

GANGGUAN HORMON TIROID HIPOTIROIDISME: LITERATURE REVIEW

Ni Kadek Mega Suryantini^{1*}, Lendi Leskia Putri², Baiq Henny Salim³, Alfia Mawaddah⁴, Eva Triani⁵

¹⁻⁴Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram

⁵Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram

*)Email korespondensi: kadekmega18@gmail.com

Abstract: Thyroid Hormone Disorders: Hypothyroidism. *Hypothyroidism is a condition of the body due to low levels of thyroid hormones with varying etiologies and manifestations. Untreated hypothyroidism can increase morbidity and mortality. The method used this literature review is to search using online databases namely PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar, and ProQuest. Hypothyroidism generally consists of two categories, primary and secondary hypothyroidism. Primary hypothyroidism when the thyroid gland is not capable of producing sufficient amounts of thyroid hormones whereas secondary hypothyroidism occurs when the thyroid gland itself is normal but pathology is related to the pituitary gland or hypothalamus. It is estimated that about 5% of the population is hypothyroid, namely women have a higher prevalence than men by 10%. Globally iodine deficiency in food is the most common cause. Hashimoto Thyroiditis (HT) is one of the primary hypothyroid etiologies that often occurs especially in older adult women. Various methods to be able to diagnose hypothyroidism by physical and clinical examination and use score calculations based on the Billewicz and Zulewski scales. The therapy used in the management of hypothyroid cases continues to change over a period of time. Levothyroxine therapy is still the main therapy used. Hypothyroidism is often present without giving symptoms, therefore hypothyroid screening needs to be done as early as possible so that there is no delay in diagnosis.*

Keywords: *Diagnostic, Hashimoto Thyroiditis, Hypothyroidism, Thyroid*

Abstrak: Gangguan Hormon Tiroid: Hipotiroidisme. Hipotiroidisme merupakan suatu kondisi tubuh akibat rendahnya kadar hormon tiroid dengan etiologi dan manifestasi yang bervariasi. Hipotiroidisme yang tidak diobati dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Metode penulisan tinjauan pustaka ini dengan pencarian menggunakan basis data *online* yaitu *PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar, dan ProQuest*. Hipotiroidisme secara umum terdiri dari dua kategori yaitu hipotiroidisme primer dan sekunder. Hipotiroidisme primer terjadi ketika kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi hormon tiroid dalam jumlah yang cukup sedangkan hipotiroidisme sekunder terjadi ketika kelenjar tiroid normal tetapi patologi terkait dengan kelenjar pituitari atau hipotalamus. Diperkirakan sekitar 5% dari populasi yang mengalami hipotiroidisme yaitu wanita dengan prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan pria sebesar 10%. Secara global kekurangan yodium dalam makanan adalah penyebab paling umum. Hashimoto Tiroiditis (HT) merupakan salah satu etiologi hipotiroidisme primer yang sering terjadi khususnya pada wanita dewasa. Berbagai metode untuk mendiagnosis hipotiroidisme dengan pemeriksaan fisik dan klinis serta menggunakan perhitungan skor berdasarkan skala *Billewicz* dan *Zulewski*. Terapi yang digunakan dalam tatalaksana hipotiroidisme terus mengalami perubahan dalam beberapa kurun waktu. Terapi levotiroksin masih menjadi terapi utama yang digunakan. Hipotiroidisme sering kali

hadir tanpa memberikan gejala, oleh karena itu skrining hipotiroidisme perlu dilakukan sedini mungkin agar tidak terjadi keterlambatan dalam diagnosis.

