

Evaluasi Penggunaan Obat Antitiroid Pada Pasien Hipertiroid di RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

(Antithyroid drug use evaluation on hyperthyroid patients in Dr. M. Djamil Hospital Padang, Indonesia)

Dian Ayu Juwita^{*}, Suhatri, & Risa Hestia

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

ABSTRACT: Hyperthyroidism is the second largest hormonal disease in Indonesia after diabetes mellitus. The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease. Untreated in hyperthyroid patients will causes decreased patient quality of life, atrial fibrillation and osteoporosis. Therefore need a therapy to control thyroid hormone levels in the normal range, one of them with antithyroid drugs. This study aims to determine the patterns of antithyroid use and evaluate the appropriateness use of antithyroid drugs in patients hyperthyroidism include precise indications, precise medications, precise patients and appropriate doses. This study is a descriptive study that retrospective data collection using patient medical records during the period January-December 2015 in Polyclinic Dr. M. Djamil hospital Padang. The number of patients who fulfills the inclusion criteria are 175 patients. Antithyroid drugs used in patients with hyperthyroidism are PTU (82,75%) and thyrozol (17,25%). The results showed that inappropriate indication and inappropriate drug was not found, while there were 13 patients (7,43%) with an inappropriate dosage regimen and 1 patients (0,57 %) with inappropriate patient.

Keywords: hyperthyroid; antithyroid drugs; drugs use evaluation; precise indications; precise medications; precise patients.

ABSTRAK: Hipertiroid merupakan penyakit hormonal kedua terbesar di Indonesia setelah diabetes melitus. Penyebab terbanyak yang dapat menimbulkan keadaan hipertiroid adalah penyakit Graves. Pasien hipertiroid yang tidak diobati akan berisiko menurunnya kualitas hidup, atrial fibrillation dan osteoporosis. Oleh karena itu diperlukan terapi untuk mengontrol kadar hormon tiroid pada batasan normal, salah satunya dengan obat antitiroid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan obat antitiroid dan mengevaluasi ketepatan penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien dan tepat dosis. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif menggunakan rekam medik pasien selama periode Januari-Desember 2015 di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 175 pasien. Obat antitiroid yang digunakan pada pasien hipertiroid adalah PTU (82,75%) dan thyrozol (17,25%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketidaktepatan indikasi dan ketidaktepatan obat tidak ditemukan, sedangkan terdapat 13 pasien (7,43%) tidak tepat dosis, dan 1 pasien (0,57%) tidak tepat pasien.

Kata kunci: hipertiroid; obat antitiroid; evaluasi penggunaan obat; obat rasional; tepat obat; tepat indikasi; tepat pasien.

Pendahuluan

Evaluasi penggunaan obat (EPO) merupakan suatu proses jaminan mutu yang terstruktur, berkesinambungan, dilaksanakan terus-menerus dan diotorisasi rumah sakit dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat-obatan digunakan dengan tepat, aman dan efektif guna meningkatkan status kesehatan pasien [1,2]. Evaluasi penggunaan obat memungkinkan apoteker untuk mendokumentasikan dan memperkuat intervensi farmasi dalam meningkatkan hasil terapi dan ekonomi. Penggunaan obat yang tepat dan efektif memiliki potensi untuk menurunkan biaya keseluruhan perawatan pasien. Untuk menjamin penggunaan obat yang tepat, semua

profesional kesehatan harus mewaspadai lima hal yang harus tepat dalam pemberian obat yaitu: “Tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, tepat rute pemberian, tepat waktu pemberian dan ekonomis” [3].

Penyakit kelenjar tiroid termasuk penyakit yang banyak ditemukan di masyarakat. Salah satu penyakit pada kelenjar tiroid yaitu hipertiroid. Penyakit ini merupakan penyakit hormonal yang menempati urutan kedua terbesar di Indonesia setelah diabetes melitus. Berdasarkan hasil Risdas tahun 2013, prevalensi diabetes mellitus dan hipertiroid di Indonesia berturut-turut adalah

Article history

Received: 08 Jan 2018
Accepted: 29 April 2018
Published: 30 April 2018

Access this article



***Corresponding Author:** Dian Ayu Juwita
Fakultas Farmasi Universitas Andalas,

Kampus Limau Manis, Padang, Indonesia, 25163 | Email: dianayu121@gmail.com

sebesar 1,5 dan 0,4 persen [4]. Hipertiroid adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar hormon tiroid di dalam darah yang disebabkan oleh kelenjar tiroid yang hiperaktif. Penyebab terbanyak yang dapat menimbulkan keadaan hipertiroid adalah penyakit Graves, yaitu sekitar 60-90 persen dari seluruh kasus hipertiroid di dunia [5].

