

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipotiroid Kongenital

Hipotiroid kongenital adalah kondisi kurangnya hormon tiroid akibat gangguan fungsi aksis hipotalamus, hipofisis dan tiroid yang terjadi sejak lahir. Gejala klinis pada hipotiroid kongenital seringkali tidak tampak pada bayi baru lahir akibat hormon tiroid ibu yang masuk melalui plasenta. Meskipun demikian kelainan ini merupakan sesuatu yang harus segera dikenali agar dapat mencegah terjadinya gangguan pertumbuhan dan perkembangan susunan saraf pusat pada anak.^{7, 8}

Berdasarkan letak gangguannya, hipotiroid kongenital diklasifikasikan menjadi hipotiroid kongenital primer, sekunder/tersier/sentral. Pada hipotiroid kongenital primer kelainan berada pada kelenjar tiroid karena kelenjar tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna. Hal ini menyebabkan produksi triiodotironin (T3) dan tetraiodotironin (T4) rendah walaupun hipotalamus dan hipofisis mengeluarkan TSH. Sedangkan pada hipotiroid kongenital sekunder/tersier/sentral kelainan terjadi pada hipotalamus atau hipofisis sehingga menyebabkan produksi TSH rendah yang berakibat penurunan produksi T3 dan T4.³

Berdasarkan lama kebutuhan terapi, hipotiroid kongenital dibagi menjadi hipotiroid kongenital transien dan permanen. Hipotiroid kongenital permanen disebabkan oleh gangguan perkembangan kelenjar tiroid atau gangguan sintesis hormon tiroid, pada kasus ini diperlukan pengobatan dalam jangka waktu lama. Sebagian dari kasus hipotiroid kongenital belum dapat diketahui penyebabnya baik setelah melalui rangkaian pemeriksaan penunjang maupun percobaan penghentian terapi, untuk itu evaluasi ulang pada usia 3 tahun direkomendasikan untuk dapat membedakan hipotiroid kongenital transien dan permanen.^{9, 10}

1. Kematangan fungsi kelenjar tiroid

Perkembangan kelenjar tiroid dimulai saat usia gestasi 4 minggu, berasal dari penonjolan sel endoderm pada dasar faring media membentuk divertikulum yang disebut duktus tiroglosalis. Duktus tiroglosalis kemudian memanjang dan ujung distalnya membentuk dua buah lobus yang terletak dibelakang lidah. Tempat asal

duktus tiroglosalis pada lidah menetap menjadi sekum. Selanjutnya sel epitel kedua lobus akan berproliferasi dan membesar membentuk kelenjar tiroid, dimana perkembangan ini berakhir pada hari ke-50.³

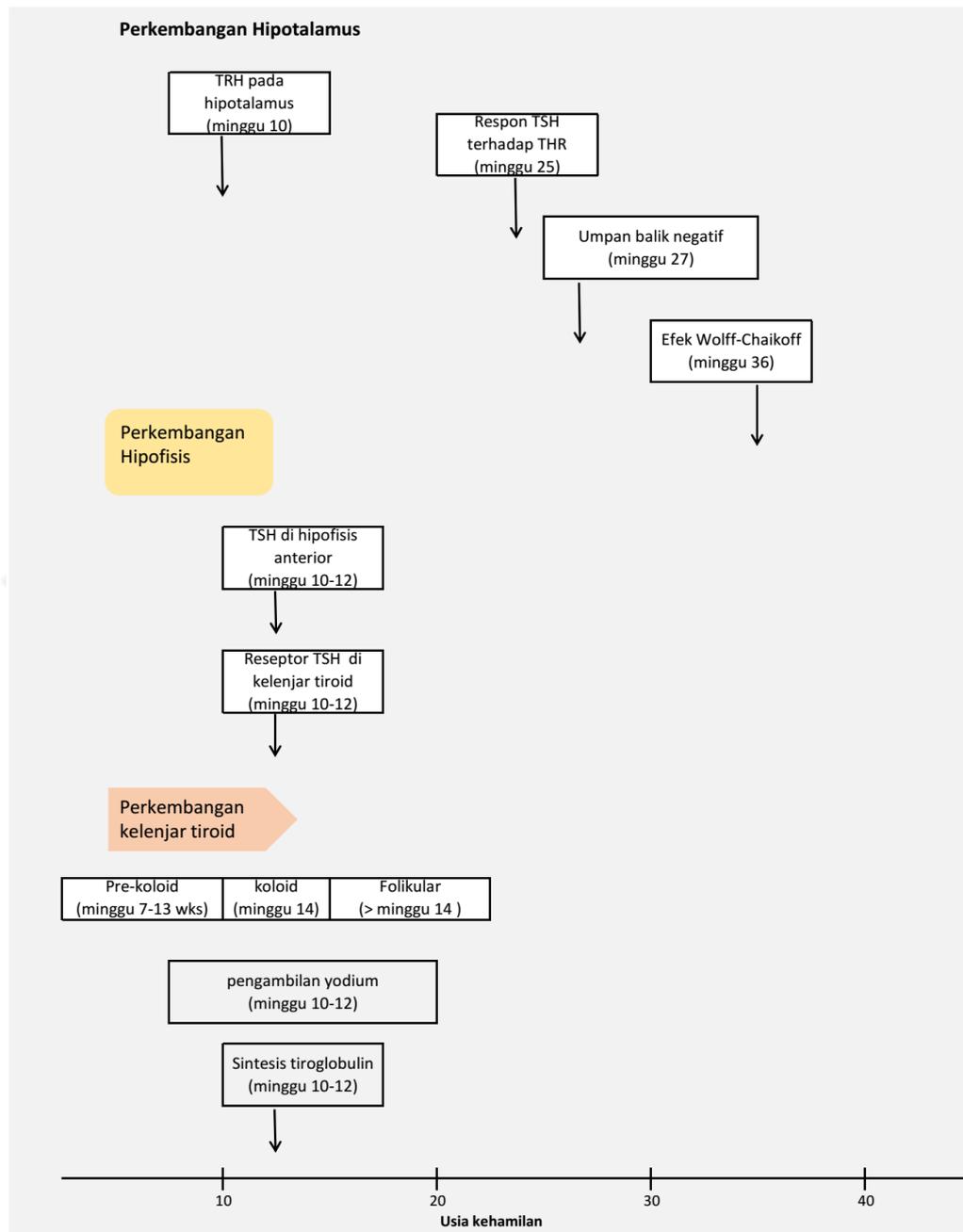
Kelenjar tiroid merupakan kelenjar berperan dalam sekresi hormon tiroid yaitu T4 dan T3 yang berfungsi untuk pertumbuhan dan perkembangan. Sintesis tiroglobulin terdeteksi pada minggu ke-4, *iodine trapping* pada minggu ke-8 hingga 10, TRH hadir di neuron hipotalamus pada usia kehamilan 6-8 minggu dan sekresi TSH serta produksi T4 dapat dideteksi pada minggu ke-12.^{3, 11,12}

Pada trimester pertama kehamilan, TRH terutama diproduksi oleh pankreas janin dan plasenta yang distimulasi oleh TSH. TRH mulai diproduksi oleh plasenta pada usia kehamilan 7 minggu dan nilainya akan semakin turun seiring berjalannya waktu. Hipofisis anterior mensekresi TSH dalam jumlah kecil sampai pertengahan kehamilan dan akan meningkat pada usia kehamilan 16-18 minggu. Respon kelenjar tiroid terhadap TRH mulai muncul pada awal trimester tiga dan kematangan umpan balik negatif muncul pada akhir trimester tiga hingga 2 bulan setelah kelahiran. Efek Wolff Chaikoff yang merupakan kemampuan untuk menurunkan penyimpanan yodium sebagai respon dari paparan yodium yang berlebihan sempurna pada usia kehamilan 36-40 minggu.¹³

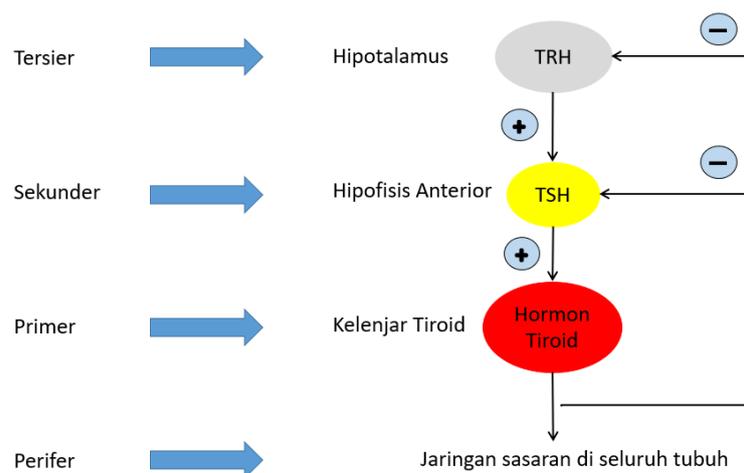
Hormon tiroid diangkut dalam darah dan secara nonkovalen melekat pada tiga protein: *thyroxine-binding globulin* (TBG), albumin, dan *transthyretin* atau *thyroxine-binding prealbumin*. 50% T3 dalam sirkulasi diikat oleh TBG, 50% oleh albumin, dan 0,3% tidak terikat atau bebas. Sedangkan 70% T4 terikat oleh TBG dan 0,03% *free* T4 (FT4).^{3,15} Sebagian besar T4 akan dideiodinasi menjadi T3, kemudian 90% T3 akan berikatan dengan reseptor tiroid intrasel. Selanjutnya T3 akan masuk ke dalam inti sel melalui ikatan dengan reseptor retinoid. Reseptor retinoid termasuk di dalam kelompok reseptor hormon steroid yaitu glukokortikoid, androgen, estrogen, progesteron dan vitamin D. Ikatan ini akan membentuk heterodimer yang melekat pada *deoxyribonucleic acid* (DNA), mengawali proses transkripsi DNA menjadi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) dan menghasilkan protein baru.^{3,16}

Aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid (HHT) bertanggung jawab untuk bekerja untuk mempertahankan konsentrasi hormon tiroid yang stabil dengan mengontrol

sintesis dan sekresi dua hormon tiroid: T3 dan T4. Hipotalamus menghasilkan TRH, yang merangsang sel-sel tiotropik hipofisis untuk menghasilkan TSH. TSH akan berikatan dengan reseptor TSH di kelenjar tiroid, ikatan ini akan memicu terbentuknya tiroglobulin dan pegikatan yodium.¹⁴



