

BAB II

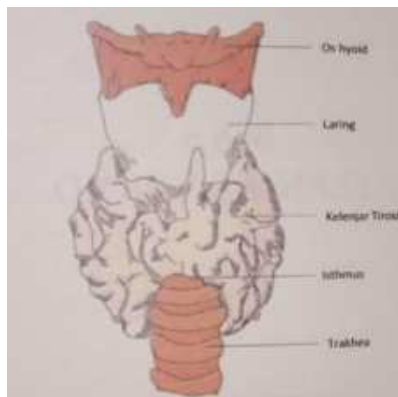
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid termasuk kelenjar endokrin terbesar terdiri dari 2 lobus besar dengan berat normal pada orang dewasa biasanya memiliki berat 15 hingga 20 gram. Terletak di depan trakea, tepat di bawah laring, dihubungkan dengan isthmus. Kelenjar tiroid menerima suplai darah dari *arteria thyroidea* dan dipersarafi oleh sistem saraf otonom. Kelenjar tiroid di bungkus oleh kapsul jaringan ikat fibrosa (Shahab, 2017).

Kelenjar tiroid mengeluarkan dua hormon utama, yaitu *triiodothyronine* (T3) dan *tiroksin* (T4). Kedua hormon tersebut sangat meningkatkan laju metabolisme tubuh. Hormon tiroid memiliki banyak efek pada fungsi tubuh yang spesifik salah satunya yaitu rangsangan pada metabolisme lemak. Pada hakikatnya peningkatan aspek metabolisme lemak di bawah pengaruh hormon tiroid. Lipid diangkut secara khusus dengan cepat dari jaringan lemak, yang berpengaruh sangat besar menurunkan cadangan lemak dibandingkan dengan elemen jaringan lain. Peningkatan konsentrasi asam lemak bebas di dalam plasma dan percepatan oksidasi asam lemak bebas intraseluler yang signifikan merupakan efek dari mobilisasi lemak (Guyton & Hall, 2018).



Sumber : Shahab Alwi. Dasar-Dasar Endokrinologi, 2017

Gambar 2.1 Kelenjar Tiroid

2. Hipertiroid

a. Definisi Hipertiroid

Hipertiroid ialah keadaan karena terjadi produksi hormon tiroid yang berlebihan, terjadi akibat kelenjar tiroid terlalu aktif melepaskan banyak hormon ke aliran darah. Faktor risiko gangguan tiroid diantaranya yaitu, faktor jenis kelamin dan umur, faktor keturunan dan Riwayat kesehatan sebelumnya, faktor merokok, faktor diet, faktor hormon, faktor obat-obatan tertentu, dan stres (Tandra, 2011).

b. Penyebab Hipertiroid

Ada beberapa penyebab munculnya penyakit hipertiroid. Penyebab paling umum ialah penyakit Graves, Toxic Multinodular Goiter, dan adenoma toksik (Guyton & Hall, 2018). Penyebab lain penyakit hipertiroid yang agak sering dijumpai adalah tiroiditis yang terdiri dari tiroiditis Hashimoto dan tiroiditis subakut. Serta ada penyebab penyakit hipertiroid yang jarang dijumpai antara lain pemakaian berlebihan yodium atau obat hormon tiroid, obat amiodaron dan hiperskresi (TSH) *Thyroid Stimulating Hormon* (Made dkk, 2020).

1) Penyakit Graves

Penyakit Grave merupakan penyebab hipertiroidisme yang paling umum. Penyakit ini merupakan penyakit autoimun, pada penyakit ini antibodi terhadap reseptor TSH di permukaan sel tiroid bekerja meniru kerja hormon hipofisis. Kontrol terhadap regulasi normal sintesis dan sekresi T4 berkurang. Sekresi TSH oleh hipofisis dihambat sepenuhnya oleh konsentrasi hormon tiroid yang tinggi dalam darah. Retraksi kelopak mata yang dijumpai pada pasien penyakit Grave yang dikenal eksoftalmos terjadi karena efek kadar hormon tiroid yang tinggi, tetapi tidak semua tanda-tanda mata disebabkan oleh hal ini. Melainkan, tiroid dan otot orbital mungkin memiliki antigen yang sama dan dikenali oleh autoantibodi yang beredar dalam darah. Proses inflamasi pada mata dapat membawa pada eksoftalmos berat (Gaw dkk, 2012).

