Gestational Transient Thyrotoxicosis* (GTT). Pemantauan klinis dan laboratorium perlu dilakukan dengan teliti pada pengelolaan hipertiroid saat masa kehamilan dengan harapan dapat menghindari komplikasi hipertiroid yang terjadi. Di sisi lain, penggunaan antitiroid yang berlebihan dapat berdampak hipotiroid pada janin. Pengobatan hipertiroid pada kehamilan penting untuk menghindari komplikasi pada ibu, janin, dan neonatus. Tujuan terapi hipertiroid pada kehamilan adalah menormalkan fungsi tiroid dengan dosis obat antitiroid terendah. Pengobatan ditargetkan agar kadar *free T4* terdapat pada nilai batas atas normal (0,8-1,4 ng/dL) (Pramono dan Subijanto,

2016). Hipertiroid yang tidak diobati pada kehamilan dapat memiliki konsekuensi yang parah pada kehamilannya dan pada janin juga neonatus. Komplikasi terkait kehamilan, seperti pre-eklamsia dan persalinan prematur juga lebih sering terjadi pada wanita dengan hipertiroid. Hipertiroid yang tidak diobati pada ibu hamil memiliki risiko kematian janin yang cukup besar. Terapi dengan obat antitiroid harus dikontrol dan sungguh-sungguh diperhatikan dengan fokus pada fungsi tiroid ibu dan menghindari hipotiroid pada janin (Cooper dan Laurberg, 2013).

Obat antitiroid golongan thioamida merupakan pilihan untuk terapi hipertiroid selama kehamilan. Obat ini mampu menurunkan output hormon tiroid dari kelenjar dan menyebabkan penurunan bertahap pada tanda dan gejala tirotoksikosis dengan tingkat metabolisme basal dan denyut nadi kembali normal selama 3-4 minggu. Cara kerjanya tidak sepenuhnya dipahami, 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. Obat propylthiouracil secara spesifik memiliki efek tambahan yaitu mengurangi deiodinasi T4 menjadi T3 di jaringan perifer (Ritter *et al*, 2020). Secara umum, Methimazole dan Propylthiouracil merupakan terapi pengobatan yang telah digunakan untuk hipertiroid selama kehamilan. Dosis Propylthiouracil yang dapat diberikan adalah 50-150 mg diberikan 3 kali sehari, namun secara umum Propylthiouracil yang diberikan pada ibu hamil yaitu 100 mg, diberikan 3 kali sehari (300 mg/hari) sedangkan dosis Methimazole yang dapat diberikan yaitu 10-20 mg/hari. Propylthiouracil merupakan obat pilihan pertama pada pasien hipertiroid yang sedang hamil trimester pertama. (Tjokroprawiro, 2015). Namun, terapi Propylthiouracil yang diberikan hingga akhir kehamilan akan meningkatkan kemungkinan terjadinya

hepatotoksitas pada bayi yang baru lahir. Penggunaan Methimazole pada kehamilan terutama pada trimester pertama tidak direkomendasikan karena efek embriopati pada pembentukan janin dan efek teratogenik Methimazole yang dapat menyebabkan malformasi kongenital seperti *aplasia cutis* dan *choanal atresia*, sehingga penggunaan Methimazole disarankan pada trimester kedua dan ketiga masa kehamilan. Maka dari itu, disarankan agar penggunaan antitiroid pada ibu hamil dengan hipertiroid diberikan dengan terapi kombinasi namun diberikan secara bergantian yaitu terapi obat Propylthiouracil yang diberikan selama periode trimester pertama lalu setelah itu diganti dengan terapi obat Methimazole selama sisa kehamilan. Selain itu, terapi obat Propylthiouracil direkomendasikan sebagai terapi utama pengobatan tirotoksikosis atau *thyroid storm* daripada Methimazole, dimana Propylthiouracil memiliki keunggulan dalam menghambat konversi perifer dari T4 ke T3 (Hackmon *et al.*, 2012; Tjokroprawiro, 2015).

Dengan adanya perubahan fisiologis selama kehamilan dari kelenjar tiroid seperti peningkatan kadar TBG (*Thyroxine Binding Globulin*) dan penurunan kadar TSH pada trimester pertama kehamilan dapat menyebabkan munculnya gejala hipertiroid dan apabila penyakit hipertiroid tersebut tidak diobati pada ibu hamil maka akan memiliki risiko kematian janin yang cukup besar (Laurentius dan Nanang, 2016). Oleh karena itu, perlu adanya terapi pengobatan dengan anti-tiroid untuk menghambat sintesis hormon tiroid yang diberikan selama kehamilan yaitu Methimazole dan Propylthiouracil. Berdasarkan penjelasan dari latar belakang di atas sangat penting untuk dilaksanakan penelitian kajian literatur dengan tujuan untuk mengetahui efektivitas (dengan melihat parameter kadar TSH dan *free T4*) dan keamanan (dengan melihat kejadian efek samping yang terjadi seperti efek *embryopathy*, efek *teratogenic* dan efek hepatotoksitas serta efek samping potensial lainnya) dari penggunaan Propylthiouracil pada trimester pertama

kehamilan, setelah itu diganti menggunakan Methimazole pada trimester selanjutnya, dimana kedua obat antitiroid digunakan sebagai terapi kombinasi secara bergantian pada ibu hamil dengan kondisi hipertiroid.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas dari terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada ibu hamil dengan hipertiroid?
2. Bagaimana keamanan dari terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada ibu hamil dengan hipertiroid?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efektivitas dari terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada ibu hamil dengan hipertiroid dengan melihat parameter kadar TSH dan *free* T4.
2. Untuk mengetahui keamanan dari terapi Propylthiouracil dan Methimazole pada ibu hamil dengan hipertiroid dengan melihat kejadian efek samping yang terjadi seperti efek *embryopathy*, efek *teratogenic* dan efek hepatotoksisitas serta efek samping potensial lainnya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Tenaga Kesehatan

Dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai obat anti-tiroid yaitu Propylthiouracil dan Methimazole sebagai terapi farmakologi serta keamanan dalam penggunaannya terutama pada ibu hamil penderita hipertiroid yang perlu penanganan khusus dalam pengobatannya.

1.4.2 Bagi Universitas Katolik Widya Mandala

Penelitian ini dapat menjadi salah satu sarana dalam penyampaian informasi. Informasi yang disampaikan khususnya di Fakultas Farmasi mengenai efektivitas dan keamanan obat antitiroid yaitu Propylthiouracil dan Methimazole pada ibu hamil yang mengalami hipertiroid.

1.4.3 Bagi Masyarakat Khususnya Ibu Hamil

Penelitian yang dilakukan tidak hanya bermanfaat bagi mahasiswa saja namun juga dapat bermanfaat bagi masyarakat luas. Penelitian ini pula dapat memberikan informasi khususnya pada ibu hamil penderita hipertiroid mengenai obat yang aman dan efektif untuk dikonsumsi selama kehamilan.