

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

The Effect of Hypothyroidism on the Body Weight and Food Intake of Male Wistar Rats

Taufiq Hidayat^{1*}, Alfien Susbiantonny¹

¹Balai Litbang Kesehatan Magelang
Kapling Jayan, Borobudur, Magelang, Indonesia
*e-mail: tto80@yahoo.co.id

Submitted: October 8th, 2018, revised: November 2nd, 2018, approved: December 15th, 2018

ABSTRACT

Background. There is a complex relationship between thyroid disease, body weight (BW) and metabolism. Hypothyroidism and obesity are two conditions that have been linked together. However, the changes in the hypothalamus pituitary thyroid (HPT) axis and peripheral thyroid hormone levels are at odds with the reported effects of thyroid hormones on appetite. **Objective.** The present study was to observe the effect of of hypothyroidism on the BW and food intake of adult male Wistar rats. **Method.** Twelve adult male Wistar rats of 200-250 g were divided into two groups. One groups were orally given PTU 54 mg/kg BW/day for 14 days to induce hypothyroidism and one group as the control groups. Rats were weighed every week, and food intake were observed daily. Serum TSH and FT4 levels were performed at the end of experiment. **Results.** At the end BW of hypothyroid groups (245.05 ± 11.685) was significantly ($p < 0.05$) greater than controls (220.01 ± 8.338), food intake of hypothyroid groups (15.80 ± 2.348) was significantly ($p < 0.05$) lower than controls (18.94 ± 0.911). The serum FT4 levels significantly negatively correlated with BW ($r = -0.608$, $p < 0.05$), and positively correlated with food intake ($r = 0.550$, $p = 0.064$). The serum TSH levels significantly positively correlated with BW ($r = 0.849$, $p < 0.01$) and significantly negatively correlated with food intake ($r = -0.739$, $p < 0.01$). **Conclusion.** Hypothyroidism induced in weight gain and decreases in food intake of adult male Wistar rats. Lower in FT4 level was correlated with weight gain, while higher in TSH level was correlated with increases in BW and decreases in food intake.

Keywords: body weight, food intake, FT4, hypothyroid, thyroid autoimmunity, TSH

ABSTRAK

Latar belakang. Terdapat hubungan yang kompleks antara penyakit tiroid, berat badan, dan metabolisme. Hipotiroidisme dan obesitas merupakan dua keadaan yang secara umum sering dikaitkan. Namun demikian, perubahan aksis hipotalamus-pituitari-tiroid (HPT) dan kadar hormon tiroid perifer dilaporkan bertentangan dengan efek hormon tiroid pada nafsu makan. **Tujuan.** Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh hipotiroid terhadap berat badan dan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. **Metode.** Dua belas tikus Wistar jantan dengan berat rata-rata 200-250 g dibagi menjadi dua kelompok. Satu kelompok diberikan PTU 54 mg/kg bb/hari secara oral selama 14 hari untuk menginduksi hipotiroid dan 1 kelompok kontrol diberikan akuades secara oral. Tikus ditimbang setiap minggu dan konsumsi pakan diamati setiap hari. Kadar TSH dan FT4 serum diperiksa pada akhir penelitian. **Hasil.** Berat badan kelompok hipotiroid ($245,05 \pm 11,685$) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($220,01 \pm 8,338$) ($p < 0,05$), konsumsi pakan kelompok hipotiroid ($15,80 \pm 2,348$) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($18,94 \pm 0,911$) ($p < 0,05$). Kadar FT4 serum berhubungan negatif secara bermakna dengan berat badan ($r = -0,608$, $p < 0,05$), dan berhubungan positif dengan konsumsi pakan ($r = 0,550$, $p = 0,064$). Kadar TSH serum secara bermakna berhubungan positif dengan berat badan ($r = 0,849$, $p < 0,01$) dan secara bermakna berhubungan negatif dengan konsumsi pakan ($r = -0,739$, $p < 0,01$). **Kesimpulan.** Hipotiroid meningkatkan berat badan dan menurunkan konsumsi pakan pada tikus jantan galur

Wistar. Kadar FT4 rendah berhubungan dengan peningkatan berat badan. Kadar TSH tinggi berhubungan dengan peningkatan berat badan dan penurunan konsumsi pakan.