2) Toxic Multinodular Goiter

Kondisi ini sering di temukan pada pasien-pasien usia lanjut yang memiliki riwayat *nontoxic multinodular goiter*. Setelah beberapa tahun bebarapa nodul tiroid menjadi otonom sehingga menyebabkan hipertiroidisme (Azamris, 2020).

3) Adenoma Tiroid

Hipertiroidisme juga terkadang disebabkan oleh adenoma setempat (tumor) yang tumbuh di jaringan tiroid dan menyekresikan hormon tiroid dalam jumlah besar. Situasinya berbeda dengan hormon tiroid biasa. Selama adenoma terus mensekresi hormon tiroid dalam jumlah besar, fungsi hormon tiroid yang tersisa hampir sepenuhnya terhambat karena hormon tiroid yang dikeluarkan oleh adenoma menekan produksi TSH oleh kelenjar hipofisis (Guyton & Hall, 2018).

4) Tiroiditis

Tiroiditis adalah inflamasi atau peradangan kelenjar tiroid yang dapat menyebabkan pelepasan hormon yang disimpan dalam kelenjar. Kelainan inflamasi tersebut dapat menyebabkan nyeri leher mendadak dan nyeri tekan di daerah kelenjar dengan disertai demam, menggigil serta tanda-tanda infeksi lain. Ada beberapa jenis tiroiditis, termasuk tiroiditis limfositik subakut. Tiroiditis limfositik subakut adalah penyebab hipertiroid atau pembesaran kelenjar tiroid tanpa rasa nyeri. Penyakit ini merupakan peradangan pada kelenjar tiroid yang disertai oleh penyusupan infiltrasi limfosit. Penyebabnya ada berbagai faktor salah satunya autoimun seperti tiroiditis Hashimoto, infeksi virus, gondongan dan peradangan. Sedangkan Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak kelenjar tiroid. Pada awalnya kondisi ini mungkin menyebabkan produksi hormon tiroid terlalu banyak sehingga menimbulkan gejala hipertiroidisme. Namun seiring berjalannya waktu, kerusakan akibat serangan autoimun ini dapat menyebabkan hipotiroidisme, yaitu kadar hormon tiroid turun di bawah normal (Mitchell dkk, 2014).

c. Gejala Hipertiroid

Adapun gejala hipertiroid yaitu kehilangan berat badan meskipun nafsu makan normal, berkeringat berlebihan, mudah kelelahan, palpitasi-sinus takikardia atau fibrilasi atrium, agitasi serta tremor, kelemahan otot umum (miopati proksimal), gagal jantung, diare, oligomenore, goiter, dan retraksi kelopak mata dan keterlambatan kelopak mata dalam mengikuti gerakan mata (*lid lag*) (Gaw dkk, 2012).

Pada Sebagian besar pasien hipertiroid ada beberapa yang mengalami protrusi bola mata. Di mana keadaan ini sering disebut sebagai *eksoftalmos*. Dalam beberapa kasus, kondisinya bisa menjadi parah, karena proptosis dapat menarik saraf optik, sehingga mengganggu fungsi penglihatan pasien. Hal ini paling sering terjadi ketika kelopak mata pasien tidak dapat menutup sepenuhnya saat berkedip atau tidur. Akibatnya, permukaan epitel mata menjadi kering, rentan terhadap iritasi, dan sering mengalami infeksi sehingga menimbulkan ulkus pada kornea penderita.(Guyton & Hall, 2018).

