

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hormon Tiroid

a. Anatomi Kelenjar Tiroid

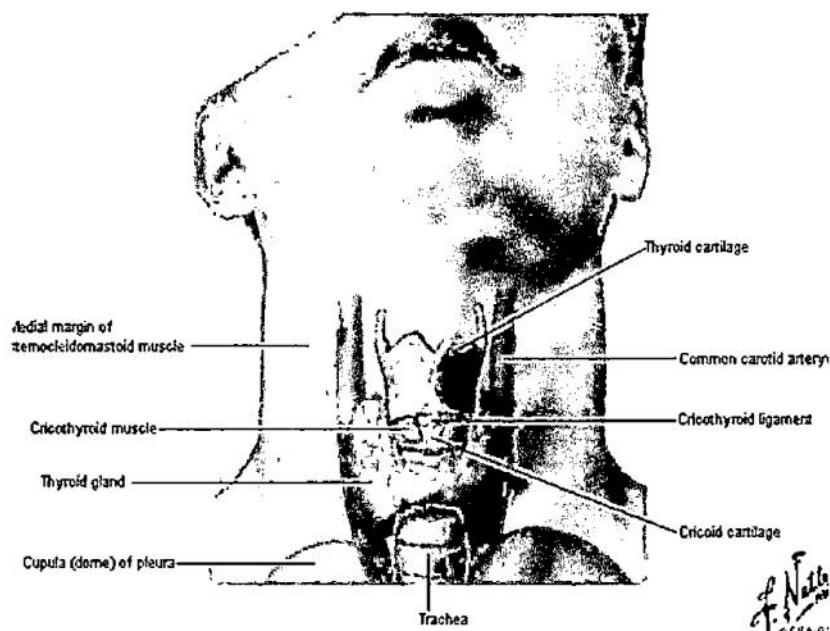
Kelenjar tiroid terdiri atas dua lobus yang berada di kanan dan kiri trakea anterior dan dihubungkan oleh suatu istmus. Istmus kelenjar tiroid terletak tepat dibawah kartilago tiroid, dipertengahan antara apeks kartilago tiroid (Adam's apple) dan insisura suprasternum. Berat kelenjar pada orang normal, seperti yang ditentukan oleh pemeriksaan ultrasonik, bervariasi tergantung pada asupan iodin dari makanan, umur dan berat badan, tetapi pada orang dewasa beratnya sekitar 15-25 g (Jurnal,2000, Greenspan F S MD, Baxter JD MD, 1994). Pada sekitar 48% orang, lobus kanan dari kelenjar tiroid ini didapati lebih besar dari kiri, sedang pada 12% orang didapati lobus kiri lebih besar dari kanan.

Kelenjar tiroid mempunyai suplai darah yang kaya. Aliran darah ke kelenjar tiroid adalah sekitar 5 ml/g/menit dan pada penderita hipertiroidisme aliran darah ke kelenjar ini meningkat dengan nyata dan suatu suara siulan atau bruit pada permukaan kutub bawah dari kelenjar. (Greenspan F S MD, Baxter JD MD, 1994)

Pada pemeriksaan mikroskopis, kelenjar tiroid terdiri dari rangkaian folikel dengan ukuran yang bervariasi. Sel-sel folikel ini menjadi kolumnar jika dirangsang oleh TSH dan gepeng saat istirahat.

Biosintesis T4 dan T3 berlangsung di dalam tiroglobulin pada interaksi sel koloid. Banyak mikrovili menonjol dari permukaan folikel dalam lumen, mikrovili ini berperan dalam endositosis dari tiroglobulin, yang kemudian dihidrolisis dalam sel untuk melepaskan hormon tiroid.

Thyroid Gland in Situ Anterior View



Gambar 1. Anatomi kelenjar tiroid

b. Sintesis dan sekresi hormon tiroid

Hormon tiroid amat istimewa karena mengandung 59-65% elemen iodium. Hormon T4 dan T3 berasal dari yodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di tiroglobulin. Awalnya terbentuk mono- dan diiodotirosin, yang kemudian mengalami proses penggabungan (*coupling*) menjadi T3 dan T4. Proses biosintesis hormon tiroid secara skematis dapat dilihat dalam beberapa tahap, sebagian besar distimuli Thyroid Stimulating Hormone (TSH) yaitu :

- 1) Tahap trapping
- 2) Tahap oksidasi
- 3) Tahap coupling
- 4) Tahap penimbunan atau storage
- 5) Tahap deiodinasi
- 6) Tahap proteolisis
- 7) Tahap pengeluaran hormon dari tiroid (Djokomoeljanto, 2006)

Yodida (I^-) bersama dengan Natrium diserap oleh transporter yang terletak di membran plasma basal sel folikel. Protein transporter ini disebut sodium iodid symporter (NIS), berada di membran basal, dan kegiatannya tergantung adanya energi serta membutuhkan O_2 yang didapat dari ATP. Proses ini distimulir oleh TSH sehingga mampu meningkatkan konsentrasi iodium intrasel 100-500X lebih tinggi dibandingkan kadar ekstrasel. Hal ini dipengaruhi juga oleh tersedianya iodium dan aktivitas tiroid. Beberapa bahan seperti tiosianat (SCN^-) dan peklorat (ClO_4^-) justru menghambat proses ini (Djokomoeljanto, 2006)

