

BAB II

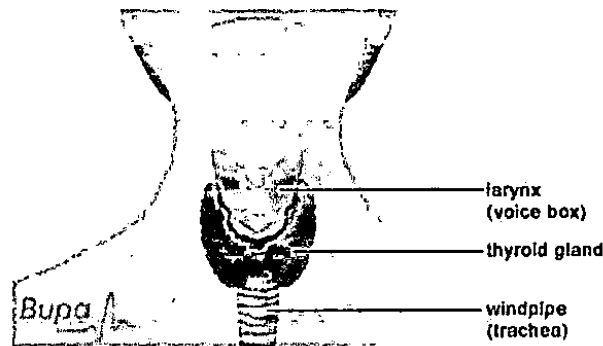
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hormon Tiroid

a. Anatomi dan Histologi Kelenjar Tiroid

Menurut American of Thyroid Association (2012), kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin berbentuk kupu-kupu yang letaknya di leher depan bawah larynx. Kelenjar tiroid memproduksi hormon tiroid yang disekresikan ke dalam darah yang kemudian diangkut ke setiap jaringan dalam tubuh.



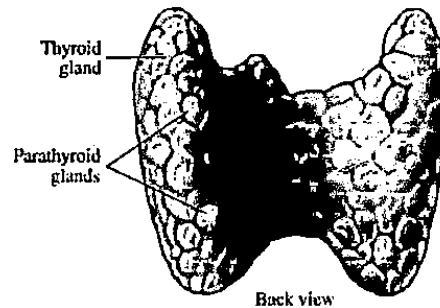
Sumber : American of Thyroid Association, 2012

-Gambar 2.1 Letak Kelenjar Tiroid

Hormon tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang termasuk kelenjar endokrin. Kelenjar ini terdiri dari 2 lobus, lobus kanan dan kiri, dihubungkan oleh isthmus. Setiap lobus tebalnya 2-2,5 cm dengan panjang 4 cm dan berat total 25-40 gram. Kelenjar tiroid dapat membesar karena suatu sebab. Pembesaran ini dinamakan goiter yang dalam bahasa Indonesia biasa disebut dengan gondok (Larsen dkk,

2003). Lobus kanan normally lebih kaya akan vaskularisasi

dibanding lobus kiri. Hal ini mengapa lobus kanan cenderung 2x lebih besar daripada lobus kiri dan lebih mudah membesar lebih dulu jika ada gangguan fungsi kelenjar (Kratzsch dan Pulzer, 2008).



Sumber : American of Thyroid Association, 2012

Gambar 2.2 Kelenjar Tiroid dan Paratiroid (Dilihat dari Posterior)

Kelenjar tiroid diperdarahi oleh 2 arteri yaitu (1) arteri tiroidea superior yang berasal dari arteri karotis externa dan (2) arteri tiroidea inferior yang berasal dari arteri subclavia. Aliran darah kelenjar tiroid berkisar antara 4-6 ml/menit per gram (Larsen dkk, 2003). Pada goiter toksik difus akibat penyakit Grave (Grave's disease), aliran darah bisa meningkat hingga 1 L/menit dan hal ini dihubungkan dengan bruit yang dapat terdengar dan *thrill* yang dapat teraba (Kratzsch dan Pulzer, 2008).

Kelenjar tiroid mempunyai susunan histologis yang mengadakan penyimpanan ekstrasel bagi produknya dalam lumen folikel mirip kista. Hal ini berbeda dengan kelenjar endokrin lain yang menyimpan sekresi hormon dalam granul sekresi intrasel. Folikel dibatasi oleh epitel kuboid selapis. Sel-selnya terpolarisasi terhadap

dengan koloid. Setiap folikel dibungkus oleh lamina basalis tipis, yaitu jalinan serat retikular halus dan sebuah pleksus kapiler (Fawcett, 2002).

Kelenjar tiroid juga mengandung sel-sel parafolikuler atau biasa disebut sel C. Sel C berbeda dari sel epitelium folikel, yaitu sel C membatasi lumen folikel dan sel C kaya akan mitokondria (De Felis dan Di Lauro, 2007). Sel C menghasilkan kalsitonin yang terlibat dalam regulasi metabolisme kalsium (Dorota, 2009).

b. Sintesis dan Sekresi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid terdiri atas sel-sel folikuler yang mensekresi tiroksin (T_4), triiodotironin (T_3) dan reverse triiodotironin (rT_3) serta sel-sel parafolikuler yang mensekresi calcitonin yang penting untuk metabolisme calcium. 90% dari hormon tiroid yang disekresi adalah T_4 , sementara 10% nya adalah T_3 . Dalam sel-sel target, T_4 dikonversi menjadi T_3 maupun rT_3 . T_3 lebih aktif daripada T_4 , sementara rT_3 inaktif. Semua hormon-hormon tersebut terdiri dari iodium yang mengandung residu tirosin di dalam tiroglobulin (Dorota, 2009).

Menurut Djokomoeljanto (2006), proses biosintesis hormon tiroid secara skematis terdiri dari beberapa tahap yang kompleks dan normalnya distimulasi oleh Thyroid Stimulating Hormone (TSH).

Beberapa tahap biosintesis hormon tiroid :

1) Tahap Trapping

Pompa iodida terdapat pada bagian basal sel folikel yang dalam keadaan basal berhubungan dengan pompa Na/K, tapi 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 :



2) Tahap Oksidasi

Sebelum iodida dapat digunakan untuk sintesis hormon, iodida harus dioksidasi lebih dulu dalam bentuk aktif oleh enzim peroksidase. Iodium akan bergabung dengan residu tirosin atau moniodotyrosin yang ada dalam molekul tiroglobulin. Enzim ini dibuat di apparatus golgi dan dikeluarkan ke dalam vesikel ke arah apeks sel dalam bentuk inaktif. Pengaktifan enzim tersebut terjadi di apeks sel dan proses selanjutnya baru dapat berlangsung setelah enzim aktif.

Proses katalisasi iodinasi tiroglobulin ini terjadi secara maksimal pada tiroglobulin yang belum diiodinasi sama sekali dan berkurang pada yang telah diiodinasi. Proses iodinasi dipengaruhi oleh berbagai macam obat seperti tiourea, propiltiourasil (PTU), dan metiltiourasil (MTU). Dengan demikian, obat-obat tersebut

1. Obat-obat yang dapat menghambat aktivitas kelenjar yang hiperaktif

Beberapa goitrogen alamiah juga berefek di tahap ini sehingga memberikan umpan balik (feedback) berupa gondok.

