

ABSTRAK

GAMBARAN KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DARAH PADA PENDERITA HIPERTIROID DAN HIPOTIROID

Hipertiroid adalah keadaan yang disebabkan oleh hiperfungsi dan hipersekresi hormon-hormon tiroid oleh kelenjar tiroid, sehingga terdapat hormon-hormon tiroid berlebihan dalam darah. Pada hipertiroid ini terjadi suatu proses stress oksidatif yang menghasilkan lipid peroksida, pemecahan lipid peroksida menghasilkan senyawa malondialdehid (MDA).

Telah dilakukan suatu penelitian secara *cross sectional* terhadap kadar MDA darah pada penderita hipertiroid di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dan bulan Oktober 2000 – Desember 2000. Pemeriksaan kadar malondialdehid (MDA) darah ini menggunakan metode Placer, Cusman dan Johnson. Ujinya disebut uji TBA (*Thio Barbituric Acids*) yang dibaca dengan Spektrofotometer "Spectronic 21" pada panjang gelombang 529 nm.

Dari 20 orang penderita hipertiroid yang telah diperiksa darahnya, semua penderita hipertiroid mengalami peningkatan kadar MDA. Jika dibandingkan dengan kadar MDA darah pada orang normal, maka kadar MDA darah pada penderita hipertiroid meningkat 2,5 kali lipat. Kadar MDA darah tertinggi yang didapat adalah 11,8 nmol/ml, sedangkan yang terendah 2,95 nmol/ml. Frekuensi tertinggi penderita hipertiroid menurut kelompok umur adalah pada umur 25 – 32 tahun (35%) dan banyak dialami oleh jenis kelamin wanita yaitu 16 orang (80%).

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka kadar MDA darah pada penderita hipertiroid mengalami peningkatan. Kadar MDA pada penderita Hipotiroid tidak bisa dilakukan karena kasusnya tidak ditemui pada saat penelitian.

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Kelainan atau penyakit yang sering terjadi pada kelenjer tiroid adalah hipotiroid dan hipertiroid serta pembesaran tiroid (goiter) tanpa bukti adanya kelainan pembentukan hormon tiroid. Hipotiroid adalah defisiensi produksi hormon tiroid, sedangkan hipertiroid adalah pembentukan hormon tiroid yang berlebihan (1,2).

Jumlah penderita hipertiroid diseluruh dunia tahun 1960 diperkirakan 200 juta orang, 12 juta orang diantaranya terdapat di Indonesia. Angka kejadian hipertiroid yang didapat dari beberapa klinik di Indonesia berkisar antara 44,44% sampai 48,83 dari seluruh penderita kelenjer gondok. Di RSUP M.Djamil Padang prevalensi hipertiroid pada tahun 1998 - 1999 adalah 36,6% dari semua pasien struma rawat inap di bangsal penyakit dalam dan bedah (3). Penyakit ini lebih sering terjadi pada wanita dibanding laki - laki (4) dan sering pada masa kehamilan (6). Adapun distribusi jenis kelamin dan umur pada penyakit hipertiroid ini sangat bervariasi dari berbagai klinik. Perbandingan wanita dan laki - laki yang didapat di RSCM Jakarta adalah 6 : 1, di RSUP Palembang Dr. Soetomo 8 : 1. Sedangkan distribusi menurut umur di RSUP Palembang yang terbanyak adalah pada usia 21 - 30 tahun (41,73 %), menurut beberapa penulis lain tinggi pada usia 30 - 40 tahun (4).

Hipertiroidisme adalah keadaan tirootoksikosis yang disebabkan oleh hiperfungsi atau hipersekresi hormon-hormon tiroid oleh kelenjer tiroid, sehingga terdapat hormon - hormon tiroid berlebihan dalam sirkulasi darah (1,2,3,4). Kelainan ini disebabkan oleh berbagai penyakit antara lain penyakit Graves, adenoma tiroid hiperfungsi, tumor trofoblastik dan stroma multinodular toksik (2,5,6,7). Adapun gejala klinis yang muncul akibat hormon tiroid yang berlebih ini mempengaruhi banyak organ tubuh sehingga menimbulkan berbagai kelainan patologis yang dapat kita bedakan atas kelainan kelenjer tiroid itu sendiri, pengaruh peningkatan hormon tiroid dan abnormalitas diluar tiroid yang mengenai organ lain seperti mata, kulit, saraf dan lain-lain (2).

