

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hormon Tiroid

a. Anatomi Kelenjar Tiroid

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

Kelenjar tiroid terdiri atas banyak sekali folikel-folikel yang tertutup (diameternya antara 100-300 mikrometer) yang dipenuhi dengan bahan sekretorik yang disebut koloid yang dibatasi oleh sel epitel kuboid (Guyton & Hall, 2008).

Folikel ini berkelompok-kelompok sebanyak kira-kira 40 buah untuk membentuk lobulus yang mendapat darah end arteri. Ternyata tiap folikel ini merupakan kumpulan dari klon sel tersendiri. Sel ini berbentuk kolumnar yang apabila dirangsang oleh TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dan pipih apabila dalam keadaan tidak terangsang atau istirahat (Djokomoeljanto, 2006).

b. Fisiologi Kelenjar Tiroid

Sel-sel kelenjar tiroid merupakan sel kelenjar khas yang menyekresi protein. Retikulum endoplasma dan alat golgi mensintesis dan menyekresi molekul glikoprotein besar yang disebut tiroglobulin dengan berat molekul 335.000 ke dalam folikel. Setiap molekul tiroglobulin mengandung 70 asam amino tiroksin, dan tiroglobulin merupakan substrat utama yang bergabung dalam Iodida untuk membentuk hormon tiroid, yang terbentuk dalam molekul tiroglobulin. Kelenjar tiroid mensekresi dua macam hormon yang bermakna, yakni tiroksin dan triiodotironin yang biasanya disebut T_3 dan T_4 , yang sangat mempengaruhi kecepatan metabolisme tubuh. Kira-kira 93% hormon aktif metabolisme yang disekresikan oleh kelenjar tiroid adalah tiroksin dan 7% adalah triiodotironin. Pembentukan jumlah normal tiroksin, setiap tahunnya dibutuhkan kira-kira 50% yodium yang ditelan dalam bentuk Iodida atau kira-kira 1 mg/minggu. Agar tidak terjadi defisiensi yodium, garam dapur yang umum dipakai didisasi dengan kira-kira bagian natrium iodida untuk setiap 100.000 bagian natrium klorida.

Iodida yang ditelan peroral akan diabsorpsi dari saluran cerna ke dalam darah dengan pola yang kira-kira mirip dengan klorida. Biasanya, sebagian besar Iodida tersebut dengan cepat dikeluarkan oleh ginjal, tetapi hanya setelah kira-kira 1/5 nya dipindahkan dari sirkulasi darah oleh sel-sel kelenjar tiroid secara selektif yang dipergunakan untuk sintesis hormon tiroid (Guyton & Hall, 2008)

Yodium diserap oleh usus halus bagian atas lambung, dengan 1/3 hingga 1/2 ditangkap oleh kelenjar tiroid, sisanya dikeluarkan oleh air kemih (Djokomoeljanto, 2006)

Hormon tiroksin dan triiodotironin dibentuk dari asam amino tiroksin, yang merupakan sisa bagian dari molekul tiroglobulin selama sintesis hormon tiroid dan bahkan sesudahnya sebagai hormon yang disimpan di dalam koloid folikular (Guyton & Hall, 2008). Pembentukan, penyimpanan, dan sekresi dari hormon tiroid terdiri dari langkah – langkah berikut (Sherwood, 2001) :

1) Semua langkah sintesis hormon tiroid berlangsung di molekul hormon tiroglobulin di dalam koloid. Tiroglobulin itu sendiri dihasilkan oleh kompleks golgi atau retikulum endoplasma sel folikel tiroid. Tiroksin menyatu ke dalam tiroglobulin sewaktu molekul besar ini diproduksi. Setelah diproduksi, tiroglobulin yang mengandung tirosin dikeluarkan dari sel folikel ke dalam koloid melalui eksositosis.

2) Tiroid menangkap yodium dari darah dan memindahkannya ke dalam koloid melalui suatu pompa yodium yang sangat aktif atau *iodine trapping mechanism*, yang dimaksud protein pembawa yang sangat kuat dan memerlukan energi yang terletak di membran luar sel folikel. Hampir semua yodium di tubuh dipindahkan melawan gradien konsentrasinya ke kelenjar tiroid untuk mensintesis hormon tiroid. Selain untuk sintesis hormon tiroid, yodium tidak memiliki manfaat lain di tubuh.

3) Di dalam koloid, yodium dengan cepat melekat ke sebuah tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan sebuah yodium ke tirosin menghasilkan moniodotirosin (MIT). Perlekatan dua yodium ke tirosin menghasilkan

4) Kemudian, terjadi proses penggabungan antara molekul tirosin beryodium untuk membentuk hormon tiroid. Penggabungan 2 DIT menghasilkan tetraiodotironin (T_4 atau tiroksin) yaitu bentuk hormon tiroid dengan 4 yodium. Penggabungan 1 MIT dengan 1 DIT menghasilkan triiodotironin atau T_3 . Penggabungan tidak terjadi antara 2 molekul MIT.