Gambar 1. Perkembangan kelenjar tiroid.¹³



Gambar 2. Aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid (HHT) ³

Proses sintesis T₄ dan T₃ oleh kelenjar tiroid melalui beberapa tahapan yaitu yodium akan ditangkap secara aktif oleh kelenjar tiroid (*iodine trapping*) melalui *sodium iodine transporter* (NIS), kemudian terjadi oksidasi yodium yang dikatalisasi oleh enzim tiroid peroksidase, selanjutnya terjadi ikatan dari molekul iodotirosin dalam tiroglobulin, penggabungan antara satu monoiodotirosin (MIT) dan satu molekul diiodotirosin (DIT) membentuk T₃, sedangkan 2 DIT akan membentuk T₄. Selanjutnya akan terjadi proteolisis dari tiroglobulin yang terjadi akibat pencernaan lisosom dan vesikel pinositik, T₄ dan T₃ yang terbebas akan disekresikan ke dalam darah. MIT dan DIT yang terbebas akan mengalami deiodinase, sedangkan yodium yang terbebas akan kembali diproses dalam pembentukan hormon.¹⁴

Aksis HHT dikendalikan melalui umpan balik negatif pada hipotalamus dan hipofisis yang diberikan oleh hormon tiroid. Pematangan aksis HHT terjadi sejak trimester kedua namun hubungan umpan balik yang normal tidak terjadi hingga kehamilan cukup bulan. Aksis HHT akan berfungsi sempurna pada usia 1-2 bulan setelah kelahiran.^{3,11,12}

2. Peran kelenjar tiroid

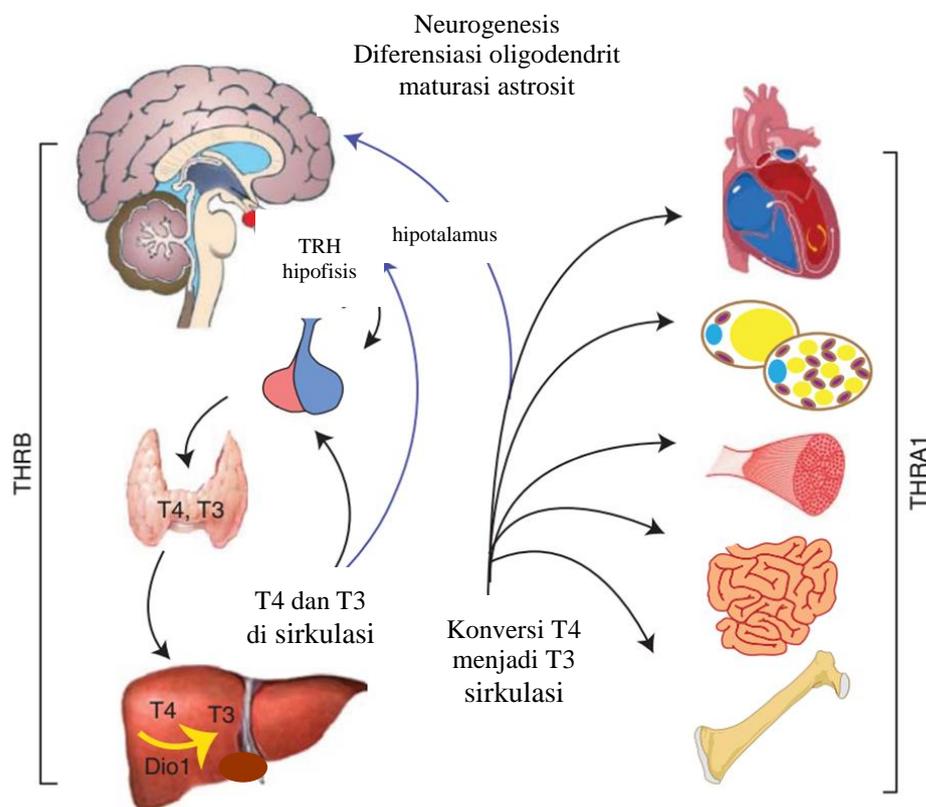
Hormon tiroid memiliki peran penting dalam pertumbuhan, metabolisme energi, pengaturan suhu tubuh, pembentukan tulang. Hormon tiroid juga berperan dalam perkembangan susunan saraf pusat termasuk dalam proses migrasi, diferensiasi neuron, sinaptogenesis, dan pembentukan selubung mielin selama periode janin, neonatus, dan bayi. T3 yang menduduki reseptor di otak janin pada trimester pertama kehamilan, hal ini memberikan bukti bahwa hormon tiroid memiliki peran penting dalam perkembangan otak. Disfungsi hormon tiroid selama periode ini menyebabkan gangguan kecerdasan yang ireversibel.^{3,6}

Hormon tiroid masuk ke dalam otak melalui parenkim kapiler pada sawar darah otak, pleksus koroid cairan serebrospinal dan ventrikel tiga, dibawa oleh transporter khusus yaitu MCT8, MCT10, *L-type amino acid transporter* (LAT1), LAT2 dan OATP1C1. Selanjutnya hormon tiroid akan diikat oleh dalam otak yang terdiri dari reseptor tiroid A dan B. RHTA merupakan 80% reseptor di otak, RHTA terdiri dari 3 reseptor yaitu RHTA1, 2 dan 3. RHTA1 berperan pada neurogenesis, diferensiasi oligodendrosit dan kematangan astrosit.¹⁷

RHTB terdiri atas 3 reseptor yaitu RHTB1,2 dan 3 yang mampu berikatan dengan DNA. RHTB2 dominan terbentuk di otak dan diekspresikan di reseptor hormon tiroid (RHT) area tertentu seperti hipotalamus, hipofisis, oligodendrosit, serta jaringan sensorik di telinga bagian dalam dan retina. RHTB3 terutama diekspresikan di hati dan di korteks serebral.¹⁷ Selanjutnya, hormon tiroid merangsang sekresi hormon pertumbuhan, produksi *insulin-like growth factor 1* dan pematangan tulang. Terhadap tulang hormon tiroid berperan dalam memacu proliferasi dan pertumbuhan osteoblas dan osteoklas. Oleh karena itu, aktivitas hormon tiroid yang tidak mencukupi dapat mengakibatkan gagal tumbuh dan osteoporosis dini di masa dewasa.^{3,6}

Pada jantung hormon tiroid memberikan efek inotropik dan kronotropik.³ T3 melalui ikatan dengan RHTA1 akan mengatur apparatus kontraktil jantung melalui pengaturan protein penting jantung yaitu protein *sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase* (SERCA2) dan mitra penghambatnya yaitu *phospholamban* (PLB). SERCA2 berfungsi untuk memompa ion kalsium kembali ke retikulum sarkoplasma pada fase relaksasi miofilamen. SERCA2 diatur secara

positif oleh T3, sedangkan PLB diatur secara negatif dalam pengaturan kalsium di retikulum sarkoplasma sehingga miosit dapat melakukan kontraksi dan relaksasi dengan optimal.¹⁸



Gambar 3. Fungsi reseptor hormon tiroid¹⁷

Pada sistem gastrointestinal, hormon tiroid memacu motilitas dari saluran pencernaan, sedangkan pada sistem hematologi menginduksi eritropoesis dan proliferasi eritrosit.³ T4 merangsang sintesis hemoglobin dan meningkatkan pembentukan eritrosit. Terdapat hubungan antara hipotiroidisme dan anemia, dimana pasien dengan hipotiroidisme subklinis memiliki kadar hemoglobin yang lebih rendah dan memiliki prevalensi anemia yang lebih tinggi daripada pasien eutiroid.¹⁹

3. Hubungan tiroid maternal-fetal

Hormon tiroid janin cukup rendah pada awal kehamilan dan mulai meningkat secara signifikan pada trimester ke dua. Keterlambatan produksi saat masa janin

berhubungan dengan waktu yang diperlukan untuk kematangan kelenjar tiroid dan aksis HHT. Sehingga pada masa ini janin sangat bergantung pada aliran hormon tiroid ibu yang diregulasi oleh enzim deiodinase pada plasenta. Enzim ini mencegah transfer hormon tiroid yang terlalu banyak. TRH dan T4 akan melalui plasenta hingga sampai kepada janin. Kadar T4 janin pada trimester pertama mencerminkan kadar hormon tiroid ibu. Jumlah total T4 pada janin 100 kali lebih rendah dari ibu dengan konsentrasi FT4 kurang lebih sepertiga dari ibu. Ketergantungan ini akan semakin berkurang seiring dengan kematangan aksis HHT. Pada saat lahir, 30-50% kadar T4 pada darah tali pusat janin berasal dari ibu.^{11, 20}

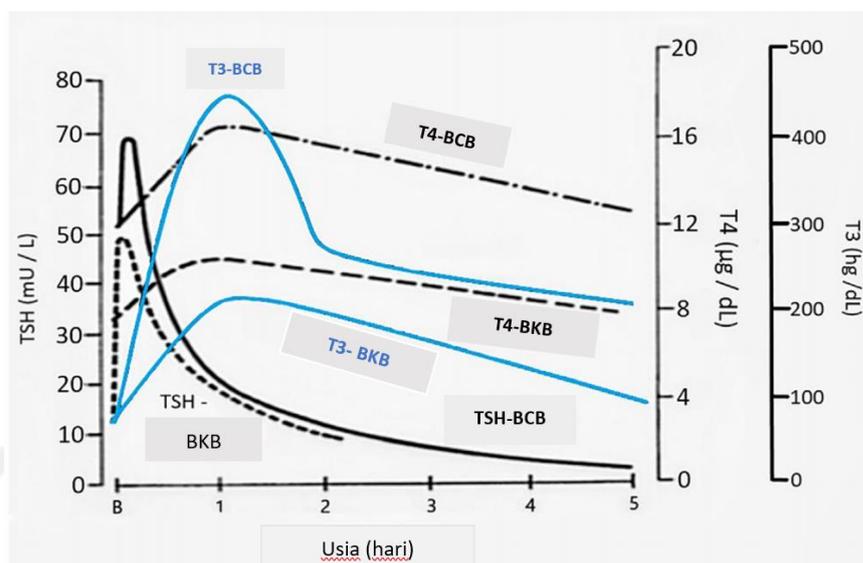
Kondisi eutiroid pada ibu hamil sangat penting untuk pertumbuhan janin. Bayi yang lahir dari ibu dengan kadar T4 rendah, akan memiliki kecerdasan intelektual yang lebih rendah dari bayi yang lahir dari ibu eutiroid. Sebagai respon ketergantungan janin pada ibu, maka konsentrasi T4 pada ibu hamil akan meningkat 25-50%, diiringi dengan peningkatan TBG, sehingga ibu hamil juga harus mencukupi kebutuhan asupan yodium. Tunjangan diet yodium yang direkomendasikan (RDA) meningkat dari 150 µg setiap hari menjadi 250-300 µg setiap hari pada kehamilan.¹¹

