

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. HORMON TIROID

Hormon Tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang tergolong sebagai kelenjar endokrin, dan terletak di bawah laring di bagian anterior leher. Normalnya kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus, kanan dan kiri, dan dihubungkan oleh bagian yang bernama isthmus. Setiap lobus tebalnya sekitar 2 sampai 2,5 cm dan panjangnya 4 cm, berat totalnya sekitar 25-40 gram. Pada kelenjar tiroid dapat saja terjadi pembesaran oleh karena suatu penyakit. Pembesaran kelenjar tiroid ini dinamakan goiter (Larsen dkk,2003).

Kelenjar tiroid diperdarahi oleh dua arteri yaitu: 1) arteri tiroidea superior, berasal dari arteri carotis eksterna, dan 2) arteri tiroidea inferior, berasal dari arteri subclavia. Aliran darah kelenjar tiroid berkisar antara 4-6 ml/menit per gram, melebihi aliran darah ke ginjal yaitu 3 ml/menit (Larsen dkk,2003).

Pada kebanyakan kelenjar endokrin, sejumlah terbatas hormon disimpan dalam granul sekresi intrasel. Tiroid ini unik karena memiliki susunan histologik yang mengadakan penyimpanan ekstrasel bagi produknya dalam lumen folikel mirip kista. Pada manusia diperkirakan folikel-folikel ini berjumlah $(2-3) \times 10^7$ dan mengandung hormon cukup untuk beberapa minggu. Pada sediaan, hampir bulat dan berdiameter antara 0,2 sampai 0,9 mm. Folikel dibatasi epitel selapis kuboid. Sel-selnya

terpolarisasi terhadap lumen, yang berisi substansi mirip gelatin atau semi cair yang disebut koloid. Hormon tiroid (tiroksin dan triiodotironin) disimpan dalam koloid sebagai unsur pembentuk sebuah glikoprotein 5 sekresi besar disebut tiroglobulin (BM 660.000). Setiap folikel dibungkus lamina basal tipis, yaitu jalinan serat retikular halus, dan sebuah pleksus kapiler (Fawcett,2002).

Epitel folikel mamalia terdiri atas dua jenis sel: sel principal yang terbanyak pada epitel itu dan sel parafolikel (sel C) yang terdapat satu-satu atau dalam kelompok kecil di antara basis sel principal. Sel principal memiliki inti bulat atau lonjong, sedikit heterokromatin dan mengandung satu atau dua nucleoli. Sitoplasma selnya basofilik, sedangkan koloidnya terpulask dengan eosin dan memberi reaksi kuat terhadap karbohidrat dengan asam periodat Schiff. Pada sediaan mikrograf elektron, permukaan lumen dari sel-sel principal memiliki banyak mikrovili pendek. Membran pada dasar selnya licin dan duduk di atas lamina basal tipis yang mengelilingi folikel secara lengkap. Retikulum endoplasma kasar berkembang sedang dan sistemanya cenderung melebar oleh isinya yang hilang dalam pembuatan sediaan. Kompleks golgi yukstanuklear terdiri atas tumpukan sistemna gepeng atau sedikit melembung dan banyak vesikel kecil terkait. Sel parafolikel (sel C) menghasilkan suatu hormon yang disebut kalsitonin yang mana hormon ini berperan dalam metabolisme kalsium. Sel parafolikel besar yang pucat terletak di dalam epitel namun tidak mencapai permukaan bebasnya, terpisah darinya oleh bagian melengkung sel-sel principal di

sebelahnya. Sel-sel parafolikel dua sampai tiga kali lebih besar daripada sel principal, namun pada manusia hanya merupakan 0,1% dari massa epitelial kelenjar. Sel-sel itu cenderung lebih banyak di bagian pusat lobus tiroid (Fawcett,2002).

1. Sintesis dan Sekresi Hormon Tiroid

Hormon tiroid amat istimewa karena mengandung 59-65% elemen iodium. Hormon T4 dan T3 berasal dari iodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di tiroglobulin. Awalnya berbentuk mono- dan diiodotirosin, yang kemudian mengalami proses penggandengan (coupling) menjadi T3 dan T4. Proses biosintesis hormon tiroid secara skematis dapat dilihat dalam beberapa tahap, sebagian besar distimulir TSH (Thyroid Stimulating Hormone), yaitu tahap-tahap : a)Tahap trapping; b)tahap oksidasi; c)tahap coupling; d)tahap penimbunan atau storage; e)tahap deiodinasi; f)tahap proteolisis dan g) tahap pengeluaran hormon dari kelenjar tiroid (Djokomoeljanto,2006).

a. Tahap Trapping

Pompa iodida terdapat pada bagian basal sel folikel, yang dalam keadaan basal berhubungan dengan pompa Na/K, tetapi tidak dalam keadaan aktif. Pompa ini bersifat energy dependent dan membutuhkan ATP. Daya konsentrasinya dapat mencapai 20-200 kali serum darah. Beberapa ion dapat menghambat pompa iodida ini dengan urutan kekuatan sebagai berikut:



b. Tahap Oksidasi

Sebelum Iodida dapat digunakan dalam sintesis hormon, Iodida harus dioksidasi terlebih dahulu dalam bentuk aktif oleh enzim peroksidase. Iodium akan bergabung dengan sisa tirosin atau monoiodotyrosin yang ada dalam molekul tiroglobulin. Enzim ini dibuat di apparatus golgi dan dikeluarkan ke dalam vesikel ke arah apeks sel dalam bentuk non-aktif. Baru di apeks lah enzim ini diaktifkan sehingga proses dapat berlanjut.

