



Agranulositosis sekunder karena *propylthiouracil* pada seorang penderita penyakit graves



Petrus Irianto, Wira Gotera

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali
email:medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun yang spesifik mengenai organ tiroid. Hipersekresi hormon tiroid dari kelenjar tiroid distimulasi oleh antibodi reseptor tiotropin. Pada terapi tirotoksikosis, penggunaan *propylthiouracil* (PTU) dapat menyebabkan efek samping yang fatal yaitu agranulositosis. Dilaporkan kasus seorang wanita penderita penyakit graves dengan badan lemas, hangat, sukar tidur, agak cemas, berdebar-debar, dan riwayat pemakaian PTU lama. Hasil laboratorium didapatkan hitung jumlah granulosit yang rendah. Pasien dirawat inap di ruang isolasi, mendapat antibiotik profilaksis, injeksi filgastrim, serta terapi PTU diganti dengan metimasol. Perawatan hari ke-7 hitung jumlah granulosit kembali normal, pasien dipulangkan. [MEDICINA. 2016;50(3):1-5]

Kata kunci : penyakit Graves, PTU, agranulositosis

Abstract

Graves disease is autoimmune disease that is specific about the thyroid organ. Hypersecretion thyroid hormone from the thyroid gland stimulated by thyrotropin receptor antibody. In treatment of thyrotoxicosis, the use of propylthiouracil (PTU) can cause agranulocytosis, a fatal side effects. We reported a case of woman with Graves' disease with body limp, warm, difficulty sleeping, a little anxiety, palpitations, and long history of the use of PTU. The laboratory results found low granulocytes count. Patients treated in isolation room, receive antibiotics prophylaksis, injection filgastrim, dan PTU therapy was replaced with methimasol. On day-7 of care, granulocytes count returns to normal, the patient was discharged. [MEDICINA. 2016;50(3):1-5].

Keywords : Graves disease, PTU, agranulocytosis

Pendahuluan

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun yang spesifik mengenai organ tiroid. Hipersekresi hormon tiroid dari kelenjar tiroid distimulasi oleh antibodi reseptor tiotropin. *Thionamide derived antithyroid drugs* (ATD), iodium radioaktif, dan pembedahan adalah beberapa cara terapi saat ini pada pasien penyakit hipertiroid graves.¹

Pada terapi tirotoksikosis, penggunaan ATD dapat menyebabkan efek samping yang fatal yaitu agranulositosis. Insidens agranulositosis dilaporkan kurang dari 1% dan estimasi risiko 3 per 10.000 pasien pertahun. Pada satu studi di Taiwan didapatkan angka mortalitas 18.¹

Ilustrasi kasus

Pasien wanita umur 56 tahun, mengeluh badan terasa lemas yang dirasakan sejak 3 hari sebelumnya. Rasa lemas ini dirasakan seperti tidak memiliki tenaga sehingga kemampuan melakukan aktivitas dikatakan menurun. Di samping itu pasien juga mengeluhkan badannya terasa hangat yang timbul tiba-tiba. Pasien juga

Gejala klinis yang paling banyak berupa panas, gingivitis, dan tenggorokan terasa kering.²

Manajemen pada agranulositosis dimulai dengan penghentian obat, memperhatikan higienitas pasien, isolasi, dan pemberian antibiotik profilaksis untuk mencegah kejadian sepsis. Di samping itu pemberian *colony stimulating factor* (CSF) saat ini telah banyak dipergunakan untuk meningkatkan sel granulosit.³ Kasus ini diangkat karena merupakan kasus jarang dan dapat berakibat fatal pada pasien sehingga kita diharapkan dapat lebih waspada dan dapat menangani kejadian tersebut dengan baik.

mengeluhkan sukar tidur, agak cemas, kadang jantung merasa berdebar-debar, tangan gemeteran, berat badan menurun, nafsu makan dikatakan agak menurun sejak sakit tersebut. Dari riwayat penyakit sebelumnya pasien mengatakan menderita penyakit tiroid sejak umur 18 tahun dan mendapatkan *propylthiouracil* (PTU) 3x100 mg, propranolol

1x10 mg, tetapi sejak 5 bulan yang lalu pasien berhenti minum obat karena merasa bosan. Sejak 10 hari yang lalu pasien kembali minum obat PTU 3x100 mg dan propranolol 3x10 mg karena disarankan oleh dokter praktik, pasien berobat ke dokter praktik karena merasakan gejala penyakit tiroidnya kambuh (berdebar-debar, keringat banyak, tangan gemeteran, sukar tidur malam). Setelah meminum obat tersebut pasien merasakan badannya menjadi lemas sehingga pasien berobat ke Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah.