Sekresi TSH oleh hipofisis anterior diatur oleh satu hipotalamus, TRH yang disekresikan oleh ujung-ujung saraf didalam eminensia mediana hipotalamus. Dari eminensia mediana tersebut, TRH kemudian diangkut ke hipofisis anterior lewat darah porta hipotalamus - hipofisis. TSH meningkatkan sekresi tiroksin dan triiodotironin oleh kelenjar tiroid. Meningkatnya hormon tiroid didalam cairan tubuh akan menurunkan sekresi TSH oleh hipofisis anterior, terutama melalui efek langsung terhadap kelenjar hipofisis anterior itu sendiri (Guyton & Hall, 2008)

2. Hipotiroidisme

a. Definisi Hipotiroidisme

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

b. Etiologi Hipotiroidisme

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme primer, sekunder tersier serta resistensi jaringan tubuh terhadap hormon

tiroid. Hipotiroidisme primer terjadi akibat kegagalan tiroid memproduksi hormon tiroid, sedangkan hipotiroidisme sekunder adalah akibat defisiensi hormon TSH yang dihasilkan oleh hipofisis. Hipotiroidisme tersier disebabkan oleh defisiensi TRH yang dihasilkan oleh hipotalamus. Penyebab terbanyak hipotiroidisme adalah akibat kegagalan produksi hormon tiroid oleh tiroid (hipotiroidisme primer). Penyebab lebih lengkap hipotiroidisme dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Etiologi Hipotiroidisme

Primer	Thiroiditis Hashimoto
	Terapi yodium radioaktif untuk penyakit Graves
	Tiroidektomi pada penyakit graves, nodul tiroid, atau kanker tiroid
	Asupan iodida yang berlebihan (pemakaian radiokontras)
	Tiroiditis sub akut
	Defisiensi yodium
	Kelainan bawaan sintesis hormon tiroid
	Obat-obatan (litium, interferon alfa, amiodaron)
Sekunder	Hipopituitari akibat adenoma hipofisis, terapi ablatif terhadap hipofisis, serta kerusakan hipofisis
Tersier	Defisiensi hipotalamus
	Resistensi jaringan perifer terhadap hormon tiroid.

Sumber: Devdhar *et al*, 2007

c. Gejala Klinis

Spektrum gambaran klinik hipotiroidisme sangat lebar, mulai dari keluhan cepat lelah atau mudah lupa sampai gangguan kesadaran berat (koma miksedema) (Djokomoeljanto, 2008).

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

Tabel 1. Pengaruh hipotiroidisme terhadap sistem organ

Organ/sistem organ	Keluhan/ Gejala/ Kelainan
Kardiovaskuler	Bradikardia Gangguan kontraktilitas Penurunan Curah jantung Kardiomegali
Respirasi	Sesak dengan aktivitas Hiperkapnia dan hipoksia Hipoventilasi Sleep apnea Efusi Pleura
Gastrointestinal	Anoreksia Penurunan peristaltik usus
Ginjal (air dan elektrolit)	Penurunan laju filtrasi ginjal Penurunan kemampuan ekskresi kelebihan cairan → intoksikasi cairan dan hiponatremia
Hematologi	Anemia, disebabkan: Gangguan sintesis hemoglobin karena defisiensi tiroksin Defisiensi besi Defisiensi asam folat karena gangguan absorpsi asam folat
Neuromuskular	Kelemahan otot proksimal Berkurangnya refleks Gerakan otot melambat Kesemutan
Psikiatri	Depresi Gangguan memori Gangguan kepribadian
Endokrin	Gangguan pembentukan estrogen → gangguan ekskresi FSH dan LH, siklus anovulatoar, infertilitas, menoragia

Sumber: Mansjoer *et al*, 2007

3. Gangguan Akibat Kekurangan Yodium (GAKY)

a. Konsep GAKY

Gangguan Akibat Kekurangan yodium (GAKY) atau *Iodine Deficiency Disorder* (IDD) adalah suatu spektrum gangguan yang luas sebagai akibat defisiensi yodium dalam makanan yang berakibat atas menurunnya kapasitas intelektual dan fisik pada mereka yang kurang yodium; serta dapat bermanifestasi sebagai gondok, retardasi mental dan fisik, kretin, endemik (Djokomoeljanto, 2009). Untuk lebih jelasnya spektrum masalah GAKY diuraikan pada tabel 3.

