

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hormon Tiroid

a. Anatomi dan Histologi Kelenjar Tiroid

Hormon Tiroid dihasilkan oleh kelenjar tiroid yang tergolong sebagai kelenjar endokrin, dan terletak dibawah laring dibagian anterior leher. Normalnya kelenjar tiroid 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 *et al*, 2003).

Kelenjar tiroid diperdarahi oleh dua arteri yaitu (1) arteri tiroidea superior, berasal dari arteri carotis externa, 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 *et al*, 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 terisi substansi mirip gelatin

atau semi cair yang disebut koloid. Hormon tiroid (tiroksin dan triiodotironin) disimpan dalam koloid sebagai unsur pembentuk sebuah glikoprotein 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 diantara basis sel principal. Sel principal memiliki inti bulat atau lonjong, sedikit heterokromatin dan mengandung satu atau dua nukleoli. Sitoplasma selnya basofilik, sedangkan koloidnya terpusat dengan eosin dan memberi reaksi kuat terhadap karbohidrat dengan asam periodat Schiff. Pada sediaan mikrograf elektron, permukaan lumen dari sel-sel principal memiliki banyak mikrovilin pendek. Membran pada dasar selnya licin dan duduk diatas lamina basal tipis yang mengelilingi folikel secara lengkap. Reticulum endoplasma kasar berkembang sedang dan sistemanya cenderung melebar oleh isinya yang hilang dalam pembuatan sediaan. Kompleks golgi yustanuklear terdiri atas tumpukan sisterna gepeng atau sedikit melembung dan banyak vesikel kecil terkait. Sel parafolikel (selo 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 disebelahnya. Sel-sel parafolikel dua sampai tiga kali lebih besar daripada sel principal, namun pada manusia hanya merupakan 0,1% dari massa epithelial

kelenjar. Sel-sel itu cenderung lebih banyak dibagian pusat lobus tiroid (Fawcett, 2002).

b. Sintesis dan Sekresi Hormon Tiroid

Hormon tiroid amat istimewa karena mengandung 59-65% elemen yodium. Hormon T4 dan T3 berasal dari iodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di tiroglobulin. Awalnya terbentuk 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 distimulis TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), yaitu tahap-tahap (Djokomoeljanto, 2006) :

1) Tahap *trapping*

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

$\text{TcO}^{-4} \geq \text{SeCN}^{-} \geq \text{NO}^{-2} \geq \text{Br}$ (Djokomoeljanto, 2006).

2) Tahap oksidasi

Sebelum iodide dapat digunakan dalam sintesis hormon, iodide harus dioksidasi terlebih dahulu dalam bentuk aktif oleh enzim peroksidase. Yodiu akan bergabung dengan sisa tirosin atau monoiodotyrosin yang ada dalam molekul tiroglobulin. Enzim ini dibuat di apparatus golgi dan dikeluarkan

kedalam vesikel kearah apeks sel dalam bentuk non aktif. Pada bagian apeks enzim ini diaktifkan sehingga proses dapat berlanjut (Djokomoeljanto, 2006).

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 tiorea, propiltiourasil (PTU), metiltiourasil (MTU). Obat ini amat berguna untuk menghambat pekerjaan kelenjar yang hiperaktif dan digunakan di klinik. Beberapa goitrogen alamiah juga berefek ditahap ini sehingga memberikan reaksi umpan balik berupa gondok (Djokomoeljanto, 2006).

Iodinasi tiroglobulin ini dipengaruhi yodium plasma, sehingga makin tinggi kadar yodium intra sel akan makin banyak yodium terikat, dan sebaliknya pada defisien yodium, yodium yang terikat menjadi kurang, sehingga T3 dibuat lebih banyak dari T4, apabila hormon ini disekresikan akan terlihat kadar T3 darah meningkat, suatu fenomena yang lazim ditemukan didaerah GAKY berat, dikenal sebagai *preferential secretion of hormone* (Djokomoeljanto, 2006).

3) Tahap *coupling*

Secara intra molekular T3 dan T4 dibentuk dengan pertolongan reaksi *coupling* radikal bebas moniodotironin (MIT) dan diiodotironin (DIT) (Djokomoeljanto, 2006).

4) Tahap penimbunan

Hormon tiroid yang baru saja dibentuk akan disimpan dekat permukaan vili atau apeks koloid (Djokomoeljanto, 2006).

5) Tahap deiodinasi

Iodotironin yang terbentuk dan tidak akan digunakan sebagai hormon akan mengalami deiodinasi menjadi tiroglobulin + residu + iodide kembali. Ini dimaksudkan untuk menghemat pemakaian unsure yodium. Problem ini menjadi sangat kritis apabila yodium tersedia dalam jumlah terbatas (misal didaerah GAKY) (Djokomoeljanto, 2006).

