

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

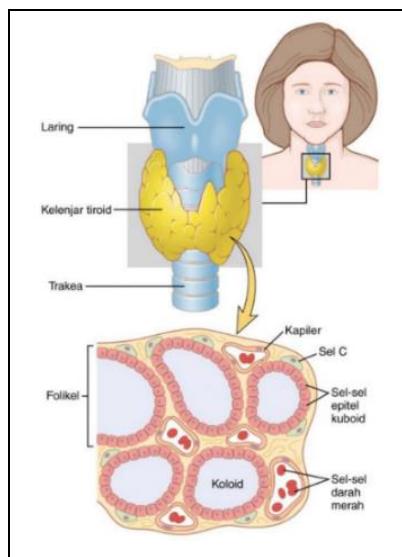
#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Kelenjar Tiroid**

Kelenjar tiroid adalah salah satu kelenjar endokrin yang memiliki ukuran terbesar (Tawwab dkk, 2021). Kelenjar tiroid berada di leher, terdiri dari dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus sempit yang berada di Ujung atas lobus trachea mencapai kartilago tiroidea, yang merupakan struktur tulang rawan di leher yang berfungsi melindungi saluran pernapasan. Kelenjar ini bersifat lunak, memiliki warna coklat, dan dilindungi oleh kapsul yang membantu menjaga integritas dan fungsi kelenjar tersebut. Tiroid terdiri dari folikel berbentuk sferis yang memiliki dinding sel tunggal dan mengandung koloid sebagai tempat konsentrasi yodium. Pada kondisi normal, kelenjar ini tidak teraba, tetapi jika membesar, akan terasa benjolan di bawah atau samping jakun (Yuniarti, 2023). *Arteri thyroid superior* dan *inferior* yang memberi suplai darah pada kelenjar tiroid (Tawwab dkk, 2021).

Kelenjar tiroid berfungsi memproduksi hormon tiroksin yang berperan penting dalam menjaga tingkat metabolisme sel dan tubuh secara keseluruhan. Hormon tiroksin, yang mengandung iodin, menstimulasi penggunaan oksigen oleh sel didalam tubuh dan mengatur metabolisme lemak serta karbohidrat yang digunakan sebagai pertumbuhan dan perkembangan yang normal (Setiadji, 2016). Hormon utama tiroid yaitu tiroksin (T4) dan triiodothyronine (T3) dan kalsitonin. T3 dan T4 berfungsi mengatur laju metabolisme dan laju pertumbuhan serta mengatur sistem lain didalam tubuh, kalsitonin berfungsi dalam homeostasis kalsium (Tawwab dkk, 2021). Kelenjar tiroid mengatur kecepatan tubuh untuk mengubah makanan menjadi energi dan bertindak sebagai termostat yang mengontrol metabolisme tubuh dan sistem lainnya. Pada saat kelenjar tiroid melepaskan hormon terlalu cepat, hal ini meningkatkan metabolisme tubuh dan dapat menyebabkan hipertiroidisme, dan ketika metabolisme berlangsung lambat

akan menyebabkan penambahan berat badan dan hipotiroidisme (Yuniarti, 2023).



Sumber: (Guyton & Hall, 2018)  
Gambar 2.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

## 2. Hipertiroidisme

### a. Pengertian Hipertiroidisme

Hipertiroidisme merupakan tirotoksikosis yang disebabkan karena kelenjer tiroid yang hiperaktif (Masriadi, 2021). Hipertiroidisme merupakan kondisi yang ditandai oleh rendahnya konsentrasi TSH serum dan tingginya kadar tetraiodothyronine T4 dan T3 dalam serum (Kutlu dan Kamaci, 2023). Status hormonal pada hipertiroidisme terkait dengan kelebihan hormon tiroid, yang ditandai oleh menurunnya berat badan, rendahnya kadar kolesterol, serta meningkatnya lipolisis dan glukoneogenesis (Yuniarti, 2023). Penyakit Graves, yang terjadi akibat gangguan toleransi imun terhadap antigen tiroid, merupakan penyebab hipertiroidisme yang paling umum di negara-negara maju (Kutlu dan Kamaci, 2023).