Iodinasi tiroglobulin dipengaruhi oleh oleh iodium plasma sehingga makin tinggi kadar iodium intrasel, makin banyak iodium yang terikat. Begitu pula sebaliknya. pada kondisi defisiensi iodium dimana kadar iodium intrasel sedikit sehingga iodium terikat sedikit pula. Hal ini mengakibatkan T_3 dibuat lebih banyak daripada T_4 . Jika dilakukan pemeriksaan darah, akan ditemukan kadar T_3 dalam darah meningkat. Hal ini lazim ditemukan di daerah endemik GAKI berat, dikenal dengan istilah *preferencial secretion of hormone*.

3) Tahap Coupling

T_3 dan T_4 dibentuk melalui reaksi coupling radikal bebas monoiodotironin (MIT) dan diiodotironin (DIT) secara intramolekuler.

4) Tahap Penimbunan

Hormon tiroid yang baru dibentuk ditimbun di permukaan vili atau apeks koloid.

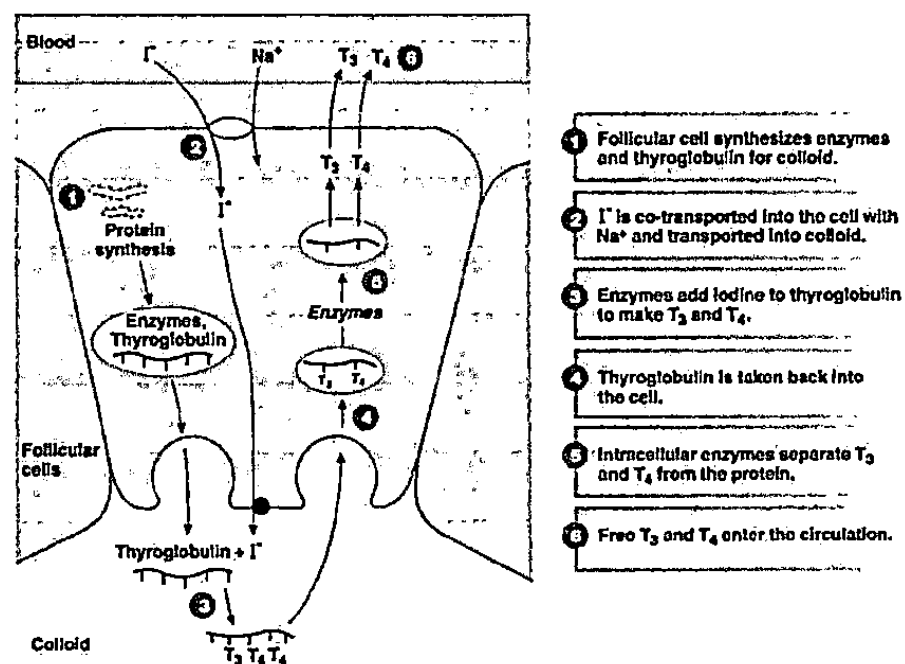
5) Tahap Proteolisis

Tiroglobulin dari koloid harus melalui sel-sel folikel kelenjar tiroid sebelum sampai ke sirkulasi. Peristiwa ini dimulai dengan pembentukan vesikel oleh ujung vili atas stimulasi TSH

TSH juga, lisosom akan mendekati tetes koloid tersebut, lalu bergabung sehingga terlepaslah secara bebas MIT, DIT, T₃, dan T₄ dari tiroglobulin dengan bantuan enzim hidrolitik lisosom. Kemudian iodotironin (MIT dan DIT) akan mengalami deiodinasi, sedangkan iodotirosin (T₃ dan T₄) dikeluarkan sebagai hormon.

6) Tahap Sekresi Tiroid

Cara keluarnya hormon dari tempat penyimpanan di dalam sel belum diketahui secara sempurna, tapi jelas dipengaruhi oleh TSH. Hormon tiroid melewati membrana basalis, fenestra kapiler kemudian ditangkap oleh thyroid binding protein sebagai molekul pembawa. Produksi T₄ perhari sekitar 80-100 µg, sedangkan T₃ sekitar 26-39 µg perhari.

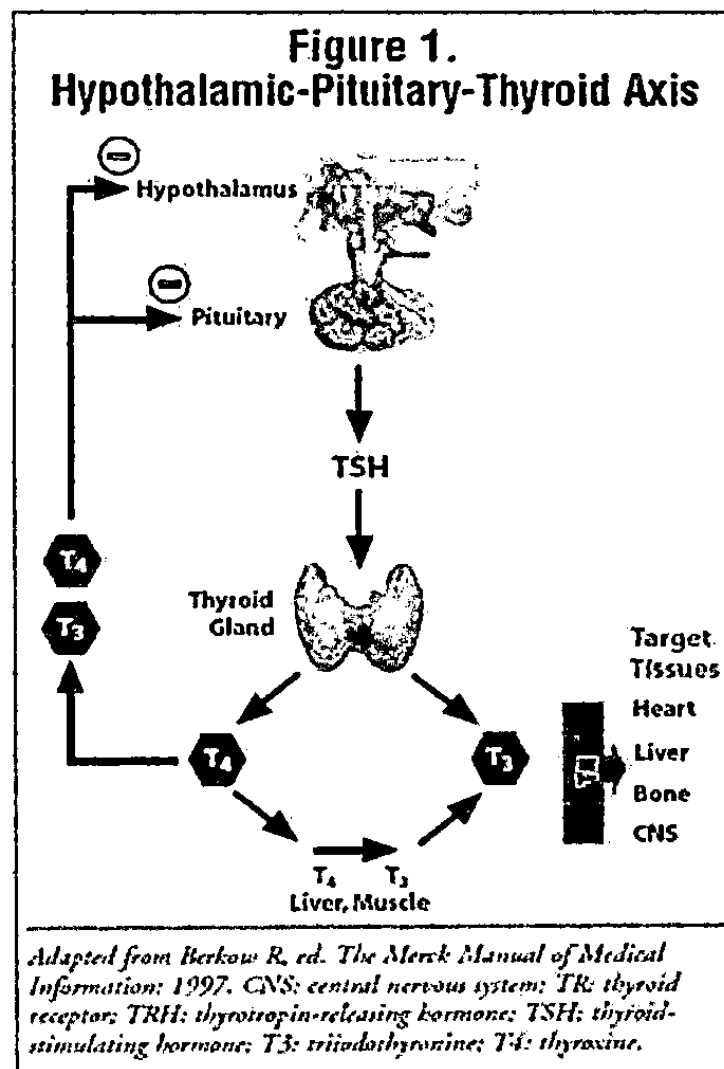


Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Fig. 23-9

c. Pengaturan Faal Kelenjar Tiroid

Kerja hormon tiroid tidaklah sendirian, melainkan dibantu oleh hipotalamus dan hipofisis (pituitary) yang biasa disebut dengan HPT-axis (Hypothalamus-Pituitary-Thyroid)-axis dengan mengontrol hormon tiroid baik memacu jika dibutuhkan maupun mengurangi hormon tiroid sesuai kebutuhan tubuh jika kadarnya berlebihan (Berkow, 1997).