Tiroglobulin suatu glikoprotein 660 kDa disintesis di retikulum endoplasmik tiroid dan glikosilasinya di aparatus golgi. Adapun protein kunci lain yang akan berperan adalah tiropeksidasi (TPO). Proses di apeks melibatkan iodide, tiroglobulin (Tg). TPO dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Produksi H_2O_2 membutuhkan kalsium, NADPH dan NADPH oksidase. Yodida dioksidasi oleh H_2O_2 dan TPO yang selanjutnya menempel pada residu tirosil yang ada dalam rantai peptida

Tg, membentuk 3-monoiodotirosin (MIT) atau 3,5-diiiodotirosin (DIT). Kemudian dua molekul DIT (masih berada dan merupakan bagian dari Tg) bergabung menjadi T₄, dengan cara menggabungkan grup diiodofenil DIT, donor, dengan DIT akseptor dengan perantaraan diphenyl ether link (Djokomoeljanto, 2006).

Sesudah pembentukan hormon selesai, Tg disimpan ekstrasel yaitu di lumen folikel tiroid. Umumnya sepertiga iodium disimpan sebagai T₃ dan T₄ dan sisanya dalam MIT dan DIT. Bahan koloid yang ada dalam lumen sebagian besar dari Tg. Koloid merupakan tempat untuk menyimpan hormon maupun iodium, yang akan dikeluarkan apabila dibutuhkan. Pengeluaran hormon dimulai dengan terbentuknya vesikel endosiyotik di ujung vili (karena pengaruh TSH berubah menjadi tetes koloid) dan digesti Tg oleh enzim endosom dan lisosom. Enzim proteolitik utama adalah endopeptidase katepsin C, B dan L, dan beberapa eksopeptidase. Hasil akhirnya ialah dilepaskan T₄ dan T₃ bebas ke sirkulasi, sedangkan Tg-MIT dan Tg-DIT tidak dikeluarkan tetapi mengalami deiodinasi oleh yodotirosin deiodinase dan iodidanya masuk kembali ke simpanan iodium intratiroid sebagai upaya untuk konservasi iodium (Djokomoeljanto, 2006). Baik T₃ maupun T₄ diikat oleh protein pengikat dalam serum (binding protein). Hanya 0,35% T₄ total dan 0,25% T₃ total berada dalam keadaan bebas. Ikatan T₃ dengan protein tersebut kurang kuat dibandingkan T₄, tetapi karena efek hormonya lebih kuat dan turn overnya lebih cepat maka T₃ ini sangat

penting. Ikatan hormon terhadap protein ini makin melemah berturut-turut TBG (thyroxin binding globulin), TBPA (thyroxin binding prealbumin disebut juga transtiterin), serum albumin. Waktu paruh T4 di plasma ialah 6 hari sedangkan T3 24-30 jam. Sebagian T4 endogen (5-17%) mengalami konversi lewat proses monodeyodinasi menjadi T3. Jaringan hati, ginjal, jantung dan hipofisis. Dalam proses konversi terbentuk juga rT3 (reversed T3, 3,3,5' triiodotironin) yang secara metabolik tidak aktif. Karena hormon aktif adalah T3 bukan T4 maka harus terjadi dulu konversi menjadi T3 supaya mampu berfungsi dengan baik. Dengan adanya deiodinasi, hormon aktif dapat dipertahankan guna mendukung kebutuhan manusia. Dikenal 3 macam deyodinase utama: DI, DII, DIII. DI berfungsi dalam konversi T4 menjadi T3 di perifer dan tidak berubah pada waktu hamil, DII mengubah T4 menjadi T3 secara lokal (di plasenta, otak serta susunan saraf pusat), DIII mengubah T4 menjadi rT3 dan T3 menjadi T2 khususnya di plasenta dan dimaksudkan mengurangi masuknya hormon berlebihan dari ibu ke fetus (Djokomoeljanto, 2006)

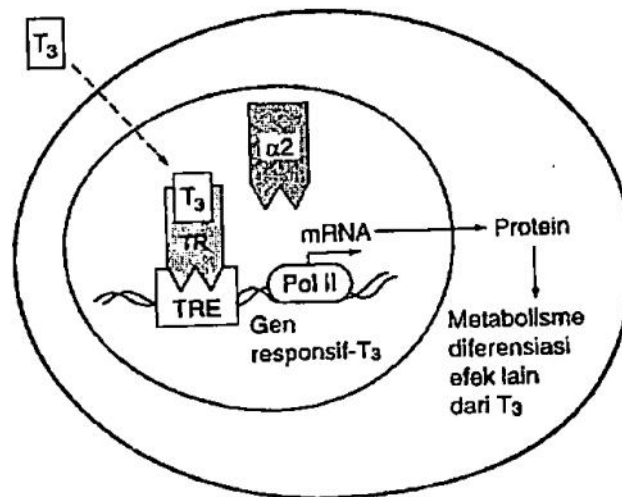
c. Kerja hormon tiroid

1) Reseptor hormon tiroid

Hormon tiroid, T3 dan T4, beredar dalam plasma sebagian besar terikat pada protein tetapi dalam keseimbangan dengan hormon bebas. Hormon bebaslah yang diangkut melalui difusi pasif ataupun karier spesifik melalui membran sel, melalui sitoplasma sel, untuk