Tabel 3. 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

b. Yodium

Yodium termasuk unsur kelumit (*trace element*). Meskipun kadar yodium

dalam air laut dan udara sedikit, tetapi merupakan sumber utama yodium alam

Sumber utama yodium antara lain: a) air tanah, tergantung sumber air berasal dari batuan tertentu; b) air laut mengandung sedikit yodium, sehingga yodium garam rendah; c) plankton, ganggang laut dan organisme laut lain berkadar yodium tinggi sebab organisme ini mengkonsentrasikan yodium 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 yodium juga; e) ikan laut, cumi-cumi yang dikeringkan mengandung banyak yodium.

Table 4. Angka Kecukupan Yodium ($\mu\text{g}/\text{hari}$)

Kelompok Umur	WNPG 2004
Wanita	
10-12	120
13-15	150
16-18	150
19-29	150
30-49	150
50-64	150
65+	150
Hamil	
Trimester I	+50
Trimester II	+50
Trimester III	+50
Menyusui	
6 bl pertama	+50
6 bl kedua	+50

Sumber: Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi, 2004

Dalam bahan makanan kandungan yodium ternyata sangat kecil dan kadarnya hanya dapat ditentukan dengan alat yang sangat peka. Perbedaan tanah, pupuk, dan lingkungan akan memproduksi hasil pertanian dengan kadar yodium yang berbeda-beda. Pada umumnya biji-bijian dan kacang-kacangan mengandung

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

c. Ekologi dan Demografi Yodium

Yodium berada dalam satu siklus di alam. Sebagian yodium ada di laut, sebagian lagi merembes dibawa hujan, angin dan banjir turun ke tanah dangunung di sekitarnya. Yodium terdapat di lapisan bawah tanah, sumur minyak dan gas alam. Air berasal dari sumur-sumur tersebut merupakan sumber yodium. Daerah pegunungan di seluruh dunia termasuk di Eropa, Amerika, dan Asia kurang mengandung yodium, terutama pegunungan yang ditutupi es dan mempunyai curah hujan tinggi yang mengalir ke sungai.

Yodium di dalam tanah dan laut terdapat sebagai iodide. Ion iodide dioksidasi oleh sinar matahari menjadi unsur yodium yang mudah menguap. Yodium kemudian dikembalikan ke tanah oleh hujan. Pengembalian yodium ke tanah berjalan lambat dan sedikit dibandingkan dengan kehilangan

4. Fungsi Ginjal

a. Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam kemih dengan kecepatan yang sama. Karena itu, kadarnya dalam plasma (serum) hampir konstan dan berkisar antara 0,6 sampai 1,2 mg/dL (nilai ini pada pria lebih tinggi dibandingkan pada wanita, karena otot pria lebih besar). Kreatinin diekskresi dalam kemih melalui proses filtrasi dalam glomerulus, tetapi kreatinin tidak direabsorpsi oleh tubulus bahkan sejumlah kecil disekresi oleh tubulus terutama bila kadar kreatinin serum tinggi (Hartono, 2008).

Konsentrasi kreatinin plasma dan nitrogen urea darah (BUN) juga dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerulus. Konsentrasi BUN normal besarnya 10 sampai 20 mg per 100 ml, sedangkan konsentrasi kreatinin plasma besarnya 0,6 sampai 1,2 mg/dL. Kedua zat ini merupakan hasil akhir nitrogen dari metabolisme protein yang normal diekskresi dalam kemih. Bila LFG turun seperti pada insufisiensi ginjal, kadar kreatinin dan BUN plasma meningkat. Keadaan ini dikenal sebagai *azotemia* (zat nitrogen dalam darah). Kreatinin plasma merupakan indeks LFG yang lebih tepat dari pada BUN karena kecepatan produksinya terutama merupakan fungsi dari masa otot yang sedikit sekali mengalami perubahan. Sedangkan BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dalam diet dan katabolisme tubuh (Hartono, 2008).

Kadar kreatinin serum memiliki fungsi untuk menghitung laju filtrasi

glomerulus (LFG). Dimana adanya gangguan ginjal biasanya ditandai dengan

ketidakseimbangan kadar kreatinin. Dalam menentukan tes fungsi ginjal diperlukan data laboratorium seperti kreatinin serum, kreatinin urin dan jumlah urin selama 24 jam, data ini bermanfaat untuk mendapatkan nilai klirenkreatinin. Di samping itu, berat badan, jenis kelamin dan umur merupakan faktor yang mempengaruhi korelasi kreatinin dan tes klirenkreatinin. Pada keadaan normal Tes Klirenkreatinin adalah 100 sampai 125 (ml/mm). Berdasarkan keadaan fungsi ginjal dari hasil tes klirenkreatinin diklasifikasikan gagal ginjal sebagai berikut :