Di Indonesia, kejadian hipertiroid berkisar 44%-48% dari seluruh kelainan kelenjar tiroid yang ditemui dan telah diperkirakan terdapat 12 juta kasus hipertiroid pada tahun 1990 [6]. Beberapa penelitian tentang hipertiroid di RSUP DR. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa jumlah pasien yang menderita hipertiroid cenderung mengalami peningkatan, yaitu pada tahun 2011 terdapat 697 kasus, sedangkan pada tahun 2012 terdapat 716 kasus [8,9].

Pasien dengan peningkatan kadar hormon tiroid (hipertiroid) yang tidak diobati akan berisiko menurunnya kualitas hidup, atrial fibrillation dan osteoporosis [10]. Oleh karena itu diperlukan terapi untuk mengontrol kadar hormon tiroid pada batasan normal dan meminimalkan gejala dari hipertiroid. Terapi yang diberikan adalah pemberian obat antitiroid, iodin radioaktif dan tiroidektomi (pengangkatan kelenjar tiroid) yang disesuaikan dengan jenis dan tingkat keparahan hipertiroid, usia pasien serta pilihan pasien. Dari ketiga pilihan terapi tersebut, terapi dengan obat antitiroid merupakan salah satu terapi yang banyak digunakan [9].

Beberapa penelitian menunjukkan hasil masih adanya ketidaktepatan dalam penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid. Hasil penelitian terkait studi penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid di Poli Tiroid Unit Penyakit Dalam instalasi rawat jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya ditemukan 2 jenis DRP yang teridentifikasi yaitu dosis dan frekuensi penggunaan yang tidak tepat sebesar 12,7% dan interaksi obat potensial sebesar 5,4% [11]. Penelitian lain yang dilakukan terhadap pola penggunaan antitiroid dan penekatan- β adrenoreseptor pada pasien hipertiroid di RUMKITAL Dr. Ramelan Surabaya ditemukan penggunaan metimazol pada pasien hamil dengan dosis yang cukup besar (4%) [12].

Penggunaan obat yang tidak tepat, tidak efektif, tidak aman dan tidak ekonomis telah menjadi masalah tersendiri dalam pelayanan kesehatan. Untuk menjamin penggunaan obat yang tepat, perlu dilakukan evaluasi penggunaan obat. Tujuan evaluasi penggunaan obat adalah untuk memastikan bahwa obat yang digunakan secara tepat, aman dan efektif. Evaluasi penggunaan obat ini dapat dilakukan melalui suatu studi desain retrospektif [1].

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif menggunakan rekam

medik pasien hipertiroid.

Penetapan Sampel

Kriteria Inklusi meliputi pasien penderita hipertiroid yang menjalani rawat jalan di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menggunakan obat antitiroid selama Januari-Desember tahun 2015. Kriteria eksklusi meliputi pasien hipertiroid yang menjalani rawat inap dan pasien yang tidak mendapat terapi obat antitiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang selama Januari-Desember tahun 2015, pasien dengan rekam medik tidak lengkap.

Pengumpulan Data

Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data rekam medik pasien hipertiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2015. Data berupa identitas pasien, diagnosa, terapi obat antitiroid (nama obat, dosis, frekuensi pemakaian, rute pemberian) dicatat dan dipindahkan ke lembar pengumpulan data yang telah dipersiapkan.

Analisis Data

Data yang dikumpulkan kemudian dianalisa secara deskriptif dengan cara membandingkannya dengan literatur resmi yang digunakan yaitu Formularium Spesialistik Ilmu Penyakit Dalam dan Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Hasil perbandingan akan menunjukkan pola penggunaan obat dan ketepatan penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid berupa tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien dan tepat regimen dosis. Tepat indikasi yaitu obat yang digunakan mempunyai indikasi yang sesuai dengan diagnosa hipertiroid yang telah ditetapkan dokter. Tepat obat yaitu obat yang digunakan sesuai dengan diagnosa penyakit hipertiroid mempertimbangkan kemanjuran, keamanan dan kecocokan bagi pasien berdasarkan kriteria penggunaan obat yang ditetapkan. Tepat pasien yaitu pemberian obat antitiroid mempertimbangkan kondisi pasien dan tidak kontraindikasi bagi pasien. Tepat regimen dosis yaitu ketepatan dosis dan frekuensi pemberian obat pada pasien hipertiroid sesuai kriteria penggunaan obat yang ditetapkan.

