

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TINJAUAN PUSTAKA**

##### **1. Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI)**

###### a. Pengertian

Iodium merupakan elemen penting yang diperlukan untuk sintesis hormon tiroid, termasuk tiroksin dan triiodothyronine (Zimmermann, 2009). Defisiensi iodium ini dinamakan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) atau *Iodine Deficiency Disorder* (IDD).

GAKI adalah satu spektrum gangguan yang luas sebagai akibat defisiensi iodium dalam makanan yang berakibat menurunnya kapasitas intelektual dan fisik; serta dapat bermanifestasi sebagai gondok, retardasi mental, defek mental, serta fisik dan kretin endemik. Semua gangguan pada populasi tersebut dapat dicegah dengan masukan iodium yang cukup pada penduduknya (Djokomoeljanto, 2009).

###### b. Derajat Endemi

Pembagian derajat keparahan suatu daerah endemi adalah sebagai berikut (Djokomoeljanto, 2009):

- 1) Endemik *grade* I (endemi ringan): Endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin lebih dari 50 µg I/g kreatinin atau antara 5,0-9,9 µg/dl. Dalam keadaan ini kebutuhan hormon tiroid untuk

pertumbuhan fisik maupun mental terpenuhi. Prevalensi gondok anak sekolah 5-20%.

- 2) Endemik *grade* II (endemi sedang): Endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin antara 25-50  $\mu\text{g I/g}$  kreatinin atau 2,0-4,9  $\mu\text{g/dl}$ . Dalam keadaan ini hormon tiroid mungkin tidak mencukupi dan terdapat resiko terjadi hipotiroidisme tetapi tidak terlihat kretin endemik yang jelas. Prevalensi gondok anak sekolah sampai 30%.
- 3) Endemik *grade* III (endemi berat): Endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin kurang dari 25  $\mu\text{g I/g}$  kreatinin atau kurang dari 2  $\text{mg/dl}$ . Pada keadaan ini terjadi resiko sangat tinggi untuk terjadi kretin endemik dengan segala akibatnya. Prevalensi gondok anak sekolah lebih dari 30% dan prevalensi kretin endemik sampai 110%.

#### c. Metode untuk Menilai Status

Empat metode umumnya direkomendasikan untuk menilai asupan nutrisi iodium dalam suatu populasi (Zimmermann, 2009):

##### 1) Konsentrasi iodium urin (UI)

Konsentrasi iodium urin merupakan indikator yang sensitif menggambarkan asupan iodium baru-baru ini (dalam hitungan hari). UI dapat diperlihatkan dalam konsentrasi  $\mu\text{g/L}$  (mikrogram per liter), dalam hubungan dengan ekskresi kreatinin  $\mu\text{gI/gCr}$  (mikrogram iodium per gram kreatinin), atau dalam ekskresi 24 jam  $\mu\text{g/hari}$  (mikrogram per hari). Untuk populasi, karena tidak praktis untuk

mengambil sampel 24 jam, UI dapat diukur dengan spesimen urin sewaktu dari sampel yang mewakili kelompok target dan ditunjukkan dengan median dalam  $\mu\text{g/L}$  (mikrogram per liter) (WHO, 2007).

Tabel 1. Kriteria Epidemiologi untuk Menilai Nutrisi Iodium di Populasi Berdasarkan Median Iodium Urin (UI) Anak Usia Sekolah (WHO, 2013)

UI ( $\mu\text{g/liter}$ )	Asupan iodium	Status gizi iodium
<20	Kurang	Kekurangan iodium berat
20-49	Kurang	Kekurangan iodium sedang
50-99	Kurang	Kekurangan iodium ringan
100-199	Cukup	Optimal
200-299	Lebih dari cukup	Dapat menimbulkan risiko sedikit lebih dari cukup asupan iodium pada populas
>300	Berlebih	Risiko konsekuensi kesehatan ( <i>iodine-induced</i> hipertiroid, tiroid autoimun)

## 2) Tingkat gondok

Tingkat gondok mencerminkan nutrisi iodium jangka panjang. Tingkat gondok ini dapat dilihat dari besar tiroid. Besar tiroid diukur menggunakan dua metode, yaitu inspeksi dan palpasi leher dan ultrasonografi tiroid. Tingkat gondok dibawah 5% menunjukkan populasi dengan cukup iodium, 5-19,9% menunjukkan populasi dengan kekurangan iodium ringan, 20-29,9% menunjukkan populasi kekurangan iodium sedang, dan diatas 30% menunjukkan kekurangan iodium berat (WHO, 2007).

