

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Secara global, malnutrisi merupakan masalah kesehatan utama di negara berkembang dan melatarbelakangi penyebab kematian anak usia di bawah lima tahun (balita) di dunia. Malnutrisi merupakan kondisi kekurangan nutrisi yang terjadi akibat penurunan asupan, gangguan utilisasi zat gizi, kehilangan atau kekurangan makro dan atau mikronutrien, serta inflamasi akut maupun kronis sehingga berakibat penurunan fungsi fisik, mental serta luaran klinis, dan dapat mempengaruhi lingkungan internal. (Dipasquale, Cucinotta and Romano, 2020)

Pada kondisi malnutrisi, telah dilaporkan adanya berbagai kelainan endokrin, seperti perubahan hormon pertumbuhan, insulin, glukokortikoid, dan hormon tiroid. Hormon tiroid yaitu *tiroksin* (T4) dan *triiodothyronine* (T3) yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid dan disekresi oleh *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme lemak dan karbohidrat dan diperlukan untuk proses pertumbuhan dan pematangan sel. (Chandrashekaraiyah, Ratageri and Kamath, 2022). Sekitar 99,5% T3 dan 99,9% T4 yang berada di sirkulasi diangkut dalam ikatan serum dengan protein *carrier*. Terdapat tiga protein transpor utama untuk hormon tiroid, yaitu *thyroxine binding globulin* (TBG), *thyroxine binding pre-albumin* (TBPA) atau *transtiretin*, dan albumin. Pengikatan dengan protein ini mengantarkan hormon tiroid pada target selnya. Pada anak-anak

malnutrisi, konsentrasi ketiga protein pengikat hormon tiroid sangat rendah, bahkan nyata dalam sekresi dan metabolisme hormon tiroid dan struktur



kelenjar tiroid. Hal ini menyebabkan penurunan aktivitas kelenjar tiroid sehingga menurunkan T3 dan T4. Keadaan ini menyebabkan hipotiroid yang memperlihatkan penurunan kadar *free T4* (FT4). (Rajkumar and Sivakumar, 2023) Menurut Riskesdas tahun 2013, prevalensi hipotiroid di Indonesia sebesar 0,4% dan di Sulawesi Selatan sebesar 0,5%. (Kemenkes RI, 2013)

Menurut perkiraan di dunia, secara global pada tahun 2020, 45 juta anak diperkirakan mengalami malnutrisi. Sekitar 45% kematian anak balita disebabkan oleh malnutrisi. Hal ini sebagian besar terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. Pada negara berkembang terdapat sekitar dua persen anak yang terancam menderita malnutrisi. (Peters *et al.*, 2021) Di Indonesia sendiri, menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 jumlah penderita malnutrisi berkisar 17,7%, jumlah ini menurun dibandingkan tahun 2013 sebanyak 19,6%. Di Sulawesi Selatan, menurut Riskesdas tahun 2018, jumlah penderita malnutrisi berkisar 23%. (Kemenkes RI, 2018)

Berdasarkan uraian di atas, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah pasien balita dengan malnutrisi akan mempengaruhi kadar hormon tiroid. Saat ini belum pernah ada penelitian mengenai hubungan malnutrisi dengan kadar hormon tiroid di Sulawesi, khususnya Kota Makassar. Keterkaitan yang erat antara gangguan metabolisme hormon tiroid dengan malnutrisi menyebabkan berkembangnya sejumlah studi untuk mengetahui perbedaan kadar hormon tiroid terhadap pasien malnutrisi. Berdasarkan kajian ini, penting dilakukan penelitian observasional yang menilai hubungan kadar hormon tiroid (FT4-TSHs) pada pasien balita dengan malnutrisi yang dirawat di RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar.



1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut : apakah terdapat perbedaan kadar hormon tiroid (FT4-TSHs) antara balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan perbedaan kadar hormon tiroid (FT4-TSHs) dan albumin antara balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar FT4 antara balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.
2. Membandingkan kadar TSHs antara balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.
3. Membandingkan kadar albumin antara balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.
4. Menentukan korelasi antara kadar albumin dan kadar hormon tiroid pada balita dengan status gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.



1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar FT4 pada balita dengan gizi buruk lebih rendah dibandingkan balita dengan gizi kurang dan gizi kurang lebih rendah dibandingkan dengan gizi baik.
2. Kadar TSHs pada balita dengan gizi buruk lebih sering tinggi dibandingkan balita dengan gizi kurang dan gizi kurang lebih sering tinggi dibandingkan dengan gizi baik.
3. Kadar albumin pada balita dengan gizi buruk lebih rendah dibandingkan balita dengan gizi kurang dan gizi kurang lebih rendah dibandingkan dengan gizi baik.
4. Ada korelasi antara kadar FT4, TSHs, dan albumin pada balita dengan gizi buruk, gizi kurang, dan gizi baik.

1.5 Manfaat Penelitian

- 1.5.1 Di bidang akademik/ilmiah : memberikan gambaran tentang pengaruh malnutrisi pada balita terhadap kadar hormon tiroid dan albumin.
- 1.5.2 Di bidang pelayanan masyarakat : memberikan pilihan lain untuk penanda biokimia dalam hal ini pemeriksaan kadar hormon tiroid dan albumin bagi para klinisi dalam memprediksi perjalanan penyakit pada balita dengan malnutrisi.
- 1.5.3 Di bidang pengembangan penelitian : memberikan kontribusi ilmiah mengenai peran status malnutrisi pada balita terhadap nilai hormon tiroid dan