Hasil dan Diskusi

Penggunaan obat dikatakan rasional jika pasien menerima obat sesuai dengan kebutuhan klinis, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan individu untuk jangka waktu yang cukup, biaya terendah serta kemungkinan

dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih kecil dibandingkan manfaatnya [2].

Dari hasil penelitian evaluasi penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid di Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang menggunakan data rekam medik pasien pada tahun 2015 diperoleh 175 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dengan jumlah total kunjungan sebanyak 887 kali kunjungan.

Berdasarkan jenis kelamin diperoleh jumlah pasien hipertiroid perempuan lebih banyak daripada pasien laki-laki yaitu berjumlah 148 orang (84,57%), sedangkan pasien laki-laki berjumlah 27 orang (15,43%) (sebagaimana yang ditunjukkan oleh gambar 1). Beberapa penelitian juga menempatkan perempuan sebagai penderita hipertiroid terbanyak dibandingkan laki-laki [11,13,14,15]. Hipertiroid mempengaruhi sekitar 2% dari perempuan dan 0,2% dari laki-laki [16]. Banyaknya pasien hipertiroid yang berjenis kelamin perempuan karena adanya pengaruh hormon estrogen yang bersifat dominan pada perempuan. Dimana hormon estrogen sendiri dianggap sebagai salah satu faktor pendorong timbulnya reaksi autoimun yang dikenal sebagai penyebab (causa) hipertiroid [17]. Akibat meningkatnya hormon estrogen, terjadi peningkatan kadar TBG (Thyroxine Binding Globulin). Akibat peningkatan kadar TBG ini, terjadi kenaikan kadar T4 dan T3 sehingga menyebabkan hipertiroid [15].

Kelompok usia terbanyak penderita hipertiroid adalah kelompok usia lansia awal (46-55 tahun) sebanyak 43 orang (24,57%) dan kelompok usia yang paling sedikit menderita hipertiroid adalah remaja awal (12-16 tahun) sebanyak 2 orang (1,14%) (sebagaimana yang ditunjukkan oleh gambar 2). Hipertiroid dapat terjadi pada semua usia, terutama pada orang muda atau yang berusia antara 20-40 tahun [13]. Hal ini disebabkan karena kelompok usia ini memiliki tingkat stres tinggi dan pada wanita usia tersebut merupakan masa reproduktif wanita dimana meningkatnya produksi hormon estrogen [15]. Hasil penelitian yang pernah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebelumnya, dengan kasus terbanyak ditemukan pada usia 30-40 tahun [14,15]. Dari penelitian diatas menunjukkan hasil yang berbeda. Adanya perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dikarenakan penetapan rentang kelompok umur yang berbeda.

Obat antitiroid yang secara luas digunakan adalah propiltiourasil (PTU) dan metimazol (MMI), termasuk dalam golongan yang sama yaitu tionamida [18]. Dari hasil penelitian terlihat bahwa dari 887 kali kunjungan, penggunaan obat PTU sebanyak 734 obat (82,75%) lebih banyak dari penggunaan thyrozol (dengan zat aktif metimazol) sebanyak 153 obat (17,25%) (sebagaimana

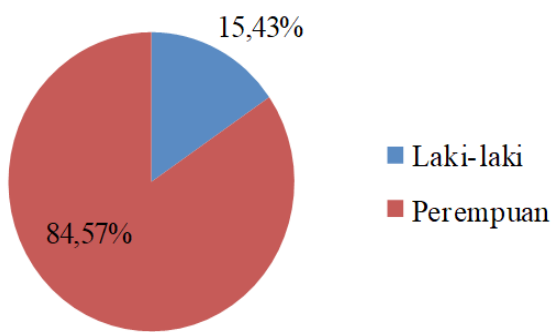
yang ditunjukkan oleh gambar 3). Penelitian lain di Rumah Sakit Dr. Ramelan Surabaya terhadap pola penggunaan obat antitiroid pasien hipertiroid juga menunjukkan bahwa propiltiourasil (71%) lebih banyak daripada metimazol (38%) [12].