- 1) Tes klirenkreatinin 75-100 ml/mnt yaitu stadium hilangnya cadangan fungsi ginjal. Secara klinik tidak didapati keluhan, biasanya diketahui pada pemeriksaan khusus tes klirenkreatinin.
- 2) Tes klirenkreatinin 25-75 ml/mnt disebut stadium insufisiensi ginjal. Pasien masih dapat melakukan aktivitas, seringkali ditemukan pada pemeriksaan rutin ureum dan kreatinin.
- 3) Tes klirenkreatinin 5-25 ml/mnt disebut stadium Gagal Ginjal Kronik (GGK). Pada stadium ini pasien telah mengalami keluhan saluran cerna, hipertensi, anemia, sehingga perlu penanganan lebih lanjut.
- 4) Tes klirenkreatinin < 5 ml/mnt disebut stadium Gagal Ginjal Terminal (GGT). Pasien sudah harus mendapat terapi pengganti berupa dialisis atau transplantasi ginjal agar tetap dapat hidup (Djarwanto, 2007).

Secara bebas BUN (Blood Urea Nitrogen) di filtrasi oleh glomerulus, tetapi sampai 50 % hasil filtrasi BUN kadang – kadang direabsorpsi, maka hal

(GFR). Selain itu, banyak keadaan yang mengakibatkan hasil BUN tidak dipengaruhi oleh GFR. Tidak seperti NUD, kreatinin serum (Scr) memberikan perkiraan yang layak dari GFR karena sebagian besar kreatinin difiltrasi bersama dengan sebagian kecil, tetapi bervariasi dari komponen sekresi tubulus, sehingga peningkatan kreatinin serum dari 1 ke 2 mg/dL menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal secara tanpa mempengaruhi GFR secara langsung (Waspadji, 1996).

b. Pengaruh Hipotiroidisme terhadap Fungsi Ginjal

Hormon tiroid mempengaruhi fungsi ginjal melalui dua cara yaitu *pre-renal effects* dan *direct renal effects* (Basu & Mohapatra, 2012). *Pre-renal effects* merupakan pengaruh hormon tiroid pada sistem kardiovaskular. Hormon tiroid menyebabkan peningkatan metabolisme dalam jaringan sehingga penggunaan oksigen lebih cepat daripada normal dan menyebabkan hasil akhir metabolisme yang dikeluarkan dari jaringan lebih banyak dari normal. Efek ini menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan *cardiac output*. *Direct renal effect* merupakan pengaruh langsung hormon tiroid pada ginjal yang digambarkan dengan laju filtrasi glomerulus. Laju filtrasi glomerulus adalah jumlah filtrat glomerulus yang dibentuk tiap menit oleh seluruh nefron ginjal (Guyton, 1996).

Efek hipotiroidisme pada fungsi ginjal yaitu terdapatnya penurunan perfusi ginjal, peningkatan hormon antidiuretik (ADH), penurunan faktor natriuretik atrium (ANF), dan penurunan aktifitas sistem renin-angiotensin-aldosteron. Hiponatremi dapat terjadi pada hipotiroidisme tetapi natrium total tubuh meningkat dan sebagian besar terikat dengan mukopolisakarida ekstraseluler.

Hiponatremia pada hipotiroidisme ini harus dicermati pada pasien bedah yang menyebabkan perburukan fungsi ginjal pada perioperatif (Stathatos *et al*, 2003).

Tabel 5. Kelainan Ginjal, Cairan dan Elektrolit Yang Disebabkan Oleh Hipotiroidisme

Parameter	Efek
Perfusi ginjal	Menurun
Efek hormonal	
Hormon anti diuretik	Meningkat
Atrial natriuretic factor	Menurun
System rennin angiotensin	Menurun
Elektrolit serum	
Sodium	Menurun
BUN (Blood Urea Nitrogen)	Normal – meningkat
Kreatinin	Normal – meningkat
Klirens kreatinin	Menurun
Renal drug clearance	Menurun

Sumber: Stathatos *et al*, 2003

B. Kerangka Konsep

1. Pada ibu menyusui hipotiroid terjadi penurunan fungsi kelenjar tiroid
2. Kelenjar tiroid, yang mengalami penurunan fungsi dapat menyebabkan penurunan Laju Filtrasi Glumerulus (LFG)
3. Penurunan LFG pada penderita hipotiroid dapat menyebabkan meningkatnya kadar kreatinin
4. Pada ibu menyusui hipotiroid terjadi peningkatan kadar kreatinin darah

C. Hipotesis

Dari berbagai penjelasan di atas, peneliti mengambil hipotesis berupa:

Terdapat perbedaan kadar kreatinin antara ibu menyusui hipotiroid dan non hipotiroid, yang digambarkan dengan kadar kreatinin pada ibu menyusui hipotiroid lebih tinggi jika dibandingkan dengan orang yang tidak hipotiroid.