

Pilihan Pengobatan Hipertiroidisme pada Penyakit Graves

Oleh: Siti Nurdjanah dan Ahmad H. Asdie

Laboratorium Ilmu/Unit Pelaksana Fungsional Penyakit Dalam, Jurusan Ilmu Kedokteran Medik,
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito,
Yogyakarta

ABSTRACT

Siti Nurdjanah & Ahmad H. Asdie — *Choice of treatment for Graves' disease*

Graves' disease is the second common endocrine disease found in the clinic, characterized by hyperthyroidism, ophthalmopathy, diffuse struma with/without dermopathy. Common treatments for hyperthyroidism of Graves' disease are antithyroid drugs, subtotal thyroidectomy or radioiodine (^{131}I). However, reports in the medical literature present widely varying and often conflicting with regard to cure, relapse, frequency of side effects, cost, and compliance. No single form of therapy is acceptable to or suitable for all patients.

The choice of treatment should be based upon several factors, such as the age of the patients, the size of the thyroid gland, existence of complications, and other factors.

Key Words: Graves' disease – hyperthyroidism – antithyroid drugs – thyroidectomy – radioiodine

PENGANTAR

Penyakit Graves merupakan penyakit endokrin terbanyak kedua sesudah diabetes mellitus. Penyakit ini ditandai oleh hipertiroidisme, struma diffusa, oftalmopati (exoftalmus), dengan atau tanpa dermopati yang biasanya berupa mixedema lokal (*localized myxedema*) (Asdie, 1984). Sebagian besar penderita penyakit Graves menunjukkan hipertiroidisme pada segala tingkatan klinis. Pada beberapa keadaan mungkin dijumpai paralisis periodik yang dapat mendorong penderita memeriksakan dirinya ke banyak dokter spesialis (Asdie & Sigit Supriadi, 1987).

Penyembuhan yang sempurna tanpa komplikasi merupakan tujuan semua pengobatan penyakit, termasuk penyakit Graves. Pilihan pengobatan penyakit Graves yang tepat untuk dapat mengatasi hipertiroidisme yang ada, agar penderita menjadi bebas gejala, merupakan masalah bagi para dokter praktek.

Dalam makalah ini disajikan tinjauan tatalaksana hipertiroidisme pada penyakit Graves, yang dapat dikontrol dengan obat anti-tiroid, tindakan bedah, dan radioterapi (^{131}I). Namun demikian, semua tindakan terapi tersebut tidak menyembuhkan penyakit Graves yang mendasari hipertiroidisme yang ada.

PEMBAHASAN

Sampai saat ini tiga pilihan cara pengobatan penyakit Graves, yaitu obat, pembedahan dan radioisotop ^{131}I (Ingbar, 1987). Atas dasar patogenesisnya, semua cara terapi penyakit Graves adalah simptomatik, dengan demikian kesembuhan yang sebenarnya tidaklah mungkin. Pengobatan dengan obat anti-tiroid (tiostatika) umumnya berlangsung sejak dimulai sampai remisi atau terjadi remisi spontan, sedang strumektomi subtotal atau terapi yod radioaktif, efeknya adalah menghilangkan sebagian dari jaringan kelenjar, sehingga sisa jaringan yang menghasilkan hormon tiroksina juga menjadi berkurang. Cara ini jelas tidak ada kaitannya dengan proses kejadian penyakit.

1. Obat anti-tiroid

Ada tiga jenis obat yang dipakai untuk mengatasi hipertiroidisme pada penyakit Graves, yaitu obat golongan tionamida, yodium dan *beta-blocker*. Golongan tionamida yang dipakai adalah Propiltiourasil (PTU), karbimazol dan metimazol (Neomercazole), sedang *beta-blocker* yang sering dipakai adalah golongan propranolol (Mazzaferrri *et al.*, 1976).

