

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK DENGAN
HIPOTIROID SUBKLINIS**

**ANALYSIS OF LIPID PROFILES ON CHILDREN WITH SUBCLINICAL
HYPOTHYROIDISM**



GEBI NOVIYANTI

C110216111

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

**ANALISIS KADAR PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK DENGAN
HIPOTIROID SUBKLINIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

GEBI NOVIYANTI

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**ANALISIS KADAR PROFIL LIPID PADA PASIEN ANAK DENGAN
HIPOTIROID SUBKLINIS**

Disusun dan diajukan oleh:

GEBI NOVIYANTI
NIM: C110216111

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 19 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

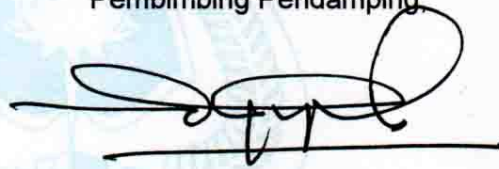
Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping



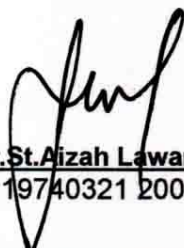
dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS
NIP. 19690820 200003 2 007



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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



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



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 : Gebi Noviyanti

Nomor Mahasiswa : C110216111

Program Studi : Biomedik / 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, 19 Agustus 2021

Yang menyatakan,



Handwritten signature of Gebi Noviyanti.

Gebi Noviyanti

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.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K). Dr.dr. Aidah Juliaty A.Baso, Sp.A(K), Sp.GK. dr.Hadiah Angriani, Sp.A(K),MARS.** dan **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)**

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 Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya **dr. Abubakar Yusuf, MPH.** dan ibu **Saodah**

Abbas, serta kedua mertua saya bapak **H. Syarifudin Aris, SH.** dan ibu **Hj. Ramalah Dunda** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami tercinta saya **Idham Syarifudin, ST.,MT.** dan anak kesayangan saya **Darrel Izwar Syarif, Kenzi Athallah Syarif dan Houri Mishall Syarif** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **dr. Zulkarnain Abubakar, MARS., Apt, Aulia Fachrazi, S.Farm., dan Fitri angeli** 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 Juli 2016 : **A. Husni Esa Darussalam, dr. Fitrayani Hamzah, dr. Nurhidayah, dr. Hasriani, dr. Rosalia, dr. Sri Hardiyanti Putri, dr. Yusriwanti Kasri, dr. Ade Nur Pihadi Sutopo dr. Lingga Pradipta, dan dr.Verly Hosea.** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. 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, Agustus 2021

Gebi Noviyanti

ABSTRAK

Latar belakang:

Hipotiroid subklinis merupakan kondisi kegagalan tiroid persisten ringan. Prevalensi hipotiroid subklinis pada anak berkisar antara 1,7% hingga 9,5%. Hipotiroid subklinis sering dikaitkan dengan perubahan profil lipid yang signifikan yang dapat menyebabkan dislipidemia.

Objektif:

Untuk menganalisis kadar profil lipid pada pasien hipotiroid subklinis dan eutiroid.

Metode:

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Pasien dengan hipotiroid subklinis dan pasien dengan eutiroid berusia 1 bulan sampai 18 tahun yang menjalani pengobatan di Dr. Wahidin Sudirohusodo. Subyek penelitian ini dibagi menjadi kelompok eutiroid dan kelompok hipotiroid subklinis. Profil lipid diperiksa dengan *enzyme colorimetic test*.

Hasil:

Ada 34 anak masing-masing dengan hipotiroid eutiroid dan subklinis. Tidak ada perbedaan signifikan dalam jenis kelamin dan usia yang ditemukan antara kelompok hipotiroid eutiroid dan subklinis. Hasil uji trigliserida dan *high density lipoprotein* (HDL) antara kelompok eutiroid dan hipotiroid subklinis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada hasil uji *low density lipoprotein* (LDL) dan kolesterol total antara kelompok eutiroid dan hipotiroid subklinis ($p < 0,05$). Setelah dilakukan analisis regresi, hanya kadar LDL yang memiliki perbedaan signifikan dengan AOR 1,036 dengan CI 95% (1,001-1,072).

Kesimpulan:

Tidak ada hubungan bermakna antara HDL dan trigliserida dengan hipotiroid subklinis. Ada hubungan yang signifikan antara kadar LDL dan kolesterol total dengan hipotiroid subklinis dan setelah dilakukan analisa regresi hanya LDL yang mempunyai hubungan yang signifikan dengan hipotiroid subklinis.

Kata kunci: hipotiroid subklinis, profil lipid, LDL, kolesterol total, HDL, trigliserida.

ABSTRACT

Background:

Subclinical hypothyroidism is a condition of mild persistent thyroid failure. The prevalence of subclinical hypothyroidism in children ranges from 1.7% to 9.5%. Subclinical hypothyroidism is often associated with significant lipid profile changes that can lead to dyslipidemia.

Objective:

To analyse lipid profile levels in subclinical hypothyroidism and euthyroid patients

Methods:

This study was a cross sectional study. Patients with subclinical hypothyroidism and patients with euthyroid aged 1 month to 18 years who underwent treatment at Dr. Wahidin Sudirohusodo. The subjects of this study were divided into euthyroid group and subclinical hypothyroidism group. Lipid profiles were examined with an enzyme colorimetric test.

Results:

There were 34 children each with euthyroid and subclinical hypothyroidism. No significant differences in sex and age were found between the euthyroid and subclinical hypothyroidism groups. There was no significant difference in result of triglyceride and high density lipoprotein (HDL) test between euthyroid and subclinical hypothyroidism ($p > 0.05$). There was a significant difference in the result of low density lipoprotein (LDL) and total cholesterol test between euthyroid and subclinical hypothyroidism ($p < 0.05$). After regression analysis, only LDL levels have a significant difference with an AOR of 1.036 with 95% CI (1.001-1.072)

Conclusion:

There is no significant relationship between HDL and triglycerides with subclinical hypothyroidism. There is a significant relationship between LDL levels and total cholesterol with subclinical hypothyroidism and after regression analysis, only LDL has a significant relationship with subclinical hypothyroidism.

Keywords: subclinical hypothyroidism, lipid profile, LDL, total cholesterol, HDL, triglycerides.

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 GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus	6
I.4. Hipotesis Penelitian	6
I.5. Manfaat Penelitian	7

BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1	Tiroid	8
II.1.1	Embrinologi kelenjar tiroid	8
II.1.2	Struktur kelenjar tiroid	9
II.1.3	Fisiologi hormon tiroid	9
II.2	TSH	14
II.3	FT4	16
II.4	Hipotiroid	17
II.4.1	Definisi Hipotiroid	17
II.4.2	Etiologi Hipotiroid	17
II.4.3	Klasifikasi Hipotiroid	19
II.4.4	Manifestasi Klinik	23
II.4.5	Pemeriksaan Tiroid	24
II.4.6	Diagnosis	27
II.4.7	Tatalaksana Hipotiroid	28
II.5	Profil lipid Darah	30
II.5.1	Jenis – jenis Lemak	30
II.5.2	Sintesis dan Metabolisme Lipid	31
II.5.3	Dislipidemia	35
II.6	Hubungan Profil Lipid pada Pasien Hipotiroid Subklinis	39
II.7	Kerangka Teori	44
BAB III.	KERANGKA KONSEP	45
BAB IV.	METODOLOGI PENELITIAN	46

IV.1. Desain Penelitian.....	46
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	46
IV.3. Populasi Penelitian	46
IV.3.1 Populasi Target.....	46
IV.3.2 Populasi Terjangkau	46
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	47
IV.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47
IV.5.1 Kriteria Inklusi	47
IV.5.2.Kriteria Eksklusi	47
IV.6. Perkiraan besar sampel	48
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	48
IV.8 Cara kerja	48
IV.8.1 Alokasi subyek.....	48
IV.8.2 Cara penelitian.....	49
IV.8.2.1 Prosedur penelitian	50
IV.8.2.2 Skema Alur Penelitian.....	50
IV.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel	51
IV.9.1 Identifikasi Variabel.....	51
IV.9.2 Klasifikasi Variabel.....	51
IV.9.2.1 Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran	51
IV.9.2.2 Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya	51
IV.10 Definisi operasional dan kriteria obyektif	52
IV.10.1 Definisi operasional.....	52

IV.10.2 Kriteria obyektif.....	55
IV.11. Pengolahan dan analisis data.....	57
IV.11.1 Analisis univariat	58
IV.11.2 Analisis bivariat.....	58
BAB V. HASIL PENELITIAN	59
V.1. Jumlah Sampel.....	59
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	59
V.3. Perbandingan profil lipid dengan status tiroid.....	64
V.4. Identifikasi Faktor Risiko Independen Hipotiroid Subklinis pada Anak.....	69
BAB VI. PEMBAHASAN	71
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	80
VII.1. Kesimpulan.....	80
VII.2. Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	87

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 1.	Struktur kimia tiroksin	9
Gambar 2.	Sintesis hormon tiroid	14
Gambar 3.	Mekanisme transport lipid dalam darah	35
Gambar 4.	Jalur pensinyalan yang terlibat dalam aksi hormon tiroid pada metabolisme lipid hati.	42

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 1.	Range Lipoprotein pada anak- anak dan dewasa	38
Tabel 2.	Karakteristik sampel penelitian	60
Tabel 3.	Hubungan Demografi dengan status tiroid	63
Tabel 4.	Perbandingan status kolesterol total dengan status tiroid	64
Tabel 5.	Perbandingan kadar kolesterol total dengan status tiroid	65
Tabel 6.	Perbandingan status trigliserida dengan status tiroid	65
Tabel 7.	Perbandingan kadar trigliserida dengan status tiroid	66
Tabel 8.	Perbandingan status LDL dengan status tiroid	67
Tabel 9.	Perbandingan kadar LDL dengan status tiroid	67
Tabel 10.	Perbandingan status HDL dengan status tiroid	68
Tabel 11.	Perbandingan kadar HDL dengan status tiroid	69
Tabel 12.	Hasil analisis regresi linier faktor risiko terhadap kejadian hipotiroid subklinis pada anak	70