min.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Hormon Tiroid

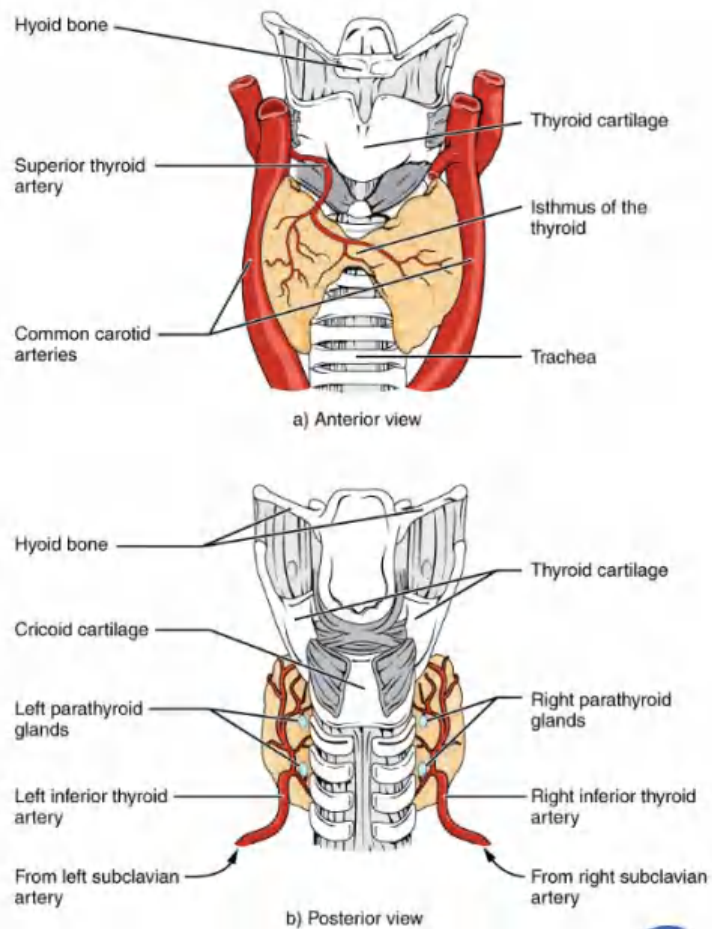
II.1.1 Kelenjar Tiroid

Hormon tiroid diproduksi oleh kelenjar tiroid yang merupakan kelenjar endokrin yang terletak pada bagian bawah depan dari leher tepatnya terletak di *regio colli* dan melekat pada *trakhea*. Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus yaitu lobus *dextra* dan *sinistra* dan dihubungkan oleh *isthmus*. Kelenjar tiroid pada masa perkembangan (di dalam kandungan) berasal dari penonjolan endodermal pada garis tengah dasar faring. Nantinya penebalan ini berubah menjadi diverticulum yang disebut *ductus thyroglossalis* yang kemudian berkembang memanjang dan ujung distalnya menjadi berlobus dua dan terletak di belakang lidah, pada minggu ke tujuh tiba pada posisi akhirnya di dekat laring dan trakhea. Sedangkan tempat asal *ductus thyroglossalis* pada lidah menetap sebagai suatu sumur kecil yang disebut *foramen caecum linguae*. Kemudian kedua lobus pada ujung terminal *duktus thyroglossalis* akan membesar akibat proliferasi epitel dan membentuk kelenjar tiroid. (Balasubramanian, 2020) (Britannica, 2019)

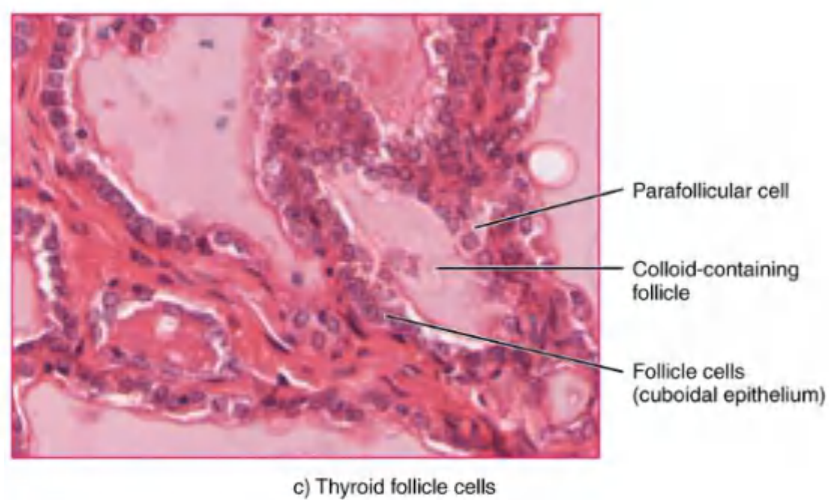
Kelenjar tiroid mengeluarkan tiga hormon, yaitu T4 dan T3 yang merupakan turunan iodium dari asam amino tirosin, serta kalsitonin yang termasuk hormon polipeptida. Hormon T4 dan T3 diproduksi oleh sel folikular, sedangkan kalsitonin disekresikan oleh sel C (parafolikular). Kalsitonin secara fungsional tidak terkait

hormon tiroid, tetapi sedikit berperan dalam homeostasis kalsium. (Balasubramanian, 2020)





Gambar 1. Anatomi kelenjar tiroid (Britannica, 2019)



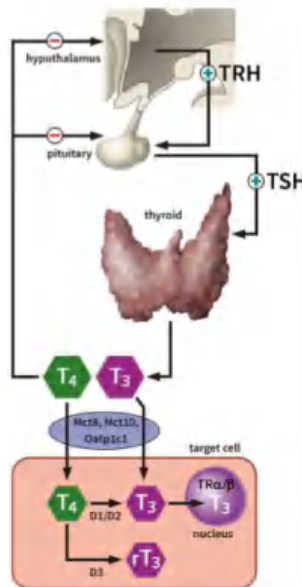
Gambar 2. Histologi kelenjar tiroid (Britannica, 2019)



II.1.2 Fisiologi Hormon Tiroid

Hormon tiroid sangat penting untuk pertumbuhan, perkembangan, dan merangsang metabolisme di sebagian besar jaringan tubuh, kecuali otak. Hormon tiroid meningkatkan fosforilasi oksidatif di mitokondria, mempertahankan asam amino, dan transport ke dalam sel, meningkatkan konsumsi oksigen di sebagian besar jaringan, merangsang sintesis protein yang dapat menjadi protein struktural atau enzim serta mengatur metabolisme karbohidrat dan lemak (Chandrashekaraiyah, Ratageri and Kamath, 2022)

Kelejar tiroid menghasilkan dua hormon, yaitu 3,5,3',5'-*tetraiodotironin* (T₄) dan 3,5,3'-*triiodotironin* (T₃). Produk utama kelenjar tiroid adalah T₄, sekitar 90%. Sebagian besar T₃ (lebih dari 80%) berasal dari T₄, melalui proses deiodinasi dalam jaringan perifer (hati, ginjal, otot). Deiodinasi juga dapat menghasilkan 3,3',5'-*triiodotironin* (reverse T₃) yang secara fisiologis tidak aktif. (Sutarmo Vincentius, 2016)



gambar 3. Fisiologi hormon tiroid (Soundarrajan, Kopp and Case, 2019)



Sekresi hormon tiroid diatur oleh aksis *hipothalamus-hypofisis-thyroid*. *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) adalah tripeptida yang disintesis pada *nukleus paraventricularis hipothalamus*. 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 tiotrop yang berfungsi memproduksi TSH. TSH disekresi oleh hipofisis anterior ke dalam sirkulasi darah, kemudian berikatan pada reseptor TSH di kelenjar tiroid. Ikatan ini akan menstimulasi sintesis Tg dan pengikatan *iodida* melalui *natrium iodide symporter* (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* (TPO). Pada sel apikal terjadi perlekatan *iodium* ke *tirosin* di dalam molekul Tg. Perlekatan tersebut akan menghasilkan MIT dan DIT. Apabila di dalam molekul Tg 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 Tg. 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 *iodium* yang bebas didaur ulang untuk membentuk hormon baru. (Sutarmo Vincentius, 2016)



tiap harinya kelenjar tiroid mensekresi sekitar 80 ug (103 nmol) T4 dan 10 nmol) T3. MIT dan DIT tidak disekresikan. Sel-sel tiroid mereabsorpsi

