

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR TSHs DAN FT4 DENGAN
PROFIL LIPID PADA ANAK OBES**

**RELATIONSHIP BETWEEN TSHs AND FT4 LEVELS WITH
LIPID PROFILE IN OBESE CHILDREN**

RASMI DIANA

C110 215 205



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR TSHs DAN FT4 DENGAN
PROFIL LIPID PADA ANAK OBES**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

RASMI DIANA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR TSHs DAN FT4 DENGAN PROFIL LIPID
PADA ANAK OBES**

Disusun dan diajukan oleh:

RASMI DIANA
NIM: C110 215 205

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 07 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

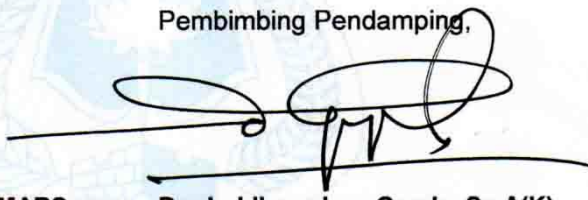
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS
NIP. 19690820 200003 2 007

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Rasmi Diana
Nomor Mahasiswa : C110 215 205
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 07 Desember 2021

Yang menyatakan,



Rasmi Diana

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A (K), Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK** dan **dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, PhD.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya **H. Suprno Madjid, SE** serta **(Alm) Hadidjah Djumati** serta kedua mertua saya bapak **Hi. Ade Thais, A.MA (Alm)** dan ibu **Hj. Saleha Wahab** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **Sudirman Hi.Ade, M.Kes** dan anak kesayangan saya **Radhi Syafi Alfarizi** dan **Rani Aghnia Qisthi** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **dr. Nurhidayati Suparno, Astuti Suparno, SE** dan **Riasmawati Suparno, SKM** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama **Angkatan Januari 2016 (MA6NIFICENT)** : **dr. Nadhia Mustika, Sp.A, dr. Rusmelani, Sp.A, dr. Purnamasari Natsir, Sp.A, dr. Apriani Aridan, Sp.A,**

dr. Enderwati Nurdin, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagaisuka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Kepala Sekolah SMA Frater **Bapak Alexander Gandeng Mangallo** yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian pada siswa siswi di SMA Frater, sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Desember 2021

Rasmi Diana

ABSTRAK

Latar Belakang: Hormon tiroid (TH) mengatur proses metabolisme yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan normal termasuk metabolisme lipid. Kadar hormon tiroid berkorelasi dengan berat badan dan pengeluaran energi. Masih ada kontroversi disfungsi tiroid dengan obesitas yang mempengaruhi faktor risiko kardiovaskular.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan September sampai Oktober 2021, dengan sasaran siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian dibagi ke dalam empat kelompok yaitu kelompok anak obes dengan kadar FT4 rendah dan FT4 normal, dan kelompok anak obes dengan kadar TSHs tinggi dan TSHs normal.

Hasil: Subjek penelitian 40 anak obes. Tidak ada perbedaan signifikan pada jenis kelamin dan usia yang ditentukan antara kelompok FT4 rendah dan normal maupun kelompok TSHs tinggi dan normal. Hasil uji trigliserida dan *low density lipoprotein* (LDL) dengan kadar FT4 normal, FT4 rendah, TSHs tinggi dan TSHs normal tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada hasil uji kolesterol total dan *high density lipoprotein* (HDL) dengan TSHs tinggi dan TSHs normal ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Tidak ada hubungan bermakna antara trigliserida dan LDL dengan kadar FT4 rendah, FT4 normal, TSHs normal dan TSHs tinggi. Ada hubungan yang signifikan antara kolesterol total dan HDL dengan kadar TSHs tinggi dan TSHs normal.

Kata kunci: FT4, TSHs, profil lipid, Obes.

ABSTRACT

Background: Thyroid hormone (TH) regulates metabolic processes that are essential for normal growth and development including lipid metabolism. Thyroid hormone levels correlate with body weight and energy expenditure. There is still controversy thyroid dysfunction with obesity influencing cardiovascular risk factors.

Objective: The aim of the research was to determine the relation between TSHs and FT4 levels with lipid profile in obese children.

Method: This research is a cross sectional study. The study was conducted in September to October 2021, in Junior high school and Senior high school students in Makassar aged 11 to 18 years who met the inclusion criteria. The study sample was divided into four groups, i.e groups of obese children with low FT4 and normal FT4, and obese children with high TSHs and normal TSHs.

Results: A sampel of 40 obese children. No significant differences in sex and age were found between the low and normal FT4 groups and the high and normal TSHs groups. There was no significant difference the results of the triglyceride and low density lipoprotein (LDL) test with normal FT4, low FT4, high TSHs and normal TSHs ($p > 0.05$). There was a significant difference in the results for total cholesterol and high density lipoprotein (HDL) with high TSHs and normal TSHs ($p < 0.05$).

Conclusion: There was no significant relationship between triglycerides and LDL with low FT4, normal FT4, normal TSHs and high TSHs. There was a significant relationship between total cholesterol and HDL with high levels of TSHs and normal TSHs.

Keywords: FT4, TSHs, lipid profile, Obesity.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	7
I.3. Tujuan Penelitian	7
I.3.1. Tujuan Umum	7
I.3.2. Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis Penelitian	8
I.5. Manfaat Penelitian	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
II.1. Obesitas	10

II.1.1. Definisi	10
II.1.2. Kriteria Obesitas	11
II.1.3. Epidemiologi	13
II.1.4. Etiologi dan Patogenesis Obesitas.....	15
II.2. Profil Lipid.....	25
II.2.1. Definisi	25
II.2.2. Metabolisme Lipid.....	29
II.2.3. Dislipidemia.....	32
II.2.4. Dislipidemia pada Obesitas.....	33
II.3. Hormon Tiroid.....	36
II.3.1. TSH	37
II.3.2. FT4	38
II.3.3. Pemeriksaan Tiroid	43
II.4. Hubungan Obesitas dan Hormon Tiroid.....	44
II.5. Hubungan Hormon Tiroid dan Profil Lipid	47
II.6. Kerangka Teori.....	54
BAB III. KERANGKA KONSEP	55
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	57
IV.1. Desain Penelitian	57
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	57
IV.3. Populasi Penelitian	57
IV.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	57
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	60

IV.6.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	60
IV.7.	Cara Kerja	61
	IV.7.1. Alokasi Subyek	61
	IV.7.2. Cara Penelitian	61
	IV.7.3 Alur Penelitian	63
IV.8.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	64
	IV.9.1. Identifikasi Variabel	64
	IV.9.2. Klasifikasi Variabel	64
IV.9.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64
	IV.9.1. Definisi Operasional	64
	IV.9.2. Kriteria Objektif	67
IV.10.	Pengolahan dan Analisis Data	68
	IV.10.1. Analisis Univariat	68
	IV.10.2. Analisis Bivariat	69
IV.11.	Penilaian Hasil Uji Hipotesis	69
BAB V.	HASIL PENELITIAN	70
V.1.	Jumlah Sampel.....	70
V.2.	Karakteristik Sampel Penelitian	71
	V.2.1 Hubungan Demografi dengan kadar FT4 dan TSHs	73
V.3.	Perbandingan profil lipid dengan kadar FT4 dan TSHs	76
	V.3.1. Perbandingan profil lipid dengan kadar FT4	76.
	V.3.2. Perbandingan profil lipid dengan kadar TSHs	79

BAB VI. PEMBAHASAN	83
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	95
VII.1. Kesimpulan.....	95
VII.2. Saran	96
DAFTAR PUSTAKA	97
LAMPIRAN	102

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian.....	72
Tabel 2. Hubungan Demografi dengan kadar FT4	74
Tabel 3. Hubungan Demografi dengan kadar TSHs.....	75
Tabel 4. Perbandingan kadar kolesterol total dengan kadar FT4	76
Tabel 5. Perbandingan kadar trigliserida dengan kadar FT4.....	77
Tabel 6. Perbandingan kadar LDL dengan kadar FT4	78
Tabel 7. Perbandingan kadar HDL dengan kadar FT4.....	78
Tabel 8. Perbandingan kadar kolesterol total dengan kadar TSHs	79
Tabel 9. Perbandingan kadar trigliserida dengan kadar TSHs ...	80
Tabel 10. Perbandingan kadar LDL dengan kadar TSHs.....	81
Tabel 11. Perbandingan kadar HDL dengan kadar TSHs	81

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi Obesitas	23
Gambar 2. Metabolisme Lipid	30
Gambar 3. Sumbu hipotalamik-hipofisis-tiroid.....	41
Gambar 4. Mekanisme perubahan hormon tiroid dan TSH pada obesitas	46
Gambar 5. Efek hormon tiroid pada metabolisme lipid.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan Dari Keluarga/Subjek Penelitian.....	102
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	105
Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Sampel.....	107
Lampiran 4. Rekomendasi Etik	111
Lampiran 5. Data Dasar Penelitian	112

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
<i>alpha-MSH</i>	: <i>alpha-melanocyte stimulating hormone</i>
BB	: Berat Badan
BMI	: Body Mass Index
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FT3	: free triiodothyronine
FT4	: free tetraiodothyronine
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HDL-C	: High Density Lipoprotein Cholesterol
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LCAT	: <i>Lecitin Cholesterol Acyl Transferase</i>
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPL	: lipoprotein lipase
MC4R	: <i>Melanocortin receptor-4</i>
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
NCHS	: Nasional Center for Health Statistics
NEFA	: <i>non-esteried fatty acids</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
NHLBI	: National Institutes of Health Heart, Lung and Blood Institute
OR	: Odds Ratio
PC1	: <i>prohormone convertase-1</i>
PPAR	: <i>Peroxisome-Proliferated-Activator-Receptor</i>
SD	: Sekolah Dasar
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SREBP-2	: <i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2</i>
TB	: Tinggi Badan
TBG	: thyroxine-binding globulin
TC	: Total Cholesterol
TG	: Trigliserida
TH	: Thyroid Hormone
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TNF-a	: Tumor Necrosis Factor-a
TRH	: <i>Thyroid Releasing Hormone</i>
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
TSH-R	: Thyroid Stimulating Hormone Reseptor
WHO	: <i>World Health Organization</i>
VLDL	: very low density lipoproteins

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dunia sedang mengalami transisi epidemiologi dan nutrisi yang cepat yang ditandai dengan kekurangan nutrisi persisten, sebagaimana dibuktikan oleh prevalensi stunting, anemia defisiensi besi dan zinc. Secara bersamaan ada peningkatan progresif dalam prevalensi obesitas, diabetes dan penyakit kronis terkait gizi lainnya (NRCD) seperti obesitas, diabetes dan penyakit kardiovaskular. Telah terjadi peningkatan fenomenal dalam proporsi anak yang mengalami obesitas di 4 dekade terakhir, terutama di negara maju. Angka prevalensi obesitas anak tertinggi diamati di negara maju, namun prevalensinya juga meningkat di negara-negara berkembang.(Sahoo, 2015)

Istilah obesitas mengacu pada kelebihan lemak. Tidak tersedianya dan tingginya biaya yang secara langsung mengukur lemak tubuh maka indeks massa tubuh (BMI), berasal dari perhitungan berat badan dan tinggi badan, telah muncul sebagai ukuran standar klinis yang diterima dari kelebihan berat badan dan obesitas untuk anak-anak 2 tahun dan lebih tua. Anak mengalami fluiditas yang konstan pada tinggi dan berat sebagai akibat pertumbuhan dan perkembangan normal maka tingkat absolut BMI pada anak bervariasi dengan usia dan jenis kelamin.(Kumar, 2016)

Obesitas terjadi ketika tubuh mengkonsumsi lebih banyak kalori dari pada membakar melalui makan berlebihan dan kurang olahraga. Obesitas pada masa anak-anak disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan dan minum minuman manis berkalori tinggi, tanpa olahraga atau aktivitas fisik, serta faktor genetik. (Xu, 2015)