Gejala hipertiroid yang sering di temukan oleh pemeriksaan dokter diantaranya, *tremor* pada jari tangan, mata menjol keluar, biasanya ada pembesaran kelenjar tiroid, refleks otot meningkat, tekanan darah bisa meningkat, denyut jantung cepat bahkan tidak teratur, pada kasus yang berat mungkin ada tanda-tanda gagal jantung, kulit yang lembab dan hangat, terdengar suara aliran darah yang keras dikelenjar tiroid, dan otot-otot yang lemah (Tandra, 2011)



Sumber : Guyton & Hall, 2018

Gambar 2.2 gambar pasien hipertiroid eksoftalmik

d. Diagnosis Hipertiroid

Untuk uji diagnostic hipertiroid yang paling tepat adalah dengan melakukan pengukuran langsung konsentrasi tiroksin “bebas” di dalam serum, dengan menggunakan cara pemeriksaan *ELISA* yang tepat.

3. *Thyroid- Stimulating Hormone* (TSH)

Thyroid- Stimulating Hormone (TSH) adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis atau pituitary. Ketika hormon tiroid yang beredar di dalam darah terlalu banyak maka pembentukan TSH akan dikurangi, sebaliknya jika hormon tiroid yang berada didalam edaran darah menurun TSH akan banyak dikeluarkan. Pemeriksaan TSH di katakan tes fungsi tiroid yang paling sensitif dan paling akurat untuk mengukur fungsi tiroid. Pada keadaan hipertiroid, T4 dalam darah tentunya tinggi, maka T4 akan mengalami hipofisis sehingga kadar TSH turun. Hal tersebut terjadi karena TSH serum dapat memprediksi fungsi tiroid berdasarkan umpan balik negatif. Pada hipertiroid terjadi penurunan kadar TSH pada umpan balik negatif sebagai respon terhadap peningkatan kadar hormon tiroid (T3 dan T4) dalam darah, kadar hormon tiroid yang meningkat memberikan sinyal kepada hipotalamus agar mengeluarkan kadar TRH lebih sedikit sehingga terjadi penurunan produksi TRH. Maka otomatis kadar TSH yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis/ pituitary menurun dengan tujuan agar kadar T3 dan T4 juga ikut menurun karena pada keadaan hipertiroid kadar T3 dan T4 naik. Pada mekanisme umpan balik negatif ini kadar TSH benar mengalami penurunan tetapi kadar T3 dan T4 tetap naik sehingga pada hipertiroid kadar TSH pasien justru menurun. Biasanya kadar TSH normal adalah 0,5-5 mU (mili unit per mililiter) (Agung, 2016; Pratama dkk, 2014).

4. Kolesterol

Kolesterol biasanya identik dengan lemak, kolesterol ditemukan pada setiap sel yang ada di dalam tubuh, karena kolesterol merupakan zat penting bagi pembentukan organ-organ yang ada didalam tubuh. Tanpa adanya kolesterol pada se-sel tubuh, jaringan-jaringan dalam tubuh akan terbentuk menjadi kurang kuat dan kurang stabil, akibatnya dapat membahayakan tubuh secara keseluruhan. Adapun manfaat kolesterol antara lain, sebagai

pembentuk dinding sel tubuh, pembentuk hormon-hormon, pembentuk vitamin D, membantu proses kerja tubuh di empedu, dan sumber energi (Graha, 2010).