Kata kunci: Diagnosis, Hashimoto Tiroiditis, Hipotiroidisme, Tiroid

PENDAHULUAN

Hipotiroidisme adalah salah satu gangguan hormon tiroid yang sering terjadi. Hipotiroidisme merupakan suatu kondisi tubuh akibat rendahnya kadar hormon tiroid dengan etiologi dan manifestasi yang bervariasi (Patil, Rehman and Jialal, 2020). Gangguan hormon yang terjadi karena kelenjar tiroid yang tidak cukup untuk membuat hormon tiroid dalam memenuhi kebutuhan tubuh atau disebut dengan *underactive thyroid*. Tiroid dapat mensekresi hormon yang berfungsi untuk mengontrol cara tubuh dalam menggunakan energi yang dapat mempengaruhi kerja organ dalam tubuh (NIDDK, 2021). Berdasarkan *National Health and Nutrition Examination Survey* bahwa prevalensi hipotiroidisme lebih tinggi di antara orang dewasa di Amerika Serikat berusia 12 tahun keatas sebesar 0,3% dan hipotiroidisme subklinis 4,3% (Patil, Rehman and Jialal, 2020). Diperkirakan sekitar 5% dari populasi yang mengalami hipotiroidisme adalah wanita dengan prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan pria yaitu sebesar 10% sedangkan yang memiliki tingkat prevalensi yang lebih rendah terjadi pada populasi yang berusia kurang dari 22 tahun (Jurado-Flores, Warda and Mooradian, 2022). Hipotiroidisme juga sering terjadi pada orang dengan usia lebih dari 60 tahun (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa persentase prevalensi wanita yang mengalami hipotiroid pada usia >60 tahun yaitu sebesar 60% dan pada laki-laki sebesar 8%. Wanita lebih sering mengalami hipotiroid dibandingkan laki-laki karena pengaruh hormone estrogen yang mendominasi sehingga menjadi salah satu faktor pendorong terjadinya reaksi penyakit autoimun Hasimoto (hipertiroid) dan

Grave's (Hipertiroid) (Prumnastianti *et al.*, 2021). Hormon tiroid dalam tubuh digunakan untuk proses metabolisme sehingga jika kadar hormon tiroid rendah akan menyebabkan tanda dan gejala akibat dari menurunnya fungsi metabolisme dalam tubuh atau terjadinya gangguan metabolisme. Hormon tiroid bekerja hampir di setiap sel tubuh yang berperan dalam berbagai fungsi metabolisme seperti metabolisme lemak, karbohidrat, protein, dan vitamin sehingga sel tubuh dapat menggunakan energi sebagai hasil proses metabolisme tersebut. Selain itu regulasi pertumbuhan tulang yang bekerja sama dengan hormon pertumbuhan, diferensiasi dan pertumbuhan sel juga diatur oleh hormon tiroid (Setiawati *et al.*, 2014). Berbagai manifestasi klinis yang paling umum terjadi pada penderita hipotiroidisme yaitu lesu, penambahan berat badan, intoleransi terhadap suhu dingin, kulit kering, dan dapat terjadi anemia karena kurangnya stimulasi produksi eritrosit (Anyiam, Cheung and Al-sabbagh, 2018).

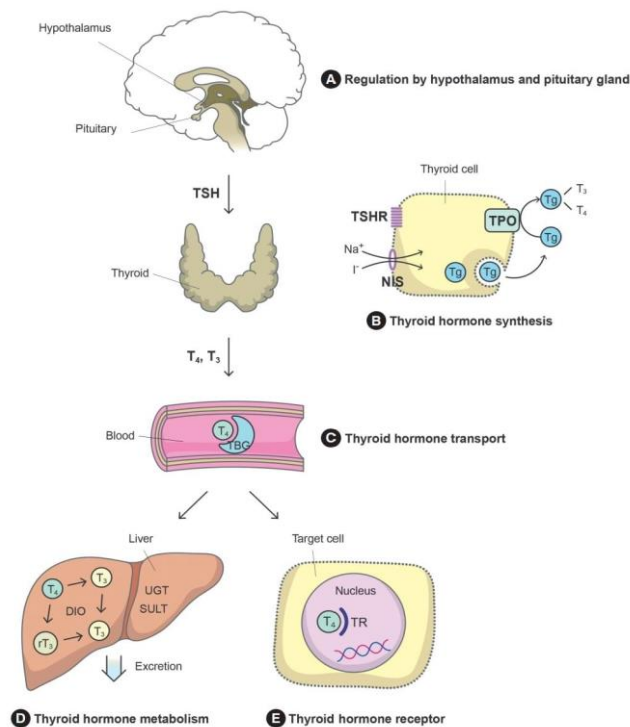
METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah studi literatur dari berbagai referensi dan terfokus pada topik hipotiroidisme. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan basis data *online* yaitu PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Google Scholar, dan ProQuest. Adapun kata kunci yang digunakan adalah "Hipotiroidisme", "Hormon Tiroid", "Diagnosis", "Metabolisme". Kriteria inklusi yang digunakan adalah buku, artikel ilmiah berbahasa Indonesia dan Inggris, artikel ilmiah yang diterbitkan pada tahun 2017-2022. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah tidak tersedianya artikel dalam *full text*.