Saat ini, sekitar sepertiga dari anak-anak dan remaja di Amerika Serikat digolongkan sebagai kelebihan berat badan atau obesitas. Prevalensi kelebihan berat badan atau obesitas meningkat dengan usia yang lebih tua: 22,8% anak-anak prasekolah (usia, 2-5 tahun), 34,2% anak usia sekolah (usia, 6-11 tahun), dan 34,5% remaja (usia, 12-19 tahun) menderita kelebihan berat badan atau obesitas dan 8,4% dari prasekolah anak-anak (usia, 2-5 tahun), 17,7% anak-anak sekolah (usia, 6-11 tahun), dan 20,5%remaja (usia, 12-19 tahun) mengalami obesitas.(Kumar, 2016)

Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia 15 tahun pada laki-laki sebesar 13,9% dan pada perempuan sebesar 23,8%, sedangkan kejadian obesitas pada anak balita yakni 12,2 % dari jumlah anak Indonesia. Angka ini meningkat menjadi 14 % pada tahun 2010. Dan prevalensi berat badan berlebih anak-anak usia 6-14 tahun pada laki-laki 9,5% dan pada perempuan 6,4%. Angka ini hampir sama dengan estimasi WHO sebesar 10% pada anak usia 5- 17 tahun. Di Indonesia, berdasarkan data Riskesda oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013,

prevalensi overweight dan obesitas pada anak usia 5-12 tahun mencapai 18,8%.(Septiani, 2017)

Komposisi tubuh dan hormon tiroid tampaknya berkaitan erat karena yang terakhir diketahui terlibat dalam regulasi metabolisme basal dan termogenesis, memainkan peran penting dalam metabolisme lipid dan glukosa, asupan makanan dan oksidasi lemak. (Longhi, 2013)

Trigliserida (TG), kolesterol total (TC), kolesterol LDL (low-density lipoprotein) (LDL), dan kolesterol high-density lipoprotein (HDL-C) merupakan profil lipid penting dan menarik perhatian klinis bila terdapat dalam konsentrasi abnormal. Peningkatan TG dan penurunan HDL juga merupakan kunci kelainan metabolik pada pasien dengan obesitas.(Figarska, 2018)

Disfungsi jaringan adiposa, termasuk gangguan penyimpanan TG dan pelepasan asam lemak adiposit, memediasi perkembangan komplikasi terkait obesitas. Prevalensi hipertrigliseridemia meningkat pada anak-anak yang kelebihan berat badan atau obesitas dan dikaitkan dengan faktor risiko kardiometabolik lainnya. Baru-baru ini, rasio TG / HDL-C diakui sebagai penanda perubahan struktural pembuluh darah dan resistensi insulin pada remaja obesitas.(Jung, 2018)

Gangguan fungsional tiroid (hipotiroidisme dan hipertiroidisme) merupakan sesuatu yang umum dan, dalam banyak kasus, dikelola oleh pelayanan perawatan primer. Selain kasus-kasus yang didiagnosis, ada banyak pasien yang datang ke pusat pelayanan untuk mencari dan

evaluasi kadar tiroid mereka sebagai kemungkinan penyebab berbagai keluhan termasuk obesitas.(Sheehan, 2016)

Hormon tiroid diatur oleh hubungan yang relatif langsung antara hipotalamus, hipofisis, dan kelenjar tiroid. Thyrotropin melepaskan hormon (TRH) dari hipotalamus menstimulasi pelepasan TSH dari kelenjar hipofisis yang pada gilirannya, mengatur berbagai langkah dalam produksi hormon tiroid mulai dari pengambilan yodium hingga pengaturan langkah proses enzimatik. Mayoritas hormon tiroid yang dilepaskan oleh kelenjar (85%) adalah T4, sementara proporsi yang lebih kecil (15%) adalah tri-iodothyronine (T3). Hormon tiroid ini sangat terikat protein (99,8%), dengan hanya komponen bebas (FT3 dan FT4) yang memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor masing-masing. Hormon tiroid aktif adalah free T4 (FT4), dan ada regulasi spesifik jaringan dari konversi T4 ke T3 oleh satu set enzim deiodinase yang secara perifer memungkinkan setiap jaringan untuk mengatur sendiri paparannya terhadap FT3. Hal ini sangat penting, karena jaringan yang berbeda memerlukan tingkat T3 yang berbeda.(Sheehan, 2016)

Tingkat konversi yang tinggi dari T4 ke T3 pada pasien obesitas telah ditafsirkan sebagai mekanisme pertahanan, yang mampu menangkal akumulasi lemak dengan meningkatkan pengeluaran energi, tingkat metabolisme basal dan total pengeluaran energi, yang ternyata positif secara positif terkait dengan level total T3 dan FT3. Leptin, hormon yang

diproduksi oleh adiposit, juga mengubah aktivitas deiodinase, sehingga mendorong konversi T4 ke T3. (Longhi, 2013)

Peran utama leptin menyebabkan penurunan nafsu makan dan asupan makanan. Dalam kasus obesitas, peningkatan leptin dianggap sebagai bukti "resistensi leptin". Selain tindakan ini, leptin juga telah terbukti menstimulasi transkripsi hormon pelepas pro thyrotropin (TRH) dan juga TRH dan TSH. Peningkatan TSH ini, dan karenanya di T3, dapat diartikan sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap kenaikan berat badan. Selain itu, reseptor TSH juga terlokalisasi dalam jaringan adiposa dan dengan demikian TSH dapat secara langsung merangsang produksi leptin oleh adiposit.(Longhi, 2013)

Penjelasan lebih lanjut, keadaan inflamasi yang menjadi ciri obesitas. Telah diketahui bahwa pada obesitas, jaringan adiposa mengeluarkan sejumlah sitokin inflamasi yang berbeda, dan beberapa di antaranya, seperti tumor necrosis factor- α , (TNF- α) interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6), dilepaskan ke sirkulasi umum yang memicu gejala sistemik. Sekresi sitokin ini, yang telah terbukti menghambat ekspresi mRNA sodium / iodide symporter (NIS) dan aktivitas penyerapan iodide pada sel-sel tiroid manusia, karena itu mungkin menjelaskan kompensasi kenaikan level TSH pada individu yang obesitas.(Longhi, 2013)

Suatu studi cross-sectional oleh Stichel et al, melibatkan sejumlah besar anak-anak Jerman yang obesitas dan berat badan normal, menemukan prevalensi yang lebih tinggi dari peningkatan TSH pada

anak-anak obesitas dibandingkan pada kelompok kontrol. Anak-anak obesitas juga memiliki konsentrasi T3 yang secara signifikan lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Tingkat T4 tidak berbeda antara kedua kelompok. Demikian juga, Bhowmick et al dan Dekelbab et al melaporkan prevalensi yang lebih tinggi dari peningkatan ringan nilai TSH, dengan tidak adanya penyakit tiroid autoimun, pada sekelompok anak-anak Amerika yang obesitas dibandingkan dengan subjek dengan berat badan normal.(Pacifico L et al,2012)

Ada sejumlah penelitian tentang hubungan antara fungsi tiroid dan profil lipid pada anak obesitas dan kelebihan berat badan, tetapi hasilnya bervariasi. Grandon dkk, mengungkapkan bahwa kadar TSH tidak ada hubungannya dengan HDL-C dan trigliserida. Namun Aeberli et al, menunjukkan bahwa kadar TSH pada anak obesitas memiliki korelasi positif yang signifikan dengan kolesterol total dan kolesterol LDL.(Korkmaz Ozlem,2019)

Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini **penting** untuk dilakukan dalam upaya untuk mengetahui hubungan kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes.

Jika kita mampu memprediksi hubungan kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes sejak awal, maka penderita tersebut dapat diterapi dengan lebih dini dan progresif, sehingga diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan komplikasi pada anak obesitas. Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, **perlu** dilakukan penelitian tentang hal ini pada anak obes.

Di Sulawesi Selatan sendiri **belum pernah** dilakukan penelitian mengenai hubungan kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan antara kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara kadar TSHs dan FT4 dengan profil lipid pada anak obes.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur dan menentukan kadar TSHs dan FT4 pada anak obes.
2. Mengukur kadar Kolesterol total, Triglicerida, LDL dan HDL pada anak obes.
3. Membandingkan rerata kadar Kolesterol total, Triglicerida, LDL dan HDL antara TSHs yang tinggi dan TSHs yang normal pada anak obes.
4. Membandingkan rerata kadar Kolesterol total, Triglicerida, LDL dan HDL antara FT4 yang normal dan FT4 yang rendah pada anak obes.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Rerata kadar Kolesterol total, Trigliserida dan LDL pada kelompok TSHs yang tinggi **lebih tinggi** dari TSHs yang normal pada anak obes
2. Rerata kadar HDL pada kelompok TSHs yang tinggi **lebih rendah** dari TSHs yang normal pada anak obes
3. Rerata kadar Kolesterol total, Trigliserida dan LDL pada kelompok FT4 yang rendah **lebih tinggi** dari FT4 yang normal pada anak obes.
4. Rerata kadar HDL pada kelompok FT4 yang rendah **lebih rendah** dari FT4 yang normal pada anak obes.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar hormon tiroid dengan profil lipid pada anak obes.
 - b. Memberikan informasi ilmiah tentang patomekanisme hubungan hormon tiroid dengan profil lipid pada anak obes.
2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

Memberikan informasi dasar tentang kemungkinan adanya gangguan hormon tiroid dan hubungannya terhadap profil lipid pada anak obes yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan untuk mencegah gangguan yang lebih berat.
3. Data Penelitian selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang endokrinologi dan khususnya yang berhubungan dengan

long term comorbidity yang disebabkan oleh kadar hormon tiroid pada anak obes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi

Obesitas adalah suatu penyakit serius yang dapat mengakibatkan masalah emosional dan sosial. Tidak ada konsensus tentang titik batas untuk menilai kelebihan lemak pada kelebihan berat badan atau obesitas pada anak-anak dan remaja. Obesitas adalah kondisi akumulasi lemak yang abnormal atau berlebihan di jaringan adiposa. (Septiani, 2017)

Seorang dikatakan overweight bila berat badannya 10% sampai dengan 20% berat badan normal, sedangkan seseorang disebut obesitas apabila kelebihan berat badan mencapai lebih 20% dari berat normal. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Williams et al. (1992), pada 3.320 anak kelompok usia 5–18 tahun mengklasifikasikan anak-anak sebagai kriteria gemuk jika persentase lemak tubuh mereka setidaknya 25% untuk pria dan 30% untuk perempuan. *The Center for Disease Control and Prevention* mendefinisikan overweight pada atau di atas persentil ke-95 indeks massa tubuh (BMI) untuk usia dan "berisiko untuk overweight" sebagai antara 85 sampai 95 persentil BMI untuk usia. Peneliti eropa mengklasifikasikan kelebihan berat badan pada atau di atas persentil ke-85 dan obesitas pada atau di atas 95 persen pada kurva BMI. (Sahoo, 2015)

Sebuah penelitian di India telah mendefinisikan overweight dan obesitas sebagai overweight (antara ≥ 85 dan < 95 persen) dan obesitas (persentil ≥ 95). Studi lain telah menyusul referensi pertumbuhan World Health Organization 2007 untuk mendefinisikan kelebihan berat badan dan obesitas. (Sahoo, 2015)

II.1.2 Kriteria Obesitas

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak lemak dibagian atas tubuh (dada dan pinggang) maka disebut *apple shape body (android)*, dan bila lebih banyak lemak dibagian bawah tubuh pinggul dan paha disebut *pear shape body (gynoid)*. Bentuk yang pertengahan adalah *intermediate apple shape* cenderung berisiko lebih besar mengalami penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes dibandingkan *pear shape*. Berdasarkan antropometris, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan tiga metode pengukuran sebagai berikut :