Kondisi disfungsi tiroid pada ibu baik berupa hipotiroidisme maupun hipertiroidisme dapat berpengaruh pada janin. Prevalensi kejadian hipotiroidisme pada ibu terjadi 0,3%, ibu yang menderita hipotiroidisme harus mendapat terapi yang tepat agar tercapai kondisi eutiroid sehingga janin tetap mendapat pasokan hormon tiroid ibu yang adekuat.²

B. Hipotiroidisme pada BKB

Fungsi tiroid pada BKB berhubungan dengan imaturitas aksis HHT yang berbanding lurus dengan usia gestasi.²² Pada usia kehamilan 24-32 minggu, kelenjar tiroid pada BKB memiliki berat yang lebih rendah yaitu 0,44 gram, sedangkan pada bayi cukup bulan (BCB) beratnya dapat mencapai 1,79 gram. Gangguan fungsi kelenjar tiroid pada BKB seringkali bersifat transien, dimana frekuensinya semakin meningkat pada bayi dengan berat bayi lahir rendah (BBLR).^{13,23} BKB memiliki nilai T4 pada tali pusat yang lebih rendah daripada BCB. Faktor utama yang mempengaruhi fungsi tiroid pada BKB adalah imaturitas

pada aksis HHT, sintesis hormon tiroid dan metabolisme hormon tiroid, insufisiensi asupan yodium serta beberapa penyakit sistemik.²⁴



Gambar 4. Perubahan nilai serum T3, T4 dan TSH pada BKB dan BCB.²

Pada BCB produksi TSH akan meningkat beberapa menit setelah kelahiran, hingga mencapai nilai tertinggi yaitu 60-80 mU/L pada 30-90 menit setelah pemotongan tali pusat, kemudian akan turun hingga < 20 mU/L pada akhir minggu pertama. Adanya lonjakan TSH akan menyebabkan T4, FT4, T3 meningkat pada 24 jam pertama, kemudian berangsur-angsur turun pada 1-2 minggu kehidupan. BKB juga mengalami pola perubahan hormon dengan nilai yang lebih rendah yaitu diantara 30 sampai 50 mU/L.²⁶

Skrining ulang tambahan pada neonatus kurang bulan dengan berat lahir rendah direkomendasikan untuk dilakukan pada 4 minggu kehidupan, ketika berat badan mencapai 2500 gram atau saat keluar dari rumah sakit meskipun hasil skrining awal bayi baru lahir normal. Pada penapisan ulang didapatkan insidensi yang meningkat yaitu 1:300 pada BBLR dan 1:50 pada bayi berat bayi lahir sangat rendah (BBLSR). BKB sering mengalami penurunan nilai serum T4 dan T3 pada minggu pertama kehidupan hingga lebih rendah dari saat bayi lahir. Faktor yang mempengaruhi hal ini diantaranya masalah gizi, penurunan produksi TBG, ketidakmatangan aksis HHT dan kelenjar tiroid serta kebutuhan T4 yang meningkat.⁶

Tabel 1. Nilai hormon tiroid pada berbagai usia kehamilan²⁴

Usia Gestasi (Minggu)	Usia spesimen (hari)	FT4 (ng/dL) ± sd	T4 (µg/dL) ± sd	TSH (µu/L) ±sd
23-27	Tali pusat	1,28 ± 0,4	5,4 ± 2	6,8 ± 2,9
	7	1,47 ± 0,6	4 ± 1,8	3,5 ± 2,6
	14	1,45 ± 0,5	4,7 ± 2,6	3,9 ± 2,7
	28	1,5 ± 0,4	6,1 ± 2,3	3,8 ± 4,7
28-30	Tali pusat	1,45 ± 0,4	6,3 ± 2,1	7 ± 3,7
	7	1,82 ± 0,7	1,28 ± 0,4	3,6 ± 2,5
	14	1,65 ± 0,4	6,6 ± 2,3	4,9 ± 11,2
	28	1,71 ± 0,4	7,5 ± 2,3	3,6 ± 2,5
30-34	Tali pusat	1,49 ± 0,3	7,6 ± 2,3	7,9 ± 5,2
	7	2,14 ± 0,6	9,4 ± 3,4	4,9 ± 11,2
	14	1,98 ± 0,4	9,1 ± 3,6	3,8 ± 9,3
	28	1,88 ± 0,5	8,9 ± 3	3,5 ± 3,4
>37	Tali pusat	1,41 ± 0,3	9,2 ± 1,8	6,7 ± 4,8
	7	2,7 ± 0,6	12,7 ± 2,9	2,6 ± 1,8
	14	2,03 ± 0,3	10,7 ± 1,4	2,5
	28	1,65 ± 0,3	9,7 ± 2,2	1,8 ± 0,9

1. Epidemiologi hipotiroid kongenital

Insidensi global hipotiroid kongenital adalah 1 pada setiap 2000-4000 kelahiran hidup. Insidensi ini bervariasi pada setiap lokasi geografis. Pada bayi dengan BBLR insidensi meningkat yaitu 1:300 dan 1:50 pada bayi BBLSR, dimana perempuan lebih banyak terkena dibandingkan laki-laki dengan rasio 2-4:1.²⁷

Di Jepang insiden hipotiroid kongenital primer adalah 1:7400, namun setelah program skrining dimulai insidensinya meningkat dari 1:3000-4000 pada tahun 1900an dan kemudian menjadi 1: 2000-2500 pada tahun 2000an. Salah satu faktor yang menjadi penyebab dari meningkatnya insidensi hipotiroid kongenital adalah meningkatkan jumlah kelahiran kurang bulan dan bayi dengan berat lahir rendah. Dalam sebuah penelitian di Jepang tahun 2008, 54% kasus hipotiroid kongenital primer disebabkan oleh disgenesis tiroid (kelenjar tiroid ektopik pada 37% dan hipoplasia kelenjar tiroid pada 17%) dan sisanya 46% kasus hipotiroid kongenital terjadi karena dishormonogenesis. Mutasi pada gen DUOX2 sangat

umum ditemukan dan diidentifikasi pada sekitar 20% kasus dishormonogenesis. Sebaliknya, pada disgenesis tiroid, mutasi genetik hanya dapat diidentifikasi pada 5-10% pasien.⁶

Berdasarkan data yang dikumpulkan oleh Unit Koordinasi Kerja Endokrinologi Anak Indonesia, ditemukan 595 kasus hipotiroid kongenital yang ditangani selama tahun 2010. Sebagian besar kasus ini terlambat didiagnosis sehingga telah mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan motorik serta gangguan intelektual. Pada tahun 2012-2013 di RSCM dan RSHS terdapat lebih dari 70% penderita hipotiroid kongenital didiagnosis setelah umur 1 tahun, sehingga telah mengalami keterbelakangan mental yang permanen. Hanya 2,3% yang bisa dikenali sebelum umur 3 bulan. Di 11 provinsi di Indonesia, sejak tahun 2000–2013 telah di skrining 199.708 bayi dengan hasil tinggi sebanyak 73 kasus (1 :2736). Rasio ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan rasio global yaitu 1:3000 kelahiran. Bila diasumsikan rasio angka kejadian hipotiroid kongenital adalah 1:3000 dengan proyeksi angka kelahiran adalah 5 juta bayi per tahun, maka diperkirakan lebih dari 1600 bayi dengan hipotiroid kongenital akan lahir tiap tahun.²⁸

2. Fungsi tiroid pada BKB

Faktor yang mempengaruhi fungsi tiroid pada BKB diantaranya faktor tiroid, penyakit non tiroid, fungsi tiroid dari ibu, yodium dan obat-obatan. Faktor tiroid merupakan faktor yang bergantung pada usia getasi, yaitu diantaranya, imaturitas aksis HHT, volume kelenjar tiroid yang kecil sehingga kapasitasnya terbatas, metabolisme hormon tiroid fetal yang persisten, hilangnya pasokan T4 ibu, rendahnya konsentrasi TBG dan albumin. Faktor penyakit non tiroid diantaranya sepsis neonatorum, sindrom distress nafas, asfiksia, gangguan pertumbuhan janin, bakteremia, duktus arteriosus persisten dan enterokolitis nekrotikan. Selanjutnya adalah faktor fungsi tiroid pada ibu baik berupa hipotiroidisme seperti tiroiditis Hashimoto, tiroidektomi, atau hipertiroidisme pada ibu seperti penyakit graves, adenoma toksik, dan tiroiditis subakut.¹³

Faktor lain yang berperan dalam fungsi tiroid pada BKB adalah kekurangan dan kelebihan yodium serta obat-obatan yang dapat menurunkan sekresi TSH yaitu

dopamin dan okreotid sehingga produksi T3 dan T4 turun, glukokortikoid dan amiodaron melalui mekanisme penurunan sekresi TSH dan penurunan konversi T4-T3 yang bersifat transien, furosemid akan menurunkan ikatan T4 dengan TBG, sehingga FT4 meningkat dan TSH turun, fenobarbital dan fenitoin akan meningkatkan metabolisme hormon tiroid di hati dan meningkatkan ekskresi T4 dan FT4, kemudian heparin yang akan menggantikan T4 untuk berikatan dengan TBG sehingga FT4 meningkat.¹³

Terdapat dua hal yang dapat diamati pada fungsi tiroid BKB yaitu hipotiroidisme transien dan keterlambatan peningkatan TSH serta rendahnya kadar serum T4 dan FT4. Hipotiroidisme pada BKB ditandai dengan rendahnya kadar hormon tiroid pada minggu pertama hingga ke-2 dengan nilai TSH yang normal. Kadar serum T4 rendah bahkan terkadang tidak dapat terukur, imaturitas fungsi hati menyebabkan rendahnya kadar TBG sehingga T4 menjadi rendah.¹³

