

**FLUKTUASI KADAR TSH DAN FREE T4 SELAMA SUPLEMENTASI SPIRULINA  
SEBAGAI SUMBER IODIUM ALAMI PADA WANITA USIA SUBUR  
DI DAERAH ENDEMIK GAKI**

Sri Nuryani Wahyuningrum, R. Agus Wibowo dan Taufiq Hidayat

Balai Litbang GAKI (Gangguan Akibat Kekurangan Iodium)  
Kapling Jayan, Borobudur, Magelang 56553 Indonesia  
Email : sn\_yanie@yahoo.com

***FLUCTUATING OF TSH AND FREE T4 LEVELS DURING SPIRULINA  
SUPPLEMENTATION AS NATURAL IODINE SOURCE AT WOMAN  
OF CHILDBEARING IN IDD ENDEMIC AREA***

***Abstract***

*Spirulina is seawater microalgae that have potential as natural source of iodine and contain of 94.5 ppm iodine. The purpose of this study was to determine the effect of spirulina consumption on TSH and fT4 level at women of childbearing age in IDD (Iodine Deficiency Disorder) endemic area, who at risk of hypothyroidism. This is a Randomized Control Trial (RCT), double-blind research. Subjects were women of childbearing age (18-40 years), with TSH levels 3 to 6.2  $\mu$ IU /L, divided into 2 groups. The control group was given placebo and the treatment group were given spirulina, 1 g/day, for 3 months. Spirulina and placebo were capsulated in similar capsul. TSH and FT4 levels were analyzed by ELISA method from blood serum samples. Two cc of blood were taken from subject's arm vein. The results showed that spirulina supplementation did not affect TSH levels ( $P > 0.05$ ), but increasing thyroid hormone levels (fT4) higher than the control group ( $P < 0.05$ ). Spirulina can be used as alternative source of iodine beside salt fortification to improve thyroid function.*

*Keywords : iodine, fT4, spirulina, TSH*

**Abstrak**

Spirulina merupakan mikroalga berasal dari laut yang berpotensi menjadi sumber iodium alami dengan kandungan iodium sebesar 94,5 ppm. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsumsi spirulina terhadap kadar TSH dan fT4 pada wanita usia subur yang beresiko hipotiroid. Jenis penelitian adalah *Randomized Control Trial (RCT) double blind*. Subyek penelitian adalah Wanita Usia Subur (WUS) usia 18 - 40 tahun, mempunyai kadar TSH 3-6,2  $\mu$ IU/L, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok kontrol diberi plasebo dan kelompok perlakuan diberi spirulina, sebanyak 1 gr/hr, selama 3 bulan. Spirulina dan plasebo dikemas dalam bentuk kapsul yang serupa. Kadar TSH dan fT4 dianalisis dengan metode ELISA dari sampel serum darah subyek. Darah subyek diambil dari pembuluh vena lengan sebanyak 2 cc. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian spirulina tidak mempengaruhi kadar TSH ( $P > 0,05$ ), namun dapat meningkatkan kadar hormon tiroid fT4 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ( $P < 0,05$ ). Spirulina bisa menjadi alternatif sumber iodium selain garam untuk meningkatkan fungsi tiroid.

Kata kunci : iodium, fT4, spirulina, TSH

## PENDAHULUAN

Kekurangan iodium masih menjadi masalah kesehatan masyarakat bagi populasi seluruh dunia yang berdampak pada kematian perinatal, keterbelakangan mental dan sebagai penyebab terbesar kerusakan otak.<sup>1</sup> Pada orang dewasa, Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) mengakibatkan gondok, hipotiroid, gangguan fungsi mental, *Iodine Induce Hyperthyroidism* (IHH), perubahan karakteristik pada fungsi sistem organ antara lain melambatnya fisik, aktivitas mental dan fungsi pada hampir keseluruhan sistem organ. Jadi secara tidak langsung GAKI dapat menurunkan produktifitas manusia.<sup>2,3</sup> Indonesia sebagai salah satu negara berkembang masih mempunyai daerah endemik GAKI yang cukup tinggi. Dari hasil survei nasional terakhir tahun 2003, prevalensi GAKI yang diukur dengan indikator *Total Goiter Rate* (TGR) anak sekolah adalah 11,1%.<sup>1</sup> Hal ini menunjukkan bahwa GAKI merupakan masalah gizi laten yang artinya akan terus ada bila kita lengah tidak memperhatikan upaya penanggulangannya. Pada suatu daerah yang pernah dinyatakan endemik, maka kewaspadaan harus terus terpelihara untuk memantau munculnya kembali penderita GAKI.

Program eliminasi GAKI secara nasional sudah lama dilakukan antara lain dengan iodinasi garam secara nasional. Cakupan garam beriodium dengan kadar minimal 30 ppm pada tahun 2013 hanya sebesar 77,1%, masih jauh dibawah anjuran WHO yaitu sebesar  $\geq 90\%$ .<sup>4</sup> Di sisi lain, Kementerian Kesehatan saat ini telah membatasi konsumsi garam masyarakat karena konsumsi garam yang berlebihan merupakan salah satu faktor risiko kejadian hipertensi.<sup>5</sup> Sehingga diperlukan suatu alternatif pangan sebagai sumber iodium yang aman untuk memenuhi kecukupan asupan iodium tubuh. Salah satu sumber makanan kaya gizi dari laut yang sedang dikembangkan untuk memperbaiki status gizi adalah mikroalga spirulina. Spirulina dapat diserap oleh tubuh dengan baik karena struktur dinding selnya yang sederhana, sehingga zat gizi dan iodium yang terkandung akan lebih mudah diserap oleh tubuh. Spirulina mengandung iodium sebesar 94,5 ppm (hasil pemeriksaan di LPPT UGM, 2011).