### 3) Kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) serum

Kadar TSH serum dapat digunakan sebagai indikator *intake* iodium karena kadar TSH serum terutama ditentukan oleh banyaknya hormon tiroid yang beredar dalam tubuh. Kadar TSH hanya meningkat sedikit pada orang dewasa tetapi dapat menjadi indikator yang sensitif pada bayi baru lahir (Zimmermann, 2009).

### 4) Kadar *Thyroglobulin* (Tg) serum

Kadar Tg serum menunjukkan respon menengah dari nutrisi iodium (minggu ke bulan).

## 2. Hipotiroidisme

### a. Pengertian

Hipotiroidisme dapat berupa subklinis maupun klinis. Hipotiroidisme subklinis ditandai dengan kadar TSH serum di atas batas normal dengan yang kadar tiroksin bebas (FT<sub>4</sub>) normal. Pengertian ini hanya dapat diaplikasikan ketika fungsi tiroid telah stabil selama beberapa minggu atau lebih, aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid normal, dan tidak ada penyakit berat baru atau yang sedang berlangsung. Kadar TSH serum yang meningkat, biasanya diatas 10 mIU/L, disertai dengan T<sub>4</sub> bebas subnormal dinamakan hipotiroidisme klinis (Garber *et al.*, 2012).

## b. Etiologi

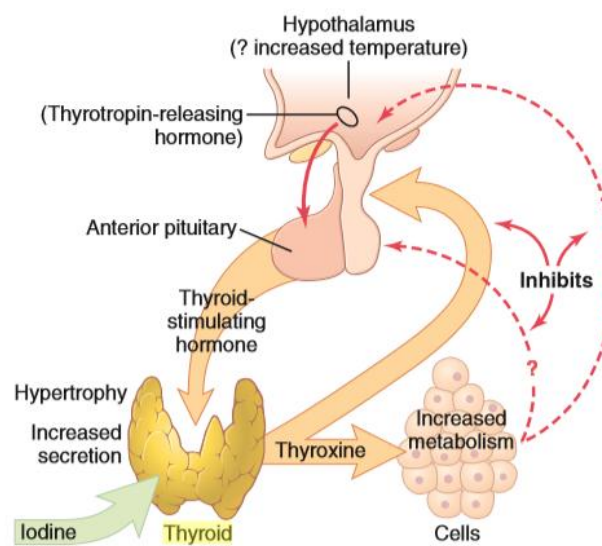
Klasifikasi hipotiroid berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi tiga, yaitu primer, transien, dan sekunder (Harrison, 2015). Berbagai penyebab hipotiroidisme dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penyebab Hipotiroidisme (Harrison, 2015)