5. Metabolisme lipoprotein

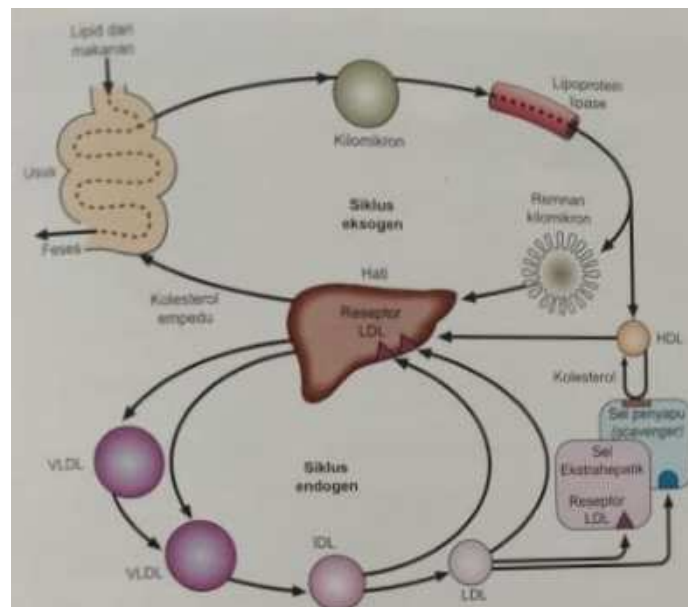
Sebagai zat yang tergolong lemak maka kolesterol tidak larut dalam darah. Untuk dapat mendistribusikannya ke seluruh jaringan tubuh kolesterol membentuk senyawa dengan protein yang disebut Lipoprotein. Lipoprotein ini yang nanti akan mengalir ke saluran darah serta mendistribusikan kolesterol dan lemak yang ada ke seluruh jaringan tubuh. Lemak dan kolesterol dalam darah pun di distribusikan melalui dua jalur yaitu, yaitu jalur eksogen dan jalur endogen:

a. Jalur eksogen

Lemak dari makanan yang telah diurai oleh tubuh secara alami. Menghasilkan uraian dalam bentuk trigliserida dan kolesterol lalu di dalam usus di kemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein yang disebut kilomikron. Selanjutnya kilomikron akan membawa kandungan lemak ke dalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami penguraian lanjutan yang dilakukan oleh enzim lipoprotein lipase sehingga terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnan. Asam lemak yang dihasilkan akan berjalan dan menembus jaringan otot dan jaringan lemak di bawah kulit, kemudian di jaringan tersebut asam lemak itu di ubah kembali menjadi trigliserida yang berfungsi sebagai cadangan energi bagi tubuh. Sedangkan kilomikron Remnan yang dihasilkan akan dimetabolisme oleh hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Kolesterol yang mencapai organ hati itu sebagian kemudian diubah menjadi asam empedu, kemudian zat ini dikeluarkan kedalam usus. Di dalam usus zat ini berfungsi sebagai pembersih usus dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan yang dikonsumsi. Sebagian lagi dari kolesterol yang dikeluarkan melalui saluran empedu dan tidak mengalami proses metabolisme lanjutan lagi kemudian menjadi asam empedu, yang kemudian oleh organ didalam hati akan didistribusikan ke jaringan tubuh yang lain melalui jalur endogen.

b. Jalur endogen

Makanan yang masuk ke dalam tubuh yang mengandung banyak karbohidrat kemudian diolah oleh hati menjadi asam lemak, yang akhirnya terbentuklah trigliserida. Trigliserida yang ada itu ditransportasikan di dalam tubuh dalam bentuk lipoprotein yang bernama VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL ini akan dimetabolisme kembali oleh tubuh sehingga menjadi IDL (*Intermeida Density Lipoprotein*). Kemudian IDI ini kembali mengalami proses di dalam tubuh sehingga akhirnya terbentuk LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang kaya akan kolesterol. LDL ini pun kemudian mentransportasikan zat-zat kolesterol yang dimilikinya ke jaringan tubuh melalui saluran darah. Kolesterol kemudian digunakan tubuh untuk bekerja, dan sebagian kolesterol yang tidak digunakan tubuh dilepaskan ke dalam darah. Kolesterol yang dikeluarkan kemudian berikatan dengan HDL (*High Density Lipoprotein*). HDL ini kemudian mengangkut kelebihan kolesterol yang ada dalam darah ke hati untuk di proses kembali (Graha, 2010).



Sumber : Gaw dkk, 2012.

Gambar 2.3 Metabolisme Lipoprotein

6. Fungsi Fisiologis Hormon Tiroid

Efek keseluruhan hormon tiroid adalah mengaktifkan transkripsi inti sejumlah besar gen. Oleh karena itu di setiap sel tubuh, sejumlah besar enzim protein, protein struktural, protein pengangkut, dan zat disintesis. Hasil akhirnya yaitu peningkatan aktivitas fungsional secara keseluruhan di seluruh tubuh merupakan efek hormon pada fungsi tubuh yang spesifik yaitu rangsangan pada metabolisme lemak.