Tingkat keamanan pangan spirulina telah teruji dengan banyaknya penelitian klinis yang telah dilakukan terutama sebagai sumber gizi untuk memperbaiki status gizi. Spirulina sudah

banyak digunakan sebagai alternatif pangan kesehatan yang mengandung bahan-bahan nutrisi lengkap yaitu protein (60-63%), karbohidrat (16%), lemak (4%), serat, 8 macam asam amino esensial, 12 macam asam amino non-esensial, 12 macam vitamin, asam lemak dan berbagai macam mikronutrien, termasuk iodium.<sup>6</sup> Dalam beberapa penelitian sebelumnya, spirulina sudah terbukti berperan dalam meningkatkan sistem imun tubuh, mempunyai efek antioksidan, efek anti-kanker, efek anti-virus, menurunkan hiperlipidemia, efek anti-alergi dan dapat memperbaiki status gizi.<sup>7,8,9</sup> FAO merekomendasikan spirulina sebagai makanan yang aman untuk dikonsumsi untuk segala usia.<sup>10</sup>

Saat ini penelitian tentang manfaat spirulina sebagai sumber iodium dan pengaruhnya terhadap fungsi tiroid masih belum dilakukan. Sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui hal tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian mikroalga spirulina terhadap fungsi tiroid dilihat dari kadar TSH dan *free* T4 (*fT4*) pada WUS di daerah endemik GAKI. Penelitian ini diharapkan bisa berkontribusi dalam membantu penanggulangan masalah GAKI dengan memberikan alternatif sumber iodium alami yang lebih aman dikonsumsi.

## BAHAN DAN METODE

### Desain dan Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomized Control Trial* (RCT) *double blind*. Blinding jenis intervensi dan kelompok subyek dilakukan pada tim peneliti dan subyek penelitian.

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan Mei - Oktober 2012. Lokasi penelitian di Kecamatan Kalibawang, Kabupaten Kulon Progo. Lokasi penelitian adalah daerah endemik GAKI dengan memperhatikan adanya riwayat kejadian goiter atau kretin data terbaru dari Klinik Litbang GAKI dan Puskesmas Kalibawang. Lokasi penelitian merupakan daerah dataran tinggi dengan ketinggian 500-1000 mdpl (perbukitan Menoreh) dan sebagian lainnya dengan ketinggian 100-500 mdpl.<sup>11</sup>

### Subyek Penelitian

Subyek adalah Wanita Usia Subur (WUS) usia 18-40 tahun, mempunyai kadar TSH 3-6,2  $\mu$ IU/L dan sedang tidak hamil. Menurut FAO/

WHO12, WUS merupakan salah satu populasi yang rawan terhadap kekurangan iodium. Berdasarkan perkembangan pemeriksaan ultrasensitif TSH untuk deteksi hipotiroid ringan, kadar TSH > 3  $\mu$ IU/L sudah mengarah ke hipotiroid ringan yang menunjukkan adanya hipofungsi ringan kelenjar tiroid.<sup>13,14</sup> Berdasarkan hal tersebut, peneliti mengambil *cut-off point* kadar TSH subyek dengan kisaran 3 – 6,2  $\mu$ IU/mL, sebagai subyek yang berada pada margin berisiko hipotiroid. Kriteria eksklusi subyek adalah : 1) Pernah menderita hipotiroid atau hipertiroid kronik (ditandai dengan adanya goiter/gondok yang masih terlihat atau sudah dioperasi); 2) Menderita penyakit akut (terkena penyakit infeksi yang mengharuskan untuk dirawat inap di puskesmas/Rumah Sakit); 3) Menderita penyakit kronik (jantung, asma, hipertensi, dll); 4) Hamil saat penelitian berjalan; 5) Mengundurkan diri; 6) Menunjukkan gejala sub klinis dan klinis hipertiroid ; 7) Tidak mengkonsumsi bahan intervensi atau garam yang disediakan selama 7 hari berturut-turut, hal ini berdasarkan lamanya waktu paruh hormon T4 yaitu selama 7 hari.<sup>15</sup>

### Besar Sampel

Penghitungan besar sampel menggunakan beda rerata dengan Rumus Lemeshow.<sup>16</sup> Adapun penghitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

Z  $1-\alpha/2$ : nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan tingkat kemaknaan untuk  $\alpha = 0,05$  adalah 1,96

Z  $1-\beta$  : nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan kuasa (power) sebesar yang diinginkan untuk  $\beta = 0,2$  adalah 0,842

$\sigma$  : standar deviasi (1,45)<sup>17</sup>

$\mu_1$  : mean outcome sebelum suplementasi ( $\mu_1$  TSH awal = 2,6  $\mu$ UI/ml) <sup>17</sup>

$\mu_2$  : mean outcome setelah suplementasi ( $\mu_2$  TSH akhir = 1,5  $\mu$ UI/ml) <sup>17</sup>

Hasil perhitungan dengan rumus di atas adalah jumlah minimal subyek 28 orang/kelompok, ditambah dengan cadangan drop-out 20% sebanyak 6 orang/kelompok. Jadi jumlah subyek adalah 34 orang/kelompok, sehingga untuk 2 kelompok dibutuhkan 68 orang subyek. Skrining

TSH dilakukan pada 320 orang WUS, kemudian dipilih 68 orang subyek yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dibagi menjadi 2 kelompok secara random. Pembagian kelompok subyek dilakukan oleh tenaga medis Klinik Litbang GAKI diluar tim peneliti.

### Bahan Intervensi

Kelompok kontrol diberi plasebo dan kelompok perlakuan diberi spirulina, masing-masing 1 gr/hr selama 3 bulan. Spirulina diberikan dalam bentuk serbuk yang sudah dikapsul, masing-masing kapsul berisi 500 mg. Dalam 1 gram spirulina kurang lebih mengandung 94,5  $\mu$ g iodium, jadi 1 gr/hr spirulina akan memenuhi kebutuhan iodium tubuh  $\pm 60\%$  AKG/hari (Angka Kecukupan Gizi iodium WUS sebesar 150  $\mu$ g/hari).<sup>18</sup> Spirulina diperoleh dari produsen lokal di Jepara. Plasebo yang diberikan pada kelompok kontrol adalah maltodekstrin. Maltodekstrin dipilih sebagai plasebo karena bersifat *inert* (tidak memberikan efek farmakologis). Plasebo dan spirulina diberikan dalam bentuk kapsul yang identik.