6) Tahap proteolisis

Tiroglobulin dari koloid harus melalui sel tiroid sebelum sampai 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 lisosom tadi. Kemudian iodotirosin (MIT,DIT) akan mengalami deiodonasi, sedangkan iodotirosin (T3,T4) dikeluarkan sebagai hormon (Djokomoeljanto, 2006).

7) Tahap pengeluaran tiroid

Cara keluarnya hormon dari tempat penyimpanan disel belum diketahui secara sempurna, tetapi 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 perharinya (R. Djokomoeljanto, 2004).

c. Efek metabolik dan fisiologik hormon tiroid

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

1) Termoregulasi dan kalorigenik.

2) Metabolisme protein.

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

3) Metabolisme karbohidrat

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

4) 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.

5) Vitamin A.

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

6) Lain-lain.

Gangguan metabolisme keratin fosfat menyebabkan miopati, tonus traktus gastrointestinal meninggi, hiperperistaltik, sehingga sering terjadi diare, gangguan fatal 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 tersebut dirangsang oleh T₃, lewat Na⁺K⁺ATPase disemua 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: a) transkripsi myosin hc-β akibatnya kontraksi otot mikard menguat; b) transkripsi Ca²⁺ ATPase di retikulum sarkoplasma meningkatkan tonus diastolik; c) mengubah konsentrasi protein G, reseptor adrenergi, sehingga akhirnya hormon tiroid ini punya efek ionotropik positif. Secara klinis terlihat sebagai naiknya curah jantung dan takikardia.
- 4) **Efek simpatik.** Karena bertambahnya reseptor adrenergic-beta miokard, otot skelet, lemak dan limfosit, efek pasca reseptor dan menurunnya reseptor adrenergic 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 melambat. Hal ini dapat menyebabkan bertambah kurusnya seseorang.

7) **Efek pada skelet.** *Turn over* tulang yang meningkat, resorpsi tulang lebih terpengaruh dari pada pembentukannya. Hipotiroidisme dapat menyebabkan osteopenia. Dalam keadaan berat mampu menghasilkan hiperkalsemia, hiperkalsiuria dan penanda hidroksiprolin dan *cross-link* piridum.

8) **Efek pada neuromuskular.** *Turn over* yang meningkat juga menyebabkan miopati disamping hilangnya otot, dapat terjadi kreatinuria spontan, kontraksi serta relaksasi meningkat (hiperefleksia).

9) **Efek endrokrin.** 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.

d. Pengaturan Faal Kelenjar Tiroid

Ada 3 dasar pengaturan faal tiroid yaitu oleh (Djokomoeljanto, 2006) :

1) Autoregulasi

Produksi hormon tiroid diatur oleh kadar yodium intra tiroid. Pada pemberian yodium yang banyak dan akut akan mengurangi afinitas trap yodium, sehingga kadar yodium intra tiroid terganggu. Ini dikenal sebagai efek *wolff-chaikoff escape*. Efek ini bersifat *selflimiting*.

2) TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*).

TSH disintesis oleh sel tiotrop hipofisis anterior. Banyak homologi dengan LH dan FSH. Ketiganya terdiri dari α - yang sama, namun berbeda subunit β -. Efek pada tiroid akan terjadi dengan ikatan TSH dengan reseptor TSH di membrap 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 yodium, 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 intratirotrop mengendalikan sintesis dan keluarnya (mekanisme umpan balik) sedang TRH mengontrol glikosilasi, aktivasi dan keluarnya TSH.

3) TRH (*Thyroid Releasing Hormone*)

Hormon ini satu tripeptida, dapat disintesis neuron yang korpusnya berada di nukleus para ventrikularis hipotalamus (PVH). TRH ini melewati median eminence, tempat ia disimpan dan dikeluarkan lewat sistem hipotalamohipofiseal ke sel tiotrop hipofisis. Akibatnya TSH meningkat. Meskipun tidak ikut menstimulasi keluarnya *growth hormone* dan ACTH, tetapi TRH menstimulasi keluarnya prolaktin, kadang FSH dan LH.

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

2. 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: 1. Hipotiroidisme sentral, karena kerusakan hipofisis/hipotalamus; 2. Hipotiroidisme primer apabila yang rusak kelenjar tiroid dan 3. Karena sebab lain; sebab farmakologis, defisiensi yodium, kelebihan

yodium dan resistensi 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).

a. Sebab terjadinya hipotiroidisme

Berbagai penyebab terjadinya hipotiroidisme dapat dilihat pada table 1.