PEMBAHASAN

Hipotiroidisme didefinisikan sebagai peningkatan kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dengan Triiodotironin (T3) dan Tiroksin (T4) di bawah kadar normal. Hipotiroidisme biasanya tanpa gejala yang signifikan dengan penyebab paling umum yaitu tiroiditis autoimun. Hipotiroidisme secara umum dibagi menjadi dua kategori, yaitu hipotiroidisme primer dan sekunder (Delitala, Scuteri and Doria, 2020). Hipotiroidisme primer terjadi ketika hormon tiroid tidak diproduksi dengan jumlah yang cukup oleh kelenjar tiroid itu sendiri. Hipotiroidisme yang kurang umum, sekunder atau sentral diberi label ketika kelenjar tiroid itu sendiri normal tetapi patologi terkait dengan kelenjar pituitari atau hipotalamus. Etiologi yang paling umum dari hipotiroidisme primer adalah kekurangan yodium di wilayah geografis kekurangan yodium di

seluruh dunia. Hipotiroidisme sekunder dan tersier, juga dikenal sebagai hipotiroidisme sentral, disebabkan oleh masalah pada sumbu hipotalamus-hipofisis. Penyebabnya antara lain adanya tumor hipofisis, tumor menekan hipotalamus, resistensi hormon pelepas tiroid atau *Thyroid Releasing Hormone* (TRH), defisiensi TRH, terapi radiasi ke otak, obat-obatan seperti dopamin, prednison atau opioid (Patil, Rehman and Jialal, 2020). Individu yang berisiko tinggi untuk mengalami hipotiroidisme yaitu wanita yang berusia diatas 60 tahun, pada kehamilan, pasien dengan riwayat pernah melakukan radiasi pada daerah kepala dan leher ataupun tindakan bedah sebelumnya, pasien dengan autoimun, diabetes tipe 1, dan adanya riwayat pada keluarga (Patil, Rehman and Jialal, 2020).



Gambar 1. Metabolisme Hormon Tiroid (Kim and Park, 2019).

Pada kehamilan, hipotiroidisme dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang terjadi seperti hipertensi gestasional dan abortus. Hormon tiroid memiliki banyak efek

pada fisiologi kardiovaskular dan pengaturan tekanan darah sehingga prevalensi hipertensi gestasional lebih tinggi dibandingkan dengan wanita euthiroid. Perdarahan postpartum juga

dapat terjadi (Kiran *et al.*, 2019). Hipotiroidisme dapat dihubungkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas penyakit arteri koroner serta peningkatan risiko gagal jantung dan stroke (Desideri *et al.*, 2017). Metabolisme hormon tiroid terjadi dengan berbagai tahapan sesuai dengan gambar 1.