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
Lampiran 1.	Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/Subjek Penelitian	87
Lampiran 2.	Formulir persetujuan orang tua Mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	90
Lampiran 3.	Prosedur Pengambilan Sampel	92
Lampiran 4.	Rekomendasi Etik	94
Lampiran 5.	Izin Penelitian	95
Lampiran 6.	Data Penelitian	96
Lampiran 7.	Hasil Olah Data	98

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AKT	: Protein Kinase B
AMPK	: <i>Adenosine monophosphate Activated Protein Kinase</i>
CaMKK	: <i>Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase Kinase</i>
CETP	: <i>Colesteryl Ester Transfer Protein</i>
DIT	: Diiodotirosin
FSH	: <i>Folicle Stimulating Hormone</i>
FT4	: <i>free T4</i>
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	: Hidroksimetilglutaril koenzim A
HT	: Tiroiditis Hashimoto
IR	: <i>Insulin Resistance</i> (Resistensi Insulin)
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MIT	: Monoiodotirosin
mU/L	: milliunit per Liter
NIS	: <i>Sodium Iodine Symporter</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3 Kinase</i>
PKC	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferated Activator Receptor</i>
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowance</i>
SH	: Hipotiroid Subklinis
SREBP-1	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 1</i>
SREBP-2	: <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 2</i>
T3	: Triiodotiroin
T4	: Tetraiodotiroin
TBG	: <i>Thyroxine Binding Globulin</i>
TPO	: <i>Thyroid Peroxidase</i>
TRH	: <i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
TS	: Sindrom Turner
TSH	: <i>Thyroid Stimulating hormone</i>
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Hipotiroid subklinis adalah suatu kondisi yang ditandai oleh kegagalan persisten tiroid ringan. Hipotiroid subklinis didefinisikan sebagai hipotiroid dengan peningkatan TSH dengan kadar *free* T4 (FT4) yang normal. Secara umum, hipotiroidisme subklinis muncul ketika kadar TSH diantara 4,5 - 10 mIU/L. Pada anak-anak, Hipotiroid subklinis tampaknya kurang umum, dengan prevalensi yang dilaporkan berkisar sekitar 1,7% - 9,5%. Penyebab paling umum dari hipotiroid subklinis pada anak-anak yaitu tiroiditis Hashimoto. (Vishalaxy *et al*, 2016).

Pada studi populasi, prevalensi hipotiroid subklinis pada perempuan sekitar 8% dan pada laki-laki sekitar 3%. Menurut suatu penelitian prospektif selama 10 tahun terhadap 82 perempuan dengan hipotiroid subklinis, insiden terjadinya progresifitas hipotiroid menjadi klinis adalah sebesar 43% dengan kadar TSH 6 – 12mIU/L dan 77% dengan kadar TSH lebih dari 12 mIU/L dan tidak ditemukan progresifitas pada perempuan dengan kadar TSH kurang dari 6 mIU/L. Situasi ini terjadi pada kurang dari 3% anak-anak dan remaja. (Edip *et al*, 2016; Murillo-Vallés *et al*, 2020)

Hipotiroid subklinis sering dikaitkan dengan efek samping yang penting, seperti resistensi insulin, dislipidemia, disfungsi diastolik dan endotel, penyakit koroner dan gagal jantung . Pada usia anak-anak,

etiologi hipotiroid subklinis dapat dianggap berasal dari penyebab tiroid atau non-tiroidal: Tiroiditis Hashimoto (HT), pengobatan antiepilepsi, fibrosis kistik, gagal ginjal kronis, sindrom Turner (TS), sindrom Down (DS) dan sindrom Williams. Obesitas adalah kondisi lain yang mungkin sering dikaitkan dengan Hipotiroid subklinis. Namun, dalam banyak kasus, tidak ada etiologi pasti yang dapat ditemukan (SH idiopatik). (Edip *et al*, 2016)

Pada sebuah penelitian Rizos dkk, dikatakan bahwa pada pasien hipotiroid akan menyebabkan peningkatan kadar LDL dalam darah. Hal ini disebabkan karena hormon tiroid akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah reseptor LDL yang akan menurunkan katabolisme LDL, sehingga kadar LDL serum meningkat. Sangat meningkatnya jumlah lipid dalam sirkulasi darah pasien hipotiroidisme yang lama sering dihubungkan dengan timbulnya arterosclerosis berat. (Guyton, 2008; Rizos *et al*, 2011)

Pada penelitian lain oleh Edip dkk, didapatkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL pada pasien anak dengan hipotiroid subklinis dibandingkan dengan kelompok kontrol eutiroid, dan didapatkan peningkatan *carotid intima media thickness* pada pasien hipotiroid subklinis yang menyebabkan peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler. (Edip *et al*, 2017)

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). Penurunan kadar HDL dalam darah berpengaruh pada peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) sehingga meningkatkan kadar kolestrol total secara keseluruhan (Rizos *et al*, 2011).

Hubungan antara Hipotiroid Subklinis dan perubahan profil lipid telah dilaporkan dalam berbagai penelitian. Selain itu, TSH telah terbukti menginduksi produksi reduktase koenzim A (HMG CoA) 3-hidroksi-3-metilglutaryl yang merupakan enzim yang mengkatalisis dan pembatas laju dalam biosintesis kolesterol. Hormon tiroid dapat mempengaruhi metabolisme HDL dengan meningkatkan aktivitas colesteryl ester transfer protein (CETP) dan dapat merangsang lipoprotein lipase. Beberapa penelitian yang meneliti efek hipotiroid subklinis pada perubahan profil lipid menemukan perubahan profil lipid yang signifikan pada pasien dengan hipotiroid subklinis sedangkan beberapa penelitian lainnya tidak menemukan perubahan profil lipid yang signifikan. Dalam sebagian besar

penelitian yang menemukan perubahan profil lipid yang signifikan adalah peningkatan kolesterol total, trigliserida, dan kadar LDL, dan penurunan kadar HDL telah dilaporkan. Oleh karena itu, apabila ada kelainan pada hormon tiroid maka biosintesis lipid akan terganggu. (Rizos *et al*, 2011; Gabriella *et al*, 2016)

Korelasi tingkat TSH yang lebih tinggi dan dislipidemia pada anak-anak masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan tingkat TC, LDL dan TG yang lebih tinggi dengan peningkatan TSH. Sebaliknya studi lain menunjukkan tingkat TG yang lebih tinggi sebagai satu-satunya korelasi positif dengan peningkatan TSH. Studi tentang hubungan dislipidemia dan hipotiroidisme subklinis pada anak-anak menunjukkan hasil yang berbeda. (Ashkan *et al*, 2019)

Pengobatan pada hipotiroid subklinis masih menjadi kontroversi dan perdebatan. Terdapat suatu studi kontrol yang menyimpulkan bahwa terdapat manfaat pengobatan levotiroksin dalam menurunkan kadar kolesterol dan penurunan kejadian disfungsi jantung. Secara umum, keputusan untuk mengobati pasien hipotiroid subklinis tergantung dari tanda dan gejala dari hipotiroid, kemungkinan risiko terjadinya progresifitas menjadi hipotiroid klinis misalnya tiroiditis atau terjadinya peningkatan antibodi antitiroid dan berbagai keadaan lain yang merupakan risiko tinggi seperti penyakit jantung. (Shahram, 2016)

Berdasarkan pemaparan diatas, menjelaskan bahwa hormon tiroid mempunyai pengaruh dalam metabolisme lipid pada pasien hipotiroid

subklinis. Oleh karena itu **penting** dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara hormon tiroid dengan profil lipid dan hipotiroid subklinis pada pasien anak.

Pada beberapa penelitian yang sebelumnya dilakukan memiliki hasil yang beragam keterkaitan hubungan hormon tiroid dengan kejadian dislipidemia pada anak hipotiroid subklinis dan pada penelitian yang telah dilakukan menjelaskan bahwa hormon tiroid mempengaruhi kadar profil lipid darah yang menyebabkan dislipidemia pada anak hipotiroid subklinis.

Dengan mengetahui pemeriksaan kadar hormon tiroid dan profil lipid pada anak secara dini, dapat mendeteksi adanya gangguan organ terutama penyakit kardiovaskuler pada pasien hipotiroid subklinis yang diperantarai dislipidemia sehingga mampu mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler pada masa anak sejak dini dan dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas terkait kejadian dislipidemia tersebut. Oleh karena itu, penulis menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan antara kadar profil lipid dan hipotiroid subklinis pada anak. Penelitian hubungan kadar hormon tiroid dan profil lipid pada anak hipotiroid subklinis sejauh ini **belum pernah** dilakukan di Makassar.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah:

Apakah ada perbedaan kadar profil lipid antara hipotiroid subklinis dan eutiroid?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan Umum dari penelitian ini adalah untuk Menganalisis kadar profil lipid pada pasien hipotiroid subklinis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar FT4 dan TSHs pada pasien dengan hipotiroid subklinis
2. Mengukur kadar FT4 dan TSHs pada pasien dengan eutiroid.
3. Mengukur kadar kolesterol total, LDL, HDL dan Trigliserida pada pasien hipotiroid subklinis
4. Mengukur kadar kolesterol total , LDL, HDL dan Trigliserida pada pasien dengan eutiroid
5. Membandingkan rerata kadar profil lipid pada pasien hipotiroid subklinis dan eutiroid

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Adanya peningkatan kadar profil lipid yaitu kolesterol total, LDL dan trigliserida darah pada pasien dengan hipotiroid subklinis dibandingkan dengan pasien dengan eutiroid
2. Adanya penurunan kadar HDL pada pasien dengan hipotiroid subklinis dibandingkan dengan pasien dengan eutiroid.

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar profil lipid pada pasien hipotiroid subklinis
2. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lanjut dalam hal patomekanisme dan patobiologik terjadinya dislipidemia pada anak hipotiroid subklinis.