Table 1. Penyebab hipotiroidisme primer (HP) dan hipotiroidisme sentral (HS)

Penyebab hipotiroidisme Sentral (HS)	Penyebab Hipotiroidisme Primer (HP)
Lokalisasi hipofisis atau hipotalamus	1) Hipo- atau agenesis kelenjar tiroid
1) Tumor, infiltrasi tumor,	2) Destruksi kelenjar tiroid
2) Nekrosis iskemik (sindrom Sheehan pada hipofisis)	a) Pasca operasi
3) Latrogen (radiasi, operasi)	b) Tiroiditis autoimun, hashimoto
4) Infeksi (sarkoidosis, histiosis)	c) Tiroidis de quervain
	d) Postpartum tiroiditis
	3) Atrofi (berdasar autoimun)
	4) Dishormogenesis sintesis hormon
	5) Hipotiroidisme transien (sepintas)

Sumber : Djokomoeljanto, 2006

b. Gejala serta tanda – tanda hipotiroidisme

Gejala hipotiroidisme dapat dibedakan menjadi 2 kelompok: a. yang bersifat umum karena kekurangan hormone tiroid di jaringan; b. yang bersifat spesifik, disebabkan karena penyakit dasarnya. (tabel 2). Keluhan utama yaitu kurang energi, manifestasinya sebagai lesu, lamban bicara, mudah lupa, obstipasi. Metabolisme menyebabkan bradikardia, tak tahan dingin, berat badan naik dan anoreksia. Psikologis: depresi, meskipun nervositas dan agitasi dapat terjadi. Reproduksi: oligomenorea, infertile, aterosklerosis meningkat. Ada tambahan keluhan spesifik, terutama pada tipe sentral. Pada tumor hipofisis mungkin 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).

c. Menegakkan diagnosis hipotiroidisme

Tabel 2. gambaran klinis dan laboratory berbagai tingkat hipotiroidisme

Grades	Gambaran Klinis	Serum TSH	Thyroid reserve	Thyroid Antibodies	Serum Thyroxin	TSH Response to TRH
Overt	++	++	++	+ or 0	++	Supranormal
Mild	+	+	+	+ or 0	+ or 0	Supranormal
Subclinical	0	+	+	+ or 0	0	Supranormal
Presubclinical	0	0	0	0	0	Supranormal

Key : 0 = normal, ++ = deficit abnormality, + = slight abnormality

Sumber : Djokomoeljanto, 2006

Tabel 3. Keluhan dan tanda klinik pada hipotiroidisme dari satu seri kasus

Keluhan	Rel %	Keluhan	Rel %
Rasa capek	99	Obstipasi	58
Intoleransi terhadap angin	92	Edema ekstemitas	56
Kulit terasa kering	88	Kesemutan	56
Lamban	88	Rambut rontok	49
Mula seperti bengkak	88	Pendengaran kurang	45
Rambut alis mata lateral rontok	81	Anoreksia	43
Rambut rapuh	76	Nervositas	43
Bicara lamban	74	Kuku mudah patah	41
Berat meningkat	68	Nyeri otot	36
Mudah lupa	68	Menorhagia	33
Dispnea	64	Nyeri sendi	29
Suara serak	64	Angina pectoris	21
Otot lembek	61	Dysmenorhea	18
Depresi	60	Eksolftalmos	11
Tanda Klinik		Tanda Klinik	
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	Eksosftalmos	11
Fase relaksasi reflex Achilles menurun	76	Bradikardia	?
Bicara lamban	7	Suhu rendah	?

Sumber : Djokomoeljanto, 2006

3. Gangguan Akibat Kekurangan Yodium

a. Konsep GAKY

Gangguan akibat kurang yodium (GAKY) atau *iodine deficiency disorders* (IDD) adalah satu 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, defek mental dan fisik, kretin endemik (Djokomoeljanto, 2006). Spektrum masalah GAKY diuraikan pada tabel 4.

Tabel 4. Spektrum Masalah GAKY

Kelompok Rentan	Dampak
Ibu Hamil	Keguguran
Janin	Lahir Mati, Cacat Bawaan, Meningkatkan Kematian Perinatal, Meningkatkan Kematian Bayi, Kretin Neurologi (Keterbelakangan Mental, Tuli, Mata Juling, Lumpuh Spatis), Kretin Myxedermatosa, Cebol, Kelainan Fungsional Psikomotor
Neonatus	Gondok Neonatus, Hipotiroid Neonatus
Anak dan Remaja	Gondok, Gangguan Pertumbuhan Fungsi Fisik dan Mental, <i>Hypothyroid Juvenile</i>
Dewasa	Gondok dengan Komplikasinya, Hipotiroid, Gangguan Fungsi Mental, <i>Iodine Induced Hyperthyroid</i> (IIH)

Sumber : Djokomoeljanto 2006

b. Yodium

Yodium termasuk unsur kelumit (*trace element*). Yodium diperlukan untuk membentuk hormon tiroksin yang diperlukan oleh tubuh untuk mengatur pertumbuhan dari janin sampai dewasa (Waterlow JC. 1998).

