

HUBUNGAN TINGKAT STRES DENGAN KEJADIAN HIPERTIROID PADA WANITA USIA SUBUR

The Relationship between Stress Level and Hyperthyroid Incidence in Women of Childbearing Age

Muhamad Arif Musoddaq^{1*}, Taufiq Hidayat¹, Mohamad Samsudin¹

¹ Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Badan Riset dan Inovasi Nasional
Jalan Raya Jakarta-Bogor, Pakansari, Cibinong, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

*e-mail: muha288@brin.go.id

Submitted: September 15th, 2022, revised: November 8th, 2022, approved: November 9th, 2022

ABSTRACT

Background. Hyperthyroidism can result in a fast heart rate, weight loss, increased appetite, and anxiety. Hyperthyroidism is more common in women. Exposure to cigarette smoke, psychological stress, hormonal contraception use, age, delivery period, and iodized salt consumption can all trigger hyperthyroidism. **Objective.** This study examined the relationship between smoking status, stress level, hormonal contraception use, age, postpartum period, and use of household iodized salt with the incidence of hyperthyroidism in women of childbearing age. **Method.** It was an observational study with a case-control design conducted on new patients of women of childbearing age 15–49 years at the Clinic of Iodine Deficiency Disorders, Magelang in 2013–2014. The study population consisted of a case group, of 51 female patients of childbearing age diagnosed with hyperthyroidism, and a control group, consisting of 102 women of childbearing age who were diagnosed healthy without thyroid function disorders (euthyroid). Data were gathered through interviews and a rapid iodine content test of household salt. A chi-square test was conducted to obtain if there was a bivariate relationship between independent variables and the prevalence of hyperthyroidism in respondents. A logistic regression analysis was used to determine the relationship between the dependent variables and the incidence of hyperthyroidism. **Results.** Women of childbearing age with severe stress had a risk of hyperthyroidism 2.4 times more than women of childbearing age with mild stress (OR=2.435; 95% CI=1.031–5.755; $p=0.043$; $p<0.05$). Women of childbearing age who do not use hormonal contraception have a risk of hyperthyroidism 3.5 times more than those who use hormonal contraception (OR=0.284; 95% CI=0.114–0.709; $p=0.007$; $p<0.05$). **Conclusion.** Severe stress is associated with the risk of hyperthyroidism in women of childbearing age. They should carry out stress management to prevent hyperthyroidism and its recurrence.

Keywords: hormonal contraception, hyperthyroidism, stress, women of childbearing age

ABSTRAK

Latar Belakang. Hipertiroid dapat mengakibatkan percepatan detak jantung, penurunan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan kecemasan. Hipertiroidisme lebih sering terjadi pada wanita. Paparan asap rokok, stres psikologi, penggunaan kontrasepsi hormonal, umur, periode melahirkan, dan konsumsi iodium pada tahap tertentu dapat memicu hipertiroid. **Tujuan.** Penelitian ini mencari hubungan antara status merokok, tingkat stres, penggunaan kontrasepsi hormonal, umur, dan penggunaan garam beriodium rumah tangga dengan kejadian hipertiroid pada wanita usia subur (WUS). **Metode.** Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain kasus-kontrol pada pasien baru WUS berusia 15–49 tahun di Klinik Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) Magelang tahun 2013–2014. Populasi penelitian terdiri atas kelompok kasus yaitu 51 pasien WUS didiagnosis hipertiroid. Kelompok kontrol yaitu 102 WUS yang didiagnosis sehat dan tidak mengalami gangguan fungsi tiroid (eutiroid/normal). Data dikumpulkan melalui wawancara responden disertai uji cepat kandungan iodium garam rumah tangga. Uji *Chi-square* dilakukan

untuk mendapatkan hubungan bivariat antara variabel independen dan kejadian hipertiroid pada responden. Analisis uji regresi logistik dilakukan untuk mendapatkan hubungan variabel dependen secara bersamaan terhadap kejadian hipertiroid. **Hasil.** Wanita usia subur (WUS) dengan stres berat mempunyai risiko hipertiroid 2,4 kali daripada WUS dengan stres ringan (OR=2,435; 95% CI=1,031–5,755; $p=0,043$; $p<0,05$). Wanita usia subur (WUS) bukan pengguna kontrasepsi hormonal memiliki risiko hipertiroid 3,5 kali dibandingkan dengan WUS pengguna kontrasepsi hormonal (OR=0,284; 95% CI=0,114–0,709; $p=0,007$; $p<0,05$). **Kesimpulan.** Stres berat berhubungan dengan risiko hipertiroid pada WUS. Wanita usia subur (WUS) hendaknya melakukan manajemen stres sebagai salah satu upaya pencegahan terhadap hipertiroid dan juga pencegahan kekambuhan hipertiroid.