I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

1. Apabila terbukti ada pengaruh hipotiroid subklinis terhadap kadar lipid darah, penelitian ini akan membantu klinisi dalam memberikan penatalaksanaan dalam mengurangi serta mencegah risiko dislipidemia yang mungkin terjadi pada anak hipotiroid subklinis.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dilakukan skrining awal pemeriksaan kadar profil lipid pada anak hipotiroid subklinis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Tiroid

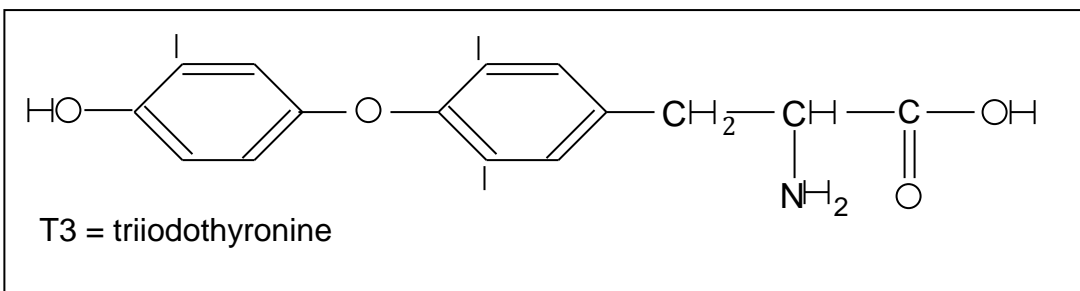
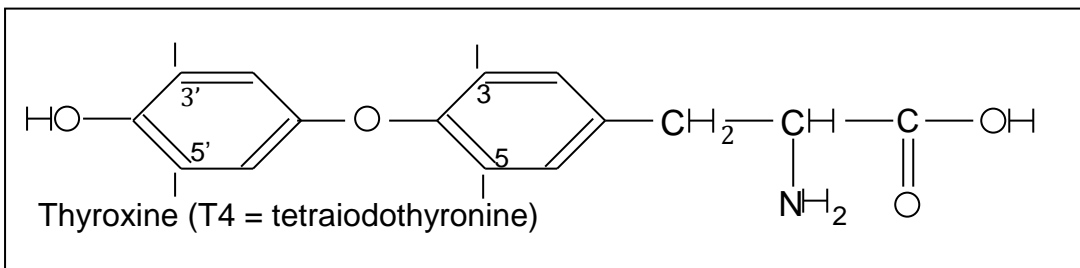
II.1.1 Embriologi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin pertama yang berkembang dalam tubuh yang berkembang sekitar 24 hari setelah kehamilan. Kelenjar berasal dari proliferasi sel-sel epitel endodermal pada permukaan dasar faring yang berkembang. Sisi pertama perkembangan berada di dua struktur kunci yaitu tuberculum impar dan kopula, yang dikenal sebagai foramen sekum. Tiroid pertama kali berkembang ke kaudal menuju tuberculum impar, yang juga dikenal sebagai tunas lidah tengah. Penebalan embrionik muncul dari lengkung faringeal pertama dan terjadi di tengah dasar faring yang berkembang membantu membentuk lidah sebagai penebalan dua lidah lateral yang menumbuhkannya. Prekusor tiroid pertama (tiroid premordium) mulai sebagai garis penebalan sederhana dan berkembang membentuk divertikulum tiroid. Struktur pertama kali kosong walaupun selanjutnya memadat dan menjadi dua lobus, Kedua lobus berada pada samping garis tengah dan dihubungkan oleh isthmus. (Guyton *et al*, 2008)

Turunnya kelenjar tiroid pertama kali terjadi anterior terhadap lorong faringeal. Pada titik ini tiroid masih berhubungan dengan lidah melalui duktus triglosus. Tubulus selanjutnya memadat pada kehamilan 7 – 10 minggu. Penurunan kelenjar lebih lanjut menuju anterior atau ventral tulang tiroid lalu ke anterior kartilago laring. (Guyton *et al*, 2008)

II.1.2 Struktur Hormon Tiroid

Hormon utama kelenjar tiroid yaitu tiroksin yang berupa tetraiodotironin (T_4), dan triiodotironin (T_3). Hormon tiroid unik karena mengandung 59-65% unsur iodin. Tironin yang diiodinisasi diturunkan dari iodinasi cincin fenolik dari residu tirosin dalam tiroglobulin membentuk mono- dan diiodotirosin, yang digabungkan membentuk T_3 atau T_4 .



Gambar 1. Struktur kimia tiroksin (T_4) dan triiodotironin (T_3) (Sutadji, 2016)

II.1.3 Fisiologi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid mensekresi tiroksin dan triiodotironin, yang mempunyai efek nyata pada kecepatan metabolisme tubuh. Kekurangan atau kehilangan hormon tiroid akan menyebabkan penurunan laju metabolisme tubuh sekitar 40 persen di bawah normal, dan sekresi

tiroksin yang berlebihan dapat menyebabkan laju metabolisme basal meningkat 60-100 persen di atas normal (Wibowo *et al*, 2013).

Dalam proses pembentukan hormon tiroid diperlukan unsur iodium yang akan disintesis dan disimpan di dalam tiroglobulin. Tiroglobulin menjadi protein yang penting dalam sintesis hormon tiroid. Dalam tiroglobulin, yang mengandung 0,5 iodium (26 atom iodium per 660-kDa molekul), akan terdapat 5 molekul moniodotirosin (MIT), 4,5 molekul diiodotirosin (DIT), 2,5 molekul tirosin (T4) (Wibowo *et al*, 2013)

Disfungsi dari tiroid pada bayi dan anak-anak menyebabkan gangguan metabolik pada saat dewasa dan berpengaruh pada perkembangan dan pertumbuhan. Manifestasi klinis dari disfungsi tiroid bergantung pada usia dari bayi ataupun anak. Hipotiroid yang tidak diterapi saat janin atau bayi baru lahir menyebabkan gangguan intelektual dan fungsi neurologis yang permanen, hal ini menggambarkan peran hormon tiroid terhadap perkembangan otak saat awal kehidupan. Selain usia 3 tahun, ketika peran hormon tiroid dalam perkembangan otak telah selesai, hipotiroid menyebabkan pertumbuhan dan maturasi tulang yang terlambat. Namun biasanya hipotiroid pada usia ini tidak menyebabkan gangguan kognitif dan intelektual yang permanen. (Guyton *et al*, 2008)

Sekresi hormon tiroid diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) adalah tripeptida yang disintesis pada nukleus paraventricularis hipotalamus. Melalui akson, hormon ini diangkut ke eminensia mediana yang kemudian melalui pleksus kapilaris

menuju hipofisis anterior. TRH kemudian berikatan pada reseptor TRH yang berada pada sel tirotrop yang berfungsi memproduksi *thyroid stimulating hormone* (TSH). TSH adalah glikoprotein dengan berat molekul 28 kDa yang disusun oleh subunit α dan β . Subunit α hormon ini juga menyusun hormon lain seperti *luteinizing hormone* (LH), *follicle stimulating hormone* (FSH), dan *chorionic gonadotropin*. TSH disekresi oleh hipofisis anterior ke dalam sirkulasi darah, kemudian berikatan pada reseptor TSH di kelenjar tiroid. Ikatan ini akan menstimulasi sintesis tiroglobulin dan pengikatan iodida melalui *sodium iodide importer* (NIS). Iodida berdifusi ke dalam sitosol menuju membran apikal dan oleh pendrin dibawa menuju lumen apikal. Sebelum iodida mampu bereaksi terhadap tirosin, iodida harus dioksidasi terlebih dahulu dengan katalis enzim tiroid peroksidase. Pada sel apikal terjadi perlekatan yodium ke tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan tersebut akan menghasilkan *monoiodotyrosine* (MIT) dan *diiodotyrosine* (DIT). Apabila di dalam molekul tiroglobulin terjadi penggabungan antara satu MIT dengan satu DIT maka akan terbentuk T3 sedangkan apabila terjadi penggabungan dua DIT maka akan menghasilkan T4. TSH menstimulasi mikropinositosis dengan membentuk pseudopodia mengelilingi sebagian koloid sehingga terbentuk vesikel pinositik. Lisosom kemudian bergabung dengan vesikel-vesikel tersebut dan mencerna molekul tiroglobulin. T4 dan T3 yang terbebas kemudian disekresikan ke dalam darah dengan berdifusi melewati bagian basal sel-sel tiroid. MIT dan DIT yang terlepas akan

mengalami deiodinasi, dan yodium yang bebas didaur ulang untuk membentuk hormon baru. (Sutadji, 2016)

Setiap harinya kelenjar tiroid mensekresi sekitar 80 μg (103 nmol) T_4 , 4 μg (7 nmol) T_3 , dan 2 μg (3,5 nmol) RT_3 . MIT dan DIT tidak disekresikan. Sel-sel tiroid mereabsorpsi koloid dengan proses endositosis (fagositosis), sehingga pada sel yang aktif terlihat lakuna-lakuna reabsorpsi pada batas pinggir koloid. Di dalam sel, globule koloid menyatu dengan lisosome. Ikatan peptide antara gugus yang teriodinasi dan tiroglobulin diputus oleh protease dalam lisosome, dan T_4 , T_3 , DIT, dan MIT dibebaskan ke sitoplasma (Sutadji, 2016)

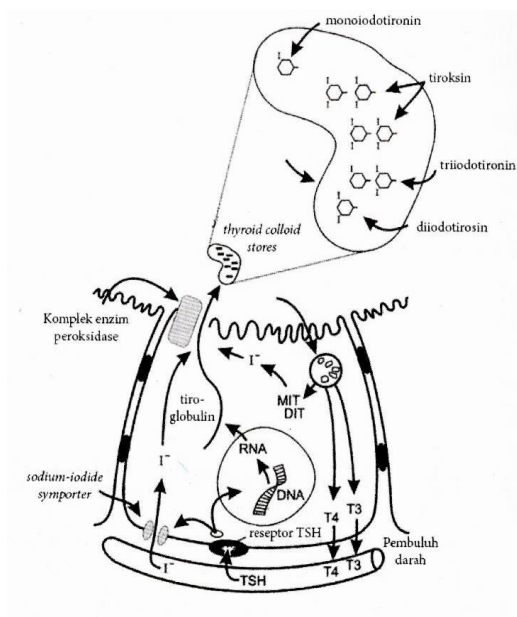
Tirosine yang diiodinasi (DIT dan MIT) di-deiodinasi oleh enzim deiodinase iodotirosin dan iodin yang dibebaskan digunakan kembali untuk sintesis hormon. T_4 dan T_3 tidak mengalami deiodinasi, dan dilepas ke peredaran darah. Kadang-kadang terdapat kelainan kongenital tidak adanya enzim deiodinase iodotirosin. Pada pasien ini DIT dan MIT terdapat dalam kemih dan terdapat gejala defisiensi iodium (Sutadji, 2016)