Kata kunci: berat badan, konsumsi pakan, FT4, hipotiroid, autoimun tiroid, TSH

PENDAHULUAN

Hormon tiroid memiliki peran penting dalam pengaturan laju metabolisme basal dan stimulasi termogenesis.¹ Pada fungsi tiroid normal, hormon tiroid bekerja secara optimal dalam mengatur jalur metabolisme utama di dalam tubuh dan mengendalikan keseimbangan energi.^{2,3} Laju metabolisme yang rendah pada hipotiroid primer diasumsikan sebagai penyebab peningkatan berat badan dan penurunan pelepasan energi basal menyebabkan penurunan nafsu makan.⁴ Sumbu hipotalamus-pituitari-tiroid (HPT) dilaporkan juga dapat berperan secara langsung dalam pengaturan nafsu makan pada tingkat hipotalamus, baik pada manusia maupun hewan pengerat,⁵ tanpa bergantung pada efek pelepasan energi.^{6,7}

Hipotiroidisme dan obesitas merupakan dua kondisi klinis yang secara umum memiliki keterkaitan yang erat. Hipotiroidisme berhubungan dengan indeks massa tubuh (IMT) dan prevalensi obesitas yang lebih tinggi⁸ ditandai dengan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) pada kisaran di atas batas normal atau sedikit meningkat,⁹ kadar *free thyroxine* (FT4) atau *thyroxine* (FT4) rendah, dan kadar *triiodothyronine* (T3) atau *free triiodothyronine* (FT3) meningkat sedang.¹⁰ Sedangkan pada obesitas, kadar hormon tiroid dan TSH dapat ditemukan dalam batas normal, meningkat, atau berkurang.⁸ Dengan mengetahui pengaruh hipotiroid terhadap berat badan dan konsumsi pakan, serta hubungan antara kadar FT4 dan TSH dengan berat badan dan konsumsi pakan pada hipotiroidisme, diharapkan dapat menjadi dasar yang potensial dalam mengembangkan solusi untuk mengatasi gangguan nafsu makan atau obesitas yang saat ini menjadi isu utama masalah kesehatan masyarakat di dunia.

METODE

Penelitian kuasi eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* ini dilaksanakan pada bulan Januari-Juni 2017 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 9 Desember 2016 (REF: KE/FK/1316/EC/2016).

Penelitian ini menggunakan hewan uji 12 ekor tikus jantan galur Wistar sehat berumur ± 10 minggu dengan berat badan 200-250 gram yang dikembangbiakkan di fasilitas ruang hewan coba Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Besar sampel ditentukan menggunakan rumus *Federer*. Tikus yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok dengan jumlah tikus enam ekor per kelompok, ditempatkan dalam kandang individu, diadaptasikan selama satu minggu dengan suhu lingkungan antara 21-24 °C, dan pencahayaan ruangan yang diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap.

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.¹¹ 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* untuk menentukan dosis *propylthiouracil* (PTU). 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).

Pemberian PTU dosis 54 mg/kg bb/hari secara oral menggunakan sonde lambung dimulai pada hari ke-8 sampai dengan hari ke-21 penelitian.¹² Dosis PTU merupakan hasil konversi 600 mg PTU pada manusia (70 kg) untuk tikus (200 g) berdasarkan rasio luas permukaan tubuh dengan mengacu pada tabel "*Paget & Barns*".¹³

Propylthiouracil merupakan obat antitiroid (OAT) golongan *thionamide* dengan formulasi dosis 100 mg per tablet. Pada pemberian melalui rute oral, dosis PTU (mg) dibentuk dalam volume yang tepat tidak lebih dari 10 ml/kg bb hewan uji (1 ml/100 g),¹⁴ sehingga volume dosis oral yang dibutuhkan untuk tikus dengan berat badan 200 g adalah 2 ml (2 ml/200 g).^{14,15} Untuk mendapatkan volume dosis oral 2 ml (10,8 mg PTU/200 g/hari) dari sediaan tablet PTU 100 mg, maka dilakukan perhitungan pelarut yang akan digunakan, yaitu $(2 \text{ ml}/10,8 \text{ mg}) \times 100 \text{ mg} = 18,5 \text{ ml}$. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan tablet PTU 100 mg adalah air hangat dengan suhu $\pm 45^\circ\text{C}$.¹⁵⁻¹⁷ Pembuatan larutan stok PTU dilakukan dengan memasukkan 1 tablet PTU (100 mg) kedalam gelas ukur yang telah diisi pelarut 4,5-5 ml air (45°C). Untuk mendapatkan campuran yang homogen, pengocokan dilakukan pada setiap penambahan 1 ml pelarut sampai diperoleh volume sediaan 18,5 ml. Pemberian 2 ml/200 g bb tikus dari larutan stok 100 mg PTU/18,5 ml dilakukan setiap hari pada jam 10.00 WIB pada enam ekor tikus untuk menginduksi hipotiroid. Larutan stok dibuat baru setiap hari, dan setiap sisa tidak digunakan lagi. Sedangkan kelompok kontrol diberikan akuades 2 ml/200 g/hari.

