

EFEK HIPOTIROID SUBKLINIS TERHADAP BERAT BADAN DAN KONSUMSI PAKAN PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

THE EFFECT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROID ON THE BODY WEIGH AND FOOD INTAKE OF ADULT ALBINO WISTAR RATS

Taufiq Hidayat¹⁾, M. Arif Musoddaq²⁾

¹⁾National Research and Innovation Agency email: drth2018@gmail.com

²⁾National Research and Innovation Agency email: marifmxxi@gmail.com

ABSTRACT

*Hypothyroidism causes weight gain that drives the hypophagia. However, changes in body weight on thyroid hormones within the physiological range and the effect of hypothalamic-pituitary thyroid (HPT) axis in the hypothalamic regulation of appetite is debated. The present study was to observe the effect of of subclinical hyperthyroidism on the BW and food intake of male Wistar rats. Twelve adult male Wistar rats of 200-250 g were devided into 2 groups. One groups were orally administered with KIO3 dose 158,4 µgI/day for 12 weeks and 1 group as the control groups. Food intake were observed daily and rats were weighed every week. Serum TSH and FT4 levels were performed at the end of experiment. **Results.** There was no significant difference between BW of Subclinical Hypothyroid groups ($236,60 \pm 6,55$ g) and controls ($234,43 \pm 16,47$ g) ($p>0,05$), food intake of Subclinical Hypothyroid groups ($17.35 \pm 1,07$ g) was significantly ($p<0.05$) lower than controls ($19,73 \pm 1,21$ g) ($p<0,05$). The serum TSH levels significantly negatively correlated with food intake ($r=-0,702$; $p<0.05$) Subclinical Hypothyroidism induced decreases in food intake of male Wistar rats. Higher in TSH level was correlated with decreases in food intake.*

Keyword: iodine, subclinical hypothyroidism, iodium, TSH, FT4

ABSTRAK

Hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan, dan penurunan nafsu makan. Namun, perubahan berat badan pada hormon tiroid kisaran fisiologis dan pengaruh aksis *hypothalamic-pituitary thyroid* (HPT) dalam regulasi nafsu makan masih diperdebatkan. Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh hipotiroid subklinis terhadap berat badan dan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. Dua belas tikus Wistar jantan dengan berat rata-rata 200-250 g dibagi menjadi dua kelompok. Satu kelompok diberikan KIO3 dosis 158,4 µgI/hari secara oral selama 12 minggu dan 1 kelompok kontrol diberikan aquadest secara oral. Konsumsi pakan diamati setiap hari dan tikus ditimbang setiap minggu. Kadar TSH dan FT4 serum diperiksa pada akhir penelitian. Berat badan kelompok hipotiroid subklinis ($236,60 \pm 6,55$ g) tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($234,43 \pm 16,47$ g) ($p>0,05$), konsumsi pakan kelompok hipotiroid ($17.35 \pm 1,07$ g) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($19,73 \pm 1,21$ g) ($p<0,05$). Kadar TSH serum secara bermakna berhubungan negatif dengan konsumsi pakan ($r=-0,702$; $p<0.05$). Hipotiroid subklinis menurunkan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. Kadar TSH tinggi berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan.

Kata Kunci: iodium, hipotiroid subklinis, berat badan, TSH, FT4

PENDAHULUAN

Hormon tiroid berperan penting dalam metabolisme basal dan fungsi hampir semua jaringan dan sistem dalam tubuh (Yao et al., 2022). Telah diketahui dengan baik bahwa disfungsi tiroid, termasuk hipertiroidisme dan hipotiroidisme, menyebabkan perubahan berat badan dan komposisi tubuh (Biondi, 2010; Ríos-Prego et al., 2019). Selain berat badan, disfungsi tiroid juga memiliki konsekuensi klinis yang bermakna terhadap nafsu makan (Amin et al., 2011; Laurberg et al., 2012).

Laju metabolisme yang rendah pada hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan, dan penurunan pelepasan energi basal menyebabkan penurunan nafsu makan (Laurberg et al., 2012). Perhatian baru-baru ini telah diberikan pada hipotiroidisme subklinis, yang didefinisikan sebagai peningkatan TSH dengan kadar hormon tiroid masih dalam kisaran normal (Yan et al., 2022). Apakah hormon tiroid dalam kisaran fisiologis menentukan penurunan dan peningkatan berat badan tidak dijelaskan dengan baik (G. Liu et al., 2017), dan bukti terbaru menunjukkan bahwa aksis *hypothalamic-pituitary thyroid* (HPT) mungkin memainkan peran langsung dalam regulasi nafsu makan hipotalamus, terlepas dari efek pada pelepasan energi (Amin et al., 2011; Hidayat dan Susbiantonny, 2018).