Secara umum, obat antitiroid digunakan dalam dua cara, yaitu sebagai pengobatan utama untuk hipertiroid atau sebagai terapi persiapan sebelum radioterapi atau pembedahan. Obat antitiroid juga digunakan dalam terapi primer pasien dalam kehamilan, anak dan orang dewasa [18]. Mekanisme utama obat antitiroid adalah blokade sintesis hormon tiroid melalui penghambatan sistem enzim peroksidase tiroid dari kelenjar tiroid. PTU menghambat konversi perifer T4 menjadi T3. Sedangkan MMI tidak memiliki efek ini [19,20]. MMI dan PTU adalah obat yang biasa digunakan di United States. MMI diberikan sekali sehari dan PTU tiga kali sehari. Harga PTU lebih murah, lebih mudah didapatkan dan pemakaiannya lebih banyak di Indonesia [18].

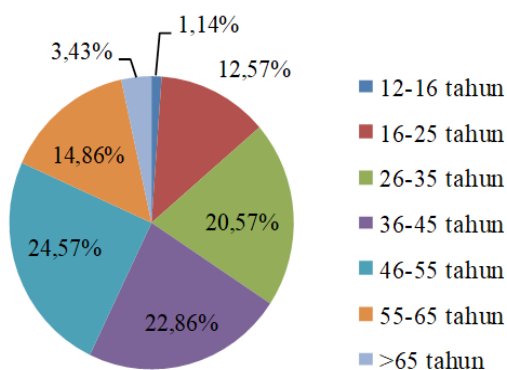
Analisa ketepatan penggunaan obat antitiroid yang dilakukan pada penelitian ini meliputi ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan regimen dosis dan ketepatan pasien. Tepat indikasi berarti obat yang digunakan sesuai dengan indikasi dan diagnosa pasien, artinya keputusan persepsian obat didasarkan indikasi medis yang ditemukan pada pasien dan terapi obat yang dipilih merupakan terapi obat yang efektif dan aman [21,22]. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya ketidaktepatan indikasi (sebagaimana yang ditunjukkan oleh tabel 1). Hal ini dikarenakan pemilihan obat yang sudah dilakukan sesuai dengan indikasi untuk pasien hipertiroid, berdasarkan diagnosa hipertiroid, gambaran klinis dan data laboratorium [13]. Semua pasien dalam penelitian ini mempunyai data laboratorium yang sesuai dengan diagnosa hipertiroid. Diagnosa penyakit Graves dikonfirmasi dengan peningkatan T4, FT4, atau T3, disertai kadar TSH dibawah normal [18,23].

Tepat obat merupakan pemilihan obat yang dilakukan dengan mempertimbangkan kemanjuran, keamanan dan kecocokan bagi pasien, serta sesuai dengan kriteria/pedoman terapi yang menjadi rujukan [1]. Obat antitiroid yang diberikan kepada pasien hipertiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil adalah PTU (82,75%) dan thyrozol (17,25%) (sebagaimana yang ditunjukkan oleh gambar 3). Dari hasil penelitian ini tidak ditemukan adanya ketidaktepatan dalam penggunaan obat antitiroid (sebagaimana yang ditunjukkan oleh tabel 1).

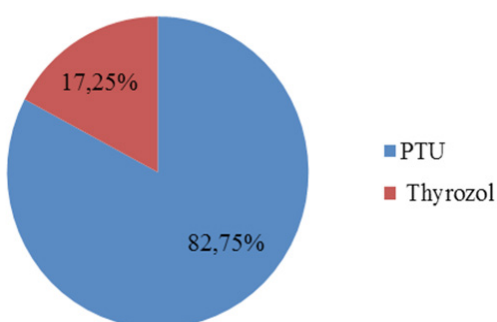
Di Amerika Serikat propiltiourasil hanya digunakan jika pasien alergi atau dikontraindikasikan terhadap metimazol dan hamil. Propiltiourasil tidak menjadi terapi lini pertama pada pengobatan hipertiroid karena



Gambar 1. Pasien hipertiroid yang mendapatkan obat antitiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan jenis kelamin



Gambar 2. Pasien hipertiroid yang mendapatkan obat antitiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan usia.



Gambar 3. Penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang.

kepatuhan pasien yang rendah dan efek samping berat seperti hepatotoksik [18]. Metimazol merupakan lini pertama pengobatan hipertiroid karena efek samping yang relatif lebih rendah dari propiltiourasil, faktor kepatuhan pasien, serta efektivitas yang lebih baik dibandingkan propiltiourasil [10,24].

