

HIPOTIROIDSME : ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN TATALAKSANA KOMPREHENSIF

Maida Sania Salsabilah^{1*}, Aisyah Yafis Iqlima², Baiq Fanindya Harliza³, Dian Azizah Lukman⁴, Naurah Arika Azmi⁵, Alifia Intan Fariztia⁶, Moch. Aulia Rahman⁷, Habiul Islam⁸, Anang Muh. Nufal Humam⁹, Nugraha Malik Akbar¹⁰, Basuki Rahmat¹¹

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}

*Corresponding Author : saniasalsabila233@gmail.com

ABSTRAK

Hipotiroidisme adalah keadaan dimana kelenjar tiroid tidak mampu memproduksi hormon tiroid yang dibutuhkan oleh tubuh. Gejala hipotiroidisme dapat ringan dan sering kali tidak disadari oleh penderitanya. Gejala paling umum dari hipotiroidisme adalah kelelahan, kelesuan, intoleransi dingin dan kenaikan berat badan. Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah studi literatur dari berbagai referensi. Pencarian literatur ini menggunakan basis data online yaitu, PubMed, Google Scholar, ProQuest dan Mendeley Search. Hipotiroidisme merupakan salah satu penyakit paling umum di seluruh dunia. Diperkirakan sekitar 5% dari populasi yang mengalami hipotiroidisme prevalensi lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan laki-laki dan prevalensi lebih rendah ditemukan pada populasi berusia dibawah 22 tahun. Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi 3 yaitu, hipotiroidisme primer, hipotiroidisme sentral dan hipotiroidisme perifer. Penyebab paling umum dari hipotiroidisme adalah kekurangan yodium. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk hipotiroidisme adalah dengan menghitung skor berdasarkan skala Billewicz dan Zulewski dan diperlukan juga pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan TPO Ab untuk kecurigaan tiroiditis autoimun. Terapi yang digunakan dalam tatalaksana hipotiroidisme adalah liovotiroksin yang menjadi standar baku emas, selain terapi farmakologis terdapat terapi non farmakologis seperti membatasi konsumsi gula, konsumsi zinc, konsumsi selenium, konsumsi vitamin B12, diet bebas gluten dan tidur yang cukup. Hipotiroidisme berat yang tidak diobati dan berlangsung lama akan menimbulkan komplikasi berupa miksedema.

Kata kunci : autoimun, hipotiroidisme, kekurangan yodium, thiroid

ABSTRACT

Hypothyroidism is a condition in which the thyroid gland is unable to produce the thyroid hormone needed by the body. Symptoms of hypothyroidism can be mild and often go unnoticed by sufferers. The most common symptoms of hypothyroidism are fatigue, lethargy, cold intolerance and weight gain. The method used in writing this literature review is a literature study from various references. This literature search uses online databases, namely PubMed, Google Scholar, ProQuest and Mendeley Search. Hypothyroidism is one of the most common diseases worldwide. It is estimated that around 5% of the population experiences hypothyroidism, the prevalence is higher in women than in men and the prevalence is lower in the population under the age of 22 years. Hypothyroidism can be classified into 3, namely, primary hypothyroidism, central hypothyroidism and peripheral hypothyroidism. The most common cause of hypothyroidism is iodine deficiency. The examination that can be done for hypothyroidism is by calculating the score based on the Billewicz and Zulewski scale and laboratory tests are also needed such as TPO Ab examination for suspicion of autoimmune thyroiditis. The therapy used in the management of hypothyroidism is liothyroxine which is the gold standard, in addition to pharmacological therapy there is non-pharmacological therapy such as limiting sugar consumption, zinc consumption, selenium consumption, vitamin B12 consumption, gluten-free diet and adequate sleep. Severe hypothyroidism that is not treated and lasts a long time will cause complications in the form of myxedema.