Kata kunci: kontrasepsi hormonal, hipertiroid, stres, wanita usia subur

PENDAHULUAN

Hipertiroidisme adalah suatu kondisi ketika kelenjar tiroid melepaskan hormon tiroid secara berlebih dibandingkan dengan yang dibutuhkan tubuh. Kondisi ini dapat mengakibatkan tirotoksikosis, yaitu berbagai bentuk manifestasi interaksi kelebihan hormon tiroid pada jaringan tubuh berupa percepatan detak jantung, penurunan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan kecemasan.¹ Manifestasi klinis kelainan fungsi tiroid bervariasi dan tidak spesifik, maka diagnosis disfungsi tiroid sebagian besar berdasarkan konfirmasi biokimia.²

Hipertiroidisme merupakan kelainan fungsi tiroid dan gangguan endokrin utama di dunia.³ Prevalensi hipertiroid di Amerika pada wanita sebesar 1,9 persen dan pria 0,9 persen. Prevalensi hipertiroid di Eropa berkisar 1–2 persen, sementara di Inggris sebesar 0,8 per 1000 wanita per tahun.⁴ Wanita memiliki risiko kesehatan lebih tinggi dibandingkan dengan pria terkait dengan fungsi reproduksi, karena hipertiroid menyebabkan gangguan siklus menstruasi, ketidaksuburan, gangguan pada janin, dan keguguran.^{5,6}

Pada daerah dengan asupan iodium cukup, penyebab hipertiroidisme paling umum adalah penyakit Graves diikuti oleh gondok nodular toksik.⁷ Pada penyakit Graves kelebihan hormon

tiroid disebabkan oleh stimulasi tidak teratur reseptor *thyroid stimulating hormone* (TSH) oleh antibodi TSH reseptor yang autoreaktif, sehingga kelenjar tiroid terus menerus menghasilkan hormon tiroid.⁸ Penyakit Graves umumnya terjadi di daerah cukup iodium,⁹ dengan insiden puncak terjadi di antara pasien berusia 30–60 tahun.¹⁰ Predisposisi genetik menyumbang 79 persen dari risiko penyakit Graves, sedangkan faktor lingkungan menyumbang 21 persen.¹¹ Faktor risiko non-genetik untuk perkembangan penyakit Graves termasuk stres psikologis,^{12,13} merokok,¹⁴ dan jenis kelamin perempuan.^{15,16} Periode pasca melahirkan juga dapat memicu dan ikut menentukan timbulnya hipertiroid.^{17,18} Evaluasi peristiwa-peristiwa hidup penyebab stres (*stressful life events*) sebelum timbulnya hipertiroid yang dilakukan oleh Matos-Santos menunjukkan semua pasien hipertiroid memiliki tingkat stres lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁹ Tingkat stres akibat peristiwa hidup juga berhubungan dengan tingkat kekambuhan pasien hipertiroid setelah mendapat pengobatan.²⁰ Merokok dikaitkan dengan *free-tetraiodotironin* (fT4) dan *free-triiodotironin* (fT3) yang lebih tinggi, serta tingkat TSH yang lebih rendah.²¹ Penyakit Graves lebih sering terjadi pada wanita, sekitar 3 persen wanita dan 0,5 persen pria mengalami penyakit Graves selama hidup mereka.⁹

Penggunaan kontrasepsi hormonal juga dapat berpengaruh pada kejadian hipertiroid. Hormon sintetis termasuk yang berasal dari penggunaan kontrasepsi hormonal, secara efektif menurunkan kadar fT4 dalam darah sehingga mencegah terjadinya hipertiroid.²² Menurut penelitian Strieder *et al.* dan Vestergaard *et al.*, penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen mempunyai efek protektif terhadap hipertiroid.^{23,24} Penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung estrogen mencegah terjadinya inflamasi dan merangsang sintesis dan sekresi *thyroxine binding globulin* (TBG) oleh hati,²⁵ sedangkan kontrasepsi hormonal yang mengandung progesteron akan merangsang sintesis dan sekresi TBG.²⁶ Peningkatan TBG dalam darah akan menyebabkan kadar fT4 dalam darah turun, sehingga mencegah terjadinya hipertiroid.²⁵