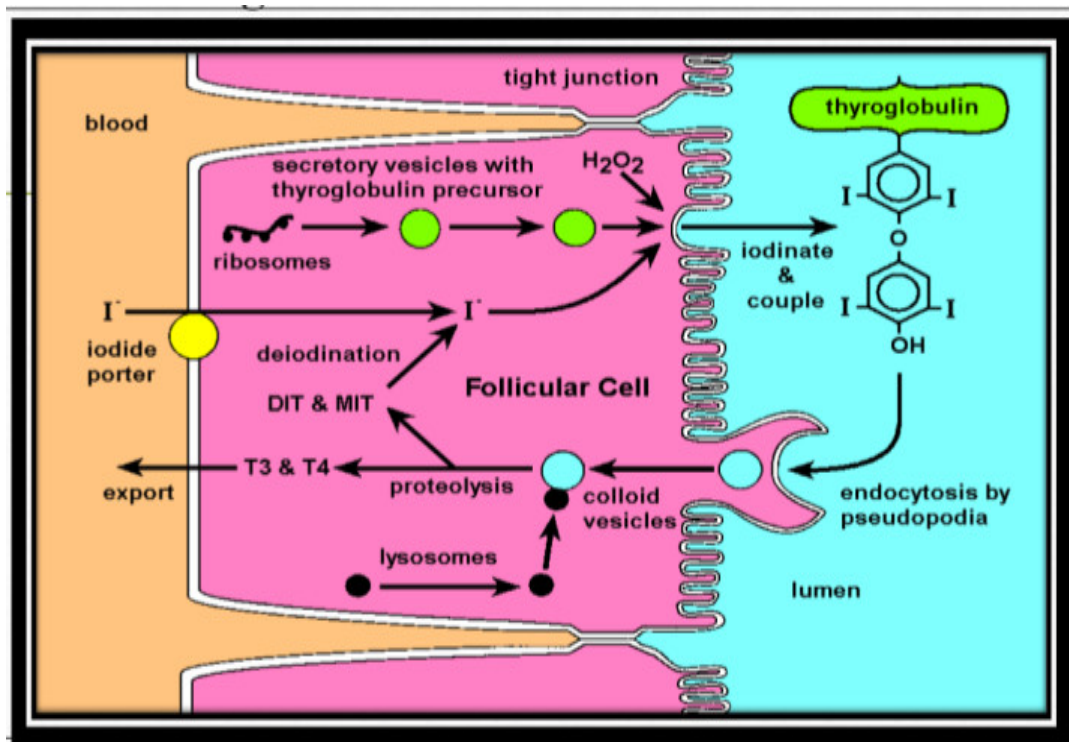
koloid dengan proses endositosis (fagositosis), sehingga pada sel yang aktif terlihat lakuna-lakuna reabsorpsi pada batas pinggir koloid. Di dalam sel, *globule koloid* menyatu dengan *lisosome*. Ikatan peptide antara gugus yang teriodinasi dan tiroglobulin diputus oleh protease dalam lisosome, dan T4, T3, DIT, dan MIT dibebaskan ke sitoplasma. *Tirosine* yang diiodinasi (DIT dan MIT) di deiodinasi oleh *enzim deiodinase iodotirosin* dan *iodin* yang dibebaskan digunakan kembali untuk sintesis hormon. (Soundarrajan, Kopp and Case, 2019)

Kelenjar tiroid adalah satu-satunya kelenjar dalam tubuh yang memiliki sel-sel dengan kemampuan menyerap *iodium*. Penyerapan *iodium* yang bersumber dari makanan dibutuhkan untuk pembentukan hormon tiroid, di samping itu juga diperlukan suatu molekul glikoprotein besar yang dihasilkan oleh retikulum endoplasma dan badan golgi yang terdapat pada sel-sel folikel tiroid, disebut Tg. Selain itu, hormon tiroid terbentuk dari kombinasi *iodium* 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 ke dalam folikel untuk mensintesis hormon tiroid. Sebelum ditangkap oleh *iodida*, *iodin* bereaksi dengan *tirosin*, dan terjadi proses oksidasi. Reaksi oksidasi ini dikatalisasi oleh enzim TPO bersama *hydrogen peroksida* (H₂O₂). (Rivkess *et al*,



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 ke dalam 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 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 4. Sintesis hormon tiroid (Shahid *et al*, 2020)

II.2 TSH

TSH merupakan suatu glikoprotein yang disintesis dan disekresikan oleh tiotrop dari kelenjar hipofisis anterior. TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid, efek ini dicapai berikatan dengan suatu reseptor TSH 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



apan hormon tiroid per oral yang berlebihan. Waktu paruh TSH plasma sekitar 30 menit dan kecepatan produksi harian adalah sekitar 40 – 150 (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 Tg. Selain itu TSH juga menstimulasi sintesis NIS yang berfungsi untuk mengiodisasi Tg membentuk hormon tiroid. Residu tirosin di Tg pada membran apikal akan mengalami iodinasi yang dikatalis oleh TPO dan H_2O_2 selanjutnya dua pasangan *iodotirosin* akan bergabung membentuk T4 dan T3. Selain itu TSH juga menstimulasi penyerapan folikel Tg dan sekresi hormon tiroid pada darah. Tg 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 di hipotalamus dan dihambat oleh kenaikan kadar T3 dan T4. Jika salah satu komponen dalam aksis 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 transport. Hanya sebagian kecil dari hormon tiroid yang tidak terikat dan aktif. Protein transporter termasuk *thyroxine-binding globulin* (TBG), *transthyretin*, dan albumin. TBG mengangkut sebagian besar T4,

thyretin mengangkut tiroksin dan retinol. Ketika mencapai situs targetnya, 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. (Singh *et al.*, 2021)

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. (Singh *et al.*, 2021)

II.4 Albumin

Albumin dikenal sebagai protein yang memiliki jumlah yang paling banyak di antara protein-protein lain yang terdapat di dalam plasma. Sebanyak 55 – 60% protein yang terdapat di dalam plasma merupakan albumin dan total kadar protein pada serum normal yaitu 3,8 – 5,0 gr/dl. Albumin tersusun atas rantai tunggal polipeptida dan 585 asam amino. Albumin serum merupakan protein yang mempunyai peran yang besar terhadap pengendalian tekanan onkotik termasuk dalam pengendalian pada pertahanan cairan vaskuler agar tidak terjadi perpindahan ke ekstrasvaskular yang abnormal ataupun sebaliknya, membantu pada proses metabolisme, menjadi pengangkut atau transportasi obat-obat, anti inflamasi, anti dan keseimbangan zat asam dan basa dalam tubuh. (Dehariya and Eske,

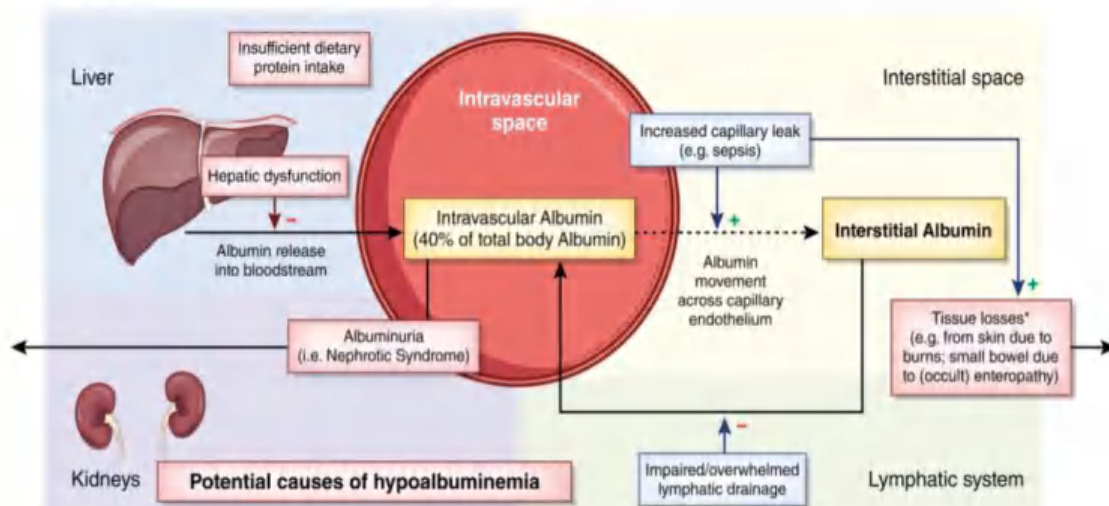


Albumin akan disintesis oleh hati kemudian didistribusikan ke dalam plasma secara vaskuler, ke dalam kulit, otot, dan beberapa jaringan secara ekstrasvaskuler. Hati adalah tempat utama dalam sintesis albumin, selain itu albumin juga disintesis di kelenjar susu dan otot rangka. Terdapat dua tempat sintesis albumin di dalam sel hepar. Albumin yang digunakan untuk keperluan intravaskular diproduksi di polisom bebas dan di poliribosom yang berkaitan dengan retikulum endoplasma. Beberapa hormon juga berperan dalam sintesis albumin seperti hormon adrenokortikal, hormon pertumbuhan, insulin, testosterone, dan hormon tiroid yang semuanya menunjukkan efek positif pada sintesis serta apabila terjadi defisiensi pada hormon ini maka dapat menyebabkan penurunan sintesis albumin. Nutrisi adalah penentu lain dari tingkat sintesis albumin, dengan penurunan paling dalam terjadi dengan malnutrisi protein. (Dehariya and Eske, 2019)