Proses katalisasi iodinasi tiroglobulin ini terjadi secara maksimal pada tiroglobulin yang belum diiodinasi sama sekali dan berkurang pada yang telah diiodinasi. Proses iodinasi dipengaruhi berbagai obat seperti tiourea, propiltiourasil (PTU), metiltiourasil (MTU). Dengan demikian obat ini amat berguna untuk menghambat pekerjaan kelenjar yang hiperaktif dan digunakan di klinik. Beberapa goitrogen alamiah juga berefek di tahap ini sehingga memberikan reaksi umpan balik berupa gondok.

Iodinasi tiroglobulin ini dipengaruhi iodium plasma, sehingga makin tinggi kadar iodium intra sel akan makin banyak iodium terikat, dan sebaliknya pada defisiensi iodium, iodium yang terikat menjadi kurang, sehingga T3 dibuat lebih banyak daripada T4,

meningkat, suatu fenomena yang lazim ditemukan di daerah GAKI berat, dikenal sebagai preferential secretion of hormone.

c. Tahap Coupling

Secara intra molekular T3 dan T4 dibentuk dengan pertolongan reaksi coupling radikal bebas moniodotironin (MIT) dan diiodotironin (DIT).

d. Tahap Penimbunan

Hormon tiroid yang baru saja dibentuk akan disimpan dekat permukaan vili atau apeks koloid.

e. Tahap Deiodinasi

Iodotirosin yang terbentuk dan tidak akan digunakan sebagai hormone akan mengalami deiodinasi menjadi tiroglobulin + residu + iodida kembali. Ini dimaksudkan untuk menghemat pemakaian unsur iodium. Problem ini menjadi sangat kritis apabila iodium tersedia dalam jumlah terbatas (misal di daerah GAKY).

f. Tahap Proteolisis

Tiroglobulin dari koloid harus melalui sel tiroid sebelum sampai ke sirkulasi. Peristiwa ini dimulai dengan pembentukan vesikel oleh ujung vili (atas pengaruh TSH) menjadi tetes koloid, disebut endositosis. Atas pengaruh TSH juga, lisosom akan mendekati tetes koloid ini, bergabung sehingga terlepaslah secara bebas MIT, DIT, T3, T4 dari Tiroglobulin oleh enzim hidrolitik

... di ... Iodotirosin (MIT/DIT) akan mengalami

deiodinasi, sedangkan iodotirosin (T₃,T₄) dikeluarkan sebagai hormon.

g. Tahap Pengeluaran Tiroid

Cara keluarnya hormon dari tempat penyimpanan di sel sebelum diketahui secara sempurna, tapi jelas dipengaruhi TSH. Hormon ini melewati membran basal, fenestra sel kapiler kemudian ditangkap oleh molekul pembawa (thyroid binding protein). Produksi T₄ kira-kira 80-100 µg, sedangkan T₃ 26-39 µg per harinya.

2. Efek Metabolik dan Fisiologik Hormon Tiroid

Efek metabolik hormon tiroid antara lain seperti tersebut di bawah ini (Djokomoeljanto,2006) :

a. Termoregulasi dan Kalorigenik

b. Metabolisme Protein

Dalam dosis fisiologis kerjanya bersifat anabolik, tetapi dalam dosis besar bersifat katabolik.

c. Metabolisme Karbohidrat

Bersifat diabetogenik, karena resorpsi intestinal meningkat, cadangan glikogen hati menipis demikian pula glikogen otot menipis dan degradasi insulin meningkat.

d. Metabolisme Lipid

Meski T₄ mempercepat sintesis kolesterol, tetapi proses degradasi kolesterol dan ekskresinya lewat empedu ternyata jauh lebih cepat, sehingga pada hiperfungsi tiroid kolesterol rendah. Sebaliknya pada

hipotiroidisme kolesterol total, kolesterol ester dan fosfolipid meningkat.

e. Vitamin A

Konversi provitamin A menjadi vitamin A di hati memerlukan hormon tiroid. Sehingga pada hipotiroidisme dapat dijumpai karotenemia, kulit kekuningan.

f. Lain-lain

Gangguan metabolisme kreatin fosfat menyebabkan miopati, tonus traktus gastrointestinal meninggi, hiperperistaltik, sehingga sering terjadi diare, gangguan faal hati, anemia defisiensi Fe dan hipertiroidisme.

Efek fisiologik hormon tiroid antara lain seperti tersebut di bawah ini

(Djokomoeljanto,2006) :

1) Pertumbuhan Fetus

Sebelum minggu 11 tiroid fetus belum bekerja, juga TSH nya. Hormon tiroid bebas yang masuk fetus amat sedikit, karena di-inaktivasi di plasenta. Meski amat sedikit krusial, tidak adanya hormon yang cukup menyebabkan lahirnya bayi kretin (retardasi mental dan cebol).

2) Efek pada konsumsi oksigen, panas dan pembentukan radikal bebas

Kedua peristiwa di atas dirangsang oleh T3, lewat Na^+K^+ ATPase di semua jaringan kecuali otak, testis dan limpa.

Metabolisme basal meningkat. Hormon tiroid menurunkan kadar

superoksida dismutase sehingga radikal bebas anion superoksida meningkat.

3) Efek Kardiovaskular

T3 menstimulasi 1) transkripsi miosin $hc-\beta$ akibatnya kontraksi otot miokard menguat, 2) transkripsi Ca^{2+} ATPase di retikulum sarkoplasma meningkatkan tonus diastolik, 3) mengubah konsentrasi protein G, reseptor adrenergi, sehingga akhirnya hormon tiroid ini punya efek inotropik positif. Secara klinis terlihat sebagai naiknya curah jantung dan takikardia.