Adapun fungsi prinsipil dari hormon - hormon tiroid yang aktif (T_4 - tiroksin dan T_3 = triiodotironin) adalah sebagai katalis semacam cetusan, untuk reaksi oksidatif dalam sel jaringan tubuh. Dengan arti kata hormon tiroid meningkatkan konsumsi oksigen disemua organ kecuali otak, retikulum endoplasma, gonad dan mengatur kecepatan metabolisme tubuh (10). Jadi kelebihan hormon tiroid pada penderita hipertiroid menyebabkan proses metabolisme oksidatif tubuh meringkat maka senyawa oksigen reaktif (SOR) yang nantinya membentuk radikal bebas juga banyak, sehingga terjadi apa yang disebut stress oksidatif. Dengan adanya stress oksidatif ini maka malondialdehid (MDA) yang terbentuk juga tinggi. Stress oksidatif adalah keadaan yang timbul karena terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas

(prooksidan) dan antioksidan (8,9,10) . Jika stress oksidatif berlangsung berat dan lama maka terjadi kerusakan sel atau jaringan (10).

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu senyawa aldehid yang dihasilkan dari pemecahan lipid peroksida. Lipid peroksida adalah hasil reaksi oksidasi radikal bebas dengan lipid membran sel jaringan tubuh atau dengan asam – asam lemak tidak jenuh (11). Kadar normal malondialdehid dalam darah adalah <4ug/dl.

Radikal bebas ada yang eksogen dan endogen. Radikal bebas eksogen dan endogen adalah radikal bebas dari luar tubuh seperti asap rokok, radiasi dan lain – lain. Sedangkan radikal bebas endogen adalah radikal bebas yang terbentuk dari metabolisme tubuh (9,10). Pada penelitian radikal bebas yang terbentuk yang menyebabkan (MDA) meningkat adalah radikal bebas endogen. Karena pada proses metabolisme normal radikal bebas terbentuk dalam jumlah kecil sebagai produk antara. Dan tubuh sendiri memiliki mekanisme proteksi untuk menetralkan radikal bebas melalui enzim – enzim yang bersifat scavenger terhadap radikal bebas tersebut. Jadi dalam keadaan normal, terdapat balans antara prooksidan dan antioksidan (12). Tapi pada hipertiroid balans ini berubah dan berbalik kearah prooksidan yang disebut oksidatif. Jadi dengan sendirinya malondialdehid meningkat pada penderita hipertiroid. Hal ini telah dibuktikan oleh Bilgijan-K dan kawan – kawan, 1996(33).

Pemeriksaan kadar malondialdehid dalam darah menggunakan metode Placer, Cusman dan Johnson. Ujiinya disebut (Thio Barbituric-Acids) yang nantinya dibaca dengan Spektrofotometer "Spectromic 21".

Penulis tertarik melakukan penelitian ini karena akhir-akhir ini pandangan dunia tertuju pada "teori Radikal bebas" dimana dalam berbagai penelitian dan pengamatan diketahui bahwa sifat merusak jaringan dari radikal bebas telah terbukti pada penyakit Arthritis, Atherosclerosis, Diabetes melitus, proses ketuaan dan lain – lain (8,9,10,13,14,15).

Tujuan dan Manfaat Penelitian.

Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar malondialdehid (MDA) pada penderita hipertiroid dan hipotiroid dan dibandingkan dengan orang normal. Kemudian mengetahui kejadian hipertiroid menurut umur dan jenis kelamin. Penelitian ini bermanfaat untuk melihat gambaran kadar (MDA) pada penderita hipertiroid dan hipotiroid dan melihat efek radikal bebas pada penderita hipertiroid.

METODOLOGI PENELITIAN

A. DESAIN PENELITIAN.

Penelitian dilakukan secara cross sectional dan eksperimental terhadap penderita hipertiroid yang memeriksakan darah di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian bertujuan menggambarkan kadar malondialdehid (MDA) darah penderita hipertiroid.

B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penelitian ini dimulai dari bulan Oktober 2000 - Desember 2000

C. POPULASI DAN SAMPEL.

Populasi penelitian adalah penderita hipertiroid dan hipotiroid yang menjalani pemeriksaan darah di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan April 2001 s/d September 2001.

