

Methimazole monotherapy versus combination therapy with beta-blockers in hyperthyroidism: a narrative review

Nabila Ananda Febriana¹, Candra Eka Puspitasari^{1*}, Benedicta Natasya Febriana Rahayu¹, Gusti Ayu Eka Radha Ardhinia¹, Ni Nyoman Liana Savitri¹, Komang Tri Hapsari Kusumawardhani¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v7i2.644>

Article Info

Received : 2025-11-22

Revised : 2026-09-28

Accepted : 2026-09-30

Abstract: Hipertiroidisme merupakan kondisi akibat produksi dan pelepasan hormon tiroid yang berlebihan. Methimazole (MMI) merupakan salah satu obat antitirod yang digunakan untuk menghambat sintesis hormon tiroid, sedangkan β -blocker digunakan sebagai terapi tambahan untuk mengendalikan manifestasi hiperadrenergik pada hipertiroidisme. Meskipun kedua pendekatan terapi telah banyak diteliti, bukti komparatif mengenai efektivitas MMI monoterapi dan kombinasi MMI dengan beta-blocker masih terbatas. Tinjauan ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas MMI sebagai monoterapi dibandingkan kombinasi MMI dengan β -blocker dalam pengendalian hipertiroidisme. Tinjauan naratif dilakukan melalui penelusuran artikel pada *PubMed* dan *Google Scholar* menggunakan pendekatan PICO. Kriteria artikel yang dipilih meliputi, diterbitkan tahun 2016–2026, tersedia dalam teks lengkap, menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris. *Outcome* yang dianalisis meliputi *heart rate* (HR), FT3, FT4, dan TSH. Sebanyak 182 artikel teridentifikasi, kemudian setelah proses skrining dan penerapan kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh tiga artikel untuk dianalisis. Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan ROBINS-I. Tiga studi retrospektif menunjukkan kombinasi methimazole (MMI) dengan beta-blocker memperbaiki fungsi tiroid dan respons terapi dibandingkan monoterapi MMI. Namun, metode terapi tidak berhubungan signifikan dengan ketidakefektifan terapi, dan salah satu studi memiliki risiko bias yang serius. Kombinasi methimazole (MMI) dengan β -blocker menunjukkan perbaikan parameter fungsi tiroid dan respons terapi dibandingkan monoterapi MMI. Namun, bukti yang tersedia masih terbatas pada studi retrospektif sehingga diperlukan penelitian dengan desain yang lebih kuat.

Keywords: antitirod; *beta-blocker*; efektivitas terapi; hipertiroidisme; methimazole; propranolol.

Citation: Febriana, N. A., Puspitasari, C. E., Rahayu, B. N. F., Ardhinia, G. A. E. R., Savitri, N. N. L., Kusumawardhani, K. T. H. (2026). Methimazole monotherapy versus combination therapy with beta-blockers in hyperthyroidism: a narrative review. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 7(2), 115-120. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v7i2.644>

Pendahuluan

Hipertiroidisme adalah suatu kondisi ketika kelenjar tiroid memproduksi dan melepaskan hormon tiroid secara berlebihan. Keadaan ini ditandai dengan peningkatan kadar hormon T₃ (triiodotironin dan T₄ (tiroksin) akibat respon autoimun, dimana sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan tiroid (Anidha *et al.*, 2023).

Prevalensi hipertiroid di Indonesia diperkirakan mencapai 6,9% dan berdasarkan Riset Kesehatan Dasar RI (Riskesdas, 2013) prevalensi hipertiroid pada wanita berkisar 0,6% dan pada pria 0,2%, dengan rincian usia 15-24 tahun sebesar 0,4%, 25-34 tahun 0,3%, dan di atas atau sama dengan 35 tahun sebesar 0,5% (Anidha *et al.*, 2023; PERKENI, 2017). Selain itu, kejadian hipertiroidisme dilaporkan lebih sering terjadi di wilayah yang mengalami kekurangan yodium

Email: rentb2019@gmail.com (*Corresponding Author)

dibandingkan daerah yang memiliki asupan yodium memadai (Yahya *et al.*, 2024).