<b>Primer</b>	<p>Hipotiroidisme autoimun: tiroiditis Hashimoto, atrofi tiroiditis</p> <p>Iatrogenik: pengobatan dengan <math>^{131}\text{I}</math>, subtotal atau total tiroidektomi, iradiasi eksternal leher untuk limfoma atau kanker</p> <p>Obat: kelebihan iodium (termasuk media yang mengandung iodium kontras dan amiodaron), litium, obat antitiroid, asam p-aminosalisilat, <math>\alpha</math> interferon dan sitokin lain, aminoglutetimid, <i>tyrosine kinase inhibitor</i> (misalnya, sunitinib)</p> <p>Hipotiroidisme kongenital: kelenjar tiroid ektopik atau tidak ada, dishormonogenesis, mutasi TSH-R</p> <p>Kekurangan iodium</p> <p>Gangguan infiltrasi: amiloidosis, sarkoidosis, hemokromatosis, skleroderma, sistinosis, Riedel tiroiditis</p> <p>Overekspresif dari tipe 3 deiodinase di hemangioma infantil dan tumor lainnya</p>
<b>Transien</b>	<p>Tiroiditis asimtomatik, termasuk tiroiditis postpartum</p> <p>Tiroiditis subakut</p> <p>Penarikan pengobatan tiroksin suprafisiologik pada individu dengan tiroid utuh</p> <p>Setelah pengobatan <math>^{131}\text{I}</math> atau tiroidektomi subtotal untuk penyakit Graves'</p>
<b>Sekunder</b>	<p>Hipopituitarisme: tumor, operasi pituitari atau iradiasi, gangguan infiltratif, sindrom Sheehan, trauma, gangguan genetik berupa kekurangan hormon hipofisis gabungan</p> <p>Defisiensi TSH terisolasi atau tidak aktif</p> <p>Pengobatan Bexaroterie</p> <p>Penyakit hipotalamus: tumor, trauma, gangguan infiltratif, idiopatik</p>

### c. Patofisiologi

TSH, juga dikenal sebagai tirotropin, merupakan hormon hipofisis anterior. Hormon ini meningkatkan sekresi tiroksin dan triiodotironin oleh kelenjar tiroid dan dikendalikan oleh hormon hipotalamus, *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) (Hall & Guyton, 2016). Ketiga hormon ini membentuk aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.



Gambar 1. Regulasi Sekresi Hormon Tiroid (Hall & Guyton, 2016)

Peningkatan hormon tiroid dalam cairan tubuh mengurangi sekresi TSH oleh hipofisis anterior. Mekanisme ini memiliki efek untuk mempertahankan konsentrasi hormon tiroid bebas yang konstan dalam cairan tubuh yang beredar (Hall & Guyton, 2016).

Pada hipotiroidisme, kadar hormon tiroid bebas yang berkurang menyebabkan kadar TSH menurun.

#### d. Tanda dan Gejala

Hipotiroidisme memiliki beberapa tanda dan gejala yang khas. Tanda dan gejala ini hampir meliputi seluruh tubuh. Berikut merupakan tanda dan gejala hipotiroidisme (Harrison, 2015):

- 1) Tanda: kulit kasar dan kering, ekstremitas perifer yang dingin, myxedema, alopesia difus, bradikardi, edema perifer, reflex tendon terlambat, *carpal tunnel syndrome*, dan efusi rongga serosa.
- 2) Gejala: mudah lelah, lemah, kulit kering, merasa kedinginan, rambut rontok, susah untuk berkonsentrasi dan memori yang jelek, konstipasi, berat badan bertambah dengan nafsu makan berkurang, dispnea, suara parau, menorrhagia, paresthesia, pendengaran yang berkurang.

Berdasarkan tanda dan gejala diatas, Billewicz *score* menggunakan delapan gejala dan enam tanda untuk menilai status tiroid and mendiagnosis hipotiroidisme (Kalra *et al.*, 2011).

Tabel 3. Indeks Diagnostik Status Tiroid Billewicz (Billewicz *et al.*, 1969)

<b>Tanda dan Gejala</b>	<b>Ada</b>	<b>Tidak Ada</b>
Keringat berkurang	+6	-2
Kulit kering	+3	-6
Intoleransi dingin	+4	-5
Berat badan naik	+1	-1
Konstipasi	+2	-1
Suara parau	+5	-4
Gangguan pendengaran	+2	0
Gerakan lambat	+11	-3
Kulit kasar	+7	-7
Kulit terasa dingin	+3	-2
Pembengkakan periorbital	+4	-6
Bradikardi	+4	-4
<i>Ankle jerk</i>	+15	-6

Skor Billewicz lebih dari atau sama dengan +25 menunjukkan seseorang menderita hipotiroidisme sedangkan skor kurang dari atau sama dengan -30 dapat mengeksklusi seseorang dari penyakit tersebut (Billewicz *et al.*, 1969).

e. Penyakit Berhubungan dengan Hipotiroidisme

Salah satu etiologi hipotiroid adalah autoimun. Hal ini menyebabkan adanya peningkatan frekuensi gangguan autoimun lain dalam populasi ini seperti diabetes tipe 1, anemia pernisiiosa, kegagalan adrenal primer (penyakit Addison), *myasthenia gravis*, penyakit celiac, rheumatoid arthritis, *systemic lupus erythematosus*, dan tiroid limfoma (Garber *et al.*, 2012).