Pada BKB, disfungsi tiroid yang paling umum terjadi adalah *transient hypothyroxinemia of prematurity* (THOP), dimana 50% terjadi pada bayi yang lahir sebelum usia kehamilan 28 minggu. THOP ditandai oleh nilai T4 dan FT4 yang sangat rendah sedangkan TSH bisa normal atau rendah.^{23, 29}

Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Yilma dkk pada tahun 2021, yang meneliti BKB dengan usia kehamilan 24-34 minggu didapatkan hubungan antara THOP dengan berat bayi lahir rendah, kecil masa kehamilan dan penyakit jantung bawaan. Setiap peningkatan berat badan sebanyak 100 gram menurunkan risiko terjadinya THOP sebesar 10%. Insidensi kecil masa kehamilan pada kelompok THOP 4,6 kali lebih banyak, hal ini berhubungan dengan hipoksia plasenta dan keterlambatan maturitas kelenjar tiroid yang menyebabkan disfungsi tiroid.³⁰ Penyakit jantung bawaan berkaitan dengan hipotiroid kongenital melalui mekanisme genetik pada saat perkembangan jantung dan kelenjar tiroid.²⁹

Banyak penelitian mendokumentasikan hubungan antara THOP dan hasil perkembangan saraf yang abnormal. Namun, terdapat pula beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa keadaan hipotiroidisme tidak berbahaya bagi perkembangan saraf pada BKB. Perdebatan terus berlanjut mengenai apakah THOP benar-benar berbahaya bagi otak yang sedang berkembang. Bagaimanapun, BKB berisiko mengalami gangguan perkembangan saraf, dan semakin kurang bulan

seorang bayi, semakin tinggi risiko terjadinya gangguan tersebut. Hal ini sebagaimana disampaikan sebelumnya, bahwa hormon tiroid juga memainkan peran penting dalam pematangan paru-paru, jantung, dan sistem vaskular. Terdapat hubungan antara kadar T4 dan T3 yang rendah saat lahir atau selama periode neonatal dan masalah klinis seperti kematian yang lebih tinggi, gangguan pernapasan, perdarahan intraventrikular dan peningkatan risiko kerusakan otak.²³

3. Peran yodium pada BKB

Yodium merupakan mikronutrien esensial dengan jumlah kecil yaitu antara 15-20 mg dan sebagian besar ditemukan pada kelenjar tiroid. Kekurangan yodium akan mempengaruhi produksi hormon tiroid, pada masa janin dan neonatus, defisiensi yodium dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kehamilan, seperti berat bayi lahir rendah, hipotiroid kongenital, abortus hingga kematian janin, hipotiroidemia juga berhubungan dengan gangguan perkembangan saraf termasuk keterlambatan kognitif dan risiko terjadinya palsy serebral, sedang dampak jangka panjangnya adalah dapat menyebabkan terjadinya retardasi mental.^{31, 32}

Garam merupakan sarana ideal untuk iodisasi, garam beryodium di Indonesia memiliki kadar yodium 40 ppm, apabila perkiraan konsumsi yodium perhari adalah 10 gram, maka konsumsi potassium yodium adalah 400 gram dalam sehari setara dengan 230 gram. Rekomendasi WHO terhadap asupan yodium pada ibu hamil dan menyusui adalah 250 µg/hari, dimana kebutuhan ini lebih tinggi dari orang dewasa di atas usia 12 tahun yaitu 150 µg/hari.³¹ Dalam suatu studi metaanalisa oleh Nazeri dkk pada tahun 2021, pemberian suplementasi yodium pada ibu hamil dapat meningkatkan status yodium pada ibu hamil dan neonatus; namun tidak memiliki efek menguntungkan pada berat, panjang, lingkar kepala saat lahir, serta pada kognitif, bahasa, atau perkembangan motorik anak selama 2 tahun pertama kehidupan.³³

Defisiensi yodium berperan pada 30% kejadian hipotiroidemia pada BKB dengan usia kehamilan 27-30 minggu.³⁴ Kebutuhan asupan yodium enteral untuk BKB adalah 11 hingga 55 µg/kg per hari, meskipun bukti dari studi keseimbangan menunjukkan bahwa asupan untuk BKB yang sehat harus minimal 30 sampai 40 µg/kg per hari. Sedangkan pada pedoman nutrisi parenteral sebanyak 1 µg/kg per

hari. Bayi yang mendapat air susu ibu (ASI) eksklusif, kecukupan kebutuhan yodium bergantung pada yodium dalam ASI.³⁵ Kandungan yodium pada ASI sangat bervariasi, bergantung pada asupan yodium pada ibu. Kandungan yodium paling tinggi didapatkan pada kolustrum dan semakin menurun seiring berjalannya waktu. Ibu menyusui di Amerika pada hari ke-14 sampai 3,5 tahun memiliki rentang kandungan yodium pada ASI sebesar 29–490 µg/L dengan rerata 178 µg/L.³⁶

BKB yang mendapat susu formula atau nutrisi parenteral memiliki risiko tinggi kekurangan yodium.³⁷ Hal ini disebabkan kandungan yodium pada susu formula BKB sangat rendah yaitu 20–170 µg/L dan sampai saat ini belum ada produk nutrisi total parenteral yang mengandung yodium. Berhentinya pasokan yodium dari ibu juga berkontribusi pada kondisi ini, karena pada kelenjar tiroid BKB belum bisa mengakumulasi yodium sebanyak bayi BCB.³⁴ Pada penelitian *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan oleh William dkk pada tahun 2017, pemberian suplemetasi yodium pada BKB usia kurang dari 31 minggu dengan usia kurang dari 42 jam sebesar 30 µg/kg per hari, yang diberikan sampai usia post menstrual 34 minggu dapat meningkatkan kadar TSH, tetapi tidak memberikan dampak positif pada perkembangan neuron pada pengamatan saat usia 2 tahun.³⁵

4. Gejala klinis hipotiroid pada BKB

Bayi dengan hipotiroid kongenital sebagian besar tidak memperlihatkan gejala saat dilahirkan atau muncul gejala tetapi tidak khas. Apabila tidak mendapatkan terapi yang adekuat, gejala ini akan semakin terlihat seiring dengan bertambahnya usia. Gejala dan tanda yang dapat muncul diantaranya bayi tampak letargi (aktivitas menurun), ikterus (kuning), makroglosi (lidah besar), hernia umbilikal (bodong), konstipasi, kulit kering, *skin mottling* (kutis marmorata), mudah tersedak, suara serak, hipotoni (tonus otot menurun), ubun-ubun melebar, perut buncit, mudah kedinginan (intoleransi terhadap dingin), miksedema (wajah sembab), edema skrotum.^{3,28}

Untuk itu skrining hipotiroid kongenital harus dilakukan pada semua bayi baru lahir sebelum timbulnya gejala klinis di atas, karena makin lama gejala makin berat. Bayi dengan hipotiroid kongenital pada usia 3-6 bulan akan mulai muncul

keterlamabatan pada pertumbuhan dan perkembangan, seperti keterlambatan dalam melakukan gerakan motorik kasar seperti terlambat duduk, berdiri atau keterlambatan dalam hal berbahasa seperti ketidakmampuan dalam belajar berbicara.²⁸ Pada BKB dengan THOP umumnya tidak memiliki gambaran klinis sehingga sulit untuk dikenali.²³

5. Diagnosis hipotiroid kongenital

Hipotiroid kongenital sulit ditegakkan, 43% ditegakkan pada usia lebih dari 5 tahun dan hanya 3,1% ditegakkan saat usia kurang dari 3 bulan. Untuk itu penegakan diagnosis hipotiroid kongenital sebaiknya tidak hanya melihat gejala klinis saja tetapi juga harus mempertimbangkan parameter yang lain seperti pemeriksaan laboratorium, urin, dan radiologis. Pemeriksaan laboratorium dalam penegakan hipotiroid kongenital ada pemeriksaan serum FT4, T4 dan TSH yang memiliki rentang normal sesuai dengan usia.^{3,38}

Tabel 2. Rentang normal kadar T4, FT4 dan T3 dengan satuan yang berbeda³

	T4 (nmol/l)	FT4 (pmol/L)	T3 (nmol/l)
Delfia			
Minggu I	137-295	23-67	2,7-5,3
BCB	114-399	29-79	2,7-8,0
>1 bulan	130-243	23-54	1,95-4,8
>1 tahun	106-195	20-31	1,50-3,3
1-5 tahun	95-165	15-32	1,4-3,3
5-10 tahun	78-162	12-30	1,3-3,2
>10 tahun	75-157	12-26	1,7-2,9
Immulite			
8-15 hari	178-534	18-63	2,4-5,3
1 bulan – 3 tahun	75-155	11-27	1,9-3,4
4-6 tahun	82-150	13-24,5	1,8-3,2
13 tahun	72-118	8,5-22,5	1,9-2,7

Hipotiroid primer ditunjukkan dari kadar FT4 yang rendah dan kadar TSH yang tinggi, apabila kadar FT4 dan TSH rendah mengarah kepada hipotiroidisme sekunder atau tersier. Pada THOP kadar T4 semula rendah diikuti dengan kadar TSH tinggi kemudian pada pemeriksaan selanjutnya berangsur normal. Sedangkan hipotiroid subklinis adalah kondisi dimana T4/FT4 normal dengan peningkatan

TSH. Pemeriksaan urin dilakukan apabila pasien tinggal di daerah endemik goiter atau didapatkan riwayat suplementasi yodium baik sebelum atau setelah kelahiran.³