Kelenjar tiroid adalah satu-satunya kelenjar dalam tubuh yang memiliki sel-sel dengan kemampuan menyerap yodium. Penyerapan yodium yang berdari asal makanan dibutuhkan untuk pembentukan hormon tiroid, disamping itu juga diperlukan suatu molekul glikoprotein besar yang dihasilkan oleh retikulum endoplasma dan badan golgi yang terdapat pada sel-sel folikel tiroid, disebut tiroglobulin. Selain itu, hormon tiroid terbentuk dari kombinasi yodium dengan asam amino tirosin untuk

membuat T3 dan T4. Iodin mempunyai peranan dalam proses sintesis hormon tiroid. Menurut *recommended dietary allowance* (RDA), kebutuhan iodin lebih besar dari 30 ug/kg/24 jam untuk bayi, 70-120 ug/kg/24 jam untuk anak dan 150 ug/kg/24 jam untuk remaja dan dewasa. Apapun bentuk kimia dari iodin dalam makanan, iodin akan mencapai kelenjar tiroid sebagai iodida. Jaringan tiroid mempunyai aviditas terhadap iodin dan mampu menangkap serta membawanya kedalam folikel untuk mensintesis hormon tiroid. Sebelum ditangkap oleh iodida, iodin bereaksi dengan tirosin, dan terjadi proses oksidasi. Reaksi oksidasi ini dikatalisasi oleh tiroid peroksidase. (Rivkess *et al*, 2014)

Hormon tiroid meningkatkan konsumsi oksigen, menstimulasi sintesis protein, mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi serta mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak serta vitamin. Hormon tiroid bebas masuk dalam sel, dimana T4 diubah menjadi T3 oleh proses deiodinasi. T3 intraseluler kemudian masuk kedalam nukleus, dimana T3 dibawa oleh reseptor hormon tiroid. Reseptor hormon tiroid termasuk reseptor hormon steroid meliputi glukokortikoid, estrogen, progesteron, vitamin D dan retinoid. Empat *isoform* yang berbeda dari reseptor hormon tiroid ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$) diekspresikan dalam jaringan berbeda. Kurang lebih 70% T4 dalam sirkulasi dibawa oleh *tiroksin binding globulin* (TBG). Hanya 0,03% T4 dalam serum tidak terikat dan berbentuk T4 bebas. Kurang lebih 50% T3 dalam sirkulasi dibawa oleh TBG dan 50% dibawa oleh albumin, 0,30% T3 tidak terikat atau T3 bebas. Konsentrasi TBG

berubah dalam berbagai kondisi klinis, sehingga perlu diperhatikan ketika menginterpretasi kadar T4 dan T3. Proses sintesis T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid meliputi 6 proses penting yaitu (1) Transport aktif dari iodin (*trapping of iodide*) (2) Oksidasi dari iodida dan iodinasi (3) *Coupling* dari molekul iodotirosin dalam tiroglobulin untuk membentuk T3 dan T4 (4) Proteolisis dari tiroglobulin, dengan melepas iodotironin bebas dan iodotirosin (5) Deiodinasi dari iodotirosin dalam sel tiroid (6) Intratiroid deiodinase. (Rivkess *et al*, 2014)



Gambar 2. Sintesis hormon tiroid. (Rivkees *et al*, 2014)

II.2 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 sintesi *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 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*) *Free thyroxine* merupakan kadar tiroksin yang bebas dalam plasma dan merupakan bentuk aktif dari tiroksin (Shahid *et al*, 2020).

II.4 Hipotiroid

II.4.1 Definisi Hipotiroid

Kelenjar tiroid dapat mengalami kelainan yang menyebabkan abnormalitas dalam produksi hormon tiroid. Apabila produksi hormon tiroid berkurang maka akan menyebabkan keadaan yang disebut hipotiroid. Hipotiroid merupakan suatu sindrom klinis akibat produksi dan sekresi hormon tiroid dan akan menimbulkan penurunan laju metabolisme tubuh dan penurunan glikosaminoglikan. Sedangkan dalam sumber lain dibutuhkan oleh tubuh untuk keperluan metabolismenya yang dapat terjadi akibat adanya kekurangan produksi tiroid atau terdapat defek pada reseptornya. (Chaker *et al*, 2017)

II.4.2 Etiologi

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan sebagai primer (karena defisiensi hormon tiroid), sekunder (karena defisiensi TSH), tersier (karena defisiensi hormon pelepas tirotropin), dan perifer (ekstra-tiroid;). Hipotiroidisme sentral (termasuk hipotiroidisme sekunder dan tersier) dan hipotiroidisme perifer jarang terjadi dan terjadi kurang dari 1% kasus. (Chaker *et al*, 2017)

Yodium adalah komponen penting dari hormon tiroid. Kekurangan yodium dapat menyebabkan gondok, nodul tiroid, dan hipotiroidisme. Konsekuensi paling parah dari kekurangan yodium adalah kretinisme (yaitu, perkembangan mental dan fisik yang terbatas dalam rahim dan selama masa kanak-kanak). (Chaker *et al*, 2017)

Di daerah yang cukup yodium, penyebab paling umum dari hipotiroidisme adalah tiroiditis autoimun kronis (juga dikenal sebagai penyakit Hashimoto). Konsentrasi tinggi antibodi anti-tiroid (terutama antibodi peroksidase tiroid dan antibodi anti-tiroglobulin) terdapat pada kebanyakan pasien dengan tiroiditis autoimun. Konsentrasi antibodi tiroid peroksidase yang meningkat juga terdeteksi pada sekitar 11% populasi umum. (Chaker *et al*, 2017)

Hipotiroidisme sentral jarang terjadi dan mempengaruhi kedua jenis kelamin secara setara. Ini lebih sering dikaitkan dengan hipofisis daripada gangguan hipotalamus tetapi sering melibatkan keduanya. Secara biokimia, hipotiroidisme sentral didefinisikan oleh konsentrasi TSH rendah dan konsentrasi tiroksin bebas rendah yang tidak proporsional. Kadang-kadang, konsentrasi TSH sedikit meningkat, mungkin karena penurunan bioaktivitas. Lebih dari separuh kasus hipotiroidisme sentral disebabkan oleh adenoma hipofisis. Penyebab lain dari hipotiroidisme sentral termasuk disfungsi hipofisis atau hipotalamus karena trauma kepala, pituitari apoplexy, sindrom Sheehan, pembedahan, radioterapi, genetik, dan penyakit infiltratif. Beberapa obat diketahui mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. (Chaker *et al*, 2017)

Hipotiroidisme perifer disebabkan oleh ekspresi enzim deiodinase 3 yang menyimpang (yang menonaktifkan hormon tiroid) di jaringan tumor. Meskipun sangat jarang, ekspresi berlebihan seperti itu dapat menyebabkan hipotiroidisme yang parah. Peningkatan konsentrasi deiodinase 3 pertama kali dijelaskan pada bayi baru lahir dengan hemangiomatosis hati infantil, tetapi juga dapat terjadi pada pasien dengan tumor vaskular dan fibrotik serta tumor stroma gastrointestinal. Pasien dengan sindrom genetik langka yang menyebabkan penurunan sensitivitas terhadap hormon tiroid biasanya memiliki konsentrasi TSH normal, tetapi juga dapat muncul dengan hipotiroidisme spesifik jaringan. (Chaker *et al*, 2017)

II.4.3 Klasifikasi Hipotiroid

Berdasarkan waktu kejadian, hipotiroid pada anak dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme kongenital maupun didapat.

II.4.3.1 Hipotiroidisme kongenital

Hipotiroidisme kongenital adalah suatu keadaan dimana produksi hormon tiroid tidak adekuat yang dapat terjadi sejak bayi lahir. Ada dua jenis hipotiroidisme kongenital yaitu hipotiroidisme kongenital menetap dan hipotiroidisme kongenital transien. (Rastogi *et al*, 2010)

1) Hipotiroidisme kongenital menetap

Hipotiroidisme kongenital menetap dapat disebabkan oleh disgenesis dari kelenjar tiroid baik berupa agenesis maupun hipoplasia kelenjar tiroid. Hal tersebut dapat diakibatkan karena terjadinya mutasi

genetik pada subunit β TSH, reseptor TSH, subunit $G_{s\alpha}$, dan PAX8. Defek pada keempat gen tersebut akan menyebabkan hipoplasia tiroid. Penyebab lain dari hipotiroidisme kongenital adalah kelainan pada sintesis hormon tiroid. Hal ini disebabkan karena mutasi dari gen NIS, TPO, dan Tg. Mutasi dari gen-gen tersebut akan menyebabkan kelainan pada transpor dan organifikasi yodium. (Rastogi *et al*, 2010)

Hipotiroidisme kongenital juga dapat disebabkan karena kelainan pada hipotalamus atau hipofisis anterior sehingga menyebabkan berkurangnya produksi TSH. Kelainan fungsi hipofisis ini dapat terjadi karena mutasi dari gen HESX1. Resistensi terhadap TSH dan hormon tiroid juga dapat menyebabkan keadaan hipotiroidisme. Hal ini terjadi karena organ sasaran tidak merespon terhadap rangsang dari hormon tersebut. Mutasi pada gen TSHR akan menyebabkan kelenjar tiroid tidak mampu merespon rangsang TSH untuk memproduksi hormon tiroid sedangkan mutasi pada TR β akan menyebabkan organ tubuh tidak berespon terhadap hormon tiroid. (Rastogi *et al*, 2010)

2) Hipotiroidisme kongenital transien

Hipotiroidisme kongenital transien adalah keadaan hipotiroidisme pada bayi, tetapi dapat menjadi normal dalam beberapa minggu baik dengan pengobatan maupun tidak. Hipotiroid jenis ini banyak ditemukan pada bayi prematur, selain itu juga ditemukan pada keadaan defisiensi yodium, yodium yang berlebihan serta pada ibu yang mengkonsumsi obat antitiroid. (Rastogi *et al*, 2010)