Studi ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan terkait pengaruh hipotiroid subklinis terhadap berat badan dan nafsu makan, dan hubungan antara kadar FT4 dan TSH dengan berat badan dan nafsu makan pada hipotiroid subklinis.

METODE PELAKSANAAN KEGIATAN

Penelitian kuasi eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* ini dilaksanakan di fasilitas ruang hewan coba Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada pada tanggal 09 Desember 2016 (REF: KE/FK/1316/EC/2016).

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus *Federer*. Penelitian ini menggunakan hewan uji 12 ekor tikus jantan galur Wistar sehat berumur $\pm$ 10 minggu dengan berat badan 200-250 gram. Tikus dibagi menjadi 2 kelompok dengan jumlah tikus 6 ekor per kelompok, diadaptasikan selama 1 minggu dengan suhu lingkungan antara 21-24 °C, ditempatkan dalam kandang individu dan pencahayaan ruangan yang diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap.

Pemberian KIO3 dosis 158,4 μ g I/hari dilakukan menggunakan sonde lambung selama 12 minggu. Dosis KIO3 merupakan hasil konversi 8.800 μ g I/hari (59,30% I) pada manusia (70

kg) untuk tikus (200 g) berdasarkan rasio luas permukaan tubuh dengan mengacu pada tabel "Paget dan Barnes" (Paget dan Barnes, 1964). Pemberian 2 ml/200g dari larutan stok 1,6026 mg KIO₃/12ml (kelompok A1) dilakukan setiap hari pada jam 10.00 WIB. Larutan stok KIO₃ dibuat dengan menggunakan air deionisasi sebagai pelarut (World Health Organization, 2001, 2007). Larutan stok dibuat baru setiap hari, dan setiap sisa larutan stok tidak digunakan lagi. Sedangkan kelompok kontrol diberikan aquades 2 ml/200 g/hari menggunakan sonde lambung selama 12 minggu.

Pakan standar (pelet) dan minum diberikan *ad libitum*. Konsumsi pakan setiap hari disediakan sebanyak 45 g, dengan asumsi konsumsi pakan untuk tikus Wistar adalah 15-30 g/hari (Duntas dan Biondi, 2013). Setiap sisa pakan dilakukan penimbangan pada hari berikutnya untuk memperoleh data konsumsi pakan. Hasil pengukuran dicatat menggunakan skala pengukuran numerik dan dinyatakan dalam satuan gram (g).

Penimbangan berat badan dilakukan setiap minggu dengan cara menimbang seluruh badan tikus menggunakan timbangan *Ohaus*. Timbangan ditera ulang setiap hari untuk memperkecil kemungkinan bias. Hasil penimbangan pada akhir penelitian dicatat dengan menggunakan skala pengukuran numerik dan dinyatakan dalam satuan gram (g).

Pengambilan darah pada akhir penelitian dilakukan melalui sinus *retro orbitalis* menggunakan mikrohematokrit yang digoreskan pada *medial canthus* mata di bawah bola mata ke arah *foramen opticus*. Pengambilan darah dimulai dari hewan uji kelompok A0 nomor sampel 1 (A0.1) s.d kelompok A1 nomor sampel 6 (A1.6). Darah ditampung sebanyak 3 ml dalam *vacutainer* dan disentrifugasi dalam waktu maksimal 2 jam dari pengambilan sampel darah dengan kecepatan 1300-2500 rpm selama 10 menit untuk tujuan pengambilan serum. Analisis kadar serum TSH dan FT4 dilakukan di Laboratorium Litbangkes Magelang. Analisis TSH menggunakan *Rat Thyroid Stimulating Hormone*, TSH *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) Kit (*Cusabio*), dan analisis FT4 menggunakan *Rat Thyroid Stimulating Hormone*, FT4 ELISA Kit (*MyBiosource*). Kadar TSH dan FT4 diperiksa secara *duplo* dengan metode ELISA.