Secara khusus, lipid di angkut dengan cepat dari jaringan adiposa, yang mengurangi cadangan lemak tubuh lebih besar dibandingkan komponen jaringan lain. Mobilisasi lemak dari jaringan lemak juga meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas di dalam plasma dan sangat mempercepat oksidasi asam lemak bebas oleh sel (Guyton & Hall, 2018).

7. Efek Hormon Tiroid Pada Plasma Dan Lemak Hati

Peningkatan hormon tiroid menurunkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid dan trigliserida dalam darah tetapi juga meningkatkan asam lemak bebas. Hormon tiroid yang berlebihan dalam sirkulasi darah pada pasien hipertiroid jangka panjang sering kali berhubungan dengan timbulnya aterosklerosis yang parah.

Salah satu mekanisme di mana hormon tiroid mengurangi konsentrasi plasma adalah dengan meningkatkan sekresi kolesterol secara bermakna di dalam empedu secara signifikan, sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang hilang melalui feses. Mekanisme yang memungkinkan terjadinya peningkatan sekresi kolesterol adalah peningkatan jumlah reseptor lipoprotein densitas rendah yang diinduksi oleh hormon tiroid di sel hati, yang mengarah kepada pemindahan lipoprotein densitas rendah yang cepat dari plasma oleh hati dan sekresi kolesterol dalam lipoprotein ini berikutnya oleh sel-sel hati (Guyton & Hall, 2018).