Keywords : autoimmunity, hypothyroidism, iodine deficiency, thiroid

PENDAHULUAN

Hormon tiroid sangat penting untuk perkembangan jaringan manusia dan mengatur metabolisme semua sel dan organ tubuh manusia (Chaker *et al.*, 2017). Hipotiroidisme adalah salah satu penyakit paling umum di seluruh dunia. Hipotiroidisme terjadi ketika kelenjar tiroid yang terletak di leher tidak memproduksi hormon tiroid yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Chiovato, Magri and Carlé, 2019). Gejala hipotiroidisme dapat ringan dan sering kali tidak disadari oleh penderitanya (hipotiroid subklinis), di mana kadar hormon tiroksin atau triiodotironin (T4 dan T3) berada dalam batas normal, namun kadar hormon perangsang tiroid (TSH) meningkat. Pada kondisi hipotiroid overt, gejala mulai tampak disertai komplikasi, dengan penurunan kadar T4 dan T3 serta peningkatan TSH. Dalam kasus berat seperti miksedema, kadar T4 dan T3 sangat rendah, TSH sangat tinggi, dan gejala parah seperti hilangnya fungsi otak, penurunan kesadaran, hingga koma dapat terjadi. Komplikasi hipotiroidisme meliputi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, dislipidemia, gangguan kesuburan, serta gangguan kognitif dan neuromuskular (Lemieux *et al.*, 2021). Selain itu hipotiroidisme juga dapat menyebabkan kematian jika tidak diobati dengan baik (Chaker *et al.*, 2017). Penyakit autoimun (Hashimoto) adalah penyebab paling umum hipotiroidisme, terutama pada ibu hamil yang tinggal di daerah dengan cukup iodium. Selain itu, hipotiroidisme juga dapat disebabkan oleh kerusakan kelenjar tiroid atau kekurangan iodium di daerah endemik (Lestari, 2023). Sebagian besar pasien dewasa dengan hipotiroidisme telah mengalami hipotiroid primer yaitu hipotiroid yang bersal dari kelenjar tiroid (Chaker *et al.*, 2017).

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, Google Scholar, Mendeley Search dan ProQuest. Adapun kata kunci yang digunakan adalah “Hipotiroidisme”, “Hormon Tiroid”, “Diagnosis” dan “Tatalaksana”

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi dan Epidemiologi

Hipotiroid adalah suatu keadaan penurunan fungsi tiroid mulai dengan gejala yang samar (subclinical hipotiroid) dengan komplikasi, overt hypothyroid dan lebih berat yaitu, miksedema (Tarigan and Siahaan, 2021) Hipotiroid ditandai dengan kurangnya produksi hormon tiroid, yaitu triiodotironin (T₃) dan tiroksin (T₄) yang diproduksi oleh kelenjar tiroid (Adnan, 2021). Prevalensi hipotiroidisme pada populasi umumnya bervariasi antara 0,3%-3,7% di Amerika Serikat dan antara 0,2%-5,3% di Eropa (Chaker *et al.*, 2017). Diperkirakan sekitar 5% dari populasi mengalami hipotiroidisme, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada wanita, yaitu sekitar 10%. Sementara itu, prevalensi yang lebih rendah ditemukan pada populasi berusia di bawah 22 tahun (Jurado-Flores, Warda and Mooradian, 2022).

Etiologi

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan sebagai primer (karena kekurangan hormon tiroid), sekunder (karena kekurangan TSH), tersier (karena kekurangan hormon pelepas tirotropin), dan perifer (ekstra-tiroid; panel). Hipotiroidisme sentral (termasuk sekunder dan tersier) dan hipotiroidisme perifer jarang terjadi dan hanya mencakup kurang dari 1% kasus.

Hipotiroidisme Primer

Di daerah yang cukup yodium, penyebab hipotiroidisme yang paling umum adalah tiroiditis autoimun kronis (juga dikenal sebagai penyakit Hashimoto). Konsentrasi antibodi anti-tiroid yang tinggi (terutama antibodi peroksidase tiroid dan antibodi anti-tiroglobulin) terdapat pada sebagian besar pasien tiroiditis autoimun. Peningkatan konsentrasi antibodi peroksidase tiroid juga terdeteksi pada sekitar 11% populasi umum. Pada pasien dengan hipotiroidisme subklinis, pengukuran antibodi tiroid peroksidase membantu memprediksi perkembangan menjadi penyakit yang nyata. Mekanisme pasti yang mendasari tiroiditis autoimun tidak diketahui, tetapi faktor genetik dan lingkungan terlibat. Perokok memiliki konsentrasi antibodi peroksidase tiroid yang lebih rendah daripada bukan perokok, dan kejadian tiroiditis autoimun meningkat setelah berhenti merokok. Faktor lingkungan lain yang terlibat dalam tiroiditis autoimun adalah defisiensi vitamin D dan selenium, dan asupan alkohol dalam jumlah sedang. Yodium adalah komponen penting dari hormon tiroid. Kekurangan yodium dapat menyebabkan gondok, nodul tiroid, dan hipotiroidisme. Konsekuensi yang paling parah dari kekurangan yodium adalah kretinisme (yaitu perkembangan mental dan fisik yang terbatas di dalam rahim dan selama masa kanak-kanak). Program fortifikasi yodium merupakan salah satu intervensi kesehatan masyarakat yang paling aman dan murah untuk mencegah gangguan kognitif dan fisik (Chaker *et al.*, 2017).