Independen T Test dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar TSH, FT4, konsumsi pakan, dan berat badan antara kelompok yang diberi KIO₃ dosis 158,4 µg I/hari selama 12 minggu secara oral dengan kelompok kontrol. Uji korelasi *Bivariate* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar TSH dan FT4 dengan berat badan dan konsumsi pakan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perbedaan rerata kadar FT4 dan TSH setelah pemberian KIO3 dosis 158,4 µg I/hari secara oral selama 2 minggu pada tikus jantan galur Wistar dengan kontrol ditunjukkan pada Tabel 1. Rerata kadar FT4 kelompok yang diberi KIO3 dosis 158,4 µg I/hari secara oral selama 12 Minggu ($1,01 \pm 0,22$ ng/dl) tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,24 \pm 0,21$ ng/dl) ($p > 0,05$). Rerata kadar TSH kelompok yang diberi KIO3 dosis 158,4 µg I/hari secara oral selama 12 minggu ($7,15 \pm 2,92$ µIU/ml) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,36 \pm 0,32$ µIU/ml) ($p < 0,05$).

Tabel 1. Perbedaan Rerata Kadar FT4 dan TSH Setelah Pemberian KIO3 Secara Oral Selama 12 Minggu pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Kontrol

Kelompok	KIO3 (µgI/hari)	FT4(ng/dl) Mean±SD	<i>p</i>	TSH(µIU/ml) Mean±SD	<i>p</i>
Kontrol	-	1,24 ± 0,21	0,111	1,36 ± 0,32	0,001 ^a
Perlakuan	158,4	1,01 ± 0,22		7,15 ± 2,92	

^a *Independen T Test*: $p < 0,05$ berbeda bermakna. TSH : *thyroid stimulating hormone*; FT4 : *free thyroxine*

Iodium berlebihan memiliki efek langsung pada regulasi produksi, dan sekresi hormon tiroid (Duntas dan Biondi, 2013). Kelebihan iodium diketahui dapat menyebabkan gangguan fungsi tiroid (hipotiroidisme dan hipertiroidisme) pada hewan coba dan manusia (Bürgi, 2010; Mahapatra dan Chandra, 2017). Pada penelitian ini pemberian KIO3 dosis 158,4 µg I/hari secara oral selama 12 minggu menginduksi hipotiroid subklinis pada tikus jantan galur Wistar. Rerata kadar FT4 kelompok yang diberi KIO3 dosis 158,4 µg I/hari secara oral selama 12 Minggu tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p > 0,05$) dan rerata kadar TSH kelompok yang diberi KIO3 dosis 158,4 µgI/hari secara oral selama 12 minggu lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$) (Tabel 1). Mekanisme hipotiroidisme yang diinduksi iodium tidak diketahui, tetapi beberapa mekanisme diperkirakan terlibat. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa kelebihan iodium menyebabkan apoptosis sel folikel tiroid dan sel endotel sehingga tiroglobulin terakumulasi dalam jaringan ikat. Suplementasi iodium juga mempengaruhi aspek lain dari kesehatan tiroid. Penyerapan iodium yang tinggi telah dilaporkan menginisiasi dan memperburuk infiltrasi tiroid oleh limfosit dan memperburuk cacat penyerapan iodium sehingga menurunkan sintesis hormon tiroid pada tikus yang rentan secara genetik (Shrestha et al., 2017). Konsentrasi tinggi iodium menurunkan pelepasan hormon tiroid, seperti yang dilaporkan pada beberapa penelitian yang menunjukkan penurunan ringan kadar hormon tiroid dan peningkatan kadar TSH serum ke batas atas kisaran normal (Leung dan Braverman, 2014).

Perbedaan rerata berat badan dan konsumsi pakan antara kelompok tikus jantan galur Wistar hipotiroid subklinis dengan kontrol ditunjukkan pada Tabel 2. Rerata berat badan kelompok hipotiroid subklinis ($234,43 \pm 16,47$ g) tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($236,60 \pm 6,55$ g) ($p > 0,05$). Rerata konsumsi pakan kelompok hipotiroid subklinis ($17,35 \pm 1,07$ g) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($19,73 \pm 1,21$ g) ($p < 0,05$).

Tabel 2. Perbedaan Rerata Berat Badan dan Konsumsi Pakan antara Kelompok Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid Subklinis dengan Kontrol

Parameter	Mean $\pm$ SD		P
	Kontrol	Hipotiroid Subklinis	
Berat Badan (gram)	$236,60 \pm 6,55$	$234,43 \pm 16,47$	0,771
Kebiasaan Makan (gram)	$19,73 \pm 1,21$	$17,35 \pm 1,07$	0,005 ^a

^aIndependent T Test $p < 0,05$ berbeda bermakna dengan kontrol.