Indikasi pemilihan obat adalah:

- struma kecil
- struma kecil tanpa kompresi mekanik ke sekitarnya,
- graviditas atau sedang menyusui,
- anak-anak dan dewasa muda (usia < 40 tahun),
- tua, yang tidak mau terapi ablasi,
- bentuk berat,
- persiapan untuk tindakan bedah atau terapi yod radioaktif,
- kontaminasi dengan yod.

Adapun keuntungan memakai terapi obat adalah:

- cara pemberian mudah dan dapat dilakukan secara rawat jalan,
- dalam 2–4 minggu dapat dicapai situasi eutiroid,
- sangat jarang dijumpai komplikasi hipotiroidisme,

sedang kerugian pemakaian cara terapi obat adalah:

- memerlukan kerjasama yang baik antara dokter dan pasien karena pemakaian obat yang berlangsung lama,
- kalau timbul sesuatu yang tidak menguntungkan terpaksa diubah ke cara terapi yang lain,
- efek samping yang berupa reaksi alergi atau toksik,
- angka residif yang cukup tinggi (Becker, 1984).

a. Golongan tionamida

Walaupun sudah hampir setengah abad obat antitiroid ditemukan dan dipakai dalam klinik (Astwood, 1984), mekanisme kerjanya belum seluruhnya dimengerti (DAFTAR 1), sedang beberapa sifat farmakologik obat antitiroid dapat dilihat dalam DAFTAR 2 (Cooper, 1984).

Obat antitiroid banyak dipakai, karena obat ini tidak ablatif dan tidak menimbulkan trauma. Tetapi harus diingat, obat antitiroid tidak lepas dari efek yang tidak diinginkan dan juga tidak kuratif. Obat antitiroid banyak digunakan

DAFTAR 1. – Mekanisme kerja obat antitiroid¹⁾**Intratiroid**

1. Menghambat yodinasi tiroglobulin dengan jalan oksidasi yod dari residu tirosina
2. Menghambat reaksi kopling antara yodotirosina (MIT dan DIT) menjadi T₃ dan T₄
3. Terikat ke tiroglobulin dan mungkin mengubah strukturnya
4. Menghambat biosintesis tiroglobulin

Ekstratiroid

1. Menghambat konversi T₄ menjadi T₃ (hanya PTU)
2. Mempengaruhi sistem imun (peran in vivo?)
 - a. Menurunkan responsi limfosit in vitro
 - b. Menurunkan titer autoantibodi dalam sirkulasi
 - c. Normalisasi aktivitas sel-supresor
 - d. Dapat secara langsung mempengaruhi autoimunitas intratiroid

1) Cooper (1984)

dalam mengatasi hipertiroidisme pada penyakit Graves yang terdapat pada anak, orang dewasa muda dan wanita hamil.

Angka remisi hipertiroidisme penyakit Graves berkisar antara 30–40% (Greer *et al.*, 1977; Bing & Rosenthal, 1982). Angka remisi ini tidak berbeda bermakna apakah obat antitiroid diberikan dalam jangka pendek (2–6 bulan) atau dalam jangka panjang (1–2 tahun). Sebaliknya Burr *et al.* (1979) menemukan korelasi positif antara angka remisi dengan lamanya pengobatan. Demikian pula dengan laporan dari Jepang (Tamai *et al.*, 1980; Sakata, 1988).

Efek dosis obat antitiroid terhadap remisi dilaporkan oleh Romaldini *et al.* (1983). Dosis tinggi (dosis rerata PTU 693 mg/hari atau metimasol 60 mg/hari) dibandingkan dengan dosis standard, dengan lama pemberian 1 sampai 2 tahun, didapat angka remisi 75,4% versus 41,6%, setelah masa pengamatan selama 42 bulan. Ditemukan pula, pada mereka yang mendapat dosis tinggi, titer TSI (*thyroid-stimulating immunoglobulin*) lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mendapat dosis standard. Akan tetapi, sayangnya, efek samping pada kelompok dosis tinggi juga lebih banyak, terutama hepatotoksitasnya. Sesudah penderita mendapat terapi selama 6 minggu, dianjurkan untuk diberi tambahan terapi hormon tiroid sampai akhir pengobatan untuk mencegah pembesaran kelenjar tiroid (McGregor *et al.*, 1980; Yeo, 1984).

