

Efek Hipotiroidisme terhadap Keterlambatan Usia Menarche

Sinu Andhi Jusup¹, Setyo S Raharjo², Jarot Subandono³, Endang Listyaningsih⁴

1. Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
2. Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
3. Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
4. Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Korespondensi : andhijusup@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : Hormon Tiroid memiliki peran yang penting terhadap perkembangan dan fungsi organ reproduksi wanita. Pasien wanita dengan hipotiroidisme seringkali mengalami abnormalitas pada sistem reproduksi, termasuk terlambatnya usia *menarche*, gangguan siklus haid dan gangguan kesuburan. Mekanisme abnormalitas menstruasi pada hipotiroidisme belum sepenuhnya diketahui. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan hipotiroidisme sebagai salah satu penyebab keterlambatan *menarche*.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di kecamatan Ngargoyoso, kabupaten Karanganyar. Sampel wanita usia 20-45 tahun, jumlah sampel 80 sampel yaitu 40 sampel untuk kelompok hipotiroidisme (+) dan 40 sampel untuk kelompok hipotiroidisme (-). Diagnosis hipotiroidisme dilakukan dengan menggunakan *Zulewski's Clinical Scoring* dengan kriteria WHO/ICCIDD. Pasien dengan skor 5 atau lebih mengindikasikan adanya hipotiroidisme, sedangkan skor 0-2 mengindikasikan eutiroid. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji t.

Hasil : Pada group hipotiroidisme (+) kelompok usia terbanyak usia 40-45 tahun (35%). Mayoritas memiliki pekerjaan petani (40%) dan ibu rumah tangga (37,5%). Pendidikan terakhir SLTP (40%) dan diikuti dengan pendidikan terakhir SD (32,5%).

Rata rata usia *menarche* pada group hipotiroidisme (+) (14,08 tahun), lebih tinggi dibanding group hipotiroidisme (-) (12,53 tahun), namun secara statistik perbedaan usia *menarche* pada kedua group itu tidak signifikan ($p=0,098$).

Kesimpulan Status hipotiroidisme (+) tidak berpengaruh secara signifikan terhadap permulaan usia *menarche*. Hipotiroidisme tidak berpengaruh signifikan terhadap keterlambatan usia *menarche*

Kata Kunci: *hipotiroidisme; menarche; hormon tyroid*

ABSTRACT

Introduction. Thyroid hormones have an important role in the development and function of the female reproductive organs. Female patients with hypothyroidism often experience abnormalities in the reproductive system, including the late age of *menarche*, menstrual cycle disorders and fertility disorders. The mechanism of menstrual abnormalities in hypothyroidism is not yet fully known. The aim to know the reproductive system dysfunction earlier, so treatment of advanced reproductive disorders can be prevented.

Method. This study was an observational analytic study with case control method. This research was conducted in Ngargoyoso sub-district, Karanganyar district. The samples were womens 20-45 years old, 40 samples for the hypothyroidism (+) group and 40 samples for the hypothyroidism (-) group. The diagnosis of hypothyroidism was done using *Zulewski's Clinical Scoring* with WHO / ICCIDD criteria. Patients with a score of 5 or more indicate

hypothyroidism, while a score of 0-2 indicates euthyroid. The data obtained were analyzed using the t test.

Results. *In the hypothyroidism (+) group the most age group was 40-45 years old (35%). The majority have farmer jobs (40%) and housewives (37.5%). Whereas the last education was junior high school (40%) and was followed by the last primary education (32.5%). The average age of menarche in the hypothyroidism (+) group (14.08 years), was higher than the hypothyroidism (-) group (12.53 years), but statistically the age difference in menarche in the two groups was not significant ($p = 0.098$).*

Conclusion. *Hypothyroidism status didn't significantly influence the onset of menarche. Hypothyroidism has no significant effect on the late age of menarche*

Keywords: *hypothyroidism; menarche; thyroid hormone*

PENDAHULUAN

Hormon tiroid memiliki peranan besar dalam pertumbuhan, perkembangan, dan metabolisme jaringan tubuh¹. Hormon ini juga memiliki peran yang penting terhadap organ reproduksi wanita².

Pasien wanita dengan hipotyroidisme seringkali mengalami abnormalitas pada sistem reproduksi seperti gangguan menstruasi termasuk usia menarche yang terlambat, infertilitas, dan aborsi spontan. Mekanisme abnormalitas menstruasi pada hipotiroidisme belum sepenuhnya diketahui, tetapi didapatkan fungsi menstruasi kembali normal dengan penggantian hormon tiroid pada pasien post operasi³.