Hipotiroidisme Sentral

Hipotiroidisme sentral jarang terjadi dan mempengaruhi kedua jenis kelamin secara merata. Secara biokimiawi, hipotiroidisme sentral ditentukan oleh konsentrasi TSH yang rendah atau di bawah normal dan konsentrasi tiroksin bebas yang rendah secara tidak proporsional. Kadang-kadang, konsentrasi TSH sedikit meningkat, mungkin karena penurunan bioaktivitas. Lebih dari separuh kasus hipotiroidisme sentral disebabkan oleh adenoma hipofisis. Penyebab lain dari hipotiroidisme sentral termasuk disfungsi hipofisis atau hipotalamus karena trauma kepala, hipofisis pituitari, sindrom Sheehan, pembedahan, radioterapi, genetik, dan penyakit infiltratif. Beberapa obat diketahui dapat memengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid (panel) (Chaker *et al.*, 2017)

Hipotiroidisme Perifer

Hipotiroidisme konsumtif disebabkan oleh ekspresi enzim deiodinase 3 yang menyimpang (yang menonaktifkan hormon tiroid) dalam jaringan tumor. Meskipun sangat jarang terjadi, ekspresi berlebihan tersebut dapat menyebabkan hipotiroidisme yang parah. Peningkatan konsentrasi deiodinase 3 pertama kali dideskripsikan pada bayi yang baru lahir dengan hemangiomatosis hepatic infantil, tetapi juga dapat terjadi pada pasien dengan tumor pembuluh darah dan fibrotik serta tumor stroma saluran cerna. Pasien dengan sindrom genetik langka yang menyebabkan berkurangnya sensitivitas terhadap hormon tiroid (panel) biasanya memiliki konsentrasi TSH yang normal, tetapi juga dapat muncul dengan hipotiroidisme spesifik jaringan (Chaker *et al.*, 2017)

Faktor Risiko

Perubahan Langsung Perubahan Iklim

Asia Selatan khususnya Pakistan sangat rentan terhadap perubahan iklim yang menjadi masalah lingkungan dan kesehatan secara bersamaan dan diperkirakan akan semakin memburuk seiring berjalannya waktu (Malik, Awan and Khan, 2012). Perubahan suhu lingkungan dapat mengubah konsentrasi serum pada hormon tiroid dan metabolismenya (Bank, 2017).

Pengaruh Tidak Langsung Perubahan Iklim

Perubahan iklim merupakan faktor penting yang dapat memperburuk hipotiroidisme.

Secara tidak langsung, perubahan ini juga memengaruhi beberapa faktor yang berpengaruh pada kesehatan tiroid, seperti ketersediaan yodium, sumber daya air minum dan kualitas udara.

Ketersediaan Yodium

Sekitar 40% dari populasi dunia berisiko mengalami kekurangan yodium yang dimana kekurangan yodium dapat menyebabkan gondok (Hidayat, 2024)

Sumber Daya Air Minum

Perubahan iklim berdampak besar pada sumber daya air minum yang nantinya akan menjadi masalah kesehatan dan kualitas hidup manusia (Otto *et al.*, 2023)

Kualitas Udara

Polusi udara telah menjadi salah satu ancaman terbesar bagi kesehatan penduduk yang dikaitkan dengan efek buruk pada kelenjar tiroid, termasuk gangguan fungsi tiroid dan penurunan kapasitasnya untuk mensintesis hormon (Darbre, 2018)