DAFTAR 2. – Beberapa sifat farmakologik obat antitiroid

	PTU	Metimasol
Ikatan protein serum	± 75%	Nol
Waktu paruh (hipertiroidisme)	75 menit	4–6 jam
Volume distribusi	± 20 liter	± 40 liter
Metabolisme pada keadaan sakit		
Penyakit hepar berat	Menurun	Menurun
Penyakit ginjal berat	Menurun	Menurun
Lewat transplasenta	Rendah	Tinggi
Kadar dalam ASI	Rendah	Tinggi

Efek samping yang harus selalu diperhatikan adalah timbulnya agranulocytosis dan anemia aplastik (Cooper *et al.*, 1983; International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1988; Toft, 1989). Angka risiko relatif untuk timbulnya agranulocytosis pada pemakai obat antitiroid selama seminggu adalah 6,3 per 1 000 000 pemakai. Kalau angka ini tetap untuk risiko minggu berikutnya, maka pada pemakaian antitiroid selama satu tahun akan menjadi 3 per 10 000 pemakai. Anemia aplastik tampaknya berkaitan dengan diskrasia.

Kemungkinan remisi spontan lebih sering terjadi pada kelompok penderita dengan gambaran klinis yang ringan, struma kecil, dan T_3 -toksikosis (Romaldini *et al.*, 1982).

Yang beredar di Indonesia adalah PTU dan Neomercazole. Dosis yang dianjurkan untuk PTU adalah 3 kali 100–200 mg/hari, sedang Neomercazole 3–4 dd 10 mg (Pfannenstiel, 1979). Kondisi eutiroid biasanya dicapai setelah pemberian obat selama 4–8 minggu. Setelah dicapai keadaan eutiroid, diberikan dosis pemeliharaan (*maintenance dose*) untuk PTU, biasanya berkisar antara 50–300 mg/hari, sedang metimazol antara 5–20 mg/hari. Kadangkala ditambahkan obat tiranon atau hormon tiroksin yang dilakukan setelah dicapai status eutiroid (Becker, 1984). Maksud pemberian tambahan obat ini untuk mencegah kemungkinan kelebihan obat antitiroid (tirostatika) yang diberikan dan untuk mencegah pembesaran kelenjar tiroid lebih lanjut. Lamanya pengobatan berkisar antara 18–24 bulan (Tamai *et al.*, 1980).

b. Beta-blocker

Propranolol merupakan obat *beta-blocker* yang tersering dipakai (Mazzaferrri *et al.*, 1976; Feely *et al.*, 1981; Lee *et al.*, 1982; Lee *et al.*, 1986), bahkan kadangkala diberikan sebagai obat tunggal (Becker, 1984). Indikasi utama dari *beta-blocker* dalam pengobatan hipertiroidisme adalah untuk penderita yang menunjukkan krisis tiroid, takikardia, persiapan pra-bedah, terapi awal untuk mengurangi atau menghilangkan keluhan sambil menunggu hasil pemeriksaan laboratorium yang dimintakan untuk kasus-kasus yang belum jelas atau sebagai terapi tambahan bagi mereka yang mendapat terapi dengan ^{131}I (Utiger, 1989).

2. Tiroidektomi subtotal

Tentang kegunaan terapi bedah untuk penyakit Graves belum didapat kata sepakat di antara para pakar. Toft (1983) menganjurkan, agar pasien yang telah mencapai eutiroid setelah pengobatan dengan antitiroid, sebaiknya dilakukan tiroidektomi, karena angka kekambuhan yang cukup tinggi, khususnya pada mereka yang usianya kurang dari 40 tahun. Cara terapi bedah merupakan kemungkinan yang paling cepat untuk mencapai atau mempertahankan kondisi eutiroidi.