Penanganan kasus tiroid dapat dilakukan secara intensif dengan pemberian obat antitiroid, β -blocker, iodine radioaktif (RAI), β -adrenergik dan operasi. Obat antitiroid seperti Methimazole (MMI) dan Propylthiouracil (PTU) bekerja dengan cara menghambat proses pembentukan hormon tiroid. Kedua obat ini menghambat enzim *thyroid peroxidase*, yaitu enzim yang berperan penting dalam proses iodinasi tirosin pada tiroglobulin (TG). Akibatnya, pembentukan senyawa iodotironin seperti MIT (moniodotirosin) dan DIT (diiodotirosin) serta hormon tiroid T_4 (tiroksin) dan T_3 (triiodotironin) menjadi terhambat (DiPiro *et al.*, 2023).

MMI lebih unggul dibandingkan PTU karena efektivitasnya yang lebih baik dalam hal menurunkan kadar T_4 , FT3, dan FT4, mengurangi risiko kerusakan fungsi hati, dan meningkatkan kadar TSH (Tan *et al.*, 2021). Hal ini didukung oleh penelitian Yu *et al.* (2020) yang menunjukkan terdapat risiko cedera fungsi hati pada pasien yang mendapatkan pengobatan PTU lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok MMI dan risiko peningkatan transaminase juga lebih tinggi. Terdapat penelitian yang membandingkan profil MMI dan PTU yang menunjukkan bahwa MMI dapat mengoreksi kadar hormon tiroid lebih cepat dan memiliki profil keamanan yang lebih baik dibandingkan PTU (Nakamura *et al.*, 2007 dalam De Almeida *et al.*, 2022).

PTU tidak menjadi fokus pada *review* ini karena adanya risiko hepatotoksitas yang lebih serius, sehingga MMI lebih sering dipilih sebagai obat antitiroid dalam praktik klinis (Kahaly *et al.*, 2018). Selain pertimbangan keamanan, dominasi penggunaan MMI pada studi yang ditemukan dapat dikaitkan dengan pola penggunaan obat antitiroid dalam praktik klinis di Tiongkok. Berdasarkan survei terhadap 1.256 dokter di Tiongkok, obat antitiroid (ATD) merupakan pilihan lini pertama yang digunakan oleh 98,5% dokter. Methimazole menjadi pilihan utama yang paling banyak digunakan, yaitu sekitar 96,1% dokter dengan penyesuaian n kadar hormon tiroid serum (FT3 dan FT4), pemeriksaan fungsi hati, serta jumlah sel darah putih. Sementara itu, PTU lebih banyak dipertimbangkan pada kondisi seperti pasien.

Penggunaan β -blocker juga dapat memberikan manfaat pada pasien yang memiliki gejala kardiovaskular, seperti fibrilasi atrium (AF), peningkatan denyut jantung (HR), atau penyakit jantung iskemik karena efek β -blocker sebagai kardioprotektif. Obat golongan β -blocker yang dapat digunakan dalam terapi simptomatik hipertiroidisme antara lain propranolol, atenolol, bisoprolol, dan metoprolol (Szybiak-Skora *et al.*, 2025).