Jumlah sampel sebanyak 30 penderita hipertiroid dan 30 hipotiroid. Sebagai pembanding diperiksa darah orang normal sebanyak 10 orang.

1. Umur :
 - 11 – 12 tahun
 - 21 – 30 tahun
 - 31 – 40 tahun
 - 41 – 50 tahun
 - 51 – 60 tahun
 - 61 – 70 tahun

2. Jenis kelamin : - laki – laki
- wanita

Sebagai pembanding diperiksa kadar malondialdehid darah manusia normal sebanyak 3 sampel.

D. BAHAN DAN ALAT

1. Spektrofotometer "Spectromic 21"
2. Centrifuge
3. Syringe disposable 5 cc
4. Seperangkat tabung reaksi
5. Beaker glass
6. Glass wool
7. Water bath
8. Kapas dan Alkohol
9. HCL 1 N
10. Na-Thio Barbiturat 1%
11. Larutan tris TCA 100%

E. METODE DAN CARA KERJA

Penetapan kadar (MDA) darah menggunakan Metode Placer, Cusman dan Johnson dengan uji TBA (Uji Barbiturat Acid) dan pembacaannya dengan menggunakan Spektrofotometer "Spectromic 21".

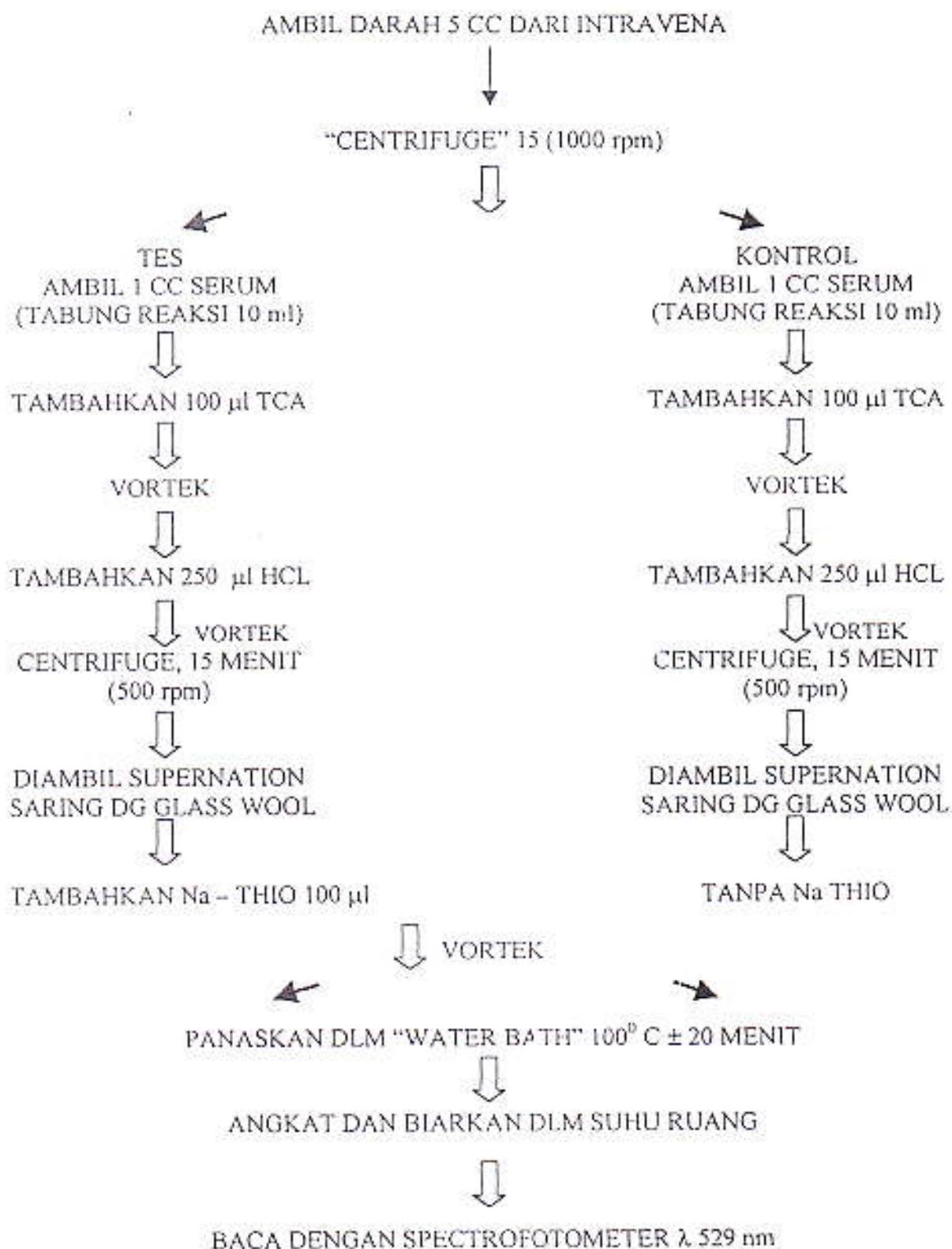
Cara Kerja :