Di Amerika Serikat telah dilakukan penelitian pendapat para pakar tiroid tentang terapi penyakit Graves usia muda dengan pembesaran kelenjar sampai 3–4 kali ukuran tiroid normal. Hampir semua pakar menganjurkan terapi obat antitiroid (biasanya selama satu tahun), sebagian (24%) dengan terapi yod-radioaktif, dan hanya 9% yang menganjurkan terapi bedah (Dunn, 1984).

Indikasi untuk tindakan bedah umumnya adalah:

- struma noduler besar,
- struma dengan penekanan mekanik ke sekitarnya,
- struma dengan adanya nodus dingin pada skintigrafi,
- graviditas,
- residif pasca-pengobatan antitiroid.

Hasil pembedahan tergantung pada keahlian dokter bedah, sampai seberapa banyak kelenjar tiroid harus dibuang. Apabila yang dibuang terlalu sedikit, ada risiko kambuh, sedang kalau terlalu banyak, ada risiko timbul hipotiroid. Di Amerika Serikat angka insidensi hipotiroidisme pasca-bedah kelenjar tiroid lebih tinggi dari yang diperkirakan sebelumnya (Becker, 1984). Ozoux *et al.* (1988) menganjurkan cara operasi lobektomi total dan lobektomi parsial pada sisi kontralateral. Lobektomi parsial bilateral menunjukkan angka kekambuhan yang lebih tinggi. Pada tiap pasien hendaknya dilakukan pemantauan klinis dan laboratoris yang teratur, karena kekambuhan dapat muncul dalam waktu lima tahun atau lebih pasca-bedah.

Keuntungan cara terapi bedah adalah (Pfannenstiel, 1979):

- berefek cepat pada 90% kasus,
- angka residif kecil, 1–2% kasus,
- segera menghilangkan gangguan kompresi ke jaringan sekitarnya,

sedang kerugian yang mungkin terjadi adalah:

- efek samping lokal berupa paresis saraf rekuren,
- hipoparatiroidisme yang permanen yang sering terjadi pada tindakan bedah yang kedua,
- residif pada 1–6% kasus,
- hipotiroidisme pasca-tindakan sekitar 4–6% kasus, yang diduga beberapa tahun kemudian mencapai lebih dari 20% kasus.

3. Yod radioaktif

Indikasi utama pemberian terapi ¹³¹I adalah penderita penyakit Graves usia di atas 40 tahun (Dunn, 1984). Terapi yod radioaktif ini sering pula diberikan kepada mereka dengan (Pfannenstiel, 1979):

- struma kecil,
- struma diffusa, pembesaran sedang,
- residif pasca-pengobatan antitiroid dan atau strumektomi,
- ada kontraindikasi untuk tindakan bedah,
- alergi terhadap obat antitiroid.

Keuntungan pemakaian terapi yod radioaktif adalah:

- cukup sekali beri saja,
- berefek baik pada 90% kasus,
- angka residif kecil (tetapi tergantung pada dosis individual),
- tidak dijumpai efek jelek terhadap jaringan sekitarnya,

sedang kerugian yang mungkin timbul adalah:

- mempunyai masa laten sekitar 2–4 bulan sampai efek maksimal obat tercapai,
- bila diperlukan terapi berikutnya, harus dilakukan pemeriksaan ulang jenis dua-fase yod radioaktif,

- tidak segera terjadi pengecilan kelenjar, sehingga kalau ada tanda kompresi ke jaringan sekitarnya tidak segera membaik,
- kemungkinan terjadi komplikasi memerlukan waktu beberapa tahun.

Komplikasi yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme yang meningkat dengan lama pasca-terapi.

Pemilihan Pengobatan

Tidak ada satupun jenis terapi yang pasti sesuai dengan semua kasus penyakit Graves. Pilihan pengobatan harus didasarkan secara individual untuk mencapai hasil terapi semaksimal mungkin, tanpa komplikasi dan tidak relaps. Keberhasilan terapi ditentukan oleh beberapa faktor, gambaran klinis penderita dan pengalaman klinis dokter yang menangani penderita (Dunn, 1984; Ingbar, 1985; Carter & Rosman, 1989). Besar struma dapat dinilai dengan menggunakan kriteria (klasifikasi) dalam DAFTAR 3.