4) Efek simpatik

Karena bertambahnya reseptor adrenergik-beta miokard, otot skelet, lemak dan limfosit, efek pasca reseptor dan menurunnya reseptor adrenergik-alfa miokard, maka sensitivitas terhadap katekolamin amat tinggi pada hipertiroidisme dan sebaliknya pada hipotiroidisme.

5) Efek Hematopoetik

Kebutuhan akan oksigen pada hipertiroidisme menyebabkan eritropoiesis dan produksi eritropoietin meningkat. Volume darah tetap namun red cell turn over meningkat.

6) Efek gastrointestinal

Pada hipertiroidisme terjadi obstipasi dan transit lambung

7) Efek pada skelet

Turn over tulang meningkat, resorpsi tulang lebih terpengaruh daripada pembentukannya. Hipertiroidisme dapat menyebabkan osteopenia. Dalam keadaan berat mampu menghasilkan hiperkalsemia, hiperkalsiuria dan penanda hidroksiprolin dan cross-link piridium.

8) Efek neuromuskular

Turn over yang meningkat juga menyebabkan miopati disamping hilangnya otot, dapat terjadi kreatinuria spontan, kontraksi serta relaksasi meningkat (hiperrefleksia).

9) Efek endokrin

Sekali lagi, hormon tiroid meningkatkan metabolic turn-over banyak hormon serta bahan farmakologik. Contoh: waktu paruh kortisol adalah 100 menit pada orang normal tetapi menurun jadi 50 menit pada hipertiroidisme dan 150 menit pada hipotiroidisme.

3. Pengaturan Faal Kelenjar Tiroid

Ada 3 dasar pengaturan faal tiroid yaitu oleh: a) autoregulasi, b) TSH dan c) TRH (Djokomoeljanto,2006).

a. Autoregulasi

Produksi hormon tiroid diatur oleh kadar iodium intra tiroid. Pada pemberian iodium yang banyak dan akut akan mengurangi afinitas trap iodium, sehingga kadar iodium intra tiroid

terganggu. Ini dikenal sebagai efek Wolff-Chaikoff escape. Efek ini bersifat selflimiting.

b. TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

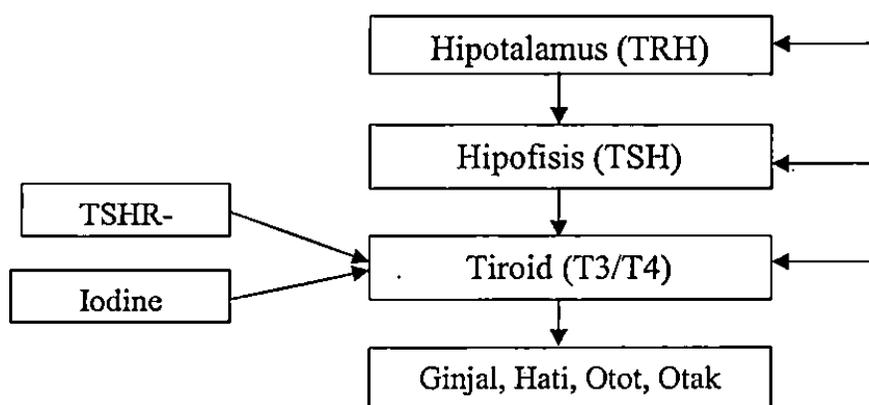
TSH disintesis oleh sel tiotrop hipofisis anterior. Banyak homologi dengan LH dan FSH. Ketiganya terdiri dari subunit α -yang sama, namun berbeda subunit β -. Efek pada tiroid akan terjadi dengan ikatan TSH dengan reseptor TSH di membran folikel. Sinyal selanjutnya terjadi lewat protein G. Dari sinilah terjadi perangsangan protein kinase A oleh cAMP untuk ekspresi gen yang penting untuk fungsi tiroid seperti pompa iodium, Tg, pertumbuhan sel tiroid dan TPO, serta faktor transkripsi TTF1, TTF2 dan PAX8. Efek klinisnya terlihat sebagai perubahan morfologi sel, naiknya produksi hormon, folikel dan vaskularitasnya bertambah oleh pembentukan gondok, dan peningkatan metabolisme. T3 intratiotrop mengendalikan sintesis dan keluarnya (mekanisme umpan balik) sedang TRH mengontrol glikosilasi, aktivasi dan keluarnya TSH.

c. TRH (*Thyroid Releasing Hormone*)

Hormon ini satu tripeptida, dapat disintesis neuron yang korpusnya berada di nukleus peraventrularis hipotalamus (PVH). TRH ini melewati median *eminence*, tempat ia disimpan dan dikeluarkan lewat sistem hipotalamohipofiseal ke sel tiotrop

menstimulasi keluarnya *Growth Hormone* dan ACTH, tetapi TRH menstimulasi keluarnya prolaktin, kadang FSH dan LH.

Sekresi hormon hipotalamus dihambat oleh hormon tiroid (mekanisme umpan balik), TSH, dopamin, hormon korteks adrenal dan somatostatin, serta stres dan sakit berat (*non thyroidal illness*).



Gambar 1. Jalur umpan balik positif maupun umpan balik negatif pada aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid

B. HIPOTIROIDISME

1. Konsep Hipotiroidisme

Definisi lama bahwa hipotiroidisme disebabkan oleh faal tiroid berkurang sudah tidak tepat lagi. Kini dianut keadaan dimana efek hormon tiroid di jaringan kurang. Secara klinis dikenal :

- Hipotiroidisme sentral, karena kerusakan hipofisis/hipotalamus;
- Hipotiroidisme primer apabila yang rusak kelenjar tiroid dan
- Karena sebab lain; sebab farmakologis, defisiensi iodium, kelebihan

iodin dan resistansi perifer. Yang paling banyak adalah

hipotiroidisme primer, oleh karena itu umumnya diagnosis ditegakkan berdasarkan atas hasil pemeriksaan TSH yang meningkat dan free T4 turun. Hipotiroidisme lebih dominan pada wanita (Djokomoeljanto,2006).