Hasil Rikesdas 2010 menunjukkan bahwa rata-rata usia *menarche* di Indonesia adalah 13 tahun, dengan kejadian lebih awal pada usia kurang dari 9 tahun dan lebih lambat sampai usia 20 tahun. Di Jawa Tengah sekitar 0,1% remaja mengalami *menarche* lebih awal pada usia 6-8 tahun, dan sekitar 26,3% lainnya mendapatkan *menarche* pada usia lebih dari 14 tahun⁴.

Iodium merupakan unsur penting dalam proses tumbuh kembang, dan merupakan zat gizi mikro. Kebutuhan iodium pada remaja adalah 150 µg/hari, jika asupan di bawah 50 µg/hari, maka kelenjar ini tidak mampu untuk mempertahankan sekresi hormon yang adekuat. Jika kebutuhan fisiologis tidak terpenuhi akan terjadi kelainan hipotyroidisme, yang akan berakibat pada

gangguan fungsi dan pematangan organ reproduksi⁵.

Salah satu daerah endemik gondok di Provinsi Jawa Tengah yaitu Kecamatan Nargoyoso, Kabupaten Karanganyar. Daerah tersebut memiliki *Total Goiter Rate* sebesar 51,9%, sehingga dapat diklasifikasikan ke dalam daerah endemik berat^{6, 7, 8}.

Dengan latar belakang tersebut di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh hipotiroid terhadap awal usia menarche pada wanita di Kecamatan Nargoyoso, Kabupaten Karanganyar.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik melalui pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di Kecamatan Nargoyoso, Kabupaten Karanganyar pada bulan November dan Desember 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *fixed exposure sampling*, sampel dipilih berdasarkan status hipotiroidisme, pada wanita usia subur berusia 20 – 45 tahun.

Diagnosis hipotiroidisme menggunakan skoring klinis terhadap tanda fisik dan gejala hipotiroidisme serta pemeriksaan pada kelenjar tiroid⁹. Zulewski *et al* (1997) merumuskan skoring untuk mendiagnosis hipotiroidisme dengan mengkolaborasikan dengan hasil pemeriksaan laboratorium. Skor 5 atau lebih mengindikasikan adanya hipotiroidisme,

sedangkan skor 0-2 mengindikasikan eutiroid¹⁰.

Gejala atau Tanda	Skor	
	Ditemukan	Tidak Ditemukan
Keringat berkurang	1	0
Suara serak	1	0
Parestesia	1	0
Kulit kering	1	0
Konstipasi	1	0
Gangguan pendengaran	1	0
Peningkatan berat badan	1	0
Gerakan melambat	1	0
Keterlambatan reflex ankle	1	0
Kulit kasar	1	0
Pembengkakan daerah periorbital	1	0
Kulit dingin	1	0

Pemeriksaan goiter dilakukan dengan posisi pasien berdiri, leher dan kepala tegak, kemudian dilanjutkan dengan posisi ekstensi. Pemeriksa melakukan inspeksi pada area leher, dilanjutkan dengan palpasi pada lobus dan isthmus tiroid. Klasifikasi hasil pemeriksaan sebagai berikut :

- Grade I : Tidak ditemukan goiter pada inspeksi maupun palpasi
- Grade II : Ditemukan goiter pada palpasi tetapi tidak ditemukan pada inspeksi dengan posisi leher normal
- Grade III : Ditemukan goiter baik pada inspeksi posisi normal maupun palpasi¹¹.

HASIL

Pengambilan data dilakukan pada bulan Januari 2019 di Kecamatan Ngargoyoso. Sampel yang didapatkan sebanyak 40 wanita usia subur dengan hipotiroidisme (+) dan 40 wanita usia subur dengan hipotiroidisme (-).

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian berdasar Umur.