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-22 melalui sinus *retro orbitalis* menggunakan mikro hematokrit yang digoreskan pada *medial canthus* mata di bawah bola mata ke arah *foramen opticus*. 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 Farmakologi dan Terapi FK UGM. 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.

Uji T tidak berpasangan dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar TSH, FT4, konsumsi pakan, dan berat badan antara kelompok yang diberi PTU dosis 54 mg/kg bb/hari selama 14 hari secara oral dengan kelompok kontrol. Uji korelasi bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar TSH dan FT4 dengan berat badan dan konsumsi pakan.

HASIL

Perbedaan rerata kadar FT4 dan TSH setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kg bb/hari secara oral selama 14 hari pada tikus jantan galur Wistar dengan kontrol ditunjukkan pada Tabel 1. Rerata kadar FT4 kelompok yang diberi PTU dosis 54 mg/kg bb/hari secara oral selama 14 hari ($0,62 \pm 0,412$) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,41 \pm 0,548$) ($p < 0,05$). Rerata kadar TSH kelompok yang diberi PTU dosis 54 mg/kg bb/hari secara oral selama 14 hari ($9,08 \pm 2,566$) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,20 \pm 0,172$) ($p < 0,05$).

Tabel 1. Perbedaan Rerata Kadar FT4 dan TSH Setelah Pemberian PTU secara Oral selama 14 Hari pada Tikus Jantan Galur Wistar dengan Kontrol

Kelompok	Obat Induksi (mg/kg bb/hari)	FT4 (ng/dl)	<i>p</i>	TSH (μIU/ml)	<i>p</i>
		Mean±SD		Mean±SD	
Perlakuan	PTU (54)	0,62 ± 0,412	0,018 ^a	9,08 ± 2,566	0,000 ^a
Kontrol	-	1,41 ± 0,548		1,20 ± 0,172	

^a Uji *Independent T-test*: $p < 0,05$ berbeda bermakna.

Pengaruh Hipotiroid terhadap Berat Badan dan Konsumsi Pakan

Perbedaan rerata berat badan dan konsumsi pakan antara kelompok tikus jantan galur Wistar hipotiroid dengan kontrol ditunjukkan pada Tabel 2. Rerata berat badan kelompok

hipotiroid (245,05±11,685) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol (220,01±8,338) ($p < 0,05$). Rerata konsumsi pakan kelompok hipotiroid (15,80±2,348) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol (18,94±0,911) ($p < 0,05$).

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

Parameter	Mean ± SD		<i>p</i>
	Hipotiroid	Kontrol	
Berat Badan (g)	245,05 ± 11,685	220,01 ± 8,338	0,002 ^a
Konsumsi Pakan (g)	15,80 ± 2,348	18,94 ± 0,911	0,012 ^a

^a Uji *Independent T-test*: $p < 0,05$

Hubungan antara Kadar TSH dan FT4 dengan Berat Badan dan Konsumsi Pakan

Koefisien korelasi Pearson antara kadar FT4 dan TSH dengan berat badan dan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar hipotiroid ditunjukkan pada Tabel 3. Kadar FT4

berhubungan negatif dengan berat badan ($r = -0,608$), hubungan antara kadar FT4 dengan berat badan bermakna ($p = 0,036$) ($p < 0,05$). Kadar TSH berhubungan positif dengan berat badan ($r = 0,849$), hubungan antara kadar TSH dengan berat badan bermakna ($p = 0,000$) ($p < 0,01$).

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

Parameter	Berat Badan	Konsumsi Pakan
FT4	$r = -0,608$ $p = 0,036^a$	$r = 0,550$ $p = 0,064$
TSH	$r = 0,849$ $p = 0,000^b$	$r = -0,739$ $p = 0,006^b$

^akorelasi bermakna: $p < 0,05$; ^b korelasi bermakna: $p < 0,01$

PEMBAHASAN

Pengaruh Hipotiroid yang Diinduksi *Propylthiouracil* terhadap Berat Badan Tikus Jantan Galur Wistar