Sumber : Berkow R, 1997

01.04 Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis

Berdasarkan gambar di atas, dapat dijelaskan sebagai berikut:

Hipotalamus memproduksi TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) yang dapat memacu hipofisis anterior (pituitary) untuk memproduksi TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Kemudian TSH dibawa oleh aliran darah untuk berikatan pada reseptor TSH di kelenjar tiroid sehingga terjadi stimulasi pembuatan hormon tiroid dengan bahan utama iodine/iodium (untuk prosesnya sudah dijelaskan sebelumnya dan pada gambar 1.3). Hormon tiroid aktif yang terdiri dari T_3 (triiodotironin) dan T_4 (tiroksin) dilepas ke aliran darah lalu diikat oleh protein-protein pengikat yang terdapat di plasma seperti TBG (Thyroxine-Binding Globulin), Transthyretin – TBPA (Thyroxine-Binding Pre Albumin) dan albumin. Sebagian hormon tiroid yang tak terikat oleh protein-protein tersebut disebut free T_3 dan free T_4 . Hormon tiroid dalam bentuk bebas beredar di aliran darah dan terikat *thyroid receptor* (TR) menuju organ target seperti hati, jantung, tulang, sistem saraf pusat, dan lain-lain mempunyai efek biologis pada organ-organ tersebut. Jika kadar hormon tiroid dalam tubuh berlebihan akan timbul negative feedback (umpan balik negatif) ke hipotalamus dan hipofisis untuk mengurangi sekresi TRH dan TSH sehingga hormon tiroid yang diproduksi sedikit (Berlow P. 1007)

d. Efek Fisiologis Hormon Tiroid

Efek fisiologis hormon tiroid adalah seperti yang diutarakan di bawah ini (Dorota, 2009) :

- 1) Pada sel-sel tubuh, **hormon tiroid menyebabkan transkripsi gen-gen dan akibatnya meningkatkan pembentukan protein** termasuk enzim-enzim struktural dan protein-protein lainnya. Efek utama T_3 pada sel target adalah meningkatkan laju metabolisme, konsumsi oksigen, dan produksi energi (ATP dan panas) di dalam sel. Efek ini distimulasi oleh cuaca dingin dan kehamilan. Akan tetapi, BMR dan konsumsi oksigen di otak, pituitari, kelenjar kelamin, limfa, dan nodus limfatikus tidak ikut dipengaruhi.
- 2) **Hormon tiroid meningkatkan kebutuhan tubuh akan vitamin.** Oleh sebab itu, defisiensi vitamin sering terjadi pada kondisi hipertiroid.
- 3) **Hormon tiroid menstimulasi hampir semua aspek metabolisme karbohidrat dan absorpsi karbohidrat dari saluran cerna.** Meskipun hormon tiroid meningkatkan sekresi insulin, penurunan waktu paruh insulin pada kondisi tirotoksikosis dapat mengganggu toleransi glukosa.
- 4) **Hormon tiroid menstimulasi mobilisasi, degradasi, dan sintesis lipid.** Hal ini menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas serta penurunan kadar kolesterol plasma, fosfolipid dan trigliserid. Defisiensi hormon tiroid yang dihubungkan dengan peningkatan kadar kolesterol

- 5) **Hormon tiroid meningkatkan sintesis protein dan katabolisme protein.** Dalam kadar yang melebihi normal, proses katabolisme protein lebih dominan daripada proses anabolisme. Katabolisme protein yang berlebih menyebabkan kelemahan otot (*myopathy thyreotoxica*). Pada kondisi defisiensi hormon tiroid, yang terjadi adalah kekakuan otot.
- 6) **Hormon tiroid menghambat sintesis namun meningkatkan degradasi mukopolisakarida dan fibronectin.** Defisiensi hormon tiroid mengakibatkan akumulasi mukopolisakarida pada jaringan ikat dan retensi air. Sebagai hasilnya, terjadi pembengkakan kulit, biasanya terlihat pada wajah. Hal ini disebut dengan *myxedema*.
- 7) **Hormon tiroid yang permisif terhadap aksi growth hormone, penting untuk pertumbuhan normal dan maturasi kerangka tulang.** Hormon tiroid menstimulasi ossifikasi kartilago, pertumbuhan linear tulang, maturasi epifisis pusat penulangan, dan penutupan epifisis.
- 8) **Hormon tiroid penting untuk pertumbuhan normal dan perkembangan otak** seperti proliferasi akson, pencabangan dendrit, sinaptogenesis, migrasi sel, pertumbuhan korteks cerebri, dan pembentukan myelin (myelinisasi). Defisiensi hormon tiroid pada saat mengandung (hipotiroid kongenital) dan/atau selama bayi atau masa kanak-kanak menyebabkan retardasi mental (kretinisme), ketertinggalan

9) **Hormon tiroid mempengaruhi peningkatan kecepatan aliran darah,** yang menghasilkan efek langsung maupun tidak langsung dari hormon yang berpengaruh pada sistem kardiovaskuler. Efek tak langsung berupa peningkatan jumlah dan afinitas reseptor beta-adrenergik di jantung. Karena peningkatan produksi panas dan kadar CO₂ jaringan dapat menyebabkan vasodilatasi, terjadi mekanisme refleks untuk menurunkan tekanan darah diastolik yang memiliki kontribusi terhadap stimulasi reseptor beta-adrenergik jantung. Efek langsungnya adalah hormon tiroid meningkatkan cardiac output (denyut jantung dan stroke volume) serta tekanan darah sistolik. Sebagai akibatnya, dapat terjadi aritmia, hipertensi sistolik, dan peningkatan tekanan nadi pada kondisi hipertiroidisme. Pada pasien tirotoksikosis berat dapat terjadi gagal jantung.

10) **Hormon tiroid meningkatkan kecepatan dan kedalaman pernapasan.**

11) **Hormon tiroid meningkatkan sekresi dan motilitas saluran cerna.**

Hormon tiroid yang meningkat dapat menyebabkan peningkatan frekuensi dan kelemahan gerakan usus, atau bahkan diare. Sedangkan hipotiroidisme dapat menyebabkan konstipasi (susah buang air besar).