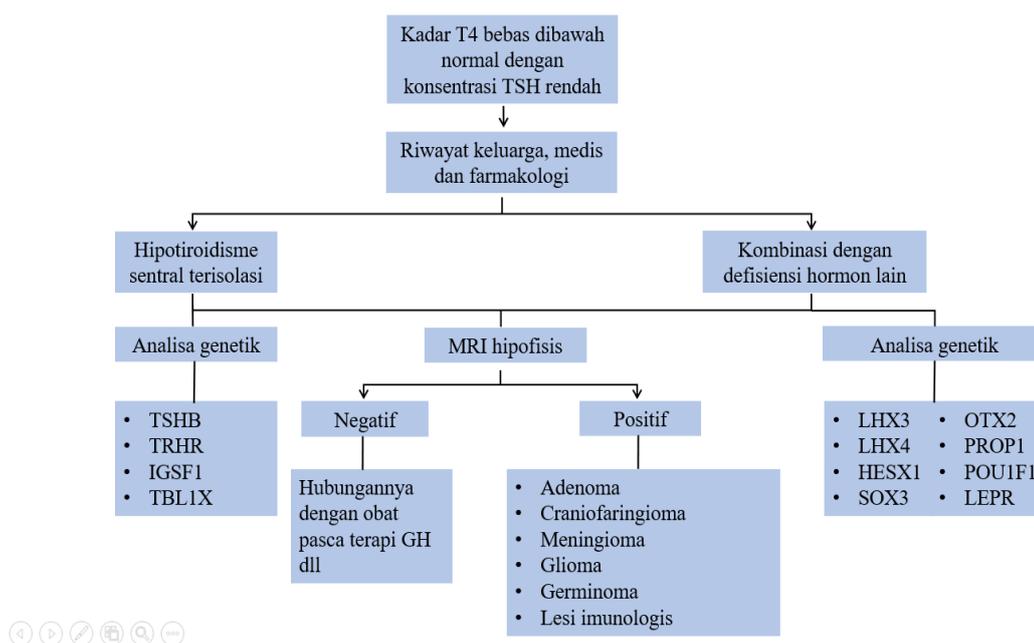
Pemeriksaan radiologi yang digunakan untuk diagnosis hipotiroidisme adalah skintigrafi kelenjar tiroid dan usg kelenjar tiroid. Pada neonatus, skintigrafi menggunakan *sodium pertechnatate* (Tc99m) atau I^{123} , apabila tidak ada ambilan zat radioaktif maka diagnosis dapat ke arah aplasia tiroid, mutasi gen TSH β , inaktivasi mutasi reseptor TSH, defek tangkapan yodium, serta adanya antibodi yang memblokir reseptor TSH ibu (maternal TRB-Ab), selanjutnya harus dilakukan pemeriksaan lanjutan yaitu USG tiroid. Namun apabila ambilan kurang, bila berada di lokasi tiroid dapat menunjukkan adanya hipoplasia tiroid, apabila berada di luar lokasi tiroid, antara *foramen caecum* dan kartilago tiroid, menunjukkan tiroid ektopik. Apabila didapatkan hipotiroid kongenital, neonatus sebaiknya menjalani beberapa rangkaian pemeriksaan penapisan seperti ekokardiografi dan pemeriksaan pendengaran.³

Tabel 3. Rentang normal kadar TSH, T4, T3 dan FT4³

Usia	TSH (μ IU/ml)	T4 (μ g/dl)	T3 (ng/dl)	FT4 (pmo/dl)
Tali pusat	1,0-17,4	7,4-13,0	15-75	0,9-2,2
1-4 hari	1,0-39,0	14,0-28,4	100-740	2,2-5,3
2-20 minggu	1,7-9,1	7,2-15,7	105-245	0,9-2,3
5-24 bulan	0,8-8,2	7,2-15,7	105-269	0,8-1,8
2-7 tahun	0,7-5,7	6,0-14,2	94-241	1,0-2,1
8-20 tahun	0,7-5,7	4,7-12,4	80-210	0,8-1,9
21-45 tahun	0,4-4,2	5,3-10,5	70-204	0,9-2,5

Hipotiroidisme sentral ditandai dengan defek pada sekresi hormon tiroid akibat stimulasi TSH yang tidak memadai terhadap kelenjar tiroid yang sehat. Kondisi ini dapat menjadi konsekuensi dari kelainan anatomis atau fungsional hipofisis dan/atau hipotalamus. Hipotiroidisme sentral sebelumnya disebut hipotiroidisme sekunder yang berasal dari hipofisis atau hipotiroidisme tersier yang berasal dari hipotalamus dan dihasilkan dari stimulasi TSH yang tidak memadai oleh TRH.³⁹

Diagnosis hipotiroidisme sentral didasarkan pada analisis biokimia, dimana pasien memiliki konsentrasi FT4 yang rendah dalam sirkulasi dengan kadar TSH serum yang rendah hingga normal. Namun, beberapa faktor seperti adanya penyakit sistemik yang dialami, dapat menyebabkan kesalahan diagnosis karena gambaran biokimiawi dari kondisi ini serupa dengan yang tercatat pada pasien dengan hipotiroidisme sentral yang sebenarnya.³⁹



Gambar 5. Algoritma diagnosis hipotiroidisme sentral.³⁹

Singkatan : GH, *growth hormone*; HESX1, *homeobox expressed in ES cells 1*; IGSF1, *immunoglobulin superfamily member 1*; LEPR, *leptin receptor*; LHX3, *LIM homeobox protein 3*; OTX2, *orthodenticle homeobox 2*; POU1F1, *POU class 1 homeobox 1*; PROP1, *PROP paired-like homeobox 1*; SOX3, *SRY-box 3*; TBL1X, *trasducin β -like protein 1X*; TRHR, *TSH-releasing hormone receptor*; TSHB, TSH β -subunit.

6. Diagnosis banding hipotiroid kongenital

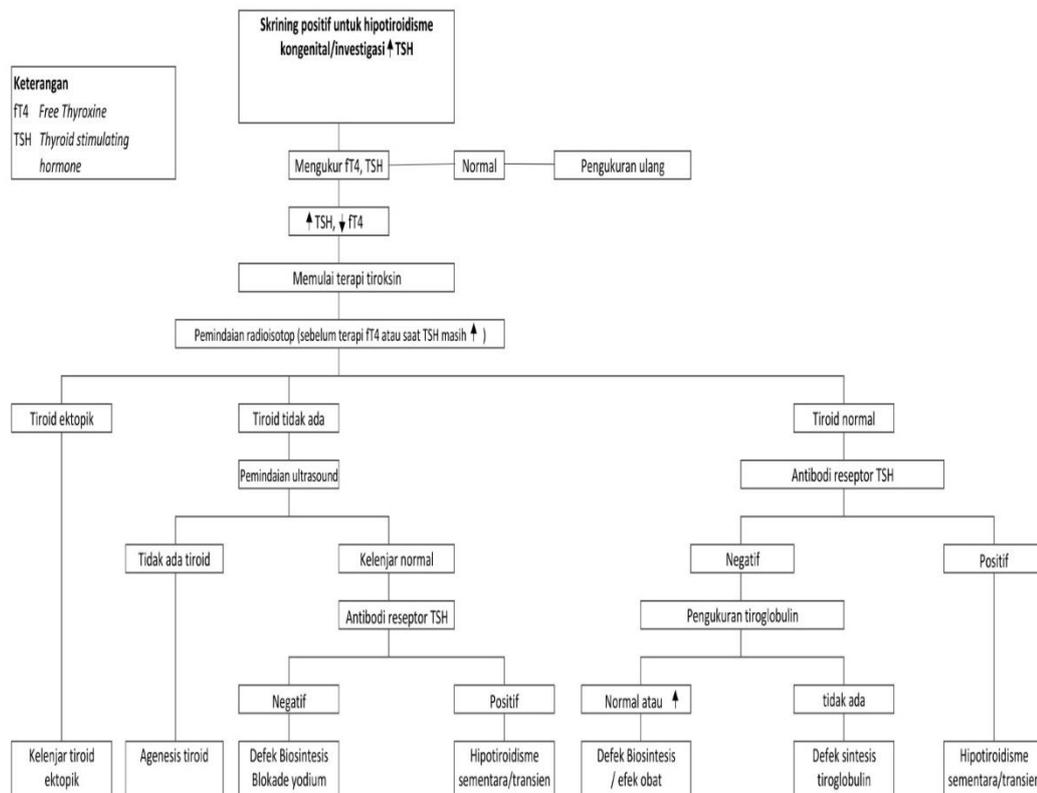
Diagnosis banding hipotiroidemia pada BKB adalah adalah hipopituitarisme. Gambaran klinis hipopituitarisme jarang pada masa neonatus. Kelainan pada hormon hipofisis anterior yaitu *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), TSH,

luteinizing hormone (LH), *follicle stimulating hormone (FSH)*, *growth hormone (GH)*, prolaktin dengan gambaran klinis hipoglikemia, mikropenis, gambaran dismorfik seperti kelainan garis tengah, hipoplasi saraf oftalmikus, berat badan dan panjang badan lahir rendah, serta gagal tumbuh. Pada kelainan kelenjar hipofisis posterior menyebabkan gangguan sekresi *antidiuretic hormone (ADH)* dengan manifestasi klinis polihidramnion, setelah lahir dapat muncul tanda dehidrasi seperti kehilangan berat badan yang berlebihan, iritabilitas, hipernatremia, kejang atau koma. Pada bayi yang mendapatkan air susu ibu dapat muncul gejala gagal tumbuh, anoreksia, muntah, demam, konstipasi atau hambatan perkembangan.⁴⁰

THOP yang disebabkan oleh imaturitas aksis hipotalamus hipofisis dan tiroid sulit dibedakan dari hipotiroidisme sentral. Neonatus kurang bulan yang menunjukkan kadar T4 rendah bersama dengan kadar TSH normal atau rendah dapat didiagnosis banding dengan hipotiroidisme sentral. Tes stimulasi TRH mungkin dapat membedakan kedua jenis hipotiroidisme tersebut karena respon bayi dengan THOP terhadap tes stimulasi TRH tidak berbeda dengan bayi eutiroid.⁴¹ Pada penelitian oleh Yamamoto dkk yang mengukur kadar TSH (0, 30, 60, 90, 120, dan 180 menit) setelah pemberian 7µg/kg TRH pada bayi dengan berat lahir sangat rendah dengan usia gestasi < 37 minggu pada usia 2 minggu, menunjukkan bahwa pada kelompok THOP (basal TSH < 15 mU/L dan basal FT4 ≤ 0.8 ng/dL) nilai puncak TSH dicapai pada 30 menit setelah pemberian TRH dimana hal ini tidak berbeda signifikan dengan kelompok non THOP (basal TSH < 15 mU/L dan basal FT4 > 0.8 ng/dL), tetapi pada kelompok THOP menunjukkan tertundanya penurunan nilai TSH setelah mencapai puncak. Hasil abnormal dari tes stimulasi TRH, yang ditandai dengan penundaan waktu puncak elevasi TSH dan penundaan penurunan TSH setelah puncak, terlihat pada kasus dengan hipotiroidisme kongenital karena defisiensi TRH.⁴²