II.4.3.2 Hipotiroidisme didapat

Hipotiroidisme didapat adalah suatu kelainan kelenjar tiroid yang disebabkan oleh faktor nongenetik. Hipotiroidisme didapat lebih sering mengenai anak perempuan dibanding laki-laki. Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun yang dapat menyerang anak segala usia kecuali bayi. Penyakit ini memiliki faktor predisposisi keturunan, lingkungan, autoimun, dan hormonal. Penyebab lain dari hipotiroidisme didapat adalah defisiensi yodium, mengkonsumsi makan-makanan yang mengandung goiterogen seperti singkong, kedelai, kobis, dan kembang kol serta mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi tiroid antara lain obat antitiroid dan obat antikonvulsan. (Chaker *et al*, 2017)

Hipotiroid subklinis didefinisikan sebagai hipotiroid dengan peningkatan TSH dengan kadar *free* T4 (FT4) yang normal. Rekomendasi TSH dan T4 perlu diulang setidaknya sekali setelah 2-3 bulan. Secara klinis, pada hipotiroid subklinis tanda dan gejala hipotiroid tidak ditemukan atau bila terdapat gejala, gejala tersebut merupakan gejala ringan. (Gosi *et al*, 2021)

Hipotiroidisme subklinis (SH), juga dikenal sebagai hipertirotropinemia terisolasi atau hipotiroidisme ringan, adalah kondisi biokimia yang ditandai dengan konsentrasi TSH serum di atas batas atas rentang referensi, tetapi konsentrasi normal T4 bebas (FT4). Batas atas kisaran normal untuk TSH terletak antara 4,0–5 mU / L, tetapi terdapat perbedaan yang cukup besar pada masa kanak-kanak dalam rentang usia

dan tes laboratorium. Oleh karena itu, disarankan untuk mendiagnosis SH setelah setidaknya dua pengukuran independen konsentrasi TSH. SH baru-baru ini dikategorikan sebagai grade 1 atau ringan, ketika level TSH berada di antara batas atas rentang referensi dan 9,9 mU / L, dan grade 2 atau parah, ketika TSH 10 mU / L atau lebih tinggi. (Mariacarolina, 2020)

Pada orang dewasa SH merupakan temuan umum dengan prevalensi hingga 10% dari populasi. Sebagian besar penelitian tidak memberikan bukti yang cukup untuk merekomendasikan penggantian levothyroxine (L-T4) pada semua orang dewasa dengan SH. Pedoman internasional dari American Thyroid Association dan European Thyroid Association merekomendasikan pengobatan pada tingkat TSH > 10 mU / L, sedangkan untuk pasien dengan ambang batas TSH yang lebih rendah, keputusan pengobatan harus didasarkan pada gejala dan faktor individu. (Mariacarolina, 2020)

Data mengenai prevalensi SH ringan pada anak-anak dan remaja masih sedikit. Hasil Survei *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) yang melibatkan 1.327 remaja usia 13-16 tahun menunjukkan prevalensi SH sebesar 1,7%. Studi lain yang mengevaluasi tes fungsi tiroid yang dilakukan selama penilaian rutin pada 121.052 anak berusia 0,5-16,0 tahun menunjukkan prevalensi SH ringan sebesar 2,9% . Pada anak-anak, SH seringkali merupakan kondisi ringan dan remisi dengan konsekuensi klinis jangka panjang dari peningkatan TSH masih

diperdebatkan. Oleh karena itu, pada anak-anak kebutuhan suplementasi L-T4 masih kontroversial, terutama pada SH ringan. (Mariacarolina, 2020)

II.4.4 Manifestasi Klinis

Hormon tiroid sangat penting untuk perkembangan sistem saraf pusat, dan kekurangan hormon ini selama janin dan bayi baru lahir memperpanjang ketidakmatangan jaringan, menyebabkan hipoplasia neuron kortikal, mielinisasi tertunda, dan berkurangnya vaskularisasi. Jika terapi penggantian hormon tidak dilakukan segera setelah lahir, lesi akan menjadi ireversibel, dan perkembangan neuropsikomotor anak akan rusak. Pengenalan dini gambaran klinis pada kasus defisiensi hormon tiroid merupakan hal yang sangat penting dan dianggap sebagai keadaan darurat pediatrik dalam perawatan bayi baru lahir. Gejala klinis yang sering terlihat adalah ikterus yang berkepanjangan atau berulang, akibat keterlambatan maturasi enzim glukoronil transferase hati, letargi, konstipasi dan kesulitan minum. Beberapa bayi memperlihatkan makroglosi, suara tangis serak, distensi abdomen dengan hernia umbilikal, kulit yang dingin dan *mottled* (cutis marmorata) hipotonia. Manifestasi klinis ini sangat bergantung dari etiologi, usia terjadinya *in utero* beratnya penyakit, serta lamanya hipotiroid. (Jose RL, 2018, Setian N, 2007).

Perkembangan dan pertumbuhan neuropsikomotor yang terlambat diamati, proporsi tubuh tidak normal, dan tungkai bawah pendek jika dibandingkan dengan batang tubuh. Ketika hipotiroidisme didapat pada

tahap selanjutnya, keterbelakangan mental mungkin kurang terlihat, tetapi pertumbuhan akan terpengaruh, dan anak-anak ini akan menunjukkan keterlambatan dalam pematangan tulang atau usia tulang. Pada remaja, gambaran klinis hipotiroidisme dapat menunjukkan evolusi yang lebih lambat, dengan kelelahan, kesulitan di sekolah, obstipasi usus, kulit dan rambut kering, rambut rontok, kuku rapuh, intoleransi terhadap cuaca dingin dan penurunan nafsu makan (penting untuk ditekankan bahwa obesitas tidak karakteristik hipotiroidisme). Anak perempuan mungkin menunjukkan ketidakteraturan menstruasi, dan peningkatan periode siklus menstruasi lebih umum daripada amenore (Setian N, 2007).

Ketika hipotiroidisme tetap tidak diobati, perubahan fisik yang lebih signifikan dapat diamati dalam jangka panjang. Kulit menjadi pucat atau kekuningan karena impregnasi karoten. Myxedema dapat terjadi karena konsentrasi mukopolisakarida yang tinggi di jaringan sel subkutan dan di jaringan lain. Gerakan dan refleks tulang-tendon lambat. Beberapa anak dengan miksedema otot yang parah menunjukkan hipertrofi otot dan aksi otot yang lambat. Myxedema dapat mempengaruhi otot jantung, kemungkinan meningkatkan volumenya dan akhirnya menyebabkan stroke (Setian N, 2007).

II.4.5 Pemeriksaan tiroid

Pemeriksaan tiroid dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium 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. Hipotiroidisme subklinis adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kenaikan TSH ($> 4,5$ mU/l) dan kadar hormon tiroid normal. Sedangkan apabila kadar TSH tinggi (>10 mU/l) diikuti dengan kadar hormon tiroid rendah, maka dapat disebut sebagai hipotiroidisme klinis. (Stone *et al*, 2003)

Pencitraan memainkan peran penting dalam evaluasi penyakit tiroid pada pasien anak. Ultrasonografi (USG) adalah modalitas utama yang digunakan untuk skrining tiroid dan mengevaluasi hipotiroidisme kongenital. USG menyediakan informasi anatomi. Pada pasien anak-anak, USG adalah tes diagnostik lini pertama untuk mendeteksi kelainan tiroid. Aplasia didefinisikan sebagai kegagalan mendeteksi jaringan tiroid pada USG. Jika kelenjar tiroid tidak terlihat pada posisi normal, dilakukan upaya untuk menemukan tiroid ektopik dengan memeriksa jalur migrasi tiroid di sepanjang jalannya duktus tiroglossus. Kelenjar tiroid tampak normal pada pasien dengan hipoplasia. Hemiaplasia tiroid umumnya ditemukan secara kebetulan, dan fungsi tiroid pada anak dengan hemiaplasia tiroid dapat menurun selama masa pubertas ketika kebutuhan hormon tiroid lebih tinggi. Defek yang paling umum adalah defisiensi tiroid peroksidase, yang mengakibatkan kegagalan untuk mengoksidasi iodida menjadi yodium. Iodida terperangkap di kelenjar tiroid dan tidak dapat diatur. USG

menunjukkan pembesaran, tiroid ortotropik sebagai akibat dari peningkatan kadar TSH, dan lobus menunjukkan tampilan cembung secara lateral (Hong et al, 2015).

Hormon tiroid memediasi pertumbuhan dan perkembangan tulang melalui efek langsungnya dan melalui efek permissifnya pada hormon pertumbuhan. Ketika hormon tiroid tidak ada sejak lahir, hal itu menyebabkan penghentian pertumbuhan, penundaan usia tulang, dan perawakan pendek. Pusat osifikasi rusak, dan muncul dalam pola tidak teratur dan berbintik-bintik, dengan beberapa fokus yang menyatu untuk memberikan tampilan berpori atau terfragmentasi yang dikenal sebagai disgenesis epifisis berbintik, paling sering ditemukan di pusat tulang rawan besar, seperti kepala tulang paha, kepala dari humerus, dan tulang navicular tarsal. Ketika hipotiroidisme didapat selama usia pertumbuhan, seperti pada hipotiroidisme remaja, manifestasinya berbeda. Pematangan rangka, yang didefinisikan sebagai munculnya pusat-pusat osifikasi sekunder, sebagian besar dipengaruhi, dengan fusi epifisis yang tertunda dan usia tulang yang tertunda. Pusat epifisis heterogen dengan osifikasi tidak teratur. Tetapi disgenesis epifisis berbintik klasik, yang dijelaskan dengan hipotiroidisme kongenital, tidak terjadi. Ujung tulang panjang metafisis biasanya memiliki pita sklerotik. Untuk itu pemeriksaan bone age sangat penting pada pasien hipotiroid dikarenakan biasanya menunjukkan usia tulang yang tidak sesuai dan cenderung tertunda dibandingkan dengan usia kronologis (Gutch et al, 2013).

II.4.6 Diagnosis

Tiroid yang membesar adalah temuan penyakit tiroid didapat yang khas tetapi tidak spesifik (baik hipotiroidisme maupun hipertiroidisme). Inspeksi visual harus mencakup 3 posisi, dan palpasi dapat dilakukan dari kedua sisi pasien. Penggunaan sistem klasifikasi 3 tingkat WHO dapat membantu dalam proses deskriptif ukuran tiroid (Hanley et al, 2016).