12) **Hormon tiroid meningkatkan kecepatan berpikir.** Pasien hipertiroid

memiliki pemikiran yang cepat; mereka mungkin mengeluhkan iritabilitas (mudah marah/tersinggung), sulit tidur dan kecenderungan psikoneurotik (kegelisahan, kecemasan parah, dan paranoid). Sedangkan pada kondisi

hipotiroid, dapat ditemukan pemikiran yang lambat (tidak mudah terangsang), gampang atau bahkan letargi. Tremor pada jari-jari dan tangan

adalah karakteristik yang khas pada hipertiroidisme. Selain itu terdapat peningkatan kecepatan dan amplitudo refleks saraf perifer. Sedangkan pada kondisi hipotiroid, hal tersebut menurun.

- 13) **Hormon tiroid memengaruhi fungsi kelenjar-kelenjar endokrin lain.**
- 14) **Hormon tiroid memengaruhi fungsi sistem reproduksi.** Abnormalitas siklus menstruasi pada wanita dan impotensi pada pria disebabkan oleh hipertiroidisme maupun hipotiroidisme.
- 15) Manifestasi oftalmologis dapat ditemukan pada penyakit Grave (Grave's disease). Eksopthalmos disebabkan oleh edema dan infiltrasi otot-otot ekstraokuler dan jaringan ikat dalam dinding tulang bola mata.

2. Hipotiroidisme

Hipotiroidisme merupakan terminologi manifestasi yang disebabkan oleh penurunan sekresi hormon tiroid dari kelenjar tiroid. Menurut Pranoto (2010), hipotiroidisme dibagi menjadi :

- a. Hipotiroid primer dapat disebabkan oleh proses kerusakan atau hilangnya kelenjar tiroid secara permanen, mungkin terkait dengan penyakit autoimun atau jejas radiasi. Gangguan biosintesis hormon yang terjadi secara progresif mempunyai ciri terkait dengan mekanisme kompensasi pembesaran kelenjar tiroid.
- b. Hipotiroidisme sentral atau sekunder disebabkan oleh kurangnya

c. Hipotiroidisme transien atau temporer dapat disebabkan oleh fase tiroiditis subakut.

Penyebab terjadinya hipotiroidisme menurut Djokomoeljanto (2006) dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Penyebab Hipotiroidisme Primer dan Hipotiroidisme Sentral/Sekunder

Hipotiroidisme Primer	Hipotiroidisme Sentral/Sekunder
1. Hipo- atau agensis kelenjar tiroid	Lokalisasi hipofisis/hipotalamus oleh tumor :
2. Destruksi kelenjar tiroid :	1. Infiltrasi tumor
a. Pasca operasi	2. Sindrom Sheehan pada hipofisis
b. Tiroiditis autoimun (<i>Hashimoto tiroiditis</i>)	3. Iatrogen (radiasi, operasi)
c. Tiroiditis <i>De Quervain</i>	4. Infeksi (<i>sarcoidosis, histiosis</i>)
d. Postpartum tiroiditis	
3. Atrofi (dikarenakan proses autoimun)	
4. Dishormogenesis sintesis hormon	
5. Atrofi (dikarenakan proses autoimun)	
6. Hipotiroidisme transien (<i>sepintas</i>)	

3. Hipertiroidisme

Hipertiroid adalah suatu keadaan hipermetabolik yang disebabkan oleh meningkatnya kadar T3 dan T4 bebas terutama disebabkan oleh hiperfungsi kelenjar tiroid (Robbins, 2007).

Menurut Smeltzer (2002), hipertiroid adalah pengeluaran hormon tiroid yang berlebihan; diperkirakan terjadi akibat stimulasi abnormal kelenjar tiroid oleh immunoglobulin dalam darah. autoimun Graves, struma multinoduler, dan adenoma toksik. Tetapi sebagian besar penyebab hipertiroid (90%) disebabkan oleh penyakit autoimun Graves. Graves disease

sering ditemukan pada usisa 20-40 tahun sedangkan struma multinoduler dan adenoma toksik lebih sering ditemukan pada usia lanjut (40-60 tahun).

Menurut Lewis (2000), hipertiroid diakibatkan oleh penyakit Graves yaitu penyakit autoimun yang tidak diketahui panyebabnya tetapi ditemukan faktor pencetus antara lain:

- a. Aktivitas hormon tiroid yang berlebihan
- b. Adenoma tiroid yang tumbuh di dalam jaringan tiroid

Dan faktor predisposisinya antara lain:

- a. Riwayat keluarga yang tinggal di daerah pegunungan yang biasanya airnya kurang mengandung iodium
- b. Penghambat sintesa hormon oleh zat kimia seperti obat-obatan

Gejala klinis pada pasien hipertiroid pada defisiensi dalam sintesis hormon tiroid akan menyebabkan peningkatan produksi TSH yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah dan ukuran sel-sel kelenjar tiroid untuk menormalisir hormon tiroid. Jika proses ini berjalan terus menerus, akan menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid dan *inborn error synthesis*. Pada kondisi hipertiroid, kelenjar tiroid dipaksa menyekresikan hormon tiroid di luar batas sehingga untuk memenuhi kebutuhan tersebut, sel-sel kelenjar akan membesar dan pada akhirnya akan terjadi pembesaran kelenjar tiroid. Hal ini di masyarakat biasa disebut gondak/gaita (Dikomedianta, 2006)

4. Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI)

a. Konsep GAKI dan Gondok Endemik

Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) atau Iodine Deficiency Disorders (IDD) adalah satu spektrum gangguan yang luas sebagai akibat dari penurunan kapasitas fisik dan intelektual pada mereka yang kekurangan iodium, serta dapat bermanifestasi sebagai gondok, retardasi mental, defek mental dan fisik, kretin endemik (Djokomoeljanto, 2006).

Gondok adalah pembesaran kelenjar tiroid yang melebihi normal. Orang yang kekurangan iodium tidak dapat membuat hormon tioid dalam jumlah yang cukup. Untuk mencukupi kebutuhan hormon tiroid, kelenjar hipofisis menyekresi Thyroid Stimulating Hormone (TSH) untuk merangsang kelenjar tiroid bekerja lebih aktif lagi dalam memproduksi hormon tiroid. Penambahan sekresi TSH merupakan proses kompensasi yang normal, tetapi kondisi kronis perangsangan kelenjar tiroid tersebut malah akan membuat kelenjar tiroid membesar. Hal inilah yang dinamakan gondok (Rusiawati, 1993).