Pada daerah-daerah kekurangan iodium, kejadian hipertiroid seringkali berhubungan dengan nutrisi iodium populasi.^{27,28} Pada defisiensi iodium tingkat ringan sampai sedang, peningkatan aktivitas tiroid dapat mengompensasi asupan iodium yang rendah dan mempertahankan eutiroidisme pada sebagian besar individu. Akan tetapi stimulasi tiroid kronis menghasilkan peningkatan prevalensi gondok nodular toksik dan hipertiroidisme dalam populasi. Prevalensi gondok nodular toksik yang tinggi biasanya menghasilkan peningkatan lebih lanjut dalam prevalensi hipertiroidisme jika asupan iodium selanjutnya ditingkatkan dengan iodisasi garam.²⁹

Di Indonesia defisiensi iodium dan dampaknya merupakan salah satu permasalahan laten yang dihadapi dan diupayakan penanggulangannya, terutama melalui peredaran garam beriodium. Akan tetapi upaya penanggulangan tersebut

selain meningkatkan asupan iodium juga dapat memicu hipertiroid. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007 melaporkan sebanyak 12,8 persen laki-laki dan 14,7 persen perempuan diduga mengalami hipertiroid.³⁰ Menurut *The Indonesian Society of Endocrinology Task Force for Thyroid Disease*, hipertiroid menjadi salah satu gangguan tiroid utama di Indonesia.³¹ Data dari Klinik Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) Magelang menunjukkan bahwa pada tahun 2013 dari total 571 pasien dewasa yang sebagian besar berasal dari Jawa Tengah, sebanyak 32 persen didiagnosis hipertiroid, lima persen hipotiroid, dan 63 persen eutiroid. Sementara pada tahun 2014 dilaporkan bahwa dari 397 pasien dewasa sebesar 35 persen didiagnosis hipertiroid, satu persen hipotiroid, dan 57 persen eutiroid.³²

Dengan memperhatikan kecenderungan peningkatan kejadian hipertiroid dan dampak yang mungkin ditimbulkan, faktor risiko hipertiroid perlu diketahui untuk upaya pencegahan maupun penanganan hipertiroid, terutama pada wanita usia subur (WUS) sebagai kelompok rentan. Penelitian ini membahas mengenai hubungan antara kejadian hipertiroid dan beberapa faktor risiko yaitu: umur, penggunaan kontrasepsi hormonal, status merokok, riwayat melahirkan dalam satu tahun terakhir, tingkat stres, dan kebiasaan penggunaan garam beriodium dalam rumah tangga pada WUS.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain kasus-kontrol (*case-control*) yang dilakukan pada pasien baru WUS berusia 15–49 tahun yang telah didiagnosis fungsi tiroidnya di Klinik GAKI Magelang pada tahun 2013–2014. Populasi penelitian terdiri atas kelompok kasus

(hipertiroid) dan kelompok kontrol (eutiroid/normal). Kelompok kasus dan kontrol ditentukan dengan diagnosis dokter yang telah ditegakkan melalui pemeriksaan biokimiawi darah, yaitu kadar TSH dan fT4. Pada kelompok kasus maupun kontrol diberlakukan kriteria inklusi yaitu bersedia mengikuti penelitian, dan kriteria eksklusi yaitu telah menjalani terapi pengobatan terkait fungsi tiroid sebelum pemeriksaan dan menderita penyakit kronis berdasarkan diagnosis dokter.

Jumlah sampel didasarkan pada perhitungan besar sampel minimal untuk uji hipotesis terhadap *Odds Ratio* (OR).³³ Berdasarkan penelitian terdahulu didapatkan orang yang mengalami stres berat mempunyai risiko 3,7 kali menderita hipertiroid dibandingkan dengan yang mengalami stres ringan, dengan proporsi orang yang mengalami stres berat tetapi tidak mengalami hipertiroid sebesar 40,6 persen.³⁴ Dari perhitungan besar sampel minimal dengan kesalahan tipe I (α) 0,05 serta kesalahan tipe II (β) 0,10, diperoleh jumlah sampel minimal kelompok kasus sejumlah 51 sampel.