Metabolisme hormon tiroid terjadi ketika A) Kelenjar hipofisis dan hipotalamus mengatur sintesis hormon tiroid melalui pelepasan TSH. B) Hormon tiroid disintesis di kelenjar tiroid. Jika TSH menstimulasi tirosit, penyerapan yodium melalui *sodium iodide symporter* (NIS), produksi tiroglobulin (Tg), dan oksidasi dari *thyroid peroxidase* (TPO) terjadi. C) Selanjutnya hormon tiroid dibawa oleh protein pengikat seperti *thyroxine-binding globulin* (TBG) dan transthyretin (TTR). D) hormon tiroid di metabolisme di hati oleh deiodinase (DIO), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) atau sulfotransferase (SULT), dan dihilangkan dalam empedu. E) hormon tiroksin berikatan dengan reseptor hormon tiroid dalam sel target dan mengaktifkan jalur pensinyalan hormon tiroid, tiroksin (T4), dan triiodotironin (T3) (Kim and Park, 2019). Sintesis hormon tiroid diatur oleh mekanisme umpan balik yang dimediasi oleh Hipotalamus-Hipofisis-Tiroid. Penurunan kadar hormon tiroid menyebabkan peningkatan sintesis TRH yang meningkatkan sekresi TSH dari hipofisis anterior. TSH merangsang produksi hormon tiroid dari tirosit. Sintesis hormon tiroid membutuhkan penyerapan iodida secara aktif melalui NIS, Tg, dan TPO. Hormon tiroid, T4, T3 dilepaskan oleh proteolisis Tg. T4 dilepaskan dari kelenjar tiroid dalam jumlah yang jauh lebih besar. Namun, sebagian besar T4 diubah menjadi T3 di jaringan target (Leko *et al.*, 2021). Sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid berperan utama dalam mempertahankan homeostasis sirkulasi hormon tiroid sebagai umpan balik T4 dan T3 yang bersirkulasi ke hipotalamus dan hipofisis dalam pengaturan produksi TRH dan TSH (Mendoza and N, 2017).

Manifestasi klinis pada penderita hipotiroidisme akan muncul secara perlahan. Namun, beberapa orang akan merasakan gejala dengan cepat selama beberapa bulan. Secara umum, semakin rendah kadar hormon tiroid dan semakin lama kadarnya tetap rendah maka gejalanya akan semakin parah. Hipotiroidisme subklinis (ringan) dapat menyebabkan gejala ringan atau tanpa gejala sama sekali dan hipotiroidisme berat biasanya menyebabkan gejala yang lebih parah (Patil, Rehman and Jialal, 2020). Biasanya pada pasien muncul gejala seperti lebih sedikit energi, lebih mudah lelah, sulit bangun di pagi hari, perlu tidur lebih banyak, dan cenderung tertidur di siang hari, merasa dingin ketika orang lain merasa hangat, lebih sedikit berkeringat, kulit lebih kering dan gatal, rambut lebih kering, lebih kasar, lebih rapuh, lebih banyak rambut rontok (jumlahnya berbeda pada setiap orang, pasien tidak mengalami kebotakan tetapi rambut dapat terlihat tipis), kehilangan selera makan, kenaikan berat badan ringan, kesulitan menurunkan berat badan, masalah baru atau memburuk dengan ingatan, pemikiran yang lebih lambat, mendengkur, kram otot dan nyeri sendi, perasaan kesemutan di tangan dan kaki (*paresthesia*), konstipasi, bengkak di sekitar wajah (terutama mata), tangan, pergelangan kaki, dan kaki karena penumpukan cairan, periode menstruasi yang lebih berat dan atau lebih sering, kram yang lebih parah, gejala pra menstruasi yang lebih buruk, keluarnya cairan seperti susu dari payudara, merasa mudah tersinggung, depresi, kesedihan atau tidak peduli tentang apa pun, suara serak, gangguan pendengaran, gondok (pembengkakan di bagian depan leher akibat pembesaran tiroid), perlambatan detak jantung, tekanan darah sedikit lebih tinggi, kadar kolesterol lebih tinggi, dan keterlambatan pertumbuhan pada anak. Pada penderita hipotiroidisme mungkin akan mengalami perubahan tubuh yang tidak dapat dirasakan. Misalnya pada saat kolesterol menumpuk dalam darah atau plak yang mengeraskan pada arteri, yang keduanya dapat

meningkatkan risiko serangan jantung. Hipotiroidisme tidak hanya menimbulkan gejala namun dapat memperburuk kondisi kesehatan lainnya (American Thyroid Association, 2019).