2. Sebab terjadinya hipotiroidisme

Berbagai penyebab terjadinya hipotiroidisme dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Penyebab Hipotiroidisme Primer (HP) dan Hipotiroidisme Sentral (HS)

Penyebab Hipotiroidisme Sentral (HS)	Penyebab Hipotiroidisme Primer (HP)
Lokalisasi hipofisis atau hipotalamus 1. Tumor, infiltrasi tumor 2. Nekrosis iskemik (sindrom Sheehan pada hipofisis) 3. Iatrogen (radiasi, operasi) 4. Infeksi (sarkoidosis, histiosis)	1. Hipo- atau agenesis kelenjar tiroid 2. Destruksi kelenjar tiroid 1. Pasca operasi 2. Tiroiditis autoimun, Hashimoto 3. Tiroiditis De Quervain 4. Postpartum tiroiditis 5. Atrofi (berdasar autoimun) 6. Dishormogenesis sintesis hormon 7. Hipotiroidisme transien (sepintas)

Sumber: Djokomoeljanto, 2006

3. Gejala serta tanda-tanda hipotiroidisme

Gejala hipotiroidisme dapat dibedakan menjadi 2 kelompok:

- a) Yang bersifat umum karena kekurangan hormon tiroid di jaringan,
- b) Yang bersifat spesifik disebabkan karena penyakit dasarnya (tabel 2).

Keluhan utama yaitu kurang energi, manifestasinya sebagai lesu,

kelelahan, mudah lupa, apatisasi. Metabolisme rendah

menyebabkan bradikardia, tak tahan dingin, berat badan naik dan anoreksia. Psikologis: depresi, meskipun nervositas dan agitasi dapat terjadi. Reproduksi: oligomenorhea, infertil, aterosklerosis meningkat. Ada tambahan keluhan spesifik, terutama pada tipe sentral. Pada tumor hipofisis ada gangguan visus, sakit kepala, muntah. Sedangkan dari gagalnya fungsi hormon tropiknya misalnya dari ACTH kurang dapat terjadi kegagalan faal korteks adrenal dan sebagainya (Djokomoeljanto,2006).

Keluhan dan tanda klinik pada hipotiroidisme secara lengkap diuraikan pada tabel berikut:

Tabel 2. Keluhan dan tanda klinik pada Hipotiroidisme dari satu seri kasus

Keluhan	Rel %	Keluhan	Rel %
Rasa capek	99	Obstipasi	58
Intoleransi terhadap dingin	92	Edema ekstremitas	56
Kulit terasa kering	88	Kesemutan	56
Lamban	88	Rambut rontok	49
Muka seperti bengkak	81	Pendengaran kurang	45
Rambut alis mata lateral rontok	76	Anoreksia	43
Rambut rapuh	74	Nervositas	43
Bicara lamban	68	Kuku mudah patah	41
Berat meningkat	68	Nyeri otot	36
Mudah lupa	64	Menorrhagia	33
Dispnea	64	Nyeri sendi	29
Suara serak	61	Angina pectoris	21
Otot lembek	60	Dysmenorhea	18
Depresi		Eksoftalmos	11

Tanda Klinik	Rel %	Tanda Klinik	Rel %
Kulit kering	88	Suara serak	64
Gerak lamban	88	Kulit pucat	63
Edema wajah	88	Otot lembek, kurang kuat	61
Kulit dingin	82	Obesitas	59
Alis lateral rontok	81	Edema perifer	56
Rambut rapuh	76	Eksoftalmos	11
Fase relaksasi refleksi <i>Achilles</i> menurun	76	Bradikardia	?
Bicara lamban	7	Suhu rendah	?

4. Menegakkan diagnosis hipotiroidisme

Sebaiknya diagnosis ditegakkan selengkap mungkin: diagnosis klinis-subklinis, primer-sentral, kalau perlu etiologinya. Gambaran klinis dan laboratoris dapat dilihat pada tabel 3, sedangkan keluhan-keluhan umum dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gambaran Klinis dan Laboratoris Berbagai Tingkat Hipotiroidisme

Grades	Gambaran Klinis	Serum TSH	Thyroid reserve	Thyroid antibodies	Serum Thyroxin	TSH response to TRH
<i>Overt</i>	++	++	++	+ or 0	++	Supranormal
<i>Mild</i>	+	+	+	+ or 0	+ or 0	Supranormal
<i>Subclinical</i>	0	+	+	+ or 0	0	Supranormal
<i>Presubclinical</i>	0	0	0	0	0	Supranormal

Key : 0 = normal, ++ = deficit abnormality, + = slight abnormality
Sumber: Djokomoeljanto, 2006

C. GANGGUAN AKIBAT KEKURANGAN YODIUM (GAKY)

1. Konsep GAKY

Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) atau Iodine Deficiency Disorders (IDD) adalah satu spektrum gangguan yang luas

sebagai akibat defisiensi iodium dalam makanan yang berakibat atas menurunnya kapasitas intelektual dan fisik pada mereka yang kurang iodium; serta dapat bermanifestasi sebagai gondok, retardasi mental, defek mental dan fisik, kretin endemik (Djokomoeljanto,2006).

Untuk lebih jelasnya, spektrum masalah GAKY diuraikan pada tabel 4.