Pada analisa ketepatan dosis, ditemukan ketidaktepatan dosis sebesar 7,43% (sebagaimana yang ditunjukkan oleh tabel 1). Dikatakan tidak tepat dosis bila obat yang digunakan tidak sesuai dengan dosis dan/atau frekuensi yang ditetapkan [22]. Pemberian obat dengan dosis kurang mengakibatkan ketidakefektifan terapi obat sedangkan dosis berlebih kemungkinan munculnya toksisitas. Pada dosis besar obat antitiroid dapat menyebabkan hipotiroid pada pasien dengan hipertiroid yang ringan, sedangkan dosis obat antitiroid yang kurang menyebabkan berlanjutnya hipertiroid [18].

Ketidaktepatan dosis yang ditemukan pada penelitian ini diantaranya beberapa pasien yang mempunyai kadar FT4 tinggi dan TSH rendah diberikan thyrozol dengan dosis awal yang lebih rendah dari seharusnya, yaitu dosis 2x5 mg. Menurut Kemenkes (2012), dosis awal tiamazol adalah 25-40 mg/hari [2]. Dosis obat-obat ini tidak membutuhkan perubahan pada anak-anak, usia lanjut dan orang dengan gagal ginjal. Tidak ada dosis penyesuaian dibutuhkan pada pasien dengan penyakit hati, meskipun clearance metimazol bisa menurun (tetapi tidak untuk PTU) [18].

Bentuk ketidaktepatan dosis lainnya yaitu ditemukan pasien dengan hasil laboratorium yang sudah normal namun pemberian obatnya masih diberikan dosis awal yaitu PTU 3x100 mg. Artinya pasien menerima dosis besar dari yang seharusnya. Biasanya dalam 4-8 minggu setelah terapi dimulai, gejala akan berkurang dan tingkat sirkulasi hormon tiroid akan kembali sehingga dosis bisa diturunkan menjadi dosis pemeliharaan yaitu 50-150 mg/hari. [25,26].

Pasien ibu hamil dengan diagnosa struma difusa toksik (penyakit Graves) mendapatkan terapi obat PTU 3x100 mg. Hal ini juga termasuk dalam kategori ketidaktepatan dosis. Hipertiroid ibu yang tidak diobati secara adekuat meningkatkan risiko kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, preeklamsia, dan gagal jantung kongestif. Sebaliknya pengobatan thionamide berlebih dapat menyebabkan hipotiroid pada janin [27].

Hipertiroid selama kehamilan hampir semuanya disebabkan oleh penyakit Graves, sekitar 0,1% sampai 0,4% dari kehamilan. PTU dianggap sebagai obat pilihan selama trimester pertama kehamilan untuk wanita yang hipertiroid, karena kekhawatiran tentang efek teratogenik dari MMI. MMI yang diberikan pada ibu hamil semester

Tabel 1. Ketepatan penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang

Evaluasi Ketepatan Penggunaan Obat	Jumlah Pasien (Persentase Ketepatan)	Jumlah Pasien (Persentase Ketidaktepatan)
Tepat Indikasi	175 (100%)	-
Tepat Obat	175 (100%)	-
Tepat Dosis	149 (92,57%)	13 (7,43%)
Tepat Pasien	173 (99,43)	1 (0,57%)

pertama dilaporkan dapat menyebabkan kelainan janin, berupa kelainan pada kulit. Oleh sebab itu pada ibu hamil semester pertama tersebut, obat antitiroid diganti dengan PTU untuk sementara. Dosis obat PTU selama kehamilan yang digunakan adalah dosis terendah untuk mengendalikan gejala klinis dan mempertahankan T4 ibu pada kisaran normal dengan tujuan memulihkan fungsi tiroid ibu, tetapi memastikan bahwa fungsi tiroid janin sedikit terpengaruh [20,27]. Dosis obat antitiroid diberikan minimal untuk mencegah hipotiroidisme pada janin [18]. Dosis rendah propiltiourasil 100 mg sehari telah dilaporkan menyebabkan hipotiroidisme janin ringan [27]. Kategori ketidaktepatan pasien dilihat dari adanya kontraindikasi, seperti adanya penyakit yang menyertai terkait dengan kelainan ginjal atau hati yang tidak boleh mendapatkan obat yang mempengaruhi ginjal (nefrotoksik) atau hati (hepatotoksik), kondisi khusus pasien (seperti hamil, menyusui, balita, lansia), dan pasien dengan riwayat alergi [21]. Ketidaktepatan pasien yang ditemukan pada pasien hipertiroid di Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang terjadi pada 1 pasien (0,57%) (sepaimana yang ditunjukkan oleh tabel 1). Pasien dikatakan tidak tepat pasien karena pasien sedang hamil 8,5 bulan dan diberikan obat PTU. Menurut Kemenkes (2012), obat PTU dikontraindikasikan pada pasien hamil terutama trimester ketiga [2]. PTU dianggap sebagai obat pilihan selama trimester pertama kehamilan. Selama trimester kedua dan ketiga, ketika periode kritis organogenesis selesai, MMI dianggap obat pilihan karena risiko hepatotoksitas yang lebih besar dengan PTU. Jika MMI digunakan selama kehamilan, mengelola dosis terendah yang efektif untuk menjaga konsentrasi T4 pada batas normal tertinggi [20].