Bahan intervensi baik spirulina maupun plasebo diberikan sebulan sekali, dengan kemasan botol yang berisi 60 kapsul. Pemantauan kepatuhan dilakukan oleh petugas lokal (kader/bu kadus) yang akan mengunjungi rumah subyek setiap hari, untuk memastikan bahwa kapsul sudah diminum oleh subyek, kemudian petugas maupun subyek akan mengisi formulir kepatuhan yang sudah ada. Subyek juga diberi buku harian untuk menulis jadwal konsumsi bahan intervensi dan keluhan yang dirasakan. Buku harian akan diperiksa oleh petugas setiap seminggu sekali.

Kebutuhan garam beriodium untuk rumah tangga selama penelitian disediakan oleh peneliti dengan kisaran kadar yang sama yaitu 25-30 ppm. Garam diberikan dengan asumsi kebutuhan per hari adalah 10 gr/orang, jika dalam satu rumah tangga terdiri dari 4-5 orang, maka kebutuhan garam diperkirakan 1,5 kg/rumah tangga/bulan. Garam didistribusikan setiap sebulan sekali dengan pencatatan jumlah garam yang telah dikonsumsi.

### Analisis Kadar Hormon

Kadar TSH dan *fT4* dianalisis menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dari sampel serum darah. Darah subyek diambil dari pembuluh vena lengan sebanyak 2

cc. Kemudian disentrifuge untuk mendapatkan serumnya.

Persetujua Etik (*Ethical Approval*) Nomor : KE.01.04/EC/301/2012 tertanggal 27 April 2012.

**Analisis Data**

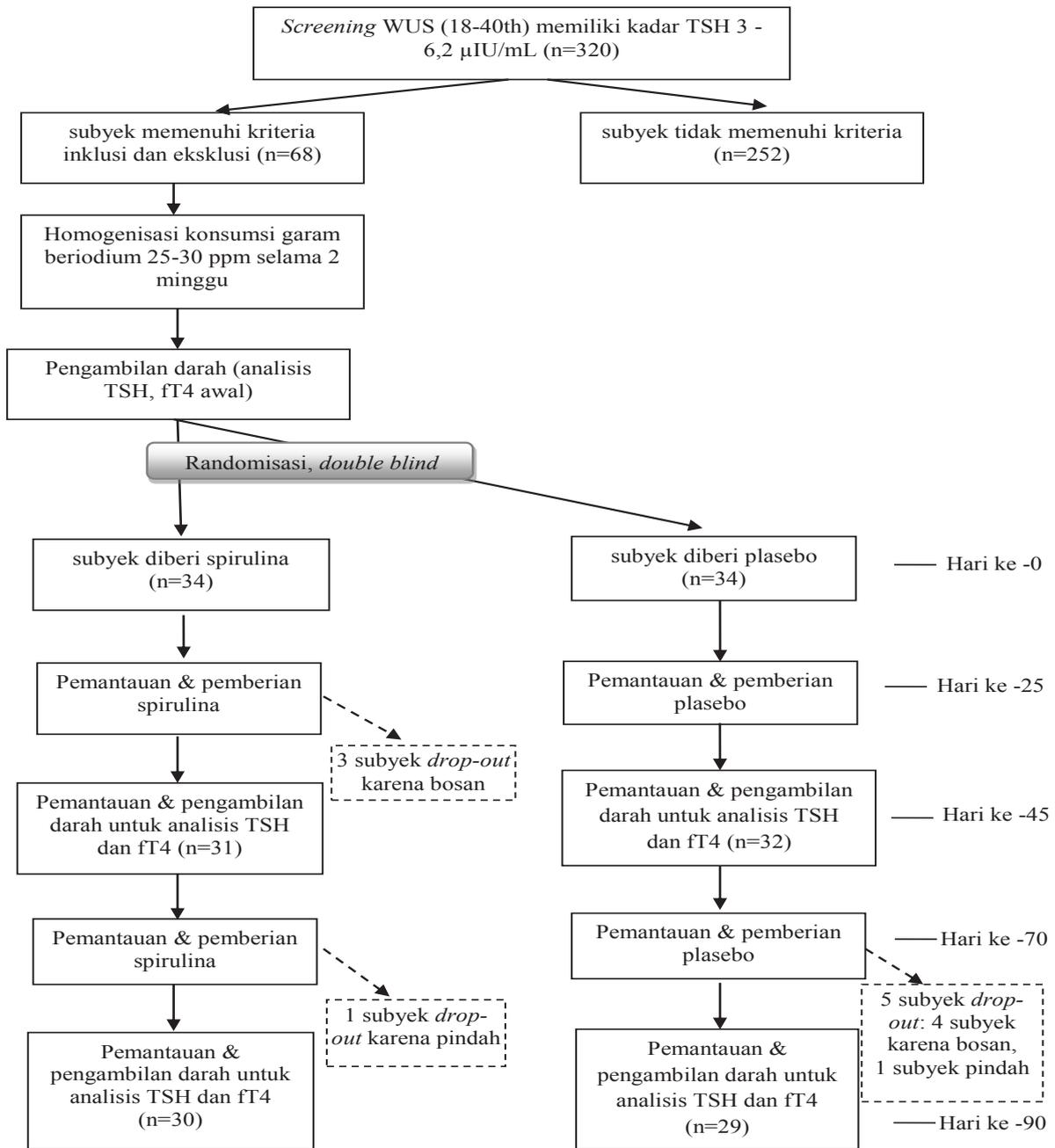
Karakteristik subyek penelitian dianalisis secara deskriptif. Perubahan kadar TSH dan ft4 dianalisis menggunakan *t-test*.

**Etik**

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Badan Litbangkes dengan surat

**HASIL**

Jumlah subyek adalah 68 orang, selama penelitian berjalan terdapat 9 orang drop out karena pindah dan tidak meneruskan mengkonsumsi bahan intervensi. Sehingga jumlah subyek yang mengikuti jalannya penelitian sampai selesai sebanyak 59 orang (Gambar 1).