Menurut WHO (1997), kebutuhan harian akan yodium adalah 50 mg/hari pada umur 0-12 bulan, 90-120 mg/hari pada umur 1-11 tahun, 150 mg/hari pada

remaja dan dewasa dan 200 mg/hari pada remaja ataupun dewasa dan 200 mg/hari pada ibu hamil/ laktasi (Budiman, 1993).

Meskipun kadar yodium dalam air laut dan udara sedikit, tetapi merupakan sumber utama yodium alam. Sumber yodium antara lain: 1) air tanah, tergantung sumber air berasal dari batuan tertentu; 2) air laut mengandung sedikit yodium sehingga kandungan yodium garam rendah; 3) plankton, ganggang laut dan organisme laut lain berkadar yodium tinggi sebab organisme ini mengkonsentrasikan yodium dari lingkungan sekitarnya; 4) sumber bahan organik yang berada dalam oksidan, desinfektan, iodofor, zat warna makanan dan kosmetik, dan vitamin yang beredar dipasaran menambah yodium juga; 5) ikan laut, cumi-cumi yang dikeringkan mengandung banyak yodium (Djokomoeljanto, 2006).

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 yodium yang ada dalam darah (Winarno,2004).

c. Gondok

Gondok adalah pembesaran kelenjar tiroid yang melebihi normal. Orang yang kekurangan iodium tidak dapat cukup membuat hormon tiroid. Untuk mencukupi kebutuhan hormon tiroid, kelenjar hipofisis mensekresi hormon yang

disebut TSH (*Tiroid Stimulating Hormon*) untuk merangsang kelenjar tiroid bekerja lebih aktif lagi memproduksi hormon tiroid. Penambahan TSH merupakan proses kompensasi yang normal, tetapi kondisi kronis perangsangan kelenjar tiroid tersebut akan membuat kelenjar tiroid membesar dan disebut gondok (Rusiawati, 1993).

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

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

Karena perubahan gondok pada awalnya perlu diwaspadai, maka *grading system*, khususnya grade 1 dibagi lagi dalam 2 kelas : Grade Ia dan Grade Ib.

Adapun pembagiannya dibuat sebagai berikut (Djokomoeljanto, 2004) :

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

4. Ibu Menyusui Hipotiroid

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.

Menurut WHO (1997) , kebutuhan harian akan yodium adalah 50 mg/hari pada umur 0 – 12 bulan, 90 – 120 mg/hari pada umur sampai 11 tahun, 150 mg/hari pada remaja dan dewasa dan 200 mg/hari pada ibu hamil / laktasi (Budiman, 1993). Perilaku ibu dalam memilih garam akan menentukan konsumsi yodium pada rumah tangga (Devi, 2012).

penggunaan garam beryodium mempengaruhi status gizi anak (TB/U) karena yodium salah satu zat gizi yang berperan dalam pertumbuhan. Senyawa T3 berfungsi mengontrol laju metabolisme basal sel. Selama terjadi proses tumbuh kembang, yodium sangat dibutuhkan untuk membantu produksi senyawa T3. Apabila kadar senyawa T3 kurang akibat kebutuhan yodium yang tidak tercukupi, maka laju metabolisme basal sel akan rendah, sehingga proses tumbuh kembang menjadi terganggu dan terhambat (Devi, 2012).

5. Kebutuhan Gizi Ibu Menyusui

Kuantitas makanan untuk ibu yang sedang menyusui lebih besar dibanding dengan ibu hamil, akan tetapi kualitasnya tetap sama. Pada ibu menyusui

diharapkan mengkonsumsi makanan yang bergizi dan berenergi tinggi, seperti disarankan untuk minum susu sapi, yang bermanfaat untuk mencegah kerusakan gigi serta tulang. Susu untuk memenuhi kebutuhan kalsium dan flour dalam ASI. Jika kekurangan unsure ini maka terjadi pembongkaran dari jaringan (deposit) dalam tubuh tadi, akibatnya ibu akan mengalami kerusakan gigi.

Kadar air dalam ASI sekitar 88 gr%. Maka ibu yang sedang menyusui di anjurkan untuk minum sebanyak 2-2,5 liter air sehari, di samping bisa juga ditambah dengan minum air buah. Karena dengan minum air buah/sari buah ini setidaknya kebutuhan akan air dan vitamin bisa terpenuhi (Committee on Nutritional, 1990).

Ibu yang sedang laktasi dianjurkan untuk tidak minum-minuman keras, apalagi alkohol. Demikian pula terhadap obat-obatan berikut, diuretic (mengurangi cairan tubuh-mengurangi produksi ASI secara tidak langsung), pil anti hamil (mensupresi produksi ASI) dan lain-lain.