Defisiensi iodium dapat menyebabkan terjadinya penyakit gondok. Gondok adalah cara adaptasi manusia terhadap kekurangan unsur iodium dalam makanan dan minumannya. Untuk menentukan apakah seseorang menderita gondok (mengalami pembesaran kelenjar gondok) atau tidak dapat dilakukan dengan palpasi/perabaan pada kelenjar tiroid/kelenjar gondok (Zulkarnaen, 2003).

Kretin endemik adalah gangguan perkembangan yang terjadi di daerah endemik gondok berat. Kedua orangtua dari anak yang menderita kretin endemik biasanya mengalami gondok. Selain itu penderita kretin endemik juga mengalami deaf-mutism (bisu-tuli), spastisitas (kekakuan otot), disfungsi/keterlambatan perkembangan motorik, dan abnormalitas pada ganglia basalis yang dapat dilihat melalui Magnetic Resonance Imaging (Zimmerman, 2009).

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

- 1) Endemi ringan (grade 1) yaitu endemi dengan nilai median ekskresi iodium urine $> 50 \mu\text{g l/g}$ kreatinin atau nilai median urin antara $5,0-9,9 \mu\text{g/dl}$. Dalam keadaan ini kebutuhan hormon tiroid untuk pertumbuhan fisik dan mental masih terpenuhi.
- 2) Endemi sedang (grade 2) yaitu endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin antara $25-50 \mu\text{g l/g}$ kreatinin atau nilai median urin antara $2,0-4,9 \mu\text{g/dl}$. Hormon tiroid mungkin tidak mencukupi. Terdapat resiko terjadi hipotiroidisme namun tidak terlihat adanya kretin endemik yang jelas.
- 3) Endemi berat (grade 3) yaitu endemi dengan nilai median ekskresi iodium urin $< 25 \mu\text{g l/g}$ kreatinin atau nilai median urin antara $<2,0$

Meskipun semua keadaan di atas perlu ditangani, tetapi prioritas program penanganan masalah harus diberikan pada grade yang sedang dan berat (grade 2 dan 3) dengan cara crash program dan sesegera mungkin. Tidak boleh membiarkan ada resiko bayi kretin dengan cacat fisik amupun mental yang ireversibel (Djokomoeljanto, 2004).

b. Penyebab GAKI

1) Defisiensi Iodium

Iodium merupakan zat gizi essensial bagi tubuh, karena merupakan komponen dari hormon *thyroxin*. Terdapat dua ikatan organik yang menunjukkan bioaktivitas hormon ini, yaitu *triiodothyronin* (T3) dan *tetraiodothyronin* (T4) atau *thyroxin*. Iodium dikonsentrasikan di dalam kelenjar gondok (*glandula thyroxin*) untuk dipergunakan dalam sintesa hormon *thyroxin*. Hormon ini ditimbun dalam folikel kelenjar gondok, terkonjugasi dengan protein (*globulin*) yang disebut *thyroglobulin* yang merupakan bentuk iodium yang disimpan dalam tubuh, apabila diperlukan, *thyroglobulin* dipecah dan akan melepaskan hormon *thyroxin* yang dikeluarkan oleh folikel kelenjar ke dalam aliran darah (Zulkarnaen, 2003).

Menurut Djokomoeljanto (2006), iodium termasuk unsur kelumit (*trace element*). Sumber iodium antara lain :

a) Air laut mengandung sedikit iodium sehingga kandungan iodium

- b) Plankton, ganggang laut dan organisme laut lainnya memiliki kadar iodium tinggi karena organisme-organisme tersebut mengkonsentrasikan iodium dari lingkungan sekitarnya.
- c) Ikan laut dan cumi-cumi yang dikeringkan mengandung banyak iodium.
- d) Air tanah, tergantung sumber air berasal dari batuan tertentu.
- e) Sumber bahan organik yang berada dalam oksidan, desinfektan, iodoform, zat warna makanan dan kosmetik, serta vitamin yang beredar di pasaran.

Jumlah iodium dalam tubuh manusia relatif sangat kecil dan kebutuhan untuk pertumbuhan normal hanya 100-150 mikrogram (0,1-0,15 mg) perhari. Kebutuhan ini dapat dipenuhi dari konsumsi 6 gram garam beriodium dengan kandungan minimal 40 ppm, sekitar 60 mikrogram iodium yang dikonsumsi tersebut akan ditangkap oleh kelenjar tiroid untuk pembentukan hormon *thyroxin* (Winarno, 2004).

2) Zat Goitrogenik

Zat *Goitrogenik* adalah zat yang dapat menghambat pengambilan iodium oleh kelenjar gondok, sehingga konsentrasi iodium dalam kelenjar menjadi rendah. Aktivitas bahan goitrogenik pada prinsipnya bekerja pada tempat yang berlainan dalam rantai proses pembentukan hormon tiroid, dapat dibagi atas dua macam yaitu (Hollowell, 1998) :

- a) Menghambat pengambilan iodium oleh kelenjar tiroid, golongan ini termasuk kelompok *perchlorate*

b) Menghalangi pembentukan ikatan organik antara iodium dan *thyroxin* untuk menjadi hormon thyroid, golongan ini adalah kelompok *tiouracils imidazoles*.

Agen goitrogenik banyak ditemukan pada makanan. Penyumbang goitrogen terbanyak terdapat pada famili *Cruciferae* dan *Brassicaceae* seperti singkong, kol, lobak, kubis, mustard. Diperkirakan *thiocyanate* yang terkandung dalam tanaman-tanaman di atas yang berperan sebagai agen goitrogenik, terutama kol dan kubis (Pearce dan Braverman, 2009).

Sulfur yang mengandung goitrogen dari sumber mineral diyakini berperan dalam perkembangan gondok endemik. Banyaknya polutan kimia sintetis juga diyakini sebagai penyebab gondok hipotiroidisme seperti *polychlorinated biphenyl* dan derivat resorcinol (Miller, dkk).

Di dalam air minum yang kotor juga terdapat zat goitrogenik alami berasal dari sedimengoitrogenik organik di dalam air tanah. Hasil-hasil bakteri *Escherichia coli* dalam air minum juga dapat menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid (Pearce, 2009).

c. Dampak GAKI

Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang perlu ditanggulangi dapat menghambat pembangunan nasional. Penduduk yang tinggal di daerah endemik akan mengalami GAKI kronis yang menyebabkan pertumbuhan fisik terganggu dan keterbelakangan mental yang tidak dapat disembuhkan,

kecerdasan dan produktivitas penduduk sehingga menghambat pengembangan sumber daya manusia. Oleh karena masalah-masalah yang ditimbulkan oleh GAKI di atas, GAKI harus dibasmi agar bangsa Indonesia dapat memasuki tahapan tinggal landas (Rusiawati, 1993).