Berat badan merupakan parameter antropometri yang perubahannya berhubungan dengan fungsi tiroid,¹⁸ dan peningkatan berat badan merupakan manifestasi utama hipotiroidisme.¹⁹ Rerata berat badan kelompok hipotiroid lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$) (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa hipotiroidisme dengan pemberian PTU 54 mg/kg bb/hari secara oral selama 14 hari meningkatkan berat badan tikus jantan galur Wistar. Peningkatan berat badan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol menunjukkan obesitas pada hewan uji.²⁰ Penelitian yang dilakukan pada sapi jenis Brahman,²¹ kelinci,²² dan tikus²³ hipotiroid menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian ini, dimana terjadi peningkatan berat badan pada hewan uji. Penurunan berat badan pada tikus hipotiroid juga dilaporkan pada penelitian lain.²⁴⁻²⁷ Hal ini disebabkan karena penurunan berat badan pada keadaan hipotiroid diamati pada periode awal *postnatal* melalui paparan langsung dan atau paparan pada induk tikus selama masa menyusui dan atau *prenatal* yang membuktikan bahwa hormon tiroid memiliki keterlibatan penting dalam regulasi pertumbuhan selama periode *fetal* dan *postnatal* melalui efek metabolik yang kompleks, stimulasi produksi faktor pertumbuhan, sekresi, dan aksi *growth hormone* (GH), dan *Insulin-like growth factor* (IGF-1).²⁸

Hormon tiroid memainkan peran dalam pengaturan laju metabolisme basal, dan stimulasi termogenesis.²⁹ Pengaturan pelepasan energi oleh hormon tiroid terutama terjadi melalui pengaturan aktivitas atau ekspresi berbagai

protein di jaringan perifer.³⁰ Hormon tiroid mempengaruhi metabolisme lipid, mendukung lipolisis, dan menyediakan asam lemak sebagai bahan bakar untuk menginduksi pelepasan energi,¹⁹ sehingga disfungsi tiroid menyebabkan terjadinya perubahan yang signifikan pada berat badan.² Kadar FT4 berhubungan negatif dengan berat badan, hubungan antara kadar FT4 dengan berat badan bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 3). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar FT4 yang rendah berhubungan dengan peningkatan berat badan pada tikus jantan galur Wistar hipotiroid. Kadar hormon tiroid yang rendah menyebabkan penurunan pelepasan energi basal, sehingga hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan.³¹ Meskipun hormon T3 diketahui terbukti bertanggung jawab atas manifestasi klinis dan biokimia pada hipotiroidisme,³² tetapi sebuah penelitian melaporkan bahwa penggunaan *L-Thyroxine* (L-T4) untuk mencapai dan mempertahankan keadaan eutiroid pada hipotiroidisme primer dilaporkan menyebabkan penurunan berat badan.¹⁹ Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *thyroxine* secara langsung juga bertanggung jawab terhadap pengaturan berat badan.

Penurunan kadar FT4 menstimulasi pituitari melalui mekanisme umpan balik negatif untuk meningkatkan produksi dan sekresi TSH ke sirkulasi perifer di bawah kontrol positif hipotalamus oleh *thyrotropin releasing hormone* (TRH). Serum TSH memiliki hubungan *log-linear* dengan kadar hormon tiroid di sirkulasi, sehingga perubahan kadar hormon tiroid dua kali lipat akan menghasilkan perubahan kadar TSH 100 kali lipat.³³⁻³⁵ Saat ini telah berkembang studi yang mengusulkan hipotesis bahwa peningkatan TSH mencerminkan penurunan laju metabolik yang menyebabkan peningkatan berat badan terlepas dari mekanisme klasik umpan balik negatif

sumbu HPT.^{36,37} Kadar TSH berhubungan positif dengan berat badan, hubungan antara kadar TSH dengan berat badan bermakna ($p < 0,01$) (Tabel 3). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TSH tinggi berhubungan dengan peningkatan berat badan pada tikus jantan galur Wistar hipotiroid.

Hipotiroid subklinis terbukti secara klinis merupakan faktor risiko untuk kelebihan berat badan dan obesitas.⁸ Kadar TSH berhubungan positif secara bermakna dengan perubahan berat badan dan IMT pada hipotiroidisme subklinis,³⁸ karena TSH secara langsung merangsang diferensiasi *preadipocyte* pada adipogenesis.³⁹ Pengaruh peningkatan TSH terhadap peningkatan berat badan secara langsung terlepas dari mekanisme klasik umpan balik negatif sumbu HPT juga dapat ditemukan melalui jalur kortisol, insulin, maupun leptin.