DAFTAR 3. – Klasifikasi pembesaran kelenjar tiroid

OA : tidak ditemukan pembesaran kelenjar tiroid

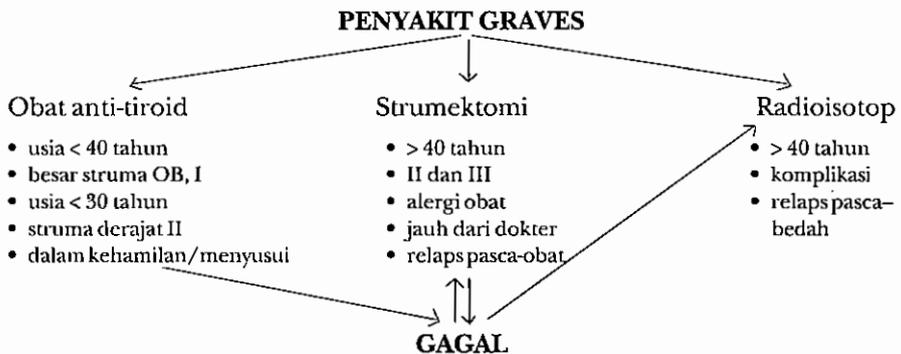
OB : tiroid membesar 2–4 kali ukuran normal, ditentukan hanya dengan cara palpasi, tidak terlihat walaupun leher dalam keadaan ekstensi

I : pembesaran tiroid, dapat ditentukan dengan palpasi, hanya terlihat bila leher ekstensi (tengadah)

II : pembesaran tiroid pada sikap kepala biasa

III : pembesaran tiroid yang sudah terlihat dari jarak jauh

Pilihan pengobatan pada penyakit Graves umumnya didasarkan pada usia penderita, besar struma, dan adanya komplikasi yang menyertai.



GAMBAR 1. – Pilihan pengobatan pada penyakit Graves

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Tidak semua cara pengobatan hipertiroidisme pada penyakit Graves cocok untuk semua kasus. Pemilihan pengobatan tergantung pada usia penderita, keadaan klinis penderita, dan fasilitas yang tersedia.

2. Pengobatan dengan antitiroid diberikan kepada penderita dengan struma kecil (OB atau derajat I), usia < 40 tahun, atau derajat II pada usia < 30 tahun, penderita sedang hamil atau menyusui.
3. Terapi bedah terutama bagi penderita yang gagal dengan terapi antitiroid, atau karena besar struma derajat II dan III, pada usia > 40 tahun, alergi obat atau karena jauh dari dokter.
4. Terapi radioisotop diperuntukkan bagi mereka yang usia > 40 tahun, timbul komplikasi yang mencolok, atau mereka yang relaps pasca-terapi bedah.
5. Pengetahuan tentang faktor-faktor di atas dapat membantu klinik ataupun dokter praktek swasta memilih cara terapi yang akan diberikan kepada penderita yang ditanganinya.