**Gambar 1. Alur Penelitian *Double Blind RCT***

**Tabel 2. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian**

Variabel	Kelompok		P value
	Perlakuan (N=30 orang)	Kontrol (N=29 orang)	
<b>Usia<sup>b</sup></b>	32,47 ± 5,57	31,17 ± 7,06	0,439 <sup>a</sup>
<b>BB (kg)<sup>b</sup></b>	52,24 ± 6,77	51,29 ± 10,61	0,685 <sup>a</sup>
<b>TB (m)<sup>b</sup></b>	1,51 ± 0,03	1,50 ± 0,05	0,924 <sup>a</sup>
<b>IMT<sup>b</sup></b>	23,05 ± 2,81	22,63 ± 4,15	0,652 <sup>a</sup>
<b>Status Menikah<sup>c</sup></b>			0,071 <sup>a</sup>
• Menikah	30 (53,5%)	26 (46,4%)	
• Tidak Menikah	0 (0%)	3 (100%)	
<b>Pengguna Kontraseptic</b>			0,712 <sup>a</sup>
• Ya	20 (52,6%)	18 (47,4%)	
• Tidak	10 (47,6%)	11 (52,4%)	
<b>Jenis Kontraseptic</b>			0,932 <sup>a</sup>
• Pil	3 (60%)	2 (40%)	
• Susuk	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
• Suntik	7 (53,8%)	6 (46,1%)	
• Non-hormonal	3 (60%)	2 (40%)	
<b>Pendidikanc</b>			0,584 <sup>a</sup>
• TK/ sederajat	0 (0%)	1 (100%)	
• SD/ sederajat	8 (47,1%)	9 (52,9%)	
• SMP/ sederajat	12 (60%)	8 (40%)	
• SMA/ sederajat	10 (50%)	10 (50%)	
• Pendidikan tinggi	0 (0%)	1 (100%)	
<b>Pekerjaanc</b>			0,137 <sup>a</sup>
• Buruh	0 (0%)	3 (100%)	
• Pedagang/jasa/wiraswasta	0 (0%)	1 (100%)	
• Petani	12 (54,5%)	10 (45,5%)	
• Pegawai swasta	0 (0%)	1 (100%)	
• Ibu Rumah Tangga	18 (60%)	12 (40%)	
• Lainnya	0 (0%)	2 (100%)	
<b>Kapsul Iodiumc</b>			0,080 <sup>a</sup>
• Ya (> 2 tahun)	3 (100%)	0 (0%)	
• Tidak	27 (48,2%)	29 (51,8%)	
<b>Rata-rata Konsumsi Garam Beriodium (gr/indv/hr)<sup>b</sup></b>	6,57 ± 1,27	6,69 ± 1,43	0,751 <sup>a</sup>
<b>Kisaran Asupan Iodium/hari</b>	214 – 269 µg/hr	120 – 175 µg/hr	0,980 <sup>a</sup>
<b>Median UIE sebelum intervensi (µg/L)<sup>d</sup></b>	137 (22 - 281)	182 (2 - 287)	0,975 <sup>a</sup>
<b>Asupan Makronutrien</b>			0,635 <sup>a</sup>
• Kalori	1203,7 ± 278,79 (63% AKG)	1200 ± 401,59 (63% AKG)	
• Protein	31,20 ± 9,42 (62% AKG)	32,65 ± 13,56 (65% AKG)	

A. Tidak terdapat perbedaan signifikan ( $P > 0,05$ )

B. Mean ± SD

C. jumlah (%)

D. median (minimal-maksimal)

Tabel 1 menggambarkan karakteristik identitas secara umum pada kedua kelompok penelitian. Uji deskriptif terhadap karakteristik subyek menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok penelitian ( $P > 0,05$ ). Hal ini bisa diartikan bahwa karakteristik subyek secara umum pada kedua kelompok dalam keadaan yang homogen. Keadaan ini homogen diantara kedua kelompok sangat penting karena nantinya untuk melihat bahwa adanya perubahan dan perbedaan pada hasil dikarenakan bahan intervensi. Data konsumsi kapsul iodium menunjukkan terdapat 3 orang dari kelompok perlakuan pernah mendapatkan intervensi kapsul iodium namun sudah lebih dari 2 tahun sebelumnya. Berdasarkan program pemerintah tentang pemberian kapsul iodium, dosis kapsul iodium untuk wanita dewasa yaitu 200 mg dan 400 mg. Dosis 200 mg berefek selama 6 bulan, dan dosis 400 mg untuk 1 tahun.<sup>1</sup> Jadi dalam penelitian ini, kapsul iodium yang pernah dikonsumsi lebih dari 2 tahun sebelumnya sudah tidak mempengaruhi jumlah asupan iodium dalam tubuh subyek.

Jenis makanan dan pola makan subyek dalam penelitian ini bersifat homogen, dikarenakan lokasi tinggal subyek berada di dataran tinggi yang cukup jauh dari pasar dan jalan utama. Pemenuhan konsumsi makanan sehari-hari subyek sebagian besar masih mengandalkan bahan dasar dari ladang sendiri atau tukang sayur yang membawa sayur dari pasar, sehingga bahan makanan yang dikonsumsi rata-rata hampir sama. Rata-rata subyek hanya makan utama sebanyak 2 kali sehari, dengan rata-rata asupan kalori dan protein masih  $< 80\%$  AKG (tidak berbeda antar kelompok,  $P > 0,05$ , Tabel 1). Bahan makanan sumber iodium selain garam yang paling banyak dikonsumsi subyek antara lain mie dan telur, sumber makanan hewani seperti ayam, daging ataupun ikan sangat jarang sekali dikonsumsi, bahkan hampir tidak pernah. Dengan demikian sumber iodium utama berasal dari garam beriodium. Data konsumsi diperoleh melalui Recall 1x24 jam setiap sebulan sekali selama 3 bulan dan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) 1 bulan.