Tabel 4. Spektrum Masalah GAKY

Kelompok Rentan	Dampak
Ibu Hamil	Keguguran
Janin	Lahir mati (<i>stillbirth</i>) Cacat bawaan Meningkatkan kematian perinatal Meningkatkan kematian bayi Kretin neurologi Kretin myxedematosa Cebol Kelainan fungsi psikomotor
Neonatus	Gondok neonates Hipotiroid neonates
Anak dan remaja	Gondok Gangguan pertumbuhan fisik dan mental <i>Hyphothyroid juvenile</i>
Dewasa	Gondok dengan komplikasinya Hipotiroid Gangguan fungsi mental <i>Iodine Induced Hyperthyroid (IIH)</i>

Sumber: Djokomeoljanto, 2009

Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang perlu ditanggulangi karena menghambat pembangunan nasional. Dewasa ini penanggulangan GAKY melalui program distribusi garam beriodium dan suntikan lipiodol. Program tersebut masih belum mencapai hasil optimum karena mengalami banyak masalah. Sehubungan dengan itu masih perlu dicari alternatif lain

untuk meningkatkan program GAKY. Beberapa upaya yang masih dalam penelitian dan pengembangan yaitu pemberian minyak beriodium melalui oral dan distribusi iodium melalui air. Upaya ini diharapkan dapat mendukung program GAKY dengan efektif dan efisien (Rusiawati, 1993).

Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang perlu ditanggulangi secara sungguh-sungguh. Penduduk yang tinggal di daerah kekurangan Iodium akan mengalami GAKY kronis yang menyebabkan pertumbuhan fisik terganggu dan keterbelakangan mental yang tidak dapat disembuhkan, sehingga menjadi beban masyarakat. GAKY mengakibatkan penurunan kecerdasan dan produktivitas penduduk sehingga menghambat pengembangan sumber daya manusia. Penyebab, teknologi dan cara penanggulangan GAKY telah diketahui. Pengalaman di berbagai negara seperti Amerika, Perancis, Italia, dan Thailand membuktikan bahwa GAKY dapat ditanggulangi. Oleh karena itu GAKY harus segera dibasmi agar bangsa Indonesia dapat memasuki tahapan tinggal landasan (Rusiawati, 1993).

Upaya penanggulangan GAKY sudah dimulai sejak jaman penjajahan Belanda, akan tetapi masih sangat terbatas. Pada jaman kemerdekaan, upaya ditingkatkan dan dewasa ini mendapat prioritas yang lebih memadai. Upaya penanggulangan GAKY dilaksanakan melalui program jangka pendek, dengan suntikan minyak beriodium (lipiodol) di

beriodium. Walaupun demikian program masih belum mencapai hasil yang optimum. Di beberapa propinsi terdapat kenaikan prevalensi gondok dan kretin (Rusiawati,1993).

Pembagian derajat keparahan suatu daerah endemik adalah sebagai berikut (Djokomoeljanto,2004):

a. Endemi Grade 1 (Endemi Ringan)

Adalah endemi dengan nilai median ekskresi iodium urine $>50 \mu\text{g}$ /g kreatinin, atau median urin antara $5,0-9,9 \mu\text{g/dl}$. Dalam keadaan ini kebutuhan hormon tiroid untuk pertumbuhan fisik maupun mental terpenuhi.

b. Endemi Grade 2 (Endemi Sedang)

Adalah endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin antara $25-50 \mu\text{g}$ /g kreatinin atau median antara $2,0-4,9 \mu\text{g/dl}$. Hormon tiroid mungkin tidak mencukupi. Ada resiko terjadi hipotiroidisme tetapi tidak tgerlihat kretin endemik yang jelas.

c. Endemi Grade 3 (Endemi berat)

Adalah endemi dengannilai median ekskresi iodium urin $< 25 \mu\text{g}$ I /g kreatinin, atau median $<2 \mu\text{g/dl}$. Terjadi resiko sangat tinggi untuk lahirnya kretin endemik dengan segala akibatnya.

Meskipun semua keadaan di atas perlu ditangani, tetapi prioritas program penanganan masalah harus diberikan kepada Grrage yang

tidak boleh membiarkan ada resiko lahirnya bayi kretin dengan cacat fisik maupun mental yang irreversible (Djokomoeljanto,2004).

2. Iodium

Iodium termasuk unsur kelumit (trace element). Meskipun kadar iodium dalam air laut dan udara sedikit, tetapi merupakan sumber utama iodium alam. Sumber iodium antara lain: a) air tanah, tergantung sumber air dari batuan tertentu; b) air laut mengandung sedikit iodium, sehingga kandungan iodium garam rendah; c) plankton, ganggang laut dan organisme laut lain berkadar iodium tinggi sebab organisme ini mengkonsentrasikan iodium dari lingkungan sekitarnya; d) sumber bahan organik yang berada dalam oksidan, desinfektan, iodofor, zat warna makanan dan kosmetik, dan vitamin yang beredar di pasaran menambah iodium juga; e) ikan laut, cumi-cumi yang dikeringkan mengandung banyak iodium (Djokomoeljanto,2006).

Jumlah iodium dalam tubuh orang dewasa diperkirakan antara 9-10 mg, $\frac{2}{3}$ dari jumlah tersebut pada kelenjar tiroid. Sebagian besar iodium diserap melalui usus halus, tetapi beberapa diantaranya langsung masuk ke dalam saluran darah melalui dinding lambung. Ternyata penyerapan iodium berlangsung cepat yaitu dalam waktu 3-6 menit setelah makanan dicerna dalam mulut. Sebagian iodium yang dicerna masuk ke dalam kelenjar tiroid, yang kadarnya sekitar 25 kali lebih tinggi dari iodium yang ada dalam darah (Winarno 2004).

membuat kelenjar tiroid membesar dan disebut gondok (Rusiawati,1993).