Patofisiologi

Produksi dan pelepasan hormon tiroid diatur oleh umpan balik yang sangat sensitif, yaitu poros hipotalamus-hipofisis-tiroid. TSH yang disekresikan di hipofisis anterior di bawah aktivasi hormon tirotropin yang di produksi di hipotalamus yang secara langsung merangsang sintesis kelenjar tiroid. TSH akan mengatur produksi dan sekresi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid yaitu T4 dan T3. TSH serum akan mengikuti irama sirkadian yaitu tinggi tertinggi antara jam 9 malam dan 5 pagi dan terendah antara jam 4 sore dan jam 7 malam. Kelenjar tiroid mengsekresikan sebagian besar T₄ dan hanya T₃ hanya 20% dari T₃ yang tersebar. T₃ yang tersisa di produksi oleh jaringan perifer seperti pada hati dan otot rangka dengan cara mengaktifkan enzim tipe 1 dan tipe 2 iodothyronine deiodinase (DIO1 dan DIO2) yang memecah atom yodium dari T₄. Sebagian besar sirkulasi dari T₄ dan T₃ terikat pada protein transport seperti thyroxine-binding globulin (TBG), transthyretin dan albumin (Chaker L, et al. 2022). Metabolisme kelenjar tiroid diatur oleh sistem umpan balik negatif. TSH dikendalikan oleh kelenjar pituitari sebagai respon umpan balik dari free thyroxine (FT₄) dan free triiodothyronine (FT₃) yang bertindak sebagai biosensor kadar hormon tiroid. Sekresi TSH akan meningkat ketika sintesis hormon tiroid menurun. Sistem kontrol memiliki waktu respons yang agak lambat dan ada kemungkinan untuk mendeteksi beberapa perbedaan antara kadar TSH dan konsentrasi hormon tiroid plasma selama periode non-keseimbangan yang terjadi pada awal hipotiroidisme (Bereda, 2023)

Tanda dan Gejala

Gejala klinis pada penderita hipotiroidisme biasanya muncul secara perlahan. Namun, pada beberapa orang, gejala dapat terasa lebih cepat dalam beberapa bulan. Secara umum, semakin rendah kadar hormon tiroid dan semakin lama kondisi ini berlangsung, semakin parah gejala yang dialami. Hipotiroidisme subklinis (ringan) sering kali menimbulkan gejala ringan atau bahkan tanpa gejala, sedangkan hipotiroidisme berat umumnya menyebabkan gejala yang lebih serius (Suryantini, 2024). Gejala hipotiroidisme yang paling umum pada orang dewasa adalah kelelahan, kelesuan, intoleransi dingin, kenaikan berat badan, sembelit, perubahan suara dan kulit kering (Chaker *et al.*, 2017). Selain gejala umum, hipotiroidisme juga menimbulkan gejala pada kardiovaskular seperti gagal jantung, hematologi seperti anemia makrositer, anemia normositik, anemia defisiensi besi, neuromuskular seperti mialgia, reproduksi seperti meoragia dan infertilitas, dan pada metabolisme seperti hiperlipidemia (Gilbert, 2021)

Diagnosis

Pemeriksaan dapat dilakukan dengan menghitung skor berdasarkan skala Billewicz dan Zulewski, tetapi skala ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Oleh karena itu, selain pemeriksaan klinis dan fisik, pemeriksaan laboratorium juga diperlukan. Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun yang memicu produksi antibodi abnormal yang merusak enzim tiroid peroksidase, dikenal sebagai antibodi anti-tiroid peroksidase (TPO Ab). Pemeriksaan TPO Ab dianjurkan pada kecurigaan adanya tiroiditis autoimun, serta pada wanita yang mengalami keguguran berulang atau infertilitas. Jika hipotiroidisme dicurigai dan disertai keluhan seperti sakit kepala atau gangguan penglihatan, perlu dilakukan pemeriksaan fungsi hormon dan pencitraan pituitari (Tarigan and Siahaan, 2021). Bila tanda dan gejala menimbulkan kecurigaan, dokter harus memeriksa kadar TSH serum. Bila kadar TSH berada dalam kisaran normal, etiologi lain untuk tanda dan gejala harus dicar. Bila kelenjar pituitari yang menjadi penyebabnya maka lakukan pemeriksaan kadar FT₄. Jika kadar FT₄ normal, evaluasi tiroid tidak dilanjutkan (Wilson, 2021)

Tabel 1. Nilai Laboratorium pada Hipotiroidisme

TSH	FT ₄	FT ₃	Kemungkinan Diagnosis
Tinggi	Rendah	Rendah	Hipotiroidisme primer
Tinggi	Normal	Normal	Risiko tinggi terkena hipotiroidisme
Tinggi	Normal	Normal	Risiko rendah terkena hipotiroidisme
Tinggi	Tinggi	Rendah	Efek amiodarone (Cordarone) pada konversi T ₄ dan T ₃
Tinggi	Tinggi	Tinggi	Resistensi terhadap hormon tiroid perifer
Rendah	Rendah	Rendah	Disfungsi tiroid hipofisis