1. Mengukur berat badan dan hasilnya dibandingkan dengan berat badan ideal sesuai tinggi badan (BB/TB). Obesitas pada anak didefinisikan sebagai berat badan menurut tinggi badan di atas persentil 90, atau 120% dibandingkan berat badan ideal. Sedangkan berat badan lebih besar daripada 140% berat badan ideal didefinisikan sebagai superobesitas. (Sjarif D, 2014)
2. Pada tahun 2006, WHO mengeluarkan kurva baru IMT menurut umur dan jenis kelamin usia 0-5 tahun berdasarkan hasil

pengamatan jangka panjang anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang optimal di benua Asia, Afrika, Eropa, Amerika Latin dan Amerika Utara. Klasifikasi yang digunakan adalah berdasarkan Z score sebagai berikut : 0 – 5 tahun Z score $\geq + 1$ berpotensi gizi lebih, $\geq +2$ gizi lebih (*overweight*) dan $\geq +3$ obesitas. Sedangkan untuk usia 5 – 19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007* yaitu Z score $\geq +1$ diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight*) dan Z score $\geq +2$ sebagai obesitas.(Hruby, 2015)

CDC merekomendasikan penggunaan kurva berdasarkan pertumbuhan anak WHO standar untuk bayi dan balita dibawah 2 tahun dan untuk anak-anak 2 tahun ke atas. Definisi berbasis BMI berikut digunakan untuk overweight dan obesitas untuk anak-anak dan remaja antara 2 dan 20 tahun usia yakni overweight merupakan penilaian BMI pada atau lebih besar dari 85 ke persentil kurang dari 95 untuk usia dan jenis kelamin, obesitas merupakan penilaian BMI pada atau lebih besar dari persentil ke-95 untuk usia dan jenis kelamin serta obesitas berat merupakan penilaian BMI pada atau lebih dari 120% dari persentil ke-95, atau BMI atau di atas 35 kg / m². Beberapa ahli merekomendasikan untuk mengklasifikasikan obesitas dalam 3 kelas yakni obesitas kelas I (BMI pada atau di atas Persentil ke-95 hingga kurang dari 120% dari Persentil ke-95), kelas II (BMI pada atau di atas 120% hingga kurang dari 140% dari persentil ke-95, atau BMI pada atau di atas

35 kg / m²), dan kelas III (BMI pada atau di atas 140% dari persentil ke-95, atau BMI pada atau di atas 40 kg / m²). (Kumar, 2016)

3. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biseps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit triseps di atas persentil ke- 85, merupakan indikator adanya obesitas. (Sjarif, 2014)

Lingkar pinggang, sebagai penanda obesitas viseral, telah ditambahkan untuk memperbaiki ukuran risiko obesitas terkait. Lingkar pinggang tampaknya lebih akurat untuk anak-anak karena target obesitas sentral, yang merupakan faktor risiko untuk diabetes tipe II dan penyakit jantung koroner. Meskipun mekanisme perkembangan obesitas tidak sepenuhnya dipahami, hal ini menegaskan bahwa obesitas terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi. (Dehghan, 2005)

II.1.3 Epidemiologi

Obesitas saat ini menjadi permasalahan dunia bahkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendeklarasikan sebagai epidemic global. Saat ini, sekitar sepertiga dari anak-anak dan remaja di Amerika Serikat diklasifikasikan sebagai overweight atau obesitas. Prevalensi overweight atau obesitas meningkat sesuai dengan pertambahan usia 22,8% anak-

anak prasekolah (usia, 2-5 tahun), 34,2% anak usia sekolah (usia, 6-11 tahun), dan 34,5% remaja (usia, 12-19 tahun) menderita overweight atau obesitas 1 dan 8,4% dari prasekolah anak-anak (usia, 2-5 tahun), 17,7% anak-anak usia sekolah (usia, 6-11 tahun), dan 20,5% remaja (usia, 12-19 tahun) mengalami obesitas.(Kumar, 2016)

Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia 15 tahun pada laki-laki sebesar 13,9% dan pada perempuan sebesar 23,8%, sedangkan kejadian obesitas pada anak balita yakni 12,2 % dari jumlah anak Indonesia. Angka ini meningkat menjadi 14 % pada tahun 2010. Dan prevalensi berat badan berlebih anak-anak usia 6-14 tahun pada laki-laki 9,5% dan pada perempuan 6,4%. Angka ini hampir sama dengan estimasi WHO sebesar 10% pada anak usia 5- 17 tahun. Menurut Data Estimasi Sasaran Program Kesehatan prevalensi obesitas tahun 2014 mencapai 20,5 %. Di Indonesia, berdasarkan data Riskesda oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2013, prevalensi overweight dan obesitas pada anak usia 5-12 tahun mencapai 18,8%. Provinsi yang memiliki prevalensi di atas rata-rata nasional salah satunya adalah Jawa Tengah.(Septiani, 2017)

Prevalensi obesitas bervariasi berdasarkan ras, faktor etnis, dan sosial ekonomi. Obesitas pada anak lebih sering terjadi pada orang Afrika-Amerika, Indian Amerika, dan Meksiko-Amerikadari pada kulit putih non-Hispanik. Obesitas juga lebih banyak ditemukan pada populasi

berpenghasilan rendah. Faktor keturunan memiliki pengaruh yang kuat pada prevalensi obesitas pada anak-anak. Obesitas pada 1 orang tua meningkatkan risiko obesitas pada anak sebanyak 2 hingga 3 kali lipat, dan naik hingga 15 kali lipat jika kedua orang tua mengalami obesitas.(Kumar, 2016)

II.1.4 Etiologi dan Patogenesis Obesitas

Obesitas terjadi ketika tubuh mengkonsumsi lebih banyak kalori dari pada membakar melalui makan berlebih dan kurang olahraga. Obesitas pada masa kanak-kanak disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan dan minum minuman manis berkalori tinggi, tanpa olahraga atau aktivitas fisik, serta faktor genetik. Berat badan diatur oleh berbagai mekanisme fisiologis yang menjaga keseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi. Sistem pengaturan ini dalam kondisi normal, misalnya, keseimbangan energi positif hanya 500 kJ (120 kkal) per hari (sekitar satu porsi minuman ringan manis) akan menghasilkan peningkatan 50 kg massa tubuh selama 10 tahun. Faktor yang dapat meningkatkan asupan energi atau mengurangi pengeluaran energi menyebabkan obesitas dalam jangka panjang. Faktor genetik memiliki dampak signifikan pada kecenderungan individu, tetapi faktor lain dari perilaku dan lingkungan juga dapat berperan dalam obesitas anak. (XU, 2015)

Ada banyak etiologi untuk ketidakseimbangan antara masukan dan pengeluaran energi, karenanya akan menyebabkan meningkatnya

prevalensi obesitas tidak dapat diatasi dengan etiologi tunggal. Faktor genetik mempengaruhi kerentanan anak ke faktor lingkungan untuk menjadi obesitas. Namun, faktor lingkungan, gaya hidup, dan budaya tampaknya memainkan peran utama dalam peningkatan prevalensi obesitas di seluruh dunia. Dalam sejumlah kecil kasus, obesitas pada masa kanak-kanak disebabkan oleh gen sebagai defisiensi leptin atau penyebab medis seperti hipotiroidisme dan defisiensi hormon pertumbuhan atau efek samping karena obat-obatan (mis. - steroid). Namun, sebagian besar, pilihan gaya hidup pribadi dan lingkungan secara signifikan mempengaruhi obesitas. Telah dihipotesiskan bahwa penurunan aktivitas fisik di antara semua kelompok umur telah banyak memberikan kontribusi untuk peningkatan tingkat obesitas di seluruh dunia. Aktivitas fisik sangat dipengaruhi kenaikan berat badan dalam studi kembar monozigot. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa perilaku menetap seperti menonton televisi dan bermain game komputer yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi obesitas. (Dehghan dkk, 2005)

Secara garis besar, penyebab obesitas antara lain :

1. Faktor Genetik

Banyak gen yang diidentifikasi untuk obesitas monogenik mengganggu sistem pengaturan nafsu makan dan berat badan. Kebanyakan mutasi memerlukan 2 salinan gen yang tidak berfungsi dalam bentuk homozigot atau majemuk heterozigot untuk

memanifestasikan fenotipe. Peningkatan risiko menjadi obes tersebut kemungkinan disebabkan oleh pengaruh gen atau faktor lingkungan dalam keluarga. Ada tujuh gen diketahui menyebabkan obesitas pada manusia yaitu gen *leptin receptor*, *melanocortin receptor-4 (MC4R)*, *alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH)*, *prohormone convertase-1 (PC1)*, *Leptin*, *Bardet-Biedl*, dan *Dunnigan partial lipodystrophy*. Faktor genetik yang secara langsung menyebabkan obesitas adalah pada penyakit seperti *Prader-Willi syndrome*, *Bardet-Biedl syndrome* dan *Cohen syndrome*. (Thaker, 2017)

Pada bangsa atau suku tertentu, kadang terlihat banyak warganya yang menderita obesitas. komponen genetik yang jelas untuk penyakit ini pada studi tentang kembar yang dirawat baik secara bersama-sama atau terpisah telah mengungkapkan bahwa faktor genetik mencakup antara 30% dan 70% variasi dalam BMI antara individu dan tingkat kesesuaian antara kembar monozigot untuk massa lemak adalah 80% sementara hanya 40% pada kembar dizigotik. Studi adopsi dan keluarga telah memberikan bukti pelengkap lebih lanjut, menunjukkan bahwa BMI anak adopsi berkorelasi kuat dengan BMI orang tua kandung dan / atau saudara kandung tetapi tidak dengan BMI orang tua angkat. Indikasi lebih lanjut dari peran genetika dalam obesitas adalah dari pengamatan perbedaan prevalensi obesitas antara kelompok etnis misalnya tingkat obesitas pada populasi Eropa

dan Asia kurang dari 35% sementara itu setinggi 50% pada populasi Pima India dan Pulau Pasifik. (Chesi, 2015)

2. Faktor Endokrin

Anak-anak dengan gangguan endokrin yang dapat diidentifikasi diyakini hanya terdiri dari minoritas kecil anak-anak yang mengacu untuk evaluasi kelebihan berat badan sekitar 2–3%, beberapa di antaranya adalah hipotiroid, kelebihan kortisol (penggunaan kortikosteroid, Sindrom Cushing), defisiensi hormon pertumbuhan, dan lesi hipotalamus (infeksi, malformasi vaskuler, neoplasma atau trauma). Insulinoma pada sebagian kecil kasus menyebabkan peningkatan produksi insulin menyebabkan peningkatan asupan makanan untuk melawan gula darah yang lebih rendah dan karena itu menyebabkan obesitas. (Crocker, 2009).