Kesimpulan

Masih ditemukan ketidaktepatan penggunaan obat antitiroid berupa tidak tepat dosis sebanyak 7,43%, dan tidak tepat pasien sebanyak 0,57%, sedangkan ketidaktepatan indikasi, ketidaktepatan obat tidak ditemukan.

Referensi

- [1] Siregar CJP, Kumulosasi E. Farmasi Klinik: Teori dan Penerapan. Jakarta EGC; 2006.
- [2] Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2014.
- [3] Sumawa PMR, Adeanne CW, Paulina VY. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUP Prof. DR. R. D Kandou Manado Periode Januari – Juni 2014. *Pharmacon*. 2015;4(3):126-33
- [4] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesmas) Indonesia. Jakarta: Kemenkes Republik Indonesia; 2013.
- [5] Saseen JJ, Maclaughlin JM.: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (ed). *Pharmacotherapy: a pathophysiology approach*, 7th Edition. New York: McGraw Hill Company; 2008.
- [6] Regani F. Gambaran kadar malondialdehid (MDA) darah pada penderita hipertiroid [skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2001.
- [7] Djokomoeljanto. Tirotoksikosis. Buku ajar tiroidologi klinik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2007.
- [8] Yuza SH. Gambaran kadar T3, T4, dan TSH pada penderita tirotoksikosis di bagian Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari–31 Desember [skripsi]. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2007.
- [9] Maulidia S. Hubungan kadar TSH dan FT4 dengan manifestasi klinis hipertiroid berdasarkan Indeks Wayne pasien penyakit Graves di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2014 – Desember 2014. [skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2014.
- [10] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Ross DS. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
- [11] Sagitha IGE. Studi penggunaan obat antitiroid pada pasien hipertiroid [skripsi] Surabaya: Universitas Airlangga; 2013.
- [12] Fiddarain NF. Pola penggunaan antitiroid dan penyekat-B Adrenoreseptor pada pasien hipertiroid: penelitian dilakukan pada pasien rawat jalan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2014.
- [13] Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Buku ajar patologi Ed 7. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. 2012.
- [14] Gusni L. Gambaran kadar kolesterol darah pada penderita hipertiroid. [skripsi]. Padang: FK Universitas Andalas; 2001
- [15] Anwar R. Fungsi dan kelainan kelenjar tiroid. Pertemuan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi bagian Obstetri dan Ginekologi RSHS/ FKUP, Bandung: Universitas Padjajaran. 2005.
- [16] Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 153(4): 489-98.
- [17] Weetman AP. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(17): 1236-1248.

- [18] Cooper DS. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(9): 905-917.
- [19] Bartalena L. Antithyroid drugs. *Thyroid International Journal*. 2011; (2): 3–15.
- [20] Jonklaas J, Talbert RL. Thyroid Disorders. In DiPiro, JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach ninth edition*. USA: McGraw-Hill Education. 2014.
- [21] Dungavath S, Mudhaliar RM, Venkataramana B, Yiragamreddy PR. Drug Use Evaluation And Appropriateness Of Medication Used In Stroke Patients. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2016;2(5):168-174
- [22] INRUD. Problems of irrational drug use. *The International Network for Rational Use of Drugs*. 2004.
- [23] Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005; 72(4): 623-630.
- [24] Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5): 2227-2233.
- [25] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, Leslie J, Glinoe D, Stagnaro, A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. *Journal Endocrinol Metabolism*. 2007; 92(8): 1-47.
- [26] Męczekalski B, Czyżyk A. Hyperthyroidism in pregnancy. Diagnosis and management. *Arch. Perinatal Med*. 2009; 15(3): 127-135.
- [27] Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ (CR)-print*. 2008; 336(7645): 663-667.



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)