Kebutuhan gizi tambahan pada ibu menyusui menurut hasil Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi tahun 1998 adalah yang tertera dalam tabel 5 di bawah ini.

Tabel 5. Kebutuhan Gizi Tambahan Ibu Menyusui

	Menyusui 0-6 bulan	Menyusui 7-12 bulan
Kalori	+ 700 kal	+ 500 kal
Protein	+ 16 gr	+ 12 gr
Ca	+ 400 mg	+ 400 mg
Fe	+ 2 mg	+ 2 mg
Vit A	+ 350 RE	+ 300 RE
Thiamin	+ 0,3 mg	+ 0,3 mg
Riboflavin	+ 0,4 mg	+ 0,3 mg
Niacin	+ 3 mg	+ 3 mg
Vit C	+ 25 mg	+ 10 mg
Vit D	+ 10 µg	+ 10 µg

Selain yang di sebutkan pada tabel di atas, salah satu mineral penting yang di butuhkan ibu menyusui adalah yodium. Menurut WHO (1997), kebutuhan harian akan yodium adalah 200 mg/hari pada ibu hamil/ laktasi (Budiman, 1993) dan 50 mg/hari pada umur 0-12 bulan. Hal ini bertujuan untuk mencegah timbulnya kelemahan mental dan kekerdilan fisik yang serius.

Air Susu Ibu (ASI) dibutuhkan dalam proses tumbuh kembang bayi. Kebutuhannya harus tetap terpenuhi sehingga proses yang sedang berlangsung itu tidak mengalami hambatan. Dengan makin lengkapnya fasilitas dengan segala faktor pendukungnya terutama dalam perawatan postnatal dan laktasi ini diharapkan bayi yang sedang tumbuh beradaptasi ini dapat berkembang sesuai dengan kebutuhannya.

Kebutuhan nutrisi ibu menyusui di sebutkan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Kebutuhan Yodium Ibu Menyusui

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
Menyusui	
6 bl pertama	+50
6 bl kedua	+50

Sumber: Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi, 2004

6. Lipid dan Lipoprotein

a. Biokimia lipid dan lipoprotein

Di dalam tubuh kita ditemukan tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam air, maka perlu dibentuk yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan zat pelarut yaitu 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 dan Apo E. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri (Adam, 2006).

Ada enam jenis lipoprotein yaitu high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), very low-density lipoprotein (VLDL), kilomikron dan lipoprotein a kecil (Lp(a)) (Adam, 2006).

b. LDL (Low Density Lipoprotein)

LDL adalah lipoprotein dengan diameter 18 – 30 nm, mempunyai densitas 2,029 – 2,063 g/ml. LDL mengandung 35 – 45 % kolesterol, 4 % trigliserid, 22 – 26 % phospholipid dan 22 – 26 % protein (Michael L. Bishop dkk, 2000) LDL yang melayang – layang dalam darah di tangkap oleh reseptor LDL. Sel reseptor LDL ini berfungsi sebagai pengatur peredaran kolesterol dalam darah. Bila reseptor terganggu maka LDL dalam darah akan meningkat sehingga di bawa oleh LDL ke aliran darah juga bertambah banyak. Hal ini menyebabkan peningkatan kolesterol total dalam darah. LDL (Iman Soeharto, 2004). Setiap peningkatan

kadar LDL kolesterol selalu diikuti peningkatan kolesterol total darah, sehingga dapat dikatakan kadar LDL kolesterol berhubungan langsung dengan kadar kolesterol total darah (Priyanto Poerjoto, 1992).

LDL bersirkulasi dalam tubuh dan dibawa ke sel otot, lemak dan sel – sel lainnya. Pengatur utama kadar kolesterol darah adalah hati, karena sebagian reseptor LDL terdapat di dalam hati. LDL mengangkut paling banyak kolesterol di dalam darah. LDL disebut juga kolesterol jahat, karena kadar LDL yang tinggi menyebabkan kolesterol dalam arteri (Sunita Almatsier, 2004).

c. Metabolisme Lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi menjadi 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 cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL (Adam, 2006)

1) 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 di ekskresikan bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserid akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Didalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedangkan kolesterol akan mengalami

esterifikasi menjadi 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. Triglisericid 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 triglisericid lagi kedalam jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan disimpan oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan triglisericid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian triglisericid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam, 2006).

2) Jalur Metabolisme Endogen

Triglisericid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B 100. Dalam sirkulasi, triglisericid 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 di bawa 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 akan

ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi terkandung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL.