Penyebab utama dari hipotiroidisme adalah karena gangguan pada kelenjar tiroid yakni penyakit Hashimoto. Hashimoto tiroiditis adalah salah satu penyakit autoimun yang sering terjadi ditandai dengan infiltrasi limfositik, adanya jaringan parut pada tiroid, dan adanya antibodi terhadap tiroid peroksidase dan tiroglobulin. Penyakit ini lebih sering menyerang wanita daripada pria, paling sering pada wanita yang berusia 30-60 tahun dan akan meningkat risikonya seiring bertambahnya usia. Akan tetapi penyakit ini dapat didiagnosis pada pasien di segala usia termasuk anak-anak. Perjalanan penyakit Hashimoto terkait dengan penurunan sistem kekebalan, di mana terjadi produksi antibodi yang berlebihan terhadap antigen tiroid peroksidase dan tiroglobulin. Faktor-faktor penyebab dari penyakit ini dapat disebabkan oleh etiologi genetik, lingkungan, dan faktor individu seperti jenis kelamin, orang tua, dan usia. Faktor genetik paling signifikan dalam perkembangan penyakit tiroid autoimun ini. Mempengaruhi sistem kekebalan untuk memproduksi antibodi secara berlebihan terhadap antigen tiroid. Faktor lingkungan meliputi kelebihan atau kekurangan nutrisi, paparan logam berat, racun, obat-obatan, dan lain-lain. Gejala penyakit Hashimoto awalnya tidak akut dan spesifik seperti mudah mengalami perubahan suasana hati, gangguan konsentrasi, depresi, perubahan biologis, rambut rontok, kulit kering, kelelahan terus-menerus bahkan setelah cukup tidur, gangguan buang air besar, dan perubahan berat badan (Ihnatowicz *et al.*, 2020). Sel epitel tiroid (tiroisit) secara progresif habis dan secara bertahap digantikan oleh fibrosis sel mononuklear. Sensitisasi sel T-helper CD4+ auto reaktif terhadap antigen tiroid menginisiasi kematian tiroisit melalui mekanisme imunologi. Kematian sel yang diperantarai sel T

sitotoksik CD8+, kematian sel yang dimediasi sitokin, dan pengikatan antibodi antitiroid. Antibodi tersebut dapat berikatan dengan enzim tiroid peroksidase, tiroglobulin, dan reseptor TSH, kemudian menghambat sintesis hormon, antibodi juga dapat mengikat kelenjar adrenal, pankreas, dan sel penghasil asam (sel parietal) lambung. Ketika sistem kekebalan mencoba untuk menghancurkan kelenjar tiroid, itu mengganggu kemampuan tiroid untuk menghasilkan hormon tiroid. Ada tipe primer dan sekunder. Hipotiroidisme primer menyumbang 99% dari semua kasus. Penyakit Hashimoto adalah tipe utama dengan penurunan produksi hormon tiroid dan peningkatan produksi hormon TSH dan TRH (Ragusa *et al.*, 2019).

Diagnosis hipotiroidisme dapat dilakukan dengan pemeriksaan fisik dan klinis, hal ini dapat dilakukan dengan perhitungan skor berdasarkan skala *Billewicz dan Zulewski*. Selain dengan pemeriksaan tersebut, penegakan diagnosis hipotiroidisme memerlukan pemeriksaan laboratorium seperti tiroid peroksidase antibodi (TPO Ab). Pemeriksaan TPO Ab digunakan untuk skrining Hashimoto Tiroiditis, yaitu suatu penyakit autoimun yang menyebabkan produksi antibodi abnormal yang akan merusak anti TPO Ab atau enzim tiroid peroksidase. Pemeriksaan TPO Ab ini dapat dilakukan apabila terdapat kecurigaan tiroiditis autoimun, Wanita yang mengalami infertilitas dan keguguran berulang. Pasien yang mengalami gejala dalam penglihatan dan sakit kepala dalam diagnosisnya diperlukan pemeriksaan lanjutan terkait fungsi hormon dan tes pencitraan pituitari (Tarigan and Siahaan, 2021). Hipotiroidisme sering kali hadir tanpa memberikan gejala, oleh karena itu skrining hipotiroidisme perlu dilakukan sedini mungkin khususnya pada wanita dan pria yang berusia diatas 35 tahun setiap 5 tahun baik yang memiliki gejala maupun tidak bergejala, individu yang berusia diatas 60 tahun, dan pada wanita disertai gejala Hipotiroidisme serta memiliki faktor risiko yaitu infertil dan sering

keguguran. Hal ini bertujuan agar tidak terjadi keterlambatan diagnosis (Tarigan and Siahaan, 2021).