Pemeriksaan fisis didapatkan kesan umum sakit sedang, komposmentis, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 140x/menit, respirasi 20x/menit, suhu 38,5°C, anemia pada konjungtiva, didapatkan eksoftalmus, tidak ditemukan pembesaran kelenjar tiroid, didapatkan tremor, dan telapak tangan banyak mengeluarkan keringat.

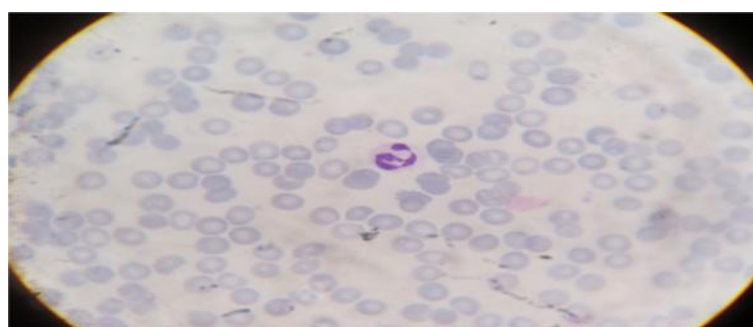


Gambar 1. Rontgen toraks.

Pada hari ke-7 hasil laboratorium FT4 0,45 ng/dl, leukosit $7,9 \times 10^3/\mu\text{g}$ (neutrofil 5,04, limfosit 2,16, monosit 0,49, eosinofil 0,00, basofil 0,01), hemoglobin 10,2 g/dl, MCV 82 fl, MCH 27 pg, hematokrit 29 %, platelet $387 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit $0,62 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrofil 0,03, limfosit 0,51, monosit 0,07, eosinofil 0,00, basofil 0,00), hemoglobin 10,3 g/dl, MCV 86 fl, MCH 26 pg, hematokrit 29 %, platelet $89 \times 10^3/\mu\text{L}$. SGOT 21 U/L, SGPT 17 U/L, BUN 16 mg/dl, kreatinin 0,6 mg/dl, albumin 3,5 mg/dl, FT4 2,47 ng/dl (0,7-1,9 ng/dl), TSH $<0,05$ uIU/ml (0,4-4,5 uIU/ml), natrium 138 mg/dl, kalium 3,10 mg/L. Biakan darah negatif. Rontgen toraks normal (**Gambar 1**). Pemeriksaan EKG didapatkan sinus takikardi. Hapusan darah tepi didapatkan penurunan jumlah leukosit (**Gambar 2**). Pasien kemudian didiagnosis dengan penyakit graves, observasi bisitopenia akibat obat (PTU). Pasien kemudian mendapatkan terapi NaCl 0,9% 20 tts/mnt, seftazidim 3 x 1 gram IV, *methimazol* 6 x 20 mg, propranolol 3 x 20 mg, parasetamol 3 x 500 mg, filgastrim 1 x 300 mg SK (3 hari).

Pasien kemudian dipulangkan karena kondisi pasien sudah membaik dan diberikan terapi pulang *methimazol* 2 x 20 mg, propranolol 3 x 20 mg, sefiksim 2 x 500 mg, dan vitamin B kompleks 1x1 tablet.



Gambar 2. Hapusan darah tepi memperlihatkan penurunan neutrofil.

Diskusi

Agranulositosis pertama kali diperkenalkan oleh Anders E pada kasus infeksi faring yang berat, dan disertai kurangnya jumlah sel granulosit pada hitung darah tepi. Saat ini agranulositosis ditandai oleh penurunan secara absolut jumlah granulosit pada sirkulasi darah tepi dan biasanya terjadi pada neutrofil $<0,1 \times 10^9/L$ (Tabel 1).³ Pada pasien didapatkan hitung jenis neutrofil $0,03 \times 10^3 /\mu L$ dan disertai gejala panas badan, tetapi tanda-tanda infeksi tidak ditemukan (biakan darah tidak terdapat pertumbuhan), dari tiga kriteria agranulositosis obat (Tabel 1), kasus ini telah terpenuhi ketiganya.