Penyebab utama hiperkortisolemia pada hipotiroid primer adalah penurunan *clearance* metabolik kortisol dan efek umpan balik negatif dari kortisol pada hipotalamus-hipofisis.^{40,41} Peningkatan aktivasi lokal kortisol dari kortison dalam jaringan adiposa berhubungan dengan obesitas. Konsentrasi kortisol meningkat pada jaringan adiposa terjadi karena peningkatan aktivitas lokal 11β -hydroxysteroiddehydrogenase (HSD) tipe 1 yang menyebabkan ekspansi pada lemak mesenterika (*visceral*) karena hipertropi adiposit.⁴²⁻⁴⁴ Pada hipotiroid subklinis, kadar TSH serum berhubungan positif secara bermakna dengan kadar hormon kortisol dan peningkatan ringan kadar TSH serum berhubungan dengan kadar kortisol basal yang tinggi.⁴¹

Hipotiroidisme primer menyebabkan *uptake* glukosa dalam otot dan jaringan adiposa resisten terhadap insulin, dan terjadi hipertrigliseridemia karena penurunan *clearance* oleh jaringan adiposa.^{44, 45} Peningkatan ringan

kadar TSH plasma dalam rentang fisiologis dilaporkan mempengaruhi sekresi insulin,⁴⁶ dan berhubungan dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik.⁴⁷

Dalam sistem yang kompleks dari regulasi hipotalamus, faktor penyebab peningkatan berat badan adalah aktivasi hipotalamus oleh pelepasan *leptin* dari adiposit di jaringan lemak.⁴⁸ *Thyroid stimulating hormone* dilaporkan berpartisipasi langsung dalam diferensiasi adiposit,⁴⁹ dan regulasi lipolisis.⁵⁰

Pengaruh Hipotiroid yang Diinduksi *Propylthiouracil* terhadap Konsumsi Pakan Tikus Jantan Galur Wistar

Selain berat badan, disfungsi tiroid juga memiliki konsekuensi klinis yang bermakna terhadap nafsu makan. Laju metabolisme yang rendah pada hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan, dan penurunan pelepasan energi basal yang terjadi menyebabkan penurunan nafsu makan.⁴ Rerata konsumsi pakan kelompok hipotiroid lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$) (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa hipotiroid dengan pemberian PTU 54 mg/kg bb/hr secara oral selama 14 hari menurunkan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar.

Hormon tiroid berperan penting dalam metabolisme lipid dan glukosa, asupan makanan, dan oksidasi lemak.⁸ Mekanisme dibalik sistem asupan makanan pada disfungsi tiroid kurang dapat dipahami.⁵¹ Telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya bahwa hipotiroid menurunkan pelepasan energi total dan pelepasan energi istirahat, tetapi tidak mempengaruhi konsumsi pakan pada tikus.⁵² Penelitian lain melaporkan bahwa hipotiroidisme menurunkan konsumsi pakan pada tikus.^{51,53} Penelitian tersebut membuktikan bahwa

penurunan konsumsi pakan berhubungan dengan perubahan ekspresi protein dari *neuropeptide Y* (NPY) dan *proopiomelanocortin* dalam nukleus arkuata yang terlepas dari perubahan nukleus spesifik hipotalamus dalam pensinyalan leptin.⁵¹

Asupan makanan diatur oleh otak, dan hipotalamus memainkan peran penting. Ekspresi berbagai peptida yang mengatur nafsu makan dan sirkuit spesifik hipotalamus memungkinkan interaksi kompleks dari beberapa inti yang mengendalikan keseimbangan energi, dan yang terlibat adalah nukleus arkuata, nukleus paraventrikular, hipotalamus *lateral*, hipotalamus *dorso-medial* dan hipotalamus *ventro-medial*.⁵⁴ Kadar FT4 berhubungan positif dengan konsumsi pakan, hubungan antara kadar FT4 dengan konsumsi pakan tidak bermakna ($p>0,05$) (Tabel 3). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar FT4 rendah tidak berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan.

Thyroxine (T4) dan *triiodothyronine* (T3) diproduksi oleh kelenjar tiroid. *Thyroxine* dihasilkan hanya oleh kelenjar tiroid, sedangkan T3 berasal dari kelenjar tiroid dan sebagian besar berasal dari T4 melalui aksi deiodinase tipe II (DIO2) dan deiodinase tipe I (DIO1) di jaringan ekstrasitoid.⁵⁵ Aksi T3 secara langsung di jaringan perifer memediasi keseimbangan energi, T3 mengatur aktivitas protein dalam jaringan adiposa coklat dan otot skeletal, sehingga memicu termogenesis yang merupakan faktor penting dalam pelepasan energi.⁵⁶ Penurunan metabolisme energi dan produksi panas tercermin dalam laju metabolisme basal yang rendah dan penurunan nafsu makan.⁵⁷ *Triiodothyronine* (bukan T4) bertanggung jawab atas manifestasi klinis dan biokimia yang terjadi pada hipotiroidisme.³²