Karakteristik Usia	Hipotyroidisme (+)		Hipotyroidisme (-)	
	n	%	n	%
20 – 24 th	3	7.5%	6	15%
25 – 29 th	3	7.5%	3	7,5%
30 – 34 th	11	27,5%	13	32.5%
35 – 39 th	9	22,5%	12	30%
40 – 45 th	14	35%	8	20%
Jenis Pekerjaan				
Petani	15	37,5%	18	45%
Wiraswasta	16	40%	13	32,5%
PNS	9	20%	5	12,5%
Pendidikan Terakhir				
SD	13	32,5%	8	20%
SLTP	16	40%	13	32,5%
SLTA	10	25%	14	35%
Diploma	0	0	4	10%
Sarjana S1	1	2,5%	1	2,5%

2. Usia menarche terhadap Status Hipotyroidisme

Tabel 2. Usia menarche terhadap Status Hipotiroidisme

	Usia Menarche (Th)		
	Terendah	Tertinggi	x ± SD
Hipotyroidisme (+)	10	16	14,08 ± 4,78
Hipotyroidisme (-)	11	15	12,53 ± 1,01

Dari tabel 4 tampak bahwa usia rata-rata menarche pada group Hipotyroidisme (+) adalah 14,08 tahun, lebih tinggi dibanding pada group Hipotyroidisme (-)

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 22.0 for ows*. Uji statistik yang digunakan adalah uji t. Hasil yang didapatkan

pada penelitian ini adalah $p = 0,98$ yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antar hipotiroidisme dengan usia menarche.

PEMBAHASAN

Subyek penelitian berusia 20 – 45 tahun telah sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kakuno *et al* (2010), di mana pada usia tersebut wanita sedang dalam usia subur. Berdasarkan karakteristik usia, pada group hipotiroidisme (-) prevalensi tertinggi pada kelompok usia 30-34 tahun dengan prevalensi 32,5%, sedang group hipotiroidisme (+) prevalensi tertinggi pada kelompok usia 40-45 tahun dengan prevalensi 35%. Hal ini sesuai dengan pernyataan Vanderpump *et al* (2011) di mana prevalensi hipotiroidisme meningkat seiring bertambahnya usia^{12, 13}.

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pekerjaan, diperoleh gambaran bahwa mayoritas subjek memiliki pekerjaan petani (40%) dan ibu rumah tangga (37,5%). Pekerjaan subjek berdampak pada tingkat sosial ekonomi keluarga yang dapat mempengaruhi insidensi hipotiroidisme. Pada tingkat sosial ekonomi yang rendah, kemungkinan terjadi kesulitan dalam pemenuhan kebutuhan gizi sehingga memungkinkan terjadinya hipotiroidisme.

Karakteristik subjek penelitian berdasar tingkat pendidikan terakhir, juga di dapatkan gambaran bahwa pada group hipotiroidisme (+) terbanyak pendidikan terakhir SLTP (40%) dan diikuti dengan pendidikan terakhir SD (32,5%). Tingkat pendidikan ini relatif rendah dibanding group hipotiroidisme (-), yang tingkat pendidikan tertinggi adalah SLTA (35%). Tingkat pendidikan yang rendah akan mempengaruhi pengetahuan subyek dalam hal kesehatan terutama dalam hal pemenuhan gizi terutama konsumsi Yodium, sehingga berperan dalam tingginya prevalensi hipotiroidisme⁵.

Rikesdas 2010 menunjukkan bahwa rata-rata usia *menarche* di Indonesia adalah 13

tahun, dengan kejadian *menarche* lebih awal pada usia kurang dari 9 tahun dan lebih lambat sampai usia 20 tahun. Di Jawa Tengah sekitar 0,1% remaja mengalami *menarche* lebih awal pada usia 6-8 tahun, dan sekitar 26,3% lainnya mendapatkan *menarche* pada usia lebih dari 14 tahun⁴.

Faktor status gizi remaja sangat mempengaruhi terjadinya *menarche*, semakin baik nutrisi dalam diet dan pemenuhan energi serta protein yang lebih tinggi akan mendorong anak mencapai berat dan lemak tubuh kritis pada usia yang lebih muda, sehingga memiliki kadar leptin yang dapat menstimulasi sekresi gonadotropin. Selain protein dan energi, iodium merupakan unsur penting dalam proses tumbuh kembang, dan merupakan zat gizi mikro. Iodium digunakan untuk sintesis hormon *Triiodothyronin* (T_3) dan *Tiroksin* (T_4), mekanismenya diatur oleh hormon yang merangsang tiroid (*Thyroid Stimulating Hormon/TSH*) dan hormone *Thyrotropin Releasing Hormon* (TRH) yang dikeluarkan oleh hipotalamus. Kebutuhan iodium pada remaja adalah 150 μ g/hari, jika asupan di bawah 50 μ g/hari, maka kelenjar ini tidak mampu untuk mempertahankan sekresi hormon yang adekuat. Jika kebutuhan Yodium tidak terpenuhi akan terjadi gangguan fungsional hormon tyroid, yang akan mempengaruhi sistem sistem dalam tubuh termasuk sistem reproduksi⁵.