berikatan dengan suatu reseptor spesifik pada inti sel. Di dalam sel, T4 diubah menjadi T3 melalui deiodinase-5', menunjukkan bahwa T4 merupakan suatu prohormon dan T3 adalah bentuk hormon aktif. Reseptor inti untuk T3 telah dimurnikan. Merupakan salah satu dari "keluarga" reseptor, kesemuanya sama dengan reseptor untuk retrovirus yang menyebabkan eritroblastosis pada anak ayam, v-erb A, dan terhadap reseptor inti untuk glukokortikoid, mineralokortikoid, estrogen, progestin, vitamin D3, dan asam retinoat. Reseptor hormon tiroid manusia (hTR) terdapat dalam paling tidak tiga bentuk : hTR- α 1 dan 2 dan hTR- β 1. hTR- α mengandung 410 asam amino, mempunyai berat molekul sekitar 47.000, dan gennya terletak pada kromosom 17. hTR- β mengandung 456 asam amino, dengan berat molekul sekitar 52.000, dan gennya terdapat pada kromosom 3. Setiap reseptor mengandung tiga daerah spesifik : suatu daerah amino terminal yang meningkatkan aktivitas reseptor; suatu daerah pengikat-DNA sentral dengan dua "jari-jari" sistein-seng; dan suatu daerah pengikat hormon terminal karboksil. Ada kemungkinan bahwa hTR- β 1 dan hTR- α 1 merupakan bentuk reseptor yang aktif secara biologik; hTR- α 2 tidak mempunyai kemampuan mengikat hormon, tetapi berikatan dengan unsur respons hormon tiroid (TRE) pada DNA dan dengan demikian dapat bertindak pada beberapa kasus untuk menghambat aktivitas dari T3. Afinitas pengikatan dari analog T3 terhadap reseptor T3 berbanding

langsung dengan aktivitas biologik dari analog. Mutasi titik pada gen hTR- β , yang menimbulkan reseptor T3 abnormal, merupakan penyebab dari sindroma resistensi generalisata terhadap hormon tiroid (Wilkin TJ, 1990).



Gambar 2 : Model perantaraan aksi T₃ oleh reseptor nuklear hormon tiroid. T₃ juga masuk sel (seperti digambarkan) atau diturunkan dari deiodinasi T₄ intraselular. Interaksi nuklear antara T₃-bound TR dan elemen responsif hormon tiroid (TRE) berakibat pada peningkatan atau penurunan aktivitas polimerase II RNA (pol II) pada gen responsif T₃. TRE diindikasikan karena mengandung dua tempat setengah, dan TR dapat terikat sebagai dimer. Efek pada kadar mRNA diterjemahkan dalam peningkatan atau penurunan konsentrasi protein selular sehingga mempromosikan diferensiasi, proses metabolik, dan efek sel spesifik lain dari T₃. Tidak adanya T₃, TR terikat TRE dapat menekan transkripsi basal. c-erbA α 2 ("a2"), non-T₃-binding splice variant, dapat menghambat efek pengikatan-T₃ TRs oleh mekanisme yang sampai sekarang belum diketahui, mungkin melibatkan pembentukan heterodimer atau bersaing untuk TRE. Mekanisme serupa mungkin untuk menjelaskan efek domain negatif dari onkoprotein v-erbA dan TRs termutasi, seperti pada sindroma resisten generalisata terhadap T₃. (Lazar MA, Chin WW: Nuclear thyroid hormone reseptor. J Clin Invest 1990; 86: 1777. (The American Society for Clinical Investigation .1990)

Reseptor hormon tiroid berikatan dengan tempat TRE spesifik pada DNA tanpa adanya T3 tidak seperti kasus dengan reseptor hormon steroid. TRE terletak dekat, dengan promotor di mana transkripsi dari gen hormon tiroid spesifik yang responsif diawali. T3 yang berikatan dengan reseptor menimbulkan stimulasi, atau pada beberapa kasus inhibisi, dari transkripsi gen-gen ini dengan akibat timbulnya perubahan dari tingkat transkripsi mRNA dari mereka. Perubahan dalam tingkatan mRNA ini mengubah tingkatan dari produk protein dari gen ini. Protein ini kemudian memperantarai respons hormon tiroid. Reseptor ini sering berfungsi sebagai heterodimer dengan faktor transkripsi lain seperti reseptor retinoat X dan reseptor asam retinoat.