Median *Urinary Iodine Excretion* (UIE) diperiksa pada awal sebelum intervensi diberikan. Kadar UIE individu sangat bervariasi setiap harinya, maka data UIE digunakan untuk perkiraan asupan iodium dalam populasi. Median UIE pada kedua kelompok penelitian sudah menunjukkan kecukupan iodium yang baik/optimal (kisaran 100-199  $\mu\text{g/L}$ ). UIE merupakan indikator yang baik

untuk menggambarkan perubahan asupan iodium tubuh, dikarenakan hampir 90% kelebihan iodium dalam tubuh diekskresikan melalui urin.<sup>19,20</sup>

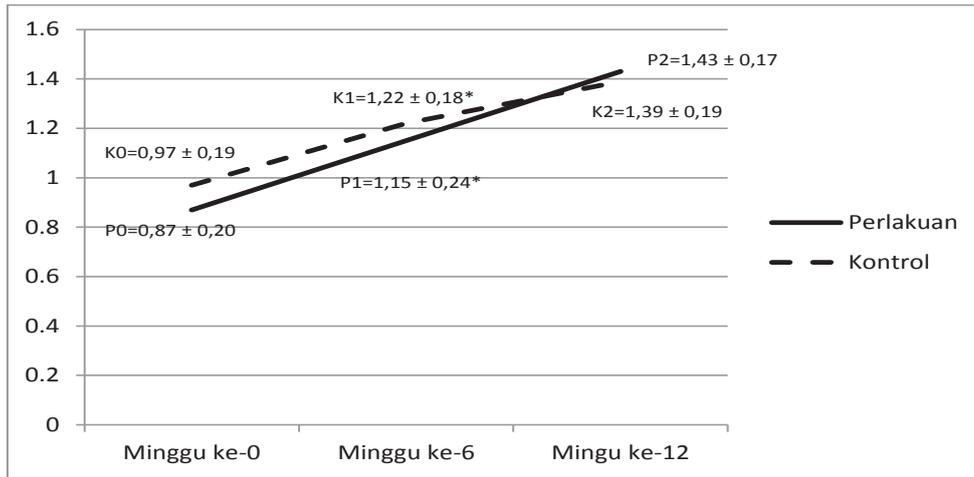
Rata-rata kadar TSH pada kelompok kontrol dan perlakuan mengalami fluktuasi meningkat pada minggu ke-6 kemudian turun pada minggu ke-12. Penurunan yang signifikan terjadi pada minggu 6 ke minggu 12 pada kelompok kontrol ( $P < 0,05$ ). Kadar TSH tidak berbeda antara 2 kelompok ( $P > 0,05$ ).

**Tabel 3. Distribusi Kadar TSH Subyek Selama Penelitian**

Tahap	Kadar TSH ( $\mu\text{IU/L}$ )	Kelompok		Total
		Perlakuan n (%)	Kontrol n (%)	
Minggu ke-0	3 - 6,2	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
	> 6,2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
Minggu ke-6	3 - 6,2	23 (76,7%)	23 (79,3%)	46 (77,9%)
	> 6,2	7 (23,3%)	6 (20,7%)	13 (22,1%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
Minggu ke-12	3 - 6,2	27 (90%)	26 (89,7%)	53 (89,8%)
	> 6,2	3 (10%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)

Dari Tabel 3 terlihat bahwa pada minggu ke-0 semua subyek masih mempunyai kadar TSH yang normal yaitu 3 - 6,2  $\mu\text{IU/L}$ . Pada minggu ke-6 mulai terdapat subyek yang memiliki kadar TSH  $> 6,2 \mu\text{IU/L}$  (hipotiroid sub klinis), baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan sebanyak 22,1%. Namun pada minggu ke-12 jumlah tersebut menurun menjadi 10,2%. Kadar TSH yang melebihi batas normal namun diikuti kadar *fT4* yang normal dikategorikan sebagai hipotiroid sub-klinis.<sup>7</sup>

Tren perubahan rata-rata kadar *fT4* pada kelompok kontrol dan perlakuan mengalami kenaikan pada minggu ke-6 dan terus meningkat hingga minggu ke-12. Perubahan dari minggu ke-0, 6 hingga ke-12 tersebut signifikan baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan ( $P < 0,05$ ). Terdapat perbedaan signifikan pada selisih kadar *fT4* ( $P < 0,05$ ), peningkatan kadar *fT4* pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini berarti bahwa konsumsi spirulina dapat menstimulasi kelenjar tiroid untuk mensekresi hormon tiroid dalam waktu 12 minggu, lebih tinggi jika dibandingkan dengan mengkonsumsi garam beriodium saja.



**Gambar 3. Perubahan Rata-rata Kadar FT4 Subyek Pada Minggu Ke-0, 6 dan 12**

Keterangan :

\*P < 0,05, signifikan

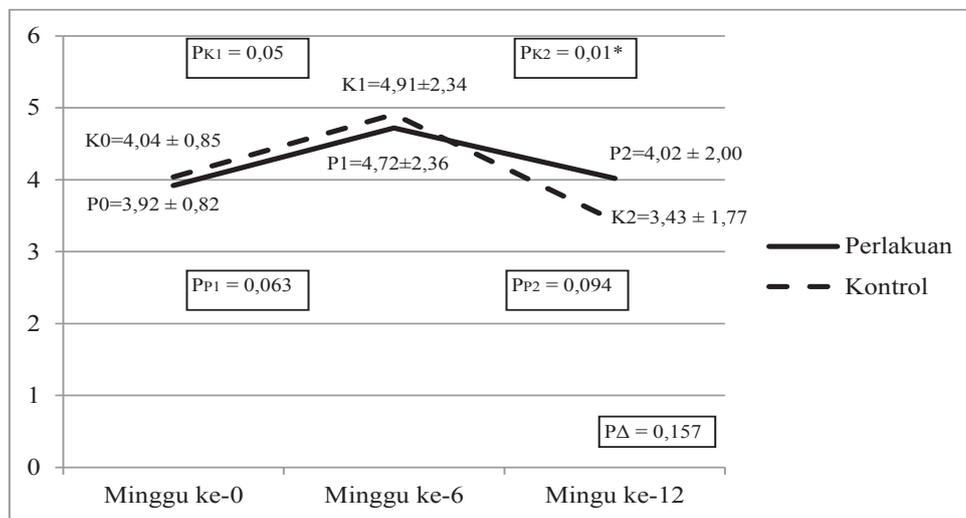
K0/K1/K2 : rata-rata kadar *fT4* pada kelompok kontrol pada minggu ke-0/6/12 ± SD