Pengobatan dan skrining hipotiroidisme pada BKB merupakan suatu tantangan bagi klinisi. Neonatus dengan hipotiroid kongenital pada umumnya tidak menunjukkan gejala klinis yang khas, sehingga keterlambatan diagnosis seringkali terjadi. Apabila diagnosis terlambat dalam waktu 1 bulan maka dapat merunkan kecerdasan intelektual anak 1-2 poin.³ Terdapat rekomendasi untuk melakukan

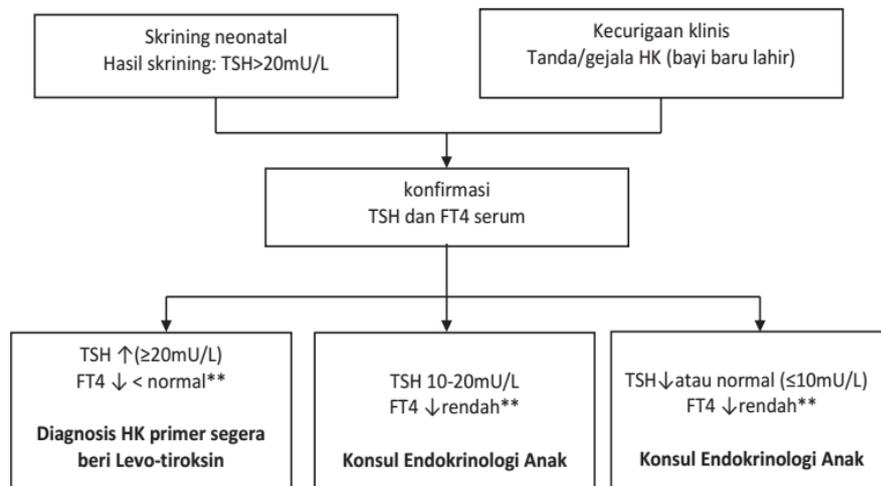
skrining berulang pada bayi baru lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dan menurunkan nilai batas skrining TSH.⁴



Gambar 6. Algoritma penapisan hipotiroid kongenital.⁴⁰

7. Skrining hipotiroid kongenital

Skrining hipotiroid dilakukan dengan tujuan untuk menegakkan diagnosis sesegara mungkin sehingga luaran yang didapatkan menjadi lebih baik. Tantangan untuk skrining terjadi karena adanya hipotiroidisme fisiologis dan hipertiroitropinemia yang tertunda. Di sisi lain, nilai normal T4 dan durasi varian untuk mencapai hormon tiroid normal (T4, TSH, FT4) umumnya didasarkan pada usia kehamilan. Misalnya, usia kehamilan <30 minggu membutuhkan 1 bulan, kehamilan > 30 minggu membutuhkan 1 hingga 2 minggu, bayi berat lahir rendah awal membutuhkan 4 hingga 12 minggu, dan berat lahir sangat rendah dan berat lahir rendah membutuhkan 1 hingga 2 minggu untuk menjadi normal.⁴



Catatan:

*untuk yang tidak tersedia pemeriksaan FT4 dapat dilakukan pemeriksaan T4.

**rendah dibawah nilai normal atau nilai standar laboratorium menurut umur.

Gambar 7. Algoritma skrining hipotiroid kongenital.⁴³

Terdapat perbedaan yang signifikan antara waktu yang tepat untuk skrining hipotiroidisme pada neonatus kurang bulan dan cukup bulan. Pada BKB didapatkan peningkatan TSH yang tertunda, sehingga skrining tiroid direkomendasikan setiap 1 hingga 2 minggu hingga usia kehamilan 38 minggu. Di sebagian besar negara, skrining ini dilakukan pada usia 2, 6, dan 10 minggu. Oleh karena itu, jika didapatkan tingkat TSH yang normal pada bayi baru lahir tidak dapat mengesampingkan hipotiroidisme.⁴

Skrining hipotiroid kongenital dapat dilakukan dengan mengukur kadar TSH dan FT4.⁴⁴ Tes yang paling sensitif untuk diagnosis hipotiroidisme adalah TSH. Skrining TSH mampu mendeteksi hipotiroid dengan jelas dimana di Indonesia metode skrining hipotiroid menggunakan metode kertas saring.³ Skrining dilakukan dengan meneteskan darah kapiler pada kertas saring. Skrining hipotiroid kongenital dibagi menjadi tiga tahapan utama yaitu praskrining yang dilakukan sebelum tes laboratorium, meliputi pelaksanaan sosialisasi, advokasi dan edukasi terhadap keluarga pasien, termasuk pelatihan bagi tenaga kesehatan. Kemudian proses skrining, yaitu pelaksanaan prosedur yang benar, sensitivitas dan spesifisitas, validitas, pemantapan mutu (eksternal/internal) dan yang ke-3 adalah pascaskrining meliputi tindak lanjut hasil tes, pemanggilan kembali bayi untuk tes konfirmasi, dilanjutkan diagnosis dan tatalaksana.²⁸

Kadar TSH di atas 10 μ IU/L memiliki nilai diagnostik. Nilai normal FT4 adalah 0,8 hingga 2,6 ng/dL. Jika tingkat T4 di bawah 2 standar deviasi rata-rata, maka bisa dianggap abnormal. Selain itu, nilai normal FT4 pada BKB berdasarkan usia kehamilan pada minggu pertama setelah lahir adalah 0,8-2,6 ng/dL. Karena tingkat T4 yang rendah pada minggu-minggu pertama setelah kelahiran pada neonatus kurang bulan, tabel nilai sesuai usia dapat digunakan untuk menginterpretasikan tingkat normal hormon. Jika tingkat T4 di bawah 2 standar deviasi, tingkat hormon akan dianggap rendah.²⁴

Mengreli dkk menggambarkan disfungsi tiroid permanen pada sebagian besar (83,3%) bayi baru lahir kurang bulan. Nilai *cut-off* TSH skrining yang digunakan dalam penelitian ini adalah >10 mIU/L pada skrining pertama dan >8 mIU/L pada skrining kedua. Dalam penelitian Vigone dkk yang mengikutsertakan 23 BKB dengan hipotiroidisme kongenital yang diobati dengan levotiroksin, 52,4 % mengalami hipotiroidisme transien sedangkan 23,8% mengalami hipotiroidisme persisten yang memerlukan terapi dan 23,8% hanya mengalami hipertirotropinemia atau hipotiroidisme subklinis yaitu suatu kondisi dimana terjadi peningkatan TSH ringan (≥ 6 -20 mIU/L) pada usia lebih dari 21 hari dengan kadar T4 yang normal.^{13, 45} Berdasarkan derajatnya hipotiroid subklinis dibagi menjadi ringan (TSH, 4.5–10 mIU/L) atau berat (TSH>10 mIU/L).⁴⁶

Serum TSH tidak dapat digunakan untuk memprediksi kejadian hipotiroidisme permanen atau sementara. Sebagian besar kasus hipotiroidisme permanen dikaitkan dengan kelahiran kembar, *in vitro fertilization* (IVF), berat bayi lahir rendah, malformasi terkait, gangguan pernapasan neonatus ringan yang membutuhkan dukungan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dan komplikasi kurang bulanitas pascanatal yang parah (anemia, sepsis, perdarahan intraventrikular, retinopati, transfusi dan pemberian obat-obatan seperti dopamin).¹³

Pemeriksaan ulang fungsi tiroid dianjurkan setelah usia 3 tahun terutama jika tidak ada permasalahan pada kelenjar tiroid. Studi terbaru menunjukkan bahwa pada neonatus dengan peningkatan ringan kadar TSH yang diobati dengan dosis tiroksin yang lebih rendah, penghentian tiroksin suplementasi dimungkinkan pada usia 12-24 bulan. Bukti dari program skrining yang berbeda menunjukkan

prevalensi hipotiroid kongenital yang lebih tinggi secara signifikan pada bayi berat lahir sangat rendah dibandingkan dengan BCB. Selain itu, beberapa penelitian melaporkan insiden hipotiroidisme transien yang sangat tinggi pada BKB. Evolusi hipotiroidisme kongenital menuju bentuk sementara atau permanen sulit diprediksi.¹³

Bayi lahir kurang bulan, berat bayi lahir rendah, bayi sakit memiliki risiko terjadinya hasil skrining negatif palsu, sehingga diperlukan pemeriksaan ulang pada usia 10-14 hari. Pada bayi dengan sindrom down direkomendasikan untuk dilakukan skrining pada akhir masa neonatal. Pada bayi kembar dapat didapatkan hasil yang normal pada awalnya, tetapi pada skrining selanjutnya dapat dijumpai adanya peningkatan TSH.⁴⁷

8. Tatalaksana hipotiroid kongenital

Terapi hormon tiroid pada BKB telah menjadi subyek dari beberapa studi klinis dengan parameter klinis dan perkembangan saraf sebagai hasil utama. Setelah melalui proses skrining, hasil harus dikonfirmasi dengan darah serum sebelum terapi dimulai. Apabila ditemukan nilai FT4 yang rendah maka terapi harus segera dimulai, tetapi jika didapatkan hasil yang meragukan seperti didapatkan nilai TSH yang tinggi dengan FT4 yang normal, maka perlu dilakukan rujukan untuk evaluasi kembali kondisi klinis dan pemeriksaan ulang laboratoris.⁴³

Terapi untuk hipotiroidisme adalah L-T4 (levotiroksin). Levotiroksin merupakan bentuk sintesis dari FT4.⁴⁸ Setelah diagnosis ditegakkan maka Levotiroksin harus segera diberikan. Waktu terbaik untuk memulai terapi adalah sebelum bayi berusia 2 minggu. Apabila pada pemeriksaan ulang didapatkan kadar TSH serum (vena) > 20 mIU/L, maka terapi harus dimulai meskipun FT4 normal. Apabila sesudah usia 21 hari pada bayi sehat didapatkan nilai TSH serum (vena) $\geq 6 - 20$ mIU/L dengan kadar FT4 normal, maka direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut melalui pemeriksaan radiologis, melakukan diskusi dengan keluarga untuk memberikan suplementasi levotiroksin segera dan dilakukan evaluasi dikemudian hari atau dilakukan penundaan terapi dengan pengulangan pengambilan sampel laboratorium setelah 2 minggu.^{43,49}