### b. Etiologi Hipertiroidisme

Hipertiroidisme dapat disebabkan oleh beberapa kondisi yang mendorong kelenjer tiroid untuk memproduksi hormon secara berlebihan. Beberapa penyebabnya meliputi:

- 1.) Penyakit Graves, merupakan gangguan autoimun yang memicu kelenjer tiroid memproduksi hormon tiroid secara berlebihan. Ciri dari

penyakit ini terdapat adanya hipertiroidisme, membesarnya kelenjar tiroid dan mata melotot (*eksoftalmus*)

- 2.) Adenoma hipofisis, merupakan tumor jinak pada kelenjer hipofisis yang jarang terjadi.
- 3.) Tiroiditis, inflamasi yang disebabkan bakteri seperti *staphylococcus aureus*, *streptococcus pyogenes*, dan *pneumococcus pneumonia*. Inflamasi ini dapat mengakibatkan pembengkakan pada kelenjer tiroid dan kerusakan sel serta meningkatnya hormon tiroid.
- 4.) Mengkonsumsi yodium secara berlebihan.
- 5.) Pengobatan hipotiroidisme, pemberian obat hipotiroid yang kurang tepat menyebabkan meningkatnya hormon tiroid (Tawoto dkk, 2021).

c. Patofisiologi

Pasien dengan hipertiroid menunjukkan adanya pengeluaran hormon tiroid secara berlebihan, karena adanya faktor-faktor predisposisi yang tidak terkontrol melalui mekanisme yang normal. Meningkatnya hormon tiroid menimbulkan meningkatnya laju oksidasi basal. Meningkatnya laju oksidasi basal menyebabkan pasien mudah berkeringat dan menurunnya daya tahan terhadap suhu ekstrem. Kecepatan metabolisme yang terus meningkat menyebabkan meningkatnya kebutuhan metabolismik, dan akhirnya berat badan pasien akan mengalami penurunan karena tubuh meningkatkan oksidasi lemak. Kondisi ini menyebabkan penurunan simpanan energi karbohidrat, protein dan lemak, dan membuat simpanan protein otot juga berkurang.

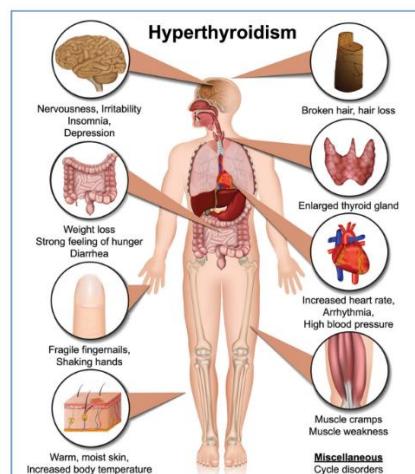
Meningkatnya kegiatan saraf simpatis bisa terdapat dalam sistem kardiovaskuler yaitu menggunakan stimulasi peningkatan reseptor beta adrenergik, sebagai akibatnya frekuensi detak jantung meningkat, begitu pula dengan curah jantung, volume sekuncup, aliran darah perifer serta respon adrenergik lainnya. Meningkatnya hormon tiroid berdampak pada sekresi metabolisme hipotalamus dan hipofisis pada saat sekresi hormon gonad, sehingga akibatnya pada seseorang yang belum pubertas dapat mengalami keterlambatan pada fungsi seksual. Sedangkan individu usia

dewasa menyebabkan penurunan fungsi seksual dan kesuburan serta menstruasi yang tidak teratur (Tarpwoto dkk, 2021).

#### d. Gejala Klinis

Hormon tiroid memiliki efek fisiologis pada banyak sistem organ. Oleh karena itu, gejala dan tanda hipertiroidisme mencakup gejala pada beberapa sistem organ. Gejala klinis berhubungan dengan keadaan hiperadrenergik dan hipermetabolik (Mathew, 2023).