2) Efek fisiologik hormon tiroid

Efek transkripsional dari T3 secara karakteristik memperlihatkan suatu lag time berjam-jam atau berhari-hari untuk mencapai efek yang penuh. Aksi genomik ini menimbulkan sejumlah efek, termasuk efek pada pertumbuhan jaringan, pematangan otak, dan peningkatan produksi panas dan konsumsi oksigen yang sebagian disebabkan oleh peningkatan aktivitas dari $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, produksi dari reseptor beta-adrenergik yang meningkat. Sejumlah aksi dari T3 tidak genomik, seperti penurunan dari deiodinase-5' tipe 2 hipofisis dan peningkatan dari transpor glukosa

dan asam amino. Sejumlah efek spesifik dari hormon tiroid diringkaskan berikut ini.

a) Efek pada perkembangan janin

Sistem TSH tiroid dan hipofisis anterior mulai berfungsi pada janin manusia sekitar 11 minggu. Sebelum saat ini, tiroid janin tidak mengkonsentrasikan. Karena kandungan plasenta yang tinggi dari deiodinase-5 tipe 3, sebagian besar T3 dan T4 maternal diinaktivasi dalam plasenta, dan sangat sedikit sekali hormon bebas mencapai sirkulasi janin. Dengan demikian, janin sebagian besar tergantung pada sekresi tiroidnya sendiri. Walaupun sejumlah pertumbuhan janin terjadi tanpa adanya sekresi hormon tiroid janin, perkembangan otak dan pematangan skeletal jelas terganggu, menimbulkan kretinisme (retardasi mental dan dwarfisme/cebol).

b) Efek pada konsumsi oksigen, produksi panas dan pembentukan radikal bebas

T3 meningkatkan konsumsi O₂ dan produksi panas sebagian melalui stimulasi Na⁺-K⁺ ATPase dalam semua jaringan kecuali otak, lien, dan testis. Hal ini berperan pada peningkatan kecepatan metabolisme basal (keseluruhan konsumsi O₂ hewan saat istirahat) dan peningkatan kepekaan terhadap panas pada hipertiroidisme. Hormon tiroid juga menurunkan kadar dismutase superoksida, menimbulkan peningkatan pembentukan radikal

bebas anion superoksida. Hal ini dapat berperan pada timbulnya efek mengganggu dari hipertiroidisme kronik.

c) Efek kardiovaskular

T3 merangsang transkripsi dari rantai berat α miosin dan menghambat rantai berat β miosin, memperbaiki kontraktilitas otot jantung. T3 juga meningkatkan transkripsi dari Ca^{2+} ATPase dalam retikulum sarkoplasmik, meningkatkan kontraksi diastolik jantung; mengubah isoform dari gen Na^{+} - K^{+} ATPase gen; dan meningkatkan reseptor adrenergik-beta dan konsentrasi protein G. Dengan demikian, hormon tiroid mempunyai efek inotropik dan kronotropik yang nyata terhadap jantung. Hal ini merupakan penyebab dari keluaran jantung dan peningkatan nadi yang nyata pada hipertiroidisme dan kebalikannya pada hipotiroidisme.

d) Efek simpatik

Seperti dicatat di atas, hormon tiroid meningkatkan jumlah reseptor adrenergik-beta dalam otot jantung, otot skeletal, jaringan adiposa, dan limfosit. Mereka juga menurunkan reseptor adrenergik-alfa miokardial. Di samping itu, mereka juga dapat memperbesar aksi katekolamin pada tempat pascareseptor. Dengan demikian, kepekaan terhadap katekolamin meningkat dengan nyata pada hipertiroidisme, dan terapi dengan obat-obatan penyekat adrenergik-beta dapat sangat membantu dalam mengendalikan takikardia dan aritmia.

e) Efek pulmonar

Hormon tiroid mempertahankan dorongan hipoksia dan hiperkapne normal pada pusat pernapasan. Pada hipotiroidisme berat, terjadi hipoventilasi, kadang-kadang memerlukan ventilasi bantuan.

f) Efek hepatopoetik

Peningkatan kebutuhan selular akan O₂ pada hipertiroidisme menyebabkan peningkatan produksi eritropoietin dan peningkatan eritropoiesis. Namun, volume darah biasanya tidak meningkat karena hemodilusi dan peningkatan penggantian eritrosit. Hormon tiroid meningkatkan kandungan 2,3-difosfoglisarat eritrosit, memungkinkan peningkatan disosiasi O₂ hemoglobin dan meningkatkan penyediaan O₂ kepada jaringan. Keadaan yang sebaliknya terjadi pada hipotiroidisme.

g) Efek gastrointestinal

Hormon tiroid merangsang motilitas usus, yang dapat menimbulkan peningkatan motilitas dan diare pada hipertiroidisme dan memperlambat transit usus serta konstipasi pada hipotiroidisme. Hal ini juga menyumbang pada timbulnya penurunan berat badan yang sedang pada hipotiroidisme dan penambahan berat pada hipotiroidisme.

h) Efek skeletal

Hormon tiroid merangsang peningkatan penggantian tulang, meningkatkan resorpsi tulang, dan hingga tingkat yang lebih kecil, pembentukan tulang. Dengan demikian, hipertiroidisme dapat menimbulkan osteopenia yang bermakna, dan pada kasus berat, hiperkalsemia sedang, hiperkalsiuria, dan peningkatan ekskresi hidroksiprolin urin dan hubungan-silang pyridinium.