Darah diambil secara intravena sebanyak 5 cc, centrifugasi 1000 rpm (15'), masing - masing 1 ml masukan dalam tabung 10 ml untuk kontrol dan tes, kemudian tambahkan 1000 μ l TCA, divortex, tambahkan 250 μ l HCl, divortex dan dicentrifugasi lagi dengan kecepatan 500 rpm (15'), supernatan diambil dan disaring dengan glass wool, untuk larutan tes ditambah Na-Thio Barbiturat 100 μ l kemudian divortex dan dimasukkan dalam water bath 100 °C selama lebih kurang 20 menit, diangkat dan dibiarkan dalam suhu ruang, kemudian setelah dingin dibaca dengan Spektrofotometer "Spectromic". Sedangkan untuk kontrol prosedurnya sama dengan tes tapi tanpa diberi Na-Thioarbiturat (lihat skema)

F. PENGOLAHAN DAN ANALISA

Data yang diperoleh diolah secara manual, dianalisa secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk menggambarkan kadar MDA darah penderita hipertiroid dan variabel - variabel yang mempengaruhinya.

PROTOKOL RINGKAS
PEMERIKSAAN MALONALDEHIDE (MDA) PADA SERUM



HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan terhadap 20 orang penderita hipertiroid yang datang memeriksakan kadar T_3 dan T_4 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dari bulan Oktober 2000 sampai akhir Desember 2000 maka didapat hasil sebagai berikut :

Tabel 1. Kadar MDA Darah Pada Penderita Hipertiroid

No.Sampel	Kadar T_3 (nmol/L)	Kadar T_4 (μ g/dl)	Kadar MDA darah (nmol/ml)
1	3,29	20,2	2,95
2	16,8	23,2	3,54
3	2,6	14,2	3,94
4	4,08	20,4	4,08
5	4,7	18,2	4,13
6	3,65	33,0	4,74
7	10,2	32,2	4,88
8	8,6	21,8	5,03
9	3,86	12,6	5,08
10	6,3	23,8	5,19
11	4,8	22,8	5,67
12	2,65	15,4	5,7
13	6,7	26,0	5,72
14	6,9	29,0	5,72
15	8,5	27,0	6,04
16	2,29	13,2	6,09
17	3,2	20,4	6,24
18	4,35	21,8	8,17
19	20,5	32,2	8,87
20	3,65	21,5	11,8
Rata - rata			5,679

Keterangan : Kadar Normal T_3
 T_4

: 1,32 - 2,87 nmol/L
: 4,50 - 12,5 μ g/dl

Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa kadar MDA darah penderita hipertiroid mengalami peningkatan pada semua sampel (100%). Kadar MDA darah tertinggi yang diperoleh adalah 11,8 nmol/ml sedangkan kadar darah terendah yang didapat adalah 2,97 nmol/ml. Kadar MDA darah rata-rata yang diperoleh adalah 5,679 nmol/ml.

Tabel 2. Kadar MDA Darah Pada Orang Normal (sebagai kontrol)

No.Sampel	Kadar T3 (nmol/L)	Kadar T4 (μ g/dl)	Kadar MDA darah (nmol/mL)
1	1,8	7,9	2,61
2	1,13	9,6	0,97
3	1,59	7,3	2,53
Rata-rata			2,03

Berdasarkan tabel 2 diatas dapat diketahui bahwa kadar MDA darah rata-rata pada orang normal (kontrol) adalah 2,03 nmol/ml.