Penelitian sebelumnya melaporkan terdapat reaksi merugikan serius yang disebabkan oleh pemberian monoterapi, seperti methimazole saja dalam hipertiroidisme, sehingga menimbulkan perselisihan apakah methimazole masih cocok untuk penggunaan klinis saja, atau dalam kombinasi terapi lainnya (Xie *et al.*, 2024). Tinjauan naratif ini secara khusus berfokus pada penggunaan methimazole (MMI) sebagai monoterapi dan kombinasi MMI dengan *beta-blocker* dalam penanganan pasien hipertiroidisme, serta membandingkan kedua pendekatan tersebut dalam berbagai kondisi klinis seperti efektivitas dalam mengendalikan kadar hormon tiroid dan kualitas hidup pasien. Berbagai penelitian telah membahas penggunaan kedua terapi tersebut, namun perbandingan MMI sebagai monoterapi dengan kombinasi MMI dan *beta-blocker* masih tersebar dalam berbagai publikasi dan dirangkum secara khusus dalam jumlah terbatas. Tujuan dilakukannya tinjauan naratif ini untuk mengevaluasi dan membandingkan efektivitas penggunaan methimazole (MMI) sebagai monoterapi dan kombinasi MMI dengan *beta-blocker* dalam penanganan pasien hipertiroidisme, serta membandingkan kedua pendekatan tersebut dalam mengendalikan kadar hormon tiroid dan kualitas hidup pasien.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan mencari artikel menggunakan *data-based PubMed* dan *Google Scholar*. Kriteria inklusi yang digunakan berdasarkan identifikasi melalui kata kunci PICO (*Population, Intervention, Comparison, dan Outcome*), terbit dalam 10 tahun terakhir (2016-2026), artikel dapat diakses secara keseluruhan, serta menggunakan bahasa indonesia ataupun inggris.

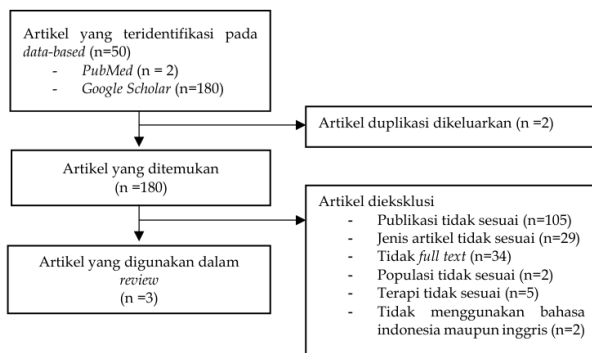
Tabel 1. Kriteria PICO

<i>Population (P)</i>	Pasien hipertiroid
<i>Intervention (I)</i>	Methimazole
<i>Comparison (C)</i>	Methimazole dan β -blocker
<i>Outcome (O)</i>	HR, FT3, FT4, dan TSH

Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel duplikasi, terbit di bawah tahun 2016, jenis publikasi dan artikel yang tidak sesuai, tidak *full text*, serta populasi dan intervensi yang tidak sesuai. Proses seleksi artikel dilakukan bertahap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dimulai dari identifikasi, *screening*, penilaian kelayakan, hingga penentuan artikel yang akan digunakan.

Hasil dan Pembahasan

Secara keseluruhan terdapat 182 artikel penelitian yang teridentifikasi pada *data-based PubMed* dan *Google Scholar*. Tahap awal dilakukan proses skrining dengan menghapus 2 artikel duplikat, sehingga terdapat 180 artikel yang disesuaikan kembali dengan kriteria eksklusi dan inklusi. Artikel yang digunakan pada tinjauan literatur ini mencakup 3 artikel dengan bahasa inggris dan penelitian dilakukan pada wilayah Asia. Seluruh artikel diterbitkan antara tahun 2016 hingga 2026, dengan masing-masing satu artikel diterbitkan pada tahun 2022 dan dua artikel lainnya diterbitkan pada tahun 2024.



Gambar 1. Diagram Prisma Narrative Review

Penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al.* (2024) menunjukkan perbedaan pada paramater fungsi tiroid setelah terapi. Hasil pengukuran FT3 lebih rendah pada pasien yang diberikan intervensi MMI-Propranolol dibandingkan pasien yang hanya mendapat MMI, yaitu sebesar 5.86 ± 1.52 pmol/L. Nilai FT4 juga lebih rendah yaitu 15.83 ± 3.57 pmol/L dan TSH menunjukkan kenaikan sebesar 2.80 ± 0.35 mU/L. Perbedaan antara kedua kelompok pasien terbukti signifikan dengan nilai $p < 0.001$. Selain itu, *total effective rate* pada kelompok kombinasi lebih tinggi dibandingkan MMI saja, yaitu 93,36% dan 83,64% ($p = 0,009$).