KEPUSTAKAAN

- Asdie, A. H. 1984 Hipertiroidisme, dalam Soeparman (ed.): *Buku Ilmu Penyakit Dalam*, jil. 1, pp. 442-8. PAPDI, Jakarta
- , & Sigit Supriadi 1987 Paralisis periodik tirotoksik: Laporan kasus. *B. I. Ked.* 19:41-4.
- Astwood, E. B. 1984 Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *JAMA SEA* 10:65-8.
- Becker, D. V. 1984 Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* 311:464-6.
- Bing, R. F., & Rosenthal, F. D. 1982 Early remission in thyrotoxicosis produced by short courses of treatment. *Acta Endocrinol.* (Copenhagen) 100:221-3.
- Burr, W. A., Fitzgerald, M. G., & Hoffenberg, R. 1979 Relapse after short-term antithyroid therapy of Graves' disease. *New Engl. J. Med.* 300:200.
- Carter, J. N., & Rosman, M. 1989 Hyperthyroidism: Examining options. *Med. Progr.* 10:41-9.
- Cooper, D. S. 1984 Antithyroid drugs. *New Engl. J. Med.* 311:1353-62.
- , Goldminz, D., Levin, A. A., Ladenson, P. W., Daniels, G. H., Molitch, M. E., & Ridgway, E. C. 1983 Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: Effects of age and drug dose. *Ann. Intern. Med.* 98:26-9.
- Dunn, J. T. 1984 Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease: A brief, case-directed poll of fifty four thyroidologists. *Ann. Intern. Med.* 100:891-3.
- Feely, J., Crooks, J., Forrest, A. L., Hamilton, W. F., & Gunn, A. 1981 Propranolol in the surgical treatment of hyperthyroidism, including severely thyrotoxic patients. *Br. J. Surg.* 68:865-9.
- Greer, M. A., Kammer, H., & Bounma, D. J. 1977 Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *New Engl. J. Med.* 297:173-6.
- Ingbar, S. H. 1985 Graves' disease, dalam J. D. Wilson & D. W. Foster (eds.): *Williams' Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 748-67. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- 1987 Diseases of the thyroid, dalam E. Braunwald, K. J. Isselbacher, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson, J. B. Martin & A. S. Fauci (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th ed., pp. 1732-52. McGraw-Hill Book Company, Health Profession Series, Singapore.
- International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study 1988 Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of anti-thyroid drugs. *Br. Med. J.* 297:262-5.
- Lee, T. C., Coffey, R. J., Currier, B. M., Max, P., & Cannary, J. J. 1982 Propranolol and thyroidectomy in the treatment of thyrotoxicosis. *Ann. Surg.* 195:766-73.
- Lee, K. S., Kim, K., Hur, K. B., & Kim, C. K. 1986 The role of propranolol in the preoperative preparation of patients with Graves' disease. *Surg. Gynecol. Obstet.* 162:365-9.

- Mazzaferrri, E. L., Reynolds, J. C., Young, R. L., Thomas, C. N., & Parisi, A. F. 1976 Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis: Results of a long-term prospective study. *Arch. Intern. Med.* 136:50-56.
- McGregor, A. M., Petersen, M. M., McLachlan, S. M., Rooke, P., Smith, B. R., & Hall, R. 1980 Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *New Eng. J. Med.* 303:302-307.
- Ozoux, J. P., de Calan, L., Portier, G., Rivallain, B., Favre, J. P., Robier, A., Goga, D., & Brizon, J. 1988 Surgical treatment of Graves' disease. *Am. J. Surg.* 156:177-81.
- Pfannenstiel, P. 1979 *Therapie von Schilddruesenerkrankungen*. Henning Berlin, Grosse Verlag, Berlin.
- Romaldini, J. H., Bromberg, N., & Werner, R. S. 1983 Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:565-70.
- Sakata, S. 1988 Remission rates with antithyroid drugs. *Ann. Intern. Med.* 108:308.
- Toft, A. D. 1983 Thyroid surgery for Graves' disease. *Br. Med. J.* 286:740-41.
- 1989 Hyperthyroidism. *Med. Int.* 3:2588-95.
- Tamai, H., Nagakawa, T., Fukino, D., Ohsako, N., Shinzato, R., Suematzu, H., Kuma, K., Matsuzuka, F., & Nagayaki, S. 1980 Thionamide therapy in Graves' disease: Relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann. Intern. Med.* 92:488-90.
- Utiger, R. D. 1989 Treatment of Graves' ophthalmopathy. *New Engl. J. Med.* 321:1403-405.
- Yeo, P. P. B. 1984 Hyperthyroidism: Treatment and prediction of relapse. *Med. Progr.* 11:13-21.
-