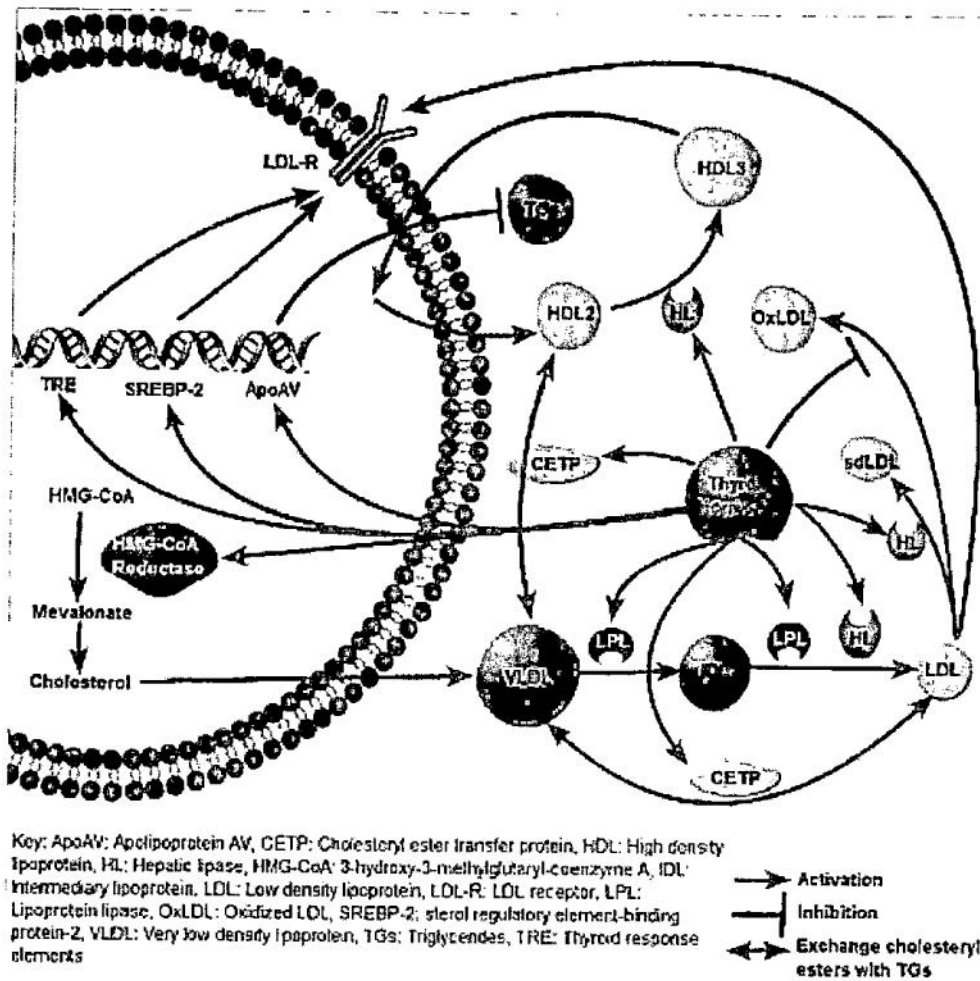
Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi, seperti (Adam, 2006):

- a) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus.
- b) Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.
- 3) Jalur reserve kolesterol transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol mengandung apolipoprotein A, C dan E disebut HDL nascent. HDL nascent yang berasal dari usus halus dan hati mengandung apolipoprotein A1. HDL nascent mengambil kolesterol bebas yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol bebas, kolesterol tersebut akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin kolesterol acyltransferase. Selanjutnya sebagian kolesterol ester tersebut dibawa oleh HDL akan mengambil 2 jalur. Jalur pertama akan ke hati sedangkan jalur kedua kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan kolesterol ester transfer protein untuk dibawa kembali ke hati. (Adam, 2006).

7. Hubungan Kolesterol-LDL (*Low-Density Lipoprotein*) dengan Hipotiroid

Walaupun hormon tiroid menginduksi 3-hidroksi-3-methylglutaryl-koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yang merupakan langkah pertama dalam biosintesis kolesterol, hormone tiroid juga meregulasi reseptor LDL dengan mengendalikan gen aktivasi reseptor LDL (Rizos C.V. *et al*, 2011).



Gambar 1. Pengaruh hormon tiroid terhadap metabolisme LDL

Mekanisme lain penurunan konsentrasi kolesterol plasma oleh hormon tiroid adalah dengan meningkatkan sekresi kolesterol secara bermakna di dalam empedu sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang hilang melalui feses. Suatu mekanisme yang mungkin terjadi untuk meningkatnya sekresi kolesterol yaitu peningkatan jumlah reseptor lipoprotein densitas rendah (LDL) yang diinduksi oleh hormon tiroid di dalam sel-sel hati, yang mengarah kepada pemindahan lipoprotein densitas rendah yang cepat dari plasma oleh sel-sel hati.