Hipotiroidisme subklinis maupun primer sangat erat hubungannya dengan kejadian anemia (Bashir *et al.*, 2012), terutama anemia penyakit kronis (Mehmet *et al.*, 2012). Hasil penelitian Iddah *et al.* (2013) menunjukkan terjadinya penurunan jumlah eritrosit pada penderita hipotiroid. Ini menunjukkan bahwa sumsum tulang tertekan dan hormon tiroid berperan penting dalam regulasi eritropoiesis manusia di sumsum tulang.

Anemia pada penderita hipotiroid termasuk dalam klasifikasi anemia hipoproliferatif yang ditandai dengan normositik normokromik anemia (Harrison, 2015; Mehmet *et al.*, 2012) Normositik normokromik anemia merupakan karakteristik dari defek sumsum tulang yang dikarenakan supresi produksi eritropoetin (EPO) (Harrison, 2015) dan pada akhirnya menyebabkan penurunan produksi eritrosit.



Pelepasan EPO dari ginjal sensitif terhadap kebutuhan O<sub>2</sub> jaringan sehingga ketika tubuh mengalami penyakit yang menyebabkan penurunan aktivitas metabolik, dan dengan demikian kebutuhan O<sub>2</sub> jaringan, produksi EPO akan menurun (Harrison, 2015).

Trip1 (reseptor *interacting protein* hormon tiroid) juga terisolasi sebagai *Lyn-interacting protein*—kinase sekunder untuk sinyal EPO, memberi hubungan antara EPO dan jalur sinyal hormon tiroid (Ingleby *et al.*, 2001). Ingleby *et al.* (2001) juga menemukan bahwa T<sub>3</sub> menstimulasi proliferasi sel eritroid tetapi menghambat diferensiasi terinduksi EPO. Selain reseptor-reseptor tersebut, terdapat reseptor hormon tiroid (TR $\alpha$ ) yang memengaruhi eritropoiesis (Kendrick *et al.*, 2008).

### 3. Olahraga

#### a. Pengertian

Olahraga menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) merupakan gerak badan untuk menguatkan dan menyehatkan tubuh, seperti sepak bola, berenang, dan lempar lembing. Menurut Plowman & Smith (2008) olahraga merupakan aktivitas otot yang memerlukan pengeluaran energi di atas level istirahat dan sebagian besar, tapi tidak semua, menghasilkan gerakan sadar.

#### b. Jenis Olahraga

Terdapat dua jenis latihan olahraga, yaitu *resistance training* serta aerobik dan anaerobik *training*. *Resistance training* bertujuan untuk kekuatan dan daya tahan otot sedangkan aerobik dan anaerobik *training* bertujuan untuk melatih metabolisme energi tubuh (Kenney *et al.*, 2015). Kenney membagi

latihan aerobik dan anaerobik menjadi beberapa macam, yaitu *interval traing*, *continuous training*, *interval-circuit training*, dan *high intensity interval training*.