Albumin berperan penting terhadap pemeliharaan homeostatis. Sebagai regulator pada tekanan osmotik koloid, 80% serum albumin terdiri dari plasma tekanan osmotik koloid dan 50% dari kandungan protein. Dengan adanya kadar albumin yang cukup maka dapat mencegah terjadinya edema karena albumin berperan pada keseimbangan tekanan osmotik dan hidrostatik. Beberapa zat dan hormon dapat diangkut oleh albumin serum misalnya hormon tiroid dan beberapa hormon yang larut dalam lemak. (Gamit *et al.*, 2017)



II.4.1 Patofisiologi hipoalbuminemia



Keterangan gambar. Metabolisme albumin dan penyebab hipoalbuminemia. Gambaran umum metabolisme albumin dan mekanisme terjadinya hipovolemia. Tidak diperlihatkan proses pemecahan albumin secara normal, yang memiliki waktu paruh sekitar 3 minggu. hipoalbuminemia merupakan hasil dari beberapa kombinasi penurunan sintesis albumin, peningkatan kehilangan albumin, pengenceran albumin atau peningkatan pergeseran keluar dari ruang pembuluh darah.

Gambar 5. Patofisiologi hipoalbuminemia (Shahid *et al*, 2020)

Penyebab hipoalbuminemia dapat dibagi menjadi empat kategori umum, yaitu penurunan sintesis albumin, peningkatan kehilangan albumin, redistribusi albumin ke lokasi di luar ruang intravascular, dan pengenceran albumin dalam ruang intravascular. (Singh *et al.*, 2021)

Pada penurunan sintesis albumin terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi, tetapi penurunan produksi secara klinis biasanya disebabkan oleh kelainan hati, peradangan, atau malnutrisi kronis. Malnutrisi sering disebut-sebut sebagai penyebab penting hipoalbuminemia. Banyak penelitian laboratorium dan menunjukkan bahwa sintesis albumin menurun selama keadaan kekurangan gizi (Singh *et al.*, 2021)



Pada peningkatan kehilangan protein disebabkan penurunan albumin secara klinis muncul sebagai hasil dari penyakit yang menyebabkan kehilangan protein. Sejumlah besar albumin dapat hilang dalam kaitannya dengan perdarahan serta nefropati yang kehilangan protein, enteropati, dan dermatopati. Nefropati dengan kehilangan protein (glomerulonefritis) terjadi akibat perubahan glomerulus dengan gangguan mekanisme penyaringan normal. Kehilangan albumin melalui glomerulus normal minimal (0,004%) karena meskipun ukuran pori efektif yang mirip dengan ukuran molekul albumin, ada muatan negatif yang kuat untuk menembus membran glomerulus. Albumin yang bermuatan negatif harusnya berada jauh dari pori-pori berukuran sama. Namun, dalam nefropati dengan kehilangan protein, muatan negatif yang biasanya ada pada glomeruli hilang dan pori-pori glomerulus melebar. Karena protein nonalbumin yang lebih besar dipertahankan oleh glomerulus yang rusak, hipoalbuminemia sering disertai dengan konsentrasi serum globulin yang normal atau bahkan meningkat. Selain peningkatan kehilangan glomerular albumin, katabolisme albumin dalam tubulus ginjal dapat berkontribusi signifikan terhadap hipoalbuminemia pada pasien nefropati dengan kehilangan protein, namun mekanismenya masih kurang dipahami. (Shahid *et al*, 2020)

Albumin didistribusikan antara kompartemen ekstra dan intravaskular. Redistribusi terjadi selama penyakit yang menyebabkan peradangan pembuluh darah, dengan pelebaran celah antara sel-sel endotel, seperti peritonitis, radang selaput dada, dan vaskulitis. Tingkat redistribusi albumin dari ruang intra ke

kular kemungkinan berkorelasi dengan tingkat keparahan dan tingkat permeabilitas vaskular. Pada sepsis, misalnya, peningkatan



permeabilitas vaskular memungkinkan translokasi berlebihan dan hilangnya albumin dari ruang intravaskular. (Shahid *et al*, 2020)

II.5 Malnutrisi

Menurut *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), malnutrisi didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan nutrisi, yang mengakibatkan defisit kumulatif energi, protein, atau mikronutrien yang dapat berdampak negatif pada pertumbuhan, perkembangan, dan masalah lain yang relevan. Berdasarkan etiologi, malnutrisi adalah penyakit yang berhubungan (satu atau lebih penyakit atau cedera yang secara langsung mengakibatkan ketidakseimbangan nutrisi) atau disebabkan oleh faktor lingkungan/perilaku yang terkait dengan penurunan asupan dan/atau pemberian nutrisi. (Kemenkes, 2019)

Malnutrisi masih menjadi permasalahan utama pada bayi dan anak di bawah lima tahun (balita) secara global. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020 menunjukkan 5,7% balita di dunia mengalami gizi lebih, 6,7% mengalami gizi kurang dan gizi buruk, serta 22,2% atau 149,2 juta menderita stunting (malnutrisi kronik). Malnutrisi adalah kondisi yang dapat berupa kekurangan, kelebihan dan/atau ketidakseimbangan asupan energi dan zat gizi, yaitu: (Kemenkes, 2019)

1. Kekurangan gizi (*undernutrition*), meliputi gizi kurang/*wasting* (berat badan rendah menurut panjang/tinggi badan), stunting (tinggi/panjang badan rendah menurut usia), dan berat badan kurang/*underweight* (berat badan rendah menurut usia).



2. Malnutrisi terkait mikronutrien, yang meliputi defisiensi mikronutrien (kekurangan vitamin dan mineral penting) atau kelebihan mikronutrien.
3. Gizi lebih dan obesitas yang dapat berisiko menjadi penyakit tidak menular yang berhubungan dengan pola makan seperti penyakit jantung, stroke, diabetes, dan kanker.

Secara tidak langsung yang mendorong terjadinya gangguan malnutrisi pada anak dan balita adalah kurangnya ketahanan pangan keluarga untuk menghasilkan atau mendapatkan makanan, kualitas perawatan ibu dan anak, pelayanan kesehatan serta sanitasi lingkungan. Sanitasi lingkungan berpengaruh terhadap kesehatan, produksi serta persiapan makanan untuk dikonsumsi serta kebersihan. Pelayanan kesehatan bukan hanya harus tersedia, namun juga harus dapat diakses dengan mudah oleh ibu dan anak. Status pendidikan dan ekonomi perempuan yang rendah juga menyebabkan kurangnya kemampuan untuk memperbaiki status nutrisi. (Grover and Ee, 2009)

Dikatakan gizi buruk bila berat badan menurut panjang badan atau tinggi badan berada di bawah -3 standar deviasi (SD) dengan atau tanpa disertai dengan edema dan menurut *standards of mid upper arm circumference* (MUAC) atau lingkaran lengan atas (LILA) kurang dari 115 mm pada usia 5 – 59 bulan. LILA merupakan indikator nutrisi yang paling unggul untuk seleksi kasus penderita malnutrisi berat dibandingkan antropometri lain seperti berat badan menurut umur, panjang badan menurut umur, berat badan per panjang badan. (Kemenkes, 2019)

1. Marasmus



Marasmus adalah gangguan nutrisi akibat kekurangan karbohidrat. Tanda klinis yang timbul pada marasmus antara lain anak tampak sangat kurus dan pendek,

otot dibawah kulit terlihat menipis, wajah tampak seperti orang tua, tanpa disertai edema, kelainan kulit berupa kering, gangguan pencernaan berupa diare, cengeng, dan rewel.