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

- a. Grade 0 tidak teraba
- b. Grade 1 teraba dan terlihat hanya dengan kepala ditengadahkan.
- c. Grade 2 mudah dilihat kepala posisi biasa.
- d. 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):

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

D. MENYUSUI DAN LAKTASI

Menyusui adalah keterampilan yang dipelajari ibu dan bayi, dimana keduanya membutuhkan waktu dan kesabaran untuk pemenuhan nutrisi pada bayi.selama enam bulan (Sutter Health, 2000). Sedangkan laktasi adalah keseluruhan proses menyusui mulai dari ASI diproduksi sampai proses bayi menghisap dan menelan ASI. Laktasi merupakan bagian integral dari siklus reproduksi mamalia termasuk manusia.

Laktasi merupakan bagian integral dari siklus reproduksi mamalia termasuk manusia. Setiap ibu menghasilkan air susu yang kita sebut ASI sebagai makan alami yang disediakan untuk bayi. Pemberian ASI eksklusif serta proses menyusui yang benar merupakan sarana yang untuk membangun SDM yang berkualitas. Seperti diketahui ASI adalah makanan satu-satunya yang paling sempurna untuk menjamin tumbuh kembang bayi pada enam bulan pertama.

ASI adalah asupan gizi yang terbaik untuk melindungi dari infeksi pernafasan, diare, alergi, sakit kulit, asma, obesitas juga membentuk perkembangan intelegensia, rohani, perkembangan emosional. Hasil telaah dari 42 negara menunjukkan bahwa ASI eksklusif memiliki dampak terbesar terhadap penurunan angka kematian balita, yaitu 13% dibanding intervensi kesehatan masyarakat lainnya (Roesli, 2008).

Menyusui bayi di Indonesia sudah menjadi budaya namun praktik pemberian ASI masih jauh dari yang diharapkan. Menurut Survei Demografi Kesehatan Indonesia 2007 hanya 10% bayi yang memperoleh ASI pada hari pertama, yang diberikan ASI kurang dari 2 bulan sebanyak 73%, yang diberikan ASI 2 sampai 3 bulan sebanyak 53% yang diberikan ASI 4 sampai 5 bulan sebanyak 20% dan menyusui eksklusif sampai usia 6 bulan sebanyak 49%.

E. LIPOPROTEIN DAN KOLESTEROL

1. Lipid dan Lipoprotein

Di dalam darah kita ditemukan tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserid dan fosfolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam air, maka perlu dibuat bentuk yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan suatu

protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein

atau apoprotein. Pada saat ini dikenal sembilan jenis apoprotein yang diberi nama secara alfabetis, yaitu Apo A, Apo B, Apo C, Apo D dan Apo E. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. (Adam, 2006).

Setiap lipoprotein terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserid, fosfolipid dan apoprotein. Lipoprotein berbentuk sferik dan mempunyai inti trigliserid dan kolesterol ester dan dikelilingi oleh fosfolipid dan sedikit kolesterol bebas. Apoprotein ditemukan pada permukaan lipoprotein. Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein (Adam, 2006).

Terdapat empat kelompok utama lipoprotein yang dikenal: Kilomikron mengangkut lipid yang dihasilkan dari pencernaan dan penyerapan. Lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) mengangkut triasilgliserol dari hati. Lipoprotein berdensitas rendah (LDL) menyalurkan kolesterol ke jaringan, dan lipoprotein berdensitas tinggi (HDL) membawa kolesterol ke jaringan dan mengembalikannya ke hati untuk diekskresikan dalam proses yang dikenal sebagai transpor kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) (Botham *et al*, 2009).

Kilomikron dan VLDL dimetabolisme melalui hidrolisis triasilgliserolnya, dan sisa lipoprotein tetap berada di dalam sirkulasi.

Sisa lipoprotein ini dikenal sebagai lipoprotein berdensitas sangat rendah (IDL) yang

berasal dari VLDL membentuk LDL yang diserap oleh hati dan jaringan melalui reseptor LDL (Botham *et al*, 2009).

2. Kolesterol

Kolesterol terdapat di jaringan dan plasma sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berkaitan dengan asam lemak rantai-panjang sebagai ester kolesteril. Di dalam plasma, kedua bentuk tersebut diangkut dalam lipoprotein (Botham *et al*, 2009).

a. Peran Biomedis

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil Ko-A dan merupakan prekursor semua steroid lain dalam tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D. Sebagai produk tipikal metabolisme hewan, kolesterol terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan, misalnya kuning telur, daging, hati, dan otak. Lipoprotein berdensitas rendah (LDL) plasma adalah kendaraan untuk membawa kolesterol dan ester kolesteril ke banyak jaringan. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh lipoprotein berdensitas tinggi (HDL) plasma dan diangkut ke hati, tempat senyawa ini dieleminasi dari tubuh tanpa diubah atau setelah diubah menjadi asam empedu dalam proses

adalah unsur pokok batu empedu. Namun, peran utamanya dalam proses patologis adalah sebagai faktor pembentukan aterosklerosis arteri-arteri vital, yang menimbulkan penyakit pembuluh darah perifer, koroner, dan serebrovaskular (Botham *et al*, 2009).