Tabel 2.2 Spektrum Masalah GAKI

Kelompok Rentan	Dampak
Ibu hamil	Keguguran
Janin	Lahir mati, cacat bawaan, kematian perinatal dan bayi meninggal, kretin neurologis (keterbelakangan mental, tuli, mata juling, lumpuh spastis), kretin myxedematosa, cebol/kerdil, kelainan fungsi psikomotor
Neonatus	Gondok neonatus, hipotiroid neonatus
Anak dan remaja	Gondok, gangguan pertumbuhan fungsi fisik dan mental, hipotiroid juvenil
Dewasa	Gondok dengan komplikasinya, hipotiroid, gangguan fungsi mental, Iodine Induced Hypothyroid (IIH)

Sumber : Djokomoeljanto, 2006.

5. Gizi pada Ibu Hamil dan Menyusui

Wanita hamil dan menyusui harus benar-benar diperhatikan intake makanannya, terutama jumlah kalori dan protein yang berguna untuk pertumbuhan janin dan kesehatan ibu. Kekurangan nutrisi dapat menyebabkan anemia, abortus, partus prematurus, inersia uteri, perdarahan post partum, dan lain-lain. Zat-zat yang sangat dibutuhkan oleh ibu hamil dan menyusui antara lain protein, karbohidrat, zat-zat lemak, mineral, atau bermacam-macam garam mineral terutama kalsium, fosfor, dan zat besi (Rustam Mochtar, 1998).

Kebutuhan gizi relatif lebih besar dibanding sebelum hamil karena diperlukan untuk tumbuh kembang janin. Bila konsumsi berbagai sumber zat gizi

tidak cukup, hal tersebut akan terjadi defisiensi. Pentingnya memperhatikan gizi

pada masa kehamilan disebabkan karena pertumbuhan janin yang cepat menyebabkan perubahan yang besar pada tubuh ibu yang mengandung janin. Selama masa kehamilan, seorang ibu hamil harus memperhatikan keadaan gizinya. Status gizi yang baik pada masa kehamilan merupakan sektor yang sangat penting karena akan memengaruhi bayi yang akan dilahirkan serta keproduktifitasan dalam melaksanakan laktasi (E. Oeswari, 1990).

6. Fisiologi Laktasi

Menurut Lili (2010), laktasi merupakan proses pengeluaran dan pembentukan Air Susu Ibu (ASI). Terdapat beberapa hormon yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh ibu menyusui selama menyusui antara lain

- a. Estrogen : pembesaran mammae
- b. Progesteron :
 - 1) Perkembangan sistem sekresi mammae
 - 2) Pertumbuhan lobulus
 - 3) pembentukan alveolus baru
 - 4) perkembangan sekresi dalam sel-sel alveolus
- c. Prolaktin : Merangsang produksi ASI
- d. Somatotropin : Laktogenik (ringan)
- e. Glukokortikoid : Mengatur transportasi ASI selama laktasi
- f. Tiroid : Stimulasi nafsu makan (metabolisme)

Dalam fisiologi laktasi, prolaktin, suatu hormon yang disekresi oleh glandula pituitari anterior sangat penting untuk produksi asi. Selama kehamilan, kerja hormon ini terhambat oleh hormon placenta. Dengan lepasnya atau keluarnya placenta pada akhir proses persalinan, maka kadar estrogen & progesterone beransur turun sampai dapat melepaskan dan mengaktifkannya prolactin (Lili, 2010).

7. Komposisi Air Susu Ibu

Persiapan pembentukan ASI sudah dimulai sejak awal kehamilan. Status nutrisi ibu dalam kehamilan mempengaruhi proses laktasi. Tidak diragukan lagi bahwa ASI adalah makan yang cocok dan tepat untuk bayi dapat dilihat dari komposisi dan manfaatnya (Lili, 2010).

ASI adalah cairan yang alkalis (basa) berwarna putih kebiruan dengan berat jenis 1031. rata-rata kandungan Asi dikumpulkan selama 24 jam. Zat-zat yang terkandung dalam ASI antara lain

- a. Protein 1,5%
- b. Lemak 3,5%
- c. Karbohidrat 7,0% : mengabdung faktor bifidus dan faktor ini tidak terdapat didalam air susu sapi.

1.000 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l. 100 mg/l.

- f. Vitamin yang terdiri dari vitamin A, B, C, D, E dalam jumlah yang cukup namun vitamin K sedikit kadarnya.
- g. Air 78,8%

8. Metabolisme Kalsium

Kalsium (Ca) dan fosfor (P) adalah unsur utama dalam tulang dimana kadar keduanya meliputi 65% berat tubuh manusia. Tulang mengandung hampir seluruh kadar Ca dan P total dalam tubuh serta magnesium (Mg) lebih dari separuh kadar totalnya dalam tubuh. Keberadaan ion-ion tersebut dalam cairan ekstraseluler/extracellular fluid (ECF) hanya sedikit, tetapi ion-ion tersebut memainkan peranan yang krusial dalam fisiologi normal tubuh manusia.

Sembilan puluh sembilan persen kalsium tubuh total berada di tulang, tepatnya di dalam struktur kristal dari fase mineral. 1% sisanya mengadakan pertukaran dengan kalsium yang berada di ECF. Kalsium yang berada di ECF adalah substrat yang penting untuk mineralisasi kartilago dan tulang, selain itu juga berfungsi sebagai kofaktor bagi enzim-enzim ekstraseluler, terutama enzim-enzim yang berperan dalam cascade koagulasi, dan sebagai sumber ion kalium yang berfungsi sebagai *signalling molecule* untuk keberanekaragaman proses yang ada di dalam intrasel. Proses-proses tersebut meliputi:

- a. Automatisitas saraf dan otot seperti kontraksi jantung, tulang, otot polos
- b. Pengeluaran neurotransmitter

c. Berperan dalam sekresi kelenjar endokrin dan eksokrin

Mayoritas kalsium total tubuh disimpan dalam tulang, sekitar 1% di dalam sel, dan 0,1% dalam cairan ekstraseluler. Sekitar 41% kalsium plasma terikat protein plasma, 9% (0,2 mmol/L) terikat dengan anion (sitrat, fosfat), dan 50% (1,2 mmol/L) dalam bentuk terionisasi. Kalsium bebas dan kalsium terionisasi (Ca^{2+}) secara biologis aktif dan konsentrasinya diatur dengan sangat tepat (Dorota, 2009).