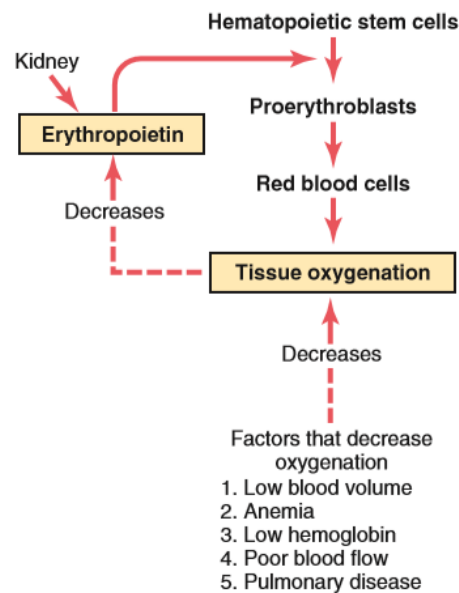
c. Pengaruh Olahraga pada Tubuh

Pengaruh olahraga pada tubuh terutama pada sistem respirasi dan kardiovaskuler. Hall & Guyton (2016) menyebutkan tingkat penggunaan oksigen dibawah metabolisme aerobik maksimal ( $VO_2max$ ) pada orang yang telah berolahraga 7-12 minggu 10% lebih tinggi dibandingkan yang tidak melakukan *training* begitu pula kapasitas difusi oksigen. Kapasitas difusi oksigen meningkat karena peredaran darah pulmonal yang juga meningkat (*National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion CDC, 1999*).

Peningkatan peredaran darah merupakan salah satu akibat dari kerja jantung yang meningkat. Hall & Guyton (2016) menjelaskan pelari maraton dapat mencapai curah jantung maksimal sekitar 40 persen lebih besar daripada yang dicapai oleh orang yang tidak terlatih—hasil ini terutama berkaitan dengan fakta bahwa ruang jantung dari pelari maraton mengalami hipertrofi sekitar 40%.

Pada saat berolahraga, homeostasis tubuh akan selalu bekerja. Jaringan memerlukan oksigen lebih banyak dibandingkan saat beristirahat karena proses metabolisme tinggi. Kondisi yang menurunkan jumlah oksigen yang diangkut ke jaringan akan meningkatkan tingkat produksi jumlah eritrosit (Hall & Guyton, 2016). Penelitian Noushad *et al.* (2012) menunjukkan

peningkatan jumlah eritrosit yang signifikan pada kelompok subjek mendapatkan *training* olahraga aerobik dibandingkan kelompok subjek tidak mendapatkan *training*. Hasil yang serupa juga dikemukakan pada penelitian oleh Viana *et al.* (2012) yang menunjukkan perbedaan jumlah eritrosit signifikan pada kelompok tikus malnutrisi maupun tidak setelah mendapatkan latihan aerobik dibandingkan kelompok tikus yang tidak mendapatkan latihan.



Gambar 2. Fungsi Mekanisme Eritropoetin untuk Meningkatkan Produksi Sel Darah Merah Saat Jaringan Kekurangan Oksigen (Hall & Guyton, 2016)

#### 4. Eritrosit

##### a. Morfologi

Eritrosit (sel darah merah) adalah struktur terdiferensiasi yang kekurangan inti dan diisi dengan protein hemoglobin pembawa  $O_2$ . Eritrosit manusia yang tersuspensi dalam medium isotonik mempunyai bentuk diskus bikonkaf yang fleksibel, dengan diameter  $7,5 \mu\text{m}$ , tebal di tepi  $2,6 \mu\text{m}$ , dan tebal di tengah  $0,75 \mu\text{m}$  (Mescher, 2013).

Eritrosit memiliki sifat yang fleksibel, yang memungkinkan mereka untuk membengkok dan beradaptasi dengan bentuk pembuluh darah yang tidak teratur dan diameter kapiler yang kecil. Pada sudut bifurkasi kapiler eritrosit akan berbentuk seperti cangkir sedangkan pada pembuluh darah besar eritrosit sering menempel satu sama lain secara bebas di tumpukan yang disebut rouleaux (Mescher, 2013).

Plasmalemma eritrosit terdiri dari 40% lipid, 10% karbohidrat, dan 50% protein. Protein pada eritrosit terdiri dari protein membran integral, termasuk saluran ion, transport anion yang disebut protein band 3, dan glikoforin A (Mescher, 2013).