P0/P1/P2 : rata-rata kadar *fT4* pada kelompok perlakuan pada minggu ke-0/6/12 ± SD

PK1/PK2 : signifikansi perubahan *fT4* pada kelompok kontrol di minggu ke- 0 – 6 (K1), minggu ke- 6 – 12 (K2)

PP1/PP2 : signifikansi perubahan *fT4* pada kelompok perlakuan di minggu ke 0 – 6 (P1), minggu ke- 6 – 12 (P2)

PΔ : signifikansi perbedaan selisih kadar *fT4* antar kelompok



**Gambar 2. Perubahan Rata-rata Kadar TSH Subyek Pada Minggu Ke-0, 6 dan 12**

Keterangan :

Mean ± SD

\*P < 0,05, signifikan

K0/K1/K2 : rata-rata kadar TSH pada kelompok kontrol pada minggu ke-0/6/12 ± SD

P0/P1/P2 : rata-rata kadar TSH pada kelompok perlakuan pada minggu ke-0/6/12 ± SD

PK1/PK2 : signifikansi perubahan TSH pada kelompok kontrol di minggu ke- 0 – 6 (K1), minggu ke- 6 – 12 (K2)

PP1/PP2 : signifikansi perubahan TSH pada kelompok perlakuan di minggu ke 0 – 6 (P1), minggu ke- 6 – 12 (P2)

PΔ : signifikansi perbedaan selisih kadar TSH antar kelompok

**Tabel 4. Distribusi Kadar *fT4* Subyek Selama Penelitian**

Tahap	Kadar <i>fT4</i> (ng/dL)	Kelompok		Total
		Perlakuan n (%)	Kontrol n (%)	
Minggu ke-0	< 0,8	9 (30%)	2 (6,9%)	11 (18,64%)
	0,8 – 2	21 (70%)	27 (93,1%)	48 (81,36%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
Minggu ke-6	< 0,8	3 (10%)	1 (3,5%)	4 (6,77%)
	0,8 – 2	27 (90%)	28 (96,5%)	55 (93,23%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
Minggu ke-12	< 0,8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	0,8 – 2	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
	Total	30 (100%)	29 (100%)	59 (100%)
	0,8 – 2 Total			

Kisaran normal kadar *fT4* adalah 0,8 -2,00 ng/dL. Seseorang dengan kadar *fT4* <0,8 ng/dL merupakan suatu pertanda bahwa tubuh mulai kekurangan hormon tiroid dan disebut dengan hipotiroid primer. Pada awal penelitian terdapat 18,64% subyek dengan kadar *fT4* < 0,8 ng/dl. Jumlah tersebut berkurang pada minggu ke-6 menjadi 6,77% dan menjadi tidak ada sama sekali pada minggu ke-12. Hal tersebut berarti bahwa intervensi yang diberikan baik berupa garam dan spirulina dapat meningkatkan kadar *fT4* menjadi normal.

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini pengaruh pemberian intervensi terhadap fungsi tiroid diukur melalui indikator TSH dan *fT4*. Kadar *fT4* pada kelompok kontrol dan perlakuan meningkat signifikan secara bertahap pada minggu ke-6 dan 12. Pada awal pemeriksaan masih ditemukan subyek dengan kadar *fT4* dibawah normal (*hipotiroid primer*), dan pada akhir pemeriksaan di minggu ke-12 semua subyek memiliki kadar *fT4* pada kisaran yang normal. *fT4* merupakan produk primer dari kelenjar tiroid yang menghasilkan efek fisiologis dan berperan penting dalam proses *feedback* negatif. Bertambahnya jumlah subyek dengan kadar *fT4* yang normal merupakan pertanda baik, hal ini berarti bahwa intervensi yang diberikan bereaksi langsung pada kelenjar tiroid dengan meningkatkan fungsinya untuk mensekresi hormon tiroid. Pemberian garam beriodium dan spirulina sama-sama dapat meningkatkan kadar hormon tiroid. Namun dalam 12 minggu intervensi, konsumsi spirulina dapat meningkatkan kadar hormon tiroid lebih tinggi dibandingkan hanya konsumsi garam beriodium. Peningkatan hormon tiroid karena bahan intervensi masih berada dalam kisaran normal.

Kadar TSH pada subyek di awal, pertengahan dan akhir penelitian mengalami fluktuasi, yaitu

meningkat pada minggu ke-6, kemudian menurun pada minggu ke-12 (Gambar 2). Tren tersebut terjadi baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan, namun pada kelompok kontrol penurunan rata-rata kadar TSH lebih signifikan dibandingkan kelompok perlakuan. Adanya fluktuasi kadar TSH pada subyek masih belum bisa dijelaskan secara fisiologis. Secara teori seharusnya ketika kadar *fT4* meningkat, maka kadar TSH menurun sesuai dengan mekanisme *feedback* negatif. Mekanisme *feedback* negatif merupakan fungsi umpan balik tubuh, dimana pada saat kebutuhan iodium tubuh sudah tercukupi atau mulai berlebih ditandai dengan kadar hormon tiroid yang meningkat, maka kelenjar tiroid akan memberikan sinyal negatif kepada hipofisis anterior untuk mengurangi sintesis dan pelepasan TSH, sehingga kadar TSH akan menurun dan sintesis hormon tiroid pada kelenjar tiroid menjadi berkurang. Demikian juga apabila terjadi sebaliknya. Mekanisme lain yang mungkin bisa menjelaskan fenomena ini yaitu mekanisme *autoregulatori*, dimana produksi hormon tiroid bersifat independen tidak dipengaruhi oleh TSH. Contohnya pada manusia, peningkatan konsumsi iodium bisa jadi tidak disertai dengan peningkatan hormon tiroid atau penurunan konsentrasi TSH. Dengan demikian, manusia dapat mempertahankan sekresi tiroid normal dengan asupan iodium yang bervariasi dari 50 µg hingga beberapa miligram per hari. Mekanisme *autoregulatori* lebih untuk mengatur kekonstanan simpanan hormon tiroid, sedangkan mekanisme *feedback* lebih untuk mengatur konsentrasi hormon tiroid dalam plasma atau jaringan. Namun bagaimana terjadinya mekanisme *autoregulatori* pada saat ini masih belum bisa dijelaskan.<sup>21,22</sup> Adanya fenomena fluktuasi kadar TSH disertai peningkatan kadar *fT4* yang signifikan memerlukan follow up studi lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme dan bagaimana kondisi fungsi tiroid ketika intervensi dihentikan.