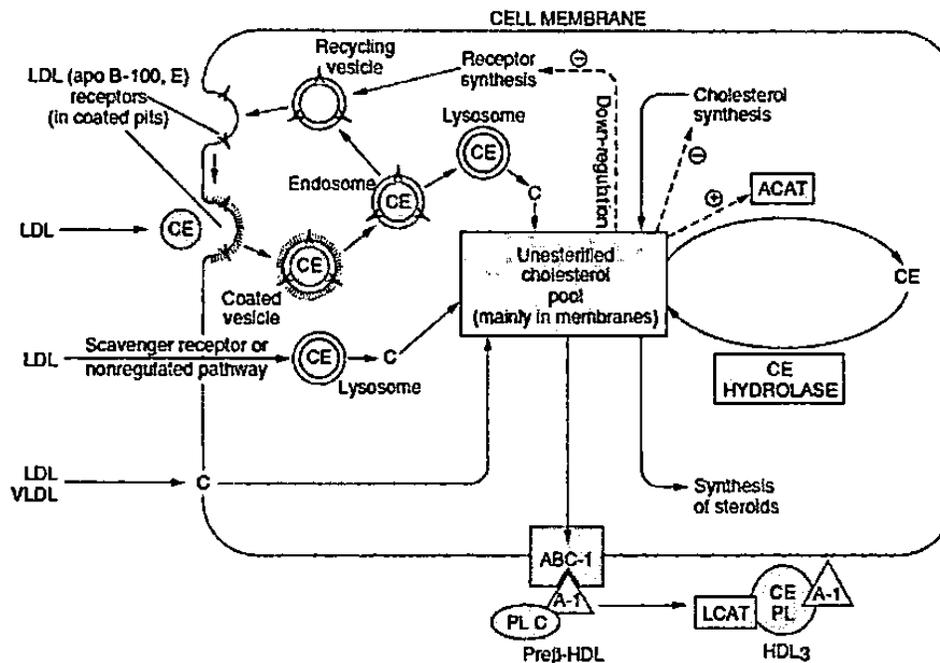
b. Sumber Kolesterol Tubuh

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Hati dan usus masing-masing menghasilkan sekitar 10% dari sintesis total pada manusia. Hampir semua jaringan yang mengandung sel berinti mampu membentuk kolesterol, yang berlangsung di retikulum endoplasma dan sitosol (Botham *et al*, 2009).

Kolesterol disintesis di tubuh seluruhnya dari asetil-KoA. Tiga molekul asetil-KoA membentuk mevalonat melalui reaksi regulatorik penting di jalur ini yang dikatalisis oleh HMG-KoA reduktase. Kemudian terbentuk unit isoprenoid lima-karbon, dan enam dari unit ini menyatu membentuk skualen. Skualen mengalami pendaaran untuk membentuk steroid induk lanosterol yang membentuk kolesterol setelah tiga gugus metilnya dikeluarkan (Botham *et al*, 2009).

c. Keseimbangan Kolesterol Tubuh

Di sini akan dibahas bagaimana kolesterol diatur seperti pada gambar?



Gambar 2. Faktor yang mempengaruhi keseimbangan kolesterol di tingkat sel

Peningkatan kolesterol sel terjadi karena penyerapan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, misalnya reseptor LDL atau *scavenger receptor*, penyerapan kolesterol bebas dari lipoprotein yang kaya kolesterol ke membran sel; sintesis kolesterol; dan hidrolisis ester kolesterol oleh enzim *ester kolesterol hidrolase*. Penurunan disebabkan oleh efluks kolesterol dari membran ke HDL pada transpor kolesterol terbalik (*reverse cholesterol transport*) melalui ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter A1*) atau SR-B1 (*Class B scavenger receptor B1*); esterifikasi kolesterol oleh ACAT (*asil-KoA:kolesterol asiltransferase*); dan pemakaian kolesterol untuk membentuk

d. Transportasi Kolesterol

Kisaran normal kadar kolesterol plasma total pada manusia adalah $<5,2$ mmol/L dengan bagian terbesar berada dalam bentuk teresterifikasi. Di dalam plasma, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein, dan pada manusia, proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol plasma dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Esterr kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak-teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Bersama dengan kolesterol yang disintesis di usus, kolesterol ini kemudian dimasukkan ke dalam kilomikron. Dari kolesterol yang diserap, 80-90% mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai-panjang di mukosa usus. Sembilan puluh lima persen kolesterol kilomikron disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnants*), dan sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Botham *et al*, 2009).

e. Ekskresi Kolesterol

Setiap hari, sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari

Saluran pencernaan dikeluarkan di dalam tinja setelah

mengalami konversi menjadi asam empedu. Sisanya diekskresikan sebagai kolesterol. Meskipun produk pencernaan lemak, termasuk kolesterol, diserap 100 cm pertama usus halus, namun asam empedu primer dan sekunder diserap hampir semata-mata di ileum, dan 98-99% dikembalikan ke hati melalui siklus porta. Hal ini dikenal sebagai siklus *entrohepatik*. Bagaimanapun, jalur ini merupakan jalur utama untuk eliminasi kolesterol. Setiap hari sejumlah kecil asam empedu (sekitar 3-5 gram) didaur melalui usus enam sampai sepuluh kali dan asam empedu dalam jumlah setara dengan jumlah yang keluar melalui tinja dibentuk dari kolesterol sehingga ukuran kompartemen asam empedu dapat dipertahankan konstan. Hal ini dicapai melalui suatu sistem kontrol umpan-balik (Botham *et al*, 2009).

3. Metabolisme Lipoprotein dan Kolesterol

Metabolisme lipoprotein-kolesterol dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedangkan jalur *reverse*

... ..

a. Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanann maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit muka usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron (Adam,2006).