i) Efek neuromuskular

Walaupun hormon tiroid merangsang peningkatan sintesis dari banyak protein struktural, pada hipertiroidisme terdapat peningkatan penggantian protein dan kehilangan jaringan otot atau miopati. Hal ini dapat berkaitan dengan kreatinuria sontan. Terdapat juga suatu peningkatan kecepatan kontraksi dan relaksasi otot, secara klinik diamati adanya hiperefleksia atau hipertiroidisme-atau sebaliknya pada hipotiroidisme. Hormon tiroid penting untuk perkembangan dan fungsi normal dari susunan saraf pusat, dan hiperaktivitas pada hipertiroidisme serta kelambanan pada hipotiroidisme dapat mencolok.

j) Efek pada lipid dan metabolisme glukosa

Hipertiroidisme meningkatkan glukoneogenesis dan glikogenolisis hati demikian pula absorpsi glukosa usus. Dengan demikian, hipertiroidisme akan mengeksaserbasi diabetes melitus primer. Sintesis dan degradasi kolesterol keduanya meningkat

oleh hormon tiroid. Efek yang terakhir ini sebagian besar disebabkan oleh suatu peningkatan dari reseptor low-density lipoprotein (LDL) hati, sehingga kadar kolesterol menurun dengan aktivitas tiroid yang berlebihan. Lipolisis juga meningkat, melepaskan asam lemak dan gliserol. Sebaliknya, kadar kolesterol meningkat pada hipotiroidisme.

k) Efek endokrin

Hormon tiroid meningkatkan pergantian metabolik dari banyak hormon dan obat-obatan farmakologik. Contohnya, waktu-paruh dari kortisol adalah sekitar 100 menit pada orang normal, sekitar 50 menit pada pasien hipertiroid, sekitar 150 menit pada pasien hipotiroid. Kecepatan produksi kortisol akan meningkat pada pasien hipertiroid; dengan fungsi adrenal normal sehingga mempertahankan suatu kadar hormon sirkulasi yang normal. Namun, pada seorang pasien dengan insufisiensi adrenal, timbulnya hipertiroidisme atau terapi hormon tiroid dari hipotiroidisme dapat mengungkapkan adanya penyakit adrenal. Ovulasi dapat terganggu pada hipertiroidisme maupun hipotiroidisme, menimbulkan infertilitas, yang dapat dikoreksi dengan pemulihan keadaan eutiroid. Kadar prolaktin serum meningkat sekitar 40% pada pasien dengan hipotiroidisme, kemungkinan suatu manifestasi dari peningkatan pelepasan TRH, hal ini akan kembali normal dengan terapi T4.

2. Hipotoroidisme

a. Definisi hipotiroid

Hipotiroidisme adalah kumpulan sindroma yang disebabkan oleh konsentrasi hormon tiroid yang rendah sehingga mengakibatkan penurunan laju metabolisme tubuh secara umum. Kejadian hipotiroidisme sangat bervariasi, dipengaruhi oleh faktor geografik dan lingkungan seperti asupan iodium dan goitrogen, predisposisi genetik dan usia (Purnamasari D dkk, 2007)

b. Etiologi

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme primer, sekunder, tersier, serta resistensi jaringan tubuh terhadap hormon tiroid. Hipotiroidisme primer terjadi akibat kegagalan tiroid memproduksi hormon tiroid, sedangkan hipotiroidisme sekunder adalah akibat defisiensi hormon TSH yang dihasilkan oleh hipofisis. Hipotiroidisme tersier disebabkan oleh defisiensi TRH yang dihasilkan oleh hipotalamus. Penyebab terbanyak hipotiroidisme adalah akibat kegagalan produksi hormon tiroid oleh tiroid (hipotiroidisme primer). Penyebab lebih lengkap hipotiroidisme dapat dilihat pada tabel dibawah ini (Soewondo P dkk,2008 & Devdhar M dkk, 2007).

Tabel 1. Etiologi hipotiroidisme

Primer	<ul style="list-style-type: none"> a. Tiroiditis Hashimoto b. Terapi Iodium radioaktif untuk penyakit Graves c. Tiroidektomi pada penyakit graves, nodul tiroid, atau kanker tiroid d. Asupan iodida yang berlebihan (pemakaian radiokontras) e. Tiroiditis sub akut f. Defisiensi iodium g. Kelainan bawaan sintesis hormon tiroid h. Obat-obatan (litium, interferon alfa, amiodaron)
Sekunder	Hipopituitari akibat adenoma hipofisis, terapi ablatif terhadap hipofisis, serta kerusakan hipofisis
Tersier	Defisiensi hipotalamus
Resistensi jaringan perifer terhadap hormon tiroid	

c. Gejala klinis hipotiroid

Spektrum gambaran klinik hipotiroidisme sangat lebar, mulai dari keluhan cepat lelah atau mudah lupa sampai gangguan kesadaran berat (koma miksedema). Dewasa ini sangat jarang ditemukan kasus-kasus dengan koma miksedema (Syahbuddin S, 2009).