Peningkatan kadar TSH pada beberapa subyek di minggu ke-6 melebihi kisaran normal, namun tidak disertai dengan penurunan kadar *fT4* dan tidak menunjukkan gejala klinis hipotiroid. Kondisi dimana seseorang mempunyai kadar TSH melebihi normal namun kadar *fT4* normal disebut sebagai hipotiroid sub-klinis. Sebanyak 22% subyek mengalami hipotiroid sub-klinis di minggu ke-6 intervensi. Menurut pendapat beberapa pakar bahwa seseorang yang mempunyai peningkatan kadar TSH hingga > 10 µIU/L sebaiknya melakukan pengukuran ulang kadar TSH, diikuti dengan pemeriksaan kadar *fT4* selama 2 – 12 minggu. Ketika hasil pemeriksaan ulang mengarah ke hipotiroid subklinis, maka diperlukan pemeriksaan klinis lebih lanjut. Sedangkan pada seseorang dengan hipotiroid sub-klinis dengan nilai TSH < 10 µIU/L

masih terdapat kontroversi, dimana beberapa pakar merekomendasikan diperlukan suatu treatment, namun ada juga yang menentang diberikannya treatment, karena pada beberapa orang dengan hipotiroid sub-klinis akan kembali normal dengan sendirinya tanpa diberikan intervensi.<sup>23</sup> TSH merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan di hipofisis anterior. TSH menstimulasi pertumbuhan dan vaskularitas kelenjar tiroid, sintesis dan sekresi hormon tiroid. Pengukuran kadar TSH digunakan sebagai deteksi awal disfungsi tiroid.<sup>24,25</sup>

Hasil penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Sang, *et al.*<sup>26</sup> pemberian iodium dalam berbagai macam dosis 300, 400 dan 500 µg/hr selama 4 minggu pada wanita dewasa normal menyebabkan hipotiroid sub-klinis. Prevalensi subyek dengan hipotiroid sub-klinis meningkat di minggu ke-4 sebanyak 5-10%. Namun kadar TSH subyek dengan intervensi iodium 300 µg/hr kembali normal setelah 1 bulan intervensi berhenti diberikan, pada kelompok intervensi 500 µg/hr kadar TSH kembali normal setelah 3 bulan intervensi berhenti diberikan, sedangkan pada kelompok subyek intervensi 400 µg/hr hingga bulan ke-3 beberapa masih mengalami hipotiroid sub-klinis. Dari studi Theodoropolou, *et al.*<sup>27</sup> disebutkan bahwa subyek yang mendapat intervensi iodium 80 mg/hr selama 2 minggu mengalami peningkatan kadar TSH, dan kadar kembali normal setelah 5 hari intervensi dihentikan.

Berbeda dengan hasil penelitian Kahaly, *et al.*<sup>28</sup> subyek normal yang diberikan iodium 0,2 mg/hr selama 12 bulan memiliki kadar TSH dan T3 yang hampir stabil, namun kadar T4 meningkat. Dalam studi Paul, *et al.* cit Kahaly, *et al.*<sup>29</sup> pemberian iodium dalam dosis rendah (1,5 dan 4,5 mg/hr) pada subyek normal di daerah depleted iodium menyebabkan penurunan kadar T4 secara signifikan, sehingga memicu peningkatan kadar TSH. Dosis terendah yang tidak mempengaruhi fungsi tiroid adalah 0,5 mg/hr. Dalam penelitian yang lain, pemberian iodium dalam dosis rendah meningkatkan respon TSH pada TRH, pada beberapa subyek dijumpai peningkatan kadar serum TSH hingga di atas normal.<sup>30</sup> Dalam penelitian lainnya, subyek eutiroid yang diberi iodium 40 – 150 mg/hari selama 1 sampai 3 minggu, mengalami penurunan konsentrasi serum T3 dan T4 yang signifikan, dan peningkatan konsentrasi serum TSH.<sup>31</sup> Dalam penelitian Kumorowulan, *et al.*<sup>32</sup> pemberian abon ikan tuna sebagai sumber iodium selama 3 bulan dapat menurunkan kadar TSH dan meningkatkan kadar *fT4* secara signifikan. Hasil dari beberapa studi tersebut menggambarkan teori mekanisme kontrol fungsi hormon tiroid melalui mekanisme *feedback* negatif.

Dalam beberapa studi yang dirangkum dalam Roti & Vagenakis<sup>31</sup>, disebutkan bahwa pemberian iodium dalam jumlah yang sedikit dapat meningkatkan serum TSH di atas kisaran normal. Pemberian polyvinylpyrrolidone iodide dengan absorpsi 3 mg iodium/hari setiap hari selama 6 bulan dapat meningkatkan konsentrasi serum TSH secara signifikan. Namun setelah pemberian iodium dihentikan, nilai konsentrasi kembali ke nilai semula. Dalam Larsen & Ingbar<sup>5</sup> dijelaskan bahwa pemberian iodium dosis rendah secara berturut-turut dapat meningkatkan kadar sintesis hormon tiroid. Namun pemberian iodium dalam dosis yang besar seketika dapat menimbulkan reaksi penghambatan sintesis hormon tiroid yang disebut dengan efek *Wolff-Chaikoff*. Utiger<sup>3</sup> dalam tulisannya menyebutkan bahwa pada subyek normal yang diberikan intervensi hormonal atau terapi lainnya, dalam 1 bulan setelah intervensi dihentikan maka semua indikator akan kembali seperti awal sebelum pemberian intervensi. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut, sehingga tidak diketahui perubahan indikator selanjutnya setelah intervensi berhenti diberikan.