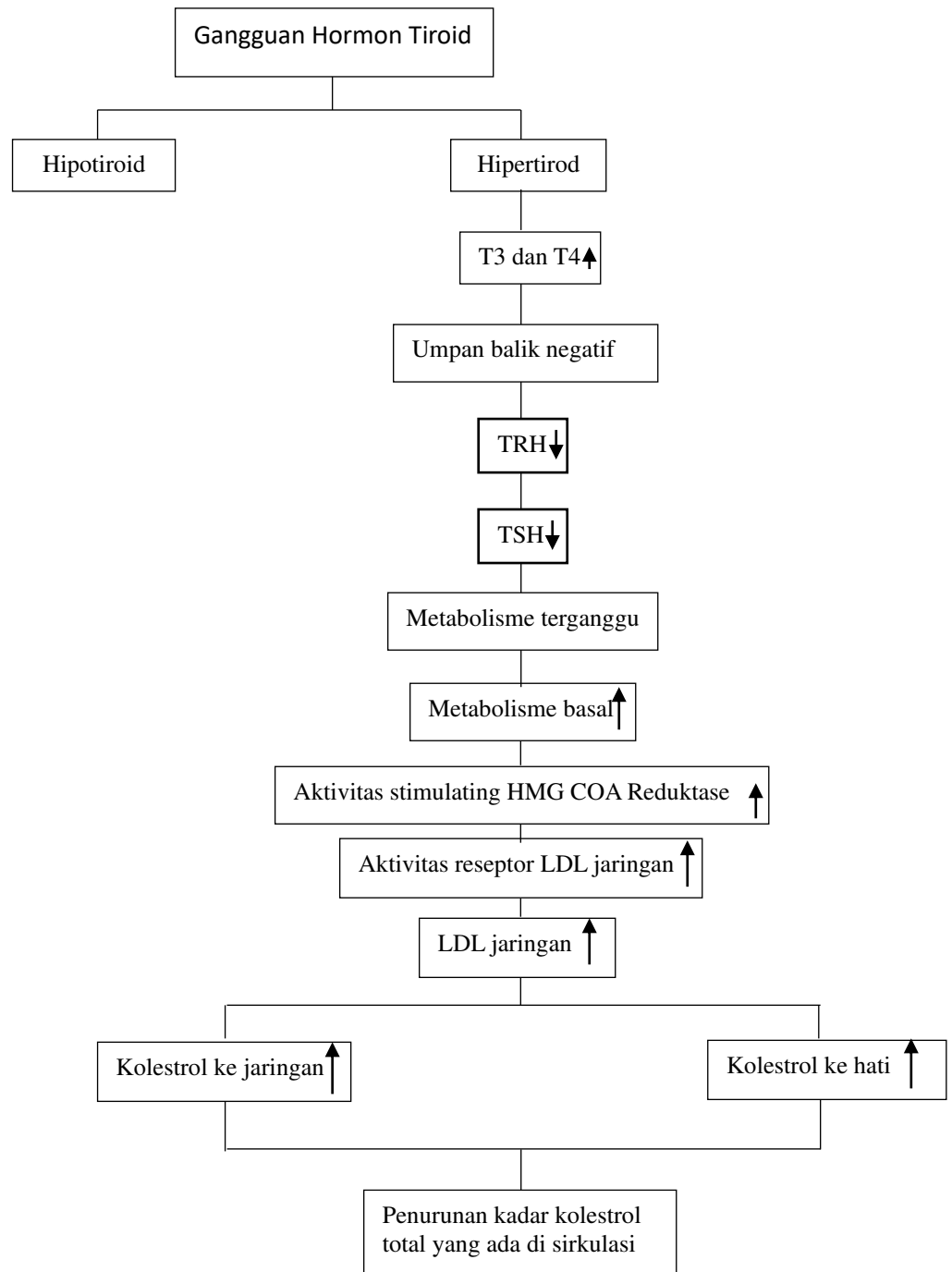
8. Hubungan kadar TSH dengan kolesterol

Terdapat mekanisme umpan balik spesifik yang mengatur laju sekresi tiroid berdasarkan kebutuhan metabolisme tubuh, yaitu hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior. Peningkatan hormon tiroid dalam tubuh merupakan mekanisme hormonal di hipotalamus berupa tirotropin. TRH

menyebabkan kelenjar hipofisis anterior mengeluarkan hormon perangsang tiroid (TSH), yang merangsang kelenjar tiroid untuk mengeluarkan T4 dan T3 (Tandra, 2011)