#### b. Fungsi

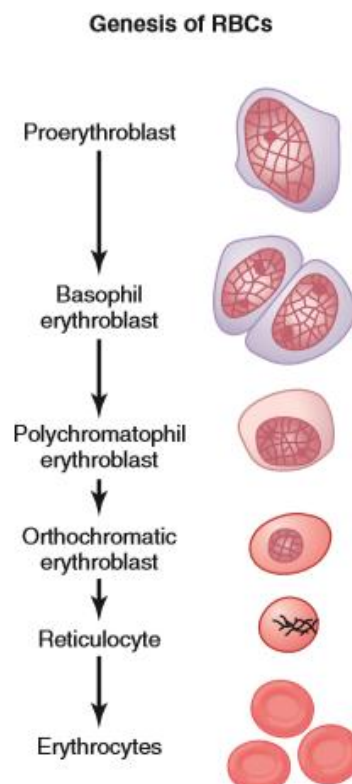
Fungsi utama eritrosit adalah mengangkut hemoglobin, yang pada gilirannya, membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan. Eritrosit juga mengandung jumlah besar karbonik anhidrase, enzim yang mengkatalisis reaksi reversibel antara karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) dan air untuk membentuk asam karbonat ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), meningkatkan laju reaksi ini beberapa ribu kali yang air dari darah untuk mengangkut jumlah besar dari  $\text{CO}_2$  dalam bentuk ion bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) dari jaringan ke paru-paru (Hall & Guyton, 2016).

#### c. Produksi

Eritrosit berasal dari *pluripotential hematopoietic stem cell* pada sumsum tulang. *Pluripotential hematopoietic stem cell* akan memproduksi *colony forming unit-erythrocyte* (CFU-E) dengan induksi dari protein yang dinamakan *growth inducer* dan *differentiation inducer*. Pembentukan induser

tersebut dikendalikan oleh faktor-faktor di luar sumsum tulang—dalam kasus sel darah merah, paparan oksigen yang rendah. Tahap diferensiasi sel darah merah berawal dari proeritoblas—yang terbentuk dari CFU-E (Hall & Guyton, 2016). Selanjutnya proeritoblas akan mengalami beberapa kali diferensiasi sampai menjadi eritrosit dewasa seperti terlihat pada Gambar 3.

Diferensiasi eritrosit termasuk hilangnya inti dan organel, sesaat sebelum sel-sel dilepaskan oleh sumsum tulang ke dalam sirkulasi. Kurangnya mitokondria ini menyebabkan eritrosit bergantung pada glikolisis anaerobik untuk kebutuhan energi minimal dan tidak adanya inti menyebabkan eritrosit tidak dapat mengganti protein yang rusak (Mescher, 2013).



Gambar 3. Pembentukan Sel Darah Merah (Hall & Guyton, 2016)

Jumlah total sel darah merah dalam sistem peredaran darah diatur dalam batas yang sempit oleh eritropoetin. Hormon eritropoetin ini yang menstimulasi produksi proeritoblas dari sel induk (Hall & Guyton, 2016). Mekanisme eritropoetin dalam meningkatkan jumlah sel darah merah dapat dilihat pada Gambar 2.

## 5. Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein tetrametik pembawa  $O_2$  yang membuat eritrosit berwarna merah (Mescher, 2013). Eritrosit memiliki kemampuan untuk mengkonsentrasi hemoglobin dalam cairan sel hingga 34 gram setiap 100 mililiter sel. Nilai konsentrasi ini tidak akan naik lebih tinggi lagi karena nilai tersebut merupakan batas metabolisme dari mekanisme pembentuk hemoglobin sel. Pada orang normal, persentase hemoglobin hampir selalu mendekati maksimum di setiap sel. Namun, ketika pembentukan hemoglobin kurang, persentase hemoglobin dalam sel dapat turun jauh di bawah nilai ini dan volume eritrosit juga dapat menurun karena hemoglobin berkurang untuk mengisi sel (Hall & Guyton, 2016).