Pada hipotiroid kongenital, direkomendasikan pemberian levotiroksin dengan dosis awal 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hari}$.²³ Pada pasien dengan kecurigaan hipotiroid

kongenital sentral, levotiroksin dapat diberikan dengan rentang dosis 5-10 µg/kg/hari sedangkan pada hipotiroid kongenital sentral yang telah terdiagnosis dapat diberikan pada dosis 1-2 µg/kg/hari.⁴⁷

Levotiroksin diberikan secara oral, dimana tablet bisa dihancurkan dan dicampurkan dengan air minum. Orang tua harus mendapatkan edukasi tentang cara pemberian levotiroksin dan pentingnya ketaatan minum obat. Levotiroksin bisa diberikan pagi atau malam hari sebelum atau bersama dengan makan asalkan diberikan dengan cara dan waktu yang sama setiap harinya tetapi tidak boleh bersamaan dengan pemberian susu kedelai, zat besi, dan kalsium.⁴³

Pada neonatus dengan THOP belum dapat ditentukan dosis terapi T4 karena tingkat produksi T4 pada BKB belum dapat dinilai secara langsung. Dengan demikian, masing-masing percobaan mungkin mengacu pada dosis untuk hipotiroid kongenital dan mengidentifikasi dosis dan durasi suplementasi T4 yang akan meningkatkan FT4 ke nilai target tanpa menekan TSH ke tingkat yang hampir tidak terdeteksi selama periode suplementasi. Hal ini penting karena paparan hormon tiroid yang berlebihan tidak baik untuk perkembangan normal seperti halnya defisiensi tiroid.²³

Chowdhry dkk meneliti efek suplementasi hormon tiroid pada 23 BKB dengan THOP yang lahir pada usia kehamilan 25 hingga 28 minggu. Mortalitas antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda, serta tidak ada efek suplementasi hormon tiroid terhadap pertumbuhan linier dalam hal berat, panjang, atau lingkar kepala pada usia 10 bulan atau pada perkembangan psikomotor pada usia 12 dan 24 bulan. Vanhole dkk meneliti efek pengobatan T4 pada 34 BKB yang lahir antara 25 dan 30 minggu kehamilan. Pengobatan T4 tidak berpengaruh pada skor perkembangan Bayley yang dinilai pada usia koreksi 7 bulan. Van Wassenaer dkk mempelajari hasil perkembangan saraf pada 200 bayi yang lahir lebih awal dari 30 minggu kehamilan pada usia 6, 12, dan 24 bulan yang dikoreksi, dan menilai kembali hasil pada usia 5,5 tahun yang dikoreksi. Percobaan yang memberikan suplemen T4 menunjukkan peningkatan indeks perkembangan mental Bayley dan indeks perkembangan psikomotor pada 2 dan 5,5 tahun masa tindak lanjut di antara anak-anak yang lahir pada usia kehamilan 25 hingga 26 minggu dan hasil motorik yang lebih baik pada mereka yang lahir pada usia 27 hingga 28 minggu usia

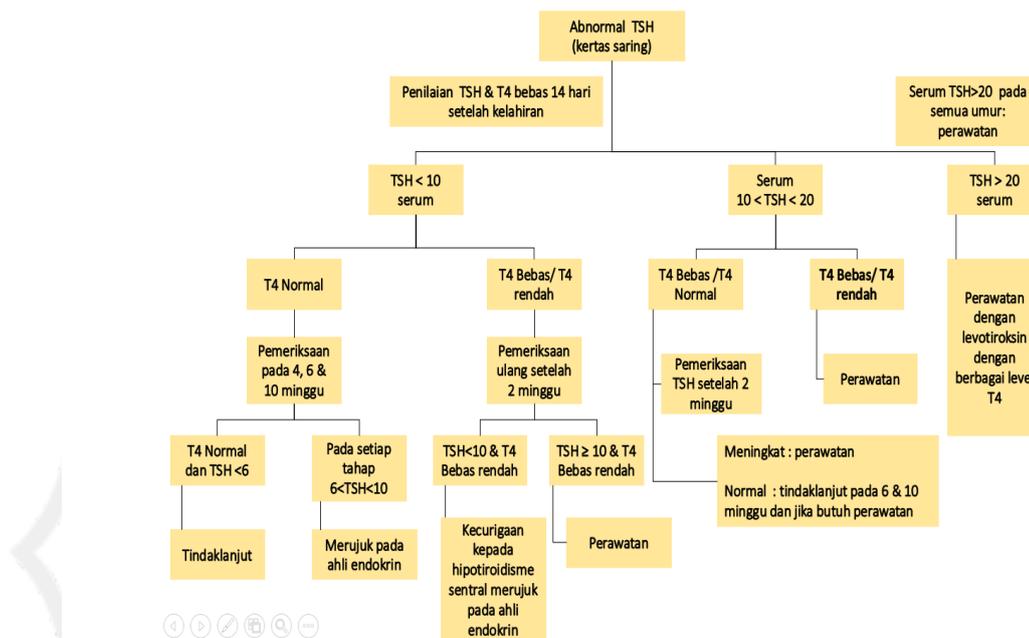
kehamilan. Paradoksnya, anak-anak yang diobati dengan T₄ yang lahir setelah 29 minggu kehamilan memiliki skor perkembangan Bayley yang lebih buruk dan insiden palsy serebral yang lebih tinggi.²³

Pada usia 10 tahun, hasil penelitian dievaluasi menggunakan kuesioner. Hasilnya mengungkapkan bahwa anak-anak yang diobati dengan plasebo yang lahir lebih awal dari usia kehamilan 27 minggu lima kali lebih mungkin membutuhkan pendidikan khusus daripada anak-anak yang diobati dengan T₄ pada usia kehamilan yang sama. Efek ini kembali terbalik di antara mereka yang lahir pada usia kehamilan 27 hingga 29 minggu. Studi dari penelitian tersebut menimbulkan pertanyaan penting: Mengapa terapi hormon tiroid dapat meningkatkan hasil perkembangan pada bayi yang lahir pada usia kehamilan 25 hingga 26 minggu saja, apakah T₄ memiliki potensi bahaya pada bayi berat lahir sangat rendah (BBLR) dengan THOP yang lahir setelah 26 minggu.²³

Selanjutnya, Van Wassenaer dkk melakukan uji coba terkontrol secara acak berdasarkan penelitian sebelumnya pada 89 bayi yang lahir kurang dari 28 minggu kehamilan, didapatkan hasil tidak ada korelasi antara suplementasi hormon tiroid dan perkembangan neurologis pada bayi berusia 36 bulan koreksi. Uchiyama dkk. Melakukan evaluasi efek suplementasi T₄ pada hasil perkembangan saraf dengan usia koreksi 18 bulan dan usia 3 tahun pada 70 bayi dengan berat lahir sangat rendah dengan THOP. Didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian keterlambatan perkembangan, palsy serebral dan gangguan penglihatan atau gangguan pendengaran pada kelompok yang dirawat dan yang tidak diobati baik pada usia 18 bulan dan 3 tahun.²³

Untuk membuktikan efek suplementasi T₄ dalam penelitian yang lebih besar, pada tahun 2012, Ng dkk memulai uji coba suplementasi T₄ pada bayi sangat kurang bulan dengan hasil semua bayi dengan usia kehamilan kurang dari 28 minggu kehamilan tidak memiliki efek signifikan pada perkembangan ukuran otak pada usia koreksi 36 minggu. Sebuah penelitian di Jepang menyelidiki fungsi tiroid pada bayi BBLSR dengan THOP, yang menerima 5 µg/kg/hari T₄ dan menunjukkan hambatan yang signifikan dari sekresi TSH pada 10 dari 11 bayi. Hal tersebut menunjukkan bahwa aksis hipotalamus hipofisis berkembang sepenuhnya pada sebagian besar bayi dan pemberian T₄ eksogen mungkin telah mengganggu

keseimbangan fisiologis. Yamamoto dkk menunjukkan bahwa respon BKB dengan THOP yang lahir lebih awal dari usia kehamilan 30 minggu, terhadap tes stimulasi TRH tidak berbeda dengan bayi eutiroid yang menunjukkan bahwa aksis HPT diatur dengan tepat pada bayi dengan THOP. Temuan ini menunjukkan bahwa suplementasi hormon tiroid mungkin tidak diperlukan pada BKB dengan THOP.²³



Gambar 8. Algoritma terapi TSH abnormal²¹

Tujuan utama dalam tatalaksana hipotiroid kongenital primer adalah jumlah hormon tiroid dalam sirkulasi normal yang terlihat dari normalisasi kadar serum TSH sesuai interval usia. Evaluasi klinis dan laboratoris dilakukan pada 1-2 minggu setelah terapi levotiroksin dimulai, kemudian tiap 2 minggu sampai tercapai kadar TSH tercapai. Setelah itu dapat dilakukan setiap 1 sampai 3 bulan sampai usia 1 tahun. Diantara usia 12 bulan hingga 3 tahun, frekuensi evaluasi dapat diturunkan menjadi tiap 2-4 bulan, setelahnya dapat dilakukan setiap 3-6 bulan hingga pertumbuhan berakhir. Evaluasi terapi pada 6 bulan pertama kehidupan penting untuk menilai kebutuhan terapi selanjutnya. Nilai TSH seharusnya berada pada rentang nilai normal sesuai usia dan FT4 meningkat. Bila pada saat evaluasi didapatkan nilai FT4 dan TSH yang abnormal, maka perlu digali kembali kepatuhan minum obat pasien. Perubahan dosis pada saat terapi memerlukan evaluasi setelah 4-6 minggu.⁴⁷