Penatalaksanaan hipotiroidisme mengalami perubahan dalam beberapa kurun waktu. Sekitar 15 tahun yang lalu beberapa percobaan dilakukan salah satunya yaitu dengan terapi kombinasi *levothyroxine-liothyronine*. Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi tersebut memang memberikan efek yang menguntungkan namun, tidak memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi levotiroksin. Oleh sebab itu, untuk tatalaksana terkini dari hipotiroidisme masih menggunakan monoterapi levotiroksin (Chaker *et al.*, 2017).

Salah satu yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan hipotiroidisme adalah indikator usia. Pasien yang berusia kurang dari 60 tahun dengan tidak disertai adanya penyakit penyerta seperti kardiovaskular dapat diberikan terapi levotiroksin dengan dosis 1,6 mcg/kg/hari dan melakukan evaluasi kadar TSH selama 6-8 minggu sedangkan bagi pasien yang berusia lebih dari 60 tahun dengan penyakit penyerta kardiovaskular diberikan terapi levotiroksin *low dose* 12,5-50 mcg/hari dengan titrasi 12,5-25 mcg setiap 4-8 minggu dengan pemantauan kadar TSH setiap 6-8 minggu. Dosis terapi selanjutnya disesuaikan dengan gejala dan hasil evaluasi TSH. Terapi dapat diberikan apabila terdapat gejala dan kadar TSH >10mU/L (Tarigan and Siahaan, 2021). Pasien yang mendapatkan levotiroksin harus diberikan edukasi yang meliputi dosis, cara meminum obat dan efek samping obat. Hal ini dilakukan agar tujuan dari penatalaksanaan hipotiroidisme dapat tercapai. Penyerapan levotiroksin yang optimal dapat diupayakan dengan pemberian 2-3 jam setelah makan malam atau 4 jam setelah makan atau

1 jam sebelum sarapan. Selain itu, dalam pemberian levotiroksin perlu diperhatikan agar tidak bersamaan dengan obat seperti kalsium, antasida, zat besi, proton pump inhibisi. Pemberian levotiroksin yang berlebihan harus dihindari karena dapat mengakibatkan timbulnya masalah kesehatan lain seperti gangguan kardiovaskular, palpitasi, dan osteoporosis. Pengendaliannya dapat dilakukan dengan pemeriksaan TSH secara berkala. Apabila gejala telah hilang dalam waktu 3-6 bulan atau terdapat efek samping yang terjadi maka terapi levotiroksin dapat dihentikan (Tarigan and Siahaan, 2021).

Pencegahan hipotiroidisme harus mempertimbangkan variabel-variabel yang mempengaruhi fungsi tiroid, seperti stres, infeksi (misalnya virus Epstein-Barr), asupan fluorid yang berlebihan, racun (pestisida, pelarut, merkuri, kadmium, dan timbal), penyakit autoimun (*celiac disease*), dan sensitivitas makanan. Stres oksidatif juga dapat menyebabkan gangguan tiroid. Jika tidak, saat ini tidak ada strategi yang efektif untuk mencegah gangguan tiroid (Hoang *et al.*, 2022). Pasien dan keluarga memerlukan edukasi mengenai penyakit yang diderita, pilihan tatalaksana dan perjalanan penyakit. Biasanya pengobatan bagi pasien hipotiroidisme memerlukan waktu yang panjang. Pada penderita hipotiroidisme perlu dipantau dalam proses pengobatannya dan tidak menghentikan pengobatan ketika gejala telah hilang karena gejala penyakit ini dapat hilang 3-6 bulan setelah kadar TSH menjadi normal (Setiawati *et al.*, 2014). Skrining yang dilakukan sejak dini juga penting untuk dilakukan terutama bagi anak, karena akan terhindar dari kemungkinan keterbelakangan mental hingga kematian (Karunarathna and Hettiarachchi, 2021). kelenjar tiroid tidak mencukupi. Kurangnya sekresi hormon tiroid terjadi karena sekresi yang tidak memadai dari kelenjar pituitari yaitu TSH atau TRH dari hipotalamus juga menjadi penyebab terjadinya hipotiroidisme.