Dari data Klinik GAKI Magelang, diperoleh 51 responden hipertiroid yang memenuhi kriteria sebagai kelompok kasus. Sementara kelompok kontrol berjumlah dua kali kelompok kasus, yaitu 102 responden yang didiagnosis normal (eutiroid). Data yang dikumpulkan meliputi status merokok, tingkat stres, penggunaan kontrasepsi hormonal, riwayat melahirkan dalam satu tahun terakhir, dan kebiasaan penggunaan garam iodium di rumah tangga. Data dikumpulkan melalui wawancara responden dan uji cepat kandungan iodium garam rumah tangga. Instrumen pengumpulan data berupa kuesioner *Social Readjustment Rating Scale* untuk

mengukur tingkat stres,³⁵ kuesioner terstruktur yang meliputi alat/cara KB dan riwayat kehamilan yang disusun berdasarkan kuesioner Riskesdas tahun 2013,³⁶ dan kuesioner survei garam iodium rumah tangga dari Badan Pusat Statistik (BPS).³⁷

Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan karakteristik responden. Analisis bivariat melalui uji *Chi-square* dilakukan untuk mendapatkan hubungan antara variabel tingkat stres, penggunaan kontrasepsi hormonal, status merokok, riwayat melahirkan dalam satu tahun terakhir, kebiasaan menggunakan garam iodium dan kejadian hipertiroid pada responden. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik dilakukan pada variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai signifikansi hubungan kurang dari 0,25 ($p < 0,25$), untuk mendapatkan hubungan antara tingkat stres dan hipertiroid setelah dilakukan kontrol variabel yang berpengaruh.

HASIL

Responden penelitian berasal dari berbagai latar belakang umur, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, status perkawinan, dan asal tempat tinggal. Terdapat 153 responden penelitian yang terdiri atas 51 WUS pada kelompok kasus (hipertiroid) dan 102 WUS pada kelompok kontrol (eutiroid). Pada kelompok kasus maupun kontrol, responden paling banyak berumur 40–49 tahun, berpendidikan sampai dengan tamat SD, tidak bekerja, berstatus kawin, dan bertempat tinggal di Kabupaten Magelang. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan karakteristik tingkat pendidikan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Responden pada Kelompok Kasus dan Kontrol

Karakteristik	Kasus (Hipertiroid) (51)		Kontrol (Eutiroid) (102)		p
	n	%	n	%	
Umur					
<30 tahun	15	29,4	20	19,6	0,337
30–39 tahun	17	33,3	34	33,3	
40–49 tahun	19	37,3	48	47,1	
Tingkat pendidikan					
s.d.Tamat SD	14	27,5	46	45,1	0,016 *)
Tamat SMP	13	25,5	26	25,5	
Tamat SMA	12	23,5	23	22,5	
Tamat D3/S1	12	23,5	7	6,9	
Pekerjaan					
Tidak bekerja	24	47,1	44	43,2	0,448
Petani	9	17,6	29	28,4	
PNS/POLRI/TNI/Pegawai Swasta	11	21,6	15	14,7	
Wirausaha	7	13,7	14	13,7	
Status kawin					
Kawin	46	90,2	89	87,3	0,595
Tidak kawin	5	9,8	13	12,7	
Tempat tinggal					
Magelang	27	52,9	57	55,9	0,997
Purworejo	14	27,5	20	19,6	
Temanggung	5	9,8	8	7,8	
Wonosobo	2	3,9	6	5,9	
Sleman	2	3,9	9	8,8	
Kulonprogo	1	2,0	2	2,0	

*) $p < 0,05$; terdapat perbedaan karakteristik antara kelompok kasus dan kontrol

Sebanyak 27,5 persen WUS hipertiroid dan 14,7 persen WUS eutiroid mempunyai riwayat stres berat satu tahun terakhir sebelum diagnosis fungsi tiroid. Namun demikian tidak dijumpai hubungan bermakna antara tingkat stres dan kejadian hipertiroid ($p = 0,058$, $p > 0,05$). Pada WUS hipertiroid sebanyak 13,7 persen menggunakan kontrasepsi hormonal, sedangkan pada WUS eutiroid sebanyak 34,3 persen menggunakan kontrasepsi hormonal selama satu tahun terakhir sebelum diagnosis fungsi tiroid. Wanita usia subur (WUS) yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal mempunyai risiko lebih besar, yaitu 3,3 kali daripada WUS