Tabel 3. Presentase Penderita Hipertiroid Berdasarkan Kelompok Umur

Umur penderita (tahun)	Jumlah yang diperiksa (orang)	Presentase (%)
17 - 24	5	25
25 - 32	7	35
33 - 40	3	15
41 - 48	4	20
49 - 56	1	5
Jumlah	20	100

Berdasarkan Tabel 3 terlihat bahwa Frekuensi tertinggi penderita hipertiroid adalah kelompok umur 25 - 32 tahun sebanyak 7 (35%) orang. Dan frekuensi terendah pada umur 49 - 56 tahun yaitu 1 (5%).

Tabel 4. Presentase Penderita Hipertiroid berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah orang diperiksa (orang)	Presentase (%)
Wanita	16	80
Laki – laki	4	20
Jumlah	29	100

Berdasarkan tabel 4 diatas didapatkan bahwa penderita hipertiroid lebih banyak ditemukan pada wanita yaitu sebanyak 80% , sedangkan pada laki – laki adalah 20%.

DISKUSI

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dari bulan Oktober 2000 hingga Desember 2000 diambil penderita hipertiroid yang telah memeriksakan kadar T_3 dan T_4 sebanyak 20 orang di laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas .

Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa kadar MDA darah pada penderita hipertiroid hampir semuanya (100%) mengalami peningkatan Adapun kadar MDA darah tertinggi adalah 11,8 nmol/ml dan kadar terendah didapat adalah 2,95 nmol/ml . Bila dibanding kadar MDA darah pada orang normal (2,03 nmol/ml) maka kadar MDA darah pada penderita hipertiroid (5,679 nmol/ml) meningkat 2,5 kali lipat . Meningkatnya kadar MDA darah penderita hipertiroid ini juga diteliti oleh Bilgihan-K dkk (14) dan Konukoglu-D dkk (15). Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya stress oksidatif pada penderita hipertiroid (10,14,15) . Secara prinsipil kelebihan hormon tiroid menyebabkan metabolisme oksidasi tubuh juga meningkat.Tapi peningkatan kadar MDA darah pada penderita hipertiroid dalam penelitian ini tidak sebanding dengan peningkatan T_3 dan T_4 . Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan jumlah antioksidan masing – masing individu , baik antioksidan yang dibentuk sendiri (antioksidan enzimatik) oleh tubuh maupun asupan bahan makanan yang banyak mengandung vitamin C, vitamin E dan β -karoten (29).

Pada tabel 2 terlihat bahwa kadar MDA darah pada orang normal atau sampel yang mempunyai kadar T_3 dan T_4 dalam batas normal diperoleh kadar MDA rata-rata dalam darah adalah 2,03 nmol/ml. Perbandingan kadar MDA darah rata-rata penderita hipertiroid (5,679 nmol/ml) dengan kadar MDA darah rata-rata kontrol adalah 2,5 : 1.

Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa kelompok umur yang terbanyak menderita hipertiroid adalah 25 - 32 tahun sebanyak 7 (35%) orang.Walaupun yang ditemui di RSUP Palembang banyak pada umur 21 - 30 tahun dan menurut klinik lain pada umur 30 - 40 tahun (4). Pada keadaan dimana metabolisme meningkat dan terjadinya perubahan hormonal menyebabkan perubahan yang komplek pula pada fungsi tiroid (2). Penyakit ini dapat ditemui pada semua golongan umur tapi yang paling banyak pada dekade 3-5(2) dan sering pada masa pubertas (8,25). Menurut hasil penelitian, didapatkan umur termuda adalah 17 tahun dan yang tertua umur 51 tahun.

Pada tabel 4 terlihat bahwa dari 20 penderita hipertiroid yang diteliti didapatkan jumlah penderita wanita sebanyak 16(80%) orang, sedangkan jumlah penderita laki-laki sebanyak 4(20%) orang dengan perbandingan 4 :1. Perbandingan jumlah penderita hipertiroid wanita dan laki-laki pada penelitian ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian Haznam yaitu 7 :1 (1). Kejadian hipertiroid pada wanita lebih sering daripada laki-laki (4), hal ini ada kaitannya dengan hormon estrogen (hormon wanita) dimana jika estrogen meningkat maka TBG meningkat sehingga kadar hormon tiroid bebas menurun dan ini memberi *feed back* pada TSH untuk merangsang kelenjar tiroid dan akhirnya terjadi hiperplasia dan hipersekresi

hormon tiroid (23). Dengan adanya hal ini maka metabolisme akan menjadi semakin meningkat pada wanita. Pada saat penelitian ini hanya bisa dilakukan terhadap penderita hipotiroid, sedangkan untuk penderita Hipotiroid tidak bisa dilaksanakan, karena pada penderita Hipotiroid kasusnya tidak ditemui.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil beberapa kesimpulan yaitu :