- 1) Mudah berkeringat dan rasa panas
- 2) Jantung berdebar kencang atau berdetak tidak teratur
- 3) Tremor tangan
- 4) Kecemasan, gugup, dan mudah marah
- 5) Menurunnya berat badan walaupun nafsu makan normal atau bahkan meningkat
- 6) Sering buang air besar atau diare
- 7) Kesulitan tidur
- 8) Rambut mudah rontok
- 9) Perubahan periode menstruasi pada wanita, seringkali lebih jarang
- 10) Kesulitan untuk menelan
- 11) Peningkatan atau penurunan energi
- 12) Nyeri dibagian belakang mata
- 13) Pembengkakan atau tonjolan mata (*eksoftalmus*) (ATA, 2023)



Sumber: (ATA, 2023)

Gambar 2.2 Gejala-gejala Hipertiroidisme

#### e. Pengobatan

Pengobatan hipertiroidisme tergantung dari etiologinya dan dibagi menjadi terapi simptomatis dan definitif. Saat gejala yang dialami, seperti jantung berdebar, kecemasan, dan tremor, dapat dikendalikan menggunakan antagonis beta-adrenergik seperti atenolol. Sebagai terapi lini kedua untuk pasien yang tidak toleran terhadap beta-blocker atau memiliki kontra indikasi terhadap pengobatan beta-blocker dapat menggunakan antagonis reseptor kalsium, seperti verapamil. Terdapat tiga pengobatan definitif untuk penyakit hipertiroidisme, yaitu terapi yodium radioaktif (RAI), terapi tionamida, dan tiroidektomi subtotal. Pilihan pengobatan yang paling efektif dilakukan tergantung dari etiologi, komplikasi, dan prioritas pasien. Dalam sejarah, yodium radioaktif (RAI) menjadi pengobatan yang diminati dalam mengelola penyakit Graves di Amerika Serikat. Tetapi, tren berubah menjadi peningkatan penggunaan obat anti-tiroid (ATD) (Mathew dkk, 2023).

### 3. TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

TSH (Thyroid Stimulating Hormone) diproduksi dan disekresikan oleh adenohipofisis, berfungsi mengatur kelenjar tiroid. TSH merangsang kelenjar tiroid dan meningkatkan sekresi hormon tiroksin dalam darah, yang juga menyebabkan pembesaran ukuran kelenjar tiroid dan percepatan sekresi tiroglobulin. Proses ini mempercepat perubahan tiroglobulin menjadi hormon tiroid, akibatnya hormon tiroid yang disekresikan menjadi lebih tinggi. Sebaliknya, jika kadar hormon tiroid dalam darah menurun, produksi TSH akan meningkat, yang mengarah pada sekresi iodothyronine yang lebih banyak hingga mencapai keseimbangan antara TSH dan tiroid. Regulasi sekresi antara tiroid dan TSH juga berlangsung melalui mekanisme umpan balik (Yuniarti, 2023). Pengukuran TSH adalah tes dengan sensitivitas dan spesifitas tertinggi untuk mengevaluasi hipertiroidisme, sehingga sebaiknya digunakan sebagai skrining awal. Kadar TSH serum memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibanding dengan pengukuran hormon tiroid dalam menilai kelebihan hormon tiroid (Kahaly dkk, 2018).

#### 4. Glukosa Darah

Glukosa berperan sebagai bahan bakar universal yang digunakan sebagai penghasil energi berupa *Adenosine Triphosphate* (ATP) di semua sel dalam tubuh untuk melaksanakan tugasnya secara fisiologis. Sel otak dan sel eritrosit adalah sel yang sangat bergantung dengan glukosa, maka dari itu, kadar gula dalam darah harus normal, ketika kadar gula darah tinggi, tubuh merespon dengan menurunkan kadar gula darah, sebaliknya ketika kadar gula darah turun, tubuh menjalankan mekanisme untuk meningkatkan kadar gula darah (Firani, 2017). Glukosa berlebih akan tersimpan dihati dan otot dalam bentuk glikogen (Salsabila dkk, 2022). Glukosa darah beredar didalam darah, berasal dari karbohidrat yang dimakan dan disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot rangka (Sunita, 2021). Kadar glukosa dipengaruhi oleh hormon insulin dan glukagon yang berasal dari pankreas. Tubuh akan mempertahankan kadar glukosa darah dalam kadar normal, proses ini disebut homeostatis glukosa (Suryanto & Puspita, 2020). Keseimbangan kadar glukosa darah dipertahankan dalam batas normal melalui beberapa mekanisme di jalur reaksi metabolisme karbohidrat, yaitu melalui reaksi glikolisis, glukoneogenesis, glikogenesis dan glikogenolisis (Firani, 2017).