Untuk anak-anak dengan dugaan hipotiroidisme, serum tirotropin dan sampel T4 harus diambil. Tingkat triiodothyronine (T3) jarang membantu dalam diagnosis hipotiroidisme, sehingga sampel tidak boleh diambil dari sebagian besar pasien. Kadar protein pengikat tiroid (globulin pengikat tiroksin, transthyretin, dan albumin) memengaruhi kadar T4 total, sehingga kadar T4 bebas umumnya merupakan ukuran yang lebih baik untuk status hormon tiroid (Hanley et al, 2016).

Anak-anak dengan hipotiroidisme primer memiliki tingkat tirotropin yang tinggi dan tingkat T4 yang rendah. Peningkatan kadar tirotropin dan kadar T4 yang normal menunjukkan hipotiroidisme subklinis. Persentase yang signifikan dari pasien dengan hipotiroidisme subklinis berubah menjadi status tiroid normal dengan observasi; namun, adanya kelenjar tiroid yang membesar dan / atau kadar antibodi tiroid positif, khususnya peroksidase antitiroid, dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan menjadi hipotiroidisme (kadar tirotropin di atas 10 mIU / L) (Hanley et al, 2016).

Hipotiroidisme sentral muncul dengan tingkat T4 yang rendah dan tingkat tirotropin yang tidak berevolusi. Anak-anak yang dipastikan memiliki hipotiroidisme sentral harus menjalani skrining sistem saraf pusat dan kelenjar hipofisis untuk lesi massa dengan menggunakan pencitraan resonansi magnetic (Hanley et al, 2016).

II.4.7 Tatalaksana Hipotiroid

Terapi hipotiroidisme berupa pemberian preparat hormon tiroid yaitu natrium levotiroksin dengan dosis yang dianjurkan menurut umur dan berat badan. Tablet levotiroksin adalah pengobatan pilihan, diberikan sekali sehari, 15 sampai 30 menit sebelum konsumsi makanan, hindari pemberian bersamaan dengan kalsium, zat besi, dan produk kedelai. Dosis levotiroksin didasarkan pada luas permukaan tubuh ($100 \mu\text{g} / \text{m}^2 / \text{hari}$) atau pada usia dan berat mengikuti pola umum: 4 hingga $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 1 hingga 3 tahun, 3 hingga $5 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 3 hingga 10 tahun, 2 hingga $4 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien usia 10 hingga 16 tahun, dan $1,6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{hari}$ untuk pasien berusia 17 tahun atau lebih (Hanley et al, 2016).

Tujuan terapi adalah untuk mencapai kadar T4 dalam batas 10-16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ dan secara sekunder mencapai kadar TSH dalam batas normal. Bila terapi sudah diberikan pada hipotiroidisme kongenital, maka kadar tiroksin (T4) dan tirotropin (TSH) harus diulang setiap bulan sampai mencapai kadar normal, kemudian setiap 3 bulan sampai tahun ke-3, setelah itu kadar T4 dan TSH diperiksa setiap 6 bulan (Deliana et al, 2016).

Pengobatan pada hipotiroid subklinis masih menjadi kontroversi dan perdebatan. Terdapat suatu studi kontrol yang menyimpulkan bahwa terdapat manfaat pengobatan levotiroksin dalam menurunkan kadar kolesterol dan penurunan kejadian disfungsi jantung. Secara umum, keputusan untuk mengobati pasien hipotiroid subklinis tergantung dari tanda dan gejala dari hipotiroid, kemungkinan risiko terjadinya progresifitas menjadi hipotiroid klinis misalnya tiroiditis atau terjadinya peningkatan antibodi antitiroid dan berbagai keadaan lain yang merupakan risiko tinggi seperti penyakit jantung, kehamilan, wanita dengan disfungsi ovulasi dengan infertilitas. (Gosi et al, 2021)

Apabila pasien asimtomatik, penatalaksanaan dilakukan secara konservatif dengan melakukan pemantauan pasien secara klinis dan melakukan pemeriksaan TSH ulang dalam waktu 6-12 bulan atau dapat lebih dini apabila timbul gejala. Apabila terdapat peningkatan kadar TSH sebesar 0,5 mIU/L dibanding kadar saat pemeriksaan sebelumnya, atau apabila setelah dilakukan pemeriksaan TSH ulang terdapat peningkatan yang progresif, hal ini dapat menjadi indikasi terjadinya progresifitas disfungsi tiroid dan harus diobati. Selain itu penting dilakukan pengecekan antibodi *thyroperoxidase* (TPO) karena peningkatan kadar antibodi antitiroid dapat menjadi dasar dilakukannya pengobatan hipotiroid subklinis. Pasien dengan hipotiroid subklinis dan antibodi *thyroperoxidase* (TPO) yang positif dengan kadar TSH lebih dari 10 mIU/L perlu mendapat terapi hormon. (Gosi et al, 2021)

II.5 Profil Lipid Darah

II.5.1 Jenis - Jenis Lemak

II.5.1.1 Trigliserida

Merupakan simpanan lemak yang utama pada manusia dan 95% jaringan lemak tubuh. Di dalam plasma trigliserida ini terdapat dalam berbagai konsentrasi di berbagai fraksi lipoprotein secara umum dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi trigliserida maka semakin rendah kepadatan (densitas) dari lipoprotein. Pembawa utama trigliserida dalam plasma adalah kilomikron dan *very low density lipoprotein (VLDL)*, komposisi dalam darah 35%. Pada penderita obesitas kadar trigliserida akan meningkat. Kolesterol berperan dalam berbagai biosintesis sterol: asam empedu, hormon adrenokortikal, androgen dan estrogen. Di dalam tubuh kolesterol dapat terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (teresterifikasi). Dalam keadaan normal sekitar dua pertiga kolesterol totalplasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60-70% kolesterol diangkut oleh *LDL* dan sebagian kecil diangkut oleh *HDL* (15- 25%). Pada hipotiroid subklinis kadar kolesterol akan meningkat. (Adam, 2009)

II.5.1.2 Fosfolipid

Kompleks lipid ini berasal dari asam fosfatidat, dimana fosfolipid yang utama adalah sfingomielin, fosfatidil kolin atau lesitin, fosfatidil etanolamin dan fosfatidil serin. Kedua fosfolipid terakhir sering disebut dengan sefalin. Berbagai konsentrasi fosfolipid terdapat dalam berbagai

fraksi lipoprotein, yang terbanyak terdapat dalam *HDL* (sekitar 30% massa) dan pada *LDL* (20-24% massa). Komposisi dalam darah 43%. (Adam, 2009)

II.5.1.3 Lipoprotein

II.5.1.3.1. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

LDL mengandung 22% protein dan 78% lemak yang merupakan sumber utama kolesterol yang terikat dengan apoprotein. Fungsi utama *LDL* adalah meneruskan kolesterol ke jaringan ekstra hepatis yang mempunyai afinitas spesifik yang tinggi. Aktivitas reseptor *LDL* sebagian ditentukan oleh kadar kolesterol intrasel. Melalui reseptor inilah kebutuhan kolesterol tubuh akan terpenuhi dan akan merupakan faktor penghambat sintesis kolesterol di dalam sel-sel tubuh. Pada hipotiroid subklinis *LDL* akan meningkat. (Adam, 2009)

II.5.1.3.2. *High Density Lipoprotein* (HDL)

HDL mengandung 52% protein dan 48% lemak, merupakan lipoprotein terkecil dibentuk di dalam sel-sel hati dan sel-sel usus kecil. Fungsi utama mengangkut kolesterol dan fosfolipid dari jaringan atau sel perifer ke hati untuk dirombak sehingga mencegah penumpukan kolesterol di sel perifer, *HDL* membawa kurang lebih 1/4 kolesterol dalam plasma. Pada hipotiroid kadar *HDL* akan menurun. (Adam, 2009)

II.5.2 Sintesis dan Metabolisme Lipid

Lemak yang berasal dari makanan mengalami pemecahan menjadi asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid dan kolesterol di dalam usus.

Kemudian diolah dan diserap kedalam darah dalam bentuk kilomikron. Trigliserida disimpan dalam jaringan lemak diseluruh tubuh sedangkan sisa pemecahan kilomikron akan diuraikan menjadi kilomikron remnant, yang beredar menuju hati. Di dalam hati pula trigliserida dan kolesterol di sintesis dari karbohidrat. Sebagian kolesterol ini akan di buang ke dalam empedu sebagai asam empedu dan sebagian lagi bersama- sama dengan trigliserida, akan bergabung dengan apoprotein B membentuk VLDL. VLDL ini lalu dipecah oleh enzim lipoprotein lipase menjadi IDL yang bertahan selama 2-6 jam, kemudian berubah menjadi LDL. (Bothem, 2014)

Fungsi LDL adalah membawa kolesterol ke jaringan perifer, juga dinding pembuluh darah arteri sehingga dapat digunakan oleh sel-sel tubuh yang memerlukan dan yang sebagian lagi dimanfaatkan oleh hati untuk diolah kembali. Tetapi suatu ikatan lain antara kolesterol dengan apoprotein A akan membentuk HDL. Fungsinya berlawanan dengan LDL, yakni mengambil kolesterol dari jaringan dan membawanya ke hati untuk dikeluarkan lewat empedu. (Bothem, 2014)

Ada 2 sistem pengangkutan dan sintesis lemak yang berasal dari makanan:

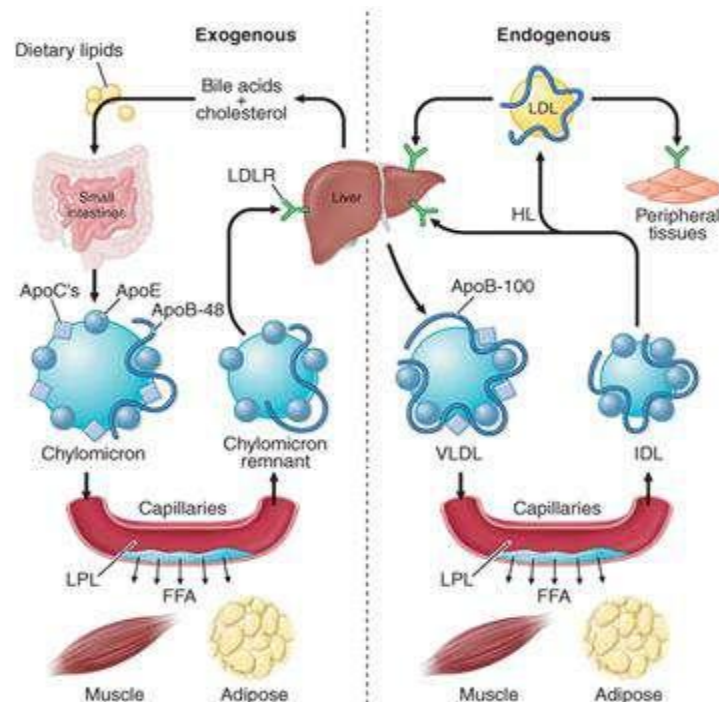
1. Sistem Eksogen (Melalui Usus Halus)