1. Terdapat peningkatan kadar MDA darah pada semua sampel penderita hipertiroid terjadi stress oksidatif dimana MDA merupakan indikator dari lipid peroksida.
2. Peningkatan kadar MDA darah tidak sebanding dengan peningkatan kadar T_3 dan T_4 .
3. Distribusi penderita hipertiroid menurut kelompok umur terbanyak pada kelompok 25 - 32 tahun.
4. Distribusi penderita hipertiroid menurut jenis kelamin terbanyak pada wanita.

B. SARAN

1. Oleh karena wanita dan kelompok umur 25 - 32 tahun adalah kelompok yang rentan terhadap kejadian hipertiroid, maka individu pada kelompok ini hendaknya memiliki pengetahuan yang menyeluruh mengenai hipertiroid dan dampak negatif kadar MDA yang tinggi dalam darah terhadap organ tubuhnya.
2. Perlu konsumsi antioksidan bagi penderita hipertiroid untuk mengurangi dampak negatif dari radikal bebas.
3. Perlunya penelitian selanjutnya dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
4. Agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dampak peningkatan radikal bebas pada penderita hipertiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haznam MW. Endokrinologi. Bandung ; Angkasa Offset, 1991.
2. Sumual A, Pandelaki K. Hipertiroidisme. Dalam : Noer S, Waspadji S, Penerjemah. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 1, ed. 3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996.
3. Sylvi-Dwiyanti. Profil Hipertiroid di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari 1998 - 31 Desember 1999, Skripsi. Universitas Andalas. Padang, 2000.
4. Hermawan GA. Pengelolaan dan Pengobatan Hipertiroidi. Cermin Dunia Kedokteran 1990; 63 : 51-5.
5. Manaf A. Tingkat Ketepatan "Thyroid Uptake Test " Dalam Diagnosis Hipertiroidi. Padang, 1993.
6. Arsana MP, Ichwani J, Hendromartono, Tjokroprawira A. Pengelolaan Hipertiroidi Pada Kehamilan. Dalam : Tjokroprawiro A, Sukahatya M, editor. Prosiding Kongres Nasional II Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (KONAS II PERKENI). Surabaya, 14-18 Oktober 1989.
7. Syamsuhidayat, De Jong W. Buku Ajar Ilmu Bedah. Jakarta : EGC, 1997.
8. Toft A. Hyperthyroidism. Medicine International 1984 ; 12 : 468-75
9. Tjokroprawiro A. Radikal Bebas Aspek Klinik dan Kemungkinan Aplikasi Terapi. Simposium : Oksidan dan Antioksidan. Surabaya 28 Agustus 1993.
10. Supari F. Radikal Bebas dan Patofisiologi Beberapa Penyakit. Dalam : Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan dan Penangkalannya. Jakarta, 1996.
11. Djamil R. Latihan Olah Raga dan Radikal Bebas Simposium : Radikal Bebas dan Penyakit Degeneratif. Padang, 10 Oktober 1998.
12. Gitawati R. Radikal Bebas – Sifat dan Peran dalam Menimbulkan Kerusakan/Kematian Sel. Cermin Dunia Kedokteran 1995 ; 102 : 33-6.