3. Faktor Nutrisional

Sebuah studi yang meneliti anak-anak berusia 9-14 tahun 1996-1998, ditemukan bahwa konsumsi minuman manis meningkatkan BMI selama bertahun-tahun. Minuman manis merupakan faktor lain yang telah diperiksa sebagai faktor yang berkontribusi terhadap obesitas. Minuman manis sering dianggap sebagai terbatas pada soda, tetapi minuman manis lainnya termasuk dalam kategori ini. Banyak penelitian telah meneliti hubungan antara konsumsi minuman manis dan berat badan dan telah terus-menerus ditemukan menjadi faktor penyebab kelebihan berat badan. Minuman manis kurang mengisi dari

pada makanan dan dapat dikonsumsi lebih cepat, yang menghasilkan asupan kalori yang lebih tinggi. (Sahoo, 2015)

Faktor lain yang telah diteliti kemungkinan berkontribusi faktor obesitas pada masa kanak-kanak adalah konsumsi makanan ringan dan makanan cepat saji. Makanan ringan termasuk makanan seperti keripik, makanan yang dipanggang, dan permen. Banyak penelitian telah dilakukan untuk memeriksa apakah ini telah berkontribusi pada peningkatan obesitas anak. Sementara kebiasaan ngemil telah terbukti meningkatkan asupan kalori secara keseluruhan.(Sahoo, 2015)

Ukuran porsi telah meningkat secara drastis dalam dekade terakhir. Mengonsumsi dalam porsi besar, selain sering ngemil makanan yang sangat berkalori, berkontribusi terhadap asupan kalori yang berlebihan. Ketidakseimbangan energi ini dapat menyebabkan penambahan berat badan, dan akibatnya obesitas.(Sahoo, 2015)

4. Aktivitas Fisik

Salah satu faktor yang paling signifikan terkait dengan obesitas adalah gaya hidup yang tidak banyak bergerak. Setiap jam tambahan televisi per hari meningkatkan prevalensi obesitas sebesar 2%. Menonton televisi antara anak-anak muda dan remaja telah meningkat secara dramatis dalam beberapa tahun terakhir. Peningkatan jumlah waktu yang dihabiskan pada perilaku menetap telah mengurangi jumlah waktu yang dihabiskan untuk aktivitas fisik. Penelitian yang

menunjukkan jumlah jam anak-anak menghabiskan menonton TV berkorelasi dengan konsumsi, termasuk sereal manis, permen, minuman manis, dan camilan asin. Meskipun kesulitan secara empiris menilai dampak media, penelitian lain dibahas menekankan bahwa efek iklan tidak boleh diremehkan. Peraturan pemasaran untuk makanan yang tidak sehat direkomendasikan, seperti juga media advokasi untuk mempromosikan makan sehat. (Sahoo, 2015)

5. Faktor Psikologis

Gangguan psikologis merupakan salah satu penyebab penting pada obesitas anak dan remaja. Ada sebagian anak yang makan terlalu banyak sebagai pelampiasan dan kompensasi terhadap masalahnya terutama masalah emosi, kepercayaan diri, stres atau kebosanan. (Sahoo, 2015)

6. Sosial Ekonomi

Faktor lingkungan adalah faktor-faktor yang mengelilingi anak-anak dan mempengaruhi asupan makanan dan aktivitas fisik mereka. Faktor-faktor ini terlihat dalam berbagai pengaturan seperti di rumah, di sekolah, dan di masyarakat. Di rumah, interaksi orang tua-anak sangat penting karena orang tua dapat memengaruhi pilihan makanan anak dan memotivasi mereka untuk memiliki gaya hidup sehat. Anak-anak menghabiskan sebagian besar waktunya di sekolah, sehingga sekolah dapat mempromosikan pilihan makanan sehat dan aktivitas fisik di antara mereka. Kurangnya aksesibilitas masyarakat dan

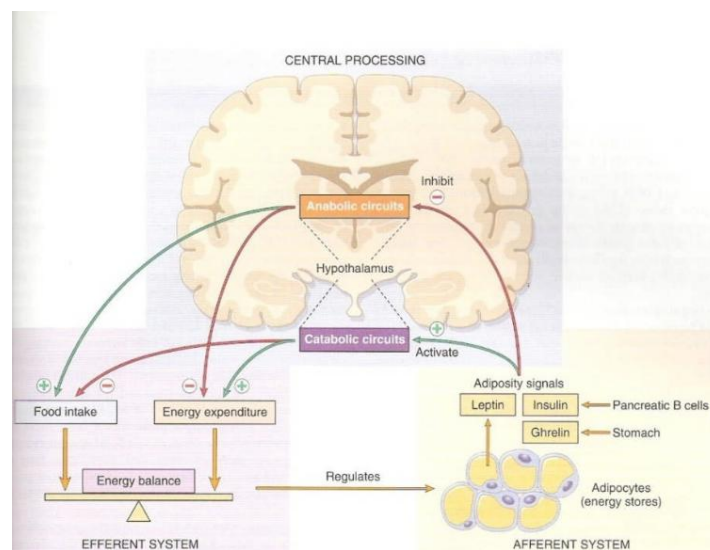
keterjangkauan makanan sehat dapat memengaruhi nutrisi anak-anak ini. Kurangnya aktivitas fisik mereka mungkin karena kurangnya fasilitas seperti jalan kaki yang aman, jalur sepeda, dan taman yang aman.(Karnik, 2015)

Ketika kekayaan meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, memicu untuk pola obesitas seperti orang-orang dari negara berpenghasilan tinggi. Dalam eksplorasi peran pendidikan dan kekayaan pada wanita dan kadar berat badan di empat negara berpenghasilan menengah (Kolombia, Peru, Yordania, dan Mesir), peneliti mengamati interaksi yang signifikan antara pendidikan dan kekayaan: pada wanita dengan sedikit atau tanpa pendidikan, pendapatan yang lebih tinggi dikaitkan dengan peluang obesitas 9–40% lebih tinggi, sedangkan pada mereka yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi, hubungan dengan pendapatan juga tidak ada (Mesir, Peru) atau terkait dengan peluang obesitas 14% -16% lebih rendah (Yordania, Kolombia). Hal ini menunjukkan bahwa dalam ekonomi yang sedang dalam transisi, pendidikan dapat mengimbangi tampaknya efek negatif dari peningkatan daya beli. Namun, efek perlindungan dari pendidikan belum terlihat pada orang negara-negara miskin, seperti India, Nigeria, dan Benin, di mana pendidikan dan kekayaan secara langsung terkait dengan peningkatan peluang obesitas.(Hruby, 2015)

Menurut Pudjiadi (2010), pathogenesis dari obesitas dapat dibagi dalam dua jenis. Jenis pertama adanya gangguan pada regulatory obesity yang berkaitan dengan pusat yang mengatur masukkan makanan (central mechanism regulating food intake). Jenis kedua adanya metabolic obesity, terdapat kelainan pada metabolisme lemak dan karbohidrat. Keseimbangan energy dapat diatur pada level intake makanan dan energy yang dikeluarkan. Para ahli menemukan komponen pengatur penyimpanan energy, yaitu leptin. Leptin adalah sitokin seperti polipeptida yang diproduksi oleh gen yang ada di jaringan adipose yang mengontrol intake makanan melalui reseptor hipotalamus. Leptin diproduksi secara proporsional dengan berat adipose. Leptin juga menurunkan ekspresi dari neuropeptida Y, dan hormon-hormon yang berkaitan dengan intake energi yang antara lain ghrelin, insulin dan kolesitokinin. Keberadaan leptin pada reseptor hipotalamus dapat menghambat intake makanan. Mutagenesis dari gen ini akan menghilangkan factor regulator dari intake makanan. Selain leptin, jaringan adipose juga mengeluarkan factor-faktor lain yang mengatur keseimbangan energi dan metabolisme karbohidrat, seperti sitokin, factor angiogenik, faktor yang berhubungan dengan imun, prostaglandin, angiotensinogen dan protein. Faktor-faktor tersebut diproduksi secara proporsional sesuai dengan massa jaringan adiposa (Clement and Ferre, 2003, Pudjiadi 2010).

Leptin merupakan mediator regulasi *long-term* keseimbangan energi, *suppressing* intake makanan dan menginduksi penurunan berat

badan. Ghrelin merupakan hormon bekerja cepat, bekerja memulai makan. Pada obes, selain di jaringan adiposa, leptin juga diproduksi di jaringan organ lain, seperti usus, epitel mammae, plasenta dan jantung. Leptin dilepas ke system sirkulasi oleh jaringan adipose sebagai cadangan energi. Pada tahun 1996, Schwartz et al, menunjukkan bahwa kadar leptin serum dan plasma tinggi dikaitkan dengan peningkatan BMI dan persen total lemak tubuh. Fungsi leptin sebagai mekanisme feedback yang memberi signal kunci regulatori pada otak yang membatasi intake makanan dan untuk meregulasi berat badan dan homeostasis energi. Pada obes, kadar leptin berkurang dan ghrelin meningkat di hipotalamus, namun kadar leptin pada serum dan adipose meningkat dan kadar ghrelin menurun, hal tersebut disebabkan terjadinya resistensi leptin (Klok, 2006).



Gambar 1. Patofisiologi Obesitas

Teori lain menyebutkan, terjadinya obesitas dimulai dengan penimbunan lemak dalam sel lemak sehingga terjadi hipertrofi sel tersebut. Bila hipertrofi adiposit atau sel lemak mencapai tingkat tertentu akan terjadi rangsangan pembentuk lemak baru dari preadiposit atau bakal sel lemak sehingga terjadi hyperplasia. Belum diketahui secara tepat factor apa yang merangsang terjadinya diferensiasi preadiposit ini menjadi adiposity. Protein yang diproduksi reticulum endoplasmik sel lemak, yaitu *adipose differentiation related protein (ADRP)* dan *perilipin* diduga berperan dalam diferensiasi adiposit dan akumulasi lipid dilakukan oleh hasil fosforilasi factor transkripsi *peroxisome-proliferation-activated-receptory2* akan mengakselerasi diferensiasi adiposity dan menjadi salah satu faktor penyebab obesitas. (Clement and Ferre,2003)

Obesitas pada anak dapat meningkatkan resiko berbagai komplikasi ketika dewasa, seperti kardiovaskuler dan diabetes mellitus. Perkembangan baru yang penting dalam pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan. Keadaan tersebut tampak dengan peningkatan kadar beberapa *marker* inflamasi dalam darah, yaitu sitokin pro-inflamasi dan *acute phase protein*, termasuk interleukin-6 (IL-6), *tumor necrotizing factor α* (TNF- α), *C-reactive protein* (CRP), dan haptoglobin. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas memberikan kesan bahwa obesitas sebagai *inflammatory disease*. (Trayhurn, 2005).

Selain itu, dampak obesitas pada anak, meliputi penilaian sleep apnea, gangguan fungsihati, masalah ortopedik yang berkaitan dengan kelebihan beban, kelainan kulit serta potensi gangguan psikiatri. Faktor risiko kardiovaskuler terdiri dari riwayat anggota keluarga dengan penyakit jantung vaskular, dislipidemia atau peningkatan konsentrasi kolesterol LDL >160mg/dL, kolesterol HDL <35 mg/dL, peningkatan tekanan darah, merokok, diabetes mellitus dan kurangnya aktifitas fisik. Diabetes melitustipe 2 jarang ditemukan pada anak yang mengalami obesitas, tapi hiperinsulinemia dan intoleransi glukosa hampir selalu ditemukan. Intoleransi glukosa terganggu dapat ditemukan pada anak dan remaja yang mengalami obesitas terutama yang mempunyai riwayat diabetes dalam keluarga. Seperti halnya pada dewasa, anak yang mengalami obesitas mengalami resistensi insulin dan hyperinsulinemia postprandial. Anak obes yang berkaitan dengan minimal tiga dari faktor–faktor tersebut dianggap berisiko tinggi. Skrining dianjurkan pada setiap anak obes setelah usia 2 tahun. Anak obes cenderung mengalami peningkatan tekanan darah, denyut jantung, serta kelainan jantung dibandingkan anak seusianya. Hipertensi ditemukan pada 20–30 % anak obes.(Styne, 2000)

II.2 Profil Lipid

II.2.1 Definisi

Lemak disebut juga lipid, merupakan salah satu zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh selain zat gizi lain seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral. Lemak adalah salah satu sumber energi

yang memberikan kalori paling tinggi dan berfungsi sebagai sumber energi utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak dan produk metaboliknya memberi rasa enak pada makanan dan berperan sebagai pelindung organ penting, bahan penyusun lipoprotein dan membran sel serta mitokondria dalam sitoplasma serta pengangkut vitamin A, D, E dan K yang larut dalam lemak (Harper dkk,2005)

Profil lipid berdasarkan fungsi biologisnya dibagi menjadi empat macam yaitu kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL sebagai berikut:

1. Kolesterol

Lemak yang mengandung senyawa sterol. Kolesterol yang terdapat dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber utama, yaitu sintesis tubuh (kira-kira 1 gr/hari) dan makanan yang dikonsumsi (0,3 gr/hari). Semua jaringan tubuh yang mengandung sel berinti sanggup mensintesis kolesterol, khususnya hati, korteks adrenal, kulit, usus, testis dan aorta. Kolesterol terdapat dalam lemak hewani tetapi tidak didapatkan dalam bahan makanan nabati. Pada tahun 2006, Kritchevsky menyatakan bahwa kolesterol mewakili sekitar 0,2% dari total berat badan. (Adam,2009)

Secara umum kolesterol berfungsi untuk membangun membrane sel. Selain itu, kolesterol juga berperan dalam membantu pembentukan asam empedu, prekursor dari beberapa senyawa steroid seperti kortikosteroid, hormon steroid dalam kelenjar adrenal, hormon seks, membantu dalam metabolisme vitamin yang larut dalam lemak

seperti vitamin A, D, E, dan K, serta merupakan precursor dalam pembentukan vitamin D dan hormone-hormon steroid, termasuk didalamnya hormon progesterone, estrogen dan testosterone. (Guyton,2008)

2. Trigliserid

Trigliserol atau trigliserida merupakan bentuk lipid yang disimpan dalam bentuk energi dan merupakan bentuk yang paling banyak dalam bahan makanan dan jaringan. Trigliserida dipakai dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik. Trigliserida diangkut dari usus ke berbagai jaringan, termasuk jaringan hati dan adiposa seperti lipoprotein. Setelah hidrolisis, asam lemak diambil, diesterifikasi ulang dan disimpan sebagai trigliserida. Konsentrasi trigliserida plasma meningkat setelah makan. Disamping digunakan sebagai sumber energi, trigliserida dapat dikonversi menjadi kolesterol, fosfolipid, dan bentuk lipid lain. (Guyton, 2008)

Lipid dalam makanan terdiri dari 95-98% trigliserida, yang mengandung satu molekul gliserol teresterifikasi dengan tiga molekul asam lemak, sejumlah kecil fosfolipid dan sterol. Asam lemak merupakan sumber energi yang siap pakai untuk berbagai organ dan jaringan dalam tubuh, kecuali sel darah merah dan otak. *Carnitine transferase* merupakan system pembawa dalam transportasi asam lemak rantai Panjang ke dalam mitokondria, di mana terjadi oksidasi beta dan produksi energi. Otak dapat menggunakan keton yang

berasal dari asam lemak sebagai sumber energi. Kelebihan trigliserida akan disimpan sebagai jaringan lemak. (Sjarif, 2014)

3. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Bentuk lipoprotein yang disintesa dihati berfungsi sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan sintesis membran serta hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida, 40% kolesterol, 30% fosfolipid dan 20% protein, dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan LDL dan VLDL dalam tubuh. Protein utama yang membentuk LDL adalah apoprotein B-100, selain itu juga mengandung apoprotein E. Sebagian kolesterol akan dibuang ke dalam empedu sebagai asam empedu, sebagian lagi bersama dengan trigliserida akan bergabung dengan apoprotein B membentuk VLDL. VLDL merupakan lipoprotein yang terdiri atas 60% trigliserida, 10-15% kolesterol dan bertugas membawa kolesterol dari hati ke jaringan perifer. VLDL akan dipecah oleh enzim lipoprotein lipase menjadi LDL. (Adam,2009)

4. *High Density Lipoprotein* (HDL)

Lipoprotein berdensitas tinggi, mengandung 5% trigliserida, 20% kolesterol, 30% fosfolipid dan 45% protein. Protein utama yang membentuk HDL adalah apoprotein A. Selain itu juga mengandung apoprotein C dan apoprotein E. HDL diproduksi di hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada didalam darah dan

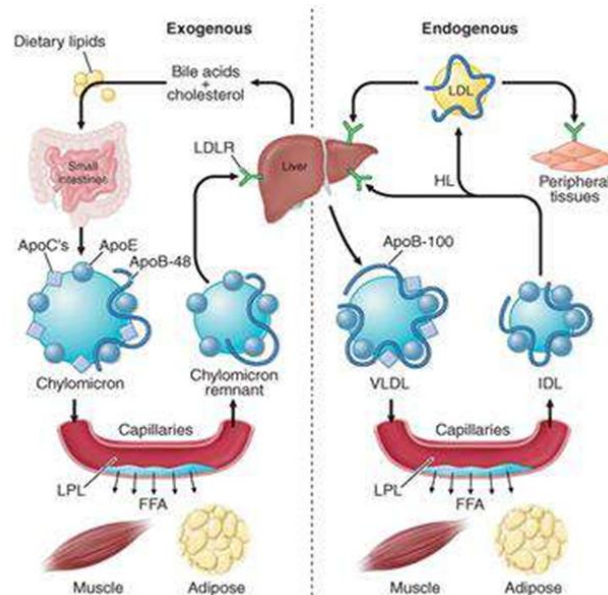
menyerahkannya ke lipoprotein lain untuk diangkut kembali atau dikeluarkan dari tubuh. HDL mengambil kolesterol ekstra dari sel-sel dan jaringan-jaringan untuk kemudian dibawa ke hati, dan menggunakannya untuk membuat cairan empedu atau mendaur ulang. (Danil, 2011)

HDL membantu untuk menghambat oksidasi, peradangan, aktivasi endothelium, koagulasi dan agregasi platelet. Semua sifat ini dapat berkontribusi pada kemampuan HDL untuk melindungi dari aterosklerosis. Terdapat hubungan terbalik anatar konsentrasi HDL dengan penyakit jantung coroner, dan beberapa peneliti menganggap bahwa hubungan yang paling prediktif adalah rasio kolesterol LDL/HDL. Kaitan ini dapat diterangkan dengan cara peranan yang dikemukakan tentang LDL dalam mengangkut kolesterol ke jaringan dan peranan HDL yang bekerja sebagai *scavenger* kolesterol. (Danil, 2011)

II.2.2 Metabolisme Lipid

Lipid darah diangkut dengan dua cara, yaitu jalur eksogen dan jalur endogen. Jalur eksogen, Triglycerida dan kolesterol yang berasal dari makanan didicerna dan diserap didalam usus halus bagian proksimal kemudian diformulasi dan dikemas menjadi kilomikron oleh sel-sel di usus endothelium. Kilomikron ini kemudian memasuki system limfatik dan berjalan ke seluruh tubuh sampai mereka dipecah oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) didalam kapiler menjadi sisa-sisa kilomikron (chylomicron

remnant) yang berukuran lebih kecil, mengandung sedikit asam lemak, tetapi apolipoprotein B-48 dan E. Sisa-sisa ini kemudian dibersihkan dari sirkulasi oleh protein reseptor LDL yang ditemukan di liver. (Botham, 2014)



Gambar 2. Metabolisme Lipid

Jalur Endogen, Triglicerida dan kolesterol yang disintesis di hati, disekresikan ke dalam aliran darah sebagai VLDL. Partikel-partikel VLDL ini mengandung triglicerida lima kali lebih banyak dari kolesterol, dan juga mengandung apolipoprotein B-100, E, dan C-II. Protein B dan E berhubungan dengan reseptor permukaan sel LDL atau B-E, sedangkan apolipoprotein C-II berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim lipoprotein lipase. Setelah disekresi ke dalam aliran darah, molekul triglicerida dihidrolisis dari partikel VLDL oleh lipoprotein lipase, yang terletak di dinding kapiler. Pada pelepasannya, asam lemak bebas digunakan untuk produksi energi terutama oleh jantung dan otot rangka, atau disimpan

dalam sel adiposa. Meskipun begitu, proses lipolysis ini mengurangi kandungan trigliserida dan ukuran partikel VLDL, mempersiapkannya untuk salah satu dari dua kondisi metabolic, yaitu bersihan melalui reseptor remnan hati, atau pelepasan lebih lanjut dari trigliserida menghasilkan pembentukan partikel IDL. (Adam, 2009)

Partikel IDL tinggi kandungan trigliserida, dan berisi hampir semua kolesterol yang awalnya terkandung dalam partikel VLDL. Lipolisis terus berlanjut melalui lipoprotein lipase dan lipase hati, menghasilkan partikel LDL yang berukuran lebih kecil dan kaya kolesterol. Pada keadaan ini, apolipoprotein E dan C telah dibuang, yang tinggal hanya apolipoprotein B-100 pada partikel LDL. Partikel IDL adalah produk antara VLDL dan LDL dan karena itu memiliki masa hidup yang pendek. Kandungan kolesterol dan trigliseridanya tidak berdampak signifikan pada pengukuran kolesterol. Setengah dari partikel-partikel IDL dibersihkan dari sirkulasi oleh reseptor LDL sedangkan separuh lainnya dikonversikan untuk partikel LDL. (Guyton, 2008)

Low Density Lipoprotein (LDL) adalah lipoprotein aterogenik primer, dan semakin kecil ukuran partikel LDL, semakin mampu menembus ke dalam jaringan subendotelial yang berperan terhadap perkembangan aterosklerosis. Kolesterol LDL berlebih yang beredar akan menyebabkan pengendapan kolesterol diluar sel sehingga menyebabkan pembentukan plak aterogenik dalam endotel vaskuler, berpotensi menyebabkan penyakit arteri koroner. (Botham, 2014)

Lipoprotein mayor ketiga yang terlibat dalam jalur endogen adalah HDL. High Density Lipoprotein (HDL) memiliki ukuran yang lebih kecil dan kandungan kolesterol yang lebih sedikit dibandingkan LDL. HDL berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron dibawah pengaruh enzim *Lecitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT). Kemudian kolesterol ester yang berada pada partikel HDL mengalami perpindahan ke VLDL dan IDL, begitu juga trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL dan IDL dipindahkan ke partikel HDL melalui enzim *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). Sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transport kolesterol dari perifer menuju ke hati untuk dikatabolisasi (*reverse cholesterol transport*). (Botham, 2014)

II.2.3 Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL (Price,2012)

Secara umum dislipidemia dibedakan atas dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer disebabkan oleh gangguan genetik melalui defek pembentukan, transport serta degradasi lipoprotein. Hal ini menyebabkan akumulasi lipid dalam darah dan sebagian besar kasus meningkatkan resiko aterosklerosis. Dislipidemia primer ini terjadi akibat defisiensi reseptor. Dislipidemia sekunder disebabkan oleh gaya hidup dan lingkungan, misalnya diet tinggi karbohidrat, kolesterol atau lemak

jenuh, aktivitas fisik terbatas, dan merokok, obat-obatan sebagai contoh kortikosteroid, estrogen eksogen, obat immunosupresif, kontrasepsi oral, dan steroid anabolic, kelainan metabolic atau enndokrin serta adanya penyakit penyerta seperti gagal ginjal kronik, sindrom nefrotik, sirosis hati, dan systemic lupus eritematous (Lim 2007)

Pada tahun 2011, National Institutes of Health Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) merevisi nilai cut-off kadar lipid berdasarkan data normal di Amerika Serikat, kategori acceptable, borderline dan tinggi.