Kilomikron ini akan masuk ke dalam saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA) = *non-esterified fatty acid* (NEFA)). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi

1. Lemak hati membentuk trigliserid hati. Kilomikron yang sudah

kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam,2006).

b. Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B 100. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium, yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti :

1.) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*)

- 2.) Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Adam,2006)

c. Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Sebelum memahami jalur *reverse cholesterol transport* akan diuraikan terlebih dahulu mengenai HDL itu sendiri. HDL adalah partikel kecil dengan diameter 70-120 Å dan mempunyai densitas 1,063-1,21 gram/mL. HDL dibagi dalam dua subkelas mayor yaitu HDL₂ ($d = 1,063 - 1,125$ gram/mL) dan HDL₃ ($d = 1,125 - 1,21$ gram/mL). HDL mengandung 50 % lipid (25% fosfolipid, 15 % kolesterol ester, 5% kolesterol bebas, dan 5% trigliserid), dan 50% protein. Apolipoprotein mayor dari HDL adalah apo-AI (65%), apo-AII (25%), dan sejumlah kecil apo-C dan apo-E. Apo-E adalah komponen minor dari subkelas HDL yang disebut HDL₁, tapi sekitar 50% dari apo-E plasma total ada pada fraksi HDL ini. Subkelas mayor dari HDL miskin dengan apo-E oleh karena itu tidak berinteraksi dengan reseptor LDL (Mahley *et al*, 2003).

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil

lipid yang terakumulasi di dalam sel. Setelah mengambil

kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Adam, 2006).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2006).

F. HUBUNGAN HIPOTIROIDISME DAN KADAR KOLESTEROL DARAH

Penelitian yang dilakukan pada tikus dengan tindakan tiroidektomi

diikuti dengan pemberian hormon tiroidea menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar

kolesterol-HDL dan peningkatan kadar kolesterol-LDL jika dibandingkan dengan kontrol. Hal ini berhubungan dengan terganggunya jalur *reverse cholesterol transport* (RCT), yaitu menurunnya esterifikasi dari kolesterol pada partikel HDL yang terutama dilakukan oleh *Lechitin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) dan *remodeling* dari HDL oleh enzim HL (*Hepatic Lipase*). LCAT menunjukkan aktivitas yang rendah pada penelitian ini (Franco *et al*, 2003).

LCAT disintesis sebagai glikoprotein (25% dari massa totalnya adalah karbohidrat) secara primer oleh hati dan untuk sedikit lebih luas oleh otak dan testis. LCAT diaktifasi oleh apo-AI, apo-CI, apo-AIV, dan LCAT bertanggungjawab dalam pembentukan dari hampir seluruh kolesterol ester pada lipoprotein plasma dalam tubuh manusia. Walaupun HDL adalah substrat yang lebih disukai oleh LCAT tapi sejumlah kecil kolesterol bebas diesterifikasi pada LDL. Defisiensi LCAT dapat disebabkan oleh mutasi yang mempengaruhi struktur dari LCAT dan apo-AI. Manifestasi dari gangguan ini yaitu rendahnya kadar kolesterol ester dan rendahnya kadar HDL (Mahley *et al*, 2003).

Di jaringan tubuh yang normal, keseimbangan kolesterol dipertahankan antara faktor yang menyebabkan penambahan dan pengurangan kolesterol. Peningkatan kolesterol terjadi karena penyerapan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, misalnya reseptor LDL atau *scavenger receptor*; penyerapan kolesterol bebas dari lipoprotein

kolesteril oleh enzim *ester kolesteril hidrolase*. Penurunan disebabkan oleh efluks kolesterol dari membran ke HDL melalui ABCA-1 atau SR-B1; esterifikasi kolesterol oleh ACAT (*Asil-KoA:kolesterol asiltransferase*); dan pemakaian kolesterol untuk membentuk steroid lain, misalnya hormon, atau asam empedu di hati (Botham *et all*, 2009).

Pada keadaan hipotiroid, kadar HDL-kolesterol lebih rendah daripada keadaan nonhipotiroid. Hal ini dikarenakan adanya gangguan pada metabolisme HDL-kolesterol dalam jalur transpor kolesterol terbalik (RCT), terutama pada aktivitas *Lecithin Cholesterol acyltransferase* (LCAT). Sementara itu HDL-kolesterol sendiri berfungsi sebagai pembawa kolesterol ke jaringan dan mengembalikannya ke hati untuk diekskresikan dalam proses yang dikenal sebagai transpor kolesterol terbalik (*Reverse Cholesterol Transport*). (Salmah,O; dkk. 2004).

Dalam metabolismenya, karena kolesterol merupakan prekursor semua steroid lain di dalam tubuh; misalnya kortikosteroid, hormon seks, dan vitamin D; pada keadaan hipotiroid, pembentukan steroid-steroid itupun mungkin akan terganggu, dan menyebabkan banyaknya kolesterol yang tidak termanfaatkan dengan maksimal.

Jadi, berdasarkan pertimbangan-pertimbangan di atas, pada keadaan hipotiroid, faktor- faktor yang menyebabkan kadar kolesterol berkurang, seperti sintesis steroid dan ekskresi kolesterol pun terganggu. Akibatnya,

di...hid...t...di...ketidakeimbangan...antara...penambahan...dan

pengurangan kadar kolesterol, yaitu terjadinya kelebihan kolesterol atau kadar kolesterol yang tinggi.

G. KERANGKA KONSEP

1. Kondisi hipotiroid disebabkan oleh berbagai penyebab, salah satunya karena kekurangan yodium.
2. Kondisi hipotiroid dapat menyebabkan gangguan metabolisme tubuh secara umum termasuk pada ibu menyusui.
3. Gangguan metabolisme tubuh dapat terjadi pada metabolisme lipid, salah satunya kolesterol.
4. Gangguan metabolisme kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dalam darah pada ibu menyusui.
5. Hal tersebut dapat juga tercermin pada peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL darah, karena merepresentasikan keadaan kurangnya metabolisme dan ekskresi dari kolesterol itu sendiri.

H. HIPOTESIS PENELITIAN

Dari berbagai uraian di atas peneliti mengambil hipotesis berupa:

Terdapat perbedaan kadar kolesterol total darah antara kelompok ibu

yang menyusui dengan kelompok ibu menyusui yang non hipotiroid di