Kadar FT3 juga menunjukkan penurunan pada kelompok pasien yang diberikan MMI-Bisoprolol setelah tiga bulan terapi, yaitu sebesar 6.21 ± 1.53 pmol/L dibandingkan 8.99 ± 2.47 pmol/L pada pasien MMI tunggal dan kadar TSH naik menjadi 0.64 ± 0.18 mU/L pada pemberian MMI-Bisoprolol. Nilai pada kedua kelompok intervensi menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik ditunjukkan dengan $p < 0,05$. Selain itu, *total effective rate* pada kelompok kombinasi mencapai 96,36% lebih tinggi dibandingkan kelompok monoterapi sebesar 86,34% dengan *p-value* sebesar 0,010 yang menunjukkan respons terapi yang lebih baik pada terapi kombinasi (Xinxin *et al.*, 2022). Faktor risiko yang diuji pada penelitian Lu & Shi (2024) juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap ketidakefektifan pengobatan pada pasien yang diberikan MMI-Propranolol yang ditunjukkan dengan nilai $p > 0.005$.

Tabel 2. Respon Klinis terhadap Terapi Hipertiroidisme

No	Peneliti	Desain Penelitian	Intervensi Terapi	Respon Terapi HR	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mU/L)
1.	(Lu & Shi, 2024)	Studi retrospektif (n = 107)	MMI vs MMI-Propranolol	OR = 0.971 (0.881-1.071)	OR = 0.943 (0.774-1.148)	OR = 1.055 (0.909-1.225)	OR = 0.077 (0.000-29.339)
2.	(Xinxin <i>et al.</i> , 2022)	Studi retrospektif (n = 110)	MMI vs MMI-Bisoprolol	-	8.99 ± 2.47 vs 6.21 ± 1.53 ($p < 0.05$)	-	0.52 ± 0.13 vs 0.64 ± 0.18 ($p < 0.05$)
3.	(Hu <i>et al.</i> , 2024)	Studi retrospektif (n = 110)	MMI vs MMI-Propranolol	-	7.45 ± 1.75 vs 5.86 ± 1.52 ($p < 0.001$)	18.58 ± 4.80 vs 15.83 ± 3.57 ($p < 0.001$)	2.10 ± 0.24 vs 2.80 ± 0.35 ($p < 0.001$)

Keterangan:

MMI = Methimazole

TSH = Thyroid Stimulating Hormone

FT3 = Free Triiodothyronine

FT4 = Free Thyroxine

HR = Heart Rate

Analisis lebih lanjut dilakukan pada artikel Lu & Shi (2024) yang mencantumkan nilai *odds ratio* (OR) dari hasil penelitian yang dilakukan. Odds ratio digunakan untuk menentukan seberapa besar pengaruh variabel dependen terhadap variabel independen, dalam hal ini peluang faktor risiko dalam mempengaruhi efektivitas pengobatan (Edina *et al.*, 2024). Analisis lebih lanjut

dilakukan untuk menentukan risk of bias dari artikel tersebut.

Hasil penilaian risk of bias dilakukan terhadap beberapa aspek, *overall risk of bias* dari artikel Lu & Shi (2024) tergolong bias serius. Kriteria ROBINS-I menyatakan penilaian risiko bias yang serius pada

berbagai domain berupa variabel pengganggu yang tidak terkontrol sepenuhnya dan bias dalam pengukuran hasil menunjukkan bahwa studi yang dilakukan memiliki beberapa permasalahan penting (Rajan *et al.*, 2022).