Kategori	<i>Acceptable</i>	<i>Borderline</i>	Tinggi
Kolesterol total	< 170	170 – 199	≥ 200
Kolesterol LDL	< 110	110 – 129	≥ 130
Kolesterol non HDL	< 120	120 – 144	≥ 145
<hr/>			
Trigliserida			
0-9	< 75	75 – 99	≥ 100
10-19	< 90	90 – 129	≥ 130
Kolesterol HDL	>45	40 – 45	≤ 40

Tabel 1: Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, national Heart, Lung and Blood institute (Pediatrics, 2011)

II.2.4 Dislipidemia pada Obesitas

Lamb, dkk (2011) melaporkan bahwa prevalensi anak dengan adipositas yang tinggi mempunyai kadar kolesterol total, trigliserida dan kolesterol LDL yang tinggi serta kolesterol HDL yang rendah, lebih besar

dibandingkan prevalensi anak tanpa adipositas. Plak aterosklerosis dikaitkan dengan peningkatan kolesterol non high-density lipoprotein. Pada penelitian di Korea oleh Kim dkk, dislipidemia meningkat dengan meningkatnya nilai IMT. Kadar kolesterol total meningkat signifikan dengan peningkatan IMT terutama pada laki-laki. Peningkatan resiko terjadinya dislipidemia meningkat pada gizi lebih dan obes. Kadar lipid dan lipoprotein dipengaruhi oleh metabolisme, genetic, dan factor lingkungan. (Iamb dkk, 2011; Yoon, 2014; Censani, 2017)

Pada obesitas lebih banyak terjadi peningkatan trigliserida dan penurunan kolesterol HDL dan abnormalitas ini ditandai dengan terdistribusinya lemak pada bagian sentral. Jika selama balans kalori positif adiposit tidak dapat menyimpan kelebihan energi terutama dalam bentuk trigliserida, sirkulasi asam lemak bebas meningkat, menyebabkan gangguan patologis organ jaringan non adiposa seperti hati, otot, pancreas dan pembuluh darah. Konsekuensi metabolik dari lipotoksitas yang berpotensi mengganggu metabolisme glukosa dan lemak, serta tekanan darah tinggi. (Ida Bagus, 2007)

Peningkatan asupan lemak juga akan meningkatkan kadar kolesterol total, hal ini disebabkan karena lemak makanan yang sebagian besar dalam bentuk trigliserida mengalami hidrolisis menjadi digliserida, monogliserida dan asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini selanjutnya mengalami oksidasi menjadi asetil-KoA untuk menghasilkan energi. Bila asupan lemak berlebihan, maka pembentukan asetil-KoA juga meningkat,

yang selanjutnya melalui lintasan yang kompleks menjadi kolesterol. Hal ini tersebut sesuai dengan yang dikemukakan oleh Waspadji S (2003) bahwa lemak makanan merupakan komponen makanan yang berpengaruh paling besar terhadap pengaturan metabolisme kolesterol, sehingga lemak yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kolesterol total. Pada penelitian waspadji S. tersebut ditemukan bahwa orang yang mempunyai asupan lemak tergolong tinggi, memiliki risiko menderita hiperlipidemia 2,85 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang mempunyai asupan lemak normal. Peningkatan asupan lemak juga meningkatkan kadar kolesterol total. Kondisi ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa asupan lemak jenuh berhubungan dengan peningkatan kolesterol total dan setiap perubahan 1% asupan energi dari asam lemak jenuh akan meningkatkan 1,74 mg/dl kadar kolesterol total. Lemak jenuh merupakan penyebab utama peningkatan kolesterol dan kolesterol LDL, karena peningkatan lemak jenuh akan menurunkan aktivitas ambilan LDL oleh reseptor LDL dan menurunkan ekskresi kolesterol dalam pembuluh darah, selain itu lemak jenuh meningkatkan produksi LDL. Peningkatan asupan karbohidrat akan meningkatkan kadar trigliserida karena bila asupan karbohidrat meningkat, pembentukan piruvat dan asetil KoA juga meningkat sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan asam lemak secara de novo dari asetil-KoA. Asam-asam lemak ini akan mengalami esterifikasi dengan triosefosfat yang dihasilkan dari glikolisis menjadi trigliserida, sehingga terjadi

peningkatan kadar trigliserida. Di lain pihak, karbohidrat merupakan bahan dasar pembentukan trigliserida sehingga kelebihan asupan karbohidrat akan disimpan dalam bentuk lemak di bawah kulit. Bila asupan karbohidrat yang berlebihan berlangsung lama, akibatnya terjadi obesitas yang berkaitan erat dengan kondisi di Indonesia yang mempunyai sumber energi utama karbohidrat, sehingga dapat menjelaskan mengapa semua subjek mempunyai kadar trigliserida yang tinggi. (Waspadji,2003).

II.3. Hormon Tiroid

Hormon tiroid (TH) mengatur proses metabolisme yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan normal. Kadar hormon tiroid berkorelasi dengan berat badan dan pengeluaran energi. Hipertiroid, atau kelebihan hormon tiroid, mempromosikan keadaan hipermetabolik yang ditandai dengan peningkatan pengeluaran energi, penurunan berat badan, penurunan kadar kolesterol, peningkatan lipolisis, dan glukoneogenesis. Sebaliknya, hipotiroidisme, penurunan kadar hormon tiroid, dikaitkan dengan hipometabolisme yang ditandai dengan berkurangnya pengeluaran energi, penambahan berat badan, peningkatan kadar kolesterol, berkurangnya lipolisis, dan berkurangnya glukoneogenesis. TH menstimulasi baik lipogenesis dan lipolisis, meskipun ketika kadar TH meningkat, efek bersihnya adalah hilangnya lemak. TH memengaruhi jalur metabolisme yang mengontrol keseimbangan energi dengan mengatur penyimpanan dan pengeluaran energi. TH mengatur metabolisme

terutama melalui aksi di otak, lemak putih, lemak coklat, otot rangka, hati, dan pankreas.(Mullur, 2013)

II.3.1 TSH

Thyroid Stimulating Hormone (TSH) merupakan suatu glikoprotein yang disintesis dan disekresikan oleh tirotrop dari kelenjar hipofisis anterior. Mempunyai berat molekul sekitar 28.000 dan terdiri dari dua sub unit yang dihubungkan secara kovalen, alfa dan beta. TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid: efek ini dicapai berikatan dengan suatu reseptor TSH (TSH-R) spesifik pada membran sel tiroid dan mengaktivasi G protein-adenilil siklase-cAMP dan sistem pemberian sinyal fosfolipase. Secara normal, hanya sub unit dan TSH utuh ditemukan dalam serum. Kadar serum dari TSH adalah sekitar 0,5-5 mU/L; meningkat pada hipotiroidisme dan menurun pada hipertiroidisme, baik karena endogen ataupun akibat asupan hormone tiroid per oral yang berlebihan. Waktu-paruh TSH plasma adalah sekitar 30 menit dan kecepatan produksi harian adalah sekitar 40- 150 mU/hari (Wibowo *et al*, 2013).

TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid. TSH menstimulasi penyerapan iodida dari aliran darah dan mestimulasi sintesis tiroglobulin. Selain itu TSH juga menstimulasi sintesis *sodium iodine symporter* (NIS) yang berfungsi untuk mengiodisasi tiroglobulin membentuk hormon tiroid. Residu tirosin di tiroglobulin pada membran apikal akan mengalami

iodinasi yang dikatalis oleh TPO dan H₂O₂ selanjutnya dua pasangan iodotirosin akan bergabung membentuk T₄ dan T₃. Selain itu TSH juga menstimulasi penyerapan folikel tiroglobulin dan sekresi hormon tiroid pada darah. Tiroglobulin yang teriodisasi akan diserap kembali ke sel folikel melewati membran apical dan akan terdegradasi membentuk T₃/T₄ pada lisosom, kemudian T₃/T₄ ini akan disekresikan pada membran basal. (Tunjung E, 2018)

Sekresi TSH dirangsang oleh kadar T₃ dan T₄ yang rendah dan oleh hormon TRH (*Thyroid Releasing Hormone*) hipotalamus dan dihambat oleh kenaikan kadar T₃ dan T₄. Jika salah satu komponen dalam segitiga hipotalamus-hipofisis-tiroid rusak akan mengakibatkan produksi T₃ dan T₄ berkurang (hipotiroidisme) atau berlebihan (hipertiroidisme). (Tunjung E, 2018)

II.3.2 FT4

Hormon utama yang diproduksi oleh kelenjar tiroid adalah tiroksin atau tetraiodothyronine (T₄) dan triiodothyronine (T₃). Hormon tiroid bersifat lipofilik dan bersirkulasi terikat pada protein transpor. Hanya sebagian kecil (~ 0,2%) dari hormon tiroid (T₄ bebas) yang tidak terikat dan aktif. Protein transporter termasuk thyroxine-binding globulin (TBG), transthyretin, dan albumin. TBG mengangkut sebagian besar (dua pertiga) T₄, dan transthyretin mengangkut tiroksin dan retinol. Ketika mencapai situs targetnya, T₃ dan T₄ dapat berdisosiasi dari protein pengikatnya untuk memasuki sel baik melalui difusi atau transportasi yang dimediasi

oleh karier. Reseptor untuk ikatan T3 sudah terikat pada DNA di inti sebelum ikatan ligan. T3 atau T4 kemudian mengikat reseptor alfa atau beta nuklear di jaringan masing-masing dan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi yang mengarah ke aktivasi gen tertentu dan respons khusus sel. Hormon tiroid terdegradasi di hati melalui sulfasi dan glukuronidasi dan diekskresikan di empedu (Shahid *et al*, 2020).

Reseptor tiroid adalah faktor transkripsi yang dapat mengikat T3 dan T4. Namun, mereka memiliki afinitas yang jauh lebih tinggi untuk T3. Akibatnya, T4 relatif tidak aktif. FT4 (free thyroxine) merupakan kadar tiroksin yang bebas dalam plasma dan merupakan bentuk aktif dari tiroksin (Shahid *et al*, 2020).

Interpretasi yang tepat dari tes fungsi tiroid membutuhkan pemahaman fisiologi tiroid. Fungsi tiroid diatur oleh hubungan yang relatif langsung antara hipotalamus, hipofisis, dan kelenjar tiroid itu sendiri. Thyrotropin melepaskan hormon (TRH) dari hipotalamus merangsang pelepasan TSH dari Kelenjar hipofisis, selanjutnya mengatur berbagai langkah dalam produksi hormon tiroid mulai dari pengambilan yodium hingga regulasi langkah-langkah dalam proses enzimatik.

TRH, disekresikan dari hipotalamus, bekerja pada kelenjar hipofisis, mengikat reseptor TRH berpasangan protein G pada thyrotrope, menghasilkan peningkatan cAMP intraseluler, dan pelepasan thyrotropin (TSH) berikutnya. Sinyal hormon yang memiliki efek modulasi pada sekresi TSH termasuk dopamin, somatostatin, dan leptin, yang berfungsi

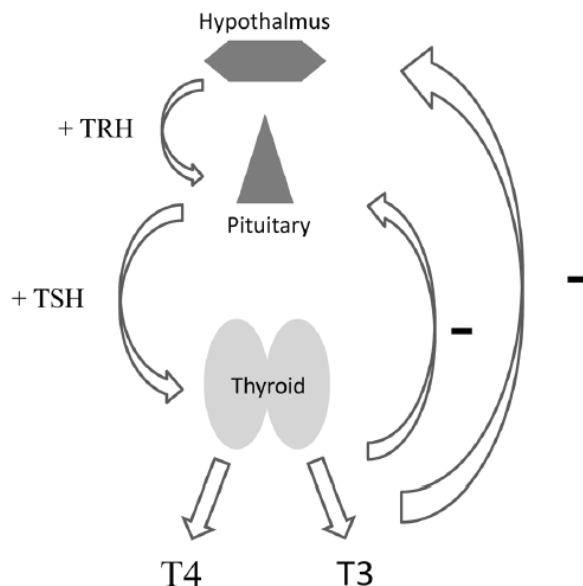
sebagai titik regulasi sentral pelepasan hormon tiroid. Sekresi TSH, dan sensitivitasnya terhadap stimulasi TRH, dipengaruhi oleh gagal ginjal, kelaparan, kurang tidur, depresi, dan hormon, termasuk kortisol, hormon pertumbuhan, dan steroid seks. (Mullur, 2013)

Pentingnya sistem saraf adrenergik dalam regulasi TRH / TSH pusat semakin diakui. Kombinasi sinyal nutrisi dan hormon sentral, termasuk leptin, pensinyalan adrenergik, dan kortisol, mengintegrasikan informasi mengenai kadar gizi keseluruhan, ritme sirkadian, serta stres akut, untuk memodulasi produksi hormon tiroid. Regulator sentral ritme sirkadian, reseptor nuklir RevErbA α / RevErbA β , diaktifkan oleh BMAL-1, yang kemudian menekan transkripsi BMAL-1. RevErbA α ditranskripsi dari untai yang berlawanan dengan gen TR α dan mengikat heme. (Mullur, 2013)