13. Susila-Sastri, Sayan-Wongso, Osri-Kamin. Gambaran Malondialdehid Pada Penderita Arthritis. Padang, 1998.
14. Bilgihan-K, Bilgihan-A, Diker-S et al. Effect of Hyper- and Hypo-Thyroidism on Oxidative Stress of The Eye in Experimental Acute Anterior Uveitis. 1996 . <http://www.medline.com>.
15. Konuglu-D, Halemi HH et al. Radioiodine Treatment and Oxidative stress in Thyroidectomised Patients for Differentiated Thyroid Cancer, 1998. <http://www.medline.com>.
16. Lautan J. Radikal Bebas Pada Eritrosit dan Lekosit. Cermin Dunia Kedokteran 1997 ; 116 : 49-52.
17. Sargowo D. Radikal Bebas dan Patogenesis Penyakit. Kumpulan Makalah Seminar dan Lokakarya. Malang, 13-15 Maret 1997.
18. Sargowo D. Modulasi Zat Aktif Ganggang Hijau Terhadap Produk Radikal Bebas Malondialdehida dan Interleukin-2 pada Penyakit Degeneratif Aterosklerotik. Medika 1999 ; 25 (5) :285-89.
19. Utomo H, Hanafiah A, Hie LO, Suyatna DF, Asikin N. Radikal Bebas, Peroksida Lipid, dan Penyakit Jantung Koroner. Medika 1991 ; 17 (5) : 373-80.
20. Guyton AC. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed. Ke-7 (1996). Jakarta : EGC, 1996.
21. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi, Clinical Concept of Disease Processes, edisi 4 (1992). Dalam : Anugrah P,Wijaya C, penerjemah. Patofisiologi, Konsep Klinis Proses- Proses Penyakit. Jakarta : EGC, 1995.
22. Erkadius. Fisiologi Hormon. Padang : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas 1997.
23. Djokomoeljanto R. Kelenjar tiroid Embriologi, Anatomi dan Faalnya. Dalam : Noer S,Waspadji S,Rachman MA, Lesmana LA, Widodo D, Isbagio H, Alwi I. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam ed. 3 jilid 1 Jakarta : Balai Penerbit FKUI,1996.
24. Thomson JA. Clinical Test of Thyroid Function, Crosby Lockwood Staples. London, 1974 ; 5-11.

25. Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* vol.2. 8th edition. New York : Mac Graw Hill, 1992.
26. Ilyas RA, Masjur JS. Penentuan Kadar Hormon Tiroid dalam Serum. *Medika* 1988 ; 14 (3) : 241-8.
27. Hashizume K, Ichikawa K, sakurai A et al. Administration of Thyroxine in Treated Graves Disease. Effect on The Level of Antibodies to Thyroid Stimulating Hormon Receptor and The Risk of Recurrence of Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 947-53.
28. Hartini S, Kariadi KS. Tirotoksikosis dan Pengelolaannya. Dalam : Asdie HA, Wiyono Paulus , editor. *Naskah Lengkap Perspektif Baru dan Kecenderungan Perkembangan Endokrinologi Dalam Milenium II. Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional Endokrin. Yogyakarta, 8-9 Oktober 1999.*
29. Suryohudoyo P. Oksidan – Antioksidan dan Radikal Bebas. Simposium : Pengaruh Radikal Bebas terhadap Proses Penuaan. Padang, 2 September 2000.
30. Sapardjiman A. Peranan Radikal bebas pada Mikroangiopati Diabetika. Simposium : Radikal Bebas dan Penyakit Degeneratif. Padang, 10 Oktober 1998.
31. Suryohudoyo P. Oksidan, Antioksidan dan Radikal Bebas. Simposium : Oksidan dan Antioksidan. Surabaya, 28 Agustus 1993.
32. Reilly MP, Schiller JH, Bulkley BG, 1991. Pharmacologic Approach to Tissue Injury Mediated Free Radical and Other Reactive Oxygen Metabolite. *The American Journal of Surgery* : 488-493.
33. Fardiaz D. Antioksidan Non-Gizi Bahan Pangan Penangkal Senyawa Radikal. *Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak terhadap Kesehatan dan Penangkalan.* Jakarta 1996.
34. Soeatmadji WD. Peran Stress Oksidatif Dalam Patogenesis Angiopati-Mikro dan Angiopati-Makro Diabetes Melitus. *Kumpulan Makalah Seminar dan Lokakarya : Radikal Bebas dan Patogenesis Penyakit.* Malang 13-15 Maret 1997.

35. Ali M. Peran Radikal Bebas pada Patogenesis Kerusakan Hepar. Kumpulan Makalah Seminar dan lokakarya : Radikal Bebas dan Patogenesis Penyakit. Malang 13-15 1997.
36. Kaspan. Efek Dekok Daun Singkong terhadap Penurunan Aktivitas Radikal Bebas pada Serum, Paru dan Hepar Tikus (*Rattus Novergicus* Strain Wistar). Skripsi. Universitas Brawijaya, Malang, 1999.