Gejala yang sering dikeluhkan pada usia dewasa adalah cepat lelah, tidak tahan dingin, berat badan naik, konstipasi, gangguan siklus haid dan kejang otot. Pengaruh hipotiroidisme pada berbagai sistem organ dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. keluhan/gejala hipotoroidisme

Organ /sistem organ	Keluhan/gejala
Kardiovaskular	a. Bradikardia b. Gangguan kontraktilitas c. Penurunan Curah jantung d. Kardiomegali (paling banyak disebabkan oleh efusi perikard)
Respirasi	a. Sesak dengan aktivitas b. Gangguan respon ventilasi terhadap hiperkapnia dan hipoksia c. Hipoventilasi d. Sleep apnea e. Efusi Pleura
Gastrointestinal	a. Anoreksia b. Penurunan peristaltik usus □ konstipasi kronik, impaksi feses dan c. Ileus
Ginjal (air dan elektrolit)	a. Penurunan laju filtrasi ginjal b. Penurunan kemampuan ekskresi kelebihan cairan □ intoksikasi c. cairan dan hiponatremia
Hematologi	Anemia, disebabkan: a. Gangguan sintesis hemoglobin karena defisiensi tiroksin b. Defisiensi besi karena hilangnya besi pada menoragia dan gangguan absorpsi besi c. Defisiensi asam folat karena gangguan absorpsi asam folat d. Anemia permisiosa
Neomuskular	a. Kelemahan otot proksimal b. Berkurangnya refleks c. Gerakan otot melambat d. Kesemutan
Psikiatri	a. Depresi b. Gangguan memori c. Gangguan kepribadian
Endokrin	Gangguan pembentukan estrogen □ gangguan ekskresi FSH dan LH, siklus anovulatoar, infertilitas, menoragia

d. Diagnosis hipotiroidisme

Terdapat tiga pegangan klinis untuk mencurigai adanya hipotiroidisme, yaitu apabila ditemukan : (Syahbuddin S,2005)

- 1) Klinis keluhan-keluhan dan gejala fisik akibat defisiensi hormon tiroid.
- 2) Tanda-tanda adanya keterpaparan atau defisiensi, pengobatan ataupun etiologi dan risiko penyakit yang dapat menjurus kepada kegagalan tiroid dan hipofisis.
- 3) Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit tiroiditis autoimun kronis.

Kegagalan produksi hormon tiroid menyebabkan penurunan kadar T4 serum, sedangkan penurunan kadar T3 baru terjadi pada hipotiroidisme berat. Pada hipotiroidisme primer ditemukan penurunan kadar T4 sedangkan TSH serum meningkat. Pada hipotiroidisme sentral, disamping kadar T4 serum rendah, terdapat kadar TSH yang rendah atau normal. Untuk membedakan hipotiroidisme sekunder dengan tersier diperlukan pemeriksaan TRH.

Diagnosis hipotiroidisme dipastikan oleh adanya peningkatan kadar TSH serum. Apabila kadar TSH meningkat akan tetapi kadar FT4 normal, keadaan itu disebut hipotiroidisme sub klinik 4. Biasanya peningkatan kadar TSH pada hipotiroidisme subklinik berkisar antara 5-10 mU/L sehingga disebut juga hipotiroidisme ringan. Kadar T3 biasanya dalam batas normal, sehingga pemeriksaan kadar T3 serum

tidak membantu untuk menegakkan diagnosis hipotiroidisme. (Syahbuddin S, 2009 & Vaidya B dkk, 2008) Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada algoritma dibawah ini.

3. Gangguan akibat kekurangan Iodium

a. Definisi GAKI

GAKI adalah rangkaian efek yang dapat ditimbulkan karena tubuh mengalami kekurangan iodium secara terus menerus dalam kurun waktu yang lama. Kekurangan iodium terutama dipengaruhi oleh faktor lingkungan di mana tanah, air serta tanaman/tumbuhan yang tumbuh di atasnya miskin atau tidak mengandung unsur iodium yang akibatnya penduduk yang bertempat tinggal di daerah tersebut akan berisiko mengalami kekurangan iodium (Dep. Kes. RI, 1996).

Penyebab terpenting timbulnya masalah GAKI adalah rendahnya asupan iodium melalui makanan/ minuman yang berlangsung dalam kurun waktu yang lama. Penyakit ini biasanya terjadi pada daerah pegunungan. Adanya masalah GAKI sebagai akibat kompensasi tubuh terhadap kondisi defisiensi iodium yang dialami Walaupun demikian defisiensi bukan satu satunya penyebab terjadinya GAKI.

Sampai saat ini ada beberapa teori yang menyatakan bahwa penyebab terjadinya GAKI adalah defisiensi iodium, pengaruh zat goitrogenik, faktor genetik, dan kelebihan unsur-unsur iodium. Akan tetapi dari data yang tersedia bahwa GAKI akan terjadi apabila terdapat

juga defisiensi iodium. Dengan demikian defisiensi iodium merupakan penyebab utama terjadinya GAKI (Dep. Kes. RI, 1986).

b. Konsep GAKI

Gondok endemik hingga kini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, di Indonesia maupun di negara berkembang. Dahulu hanya terfokus pada gondok endemik saja, sekarang lebih memfokuskan pada masalah gangguan yang lebih luas yang digabung dalam GAKI atau IDD (Gangguan Akibat Kekurangan Iodium, Iodine Deficiency Disorders), dimana akibat defisiensi iodium merupakan satu spektrum luas dan mengenai semua segmen usia, dari fetus hingga dewasa. Dengan demikian jelaslah bahwa gondok hanya sebagian kecil saja dari spektrum GAKI.