Tabel 3. Evaluasi *Risk of Bias* Artikel dengan ROBINS-I Too

Studi	<i>Bias due to confounding</i>	<i>Bias in classification of interventions</i>	<i>Bias in selection of participants into the study</i>	<i>Bias due to missing data</i>	<i>Bias arising from measurement of the outcome</i>	<i>Bias in selection of the reported result</i>	<i>Overall of Bias</i>
(Lu & Shi, 2024)							

Keterangan :

-  : *Serious*
-  : *Moderate*
-  : *Low*

Berdasarkan penelitian Lu & Shi (2024), penggunaan kombinasi propranolol dan MMI berpengaruh terhadap beberapa aspek klinis yakni denyut jantung, efek penyembuhan, parameter fungsi tiroid, dan fungsi hati pada pasien hipertiroidisme. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan outcome klinis yang lebih baik dibandingkan monoterapi MMI, dimana kombinasi obat menghasilkan kadar FT3 dan FT4 yang lebih rendah, TSH yang lebih tinggi, serta penurunan heart rate (HR) yang lebih besar. Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa HR, FT3, FT4, dan TSH tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan ketidakefektifan terapi karena seluruh nilai OR dan *p-value* > 0,05. Selain itu, *overall response rate* (ORR) pada kelompok kombinasi lebih tinggi dibandingkan kelompok MMI saja, yakni berturut-turut sebesar 87,04% dan 71,70% dengan RR keberhasilan terapi sebesar 1,21. Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi MMI dan propranolol dapat meningkatkan respons terapi. Penambahan propranolol dapat memberikan manfaat tambahan dalam mengontrol gangguan fungsi tiroid, mencegah cedera dan fibrosis hati, serta menempatkannya sebagai pengobatan lini pertama pasien dengan penyakit hati kronis.

Ketiga artikel yang ditinjau pada **Tabel 2** menunjukkan terdapat perbedaan pada parameter *outcome* yang dinilai dengan arah hasil penelitian yang menunjukkan kecenderungan konsisten. Penelitian Hu *et al.* (2024) mengevaluasi parameter fungsi tiroid berupa FT3, FT4, dan TSH, serta *total effective rate*. Disfungsi hati juga sering ditemukan pada pasien hipertiroidisme yang kemungkinan disebabkan oleh efek toksik dari hormon tiroid yang berlebihan, hipoksia akibat peningkatan metabolisme, serta malnutrisi (Scappaticcio *et al.*, 2021 dalam Hu *et al.*, 2024). Pemberian terapi kombinasi menunjukkan penurunan

kadar hormon tiroid dan juga perbaikan parameter fungsi hati yang ditunjukkan melalui penurunan kadar AST dan ALT (Hu *et al.*, 2024). Sementara itu, penelitian Lu & Shi (2024) menilai parameter FT3, FT4, TSH, denyut jantung, dan *overall response rate*. Penelitian oleh Xinxin *et al.* (2022) menilai FT3, FT4, TSH, dan *total effective rate*. Ketiga penelitian tersebut menunjukkan *outcome* yang lebih baik pada kelompok kombinasi MMI dengan betablocker dibandingkan monoterapi MMI. Hal tersebut ditandai dengan respon kadar hormon tiroid yang lebih rendah, TSH yang lebih tinggi, serta respons terapi yang lebih tinggi. Lu & Shi (2024) juga menunjukkan penurunan denyut jantung yang lebih besar kelompok kombinasi. Hal ini didasarkan pada cara kerja MMI dan β -blocker yang saling melengkapi. Beta blocker bekerja sebagai antagonis β -reseptor adrenergik yang menghambat eksitasi simpatik akibat hipertiroidisme. Obat ini dapat menurunkan detak jantung dengan cepat sekaligus meredakan takikardia, palpitasi, tremor tangan, hiperhidrosis, dan kecemasan. Selain itu, memiliki efek inotropik negatif, memperlambat konduksi AV (dromotropik negatif), dan mengurangi eksitabilitas sel miokard (batropik negatif) (Lu & Shi, 2024; Peden *et al.*, 1982 dalam Tankeu *et al.*, 2018; Wołowiec *et al.*, 2023).