Sehingga, jika ada penurunan jumlah hormon tiroid maka akan terjadi peningkatan LDL darah (Guyton, 2008)

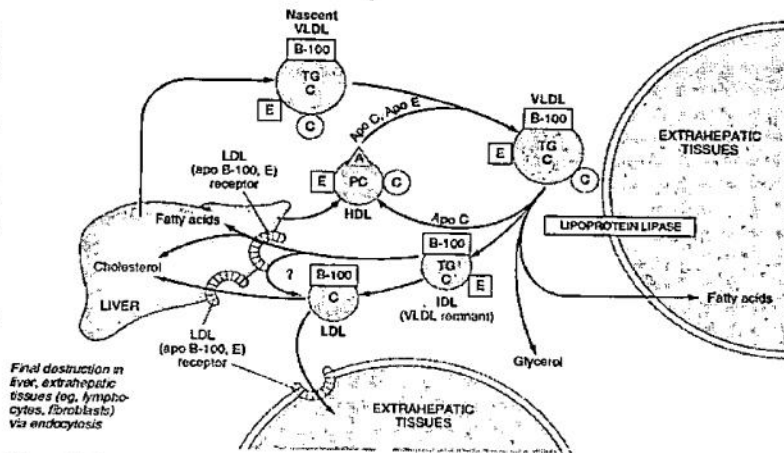
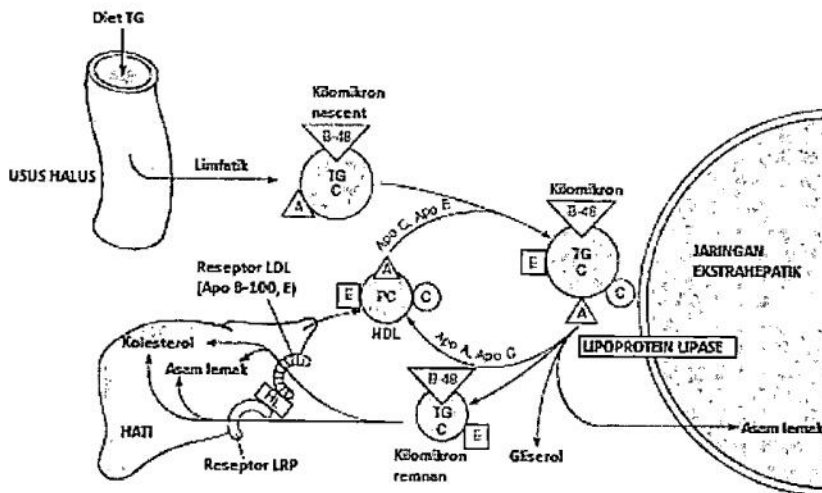


Figure 25-4. Metabolic fate of very low density lipoproteins (VLDL) and production of low-density lipoproteins (LDL). (A, apolipoprotein A; B-100, apolipoprotein B-100; C, apolipoprotein C; E, apolipoprotein E; HDL, high-density lipoprotein; TG, triacylglycerol; IDL, intermediate-density lipoprotein; C, cholesterol and cholesterol ester; P, phospholipid) Only the predominant lipids are shown. It is possible that some IDL is also metabolized via the LRP.

Gambar 2. Metabolisme LDL jalur endogen

Pada metabolisme LDL jalur endogen pada gambar 2 dapat diketahui bahwa reseptor LDL tidak hanya ada pada jaringan hati (70%) tetapi reseptor LDL juga terdapat di jaringan ekstrahepatik (30%).



Gambar 3. Metabolisme lipid jalur eksogen

Pada gambar 3 dapat dilihat bagaimana mekanisme metabolisme lipid secara eksogen yaitu dari usus halus. Lipid yang dibawa dari usus halus disebut kilomikron. Kilomikron adalah lipoprotein yang banyak mengandung triasilgliserol. Kemudian, di endotel kapiler jaringan adipose, jantung, kelenjar mamaria dan beberapa jaringan ekstrahepatik lainnya kilomikron ini di hidrolisis secara progresif ketika berikatan dengan lipoprotein lipase di endotel sehingga terbentuk FFA (*free fatty acid*) dan gliserol. Reaksi tersebut menyebabkan lenyapnya $\pm 90\%$ triasilgliserol pada kilomikron dan sisanya di sebut kilomikron sisa (*kilomikron remnant*) yang kaya akan kolesterol dan ester kolesteril. Sisa kilomikron ini juga diserap oleh hati melalui endositosis yang diperantarai oleh apo E melalui dua reseptor dependen apo E yaitu reseptor LDL dan LRP (protein terkait reseptor LDL) (Murray, R.K *et al*, 2009). Sehingga pada kondisi hipotiroid, dimana terjadi penurunan jumlah reseptor LDL maka tidak hanya LDL yang meningkat didalam darah, tetapi juga kilomikron sisa yang banyak mengandung kolesterol dan ester kolesteril.