Dengan demikian kepentingan klinisnya tidak saja didasarkan atas akibat desakan mekanis yang ditimbulkan oleh gondok, tetapi justru gangguan fungsi lain yang dapat dan sering menyertainya seperti gangguan perkembangan mental dan rendahnya IQ, hipotiroidisme dan kretin endemik. Semua gangguan pada populasi tersebut akan tercegah dengan masukan iodium cukup pada penduduknya (Djokomoeljanto, 2006).

c. Iodium

Iodium merupakan bagian/unsur penting dari hormon tiroid, tetraiodotironin (tiroksin) dan triiodotironin. Keadaan defisiensi mengakibatkan terjadinya hiperplasia dan hipertrofi kelenjar tiroid

(goiter endemik). Penyakit ini terjadi didaerah mana tanahnya kurang mengandung iodium dan sering terjadi sebelum tersedianya garam meja beriodium (Gunawan, 2007).

Iodium diserap oleh usus halus bagian atas dan lambung, dan $\frac{1}{3}$ hingga $\frac{1}{2}$ ditangkap oleh kelenjar tiroid, sisanya dikeluarkan lewat air kemih. Di taksir 95 % iodium tubuh tersimpan dalam kelenjar tiroid, sisanya dalam sirkulasi (0,04 – 0,57 %) dan jaringan. Dalam keadaan keseimbangan (homoeostasis) masukan iodium sehari dapat diperkirakan dengan mengukur jumlah iodium yang dikeluarkan air kemih perhari.

WHO, Unicef, dan ICCIDD menganjurkan kebutuhan iodium sehari-hari sebagai berikut:

- 1) 90 mg untuk anak prasekolah (0 – 59 bulan)
- 2) 120 mg untuk anak sekolah dasar (6 – 12 tahun)
- 3) 150 mg untuk dewasa (di atas 12 tahun)
- 4) 200 mg untuk wanita hamil dan wanita menyusui

Kadar Iodium dalam tubuh diperiksa dengan cara langsung maupun tidak langsung. Pemeriksaan langsung dengan cara menganalisis makanan duplikat yang terdapat dalam makanan seseorang. Sedangkan, untuk pemeriksaan tidak langsung dipakai dengan cara memeriksa kadar iodium dalam urin, dan dengan studi kinetik iodium. Hasil observasi diatas jelas menunjukkan bahwa defisiensi iodium memang merupakan penyebab utama endemik ini,

namun pada beberapa keadaan defisiensi iodium merupakan faktor yang mempermudah (per-missive factor) bagi terjadinya gondok (Djokmoeljanto, 2006).

d. gondok

Gondok adalah pembesaran kelenjar tiroid melebihi normal. Orang yang kekurangan iodium tidak dapat cukup membuat hormon tiroid. Untuk mencukupi kebutuhan hormon tiroid, kelenjar hipofisis mensekresi hormon yang disebut TSH (tiroid stimulating hormon) untuk merangsang kelenjar tiroid bekerja lebih aktif lagi memproduksi hormon tiroid. Peneambahan TSH merupakan kompensasi yang normal, tetapi kondisi kronis perangsangan kelenjar tiroid tersebut akan membuat kelenjar tiroid membesar dan disebut gondok (Rusiawati, 1993).

Survei epidemiologis untuk gondok endemik biasanya didasarkan atas klasifikasi dibawah ini atau modifikasinya (Djokomoeljanto, 2004).

- 1) Grade 0 tidak teraba
- 2) Grade 1 teraba dan terlihat hanya dengan kepala ditengadahkan
- 3) Grade 2 mudah dilihat kepala posisi biasa
- 4) Grade 3 terlihat dari jarak tertentu

Karena perubahan gondok pada awalnya perlu diwaspadai, maka grading system, khususnya grade 1 dibagi lagi dalam 2 kelas : grade 1a dan grade 1b. Adapun pembagiannya dibuat sebagai berikut (Djokomoeljanto, 2004) :

- 1) Grade 1a : tidak teraba atau jika teraba tidak lebih besar dari kelenjar tiroid normal.
- 2) Grade 1b : jelas teraba dan membesar, tetapi umumnya tidak terlihat meskipun kepala ditengadahkan.

4. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2005, Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Sedang sebelumnya, WHO 1980 berkata bahwa Diabetes Mellitus merupakan suatu yang tidak dapat dituangkan dalam suatu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomi dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah factor dimana didapat defisiensi insulin absolute atau relative dan gangguan fungsi insulin.

b. Klasifikasi Etiologis Diabetes Mellitus

- 1) Diabetes tipe 1 (detruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut): - anatomi, - idiopatik
- 2) Diabetes tipe 2 (bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin)
- 3) Patogenesis Diabetes Mellitus

Peningkatan kadar gula darah disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:

- 1) Fungsi sel pancreas dan sekresi insulin yang berkurang.
- 2) Perubahan karena lanjut usia yang berkaitan dengan resistensi insulin, akibat kurangnya masa otot dan perubahan vascular.
- 3) Aktivitas fisik yang berkurang, banyak makan, badan kegemukan.
- 4) Keberadaan penyakit lain, sering menderita stress, operasi.
- 5) Sering menggunakan bermacam-macam obat-obatan.
- 6) Adanya factor keturunan