Hormon tiroid memainkan peran penting dalam pengaturan berat badan, terutama melalui pengaturan pelepasan energi (G. Liu et al., 2017). Pada studi ini hipotirodisme subklinis setelah pemberian KIO3 dosis $158,4 \mu\text{g I/hari}$ secara oral selama 12 Minggu tidak mempengaruhi berat badan tikus jantan galur Wistar. Rerata berat badan kelompok hipotiroid subklinis tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p > 0,05$) (Tabel 2). Hipotiroidisme subklinis didefinisikan sebagai: disfungsi tiroid ringan ditandai dengan peningkatan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan konsentrasi tiroksin bebas (FT4) dalam batas normal (Park et al., 2022; Yan et al., 2022). Pada disfungsi tiroid ringan: hipotiroid subklinis, kadar hormon tiroid sebagai regulator kunci metabolisme dalam batas normal, sehingga hormon tiroid tetap bekerja secara optimal dalam mempengaruhi jalur metabolisme utama untuk mengendalikan keseimbangan energi dengan mengatur penyimpanan dan pelepasan energi. Disfungsi tiroid ringan seringkali ditemukan tidak bergejala (Y. Y. Liu dan Brent, 2010). Bukti menunjukkan bahwa sedikit variasi dalam fungsi tiroid yang berada dalam rentang referensi laboratorium berkontribusi pada kecenderungan untuk menambah berat badan (Biondi, 2010).

Hipotiroidisme primer dikaitkan dengan penambahan berat badan, tetapi ada ketidakjelasan tentang hipotiroidisme subklinis (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016). Hipotiroidisme subklinis pada satu waktu tidak berhubungan dengan perubahan berat badan dibandingkan dengan eutiroidisme (Hayat et al., 2016). Namun demikian, pandangan baru menunjukkan bahwa perubahan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dapat menjadi penyebab sekunder untuk obesitas dan kelebihan berat badan (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016), kadar TSH berhubungan positif secara bermakna dengan perubahan berat badan dan IMT pada

hipotiroidisme subklinis (Solanki et al., 2013). Hal ini disebabkan karena TSH secara langsung dapat merangsang diferensiasi *preadipocyte* pada adipogenesis (Draman et al., 2017; Valyasevi et al., 2002). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah hipotiroidisme subklinis terlibat secara kausal dalam perkembangan obesitas (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016).

Pada mamalia, sumbu *hypothalamus-pituitary-thyroid* (HPT) telah terbukti mengatur asupan makanan dan homeostasis nutrisi, sebagian melalui interaksi dengan sinyal pengatur nafsu makan (Deal dan Volkoff, 2021). Pada studi ini hipotiroidisme subklinis setelah pemberian KIO3 dosis 158,4 µg/l/hari secara oral selama 12 Minggu menurunkan konsumsi pakan tikus jantan galur Wistar. Rerata konsumsi pakan kelompok hipotiroid subklinis lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$) (Tabel 2). Mekanisme dibalik sistem asupan makanan pada keadaan disfungsi tiroid kurang dapat dipahami (Calvino et al., 2016; Hidayat dan Susbiantonny, 2018). Studi pada hewan coba melaporkan bahwa hipotiroidisme menurunkan pelepasan energi istirahat dan energi total, tetapi tidak mempengaruhi konsumsi pakan pada tikus (Klieverik et al., 2009). Sedangkan studi lain melaporkan bahwa hipotiroidisme menurunkan konsumsi pakan pada tikus (Calvino et al., 2016; Herwig et al., 2014; Hidayat dan Susbiantonny, 2018).

Koefisien korelasi *Pearson* antara kadar FT4 dan TSH dengan berat badan, dan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar ditunjukkan pada Tabel 3. Kadar FT4 berhubungan positif dengan berat badan ($r = -0,162$) dan konsumsi pakan ($r = -0,337$) hubungan antara kadar FT4 dengan berat badan dan konsumsi pakan tidak bermakna ($p > 0,05$). Kadar TSH berhubungan negatif dengan berat badan ($r = -0,370$) dan konsumsi pakan ($r = -0,702$), hubungan antara kadar TSH dengan berat badan tidak bermakna ($p > 0,05$) dan hubungan antara kadar TSH dengan konsumsi pakan bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 3. Korelasi antar Kadar TSH dan FT4 dengan Berat Badan, dan Konsumsi Pakan pada Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid Subklinis

Parameter	Berat Badan	Konsumsi Pakan
FT4	$r = 0,162$ $p = 0,614$	$r = 0,337$ $p = 0,283$
TSH	$r = -0,370$ $p = 0,236$	$r = -0,702$ $p = 0,011^a$

^a korelasi bermakna : $p < 0,05$; TSH : *thyroid stimulating hormone*; FT4 : *free thyroxine*.