Faktor endogen seperti insulin, glukagon, dan kortisol digunakan sebagai sistem reseptor pada sel hati dan otot, Selanjutnya, asupan dan jenis makanan yang dikonsumsi merupakan faktor eksogen yang dapat memengaruhi kadar glukosa dalam tubuh (Suryanto & Puspita, 2020). Pengaturan kadar glukosa darah yang paling utama diperankan sistem hormonal. Hormon yang berperan dalam mengontrol kadar gula darah adalah hormon insulin, hormon glukagon, hormon epinefrin, hormon norepinefrin, hormon glukokortikoid, dan hormon tiroksin. Hormon insulin bertugas menurunkan kadar glukosa darah, dan hormon glukagon, hormon epinefrin, hormon norepinefrin, hormon glukokortikoid, dan hormon tiroksin, bertugas meningkatkan kadar glukosa darah (Firani, 2017).

Kecepatan pemanfaatan glukosa dikendalikan oleh kecepatan sekresi insulin dari pankreas. Kadar glukosa yang berdifusi didalam sel terbatas

kecuali pada sel hati dan otak. Difusi ini secara signifikan ditingkatkan oleh insulin hingga 10 kali atau lebih (Nakrani, 2023).

## 5. Metabolisme Karbohidrat

Karbohidrat adalah biomolekul yang melimpah di bumi dan berfungsi sebagai sumber energi utama, menyediakan lebih dari setengah total asupan kalori (Yanza dkk, 2022). Karbohidrat yang paling banyak terdapat di dalam makanan adalah amilum atau pati, yang merupakan polisakarida yang dihasilkan tumbuhan melalui fotosintesis.

### a. Mekanisme Pencernaan serta Penyerapan Karbohidrat

Dalam tubuh hewan dan manusia, karbohidrat tersimpan sebagai glikogen di hati dan otot. Karbohidrat yang dikonsumsi selanjutnya dicerna oleh enzim pencernaan menjadi monosakarida, kemudian dimetabolisme lalu digunakan oleh sel-sel tubuh untuk sumber energi dan sebagai pembentuk senyawa lain yang diperlukan. Setelah pencernaan makanan menghasilkan glukosa, zat ini diserap dan masuk aliran darah. Glukosa kemudian disebarluaskan ke seluruh tubuh, khususnya ke otak, otot, ginjal, sel darah merah, hati, jaringan lemak, dan jaringan lainnya. Glukosa sangat dibutuhkan oleh tubuh, khususnya dalam menghasilkan energi (Firani, 2017).

### b. Penggunaan Karbohidrat Sebagai Sumber Energi

Glukosa adalah gula monosakarida yang paling penting sebagai sumber energi utama bagi tubuh. Glukosa berfungsi sebagai progenitor untuk sintesis berbagai karbohidrat lainnya, seperti glikogen, ribosa, dan deoksiribosa dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, serta dalam glikolipid, glikoprotein, dan proteoglikan (Yanza dkk, 2022). Metabolisme karbohidrat melibatkan berbagai jalur reaksi biokimia, termasuk glikolisis, oksidasi piruvat, dan siklus asam sitrat. Ketiga jalur ini berfungsi sebagai proses oksidasi glukosa yang penting untuk menghasilkan energi. Setelah proses penyerapan glukosa oleh sel jaringan, glukosa selanjutnya mengalami serangkaian perubahan dalam siklus glikolisis hingga menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Siklus glikolisis ini terjadi pada sitoplasma sel (Firani, 2017).

Pengukuran glukosa darah sewaktu (GDS) merupakan metode penentuan kadar gula darah yang dilakukan kapan saja tanpa batasan waktu makan sebelumnya. Pemeriksaan ini berfungsi sebagai instrumen skrining awal yang efektif untuk mengidentifikasi indikasi diabetes melitus atau gangguan toleransi glukosa, sekaligus merefleksikan kemampuan tubuh dalam mengelola kadar glukosa (Sari dkk, 2024). Menurut American Diabetes Association (ADA), nilai normal dari glukosa darah sewaktu adalah  $<200$  mg/dL. Pengukuran glukosa darah sewaktu dalam konteks klinis secara rutin diterapkan sebagai sarana untuk menilai respons terapeutik terhadap penanganan diabetes, serta untuk melakukan pemantauan glikemik jangka pendek pada individu yang terdiagnosis diabetes (Sari dkk, 2024). Adapun mekanisme perubahan kadar glukosa darah yaitu setelah mengonsumsi karbohidrat, kadar glukosa darah secara alami akan naik, biasanya mencapai puncaknya pada sekitar 30 menit pertama dan kembali naik lagi pada satu jam, sebelum akhirnya kembali ke kadar sebelum makan dalam waktu kira-kira dua jam (Yanza dkk, 2023).