2. Kwashiorkor

Kwashiorkor adalah gangguan nutrisi akibat kekurangan protein. Tanda klinis yang timbul pada kwashiorkor antara lain anak tampak edema, perubahan status mental, perubahan warna rambut menjadi kemerahan seperti jagung, lurus, kering dan mudah di cabut tanpa rasa sakit, *fatty liver*, ditemukan lesi kulit di lipatan kulit.

3. Marasmik - kwashiorkor

Marasmik - kwashiorkor adalah gangguan nutrisi akibat kekurangan karbohidrat dan protein. Tanda klinis dari marasmik-kwashiorkor ini yaitu berupa gabungan tanda klinis dari marasmik dan kwashiorkor.

II.5.1 Antropometri Anak dalam Menentukan Status Nutrisi

Antropometri adalah pengukuran dimensi tubuh manusia dalam hal ini dimensi tulang, otot, dan jaringan lemak. Antropometri selain digunakan untuk menentukan status nutrisi anak, dapat pula digunakan untuk memantau tumbuh kembang seorang anak. Pengukuran antropometri minimal pada anak umumnya meliputi pengukuran berat badan, panjang atau tinggi badan, dan lingkar kepala. Pengukuran ini dilakukan secara berkala untuk mengkaji pertumbuhan jangka pendek, jangka panjang, dan status nutrisi. (Kemenkes, 2019)



Tabel 1. Penentuan status gizi menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 2 tahun 2020 (Kemenkes, 2020)

Indeks	Kategori Status Gizi	Ambang Batas (Z-score)
Berat badan menurut umur (BB/U) anak usia 0 – 60 bulan	Berat badan sangat kurang (<i>severely underweight</i>)	< -3 SD
	Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	- 3 SD sd <- 2 SD
	Berat badan normal	-2 SD sd +1 SD
	Resiko berat badan lebih	> +1 SD
Panjang badan atau tinggi badan menurut umur (PB/U atau TB/U) anak usia 0 – 60 bulan	Sangat pendek (<i>severely stunted</i>)	< -3 SD
	Pendek (<i>stunted</i>)	- 3 SD sd <- 2 SD
	Normal	-2 SD sd +3 SD
	Tinggi	>+3 SD
Berat badan menurut panjang badan atau tinggi badan (BB/PB atau BB/TB) anak usia 0 – 60 bulan	Gizi buruk (<i>severely wasted</i>)	< -3 SD
	Gizi kurang (<i>wasted</i>)	- 3 SD sd <- 2 SD
	Gizi baik (normal)	-2 SD sd +1 SD
	Berisiko gizi lebih (<i>possible risk of overweight</i>)	>+1 SD sd +2 SD
	Gizi lebih (<i>overweight</i>)	> + 2 SD sd + 3 SD
	Obesitas (<i>obese</i>)	>+3 SD



Rekomendasi WHO mengenai pengukuran antropometrik pada bayi dan anak, terutama di bawah 5 tahun, terdiri dari: (Kemenkes, 2019)

1. Pengukuran Berat Badan

a) Persiapan, yaitu:

- Tunjukkan timbangan kepada orang tua/pengasuh dan jelaskan bahwa alat tersebut yang akan digunakan dan beri tahu orang tua/pengasuh bahwa bantuan mereka mungkin diperlukan.
- Tempatkan timbangan pada permukaan keras dan rata. Pastikan pencahayaan cukup untuk membaca tampilan timbangan, namun jangan letakkan langsung di bawah panas karena dapat merusak timbangan. Pastikan permukaan timbangan bersih sebelum menimbang. Saat tidak digunakan, pastikan timbangan tertutup dan terlindung dari debu dan kerusakan.
- Minta bantuan orang tua/pengasuh untuk melepaskan kaus kaki, sepatu, pakaian dan popok bayi dan anak sebelum menimbang. Pada anak lebih besar dapat menggunakan celana dalam.

b) Pemilihan dan cara menggunakan alat

- Timbangan bayi digital. Prosedur penggunaan adalah nyalakan timbangan dengan menekan tombol START (atau ikuti petunjuk alat). Tunggu hingga angka 0.000 muncul pada layar. Letakkan bayi berada di tengah papan timbangan dengan bantuan orang tua/pengasuh untuk membantu menenangkan bayi jika mulai menangis/bergerak. Tetap dekat dengan bayi dan pastikan bayi tidak terjatuh. Baca berat bayi yang terdapat pada tampilan digital saat angka tidak lagi berubah dan saat



bayi diam. Asisten terlatih mencatat dan melakukan plot BB bayi. Periksa kembali BB yang direkam atau diplot agar lebih akurat.

- Timbangan berdiri digital. Prosedur penggunaannya adalah pastikan timbangan berada di skala nol. Ketika tampilan 0.00 maka timbangan siap digunakan. Jenis timbangan lain perlu diinjak terlebih dahulu. Minta orang tua/pengasuh atau asisten terlatih untuk membantu memposisikan anak di tengah timbangan dan bantu menjaga anak agar tetap tenang. Tunggu hingga BB ditampilkan dan sudah tidak berubah pada tampilan, asisten terlatih mencatat dan melakukan plot BB anak.

2. Pengukuran Tinggi/Panjang Badan

a) Persiapan, yaitu:

- Tunjukkan papan pengukur PB (infantometer) kepada orang tua/pengasuh dan jelaskan bahwa alat tersebut yang akan digunakan. Beri tahu orang tua/pengasuh bahwa bantuan mereka mungkin diperlukan.
- Minta orang tua/pengasuh untuk melepaskan sepatu dan hiasan kepala anak yang dapat mengganggu pengukuran.
- Pastikan permukaan papan pengukuran bersih sebelum meletakkan bayi/anak.
- Ukur PB anak, anak berusia di bawah dua tahun dengan berbaring sedangkan anak berusia di atas dua tahun dan dapat berdiri sendiri tanpa bantuan.



b) Pemilihan dan cara menggunakan alat

- Mengukur PB menggunakan papan pengukur PB. Prosedur penggunaannya adalah letakkan papan pengukuran secara horizontal pada permukaan yang keras dan rata. Pastikan papan pengukuran stabil. Jika papan pengukur berada di tanah/lantai, pemeriksa berlutut di sisi kanan bawah (tempat kaki akan diletakkan). Minta asisten/orang tua untuk berlutut pada bagian alas kepala. Minta asisten/orang tua untuk meletakkan anak dengan lembut ke papan dan menopang bagian belakang kepala anak dengan tangan. Pemeriksa menopang batang tubuh anak. Letakkan kepala anak pada alas kepala sehingga anak melihat lurus ke atas. Bahu anak harus menyentuh papan dan tulang belakang tidak boleh melengkung. Jika anak bergerak, asisten/orang tua harus memberi tahu pemeriksa dan menyesuaikan kembali posisi anak. Pastikan anak berbaring rata di tengah papan dan letakkan lutut dan kaki anak pada posisi yang benar. Terdapat tiga posisi lutut dan kaki anak yang benar. Letakkan tangan kiri pemeriksa di atas lutut anak dan tekan ke bawah dengan lembut untuk meluruskan kaki. Periksa kembali posisi anak. Jika posisi anak sudah benar, gerakkan alas kaki ke tumit anak. Pastikan telapak kaki rata dengan jari kaki mengarah ke atas. Bacakan PB sampai 0.1 cm terdekat. Asisten terlatih mencatat dan membuat plot PB. Angkat anak dari papan dan kembalikan ke orang tua/pengasuh. Periksa kembali PB yang diukur atau di plot agar lebih akurat.