Obat antitiroid golongan tionamid yang paling sering digunakan adalah *methimazol* dan

PTU. Efek samping yang paling sering karena penggunaan tionamid adalah timbulnya ruam kulit, gatal, ikterus tipe kolestatik, *lupus like syndrome*, dan hipergama-globulinemia. Reaksi fatal meliputi agranulositosis, hepatitis, ikterus, vaskulitis, dan efek teratogenik.⁴ Insidens agranulositosis pada penggunaan PTU berkisar 0,37%, sedangkan pada penggunaan *methimazol* berkisar 0,35 %. Angka mortalitas agranulositosis dilaporkan sebesar 21,5%, kejadian ini akan meningkat sesuai umur (>54 tahun).⁴ Pada kasus pasien adalah penderita penyakit graves berumur 56 tahun, telah kurang lebih 28 tahun mendapatkan terapi PTU dengan dosis 3×100 mg, tetapi pasien putus obat kemudian melanjutkan kembali PTU 3×100 mg selama 7 hari.

Tabel 1. Kriteria agranulositosis karena penggunaan obat³

<p>Definisi agranulositosis akibat obat: Hitung neutrofil $< 0,5 \times 10^9 /L \pm$ panas dan atau tanda infeksi</p>
<p>Kriteria agranulositosis obat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Awitan agranulositosis terjadi selama terapi atau sekitar 7 hari setelah mendapatkan obat tersebut dan membaik sempurna (neutrofil $> 1,5 \times 10^9 /L$) dalam 1 bulan setelah penghentian obat. - Kejadian agranulositosis berulang dapat terjadi bila obat yang sama diberikan kembali (jarang dipenuhi karena angka mortalitas yang tinggi). - Kriteria eksklusi: riwayat kongenital neutropenia atau neutropenia autoimun, riwayat penyakit infeksi terutama virus, riwayat kemoterapi atau radiasi dan memiliki latar belakang kelainan hematologik.

Gambaran klinis biasanya ditandai dengan gejala yang cepat dimulai dengan timbulnya panas dan sakit tenggorokkan.⁵ Agranulositosis yang disebabkan obat antitiroid dimulai dengan mencari riwayat pemakaian obat pada setiap pasien yang menderita panas, tetapi tidak semua pasien memberikan gejala panas atau gejala infeksi, bahkan banyak pasien yang tidak memberikan gejala.⁶ Pada kasus pasien datang dengan keluhan lemas

badan dan badan dirasakan panas sejak 3 hari, setelah pasien minum obat PTU 3×100 mg selama 7 hari, sehingga kondisi agranulositosisnya dapat dicurigai karena penggunaan PTU tersebut.

Ada beberapa patomekanisme terjadinya agranulositosis: pertama, antibodi berkembang melawan ATD yang menempel pada membran sel granulosit dan menyebabkan destruksi sel granulosit. Kedua, kompleks metabolit/obat

merupakan target antibodi dari komponen plasma. Ketiga, obat ATD mungkin memacu produksi autoantibodi, dan keempat, terjadi interaksi antara antigen granulosit dan obat menyebabkan produksi antibodi.⁶ Di samping mekanisme tersebut, idiosinkrasi obat dapat pula menyebabkan agranulositosis karena PTU dapat menembus sumsum dan memengaruhi metabolisme oksigen dan glukosa.⁵ Kejadian agranulositosis tidak dapat diprediksi dan dapat timbul dari 10 hari memulai terapi PTU sampai tiga bulan setelahnya.⁷ Pada pasien ini telah mendapatkan terapi PTU sejak umur 18 tahun tanpa pernah mendapatkan komplikasi agranulositosis sebelumnya, tetapi setelah 10 hari penggunaan terakhir menimbulkan agranulositosis.