Selain mengendalikan metabolisme di jaringan perifer, beberapa penelitian membuktikan aksi T3 langsung di dalam otak untuk mengatur jalur pusat nafsu makan dan pelepasan energi.^{53,58,59} Hormon tiroid (T3/T4) di dalam sirkulasi dapat masuk kembali ke hipotalamus dan memberi umpan balik pada produksi *paraventricular nucleus* (PVN) dan *thyrotropin releasing hormone* (TRH). *Thyroxine* masuk ke otak melalui sawar darah-otak dan cairan serebrospinal, diangkut melalui *tanocytes* yang melapisi ventrikel ketiga (3V) dan *astrocytes* (Ast) di median eminensia dan nukleus arkuata. Ekspresi deiodinase tipe 2 dalam sel-sel ini mengubah T4 menjadi T3 bioaktif yang selanjutnya diangkut ke inti arkuata dan merangsang aktivitas neuron-neuron NPY/*agouti-related protein* (AgRP) yang pada gilirannya menyebabkan penghambatan produksi TRH dan peningkatan nafsu makan.^{30,60}

Thyroid stimulating hormone diperkirakan terlibat secara langsung dalam aksi pengaturan asupan makanan.⁶¹ Kadar TSH berhubungan negatif dengan konsumsi pakan, hubungan antara kadar TSH dengan konsumsi pakan bermakna ($p<0,05$) (Tabel 3). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TSH yang tinggi berhubungan dengan penurunan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar hipotiroid. *Thyroid stimulating hormone* terbukti mengurangi asupan makanan ketika disuntikkan secara sentral pada tikus.⁶² Bukti lain menunjukkan bahwa TSH dari *pars tuberalis* terlibat dalam respon *photoperiodic* pada burung dan hewan pengerat, TSH terbukti terlibat secara langsung dalam aksi pengaturan asupan makanan dan berat badan yang terjadi pada beberapa spesies.⁶¹

KESIMPULAN

Hipotiroid meningkatkan berat badan dan menurunkan konsumsi pakan pada tikus jantan galur Wistar. Kadar FT4 rendah berhubungan dengan peningkatan berat badan, sedangkan kadar TSH tinggi berhubungan dengan peningkatan berat badan dan penurunan konsumsi pakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Kepala dan rekan-rekan di Balai Litbang Kesehatan Magelang, Fasilitas ruang hewan coba Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Laboratorium Biokimia Balai Litbang Kesehatan Magelang dan Farmakologi & Terapi FK UGM. Penulis mengucapkan terima kasih kepada segenap staf pengajar bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran UGM yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rumbyrt, JS. Chronic Idiopathic Urticaria and Thyroid Disease. In: Heymann WR, editor. *Thyroid Disorders with Cutaneous Manifestations*. London: Springer; 2008. p.134-56.
2. Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Crosstalk with Nuclear Receptor Signaling in Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(3): 166-73.
3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol. Rev*. 2014; 94(2): 355-82.
4. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid

Function and Obesity. *Eur Thyroid J*. 2012; 1(3): 159-67.

5. Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the Brain Regulation of Appetite: Lessons from Genetics. *Nat. Neurosci*. 2012; (15): 1343-49.
6. Ahima RS, Antwi DA. Brain Regulation of Appetite and Satiety. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2008; 37(4): 811-23. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.005.
7. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic Circuits Regulating Appetite and Energy Homeostasis: Pathways to Obesity. *Dis Model Mech*. 2017; 10(6): 679-89. doi: 10.1242/dmm.026609.
8. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and Obesity: An Intriguing Link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(4): 554-7. doi: 10.4103/2230-8210.183454.
9. Bandurska-Stankiewicz E. Thyroid Hormones—Obesity and Metabolic Syndrome. *Thyroid Research*. 2013; 6(2): A5. doi: 10.1186/1756-6614-6-S2-A5.
10. Tarcin O, Abanonu GB, Yazici D, Tarcin O. Association of Metabolic Syndrome Parameters with TT3 and FT3/FT4 Ratio in Obese Turkish Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012; 10(2): 137-42. doi: 10.1089/met.2011.0098.
11. Duntas LH, Biondi B. The Interconnections between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: the Multifold Role of Leptin. *Thyroid*. 2013; 23(6): 646-53. doi: 10.1089/thy.2011.0499.
12. Hidayat T, Susbiantonny A, Yunitawati D. Pengaruh Ekstrak Ethanol Ciplukan Terhadap Penurunan Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Tikus Jantan