Hormon tiroid memiliki peran yang penting dalam metabolisme glukosa dan lipid, asupan makanan, dan oksidasi lemak (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016). Pada studi ini hubungan antara kadar FT4 dan TSH dengan berat badan pada hipotiroid subklinis setelah pemberian KIO3 dosis

158,4 µgI/hari secara oral selama 12 minggu tidak bermakna ($p>0,05$) (Tabel 3). Konsentrasi tiroksin bebas (FT4) dalam batas normal pada hipotiroidisme subklinis, tidak membuktikan keterlibatan hormon tiroid FT4 dalam mempengaruhi konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. Meskipun FT4 tidak terbukti terlibat, namun, bukti lain menunjukkan bahwa hormon tiroid *triiodothyronine* (T3) secara langsung mengatur jalur pusat nafsu makan dan metabolisme di dalam otak. (Herwig et al., 2014) Peningkatan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) diatas batas normal pada hipotiroidisme subklinis dan kadar TSH tinggi berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar hipotiroidisme subklinis, menunjukkan keterlibatan TSH dalam mempengaruhi nafsu makan. Kadar TSH berhubungan negatif dengan konsumsi pakan, hubungan antara kadar TSH dengan konsumsi pakan bermakna ($p<0,05$) (Tabel 3). *Thyroid stimulating hormone* (TSH) diperkirakan terlibat secara langsung dalam aksi pengaturan asupan makanan. *Thyroid stimulating hormone* (TSH) dari pars tuberalis terlibat dalam respon *photoperiodic* pada hewan pengerat dan burung, TSH terlibat secara langsung dalam aksi pengaturan asupan makanan pada beberapa spesies (Nakao et al., 2008). *Thyroid stimulating hormone* (TSH) menyebabkan penurunan konsumsi pakan ketika disuntikkan secara sentral pada tikus (Amin et al., 2011). Kadar TSH tinggi berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan juga ditunjukkan dalam sebuah studi yang mempelajari pengaruh hipotiroid terhadap berat badan dan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar (Hidayat dan Susbiantonny, 2018).

KESIMPULAN

Hipotiroid subklinis menurunkan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. Kadar TSH tinggi berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan.

REFERENSI

- [1] Amin, A. Dhillon, W. S. dan Murphy, K. G. 2011. The central effects of thyroid hormones on appetite. *Journal of Thyroid Research*. 2011 306510. <https://doi.org/10.4061/2011/306510>
- [2] Biondi, B. 2010. Thyroid and obesity: An intriguing relationship. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95 (8): 3614–3617. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1245>
- [3] Bürgi, H. 2010. Iodine excess. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 24 (1): 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.010>
- [4] Calvino, C. Império, G. E. Wilieman, M. Costa-E-Sousa, R. H. Souza, L. L. Trevenzoli, I. H. dan Pazos-Moura, C. C. 2016. Hypothyroidism Induces Hypophagia Associated with Alterations in Protein Expression of Neuropeptide y and Proopiomelanocortin in the Arcuate Nucleus, Independently of Hypothalamic Nuclei-Specific Changes in Leptin Signaling. *Thyroid*. 26 (1): 134–143. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0384>