Keluhan umum pada pasien DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia pada DM lanjut usia pada umumnya tidak ada. Sebaliknya yang sering mengganggu pasien ialah keluhan akibat komplikasi degenerative kronik pada pembuluh darah dan saraf. Pada DM lanjut usia, terdapat perubahan patofisiologi akibat proses menjadi tua sehingga gambaran klinisnya bervariasi dari kasus tanpa gejala sampai dengan komplikasi yang lebih lanjut. Hal yang paling sering menyebabkan pasien datang berobat ke dokter ialah adanya keluhan yang mengenai beberapa organ tubuh, antara lain:

- 1) Gangguan penglihatan : katarak
- 2) Kelainan kulit : gatal dan bisul-bisul
- 3) Kesemutan, rasa baal
- 4) Kelemahan tubuh
- 5) Luka atau bisul yang tidak sembuh-sembuh
- 6) Infeksi saluran kemih

7) Kelainan kulit berupa gatal

c. Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pengolahan bahan makanan dimulai dari mulut dan selanjutnya ke usus. Didalam saluran pencernaan, makanan yang terdiri dari karbohidrat dipecah menjadi glukosa, protein dipecah menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga makanan itu diedarkan ke seluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ di dalam tubuh sebagai bahan bakar. Supaya berfungsi sebagai bahan bakar zat makanan itu harus diolah, dimana glukosa dibakar melalui proses kimia yang menghasilkan energy yang disebut metabolisme (Price & Wilson, 2005).

Dalam proses metabolisme insulin memegang peranan penting yaitu memasukkan glukosa ke dalam sel yang digunakan sebagai bahan bakar. Insulin adalah suatu zat atau hormone yang dihasilkan oleh sel beta di pancreas, bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk sel dengan akibat glukosa akan tetap berada di pembuluh darah yang artinya kadar glukosa di dalam darah meningkat. Pada Diabetes Mellitus tipe 1 terjadi kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pasien Diabetes tipe ini mewarisi kerentanan genetic yang merupakan predisposisi untuk kerusakan autoimun sel beta pankreas. Respon autoimun dipacu oleh aktivitas limfosit, antibody terhadap sel pulau langerhans dan terhadap insulin itu sendiri (Price & Wilson, 2005).

Pada Diabetes Melitus tipe 2 jumlah insulin normal, tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit dan glukosa dalam darah menjadi meningkat (Price & Wilson, 2005)

d. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah, tidak dapat ditegakkan hanya atas dasar adanya glukosuria saja. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis DM, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantapan kendali mutu secara teratur). Untuk memantau kadar glukosa darah dapat dipakai bahan darah kapiler (Soegondo, dkk, 2005)

e. Gambaran Klinik

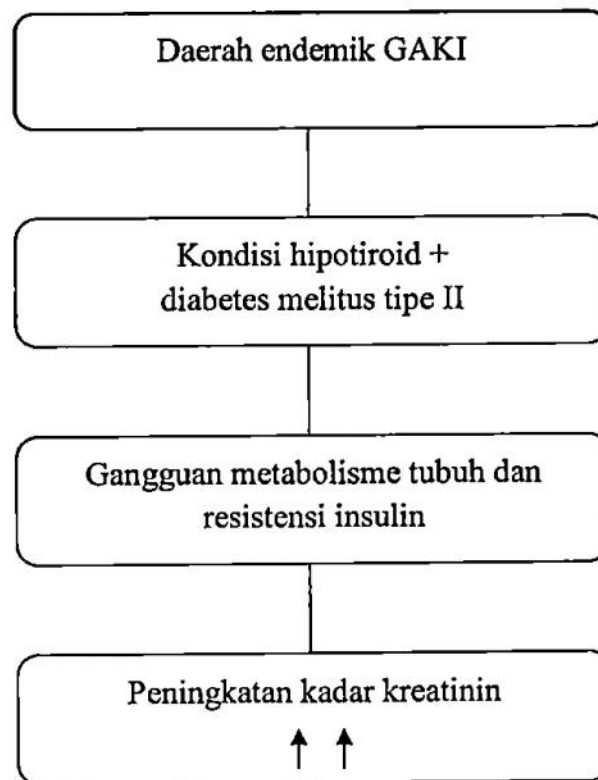
Kadang-kadang ada pasien yang sama sekali tidak merasakan adanya keluhan, mereka mengetahui adanya diabetes hanya karena pada saat periksa kesehatan ditemukan kadar glukosa yang tinggi. (Subekti, 1995)

1) Keluhan Klasik

- a) Penurunan berat badan (BB) dan rasa lemah
- b) Banyak kencing

- c) Banyak minum
- d) Banyak makan
- 2) Keluhan lain
 - a) Gangguan saraf tepi/kesemutan
 - b) Gangguan penglihatan
 - c) Gatal/bisul
 - d) Gangguan sekresi
 - e) Keputihan

B. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Kadar kreatinin serum pada penderita diabetes melitus tipe II hipotiroid lebih tinggi dibandingkan dengan diabetes mellitus tipe II non-hipotiroid di daerah endemik GAKI.