TSH berikatan dengan reseptor TSH berpasangan protein G pada sel folikuler tiroid, merangsang produksi dan pelepasan TH. T₄, prohormon, adalah produk sekretori utama kelenjar tiroid, yang menggunakan MCT8 untuk sekresi. (Mullur, 2013)

Mayoritas hormon tiroid yang dilepaskan oleh kelenjar (85%) adalah tiroksin (T₄), sementara proporsi yang lebih kecil (15%) adalah triiodothyronine (T₃). Hormon tiroid ini sangat terikat protein (99,8%), dengan hanya komponen bebas (T₃ bebas dan T₄ bebas) yang memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor masing-masing. Hormon tiroid aktif adalah T₃ bebas, dan ada yang regulasi jaringan spesifik konversi T₄ ke

T3 oleh enzim deiodinase secara perifer yang memungkinkan setiap jaringan untuk mengatur sendiri paparannya terhadap T3 bebas. Ini sangat penting, karena jaringan yang berbeda memerlukan tingkat T3 yang berbeda. (Sheehan, 2016)



Gambar 3. Sumbu hipotalamik-hipofisis-tiroid. (Sheehan, 2016)

Aksi intraseluler dari TH diatur oleh jumlah T3 lokal yang tersedia untuk pengikatan reseptor. Iodothyronine deiodinases termasuk dua enzim pengaktif, D1 dan D2, dan satu enzim inaktivasi, D3, yang diekspresikan secara berbeda pada perkembangan dalam jaringan. Secara perkembangan, D3 umumnya dinyatakan pertama, diikuti oleh D2, dan D1 dinyatakan terakhir. D1 diekspresikan pada kadar tinggi di hati, ginjal, dan tiroid; D2 di otak, hipofisis dan tiroid; dan D3 di kulit, jaringan pembuluh darah, dan plasenta. Enzim deiodinase juga berbeda dalam lokalisasi subseluler, dengan D1 dan D3 diekspresikan pada membran sel dan D2 dalam retikulum endoplasma. (Mullur, 2013)

D2 adalah enzim utama yang bertanggung jawab untuk peningkatan cepat T3 intraseluler dalam jaringan tertentu serta produsen utama serum T3 pada manusia. Enzim D2 memiliki waktu paruh pendek karena degradasi proteasome. Deubiquitinasi, yang meningkatkan aktivitas D2, dirangsang oleh aktivasi adrenergik atau oleh kadar T4 serum yang rendah. D2 diekspresikan dalam jaringan yang responsif tiroid, seperti otak, otot rangka, dan lemak coklat, yang mempertahankan T3 dalam jaringan ini ketika kadar T4 serum turun. T3 yang dihasilkan secara intraseluler oleh D2 ditransfer ke nukleus dan kemudian mengatur transkripsi gen. (Mullur, 2013)

Konversi lokal T4 ke T3, oleh D2, memberikan umpan balik negatif pada tingkat kedua thyrotrophs di hipofisis dan tanycytes di hipotalamus. Proses ini menghasilkan pengurangan sekresi TRH dan TSH sebagai respons terhadap level jaringan TH yang adekuat. Polimorfisme pada gen D2 telah dikaitkan dengan variasi antar individu dalam “set point” T4 bebas-TSH. Corepressor NCoR juga diperlukan untuk regulasi negatif oleh hormon tiroid. Regulasi ketat dari lingkaran umpan balik ini adalah kunci untuk menggunakan pengukuran TSH serum untuk diagnosis dan pengelolaan penyakit tiroid primer, baik hipotiroidisme dan hipertiroidisme, karena perubahan kecil dalam serum T4 diperkuat oleh perubahan TSH serum. (Mullur, 2013)

Selanjutnya, penting untuk melihat umpan balik negatif T3 dan T4 bebas pada level hipotalamus dan hipofisis. Hal ini juga memperhatikan hubungan antara hormon tiroid dan TSH tidak linier tetapi log-linear,

sedemikian rupa sehingga perubahan kecil dalam T3 bebas dan / atau T4 bebas akan menghasilkan perubahan besar dalam TSH. Sebaliknya, perubahan TSH sangat kecil mencerminkan perubahan sangat kecil dalam T3 bebas dan T4 bebas. Misalnya, perubahan 2 kali lipat dalam T4 bebas akan menghasilkan 100 kali lipat perubahan TSH. Dengan demikian, T4 bebas berubah dari 1,0 ng / dL menjadi 0,5ng /dL akan menghasilkan kenaikan TSH dari 0,5 mIU / mL menjadi 50 mIU /mL. Di sisi lain, kenaikan TSH dari 1,0 mIU / mL menjadi 5,0mIU / mL mencerminkan penurunan T4 bebas dari 1,0 ng / dL menjadi hanya 0,9ng / dL. Penting juga untuk dicatat bahwa setiap individu memiliki satu set point untuk T3 bebas dan level T4 bebas yang cukup stabil tanpa adanya penyakit. Karena itu, perubahan apa pun yang diberikan T3 bebas dan / atau T4 bebas pada pasien dalam kisaran normal akan menghasilkan nilai TSH abnormal. Hal ini mendukung peran TSH, dengan tidak adanya penyakit hipotalamus / hipofisis, sebagai penanda paling sensitif dari fungsi tiroid. (Sheehan, 2016)

II.3.3 Pemeriksaan Tiroid

Pemeriksaan tiroid dapat dilakukan dengan mengukur kadar T4 bebas, T3 bebas, dan TSH. Pemeriksaan terbaik untuk tes skrining hipotiroidisme primer adalah dengan pemeriksaan kadar TSH. Apabila pada pemeriksaan ditemukan kadar TSH meningkat, maka diperlukan pemeriksaan tambahan berupa pengukuran kadar T4 untuk mengetahui apakah terdapat hipotiroidisme terkompensasi atau subklinis. Hipotiroid

subklinis adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan TSh ($>4,5$ mU/l) dan kadar hormone tiroid normal. Sedangkan apabila kadar TSH tinggi (>10 mU/l) diikuti dengan kadar hormone tiroid rendah, maka dapat disebut sebagai hipotiroid klinis. (Batubara dkk, 2015)

II.4 Hubungan Obesitas dan Hormon Tiroid

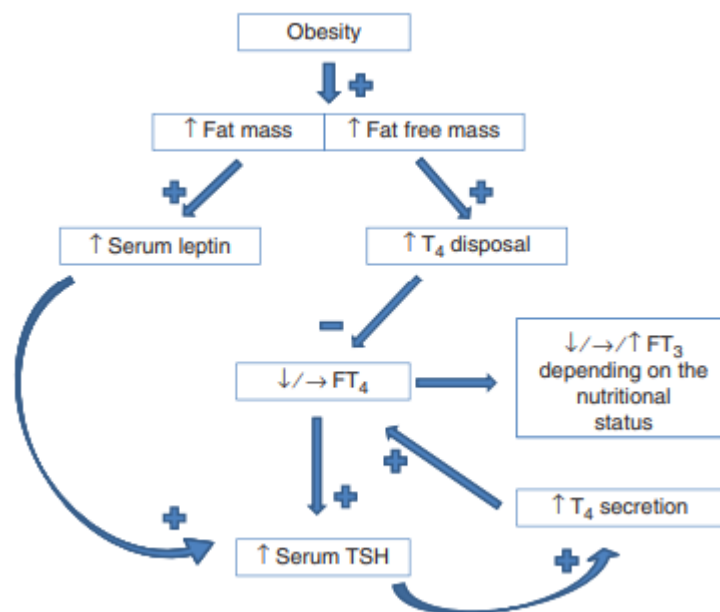
Tingkat metabolisme basal telah lama digunakan sebagai indikator kadar tiroid. Profil tiroid juga merupakan salah satu pemeriksaan paraklinis yang paling banyak diminta dalam praktik medis, terutama karena desakan pasien yang memasuki klinik karena penyebab kenaikan berat badan karena malfungsi tiroid. Salah satu pengatur utama nafsu makan dan penambahan berat badan adalah leptin, hormon protein yang disekresikan oleh adiposit, yang konsentrasinya meningkat dalam kaitannya dengan massa lemak tubuh. Di antara jaringan lain, leptin bekerja di hipotalamus, di mana ia mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi. Menariknya, sintesis TSH oleh tirotrop telah dilaporkan meningkat karena pemberian leptin eksogen dalam model murine. (Garcia-Solis Pablo,dkk)

Penyebab potensial lain dari peningkatan konsentrasi darah TSH mungkin adalah kadar leptin yang tinggi, yang ditemukan pada subyek obesitas. Leptin, hormon yang diturunkan dari adiposit, adalah regulator jangka panjang berat badan, bertindak melalui penghambatan asupan makanan dan stimulasi pengeluaran energi dan aktivitas alat gerak. (Santini, 2014)

Reseptor leptin (Lep-Rb) diekspresikan terutama dalam SSP, tetapi juga di organ perifer seperti paru-paru, pankreas, dan sel hematopoietik dan imun. Selain arcuate nucleus (ARC) hipotalamus, yang dianggap tempat aksi utama leptin, Lep-Rb telah ditemukan di hipofisis dan pada neuron yang mensekresi TRH dari inti paraventricular (PVN). Puasa ditandai oleh jatuhnya kadar leptin yang bersirkulasi karena pengurangan massa lemak dan serangkaian adaptasi neuro-endokrin yang ditujukan untuk menghemat energi. Penurunan regulasi poros hipotalamus-hipofisis-tiroid, dimediasi oleh kadar leptin rendah, mungkin berperan dalam proses adaptasi ini. (Santini, 2014)

Leptin mengubah aktivitas deiodinase, dengan demikian mempromosikan konversi T4 ke T3. Tindakan utama leptin adalah melaporkan jumlah lemak secara terpusat, menyebabkan penurunan nafsu makan dan asupan makanan. Dikasuk obesitas, peningkatan leptin dianggap sebagai bukti "Resistensi leptin". Selain tindakan ini, leptin juga telah terbukti menstimulasi transkripsi prohormon pelepas tirotropin (TRH) dan akibatnya juga pelepasan TRH dan TSH. Peningkatan TSH ini, dan karenanya di T3, bisa diartikan sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap kenaikan berat badan. Sesuai dengan interpretasi ini, sebaliknya di anoreksia nervosa, di mana tingkat rendah FT3 dan TSH ditafsirkan sebagai tanda-tanda adaptasi fisiologis untuk mengurangi pengeluaran energi metabolisme. (Longhi, 2013)

Selain itu, reseptor TSH juga terlokalisasi dalam jaringan adiposa dan dengan demikian TSH dapat secara langsung merangsang produksi leptin oleh adiposit. Penjelasan lain mungkin yang terganggu umpan balik karena jumlah reseptor T3 yang lebih rendah dihipotalamus. Selain itu, TSH telah terbukti menginduksi produksi reduktase koenzim A (HMG CoA) 3-hidroksi-3-metilglutaril hati yang merupakan enzim dalam biosintesis kolesterol.(Longhi, 2013)



Gambar 4. Mekanisme perubahan hormon tiroid dan TSH pada obesitas.(Santini, 2014)

Mekanisme lain diklaim untuk menjelaskan nilai T3 yang tinggi dan FT3 telah dikaitkan dengan fakta bahwa ekspresi keduanya, TSH dan hormon tiroid berkurang dalam adiposit pada subyek obesitas dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal. Hal ini akan mendorong penurunan respons jaringan untuk bersirkulasi dan hormon tiroid juga akan menjelaskan akibatnya meningkatkan sekresi kompensasi

TSH dan FT3 dalam upaya untuk memaksa keadaan resistensi perifer.(Longhi, 2013)

Penjelasan lebih lanjut bisa menjadi keadaan inflamasi yang mencirikan obesitas. Diakui dengan baik bahwa pada obesitas, jaringan adiposa mengeluarkan sejumlah sitokin inflamasi yang berbeda, dan beberapa di antaranya, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6), dilepaskan ke sirkulasi untuk memprovokasi gejala sistemik. Sekresi sitokin ini, telah terbukti menghambat ekspresi mRNA natrium / iodida symporter (NIS) dan serapan aktivitas iodida dalam garis sel tiroid manusia, karena itu mungkin menjelaskankompensasi menaikkan level TSH pada individu yang obesitas. Proses ini akan menjelaskan resistensi jaringan terhadap TSH dan tambahannya reversibilitas setelah penurunan berat badan. (Longhi, 2013)

II.5 Hubungan Hormon Tiroid dan Profil Lipid

Jauh sebelum definisi sindrom metabolik, perubahan hormon tiroid telah dilaporkan pada pasien obesitas. Komposisi tubuh dan hormon tiroid tampaknya sangat erat terkait karena yang terakhir diketahui terlibat dalam regulasi metabolisme basal dan termogenesis, yang memainkan peran penting dalam metabolisme lipid dan glukosa, asupan makanan dan oksidasi lemak. (Longhi, 2013)

Tiroksin (T4) adalah produk sekretori utama dari kelenjar tiroid dan merupakan prekursor dari bentuk aktif hormon, 3,5,3' -triiodothyronine

(T3), terutama diproduksi di jaringan perifer dengan 5'-deiodination dari T4. Produksi hormon tiroid dikendalikan oleh hormon perangsang tiroid (TSH) yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. T3 dan T4 bertindak langsung di hipofisis dan hipotalamus untuk mengatur produksi TSH melalui loop umpan balik negatif klasik.