- Mengukur TB menggunakan stadiometer. Prosedur penggunaannya adalah tempatkan papan pengukuran secara vertikal pada permukaan yang keras dan rata. Pastikan papan stabil. Minta anak yang akan diukur untuk berdiri di tengah papan pengukuran dengan kaki rata di lantai dan punggung menempel pada papan. Saat mengukur, minta orang tua/pengasuh untuk berlutut di sisi kanan anak. Pemeriksa berlutut di sisi kiri anak. Tentukan apakah tumit anak harus menjauhi bagian belakang papan pengukuran dengan membuat garis khayal dari ujung bahu ke tumit (garis *mid-aksilaris*). Garis ini harus tegak lurus (90°) dari dasar papan pengukuran. Angkat dagu anak sehingga mata melihat lurus ke depan. Dengan bantuan asisten terlatih/orang tua, pastikan lengan anak mengantung di sisi tubuh dengan posisi bahu rata dan bokong anak menyentuh bagian belakang papan. Minta asisten terlatih untuk menggeser alas kepala ke bawah hingga menyentuh ubun-ubun kepala anak. Jika asisten tidak ada, pemeriksa sendiri yang menggeser alas kepala. Bacakan TB sampai 0.1 cm terdekat. Asisten terlatih mencatat dan membuat plot TB. Lepaskan alas kepala dan bantu anak turun dari papan pemeriksaan. Periksa kembali TB yang diukur atau di plot agar lebih akurat. (Kemenkes, 2019)

II.6 *Euthyroid Sick Syndrome*



la kondisi sakit berat, baik akut maupun kronis terjadi perubahan kadar iroid. Berbagai perubahan tes fungsi hormon tiroid akan ditemukan pada

berbagai macam penyakit sistemik, tanpa adanya bukti kelainan kelenjar tiroid. Penelitian mendapatkan penurunan kadar T3, diikuti dengan kenaikan T4 dan TSH. Perubahan ini terjadi pada aksis tiroid disebut *euthyroid sick syndrome* (ESS), *low T3 syndrome* atau *non-thyroidal illness syndrome* (NTI). Paling banyak dan sering terjadi adalah penghambatan konversi T4 ke T3 pada proses deiodinase tipe 1. Keadaan seperti ini juga terjadisecara alamiah pada keadaan puasa 24 – 36 jam pertama. Hal ini terjadi oleh karena pada proses deiodinase tipe 1 selain T4 dikonversi menjadi T3, T4 juga dikonversi menjadi reseptor T3 (rT3), sehingga dengan adanya penghambatan konversi T4 menjadi T3, maka konversi rT3 menjadi meningkat. Semakin banyak T4 yang dihasilkan kelenjar tiroid maka akan semakin banyak rT3 yang terbentuk dan kadar T3 tetap turun. Proses ini juga terjadi pada awal dari pasien dengan kondisi sakit berat, keadaan ini sering disebut sebagai *low T3 syndrome*. (Metwalley and Farghaly, 2021)

Gambaran klinis pada ESS tidak ada yang spesifik dan tidak ada tanda-tanda yang khas. Pada ESS sering terjadi *transcient central hypothyroidism*, sehingga sulit membedakan dengan kelainan primer pada hipotalamus dan hipofisis. Kelainan primer pada hipotalamus dan hipofisis juga akan membuat hasil FT4, T3, dan TSHs yang rendah. Biasanya pada kelainan hipotalamus dan hipofisis primer ada manifestasi lain dari kelainan pada hormon-hormon lain selain hormon tiroid. (Rajkumar and Sivakumar, 2023)

Penatalaksanaan yang terpenting adalah terapi terhadap penyakit dasar, karena dengan teratas penyakit dasar. Pemberian hormon tiroid dari beberapa

dak ada manfaatnya pada penderita ESS, yang tidak disertai adanya gejala l. (Mebis and van den Berghe, 2009)



II.7 Patogenesis Perubahan Hormon Tiroid

Patogenesis perubahan hormon belum sepenuhnya jelas. Penelitian selama 30 tahun menunjukkan bahwa penyakit kritis yang bersifat akut dihubungkan dengan penurunan kadar T3 dan pada penyakit kritis yang bersifat kronik dihubungkan dengan penurunan kadar T4 dan TSH. Perubahan hormon yang paling sering dan terjadi paling awal adalah penghambatan konversi T3 dan T4. Keadaan ini dapat dijumpai pada pasien yang mendapatkan terapi bedah, trauma, infark miokardium, kelaparan, dan operasi *bypass*. Perubahan ini terjadi berdasarkan penyakit yang mendasari dan luaran yang terlihat pada penurunan kadar T3 dan T4 akan semakin memburuk yang dinilai dengan membandingkan nilai normal laboratorium. (Rashmi et al, 2014; Brent, 2012)

Beberapa pola perubahan hormon tiroid telah dilaporkan pada penyakit kritis, yang berdampak pada tingkat keparahan dari penyakit tersebut. Pola ini dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu: (Mebis and van den Berghe, 2009)

- Penurunan level T3 dan T4

Proses inisial dan abnormal yang diamati pada pasien dengan penyakit kritis yang bersifat akut adalah menurunnya kadar T3. Tidak seperti T4, yang diproduksi di kelenjar tiroid, kebanyakan T3 dihasilkan dari konversi T4 di perifer, suatu reaksi yang dikatalisir oleh 5' monodeiodinase yang umumnya terletak pada ginjal, hati, dan otot. Hal ini terjadi karena kerja enzim dihambat pada konversi ekstratiroidal. Peningkatan glukokortikoid, asam lemak bebas, dan penggunaan obat-obatan seperti amiodaron, propranolol dosis tinggi dapat menurunkan fungsi



monodeiodinase. Penghambatan konversi T4 menjadi T3 juga dipicu oleh asupan, terutama karbohidrat. Keadaan ini menyebabkan penurunan rT3

sehingga terjadi akumulasi rT3 pada penyakit kritis. Pada penyakit kritis yang kronis, penurunan kadar T4 juga terjadi bersama-sama dengan perubahan T3, yang menghasilkan penurunan T3-T4. Penurunan kadar T4 disebabkan oleh penurunan protein pengikat tiroid, yaitu TBG. Kadar T4 total akan tetap menurun walaupun kadar TBG dalam batas normal. Penyebab terhambatnya T4 berikatan dengan TBG salah satunya adalah peningkatan asam lemak bebas, dan obat-obatan seperti salisilat, fenitoin, karbamazepin, dan furosemide.

- Penurunan TSH

Kejadian umum lain yang terjadi pada metabolisme hormon tiroid adalah penurunan sekresi TSH. Penyebabnya adalah multifaktorial dan tergantung dari efek penyakit yang mendasari, malnutrisi, supresif dari sitokin, dan obat-obatan seperti kortikosteroid dan dopamin. Penurunan TSH terjadi akibat abnormalitas dari glikosilasi TSH dan apabila terus terjadi, maka berdampak pada penurunan kadar total T4 dan FT4. Secara klinis, penurunan T3 dan T4 berhubungan dengan kadar TSH yang normal atau menurun yang terjadi akibat suatu hipotiroid. (Rashmi et al, 2014; Thaxton et al, 2018)



Kondisi yang mempengaruhi fungsi tiroid adalah :

a. Pemakaian obat-obatan

Tabel 2. Obat-obatan yang mempengaruhi fungsi hormon tiroid dan mekanismenya (Economidou *et al.*, 2011)