Kadar TRH pada pasien hipotiroidisme akan meningkat. TRH selain merangsang sekresi T_3 dan T_4 juga merangsang laktotrof untuk mensintesis prolaktin berlebihan. Selain itu hormon tiroid terutama T_4 memiliki efek inhibisi terhadap sekresi prolaktin, sehingga biosintesis *prolactin inhibiting factor* (PIF) menurun, sehingga wanita dengan hipotiroidisme primer juga mengalami hiperprolaktinemia².

Hormon prolaktin memiliki efek inhibisi terhadap sekresi GnRH hipotalamus. Inhibisi ini sekaligus membuat supresi pada pembentukan LH dan FSH, sehingga

menghambat pematangan folikel. Peningkatan TRH merangsang pelepasan prolaktin oleh hipofisis dan sering mengakibatkan pubertas terlambat dan juga gangguan sistem reproduksi yang lain seperti gangguan kesuburan serta gangguan siklus menstruasi oligomenorrhea, poli menorrhea, amenorrhea^{2,5}.

Di samping itu, prolaktin yang tinggi juga menyebabkan peningkatan sekresi androgen dari kelenjar adrenal, yaitu dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAs). Tingginya kadar androgen ini juga turut menghambat pematangan folikel, sehingga dapat mengganggu siklus menstruasi^{2,14}.

Hormon tiroid yang tidak adekuat mempengaruhi metabolisme sex-steroid sehingga produksi *Sex-Hormone Binding Globulin* (SHBG) berkurang. Hormon tiroid meningkatkan produksi SHBG, yang juga dipengaruhi oleh *hepatocyte nuclear factor-4 α* (HNF-4 α) sebagai respon dari metabolisme liver. Selain itu, hormon tiroid juga meningkatkan akumulasi SHBG pada sel HepG2 dan meningkatkan level mRNA SHBG seluler¹⁵. Pada pasien hipotiroidisme, terjadi reduksi jumlah SHBG yang menyebabkan abnormalitas pada hormon lainnya¹⁶. SHBG memiliki fungsi lain yaitu untuk memperpanjang masa ketahanan testosteron dalam peredaran darah. Penurunan SHBG pada pasien hipotiroid akan diikuti dengan penurunan kadar testosteron total dalam serum, tetapi kadar testosteron bebas meningkat¹⁷. Peningkatan kadar testosteron akan diikuti dengan terjadinya penurunan FSH dan LH^{18,19}. Adanya penurunan kadar FSH dan LH dapat menyebabkan terjadinya gangguan siklus menstruasi pada wanita².

Hasil penelitian hipotyroid terhadap usia menarche menunjukkan bahwa rata-rata usia menarche pada group hipotyroidisme (+) (14,08 tahun), lebih tinggi dibanding group hipotyroidisme (-) (\pm 12,53 tahun). Hal ini kemungkinan ada kaitan antara gangguan hipotyroid dengan usia menarche. Pada wanita dengan hipotiroidisme terjadi perubahan-

perubahan hormonal, salah satunya yaitu penurunan SHBG yang kemudian diikuti dengan penurunan androgen, fluktuasi estrogen, dan penurunan total testosteron dan estrogen. Disamping itu, terjadi manipulasi pada aksis hipotalamus-pituitari sehingga menyebabkan inkoordinasi antara GnRH dan LH. Sebagai akibat dari ketidakstabilan ini, terjadi peningkatan TRH dari hipotalamus yang diikuti dengan peningkatan TSH dan prolaktin yang dilepaskan oleh pituitari. Pada wanita usia subur, ketidakstabilan ini dapat menyebabkan gangguan pada siklus menstruasi seperti oligomenorrhea, amenorrhea, polimenorrhea, dan menorrhagia¹⁶.

Namun secara statistik perbedaan usia menarche pada kedua group itu tidak signifikan $p=0,098$. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa hal, antara lain usia menarche tidak hanya berhubungan dengan fungsi hormon tiroid, masih ada beberapa faktor lain yang diperkirakan sebagai penyebab mundurnya usia menarche seperti status gizi, konsumsi energi, protein dll.