Lemak dari makanan diabsorpsi usus dalam bentuk asam lemak bebas dan monogliserida. Monogliserida dan asam lemak bebas tersebut di reesterifikasi di dalam endoplasmik reticulum dari sel mukosa untuk membentuk trigliserida non polar dan kolesterol ester, selanjutnya

keduanya bergabung di dalam inti (bagian tengah) kilomikron Apo A1 dan A2, Apo B- 48 dan lemak polar mengelilingi partikel kilomikron dan kilomikron tersebut masuk lakteal dari villus usus memasuki sirkulasi melalui duktus torasikus. Dalam sirkulasi terjadi pertukaran dengan *HDL*, dimana Apo A1 dan A2 diberikan kepada *HDL*, sedangkan kilomikron mendapat tambahan Apo C dan Apo E sehingga terbentuk kilomikron yang matang. Apo C akan mengaktifkan lipoprotein lipase di jaringan otot dan adiposa, sedangkan Apo A2 mengaktifkan hepatic lipase yang terikat pada permukaan endotel pembuluh darah kapiler di jantung, ginjal, dan jaringan lemak dan sebagainya. Hepatik lipase akan menghidrolisa trigliserida dan kolesterol ester, membentuk asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak bebas yang dihasilkan dipakai sebagai sumber energi dari sel dan kelebihanannya ditimbun di dalam jaringan lemak. Selama proses hidrolisa Apo A1, Apo C dan fosfolipid di transfer dari kilomikron ke partikel *HDL* dengan meninggalkan sisa kilomikron. Sisa ini akan ditangkap oleh reseptor yang mengenal Apo E dan Apo B-48 serta kemudian dirombak di hati. Apo A1 di dalam *HDL* berfungsi sebagai kofaktor dari LCAT sehingga terjadi esterifikasi kolesterol bebas menjadi kolesterol ester. *HDL* menangkap kolesterol ester dan mengangkutnya ke hati, di dalam sel hati akan ditangkap oleh reseptor *HDL* yang kemudian mengalami hidrolisa dan diekskresi ke dalam cairan empedu. (Bothem, 2014)

2. Sistem Endogen (Melalui Hati)

Hati mengangkut dan mensintesa trigliserida, kolesterol, Apo B-100, Apo C dan Apo E kemudian mengeluarkannya ke dalam sirkulasi dalam bentuk partikel *VLDL*. Trigliserida yang terkandung di dalam *VLDL* dihidrolisa oleh enzim lipoprotein lipase dan hepatic lipase perifer. Hasil dari proses hidrolisatersebut adalah partikel IDL yang mengandung Apo B-100 dan kaya trigliserida. IDL akan ditangkap oleh reseptor Apo B-100 dan Apo E (reseptor *LDL*) di hati, atau akan dihidrolisa lebih lanjut oleh lipase sel endotel hati menjadi *LDL* yang merupakan lipoprotein terpenting dalam mengangkut kolesterol serum keperifer. Apo B-100 merupakan komponen protein terbanyak dalam *LDL* sehingga mempermudah pengangkutan kolesterol keperifer. Reseptor-reseptor *LDL* yang tersembut keluar dari permukaan sel perifer akan mengikat lipoprotein-lipoprotein yang berisi Apo B-100 dan Apo E. Partikel *LDL* setelah ditangkap reseptor, dimasukkan ke dalam sel dan dibawa ke lisosom, *LDL* akan dikatabolisir untuk mencukupi kebutuhan sel tersebut, maka *LDL* dikeluarkan dari sirkulasi. Walaupun sebagian besar jaringan mempunyai sejumlah reseptor *LDL* tetapi hati menangkap dan merusak lebih banyak dibandingkan yang lain. Hal ini disebabkan karena hati ukurannya besar dan mempunyai konsentrasi reseptor *LDL* yang tinggi. Sebagian besar kolesterol yang rusak di hati dirubah menjadi (asam empedu) yang disekresi ke dalam usus halus bagian atas. Di dalam usus halus asam empedu akan direabsorpsi dan dimasukkan ke dalam sirkulasi untuk mengulangi siklus. (Bothem, 2014)



Gambar 3. Mekanisme transport lipid dalam darah (McLaughlin *et al*, 2010)

II.5.3 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)

Dislipidemia menurut definisi WHO adalah adanya satu atau lebih gangguan profil lipid antara lain, peningkatan total kolesterol, peningkatan kadar trigliserida, penurunan kolesterol HDL atau peningkatan kolesterol VLDL. (WHO, 2018)

Secara umum dislipidemia dibedakan atas dislipidemia primer dan dislipidemia 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 risiko aterosklerosis. Dislipidemia primer ini terjadi akibat defisiensi enzim lipoprotein lipase, defisiensi apolipoprotein, dan 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, siklosporin, *antiviral-HIV protease inhibitors*, *β-blockers*, testosteron, kontrasepsi oral, dan steroid anabolik, kelainan metabolik atau endokrin serta adanya penyakit penyerta seperti gagal ginjal kronik, sindrom nefrotik, sirosis hati, dan *systemic lupus eritematous* (Lim 2007, Oliveira, 2010).

Obesitas berhubungan dengan inflamasi kronik subklinis. Jaringan adiposa tidak hanya menjadi tempat penyimpanan energi, tapi juga merupakan organ sekretorik aktif yang melepaskan banyak peptida termasuk sitokin inflamatorik dalam sirkulasi. Pada obesitas terjadi gangguan produksi sitokin, besarnya jumlah adiposit dan makrofag yang terdapat diantaranya memproduksi lebih banyak sitokin inflamatorik seperti TNF- α dan IL-6 dan lebih sedikit sitokin anti inflamatoriks seperti adiponektin. Sitokin inflamatorik menginisiasi kaskade proinflamatorik hingga menyebabkan timbulnya resistensi insulin sistemik, diabetes, disfungsi endothelial dan aterogenesis (Weiss dkk., 2010).

Pada tahun 2002 berdasarkan survei *National Health and Nutrition* melaporkan bahwa persentase risiko kelebihan berat badan dan

kelebihan berat badan pada anak usia > 6 tahun adalah 31%, lebih tinggi dari survei sebelumnya. Lipid serum cenderung meningkat dengan cepat hingga usia 6 bulan dan mencapai nilai yang sangat mendekati nilai dewasa pada usia 2 tahun. Seperti yang disarankan oleh American Heart Association, nilai lipid serum untuk anak-anak dan remaja (usia 2-19 tahun) dianggap abnormal jika kolesterol total > 200 mg / dL, lipoprotein densitas tinggi <35 mg / dL, lipoprotein densitas rendah > 130 mg / dL, dan trigliserida > 150 mg / dL. Dislipidemia dapat ditemukan pada pasien dengan malnutrisi, suatu kondisi parah yang memerlukan intervensi nutrisi segera. (Vanessa *et al*, 2011)

Pada keadaan malnutrisi energi protein sering terjadi bersamaan dengan defisiensi mikronutrien yang dilaporkan bahwa malnutrisi disebabkan oleh beberapa defisiensi, tidak terbatas pada kekurangan protein atau kalori, tetapi juga melibatkan faktor lainnya seperti defisiensi tembaga dan seng, profil lipid dan natrium serum, kalium serum. Pada penelitian yang dilakukan oleh Verma dkk, didapatkan kadar kolesterol total menurun secara signifikan pada kelompok marasmik-kwashiorkor dibandingkan dengan sub kelompok anak KEP lainnya. Sedangkan kadar LDL pada sub kelompok Kwashiorkor lebih tinggi secara signifikan dan secara keseluruhan, kadar LDL pada anak KEP juga lebih tinggi dibandingkan dengan anak sehat tetapi tidak berbeda bermakna atau kadar LDL masih dalam batas normal. Prevalensi dislipidemia yang tinggi pada anak-anak pada penelitian ini menunjukkan bahwa malnutrisi

pada awal kehidupan menyebabkan perubahan metabolisme lipid. Kwashiorkor adalah bentuk malnutrisi yang paling parah, karena profil lipid terganggu secara maksimal. Marasmus adalah bentuk kompensasi dari malnutrisi dimana profil lipid sedikit terganggu. Marasmic-kwashiorkor merupakan kelompok yang menunjukkan pola campuran perubahan profil lipid, namun pola tersebut lebih dekat dengan kelompok kwashiorkor. (Verma dkk, 2010)

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. Pada *cut-off* kadar kolesterol LDL dan Triglisericid menurut *National Cholesterol Education Program* (NCEP), *American Academy of pediatrics* dan *National Institutes of Health Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) hampir sama. Tetapi kadar kolesterol HDL < 35 mg/dL dan triglisericid > 150mg/dL dianggap abnormal pada anak dan remaja. (Yoon, 2014)

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
Triglisericid			
0-9	<75	75-99	≥100
10-19	<90	90-129	≥130
Kolesterol HDL	>45	40-45	≤ 40

Tabel 1 : Range lipoprotein pada anak-anak dn dewasa (Pediatrics, 2011)

II.6. Hubungan profil lipid pada pasien hipotiroid subklinis

Hormon tiroid mempunyai efek terhadap metabolisme lemak. Pada dasarnya semua aspek metabolisme lemak juga ditingkatkan dibawah pengaruh hormon tiroid. Hormon tiroid juga meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas di dalam plasma dan sangat mempercepat oksidasi lemak bebas oleh sel. (Guyton, 2008)

Menurunnya sekresi tiroid sangat meningkatkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid dan trigliserida plasma dan hampir selalu menyebabkan pengendapan lemak secara berlebihan di dalam hati. sangat meningkatnya jumlah lipid pada pasien hipotiroidisme yang lama sering kali dihubungkan dengan timbulnya aterosklerosis yang berat. (Guyton, 2008)