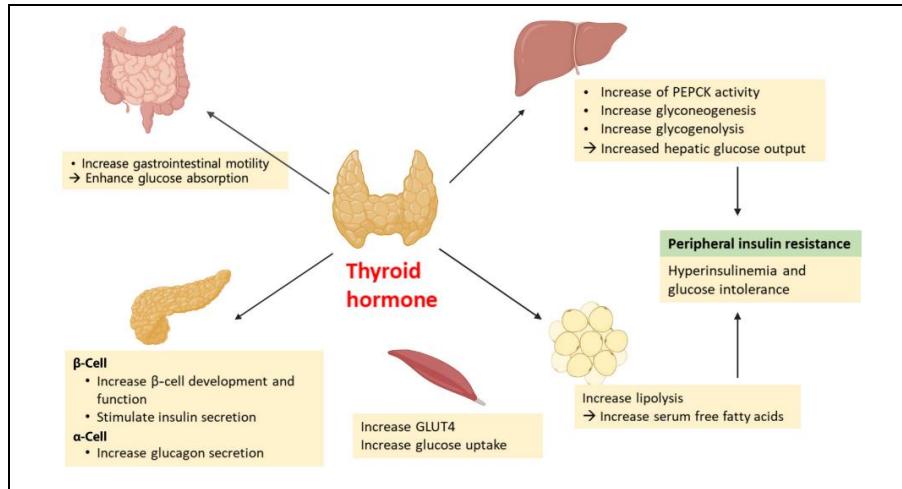
#### 6. Hubungan TSH dan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Hipertiroidisme

Kelenjar tiroid menentukan jumlah hormon tiroid yang perlu diproduksi dan kapan harus diproduksi melalui sinyal yang berasal dari otak, mirip dengan fungsi kelenjar adrenal. Dalam hal ini, hormon perangsang tiroid (TSH) yang diproduksi oleh kelenjar pituitari di otak mengatur produksi hormon tiroid dengan mengirimkan sinyal ke tiroid. Ketika kadar hormon tiroid dalam darah rendah, hipofisis akan melepaskan lebih banyak TSH. Sebaliknya, saat kadar hormon tiroid meningkat, hipofisis akan menekan produksi TSH. Proses ini dikenal sebagai umpan balik positif untuk mendorong produksi hormon tiroid lebih banyak, sementara umpan balik negatif menghambat produksinya (Yuniarti, 2023).

Hipertiroidisme ditandai dengan tingginya produksi hormon T3 dan T4 dan menekan produksi TSH (Kutlu dan Kamaci, 2023). Hormon tiroid yang berlebih dan TSH yang rendah yang dapat meningkatkan penyerapan glukosa oleh saluran gastrointestinal, produksi glukosa di hati melalui peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis, dan konsentrasi asam lemak bebas

melalui peningkatan lipolisis. T3 dan T4 merangsang sekresi insulin dan menginduksi hiperinsulinemia, meskipun hipertiroidisme juga mempercepat degradasi insulin dan menurunkan waktu paruh insulin. Peningkatan keluaran glukosa hepatis menginduksi hiperinsulinemia, intoleransi glukosa, dan resistensi insulin perifer. Dengan demikian, hipertiroidisme memicu gangguan glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada T2DM yang sudah ada sebelumnya (Eom dkk, 2022). Hipertiroidisme mendorong keadaan hipermetabolisme yang ditandai dengan peningkatan produktivitas energi saat istirahat, menurunnya berat badan, menurunnya kadar kolesterol, meningkatnya lipolisis, dan glukoneogenesis (Gopalakrishnan, 2020).