Infeksi dapat meningkatkan risiko kematian pada keadaan agranulositosis, tetapi seringkali hasil biakan darah malah tidak menunjukkan pertumbuhan.⁸ *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* banyak dilaporkan sebagai penyebab infeksi berat, sehingga pemberian antibiotik spektrum luas yang dapat mengatasi bakteri aerobik baik gram positif maupun gram negatif dan bakteri anaerob harus secepatnya diberikan tanpa menunggu hasil biakan darah.^{1,9,10} Pada pasien telah diberikan profilaksis antibiotik dengan seftazidim, suatu antibiotik spektrum luas walaupun hasil biakan darah ternyata tidak terdapat pertumbuhan.

Pemulihan jumlah granulosit pada darah tepi setelah penghentian ATD bervariasi dari beberapa hari sampai 3 minggu. Faktor-faktor yang memengaruhi waktu pemulihan seperti usia lanjut (>54 tahun), sepsis, jumlah neutrofil <100/ml, rasio sel granulosit : eritrosit (G:E)<0,5 dalam sumsum tulang.⁸ Studi retrospektif dengan penggunaan G-CSF (dosis 5µ/kg/hari) dapat memperpendek waktu pemulihan granulosit, risiko terjadinya infeksi dan angka mortalitas. Rerata waktu pemulihan dengan menggunakan G-CSF adalah 6-8 hari.^{6,11,12} Pada pasien didapatkan usia>54 tahun, neutrofil<100/ ml sehingga diperkirakan waktu pemulihan menjadi lebih lama, akan

tetapi setelah pemberian filgastrim (G-CSF) 1 x 300 mg SK waktu pulih menjadi lebih cepat (8 hari). *Propylthiouracil* telah dihentikan pemberiannya dan diganti dengan *methimazol*, hanya saja perlu diingat bahwa *methimazol* juga merupakan golongan tionamid sehingga dapat terjadi reaksi silang, walaupun lebih kecil prevalensinya sehingga perlunya pemantauan.

Ringkasan

Telah dilaporkan kasus agranulositosis sekunder akibat PTU pada seorang wanita penderita graves. *Propylthiouracil* dicurigai sebagai penyebab karena sesuai dengan kriteria. Walaupun kejadian agranulositosis tidak dapat diprediksi, riwayat penggunaan ATD golongan tionamid (PTU dan *methimazol*) sebelumnya disertai gejala panas badan dan atau tanda-tanda infeksi dapat menjadi petunjuk awal kejadian agranulositosis, sehingga diperlukan pemeriksaan darah lengkap (hitung jenis), hapusan darah tepi, pemeriksaan sumsum tulang, dan biakan darah untuk memastikan hal tersebut. Terapi yang diberikan meliputi penghentian PTU, antibiotik spektrum luas, dan G-CSF (filgastrim) serta prognosinya baik asalkan ditangani dengan tepat.

Daftar pustaka

1. Huang CH. Antithyroid Drug-induced Agranulocytosis: Report of 13 Cases. *Chang Gung Med J.* 2007;30:242-8.
2. Michael HR. Agranulocytosis and Antithyroid Drugs. *The Western Journal of Medicine.* 2008;126:339-43.
3. Anders E. The etiology, epidemiology and management of idiosyncratic drug induced agranulositosis. *Med Hypotheses Res.* 2005;2:515-24.
4. Bandyopadhyay U, Biswas K, Ranajit KB. Extrathyroidal actions of antithyroid thionamides. *Toxicology Letters.* 2002;128:117-27.
5. Khaliq W. Agranulocytosis secondary to propylthiouracil. *QJ Med.* 2011;10:1093.

6. Lee CH, Liang RHS. Antithyroid drug induced agranulocytosis. HKMJ. 2009;5:394-6.
7. Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid Drug-induced Agranulocytosis. J Chin Med Assoc. 2009;72:8.
8. Honda M. Successful Treatment of Methimazole-Induced Severe Aplastic Anemia by Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Methylprednisolone, and Cyclosporin. SRN Endocrinology. 2011;10:5402.
9. Bassi V. Remission of Graves' Disease in a female patient with isolated methimazole-dependent febrile agranulocytosis. European Thyroid Association. 2009;3:9.
10. Anders E. Haemotopoethic growth factor in antithyroid drug induced agranulocytosis. Q J Med. 2001;94:423-8.
11. Sheng WH. Antithyroid drug induced agranulocytosis complicated by life threatening infections. Q J Med. 2009;92:455-61.
12. Lim SS. Carbimazole related agranulocytosis in pregnancy a case report. JUMMEC. 2007;10:122-3.