## KESIMPULAN

Suplementasi mikroalga spirulina pada WUS normal yang berisiko hipotiroid selama 3 bulan mempengaruhi peningkatan sekresi hormon tiroid (*fT4*), namun tidak mempengaruhi kadar TSH.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini bisa terlaksana dengan baik berkat dukungan dari beberapa pihak. Peneliti mengucapkan terima kasih atas berbagai macam dukungan kepada : 1. Reviewer Risbin Iptekdok 2012, 2. Dinkes Kab. Kulon Progo DIY, 3. Puskesmas Kalibawang, Kulon Progo, 4. Kepala Dusun dan seluruh responden penelitian di Kecamatan Kalibawang 5. Teman sejawat di Balai Litbang GAKI Magelang

## DAFTAR RUJUKAN

1. Direktorat Kesehatan dan Gizi Masyarakat. RAN KPP GAKY 2004. dalam: [kgm.bappenas.go.id/document/makalah/23\\_makalah.pdf](http://kgm.bappenas.go.id/document/makalah/23_makalah.pdf). 21 Oktober 2004 (diunduh 12 Mei 2011)
2. Hetzel, B.S and Clugston, GA. *Modern Nutrition in Health and Disease 9th ed.: Iodine*. Wolter Kluwer Comp: Philadelphia, 1999
3. Utiger, R.D. *Endocrinology & Metabolism 4th ed.* McGraw-Hill Inc: New York, 2001
4. Kemenkes RI. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Jakarta, 2014

5. Permenkes No. 30 Tahun 2013, Tentang Pencantuman Informasi Gula, Garam dan Lemak Serta Pesan Kesehatan Untuk Pangan Olahan dan Pangan Siap Saji. Ditetapkan di Jakarta, 11 April 2013.
6. Tietze, H.W. Spirulina: Micro Food Macro Blessing 4th ed. Australia: B. Jain Pub; 2004
7. Kozenko, R. & R.H. Henson. The Study of Spirulina: effect on the AIDS Virus, Cancer and the Immune System. *Healthy & Natural J* 2006.
8. Belay, A. The Potential Application of Spirulina (Arthospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management. *The J. of the Am. Nutraceutical Association*, 2002. 5 (2): 27-48.
9. Heierli, U. Sustainable Approaches to Combat Malnutrition: Small-Scale Production and Marketing of Spirulina. India, 2007
10. Food and Agriculture Organization (FAO) United States. A Review On Culture, Production and Use Of Spirulina As Food for Humans and Feeds for Domestic Animals and Fish. Roma, 2008
11. Dinkes Kab. Kulon Progo. Profil Kesehatan Kabupaten Kulon Progo Tahun 2007. Wates, 2007
12. FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements: Iodine. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Thailand, 2001
13. Rose, S.R.. Thyrotropin Above 3 is not Usually Normal. *The Endocrinologist J.*, 2006; 16: 189-190
14. Fatourechi, V. What's a Normal TSH?. Mayo Clinic College of Medicine: USA, 2006
15. Larsen, P.R and Ingbar, S.H. Williams: Textbook of Endocrinology. WB Saunder Comp: Philadelphia. 1992
16. Lemeshow, S., Hosmer Jr., DW., and Klar, J. Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 1997
17. Kartono, D., Samsudin, M. and Nurcahyani, Y.D. (2010) Hubungan Antara Gizi Iodium dengan Fungsi Tiroid. Laporan Akhir Penelitian. Magelang: BP2GAKI
18. Depkes RI. KepMenkes RI No. 1593/MENKES/SK/XI/2005 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan Bagi Bangsa Indonesia. 2005
19. WHO. Iodine Status Worlwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: WHO, 2004
20. WHO/Unicef/ ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes. India, 1992
21. Greenspan, F.S and Baxter, J.D. Endokrinologi Dasar dan Klinik. EGC : Jakarta. 1995
22. Utiger, R.D. Endocrinology and Metabolism 4th ed. McGraw-Hill Inc: New York.; 2001
23. Khandelwal D and Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism : who to treat and how. *Drugs*, 2012;72 (1) : 17-33
24. Porterfield, S.P and White, B.A. Endocrine Physiology 3rd ed. Connecticut: Elsevier Pub. 2007
25. Demers, L.M. and Spencer, C.A. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for The Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002
26. Sang, Z., Wang PP., Yao Z., Shen J., Halfyard B., Tan L., Zhao N., Wu Y., Gao S., Tan J., Liu J., Chen Z. and Zhang W. Exploration of the safe upper level of iodine intake in euthyroid Chinese adults : a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 2012 (95) : 367 - 373
27. Theodoropoulou A., Vagenakis AG., Makri, M. and Markou, KB. Thyroid hormone synthesis and secretion in humans after 80 miligrams of iodine for 15 days and subsequent withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 (92) : 212-4
28. Kahaly, G., Dienes, HP., Beyer, JR. and Hommel, G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (82) : 4049-4053
29. Paul T., Meyers B., Witorsch RJ, et al. The effect of small increase in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism* 1988 (37) 14-19 In. Kahaly, G., Dienes, HP., Beyer, JR. and Hommel, G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997(82): 4049-4053
30. Gardner DF., Centor RM and Utiger RD. Effect of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28 : 283 – 8 In. Kahaly, G., Dienes, HP., Beyer, JR. and Hommel, G. Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Low Dose Iodide in Endemic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (82): 4049-4053
31. Roti, E., Vagenakis, AG. Effect of Excess Iodide: Clinical Aspects. Braverman, LE., and Utiger, RD, ed. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text, 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. 2005
32. Kumorowulan S., Kusriani, I., Wibowo, A. dan Nurcahyani, YD. Perubahan indikator fungsi tiroid setelah intervensi sumber iodium. Prosiding Seminar ilmiah nasional GAKI: Peran litbang sebagai jembatan menuju eliminasi GAKI 29 November 2012, Yogyakarta Indonesia. pp: 224 – 232. 2012