Hormon tiroid dapat memengaruhi homeostasis glukosa. Hormon tiroid dikaitkan dengan perkembangan sel  $\beta$  pankreas dan memengaruhi metabolisme glukosa melalui beberapa organ seperti hati, saluran pencernaan, pankreas, jaringan adiposa, otot rangka, dan sistem saraf pusat. Hormon tiroid meningkatkan penyerapan glukosa dengan memperbaiki motilitas gastrointestinal. Di hati, hormon tiroid meningkatkan keluaran glukosa dengan meningkatkan ekspresi pengangkut glukosa 2 (GLUT2), serta merangsang produksi glukosa endogen melalui glukoneogenesis dan glikogenolisis, termasuk meningkatkan aktivitas enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK). Glukoneogenesis merupakan alur metabolisme karbohidrat yang menghasilkan glukosa dari senyawa bukan karbohidrat, sedangkan proses glikogenolisis adalah reaksi pembentukan glikogen dari glukosa dimana glikogen berfungsi sebagai cadangan karbohidrat dalam tubuh (Firani, 2017). Proses ini dapat menyebabkan hiperinsulinemia dan intoleransi glukosa, serta resistensi insulin perifer. Pada jaringan adiposa, hormon tiroid meningkatkan lipolisis, yang menghasilkan asam lemak bebas dan merangsang glukoneogenesis di hati. Selain itu, hormon tiroid secara langsung merangsang sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan pelepasan glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas (Eom dkk, 2022).

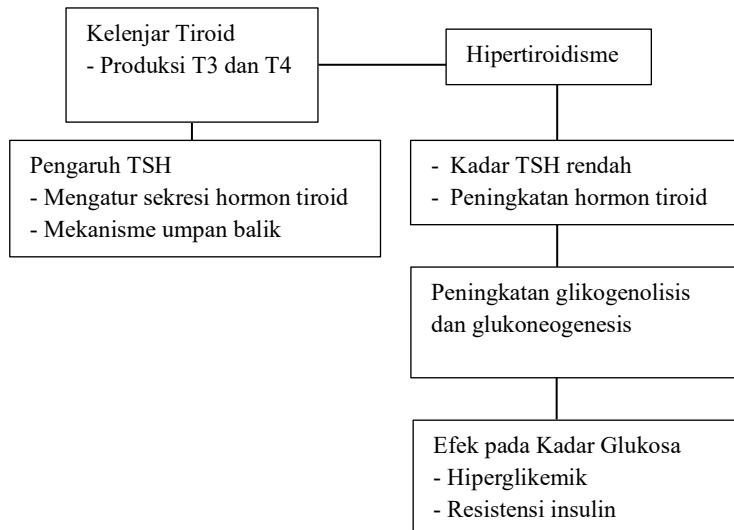


Sumber: (Eom dkk, 2022)

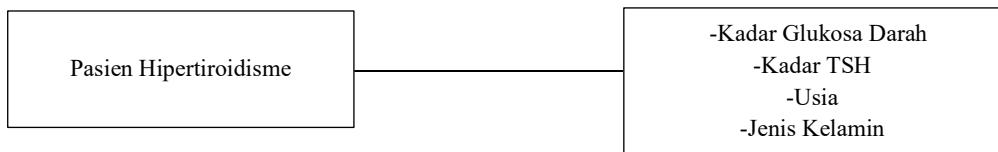
Gambar 2.3 Efek hormon tiroid pada metabolisme glukosa. GLUT4, transporter glukosa tipe 4; PEPCK, fosfoenolpiruvat karboksikinase.

Dalam keadaan hipertiroidisme, waktu paruh insulin berkurang, kemungkinan besar karena peningkatan laju degradasi dan peningkatan pelepasan prekursor insulin yang tidak aktif secara biologis. Peningkatan penyerapan glukosa di usus, yang dimediasi oleh kelebihan hormon tiroid dan rendahnya kadar TSH, merupakan mekanisme lain yang digunakan hormon tiroid untuk memengaruhi metabolisme glukosa (Ogbonna dkk, 2019). Pada pasien yang terdiagnosa hipertiroidisme glukosa plasma meningkat dengan cepat setelah makan karbohidrat, kadang-kadang bahkan melebihi transport maksimum ginjal (Setiadji, 2016).

## B. Kerangka Teori



## C. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar TSH dengan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Hipertiroidisme.

HI: Terdapat hubungan antara Kadar TSH dengan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Hipertiroidisme.