Penggunaan propranolol dan bisoprolol secara farmakologis tidak dapat disamakan, hal ini disebabkan karena propranolol berperan sebagai antagonis reseptor β -adrenergik non selektif yang dapat memblokir reseptor β_1 pada miokardium sehingga mengurangi denyut jantung. Penggunaan terapi kombinasi dengan propranolol dinilai lebih efektif dibandingkan monoterapi saja, propranolol merupakan obat golongan β -blocker yang dapat menghambat aktivitas mono deiodinase tipe 1 sehingga konversi perifer T_4 menjadi T_3 dapat berkurang. Konsentrasi serum reverse T_3 dapat

ditingkatkan oleh propranolol, dengan perubahan tingkat hormon tiroid yang lebih sedikit dibandingkan dengan β -blocker lainnya (Cotama, 2025; Lu & Shi, 2024).

Bisoprolol merupakan β -blocker jangka panjang yang bekerja terutama dengan memblokir reseptor β -adrenergik dan dapat menekan rangsangan pada saraf simpatis. Bisoprolol efektif melawan katekolamin yang menstimulasi saraf dan dapat memperbaiki kondisi otot jantung dan keringat berlebih pada pasien hipertiroidisme. Kombinasi dengan methimazole juga dapat mengatur metabolisme glukosa dan lemak pasien (Xinxin *et al.*, 2022).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis artikel, kombinasi MMI dan propranolol terhadap *outcome* seperti faktor risiko denyut jantung (HR), FT3, FT4, maupun TSH menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan penggunaan MMI saja, terutama propranolol sebagai tambahan untuk mengendalikan manifestasi hiperadrenergik pada hipertiroidisme. Berdasarkan nilai *odds ratio* (OR) yang diperoleh juga menunjukkan faktor-faktor tersebut tidak secara signifikan menurunkan maupun meningkatkan peluang keberhasilan terapi. Namun, hasil tersebut perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena artikel memiliki *overall risk of bias* yang tergolong serius berdasarkan penilaian ROBINS-I. Risiko bias terutama dipengaruhi oleh adanya variabel pengganggu yang belum sepenuhnya terkontrol serta potensi bias dalam pengukuran hasil. Oleh karena itu, hasil penelitian Lu & Shi (2024) saja belum dapat menjadi bukti yang kuat untuk menyimpulkan bahwa terdapat atau tidak terdapat pengaruh kombinasi MMI dan propranolol terhadap parameter klinis dan fungsi tiroid. Diperlukan penelitian dengan desain dan pengendalian faktor pengganggu yang lebih baik untuk memperoleh bukti yang lebih kuat mengenai efektivitas kombinasi tersebut.

Daftar Pustaka

- Anidha, Y., Ayu, W. C., Sari, N. M. W., Nadhiroh, S. R. (2023). Faktor Resiko dan Manifestasi Klinis Pada Hipertiroid: Tinjauan Sistematis. *Amerta Nutrition*, 7(2), 344-351. <https://doi.org/10.20473/amnt.v7i2SP.2023.34>
- Azizi, F., Abdi, H., & Amouzegar, A. (2021). Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocrine Disorders*, 21(16), 1-7.
- Azizi, F., Abdi, H., Amouzegar, A., & Habibi Moeini, A. S. (2023). Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(2), 101631. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101631>
- Azizi, F., Amouzegar, A., Tohidi, M., Hedayati, M., Khalili, D., Cheraghi, L., Mehrabi, Y., Takyar, M., Meeting, A., & Columbia, B. (2019). Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease. 1-29. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0180>
- Chung, J. H. (2021). Review article antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Endocrinology and Metabolism*, 36, 491-499.
- Cotama, C. R. (2025). pola pengobatan badai tiroid pada pasien lanjut usia. *Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 16(1), 324-336.
- De Almeida, R., McCalmon, S., & Cabandugama, P. K. (2022). Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. *Missouri Medicine*, 119(4), 366-371.
- DiPiro, J., Yee, G., Haines, S., Nolin, T., Ellingrod, V., & Posey, M. (2023). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* (J. T. DiPiro, G. Yee, S. Haines, T. Nolin, V. Ellingrod, & M. Posey (eds.)).
- Edina, A. I., Alifah, A. N., & Almuhyar, M. (2024). Ordinal Logistic Regression Model of Micro, Small, and Medium- Sized Enterprises Income in Surabaya Pemodelan Regresi Logistik Ordinal terhadap Pendapatan Usaha. *Indonesian Journal of Statistics and Its Applications*, 8(2), 143-154.
- Hu, J., Dong, J., Huang, W., Lin, Y., Hong, J., & Cai, M. (2024). Changes in liver function , fluctuations in blood glucose, insulin secretion and gender differences in patients with hyperthyroidism after treatment with propranolol hydrochloride tablets coalition with methimazole tablets. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences (PJPS)*, 37(5), 1011-1018.
- Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., & Pearce, S. H. (2018). 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, 7(4), 167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384%0A>