Kemungkinan lain yaitu :

- Desain penelitian *cross sectional* sehingga variabel hanya dinilai pada 1 waktu saja, sehingga tidak dapat diketahui berapa lama subjek telah mengalami hipotiroidisme, yang dapat berpengaruh terhadap kejadian gangguan siklus menstruasi.
- Selain itu karena keterbatasan dana, sehingga status hipotiroidisme dinilai menggunakan skoring, sehingga dimungkinkan terjadi bias selama pengambilan data. Hal ini dapat diatasi dengan pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan kadar TSH dan T₄ untuk mengetahui kadar hormon tiroid.

Penelitian dari Budi M.R, juga menunjukkan hasil tidak signifikan antara konsumsi yodium dengan kejadian usia menarche ($p=0,285$). Kejadian usia menarche tidak hanya berhubungan dengan konsumsi yodium tetapi juga oleh status gizi, konsumsi

energi, keterpaparan media informasi, dan pendidikan dari orang tua.

SIMPULAN

Dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa awal usia *menarche* tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,098$) antara group hipotyroidisme (+) dengan group hipotyroidisme (-). Status Hipotyroidisme tidak menyebabkan mundurnya usia menarche.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan disertai pemeriksaan laboratorium kadar hormon T_4 dan TSH untuk diagnosis hipotiroidisme.

Perlu dilakukan edukasi kepada warga kecamatan Ngargoyoso, kabupaten Karanganyar mengenai hipotiroidisme sehingga dapat mencegah terjadinya gangguan siklus menstruasi dan pencegahan terjadinya penyakit lain yang diakibatkan oleh hipotyroidisme.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih keluarga besar Puskesmas dan masyarakat Ngargoyoso yang telah membantu dalam terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood L. Human physiology: From cells to system, Edisi 9. Boston: Cengage Learning; 2014.
2. Simanjuntak P. Gangguan Haid dan Siklusnya. Dalam: Wiknjosastro H, Saifuddin A B, Rachimhadhi T. Ilmu Kandungan Edisi 2. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 2007: 204-229.
3. Gardner DG, Shoback D (2007). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, 8th Edition. San Fransisco: The McGraw Hill Company.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar 2010*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2010
5. Budi M.R. (2012). Hubungan Tingkat Konsumsi Energi, Protein, Dan Iodium Dengan Kejadian Menarche Pada Remaja Putri Di Smp Negeri 1 Tegalrejo Kabupaten Magelang 2012. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, Volume 1, Nomor 2, Tahun 2012, Halaman 605 – 616.
6. Suprpto B, Widardo, Suhanantyo. Pengaruh penghentian kapsul iodium terhadap prevalensi gondok pada anak sekolah dasar di daerah kekurangan iodium. Program Studi Ilmu Gizi Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret; 2010.
7. Dewi YLR, Widardo, Suprpto B. Iron and iodine supplementation in school children in Ngargoyoso sub-district, Karanganyar regency, Central Java, Indonesia. *Journal of Biology, Agriculture, and Health Care* 2013, 3(18): 18-92.
8. World Health Organization (WHO). Goitre as a Determinant of the Prevalence and Severity of Iodine Deficiency Disorders in Populations. Geneva. 2014.
9. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Ind J Endocrinol Metab* 2011, 15(2): 89-94.
10. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ (1997). Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82(3):771-776.
11. World Health Organization (WHO). Goitre as a Determinant of the Prevalence and Severity of Iodine Deficiency Disorders in Populations. Geneva. 2014.
12. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, Kamitani A, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocrinol J* 2010, 57(12): 1017-1022.
13. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *BMB* 2011, 99: 39-51.
14. Neema A, Sourya A, Samarth S, Inamdar SA, Khatri M, Mahajan SN. Gonadotropin levels in hypothyroid women of reproductive age group. *Ind J Obstet Gynaecol* 2011, 61(5):550-553.
15. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 α . *Journal of Molecular Endocrinology* 2009, 43:19-27.

16. Mansourian AR. Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: A review of literature. *PJBS* 2013, 16 (3): 112-120.
17. Nakhla AM, Hryb DJ, Rosner W, Romas NA, Xiang Z, Kahn SM. Human sex hormone binding globulin gene expression- multiple promoters and complex alternative splicing. *BMC Molecular Biology* 2009, 10(37): 1- 18.
18. Caminos-Torres R, Ma L, Snyder PJ. Testosterone-Induced Inhibition of the LH and FSH Responses to Gonadotropin-Releasing Hormone Occurs Slowly. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 44 (6) : 1142-1153.
19. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patient with hyper and hypothyroidism: how common and should we threat. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(5): 1815-1819.