KESIMPULAN

Hipotiroidisme merupakan gangguan endokrin umum akibat kekurangan hormon tiroid sehingga jumlah hormon yang dihasilkan oleh

Wanita memiliki risiko lebih sering mengalami hipotiroidisme dibandingkan pria karena jenis kelamin perempuan dikaitkan dengan TSH atau hormon perangsang tiroid yang lebih tinggi dan

prevalensi antibodi antitiroid. Tatalaksana yang dapat diberikan yaitu terapi levotiroksin dengan penyesuaian dosis berdasarkan evaluasi TSH.

DAFTAR PUSTAKA

- American Thyroid Association (2019). Hypothyroidism. Falls Church: American Thyroid Association. Available at: https://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/Hypothyroidism_web_booklet.pdf
- Anyiam, O., Cheung, B. and Al-sabbagh, S. (2018). Subclinical Hypothyroidism or Central Hypothyroidism—The Danger of Thyroid Function Misinterpretation. *WILEY Clinical Case Reports*, 6(10): 1953–1957. Available at: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1694>
- Chaker, L. *et al.* (2017). Hypothyroidism. *The Lancet*. 390(10101): 1550–1562. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- Delitala, A.P., Scuteri, A. and Doria, C. (2020). Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 9(4): 2–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
- Desideri, G. *et al.* (2017). Replacement Therapy with Levothyroxine Modulates Platelet Activation in Recent-Onset Post-Thyroidectomy Subclinical Hypothyroidism. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 27(10): 896–901. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.07.002>
- Hoang, T.D. *et al.* (2022). Strategies for Improved Management of Hypothyroidism. *Journal of Family Practice*. 71(3): 110–120. Available at: <https://doi.org/10.12788/jfp.0378>
- Ihnatowicz, P. *et al.* (2020). The Importance of Nutritional Factors and Dietary Management of Hashimoto's Thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 27(2):184–193. Available at: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
- Jurado-Flores, M., Warda, F. and Mooradian, A. (2022). Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the Endocrine Society*. 6(2): 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194>
- Karunarathna, N. and Hettiarachchi, M. (2021). Cost-Effective Analysis of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in Sri Lanka. *Value in Health Regional Issues*. 24, pp. 181–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.01.001>
- Kim, M.J. and Park, Y.J. (2019). Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism*. 34(4): 340–348. Available at: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.4.340>
- Kiran, Z. *et al.* (2019). Maternal Characteristics and Outcomes Affected by Hypothyroidism During Pregnancy (Maternal Hypothyroidism on Pregnancy Outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 19(476): 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2596-9>
- Leko, M.B. *et al.* (2021). Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(6521): 1–62. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
- Mendoza, A. and N, H.A. (2017). New Insights Into Thyroid Hormone

- Action. *Pharmacology and Therapeutics*. 173(10): 1-31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>.New.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2021). National Institutes of Health. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hypothyroidism> (Accessed: 3 November 2022).
- Ragusa, F. *et al.* (2019) 'Hashimotos Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy', *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33(6), pp. 1-25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>.
- Setiawati, S. *et al.* (2014). Buku Ajar Patil, N., Rehman, A. and Jialal, I. (2020). Hypothyroidism. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>.
- Prumnastianti, G. *et al.* (2021). Hubungan Gangguan Fungsi Tiroid Terhadap Kadar LDL-Kolesterol. *Jurnal SainHealth*. 5(2):6-12. Available at: <https://doi.org/10.51804/jsh.v5i2.1018.6-12>.
- Ilmu Penyakit Dalam. 6th edn. Jakarta: Interna Publising.
- Tarigan, M.B. and Siahaan, J.M. (2021). Diagnosis Dini Dan Tatalaksana Hipotiroid. *Majalah Ilmiah Methoda*. 11(2): 145-148. Available at: <https://doi.org/10.46880/methoda.vol11no2.pp145-148>.