Tabel 4. Indikasi terapi hormon tiroid pada kurang bulan²⁴

TSH > 20 dengan tingkat T ₄ apa pun harus diobati
10 < TSH < 20 : T ₄ bebas rendah, mulai terapi
10 < TSH < 20 : T ₄ atau T ₄ bebas normal, ulang pemeriksaan setelah 2 minggu
Jika hasilnya berulang, mulailah perawatan
Jika normal, <i>follow up</i> pada minggu ke-6 dan 10
TSH < 10, T ₄ atau T ₄ bebas rendah, cek ulang setelah 2 minggu
Jika T ₄ bebas rendah dan TSH > 10 mulailah pengobatan sebagai pengobatan primer hipotiroidisme
Jika hasilnya berulang, mulailah pengobatan sebagai hipotiroidisme sentral
TSH < 10 dengan T ₄ atau T ₄ bebas N, cek ulang pada minggu ke-4, 6, dan 10
TSH < 6 dengan T ₄ atau T ₄ bebas N, <i>follow up</i>
6 < TSH < 10 pengobatan harus dimulai berdasarkan gejala klinis dan USG oleh ahli endokrin jika diperlukan
TSH persisten > 10 pada usia 6 minggu pengobatan

Paparan hormon tiroid yang berlebihan dapat menyebabkan takikardia atau aritmia, gemetar, penurunan berat badan atau demam, dan gangguan neurobehavioral. Hormon tiroid adalah pemicu biologis yang kuat dan dapat memiliki efek yang tidak terduga jika diberikan secara tidak perlu. Secara keseluruhan, data yang tersedia menunjukkan bahwa suplementasi T₄ tidak memiliki manfaat klinis dan bahkan dapat merugikan pada bayi dengan THOP.²

9. Prognosis hipotiroid kongenital

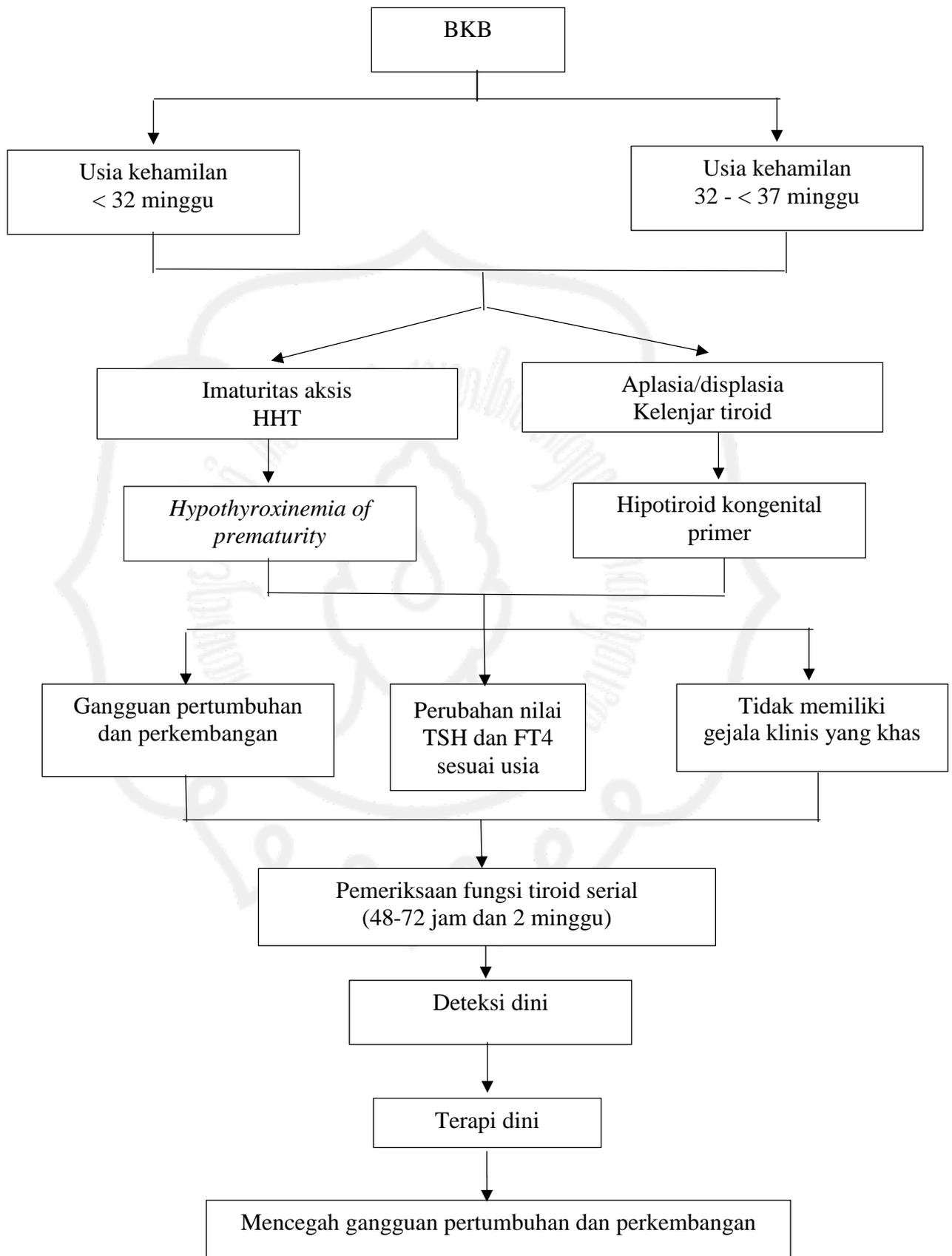
Skrining hipotiroid pada bayi dan pengobatan dalam umur 2 minggu akan menghasilkan perkembangan kognitif normal. Tetapi pada hipotiroid kongenital dan yang tidak mendapatkan terapi adekuat pada 2 tahun pertama akan mengalami gangguan intelektual dan neurologis. Pada anak dengan intelegensi normal, sebagian kecil ditemukan gangguan pada motorik kasar, motorik halus, gangguan

pada tonus otot, gangguan pemusatan perhatian, gangguan bicara dan ataksia. Tuli sensori neural juga dapat ditemukan pada kasus hipotiroid koongenital.^{3, 50}

Pada sebuah penelitian baru-baru ini, diketahui bahwa kejadian THOP berkurang secara signifikan pada BBLSR dengan usia kehamilan 25-28 minggu. Pada BBLSR, level T4 awal adalah prediktor terbaik untuk mortalitas, morbiditas, dan kelangsungan hidup. Tingkat T4 kurang dari 2,5 ng/dl menjadi prediktor kematian tertinggi dan kelangsungan hidup terendah tanpa morbiditas.⁵¹



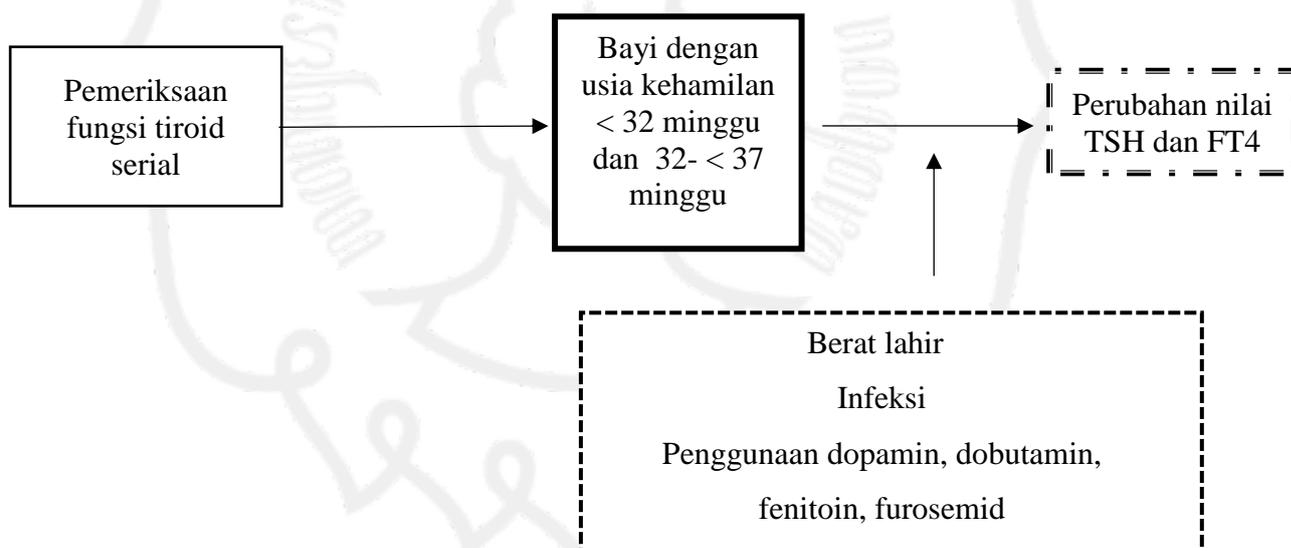
10. Kerangka teori



Keterangan:

1. BKB dibagi menjadi 2 kelompok yaitu usia < 32 minggu dan 32 - < 37 minggu
2. Imaturitas aksis HHT menyebabkan terjadinya *hypothyroxinemia of prematurity* (HOP), sedangkan aplasia atau hipoplasia kelenjar tiroid menyebabkan terjadinya hipotiroid primer
3. BKB mengalami perubahan nilai TSH dan FT4 seiring pertambahan usia
4. Hipotiroid kongenital dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan, tetapi manifestasi klinisnya tidak khas sehingga sulit dideteksi
5. Pemeriksaan fungsi tiroid serial dilakukan pada usia 48-72 hari dan 2 minggu untuk dapat melihat tren perubahan nilai TSH dan FT4 serta melakukan deteksi dini sehingga dapat mencegah gangguan pertumbuhan dan perkembangan pada anak

11. Kerangka konsep



Bagan 2. Kerangka konsep

Keterangan gambar:

- = Variabel bebas
- = Variabel terikat
- = Variabel perancu

Pemeriksaan fungsi tiroid serial akan dilakukan pada dua kelompok yaitu kelompok BKB dengan usia kehamilan < 32 minggu dan usia kehamilan 32 - < 37 minggu. Variabel bebas adalah BKB dengan usia kehamilan < 32 minggu dan usia kehamilan 32 - < 37 minggu, variabel terikat adalah perubahan nilai TSH dan FT4, sedangkan variabel perancu adalah infeksi dan berat lahir.

12. Hipotesis

Ada perbedaan perubahan kadar hormon tiroid pada bayi kurang bulan melalui pemeriksaan fungsi tiroid serial