yang menggunakan kontrasepsi hormonal (OR=3,284; $p = 0,007$, $p < 0,05$). Sebanyak 68,6 persen WUS hipertiroid dan 52,9 persen WUS eutiroid merupakan perokok aktif/pasif. Status merokok berhubungan bermakna dengan hipertiroid. Wanita usia subur (WUS) perokok aktif/pasif 2,1 kali lebih berisiko hipertiroid dibandingkan dengan WUS bukan perokok dengan interval kepercayaan 95% (OR=2,103; $p = 0,038$, $p < 0,05$). Pada WUS hipertiroid sebanyak 62,7 persen berumur kurang dari 40 tahun, sementara pada WUS eutiroid sebanyak 53 persen berumur 40 tahun atau lebih ketika dilakukan diagnosis fungsi tiroid. Tidak terdapat

hubungan bermakna antara umur dan kejadian hipertiroid ($p=0,299$; $p>0,05$). Sebanyak 15,7 persen WUS hipertiroid melahirkan dalam setahun terakhir, sedangkan pada WUS eutiroid sebanyak 13,7 persen melahirkan dalam setahun terakhir. Lebih dari 90 persen WUS, baik penderita hipertiroid maupun eutiroid,

berasal dari rumah tangga yang mempunyai kebiasaan menggunakan garam beriodium. Riwayat melahirkan dalam satu tahun terakhir dan kebiasaan menggunakan garam beriodium dalam rumah tangga tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian hipertiroid ($p>0,05$) (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi Faktor Risiko dan Hubungannya dengan Kejadian Hipertiroid pada WUS

Variabel	Kasus (Hipertiroid) (n=51)		Kontrol (Eutiroid) (n=102)		p	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Tingkat stres						**)
Stres berat	14	27,5	15	14,7	0,058	2,195
Stres ringan	37	72,5	87	85,3		(0,963-5,001)
Penggunaan kontrasepsi hormonal						*)**)
Bukan pengguna kontrasepsi hormonal	44	86,3	67	65,7	0,007	3,284
Pengguna kontrasepsi hormonal	7	13,7	35	34,3		(1,340-8,046)
Status merokok						*) **)
Perokok aktif/pasif	35	68,6	52	52,9	0,038	2,103
Bukan perokok aktif/pasif	16	31,4	50	49,0		(1,037-4,268)
Umur						
<40 tahun	32	62,7	55	53,9	0,299	1,439
≥40 tahun	19	37,3	47	46,1		(0,723-2,865)
Melahirkan satu tahun terakhir						
Melahirkan satu tahun terakhir	8	15,7	14	13,7	0,745	1,169
Tidak melahirkan satu tahun terakhir	43	84,3	88	86,3		(0,456-3,000)
Penggunaan garam beriodium rumah tangga						
Menggunakan	48	94,1	98	96,1	0,584	0,653
Tidak menggunakan	3	5,9	4	3,9		(0,141-3,035)

Uji *Chi-square*:

* $p<0,05$; terdapat hubungan nyata secara statistik

** $p<0,25$; kandidat untuk dilakukan regresi logistik

Pada analisis multivariat melalui uji regresi logistik didapatkan hubungan bermakna ($p\leq 0,05$) antara tingkat stres dan penggunaan kontrasepsi hormonal setahun terakhir dengan kejadian hipertiroid pada WUS. Wanita usia subur (WUS) dengan stres berat berisiko mengalami hipertiroid 2,4 kali dibandingkan responden dengan

stres ringan (OR=2,435; 95%CI:1,031–5,755; $p=0,043$; $p<0,05$). Wanita usia subur (WUS) bukan pengguna kontrasepsi hormonal berisiko mengalami hipertiroid 3,5 kali dibandingkan dengan WUS pengguna kontrasepsi hormonal setahun terakhir (OR=3,518; 95%CI:1,410–8,788; $p=0,007$; $p<0,05$) (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Uji Regresi Logistik Faktor Risiko terhadap Kejadian Hipertiroid pada WUS

Variabel	B	Wald	p	OR	95% CI
Stres berat	0,890	4,115	0,043	2,435	1,031–5,755
Bukan pengguna kontrasepsi hormonal	-1,258	7,272	0,007	3,518	1,410–8,778
Konstanta	-1,846	17,466	0,000	0,158	

PEMBAHASAN

Hipertiroid menunjukkan hiperaktivitas kelenjar tiroid yang menyebabkan kadar hormon tiroid berlebih dalam darah dan berdampak pada berbagai gangguan kesehatan. Oleh karena itu berbagai upaya untuk mendapatkan faktor risiko dalam kejadian hipertiroid penting sebagai dasar untuk mencegah timbulnya hipertiroid dan dampaknya, terutama pada WUS karena terkait dengan fungsi reproduksi. Dalam penelitian ini tingkat stres dan penggunaan kontrasepsi hormonal pada WUS secara bermakna berpengaruh dalam kejadian hipertiroid. Tingkat stres berat berhubungan dengan risiko hipertiroid yang lebih tinggi daripada tingkat stres ringan pada WUS. Pada WUS pengguna kontrasepsi hormonal berisiko lebih rendah untuk mengalami hipertiroid dibandingkan dengan WUS bukan pengguna kontrasepsi hormonal.