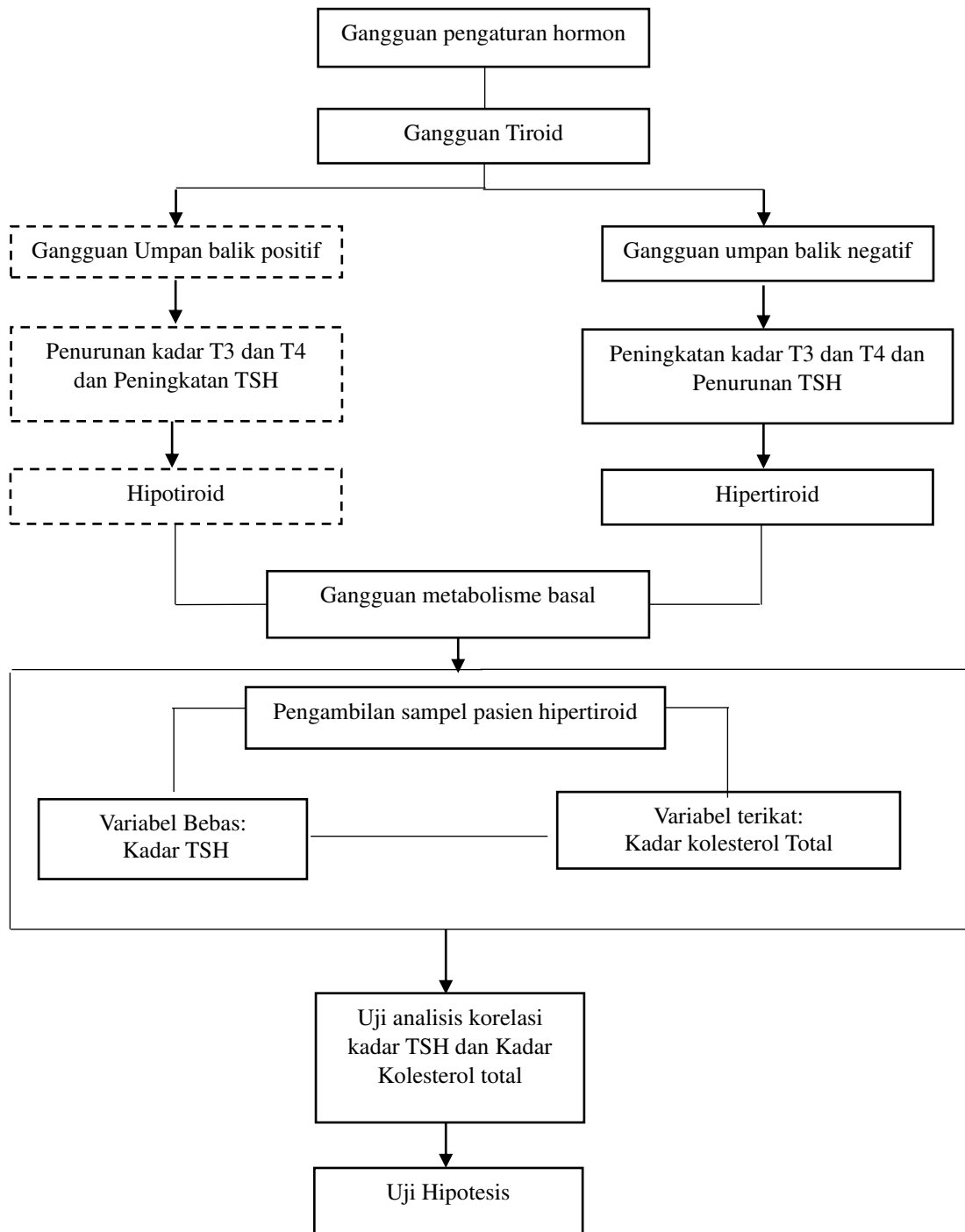
Ketika hormon tiroid dalam tubuh meningkat, T4 dan T3 meningkat, mengakibatkan penurunan TSH, sehingga terjadi mekanisme penghambatan hipofisis anterior dan mekanisme penghambatan hipotalamus. Oleh karena itu, pada pasien dengan peningkatan sekresi tiroid (hipertiroid), T4 dan T3 meningkat, diikuti penurunan TSH. hormon tiroid yang merupakan hasil produksi kelenjar tiroid memiliki efek spesifik termasuk pada metabolisme lipid. Kondisi peningkatan kadar hormon tiroid dan penurunan kadar TSH serum pada penderita hipertiroid akan mempercepat biosintesis yaitu kolesterol sel, sekresi kolesterol total oleh hati, proses konversi *High Density Lipoprotein* (HDL) menjadi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dihati, aktivitas enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL) di membran sel dan meningkatkan modulasi aktivitas reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) sel tubuh. Penurunan profil lipid darah pada penderita hipertiroid meningkatkan faktor yang menginduksi aktivitas HMG-CoA reductase dan akan meningkatkan reseptor LDL jaringan dan eksresi kolesterol di hati. Sehingga terjadi peningkatan perpindahan kolesterol ke jaringan dan perpindahan dari jaringan ke hati. Mekanisme ini menyebabkan penurunan kadar kolesterol yang ada di sirkulasi. Selain terjadi perubahan proses metabolisme lipid juga, penurunan profil lipid pada HDL, dan LDL dapat menunjukkan keadaan hiperkoagulasi dan menyebabkan infark miokard, emboli paru berulang dan fibrilasi atrium pada hipertiroid (Kee, 2008 ; Syuhada & Rafie, 2015).

B. Kerangka Teori



Sumber : (Guyton & Hall, 2018) & (Pratama dkk, 2014)
Gambar 2.4 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep korelasi kadar TSH dengan kadar kolesterol total

D. Hipotesis

- H₀:** Tidak terdapat korelasi antara kadar TSH dengan Kadar kolesterol Total pada Pasien Hipertiroid.
- H₁:** Terdapat korelasi antara Kadar TSH dengan Kadar Kolesterol Total pada Pasien Hipertiroid