- Galur Wistar Induksi Propylthiouracil. *Media Gizi Mikro Indonesia*. 2015; 7(1): 11-24.
13. Paget GE, Barnes JM. Toxicity Test In: Laurence DR, Bacharach AL, editors. *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics, 1st Edition*. New York: Academic Press; 1964. p. 161-2.
14. Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, et al. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for in Vitro and in Vivo Genetic Toxicology Testing. *Environ Mol Mutagen*. 2000; 35(3): 206-21.
15. Erhirhie EO, Ekene NE, Ajaghaku DL. Guidelines on Dosage Calculation and Stock Solution Preparation in Experimental Animals' Studies. *J Nat Sci Res*. 2014; 4: 100-6.
16. Suzuki M, O'neal R. Effects of Therapeutic and Toxic Doses of Propylthiouracil in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1967; 155(2): 345-51.
17. Khalawi AA, Al-Robai AA, Khoja SM, Ali SS. Can Nigella Sativa Oil (NSO) Reverse Hypothyroid Status Induced by PTU in Rat? Biochemical and Histological Studies. *Life Sci*. 2013; 10(2): 802-11.
18. Silva VC, Giusti-Paiva A. Sickness Behavior is Delayed in Hypothyroid Mice. *Brain Behav Immun*. 2015; 45: 109-17.
19. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355-82.
20. Shabbir F, Khan S, Yousaf MJ, Khan MA, Rajput TA. Comparison of Effect of High Fat Diet Induced Obesity and Subsequent Atorvastatin Administration on Different Anthropometric Measures in Sprague Dawley Rats. *Pak Armed Forces Med J*. 2016; 66(5): 699-704.
21. Thrift TA, Bernal A, Lewis AW, Neuendorff DA, Willard CC, Randel RD. Effects of Induced Hypothyroidism on Weight Gains, Lactation, and Reproductive Performance of Primiparous Brahman Cows. *J. Anim. Sci*. 1999; 77(7): 1844-50.
22. Çelik İ, Türkoğlu V, Yeğin E. Effects of Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism on Plasma Lipid Table in Rabbits. *Turk J Vet Anim Sci*. 2000; 24(2): 149-52.
23. Hayat NQ, Nadir S, Muneera MJ. The Effect of Hypothyroidism on the Body Weight of Adult Albino Wistar Rats. *JRMC*. 2016; 20(2):147-9.
24. Schalock RL, Brown WJ, Smith RL, Long Term Effects of Propylthiouracil Induced Neonatal Hypothyroidism. *Dev. Psychobiol*. 1977; 12: 187-99.
25. Cooke PS, Meisami E. Early Hypothyroidism in Rats Causes Increased Adult Testis and Reproductive Organ Size but does not Change Testosterone Levels. *Endocrinology*. 1991; 129(1): 237-43.
26. Slotkin TA, Seidler FJ, Kavlock RJ, Bartolome JV. Thyroid Hormone Differentially Regulates Cellular Development in Neonatal Rat Heart and Kidney. *Teratology*. 1992; 45(3): 303-12.
27. Goldey ES, Kehn LS, Rehnberg GL, Crofton KM. Effects of Developmental Hypothyroidism on Auditory and Motor Function in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1995; 135(1): 67-76.
28. Li J, Forhead AJ, Dauncey MJ, Gilmour RS, Fowden AL. Control of Growth Hormone Receptor and Insulin-Like Growth Factor-I Expression by Cortisol in Ovine Fetal Skeletal Muscle. *J Physiol*. 2002; 541(2): 581-9.