	Obat	Mekanisme
Hipotiroidism	<i>Thionamide, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide iodine</i> and obat dgn kandungan <i>iodine</i> : • <i>Amiodarone</i> • Kontras radiografi • Ekspektoran • Kalium <i>Iodine</i> • Betadin kumur Antiseptik topikal	Penghambatan sintesis hormon tiroid
	<i>Cholestyramine, colestipol, aluminium hydroxide, kalsium karbonat, sukralfat, iron sulfate, raloxifine, omeprazole, lansoprazole, sevelame, lanthanum carbonate</i>	Penurunan absorpsi T4
	<i>Interferon-alpha, interleukin-2 Dopamine Sunitinib Bexarotene</i>	<i>Immuno-dysregulation</i> Supresi TSH <i>Possible destructive thyroiditis</i> Peningkatan clearance T4 & supresi TSH
Hipertiroidism	<i>iodine, amiodarone interfero-alpha, interleukin-2</i>	stimulasi sintesis hormon tiroid <i>Immuno-dysregulation</i>
Obat penyebab tes fungsi tiroid abnormal tanpa disfungsi kelenjar tiroid	<i>androgens, danazol, glucocorticoids, nicotinic acid</i>	Kadar TBG serum yang rendah
	<i>L-asparaginase</i>	Kadar TBG serum yang tinggi
	<i>estrogen, tamoxifen, raloxifene, methadine, 5-fluorouracil, clofibrate, heroin, fentanyl, Salicylate, salsalate, furosemide, heparin, NSAIDs</i>	Penurunan T4 binding TBG Peningkatan clearance T4
	<i>Phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital</i>	Supresi sekresi TSH
	<i>Dobutamine, glucocorticoid, ocreotide</i> <i>Amiodarone, glucocorticoids, agen kontras (mis. Iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol</i>	Kegagalan konversi T4 menjadi T3

b. Luka bakar

Pasien dengan luka bakar yang signifikan menunjukkan nilai-nilai khas profil ESS, yaitu T3 dan FT3 rendah dengan peningkatan rT3, total T4 dan tingkat FT4 mungkin sedikit menurun tetapi normal kembali setelah beberapa hari. Sekresi TSH basal tidak berubah. Dalam sebuah studi dari ESS pada pasien luka bakar, Gangemi dkk menemukan secara signifikan tingkat lebih rendah FT4 dan TSH pada pasien cedera yang meninggal dibandingkan pada mereka yang bertahan hidup. Sebuah



yang bermakna juga ditemukan antara konsentrasi FT3 dan keparahan luka pasien. (Economidou *et al.*, 2011)

c. Malnutrisi energi protein

Kelaparan mengubah hasil tes fungsi tiroid. Selama kelaparan jumlah T4 berkurang, FT4 tidak berubah, jumlah T3 berkurang secara signifikan, FT3 berkurang, dan rT3 naik secara signifikan. TSH basal tidak berubah atau meningkat dan terjadi penundaan stimulasi TSH ke TRH. Semakin berat malnutrisi yang terjadi, semakin rendah kadar T3 dan T4 pasien tersebut. (Dipasquale, Cucinotta and Romano, 2020)

d. Penyakit ginjal

Hormon tiroid dapat dipengaruhi oleh fungsi ginjal dalam berbagai cara mengingat heterogenitas disfungsi ginjal dan variasi dalam fungsi ginjal, yang mungkin memiliki efek mendalam pada tiroid. Pada gagal ginjal kronis, jumlah T4 dan FT4 dapat normal atau meningkat, jumlah T3 berkurang secara signifikan, FT3 berkurang, rT3 tidak berubah, TSH basal dapat berubah atau meningkat, dan respon stimulasi TSH ke TRH menurun. Banyak kelainan dibalik ini membaik dengan transplantasi ginjal. Pada sindrom nefrotik, presentasi klinis dan temuan tes fungsi tiroid seperti hipotiroidisme. Total T4 dan FT4 bisa normal atau berkurang. Proteinuria yang signifikan atau kehilangan TBG dan penggunaan steroid, bersamaan dapat menjelaskan berkurangnya T4. Jumlah T3 berkurang secara signifikan, FT3 berkurang, dan rT3 tidak berubah. Berbeda dengan hipotiroidisme primer, TSH basal tidak berubah atau sedikit meningkat, sementara respon TSH untuk TRH menurun. (Leung and Leung, 2019)

e. Penyakit hati



ainan hasil tes fungsi tiroid umum terjadi pada pasien dengan penyakit
inian ini bervariasi tergantung pada jenis dan tingkat keparahan penyakit

hati. Hati adalah tempat yang paling penting untuk konversi T4 ke T3. Penurunan T3 mungkin mencerminkan efek langsung dari penyakit hati pada proses deiodinasi daripada efek tidak langsung dari penyakit sistemik. Penyakit hati mempengaruhi transportasi hormon tiroid dalam darah secara signifikan karena sintesis dari semua protein binding, yaitu TBG, TBPA, dan albumin terjadi di hati. Pada sirosis, hasil kelainan fungsi tes tiroid tergantung pada jumlah jaringan hati residual fungsional. Umumnya, jumlah T4 tidak berubah atau berkurang, FT4 tidak berubah atau meningkat, T3 bebas berkurang atau tidak berubah, dan rT3 naik. Berbeda dengan sebagian besar kategori sindrom T3 rendah lainnya, TSH basal mungkin meningkat. (Mebis and van den Berghe, 2009)

f. Infeksi

Pada manusia, kadar T4 dan T3 serum turun tak lama setelah timbulnya infeksi klinis. Ini mencerminkan penurunan stimulasi TSH dari tiroid, penurunan sekresi T4 tiroid dan infeksi menghambat hormon pengikat untuk mengangkut protein. Saat pemulihan, pengeluaran TSH bertambah, dan tingkat T4 dan T3 semakin meningkat. Pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) tanpa gejala atau *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) dan tanpa infeksi oportunistik atau disfungsi hati, memiliki konsentrasi T4 serum dan T3 dalam rentang referensi. Nilai konsentrasi FT4 juga berada dalam kisaran referensi atau sedikit rendah. Beberapa pasien mungkin telah memiliki konsentrasi TBG sedikit lebih tinggi, yang cenderung berbanding terbalik dengan persentase sel CD4.

Beberapa pasien mungkin memiliki peningkatan kecil dalam konsentrasi TSH



pasien AIDS dengan infeksi *pneumonia carinii* atau infeksi serius lainnya perubahan fungsi tiroid khas NTI berat lainnya. (Leung and Leung, 2019)

II.8 Gangguan Hormon Tiroid dan Albumin pada Malnutrisi

Malnutrisi terutama kekurangan protein, merupakan masalah kesehatan yang dapat mempengaruhi banyak sistem dalam tubuh, termasuk hormon tiroid. Terjadi penurunan kadar hormon tiroid dikarenakan defisiensi dari *penylalamine* dan *tyrosine*, efisiensi dari asam amino, rendahnya pengikatan protein, perubahan fraksi bebas T3, T4, TSH dan defisiensi dari mineral seperti iodine dan selenium. Di sisi lain, albumin sebagai protein utama dalam darah juga berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan cairan tubuh dan transportasi berbagai molekul penting dalam tubuh. (Rashmi et al, 2014; Brent, 2012; Thaxton et al, 2018)