- [5] Deal, C. K. dan Volkoff, H. 2021. Effects of thyroxine and propylthiouracil on feeding behavior and the expression of hypothalamic appetite-regulating peptides and thyroid function in goldfish (*Carassius auratus*). *Peptides*. 142 170578. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170578>
- [6] Draman, M. S. Stechman, M. Scott-Coombes, D. Dayan, C. M. Rees, D. A. Ludgate, M. dan Zhang, L. 2017. The role of thyrotropin receptor activation in adipogenesis and modulation of fat phenotype. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 8, Issue APR). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00083>
- [7] Duntas, L. H. dan Biondi, B. 2013. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: The multifold role of leptin. *Thyroid*. 23 (6): 646–653. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0499>
- [8] Hayat, N. Nadir, S. dan Muneera, M. 2016. The Effect of Hypothyroidism on the Body Weight of Adult Albino Wistar Rats. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 20 147–149.
- [9] Herwig, A. Campbell, G. Mayer, C. D. Boelen, A. Anderson, R. A. Ross, A. W. Mercer, J. G. dan Barrett, P. 2014. A thyroid hormone challenge in hypothyroid rats identifies T3 regulated genes in the hypothalamus and in models with altered energy balance and glucose homeostasis. *Thyroid*. 24 (11): 1575–1593. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0169>
- [10] Hidayat, T. dan Susbiantonny, A. 2018. Pengaruh Hipotiroid Terhadap Berat Badan Dan Konsumsi Pakan Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Media Gizi Mikro Indonesia*. 10 (1): 65–76. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v10i1.1004>
- [11] Klieverik, L. P. Coomans, C. P. Endert, E. Sauerwein, H. P. Havekes, L. M. Voshol, P. J. Rensen, P. C. N. Romijn, J. A. Kalsbeek, A. dan Fliers, E. 2009. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*. 150 (12): 5639–5648. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0297>
- [12] Laurberg, P. Knudsen, N. Andersen, S. Carlé, A. Pedersen, I. B. dan Karmisholt, J. 2012. Thyroid Function and Obesity. *European Thyroid Journal*. 1 (3): 159–167. <https://doi.org/10.1159/000342994>
- [13] Leung, A. M. dan Braverman, L. E. 2014. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*. 10 (3): 136–142. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.251>
- [14] Liu, G. Liang, L. Bray, G. A. Qi, L. Hu, F. B. Rood, J. Sacks, F. M. dan Sun, Q. 2017. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: The POUNDS LOST trial. *International Journal of Obesity*. 41 (6): 878–886. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.28>
- [15] Liu, Y. Y. dan Brent, G. A. 2010. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 21 (3): 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.004>
- [16] Mahapatra, D. dan Chandra, A. K. 2017. Biphasic action of iodine in excess at different doses on ovary in adult rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 39 210–220. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.10.006>
- [17] Nakao, N. Ono, H. Yamamura, T. Anraku, T. Takagi, T. Higashi, K. Yasuo, S. Katou, Y. Kageyama, S. Uno, Y. Kasukawa, T. Iigo, M. Sharp, P. J. Iwasawa, A. Suzuki, Y. Sugano, S. Niimi, T. Mizutani, M. Namikawa, T. ... Yoshimura, T. 2008. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature*. 452 (7185): 317–322. <https://doi.org/10.1038/nature06738>
- [18] Paget, G. E. dan Barnes, J. M. 1964. Toxicity Test. In D. R. Laurent dan A. L. Bacharach (Eds.), *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics* (Vol. 1, pp. 161–62) Academic and New York.
- [19] Park, H. Bin Gwark, J.-Y. Jung, J. dan Jeong, S.-T. 2022. Involvement of Inflammatory

- Lipoproteinemia with Idiopathic Adhesive Capsulitis Accompanying Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*.
<https://doi.org/10.1016/j.jse.2022.03.003>
- [20] Ríos-Prego, M. Anibarro, L. dan Sánchez-Sobrinó, P. 2019. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: A not so evident paradigm. *International Journal of General Medicine*. 12 299–304. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S206983>
- [21] Sanyal, D. dan Raychaudhuri, M. 2016. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 20 (4): 554–557. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183454>
- [22] Shrestha, U. Gautam, N. Agrawal, K. Jha, A. dan Jayan, A. 2017. Iodine status among subclinical and overt hypothyroid patients by urinary iodine assay: A case-control study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 21 (5): 719–723. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_413_16
- [23] Solanki, A. Bansal, S. Jindal, S. Saxena, V. dan Shukla, U. 2013. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 17 (7): 167. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119560>
- [24] Valyasevi, R. W. Harteneck, D. A. Dutton, C. M. dan Bahn, R. S. 2002. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87 (5): 2352–2358. <https://doi.org/10.1210/jc.87.5.2352>
- [25] World Health Organization 2001. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers* (2nd ed.).
- [26] World Health Organization 2007. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers* (3rd ed.) World Health Organization.
- [27] Yan, Y. Xu, M. Wu, M. Wang, X. Li, F. Zhang, J. You, L. Pan, X. Feng, W. Wu, J. Chen, C. Li, X. dan Yan, L. 2022. Obesity is associated with subclinical hypothyroidism in the presence of thyroid autoantibodies: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*. 22 (1): <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00981-0>
- [28] Yao, B. Yang, C. Pan, C. dan Li, Y. 2022. Thyroid hormone resistance: Mechanisms and therapeutic development. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 553. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111679>