Hormon tiroid merangsang pemanfaatan substrat lemak dengan peningkatan mobilisasi trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa. Peningkatan konsentrasi *non-esterified fatty acids* (NEFA) dan gliserol mencerminkan mekanisme ini. Mekanisme kerja hormon tiroid pada lipolisis masih belum jelas. Tidak ada efek lipolitik langsung telah ditemukan secara *in vitro*. Tingkat lipolitik meningkat yang diproduksi oleh hormon tiroid secara *in vivo* mungkin terkait dengan peningkatan aliran darah subkutan atau untuk modifikasi aksi lipolitik katekolamin. (Pucci, 2000)

Ada banyak bukti bahwa, di samping merangsang oksidasi asam lemak melalui peningkatan ketersediaan NEFA, hormon tiroid menginduksi lipogenesis di hati. Stimulasi secara simultan antara oksidasi dan sintesis asam lemak yang berkontribusi pada peningkatan pengeluaran energi. Sintesis hati dan produksi trigliserida berkurang oleh hormon tiroid. Sintesis dan sekresi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) distimulasi. (Pucci, 2000)

Hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid mempunyai efek spesifik terhadap berbagai metabolisme sel, termasuk metabolisme lipid.

Kondisi peningkatan kadar hormon tiroid dan penurunan kadar TSH serum pada penderita hipertiroid akan meningkatkan biosintesis kolesterol sel, sekresi kolesterol oleh hati, proses konversi HDL menjadi VLDL di hati, aktivitas enzim LPL di membran sel, dan meningkatkan modulasi aktivitas reseptor LDL sel tubuh. (Pratama, 2014)

Hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan bersama dengan penurunan tingkat metabolisme basal dan termogenesis. Selain itu, juga telah dilaporkan bahwa ada kebalikan korelasi antara nilai-nilai tiroksin bebas (fT4) dan indeks massa tubuh (BMI), bahkan ketika nilai fT4 tetap dalam kisaran normal. Akhir-akhir ini, juga telah menyarankan bahwa kelainan pada fungsi tiroid mungkin sekunder akibat kelebihan berat badan. Dalam berbagai penelitian pada individu obesitas, konsentrasi hormon tiroid dan hormon stimulasi tiroid (TSH) telah digambarkan sebagai normal, meningkat atau berkurang, dibandingkan ke grup kontrol. Pada penelitian pratama dkk, terdapat bukti korelasi positif antara hubungan kadar TSH serum dengan kadar kolesterol darah total dan LDL. (Longhi, 2013; Pratama, 2013)

Penurunan sekresi tiroid sangat meningkatkan konsentrasi trigliserida plasma. Nikkilia & Kekki menyatakan bahwa hipertrigliseridemia pada hipotiroidisme karena penurunan aktivitas lipoprotein lipase (LPL), yang hasilnya adalah penurunan clearance lipoprotein yang kaya trigliserida. (Khan, 2013)

Penyebab yang mendasari perubahan ini tidak diketahui meskipun beberapa teori telah diajukan. Hal ini termasuk peningkatan aktivitas

deiodinase, seperti yang disarankan oleh peningkatan total triiodothyronine (T3) dan T3 bebas (fT3) dilaporkan dalam beberapa subyek. Tingkat konversi T4 ke T3 yang dilaporkan tinggi di Indonesia pada pasien obesitas juga telah ditafsirkan sebagai mekanisme tersebut yang mampu menangkal akumulasi lemak oleh meningkatkan pengeluaran energi, tingkat metabolisme basal dan total pengeluaran energi, yang sebenarnya berhubungan positif ke kadar total T3 dan fT3. Dalam penelitian Khan dkk, FT4 telah menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan kolesterol total serum, kolesterol LDL dan tingkat trigliserida. (Longhi, 2013; Khan, 2013)

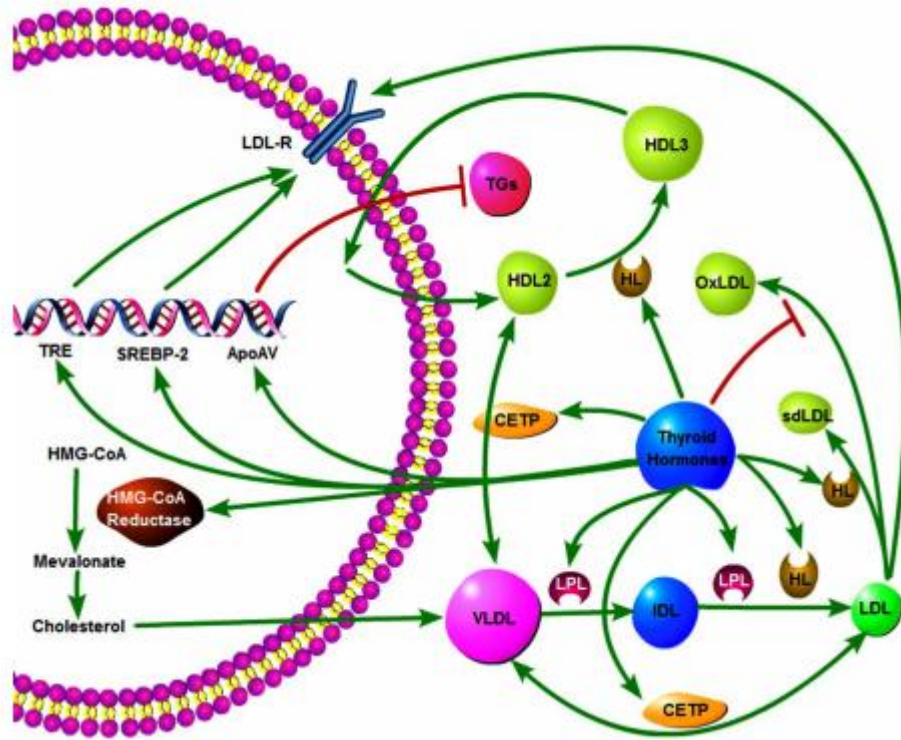
Hormon tiroid merangsang transkripsi gen reseptor kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), menginduksi ekspresi koenzim A hidroksimetilglutaril Areductase (HMG-CoA) hati, meningkatkan ekspresi sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) yang pada gilirannya memodulasi ekspresi reseptor LDL. Hormon tiroid dapat berkontribusi mempertahankan homeostasis kolesterol melalui konversi kolesterol menjadi asam empedu dan selanjutnya faecal, dan juga menurunkan konsentrasi transfer protein ester kolesterol (CEPT), bertindak dalam metabolisme HDL. Akhirnya, aktivitas lipoprotein lipase meningkat oleh hormon tiroid. (Delitala, 2019)

Hormon tiroid dapat mempengaruhi metabolisme HDL dengan meningkatkan aktivitas transfer protein cholesteryl ester (CETP), yang menukar ester kolesterol dari HDL2 ke very low density lipoproteins (VLDL) dan trigliserida (TG) ke arah sebaliknya. Selain itu, hormon tiroid

merangsang lipoprotein lipase (LPL), yang katabolisasi lipoprotein kaya TG, dan lipase hepatik (HL), yang menghidrolisis HDL2 ke HDL3 dan berkontribusi pada konversi lipoprotein densitas menengah (IDL) ke LDL dan pada gilirannya LDL menjadi small dense LDL (sdLDL). Efek lain dari T3 adalah up-regulasi apolipoprotein AV (ApoAV), yang memainkan peran utama dalam regulasi TG. Peningkatan level ApoAV telah dikaitkan dengan penurunan kadar TG. Mekanisme yang diusulkan untuk efek ini termasuk penurunan produksi VLDL-TG hati dan peningkatan kadar dan aktivitas LPL plasma, menghasilkan peningkatan produksi sisa lipoprotein karena peningkatan lipolisis VLDL-TG yang dimediasi LPL. Apalagi pembersihan yang lebih besar dari sisa-sisa inti lipoprotein, yang disebabkan oleh peningkatan penyerapan hati karena peningkatan afinitas untuk reseptor LDL, telah dianggap berasal dari ApoAV. (Rizos, 2011)

Hipotiroid subklinis ditandai dengan peningkatan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) atau Tirotropin, disertai dengan kadar Tiroksin bebas (T4) yang normal. *Thyroid Stimulating Hormone* telah terbukti bekerja langsung di jaringan adiposa yang mengekspresikan reseptor TSH. *Thyroid Stimulating Hormone* meningkatkan proliferasi dari sel adiposa sehingga jumlah sel adiposa meningkat. Selain itu TSH juga merangsang sel pra-adiposa 3T3-L1 melalui *Peroxisome-Proliferated-Activator-Receptor (PPAR) Gamma* agar berdiferensiasi menjadi sel adiposa. Pada sel adiposa, TSH menginduksi lipolisis dan menghambat pensinyalan insulin melalui fosforilasi protein kinase B (Akt), yang

berkontribusi pada terjadinya resistensi insulin (IR). Lipolisis pada jaringan adiposa menyebabkan dilepaskannya asam lemak bebas, sehingga terjadi peningkatan kadar trigliserid dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Selain itu TSH juga menstimulasi enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-CoA) reductase sehingga aktivitas enzim LPL menurun. Hal ini berimbas pada menurunnya kadar TG-rich plasma (TGRL) dalam darah yang kemudian menurunkan aktivitas enzim *hepatic lipase*. Selanjutnya kadar LDL dalam darah ikut meningkat. Hormon TSH juga meningkatkan *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang memfasilitasi konversi HDL menjadi VLDL. Hormon TSH menurunkan ikatan *sterol regulatory element-binding protein-2* (SREBP-2) yang menyebabkan berkurangnya ikatan T3-TRIE dan hidrolisis VLDL. Berkurangnya ikatan T3-TRIE menyebabkan berkurangnya aktivasi gen dan menurunkan regulasi reseptor T3 dan peningkatan VLDL. Hidrolisis VLDL yang menurun menyebabkan berkurangnya transport asam lemak yang berakibat pada meningkatnya asam lemak bebas. Penurunan kadar HDL dalam darah berpengaruh pada peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) sehingga meningkatkan kadar kolesterol total secara keseluruhan. (Duntas *et al*, 2018; Zha *et al*, 2015)



Gambar 5. Efek hormon tiroid pada metabolisme lipid.(Rizos, 2011)

II.6. Kerangka Teori