- Kizilgul, M., Yigit, T., Ata, N., Celik, A., Ucan, B., Sahin, M., Ulgu, M. M., & Birinci, S. (2024). machine learning prediction of pancreatitis risk with antithyroid drugs: a nationwide retrospective observational study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(7), 2024–2030. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae628>
- Lertwattanarak, R., Kunavisarut, T., & Sriussadaporn, S. (2022). benefits of long-term continuation of low-dose methimazole therapy in the prevention of recurrent hyperthyroidism in Graves' hyperthyroid patients : a randomized prospective controlled study. *International Journal of Endocrinology*.
- Lu, S., & Shi, D. (2024). Influence of propranolol plus methimazole on curative efficacy and thyroid function of patients with hyperthyroidism. *Am J Transl Res*, 16(4), 1375–1382.
- PERKENI. (2017). *Pedoman Pengelolaan Penyakit Hipertiroid*.
- Rajan, P., Iglay, K., Rhodes, T., Girman, C. J., & Bennett, D. (2022). Risk of bias in non-randomized observational studies assessing the relationship between proton-pump inhibitors and adverse kidney outcomes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15, 1–19. <https://doi.org/10.1177/17562848221074183>
- Szybiak-Skora, W., Miedziaszczyk, M., Szalek, E., & Lacka, K. (2025). The Therapeutic Potential of Propranolol and Other Beta-Blockers in Hyperthyroidism. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8322. <https://doi.org/10.3390/ijms26178322%0A>
- Tan, S., Chen, L., Jin, L., & Fu, X. (2021). The efficiency and safety of methimazole and propylthiouracil in hyperthyroidism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 100(30), e26707. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026707%0A>
- Tankeu, A. T., Azabji-Kenfack, M., Nganou, C. N., Ngassam, E., Kuate-Mfeukeu, L., Mba, C., Dehayem, M. Y., Mbanya, J. C., & Sobngwi, E. (2018). Effect of propranolol on heart rate variability in hyperthyroidism. *BMC Research Notes*, 11(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3224-x%0A>
- Wołowiec, Ł., Grzešk, G., Osiak, J., Wijata, A., Mędlewska, M., Gaborek, P., Banach, J., Wołowiec, A., & Głowacka, M. (2023). Beta-blockers in cardiac arrhythmias–Clinical pharmacologist's point of view. *Front. Pharmacol*, 13, 1043714. doi: 10.3389/fphar.2022.1043714 %0A
- Xie, X., Fan, X., Fan, L., Liu, X., Zheng, Y., & Yu, Z. (2024). The effects of methimazole combined with propranolol on heart rate, bone metabolism, and thyroid hormone levels in patients with hyperthyroidism. *Medicine*, 103(45), 1–10.
- Xinxin, Z., Jinhui, Z., & Lei, L. (2022). Effects of methimazole combined with Bisoprolol on serum ACTH and TRAb levels in patients with hyperthyroidism. *Arch Clin Psychiatry*, 49(2), 375–380.
- Yahya, N. A., Kirana, D. C., Nugraha, K. N., Hardyningrat, B. I. D., Nurhaliza, S., Kadarisma, S., Farras, A., Makbul, I. H., Ishlahi, S. D. N., & Amanullah, M. S. R. (2024). A complete guide to hyperthyroidism: what you need to know. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(1), 115–120.
- Yu, W., Wu, N., Li, L., Wang, J., & Ouyang, H. (2020). Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism :A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*, 26(2). <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0221>