Reabsorpsi kalsium terutama berlangsung di tubulus proksimal (70%), ansa Henle (20%), dan tubulus distal (8%). Pengaturan ekskresi kalsium urin terutama terjadi di tubulus distal. Sebanyak 90% kalsium yang terikat protein, terikat pada albumin dan sisanya terikat dengan globulin (Lewandrowski, 2002; Setyohadi, 2006).

Kalsium semakin dibutuhkan ibu hamil saat memasuki trimester III kehamilan karena pada masa ini janin mulai tumbuh dengan pesat, terutama untuk pembentukan tulang dan gigi. Bila kebutuhan akan kalsium tidak terpenuhi, janin akan mengambil cadangan kalsium dari tulang ibu, akibatnya rangka tulang akan cepat rapuh karena mengalami demineralisasi dan ibu akan mengalami keropos dini. Sedangkan dampak kekurangan kalsium secara langsung tidak ada (Utami S. R, 2007). Metabolisme kalsium di tubuh diatur oleh beberapa hormon seperti *parathyroid hormone* (PTH), kalsitonin, kortisol, tiroksin, *growth hormone*, hormon seks, dan *1,25-dihydroxyvitamin D*. Akan tetapi yang memegang peranan penting dalam metabolisme kalsium dalam tubuh adalah hormon paratiroid (PTH),

kelebihan maupun kekurangan hormon lainnya dapat mempengaruhi metabolisme kalsium dan dinamika tulang (Konas II Perkeni, 1989).

Hormon-hormon yang berperan dalam regulasi kalsium antara lain

a. Hormon Utama

1) *Parathyroid Hormone* (PTH)

Parathyroid Hormone adalah hormon peptida yang mengontrol kadar kalsium terionisasi baik di dalam darah maupun di kompartemen ekstrasel atau *Extracellular Fluid* (ECF). PTH disekresi oleh kelenjar paratiroid yang letaknya di lobus kanan dan kiri bagian posterior kelenjar tiroid dan normalnya berjumlah 4 buah (2 pasang). PTH mengikat reseptor permukaan sel di tulang dan ginjal. PTH merespon kenaikan kadar kalsium darah dan PTH juga meningkatkan sintesis calcitriol di ginjal yang secara hormonal merupakan bentuk aktif dari vitamin D. *Calcitriol* beraksi di usus untuk meningkatkan absorpsi kalsium dari makanan yang dicerna. Akibatnya semakin banyak kalsium yang berasal dari tulang, ginjal, dan usus berada dalam darah. Kenaikan kalsium darah memberi *feed back* (umpan balik) ke kelenjar paratiroid untuk menurunkan sekresi PTH. Kelenjar paratiroid, tulang, ginjal, dan usus adalah organ-organ yang memiliki peranan penting dalam homeostasis kalsium yang dimediasi oleh PTH (Bringham dkk, 2011).

Kelenjar paratiroid menyekresi PTH sebagai respon terhadap penurunan konsentrasi ion kalsium dalam ECF (hipokalsemia). Kelenjar

kehamilan, dan laktasi). Kondisi-kondisi yang berhubungan dengan kenaikan konsentrasi kalsium (peningkatan kadar vitamin D dan/atau intake kalsium, absorpsi tulang yang tidak mengakibatkan aksi PTH) menyebabkan penurunan aktivitas dan pengurangan ukuran kelenjar. Penurunan ringan kadar Mg^{2+} serum menstimulasi sekresi PTH sementara penurunan yang parah menghambat sekresi PTH dan menghasilkan gejala hipoparatiroidisme (Dorota, 2009).

2) Vitamin D (*1,25-dihydroxyvitamin D*)

Vitamin D bukanlah vitamin sesungguhnya karena pada orang yang sering terkena paparan sinar matahari tidak membutuhkan suplementasi dari luar. Sumber alternatif vitamin D adalah dari makanan. Sumber utama vitamin D dalam diet adalah produk susu fortifikasi dan sumber lainnya dari kuning telur, minyak ikan, dan produk sereal fortifikasi. Ada dua bentuk vitamin D, yaitu vitamin D_2 jika berasal dari tanaman dan vitamin D_3 jika berasal dari hewan. Kedua bentuk vitamin D tersebut mempunyai potensi biologis yang sama dalam tubuh manusia dan diaktifkan oleh enzim *hydroxylase*. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan osteopenia dan resiko fraktur tulang (Holick dkk, 2002).

Vitamin D penting untuk absorpsi kalsium di usus (dengan meningkatkan *calcium binding protein* pada sel-sel epitelial usus) dan fosfat. Di ginjal, vitamin D memiliki efek yang lemah terhadap reabsorpsi kalsium dan fosfat. Sedangkan di tulang, vitamin D dibutuhkan untuk

3) Kalsitonin

Kalsitonin disekresi oleh kelenjar tiroid atas respon terhadap peningkatan kadar kalsium darah. Kalsitonin tidak akan merespon adanya peningkatan kalsium ion yang kecil (1 - 2%). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa pada pasien yang menjalani hemodialisis, kalsitonin baru akan bereaksi ketika terjadi peningkatan kalsium ion sebesar 10%. Kalsitonin menurunkan kadar kalsium dengan cara menginhibisi aktivitas osteoklas, PTH, dan vitamin D.

b. Hormon Sistemik Lain :

1) *Growth Hormone* (Hormon Pertumbuhan)

Growth Hormone meningkatkan kadar IGF-1 sirkulasi maupun lokal, yang merupakan mediator *Growth Hormone* pada kerangka tulang. *Growth Hormone* dan IGF-1 meningkatkan insidensi *bone remodelling*, menstimulasi pertumbuhan kartilago dengan menstimulasi secara langsung proliferasi sel-sel kartilago (Giustina dkk, 2008). Kerja *Growth Hormone* tidak akan berfungsi tanpa adanya hormon tiroid.

2) Glukokortikoid

Glukokortikoid menurunkan absorpsi kalsium usus dan

meningkatkan ekskresi kalsium melalui osteoklas dan resorpsi tulang

3) Insulin

Pertumbuhan skeletal normal bergantung oleh adanya jumlah insulin yang adekuat (Bex dan Bouillon, 2003). Produksi insulin yang berlebih pada fetus dan ibu yang menderita diabetes mellitus tak terkontrol menyebabkan pertumbuhan berlebihan pada kerangka tulang dan jaringan lainnya serta demineralisasi tulang (Moyer-Mileur dkk, 2008).