29. Reinehr T. Obesity and Thyroid Function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316(2): 165-71. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.005.
30. Herwig A, Ross AW, Nilaweera KN, Morgan PJ, Barrett P. Hypothalamic Thyroid Hormone in Energy Balance Regulation. *Obes Facts*. 2008; 1(2): 71-9. doi: 10.1159/000123428.
31. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Laurberg P, Krejbjerg A, Ovesen L, et al. Thyroid Function and Body Weight: A Community-based Longitudinal Study. *Plos One*. 2014; 9(4): e93515.
32. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - New Aspects of an Old Disease. *Hippokratia*. 2010; 14(2): 82-7.
33. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid*. 2003; 13(1): 123-6.
34. Fatourehchi V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(1): 65-71.
35. Benhadi N, Fliers E, Visser TJ, Reitsma JB, Wiersinga WM. Pilot Study on the Assessment of the Setpoint of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Healthy Volunteers. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 323-9.
36. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1997; 82(4):1118-25.
37. Biondi B. Thyroid and Obesity: an Intriguing Relationship. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2010; 95(8): 3614-17.
38. Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla US. Relationship of Serum Thyroid Stimulating Hormone with Body Mass Index in Healthy Adults. *Indian J Endocr Metab*. 2013; 17(Suppl1): S167-S9.
39. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of Adipogenesis, Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ), and Thyrotropin Receptor by PPAR γ Agonist in Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2002; 87(5): 2352-8.
40. Iranmanesh A, Lizaralde G, Johnson M, Veldhuis JD. Dynamics of 24-Hour Endogenous Cortisol Secretion and Clearance in Primary Hypothyroidism Assessed Before and after Partial Thyroid Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1990; 70(1): 155-61.
41. Walter KN, Corwin EJ, Ulbrecht J, Demers LM, Bennett JM, Whetzel CA, et al. Elevated Thyroid Stimulating Hormone is Associated with Elevated Cortisol in Healthy Young Men and Women. *Thyroid Research*. 2012; 5(1):13. doi: 10.1186/1756-6614-5-13.
42. Rask E, Walker BR, Soderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, et al. Tissue-Specific Changes in Peripheral Cortisol Metabolism in Obese Women: Increased Adipose 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3330-36.
43. Lee MJ, Fried SK, Mundt SS, Wang Y, Sullivan S, Stefanni A, et al. Depot-Specific Regulation of the Conversion of Cortisone to Cortisol in Human Adipose Tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(6):1178-85.
44. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the Roles

- of Glucocorticoids in Adipose Tissue Biology and the Development of Central Obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2014; 1842(3): 473-81.
45. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(12): 4930-7.
 46. Ortega E, Koska J, Pannacciulli N, Bunt JC, Krakoff J. Free Triiodothyronine Plasma Concentrations are Positively Associated with Insulin Secretion in Euthyroid Individuals. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(2): 217-21.
 47. Heima NE, Eekhoff EM, Oosterwerff MM, Lips PT, Van Schoor NM, Simsek S. Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Older Persons: a Population Based Study. *Eur J Endocrinol*. 2012; 168(1): 59-65.
 48. de Moura SA, Sichieri R. Association between Serum TSH Concentration within the Normal Range and Adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(1): 11-5.
 49. Obregon MJ. Thyroid Hormone and Adipocyte Differentiation. *Thyroid*. 2008; 18(2): 185-95.
 50. Endo T, Kobayashi T. Expression of Functional TSH Receptor in White Adipose Tissues of hyt/hyt Mice Induces Lipolysis in Vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302(12): E1569-75.
 51. Calvino C, Império GE, Wilieman M, Costa-e-Sousa RH, Souza LL, Trevenzoli IH, et al. 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*. 2016; 26(1): 134-43.
 52. Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, et al. Thyroid Hormone Effects on Whole-Body Energy Homeostasis and Tissue-Specific Fatty Acid Uptake in Vivo. *Endocrinology*. 2009; 150(12): 5639-48.
 53. Herwig A, Campbell G, Mayer CD, Boelen A, Anderson RA, Ross AW, et al. 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*. 2014; 24(11): 1575-93.
 54. Henry BA. *Hypothalamic Control of Food Intake and Body Weight*. 2007. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0003378>
 55. Lechan RM, Fekete C. The TRH Neuron: a Hypothalamic Integrator of Metabolism. *Prog Brain Res*. 2006; 153: 235-9.
 56. Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive Activation of Thyroid Hormone and Energy Expenditure. *Biosci Rep*. 2005; 25(3-4): 191-208.
 57. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - New Aspects of an Old Disease. *Hippokratia*. 2010; 14(2): 82-7.
 58. Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, et al. Hypothalamic AMPK and Fatty Acid Metabolism Mediate Thyroid Regulation of Energy Balance. *Nat Med*. 2010; 16(9): 1001-8.
 59. Warner A, Mittag J. Thyroid Hormone and the Central Control of Homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2012; 49(1): R29-R35.

60. Myers MG Jr, Olson DP. Central Nervous System Control of Metabolism. *Nature*. 2012; 491(11705): 357-63.
61. Nakao N, Ono H, Yamamura T, Anraku T, Takagi T, Higashi K, et al. Thyrotrophin in the Pars Tuberalis Triggers Photoperiodic Response. *Nature*. 2008; 452(7185): 317-22.
62. Amin A, Dhillon WS, Murphy KG. The Central Effects of Thyroid Hormones on Appetite. *J Thyroid Res*. 2011; 2011: 1-7.