Hormon tiroid mengatur sintesis kolesterol melalui berbagai mekanisme. Peningkatan kolesterol total dan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dapat terjadi pada hipotiroid karena beberapa perubahan dalam sintesis, metabolisme, dan mobilisasi lipid. Hormon tiroid merangsang transkripsi gen reseptor LDL (LDL-R) dan menginduksi ekspresi hati hidrosimetilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA), yang menghasilkan peningkatan sintesis kolesterol. Oleh karena itu, sintesis kolesterol hati menurun pada keadaan defisiensi hormon tiroid. Hormon tiroid juga meningkatkan ekspresi protein pengikat elemen pengatur sterol-2 (SREBP-2) yang pada gilirannya memodulasi ekspresi LDL-R. Pada tikus hipotiroid, SREBP-2 mRNA ditekan tetapi ini dibalik ketika

tingkat T3 dipulihkan. Efek hormon tiroid pada ekspresi LDL-R dan penyerapan kolesterol lebih besar daripada efek penurunan sintesis kolesterol hati, yang menyebabkan hiperkolesterolemia pada hipotiroidisme. Hormon tiroid dapat berkontribusi untuk mempertahankan homeostasis kolesterol melalui konversi kolesterol menjadi asam empedu dan ekskresi feces selanjutnya. (Delitala *et al*, 2017)

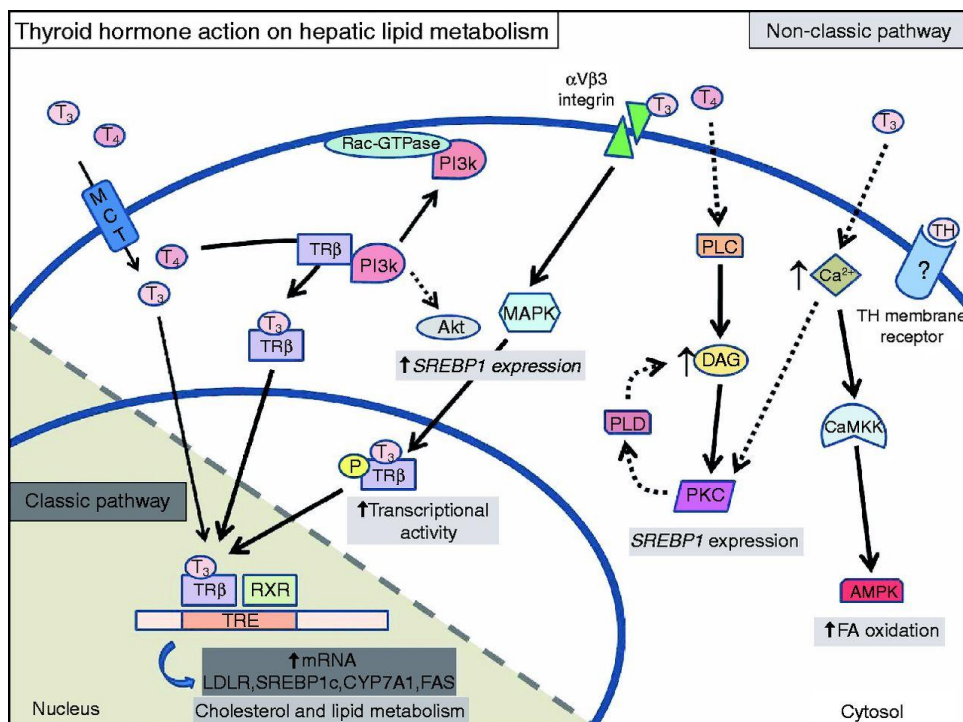
Oleh karena itu, jika ada kelainan pada hormon tiroid maka biosintesis lipid akan terganggu. Pada sebuah jurnal dikatakan pasien hipotiroid akan menyebabkan peningkatan LDL dalam darah. Hal ini disebabkan karena menurunnya hormon tiroid akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah reseptor LDL yang akan menurunkan katabolisme LDL dan IDL sehingga kadar LDL serum meningkat. (Rizos *et al*, 2011)

Pada pasien hipotiroid, meskipun aktivitas berkurang dari HMG-CoA reduktase, sering kali ada peningkatan konsentrasi serum kolesterol total, terutama karena peningkatan kolesterol LDL serum dan lipoprotein densitas sedang (IDL) kolesterol. Aktivitas penurunan LDL-reseptor yang mengakibatkan penurunan reseptor-mediated katabolisme LDL dan IDL adalah penyebab utama dari hiperkolesterolemia diamati pada hipotiroidisme. Hipertrigliseridemia terkait dengan peningkatan kadar VLDL dan chylomicronemia yang disebabkan oleh penurunan aktivitas dari LPL. Pasien hipotiroid biasanya menunjukkan peningkatan kadar kolesterol HDL. Penurunan aktivitas hasil CETP dalam transfer

mengurangi ester kolesterol dari HDL menjadi VLDL. (Xiao li, 2016: Sanjay, 2009; Rizos *et al*, 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 trigliserida 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

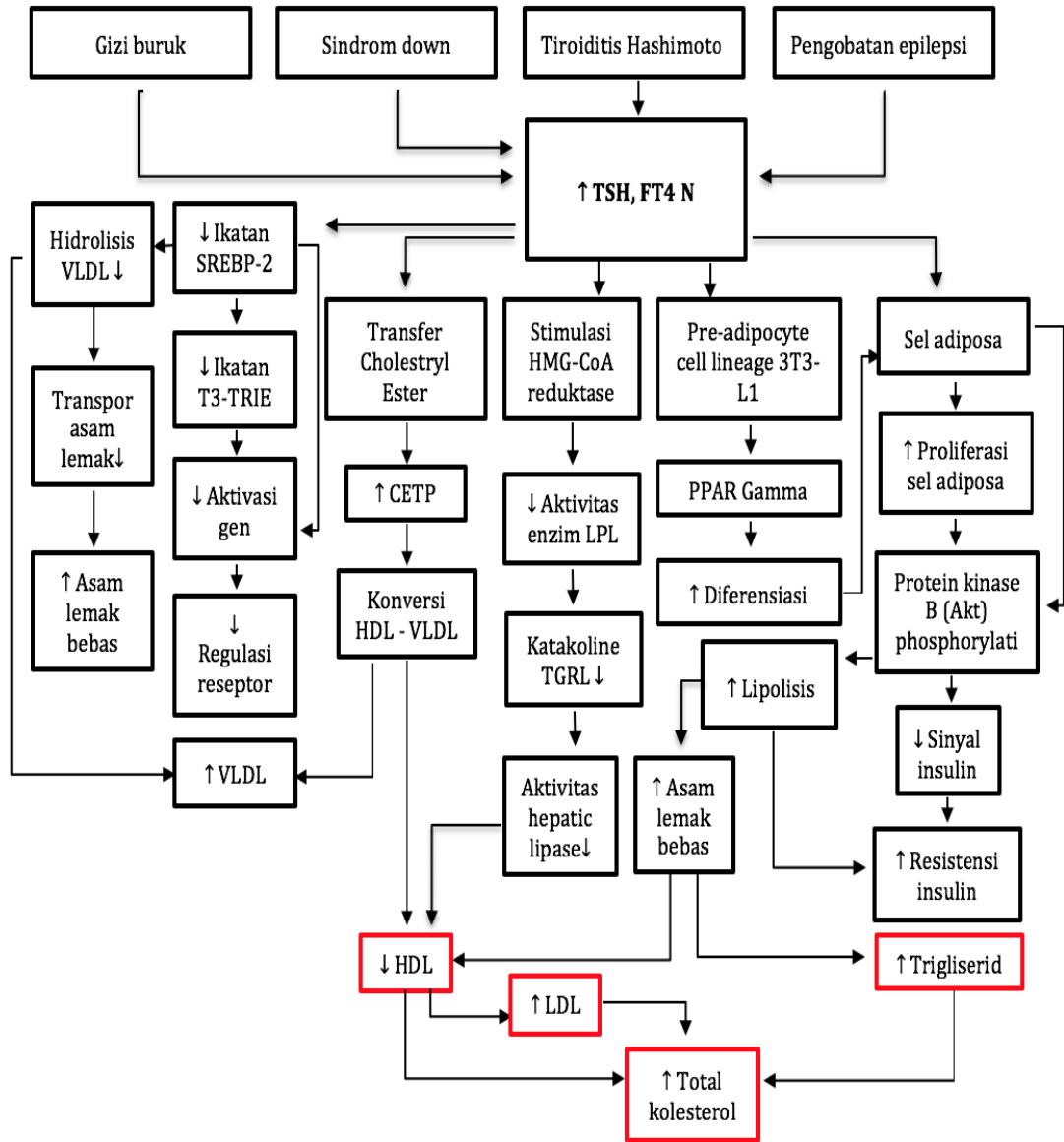
menyebabkan berkurangnya ikatan T3-TRIE dan hidrolisis VLDL. Berkurangnya ikatan T3-TRIE menyebabkan berkurangnya aktivasi gen dan menurunkan regulasi reseptor T3 dan peningkatan VLDL. Hidrolisis VLDL yang menurun menyebabkan berkurangnya transport asam lemak yang berakibat pada meningkatnya asam lemak bebas. Penurunan kadar HDL dalam darah berpengaruh pada peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) sehingga meningkatkan kadar kolestrol total secara keseluruhan. (Duntas *et al*, 2018; Zha *et al*, 2015)



Gambar 4. Jalur pensinyalan yang terlibat dalam aksi hormon tiroid pada metabolisme lipid hati. (Cordeiro *et al*, 2013)

Jalur klasik menggambarkan aksi hormon tiroid melalui reseptor hormon tiroid inti (TR), yang memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme kolesterol dan lipid (kiri bawah). Jalur non-klasik menyoroti protein target utama hormon tiroid dalam sitosol: PI3K, Akt, MAPK dan PKC, yang berkontribusi pada efek T3 pada ekspresi SREBP1, dan CaMKK dan AMPK, yang terlibat dalam oksidasi asam lemak yang diinduksi T3. Selain itu, MAPK yang diaktifkan T3 memfosforilasi TR β , meningkatkan aktivitas transkripsi dan dengan demikian juga menyebabkan efek inti. (Cordeiro *et al*, 2013)

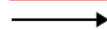
II.7. KERANGKA TEORI



Keterangan:



: Diteliti



: Menyebabkan/
mempengaruhi/merangsang