Risiko hipertiroid lebih tinggi pada WUS dengan stres yang lebih berat dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian Matos-Santos dan Munifa yang menyebutkan bahwa individu dengan tingkat stres yang lebih tinggi akan lebih berisiko terhadap hipertiroid.^{19,34} Fukao menyebutkan bahwa tingkat stres akibat peristiwa hidup juga berhubungan dengan tingkat kekambuhan pasien hipertiroid setelah mendapat pengobatan.³⁸ Menurut Falgarone *et al.*, Huang *et al.*, dan Mutiara *et al.*, kejadian hipertiroid maupun hipertiroid yang lebih parah dapat dipicu oleh tingkat stres psikologis yang

lebih berat terkait dengan rangsangan respons autoimunitas pada kelenjar tiroid.^{20,39,13} Menurut Agrawal *et al.*, stres akibat suatu peristiwa hidup tertentu menyebabkan lepasnya *corticotrophin releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus.⁴⁰ CRH akan memicu hipofise anterior untuk mensekresi *thyrotropin releasing hormone* (TRH) dan memicu sekresi TSH yang merangsang sintesis dan sekresi hormon tiroid pada kelenjar tiroid.⁴ Stres merupakan sebuah konsekuensi yang tidak dapat dihindarkan akibat peristiwa hidup yang dialami. Menurut Pinto dan Glick, manajemen stres adalah salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah hipertiroid dan penanganan pasien hipertiroid.⁴¹

Risiko yang lebih rendah pada WUS pengguna kontrasepsi hormonal kemungkinan terkait dengan pengaruh kontrasepsi hormonal pada reaksi autoimunitas dan keseimbangan antara hormon tiroid terikat dan bebas. Penelitian Strieder *et al.*, Vestergaard *et al.*, dan William *et al.* melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal bersifat protektif terhadap hipertiroid.^{23,24,42} Menurut Brogan, penggunaan kontrasepsi hormonal mencegah terjadinya inflamasi sehingga menurunkan kemungkinan terjadinya autoimunitas.²² Selain itu penggunaan kontrasepsi hormonal golongan estrogen maupun progesteron diketahui merangsang sintesis dan sekresi TBG oleh hati.^{43,44} Peningkatan TBG dalam darah menyebabkan lebih banyak hormon tiroid dalam keadaan terikat sehingga

tidak menyebabkan efek fisiologis pada jaringan. Hal ini kemungkinan terkait dengan perubahan keseimbangan antara fraksi hormon tiroid bebas dan fraksi hormon tiroid terikat.²⁵ Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) terdapat efek protektif penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap hipertiroid dan penggunaan kontrasepsi hormonal aman bagi penderita hipertiroid, hipotiroid, maupun individu dengan fungsi tiroid normal.^{24,45} Namun demikian sampai saat ini belum dijumpai rekomendasi penggunaan kontrasepsi hormonal untuk manajemen pasien hipertiroid.

Status merokok, riwayat melahirkan satu tahun terakhir, dan umur tidak menunjukkan kemaknaan hubungan dengan kejadian hipertiroid. Penelitian yang dilakukan oleh Ide *et al.* tentang tirotoksikosis pasca melahirkan menyatakan bahwa periode pasca melahirkan lebih rentan terhadap hipertiroid.⁴⁶ Menurut Khan *et al.* kejadian hipertiroid pada WUS lebih banyak dijumpai pada umur kurang dari 40 tahun.⁴⁷ Pemilihan sampel yang berasal dari Klinik GAKI Magelang kemungkinan berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan dengan sampel di masyarakat. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Peredaran garam beriodium rumah tangga merupakan satu-satunya program intervensi yang dilakukan untuk penanggulangan kekurangan iodium di masyarakat. Beberapa penelitian melaporkan bahwa intervensi garam beriodium meningkatkan prevalensi hipertiroid.^{48,49} Namun dalam penelitian ini tidak dijumpai hubungan antara penggunaan garam beriodium dengan kejadian hipertiroid. Menurut Li *et al.* dan *World Health Organization* (WHO) hipertiroid yang disebabkan karena induksi

iodium adalah fenomena sementara, sehingga prevalensi hipertiroid akan menurun kembali setelah 3–5 tahun.^{50,51}