Hormon tiroid memainkan peran penting dalam pengaturan metabolisme lipid dan karbohidrat serta diperlukan untuk pertumbuhan dan pematangan yang normal. Terdapat perubahan yang nyata pada sekresi dan metabolisme hormon tiroid dan struktur kelenjar tiroid pada pasien malnutrisi. Hal ini mengakibatkan berkurangnya aktivitas kelenjar tiroid dan karenanya terjadi penurunan T3 dan T4. Perubahan fungsi tiroid disebabkan oleh perubahan metabolisme iodium dan penurunan kadar protein yang beredar. Perubahan ini memainkan peran penting dalam proses adaptasi metabolisme energi dan protein pada anak dengan malnutrisi, dan membantu penyimpanan energi ketika substrat penghasil energi berkurang dan melindungi anak dari kematian dini karena cadangan kalori yang rendah. Penilaian status hormon tiroid pada malnutrisi sulit dilakukan, karena penurunan kadar protein pengikat hormon tiroid yang bersirkulasi akan menyebabkan penurunan total hormon tiroid yang bersirkulasi. Perlangsungan malnutrisi tampaknya penting



menentukan perubahan pada aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Pada
selanjutnya, terjadi penurunan kadar T4 dan T3 total yang disebabkan oleh

berkurangnya protein plasma, dengan eutiroidisme yang dipertahankan, sedangkan malnutrisi yang berkepanjangan sering kali menyebabkan mekanisme adaptif yang berlebihan, yang mengakibatkan hipotiroidisme sebagaimana didefinisikan oleh rendahnya kadar T3, bentuk aktif hormon. (Dhanjal and Singh, 2017)

Beberapa mekanisme yang menjelaskan penurunan kadar T3, diantaranya :

- Defek *enzim 5' – deiodinase* yang mengkonversi T4 menjadi T3
- Penurunan jumlah reseptor tiroid yang dimediasi oleh interleukin (IL) 1 β
- Adanya inhibitor protein pengikat tiroid
- Peningkatan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) selama penyakit kritis

(Rashmi *et al*, 2014; Brent, 2012; Thaxton *et al*, 2018)

TNF-alpha, IL-1, dan IL-6 diteliti sebagai mediator prediktor pada NTI, walaupun komponen-komponen ini dapat meniru perubahan hormon tiroid, antagonis sitokin tidak mampu mengembalikan keadaan normal hormon tiroid. Ikatan yang sedikit dan penghambatan ikatan serta pengangkutan hormon diduga sebagai faktor yang berperan pada jaringan. Peranan reseptor inflamasi sitokin interleukin 1 β , IL-6, dan faktor α tumor nekrosis dalam patogenesis sangat menarik. Sitokin dapat menyebabkan perubahan fungsi tiroid pada tingkat yang berbeda, seperti pada *axis hipotalamus-hipofisis*, sistem *hepatic deiodinase*, dan pengikat protein. (Rashmi *et al*, 2014; Brent, 2012; Thaxton *et al*, 2018)

Pada fase kronik, terjadi sedikit perubahan hormon tiroid, dimana TSH dapat normal atau menurun dan kadar T3 dan T4 menjadi menurun. Hal ini terjadi karena pada keadaan yang kronis, pengenalan gen terhadap TRH menurun di hipotalamus sehingga menyebabkan karena stimulasi sel tirotropik pada kelenjar tiroid berkurang terjadi penurunan TSH, T3, dan T4. Keadaan ini juga terjadi pada



sirkulasi sehingga apabila dilakukan pemeriksaan kadar hormon tiroid dalam darah akan dijumpai hal yang sama. (Rashmi *et al*, 2014; Brent, 2012; Thaxton *et al*, 2018)

Albumin adalah protein utama dalam plasma darah yang memiliki banyak fungsi penting, seperti untuk menjaga tekanan osmotik dimana albumin berperan dalam mempertahankan volume cairan tubuh dengan menjaga keseimbangan antara cairan di dalam pembuluh darah dan cairan di jaringan. Selain itu, albumin berperan dalam transportasi molekul, diantaranya transportasi hormon tiroid, asam lemak, dan zat lainnya dalam darah. Anak yang mengalami malnutrisi seringkali memiliki kadar albumin yang rendah, khususnya yang mengalami malnutrisi protein. Penurunan kadar albumin ini dapat mempengaruhi keseimbangan hormon tiroid karena albumin juga berfungsi untuk mengikat dan mengangkut hormon tiroid dalam darah. (Gamit *et al.*, 2017)

Ketika kadar albumin rendah, transportasi FT4 dan T3 dapat terganggu, yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan hormon tiroid. FT4 yang berada dalam bentuk bebas beredar dalam plasma darah dan sebagian besar terkait dengan protein pengikat terutama albumin. Ketika kadar albumin rendah, lebih sedikit FT4 yang dapat terikat dan beredar dalam darah sehingga dapat mengurangi jumlah FT4 yang tersedia untuk proses metabolik. Selain itu, penurunan kadar albumin dapat merangsang peningkatan kadar TSH dimana tubuh mencoba mengkompensasi kekurangan hormon tiroid dengan meningkatkan produksi TSH dari kelenjar hipofisis. Peningkatan kadar TSH dapat menjadi indikator dari hipotiroidisme

dimana kadar FT4 rendah namun kadar TSH masih dalam batas normal



atau sedikit meningkat. Hal ini dapat terjadi pada anak dengan malnutrisi.(Dipasquale, Cucinotta and Romano, 2020)

Pada anak yang mengalami malnutrisi, terdapat hubungan yang kuat antara kadar albumin dan fungsi hormon tiroid. Pada anak malnutrisi terjadi kekurangan protein sehingga menyebabkan penurunan kadar albumin yang mengganggu transportasi hormon tiroid sehingga terjadi respon kompensasi yang menyebabkan kadar TSH meningkat. Korelasi ini menunjukkan bahwa malnutrisi tidak hanya mempengaruhi pertumbuhan fisik dan perkembangan, tetapi juga mempengaruhi metabolisme tubuh melalui gangguan pada keseimbangan hormon tiroid. (Dipasquale, Cucinotta and Romano, 2020)

Penelitian yang dilakukan di Turki menyebutkan anak dengan malnutrisi berat terjadi penurunan serum T3, T3 bebas dan T4. Rendahnya kadar nilai hormon tiroid berhubungan dengan penurunan asupan protein dan menurunkan biosintesis protein di hati. Pada keadaan malnutrisi berat, nilai T4 bebas dapat normal bahkan menurun. Walaupun terjadi penurunan T3 dan T4, aktifitas dari hormon tiroid ini tergantung oleh konsentrasi plasma yang beredar. Pada kondisi ini, dapat diberikan terapi berupa pemberian preparat hormon tiroid yaitu natrium levotiroksin dengan dosis yang dianjurkan menurut umur dan berat badan. Tujuan terapi adalah untuk mencapai kadar T4 dalam batas 10-16 $\mu\text{g/dl}$ dan secara sekunder mencapai kadar TSH dalam batas normal. 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



n pada luas permukaan tubuh ($100 \mu\text{g/m}^2/\text{hari}$) atau pada usia dan berat
i pola umum: 4 hingga 6 $\mu\text{g/kg/hari}$ untuk pasien usia 1 hingga 3 tahun, 3

hingga 5 µg/kg/hari untuk pasien usia 3 hingga 10 tahun, 2 hingga 4 µg/kg/hari untuk pasien usia 10 hingga 16 tahun, dan 1,6 µg/kg/hari untuk pasien berusia 17 tahun atau lebih. (Leung and Leung, 2019)

Masih menjadi perdebatan dan kontroversi dalam pemberian terapi pada anak yang menderita hipotiroid subklinis. Penatalaksanaan optimal pada anak dengan hipotiroid subklinis harus mempertimbangkan usia anak, klinis, kelainan biokimia, derajat peningkatan kadar TSH, etiologi, durasi disfungsi tiroid, dan adanya sindrom. Pada anak dengan hipotiroid subklinis ringan tanpa gejala atau tanda-tanda hipotiroidisme, penilaian rutin TSH, kadar FT4 setiap 6 bulan serta autoantibodi tiroid dan USG tiroid tahunan sangat dianjurkan. Terutama bagi anak dengan kelainan kromosom seperti *syndrome down* atau gangguan autoimun dengan peningkatan resiko berkembang menjadi hipotiroidisme yang nyata. (Leung and Leung, 2019)