Tatalaksana

Tatalaksana Farmakologi

Levotiroksin merupakan standar emas untuk pengobatan hipotiroidisme (R. Elmor *et al.*, 2017). Tujuan pengobatan levotiroksin adalah untuk mengurangi gejala dan mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang (Chiavato, Magri and Carlé, 2019). Dosis awal levotiroksin tergantung pada usia pasien, penyakit penyerta seperti penyakit jantung, dan etiologi penyebabnya. Dosis levotiroksin di antara 0,4 dan 4,0 mIU/L. Orang dewasa yang berusia kurang dari 50 tahun menerima dosis penuh 1,6 µg/kg/hari secara oral, seseorang yang menderita penyakit arteri koroner atau yang berusia 50-60 tahun menerima dosis yang lebih rendah yaitu 25-50 µg/hari. Pada ibu hamil, penyesuaian dosis levotiroksin bertujuan untuk mencapai kadar TSH normal yaitu dengan dosis 2,5 mIU/L atau dibawahnya (Pearce *et al.*, 2017). Setelah diberikan levotiroksin kadar TSH harus diukur 4-6 minggu setelah dimulainya terapi. Pasien dengan kadar TSH yang sudah mencapai kadar normal harus dipantau setiap 12 bulan (Chiavato, Magri and Carlé, 2019).

Tatalaksana Non Farmakologi

Tatalaksana non farmakologi bertujuan untuk membantu memulihkan fungsi normal kelenjar tiroid dan secara keseluruhan berdampak positif pada kesehatan seseorang serta membantu mengurangi gejala hipotiroidisme

Hindari Mengonsumsi Gula

Makanan olahan gula dapat menyebabkan peningkatan peradangan dalam tubuh. Peradangan ini akan memperlambat konversi hormon tiroid, yang dapat memperburuk kondisi penyakit (Adiba M. *et al.*, 2022).

Konsumsi Selenium

Selenium berperan penting dalam metabolisme hormon tiroid. Mengonsumsi suplemen selenium terbukti membantu menyeimbangkan kadar Triiodothyroinine (T3) dan Thyroxine (T4) dalam tubuh (Padiba M. *et al.*, 2022).

Konsumsi Zinc

Zinc diperlukan untuk hormon tiroid. Zinc dapat dikombinasikan dengan selenium yang dapat membantu meningkatkan fungsi tiroid. Makanan yang mengandung zinc adalah daging merah, kerang, kacang-kacangan, dan yoghurt (Adiba M. *et al.*, 2022).

Konsumsi Vitamin B

Hipotiroidisme memengaruhi kadar vitamin B12 dalam tubuh. Mengonsumsi vitamin B12 membantu memperbaiki kerusakan yang disebabkan hipotiroidisme. Selain itu, vitamin b12 membantu mengatasi rasa lelah yang merupakan gejala utama dari hipotiroidisme. Makanan yang mengandung vitamin B adalah kacang-kacangan, susu, keju, telur, tuna dan asparagus (Adiba M. *et al.*, 2022).

Diet Bebas Gluten

Menurut beberapa penelitian, penderita penyakit tiroid menderita penyakit celiac. Penyakit celiac merupakan gangguan pencernaan dimana gluten memicu respon imun pada saluran cerna. Menghindari produk gluten dalam diet membantu mengurangi risiko penyakit celiac pada pasien tiroid, jadi alih-alih mengkonsumsi roti gandum, beralihlah ke roti tawar yang memiliki lebih banyak manfaat kesehatan (Adiba M. *et al.*, 2022).

Tidur yang Cukup

Tidur 8 jam yang cukup di malam hari membantu mengelola stres dan kecemasan serta membantu mengurangi gejala hipotiroid. Tidur pada waktu yang sama setiap hari dan tidur lebih awal di malam hari mempunyai efek positif bagi kesehatan fisik dan mental seseorang (Adiba M. *et al.*, 2022).

Rutin Olahraga

Selain pengobatan tiroid, beberapa olahraga terbukti bermanfaat dalam mengurangi hipotiroid. Hal ini dapat dikelola dengan beberapa perubahan gaya hidup. Olahraga seperti berenang, pilates, zumba, jalan kaki membantu dalam mengelola gejala hipotiroid (Adiba M. *et al.*, 2022).