4) Hormon Gonadal

Estrogen dan androgen penting untuk perkembangan dan *skeletal maintenance*. Estrogen penting untuk penutupan epifisis. Sel-sel tulang mengandung reseptor estrogen dan androgen. Namun mekanisme efek langsung hormon gonadal pada pembentukan maupun resorpsi tulang belum diketahui secara pasti (Bilezikia dkk, 1998).

5) Hormon Tiroid

Hormon tiroid memiliki peranan penting terhadap homeostasis kalsium dan fosfor melalui aksi langsungnya pada *bone turnover*. Metabolisme kalsium dan fosfor sering terganggu pada kondisi disfungsi tiroid. Pada studi yang dilakukan oleh Shivaleela, dkk (2012) menunjukkan kadar kalsium dan fosfor serum meningkat signifikan pada pasien hipertiroidisme dan menunjukkan hasil yang rendah pada pasien hipotiroid dibandingkan dengan kontrol. Temuan tersebut menunjukkan adanya perubahan kadar kalsium dan fosfor serum yg

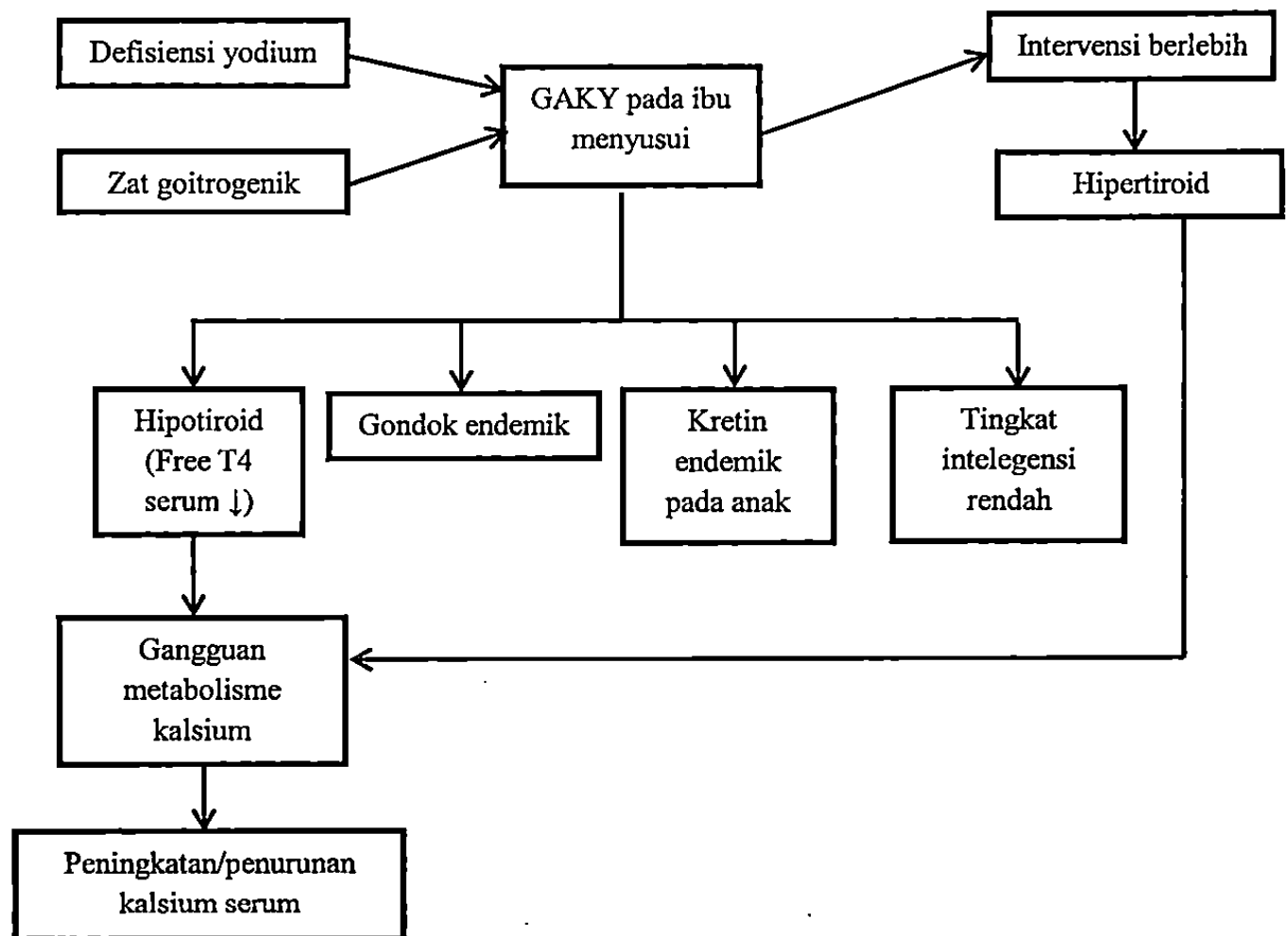
signifikan pada pasien hipertiroid. Gangguan tiroid adalah penyebab

penting pada osteoporosis sekunder. Kalsium dan fosfor serum masing-masing dapat digunakan sebagai index resorpsi tulang.

Hipertiroidisme pada anak-anak dihubungkan dengan peningkatan pertumbuhan skeletal, dan hipotiroidisme menyebabkan gangguan pertumbuhan (Greenspan, 1999). Hormon tiroid penting untuk pertumbuhan kartilago dan diferensiasi serta memperkuat efek *growth hormone*. Selain itu hormon tiroid juga meningkatkan resorpsi dan *turnover* tulang (Engler dkk, 2009).

Kelenjar tiroid memproduksi hormon yang berpengaruh pada pertumbuhan tulang. Disamping itu, juga mengontrol kadar kalsium melalui kerjasamanya dengan kalsitonin-hormon yang mengatur pergerakan kalsium ke dalam tulang. Kerja hormon tiroid dan kalsitonin berlawanan dengan hormon paratiroid karena PTH meningkatkan pembebasan kalsium dari tulang

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Dari latar belakang masalah, tinjauan pustaka, dan kerangka konsep yang telah penulis uraikan di atas, dapat diambil sebuah hipotesis bahwa terdapat hubungan antara status tiroid dengan gangguan metabolisme kalsium pada ibu menyusui di daerah endemik GAKI yang bisa ditunjukkan dengan penurunan atau peningkatan kadar kalsium serum pada berbagai status tiroid