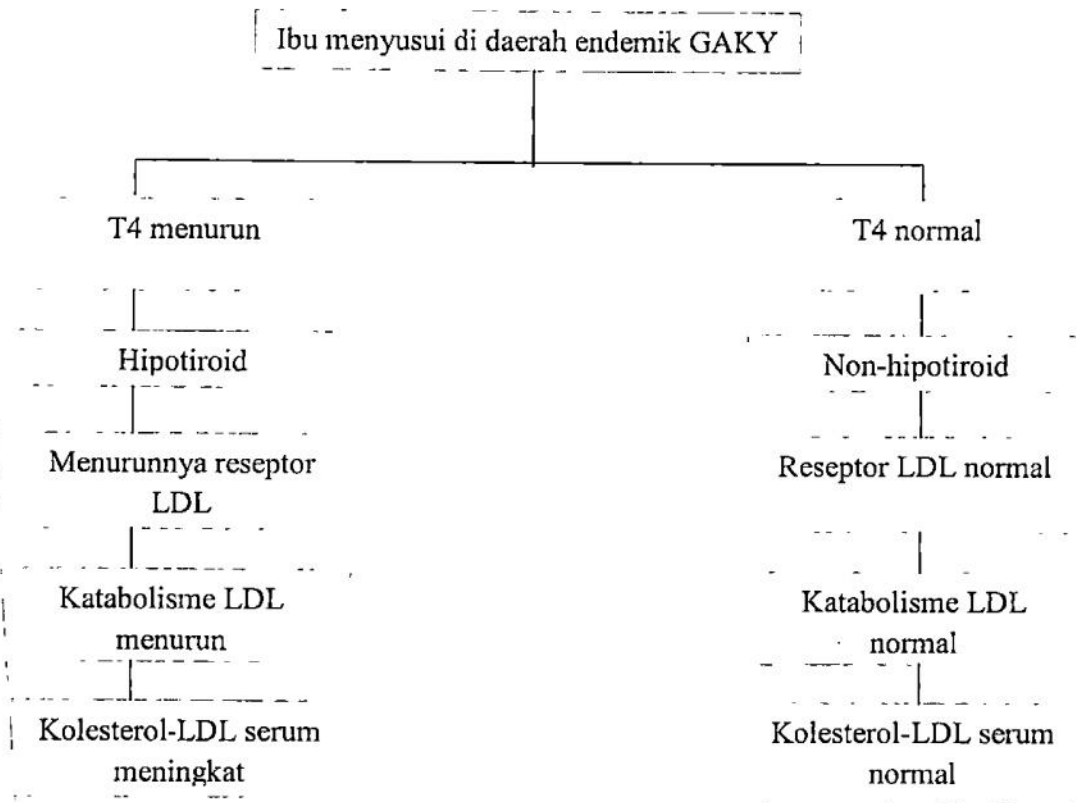
Didukung dengan literatur yang menyatakan bahwa meningkatnya hormon tiroid menurunkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida dalam darah. Sebaliknya, menurunnya sekresi tiroid sangat meningkatkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid dan trigliserida plasma. Sangat meningkatnya jumlah lipid dalam sirkulasi darah pasien hipotiroidisme yang lama sering kali dihubungkan dengan timbulnya arterosklerosis berat. (Guyton, 2007)

Jika ada kelainan pada hormon tiroid maka biosintesis lipid akan terganggu. Pada sebuah jurnal di katakan bahwa pada wanita hipotiroid akan

menyebabkan peningkatan kadar LDL dalam darah. Hal ini disebabkan karena menurunnya hormon tiroid akan menyebabkan terjadinya penurunan reseptor LDL yang akan menurunkan katabolisme LDL dan IDL. Judul jurnal : *Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile* (Rizos C.V. et al, 2011).

Hasil dari sebuah penelitian yang berjudul "*Serum Levels of Lipids, Calcium and Magnesium in Women with Hypothyroidism and Cardiovascular Diseases*" juga menjelaskan bahwa terdapat kenaikan kadar kolesterol-LDL pada penderita hipotiroid (Al-Hakeim, 2009).

B. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

C. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang, tinjauan pustaka dan kerangka konsep dapat dihipotesiskan bahwa terdapat perbedaan antara kadar LDL serum pada ibu menyusui hipotiroid dan non-hipotiroid di daerah endemik GAKY Desa Ngargosoko Kecamatan Srumbung Kabupaten Magelang yang digambarkan dengan kadar LDL kelompok hipotiroid (uji) lebih tinggi di bandingkan kadar LDL kelompok non-hipotiroid (kontrol).