Komplikasi

Hipotiroidisme berat yang tidak diobati dan berlangsung lama akan menimbulkan komplikasi berupa koma miksedema. Koma miksedema memiliki angka mortalitas 10-45% dan biasanya terjadi pada lanjut usia. Skor Glasgow 8-10 menandakan suatu koma miksedema (Tarigan and Siahaan, 2021). Koma Miksedema menyebabkan perubahan status mental, hipotermi, bradikardi dan pada akhirnya akan mengakibatkan sindrom disfungsi banyak organ dan kematian (Chaker *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Hipotiroid gangguan endokrin dimana kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid dalam jumlah yang sedikit. Hipotiroid umumnya lebih sering terjadi pada perempuan. Etiologi dari hipotiroid ada 3, yaitu primer (dari kelenjar tiroid itu sendiri), central (gangguan hipofisis), dan perifer (masalah pada jaringan atau organ diluar kelenjar tiroid). Tanda dan gejala hipotiroid

terjadi karena muncul seperti, penambahan berat badan, kelelahan, konsentrasi yang buruk, depresi, nyeri otot yang menyebar, menstruasi yang tidak teratur, dan konstipasi, tanpa ada gejala tertentu yang secara pasti dapat memprediksi adanya hipotiroidisme. Pemeriksaan yang dapat dilakukan yaitu, anamnesis untuk melihat tanda dan gejala yang timbul, pemeriksaan fisik untuk melihat adanya pembesaran kelenjar, edema pitting, kulit kering dll dan pemeriksaan penunjang. Tatalaksana farmakologi dengan Levotiroksin sedangkan terapi non farmakologi yaitu, dengan membatasi konsumsi gula, konsumsi selenium, konsumsi zinc, konsumsi vitamin B12, diet bebas gluten, tidur cukup dll. Komplikasi bisa berupa hipertensi, dislipidemia, gangguan kardiovaskular, infertilitas, gangguan fungsi kognitif hingga gangguan neuromuskular

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis sampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian artikel ini baik secara moral maupun materil

DAFTAR PUSTAKA

- Adiba M, P. *et al.* (2022) 'Pharmacological and Non – Pharmacological Strategies for Managing Hypothyroidism', pp. 479-485.
- Asian Development Bank (2017) Climate Change Profile of Pakistan
- Bereda, G. (2023) 'Definition , Causes , Pathophysiology , and Management of Hypothyroidism', pp. 1–5.
- Chaker, L. *et al.* (2017) 'Hypothyroidism', *The Lancet*, 390(10101), pp. 1550–1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- Chiovato, L., Magri, F. and Carlé, A. (2019) 'Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going', *Advances in Therapy*, 36, pp. 47–58. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
- Darbret, P. D. (2018) 'Overview of air pollution and endocrine disorders', pp. 191–207.
- Gilbert, J. (2021) 'Hypothyroidism Key points'. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.05.013.
- Hidayat, M. (2024) 'Factors responsible for the persistence of Hypothyroidism among Pakistani Women', 40(1), pp. 222–227.
- 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), pp. 1–9. doi: 10.1210/jendso/bvab194.
- Lemieux, P. *et al.* (2021) 'Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes', *Thyroid*, 31(5), pp. 841–849. doi: 10.1089/thy.2020.0609.
- Lestari, Y. D. (2023) 'Komplikasi Hipotiroid dalam Kehamilan: Systematic Review', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 19(2), p. 187. doi: 10.24853/jkk.19.2.187-196.
- Malik, S. M., Awan, H. and Khan, N. (2012) 'Mapping vulnerability to climate change and its repercussions on human health in Pakistan', pp. 1–10.
- Otto, F. E. L. *et al.* (2023) 'OPEN ACCESS Climate change increased extreme monsoon rainfall , flooding highly vulnerable communities in Pakistan', *Environmental Research: Climate*, 2(2), p. 25001. doi: 10.1088/2752-5295/acbfd5.
- Patients, D. H. *et al.* (2017) 'Pharmacoeconomics : Open Access The Economic Impact of Changing Levothyroxine Formulations in', 2(2), pp. 17–22. doi: 10.4172/2472-1042.1000113.
- Pearce, E. N. *et al.* (2017) '2017 Guidelines of the American Thyroid Association', 27(3). doi: 10.1089/thy.2016.0457.

- Suryantini, N. K. M. (2024) ‘pISSN:2355-7583 | eISSN:2549-4864
<http://ejurnalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan>’, 11(6), pp. 1227–1234.
- Tarigan, M. B. and Siahaan, J. M. (2021) ‘Diagnosis Dini Dan Tatalaksana Hipotiroid’,
Majalah Ilmiah METHODA, 11(2), pp. 145–148. doi:
10.46880/methoda.vol11no2.pp145-148.
- Wilson, S. A. (2021) ‘Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment’, pp. 605–613.