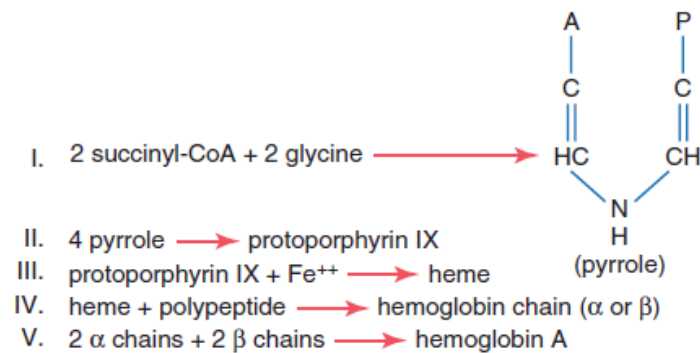
### a. Fungsi

Fungsi utama hemoglobin dalam tubuh adalah mengikat  $O_2$  di paru-paru dan kemudian melepaskan  $O_2$  ini dengan mudah di kapiler jaringan perifer, di mana tegangan gas  $O_2$  jauh lebih rendah daripada di paru-paru. Selain itu, hemoglobin dalam sel adalah penyangga asam-basa baik (Hall & Guyton, 2016).

## b. Produksi

Sintesis hemoglobin dimulai saat pembentukan eritrosit dalam fase proeritroblas dan berlanjut sampai fase retikulosit (Hall & Guyton, 2016). Pada fase basofilik eritroblas banyak terdapat polisom yang nantinya akan mensintesis hemoglobin dan polisom inilah yang bertanggungjawab atas warna basofil pada eritroblas. Selanjutnya polisom akan semakin berkurang dan hemoglobin bertambah, yang menyebabkan eritroblas berwarna basofil dan asidofil sehingga membentuk polikromatofilik eritroblas. Pada fase ortokromatofilik eritroblas, polisom hanya terdapat sedikit dan hemoglobin sudah memenuhi sitoplasma sehingga sel terlihat asidofilik (Mescher, 2013).

Sintesis hemoglobin dimulai dari sintesis heme dan protein globin yang nantinya akan bergabung dan membentuk subunit hemoglobin, seperti terlihat pada Gambar 4. Sintesis heme dimulai dari suksinil-CoA yang berikatan dengan glisin dan nantinya berikatan dengan zat besi (Hall & Guyton, 2016). Globin sendiri disintesis oleh ribosom dan produksi mRNA yang bertanggung jawab distimulasi oleh eritropoetin (Mescher 2013; Hall & Guyton 2016).



Gambar 4. Pembentukan Hemoglobin (Hall & Guyton, 2016)