KESIMPULAN

Tingkat stres psikologis dan penggunaan kontrasepsi hormonal berhubungan dengan kejadian hipertiroid pada pasien di Klinik GAKI Magelang. Pasien di Klinik GAKI Magelang dengan stres berat lebih berisiko mengalami hipertiroid dibandingkan pasien stres ringan. Penggunaan kontrasepsi hormonal pada pasien WUS di Klinik GAKI Magelang merupakan faktor protektif terhadap hipertiroid.

SARAN

Wanita usia subur (WUS) sebaiknya melakukan manajemen stres sebagai salah satu upaya pencegahan hipertiroid dan kekambuhan hipertiroid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang atas dukungan dalam pelaksanaan penelitian, serta kepada Ina Kusriani, SKM, MKM, dan Dr. Donny Kristanto Mulyantoro, SKM, M.Kes. atas bimbingannya dalam penulisan artikel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorder of the Thyroid Gland. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition*. New York: McGraw-Hill; 2012.

2. Mathew P, Gujral J, Rawla P. *Hyperthyroidism*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
3. Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, Cordova CMM, Völzke H. Shift of the TSH Reference Range with Improved Iodine Supply in Northeast Germany. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):261–7.
4. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13th ed*. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2016.
5. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous Abortion, Stillbirth and Hyperthyroidism: A Danish Population-Based Study. *Eur Thyroid J*. 2014;3:164–72.
6. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VVW, de Rijke YB, et al. Association of Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy with Offspring IQ and Brain Morphology in Childhood: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(1):35–43.
7. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047): 906–18.
8. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global Epidemiology of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301–16.
9. Nyström HF, Jansson S, Berg Gertrud. Incidence Rate and Clinical Features of Hyperthyroidism in A Long-Term Iodine Sufficient Area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. *Clin Endocrinol*. 2013;78(5):768–776.
10. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in Rates of Autoimmune Thyroid Disease by Race/Ethnicity in US Military Personnel. *JAMA*. 2014;311(15):1563–5.
11. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' Disease: Epidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors and Viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387.
12. Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, et al. Stressful Life Events and Graves' Disease. *Lancet*. 1991;338(8781):1475–79.
13. Mutiara A, Soemarko DS, Widyahening IS. Occupational Stress and its Relation to Grave's Disease. *IJCOM*. 2021;1(2):72–7.
14. Wiersinga WM. Smoking and Thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145–51.
15. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and Classification of Graves' Disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):398–402.
16. McLeod DS, Cooper DS. The Incidence and Prevalence of Thyroid Autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252–65.
17. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The Environment and Autoimmune Thyroid Diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):605–18.
18. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, et al. Differentiation of Postpartum Graves' Thyrotoxicosis from Postpartum Destructive Thyrotoxicosis using Antithyrotropin Receptor Antibodies and Thyroid Blood Flow. *Thyroid*. 2014;24(6):1027–31.

19. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG, Nogueira PJ, Macedo A, Galvão-Teles A, et al. Relationship between The Number and Impact of Stressful Life Events and The Onset of Graves' Disease and Toxic Nodular Goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(1):15–9.
20. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G. Role of Emotional Stress in The Pathophysiology of Graves' Disease. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:R13–8.
21. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JH, et al. Cigarette Smoking is Associated with Higher Thyroid Hormone and Lower TSH Levels: The PREVEND Study. *Endocrine*. 2020;67(3):613–22.
22. Brogan K. Oral Contraceptives: Mind-Body Poison. *Altern Integ Med*. 2013;2:5.
23. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, Ender E, Wiersinga WM. Prediction of Progression to Overt Hypothyroidism or Hyperthyroidism in Female Relatives of Patients with Autoimmune Thyroid Disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1657–63.
24. Vestergaard P. Smoking and Thyroid Disorders--A Meta-Analysis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):153–61.
25. Torre F, Calogero AE, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, La Vignera S. Effects of Oral Contraceptives on Thyroid Function and Vice Versa. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(9):1181–8.
26. Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, Ballieux BE, Rosing J, Thomassen S, et al. Thyroid Function, Activated Protein C Resistance and The Risk of Venous Thrombosis in Users of Hormonal Contraceptives. *Thromb Res*. 2014;133(4):640–4.
27. Walsh JP. Managing Thyroid Disease in General Practice. *Med J Aust*. 2016; 205(4): 179–84.
28. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Eastman CJ, Leeder SR, et al. Five-Year Incidence and Progression of Thyroid Dysfunction in an Older Population. *Intern Med J*. 2010;40(9):642–9.
29. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine Deficiency and Thyroid Disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286–95.
30. Departemen Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2007*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI; 2008.
31. The Indonesian Society of Endocrinology Tack Force for Thyroid Disease. Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism. *JAFES*. 2012;27(1):34–9.
32. Balai Penelitian dan Pengembangan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium. *Laporan Tahunan 2014*. Magelang: Balai Penelitian dan Pengembangan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium;2014.
33. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. New York: Wiley; 1990.
34. Munifa. Pola Makan dan Merokok Sebagai Faktor Resiko Kejadian Hipertiroid. *Tesis*. Yogyakarta: Program S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Gadjah Mada, 2012.
35. Blasco-Fontecilla H, Delgado-Gomez D, Legido-Gil T, de Leon J, Perez-Rodriguez MM, Baca-Garcia E. Can The Holmes-

- Rahe Social Readjustment Rating Scale (SRRS) Be Used as A Suicide Risk Scale? An Exploratory Study. *Arch Suicide Res.* 2012;16(1):13–28.
36. Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
37. Badan Pusat Statistik. Survei Garam Yodium Rumah Tangga (Integrasi Dengan Susenas 1998). 2013. Diunduh dari <https://sirusa.bps.go.id/sirusa/index.php/kuesioner/111>, tanggal 16 Oktober 2014.
38. Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakane S, Miyauchi A, Kuma K, et al. The Relationship of Psychological Factors to The Prognosis of Hyperthyroidism in Antithyroid Drug-Treated Patients with Graves' Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):550–5.
39. Huang Y, Cai L, Zheng Y, Pan J, Li L, Zong L, et al. Association between Lifestyle and Thyroid Dysfunction: A Cross-Sectional Epidemiologic Study in The She Ethnic Minority Group of Fujian Province in China. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):1–9.
40. Agrawal NK, Prakash V, Sharma M. Thyroid Hormone Excess: Graves' Disease. In: Agrawal NK, editor. *Thyroid Hormone*. London: IntechOpen; 2012.
41. Pinto A, Glick M. Management of Patients with Thyroid Disease: Oral Health Considerations. *Journal of the American Dental Association*. 2002 ;133(7): 849–58.
42. Williams WV. Hormonal Contraception and The Development of Autoimmunity: A Review of The Literature. *Linacre Q*. 2017;84(3):275–95.
43. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal Content and Potency of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk among Young Women. *Br J Cancer*. 2003;88: 50–7.
44. Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, Ballieux BE, Rosing J, Thomassen S, et al. Thyroid Function, Activated Protein C Resistance and The Risk of Venous Thrombosis in Users of Hormonal Contraceptives. *Thromb Res*. 2014;133(4):640–4.
45. Centers for Disease Control and Prevention/ CDC. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Diunduh dari: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf, tanggal 18 Agustus 2014.
46. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, et al. Differentiation of Postpartum Graves' Thyrotoxicosis from Postpartum Destructive Thyrotoxicosis using Antithyrotropin Receptor Antibodies and Thyroid Blood Flow. *Thyroid*. 2014; 24(6):1027–31.
47. Khan MS, Lone SS, Faiz S, Farooq I, Majid S. Graves' Disease: Pathophysiology, Genetics and Management. In: Gensure R, editor. *Graves' Disease*. London: IntechOpen; 2021.
48. Wang C, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, Chen B, et al. Hyperthyroidism Prevalence in China After Universal Salt Iodization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:651534.

49. Sarwar S, Aslam M, Waqar MA, Hussain M, Butt IF. Iodized Salt: A Risk Factor for Hyperthyroidism. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*. 2013;17(2):284–287.
50. Li Y, Teng D, Ba J, Chen B, Du J, He L, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid*. 2020;30(4):568–579.
51. World Health Organization. *Recommended Iodine Level in Salt and Guidelines for Monitoring their Adequacy and Effectiveness*. Geneva: World Health Organization; 1996.