## 6. Faktor yang Memengaruhi Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin

- a. Jenis Kelamin
- b. Kehamilan
- c. Daerah ketinggian

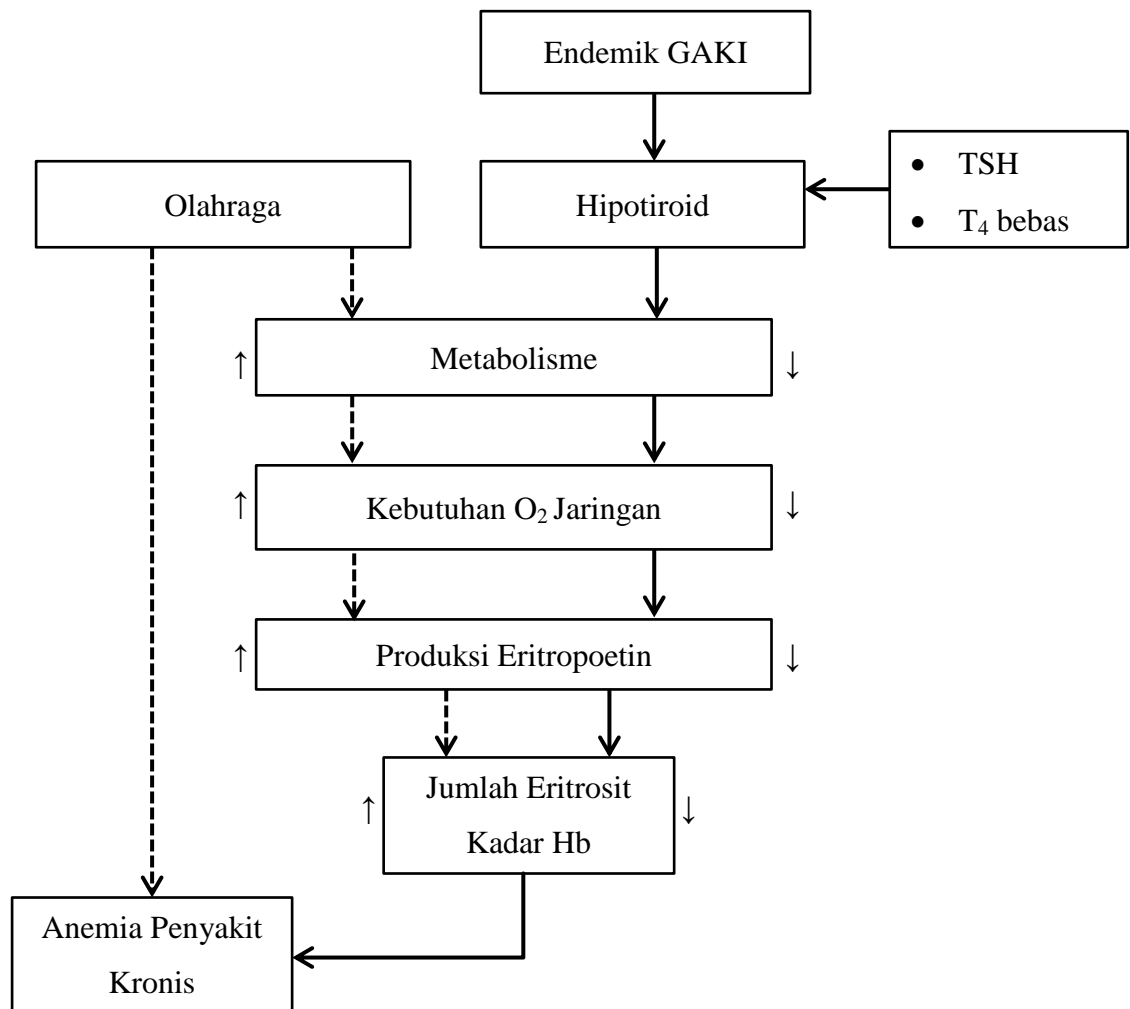
Pada daerah tinggi, dimana jumlah oksigen di udara sedikit dan tidak cukup oksigen diangkut ke jaringan, produksi eritrosit dan hemoglobin sangat meningkat (Hall & Guyton, 2016).

- d. Penyakit vaskular

Berbagai penyakit vaskular yang menurunkan aliran darah jaringan, terutama mereka yang menyebabkan kegagalan penyerapan oksigen oleh darah saat melewati paru-paru, juga dapat meningkatkan tingkat produksi eritrosit. Hasil ini terutama terlihat pada gagal jantung berkepanjangan dan penyakit paru-paru (Hall & Guyton, 2016).

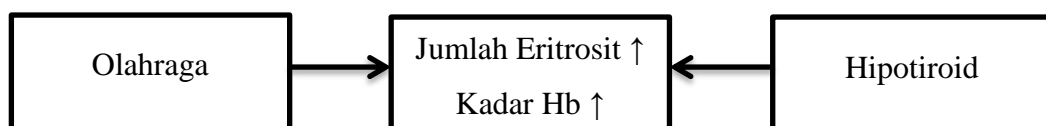


## B. KERANGKA TEORI



Gambar 5. Kerangka Teori

## C. KERANGKA KONSEP



Gambar 6. Kerangka Konsep

**D. HIPOTESIS**

Ho: tidak ada pengaruh olahraga terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin pada siswa SD di daerah endemik GAKI

H1: terdapat pengaruh olahraga terhadap jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin pada siswa SD di daerah endemik GAKI