

60 Hipotiroidisme Kongenital

Waktu

Pencapaian kompetensi

Sesi di dalam kelas : 2 X 50 menit (*classroom session*)

Sesi dengan fasilitasi pembimbing : 3 X 50 menit (*coaching session*)

Sesi praktik dan pencapaian kompetensi: 4 minggu (*facilitation and assessment*)*

* Satuan waktu ini merupakan perkiraan untuk mencapai kompetensi dengan catatan bahwa pelaksanaan modul dapat dilakukan bersamaan dengan modul lain secara komprehensif.

Tujuan umum

Setelah mengikuti modul ini peserta didik dipersiapkan untuk mempunyai keterampilan dalam mengetahui gejala hipotiroidisme kongenital dan tatalaksananya melalui pembahasan pengalaman klinis dengan didahului serangkaian kegiatan berupa *pre-test*, diskusi, *role play*, dan berbagai penelusuran sumber pengetahuan.

Tujuan khusus

Setelah mengikuti modul ini peserta didik akan memiliki kemampuan untuk:

1. Memahami mekanisme umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.
2. Memahami fungsi hormon tiroid pada saat dalam kandungan dan setelah lahir.
3. Memahami skrining hipotiroidisme kongenital pada bayi baru lahir dan interpretasi hasilnya.
4. Menegakkan diagnosis hipotiroidisme kongenital melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.
5. Tata laksana hipotiroidisme kongenital

Strategi pembelajaran

Tujuan 1. Memahami mekanisme umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Small group discussion.*
- *Peer assisted learning (PAL).*
- *Computer-assisted Learning.*

Must to know key points:

- Aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.
- Akibat yang terjadi bila ada kelainan pada salah satu poros aksis.
- Patofisiologi hipotiroidisme kongenital.
- Membedakan hipotiroidisme kongenital sporadik dan endemik.

Tujuan 2. Memahami fungsi hormon tiroid pada saat dalam kandungan dan setelah lahir.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- Video dan CAL.

Must to know key points (sedapat mungkin pilih *specific features, signs & symptoms*):

- Fungsi hormon tiroid saat dalam kandungan dan akibat yang terjadi bila kekurangan hormon pada saat tersebut.
- Fungsi hormon tiroid saat setelah lahir dan akibat yang terjadi setelah lahir.

Tujuan 3. Memahami skrining hipotiroidisme kongenital pada bayi baru lahir.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Small group discussion.*
- Video dan CAL.
- Praktek pada model (bayi) dan Penuntun Belajar.
- *Bedside teaching.*
- Studi Kasus dan *Case Finding.*
- Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.

Must to know key points:

- Cara skrining hipotiroidisme kongenital.
- Interpretasi hasil skrining.
- Menentukan *recalling*
- Menentukan diagnosis pasti.

Tujuan 4. Menegakkan diagnosis hipotiroidisme kongenital melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Small group discussion.*
- Video dan CAL.
- Praktek pada model (bayi) dan Penuntun Belajar.
- *Bedside teaching.*
- Studi Kasus dan *Case Finding.*
- Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.

Must to know key points:

- Anamnesis: faktor risiko tempat tinggal, penyakit tiroid pada ibu, trauma kelahiran.
- Pemeriksaan fisis: berkaitan dengan hipotiroidisme, defek bawaan pada garis tengah.
- Pemeriksaan penunjang: laboratorium dan pencitraan.

Tujuan 5. Tata laksana hipotiroidisme kongenital.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Small group discussion.*
- Video dan CAL.
- *Bedside teaching.*
- Studi Kasus dan *Case Finding.*
- Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.

Must to know key points:

- Diagnosis: anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.
- Algoritme tatalaksana hipotiroidisme kongenital.
- Pemantauan hasil pengobatan: klinis, laboratoris, dan pencitraan.

Persiapan Sesi

- Materi presentasi dalam program *power point* :
Hipotiroidisme kongenital
Slide
1 : Pendahuluan
2 : Definisi
3 : Epidemiologi
4 : Patogenesis dan faktor risiko
5 : Manifestasi klinis
6 : Pemeriksaan penunjang
7 : Terapi
8 : Risiko pengobatan terlambat dan skrining hipotiroidisme
9 : Algoritme
10 : Prognosis
11 : Kesimpulan
- Kasus : Hipotiroidisme kongenital pada anak
- Sarana dan Alat Bantu Latih :
 - Slide : Foto pasien.
 - Penuntun belajar (*learning guide*) terlampir.
 - Tempat belajar kamar periksa.

Kepustakaan

1. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J. Neonatal hypothyroxinaemia; effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1704–12.
2. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Eng J Med.* 1994;331:1072–78.
3. Chan S, Kilby MD.. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol.* 2000;165: 1–8.
4. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RI, Medeiros-Neto G, Kopp P. Congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 3962-7.
5. Foo A, Leslie H, Carson DJ. Confirming congenital hypothyroidism identified from neonatal screening. *Ulster Med J.* 2002;71: 38-41.
6. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, dkk. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr.* 1979;94: 700–5.
7. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. Dalam : Wilson JD, Foster DW, penyunting. *Textbook of endocrinology.* Edisi ke-8. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.h.1049–77.
8. Fisher DA. Screening for congenital hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab.* 1991;2: 129–33.
9. Haddow JE, Glenn E, Palomaki BS, Walter C, Allan MD, Williams JR, dkk. Thyroid hormone and human brain development. *J Endocrinol.* 2000;165: 1–8.
10. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. Dalam: Behrman, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Edisi ke-16. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. h. 1696-722.
11. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism?. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 559-78.
12. MaxGillivary MH. Congenital Hypothyroidism. Dalam; Pescowitvits OH, Eugster EA, penyunting. *Pediatric endocrinology mechanism, manifestations, and Management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. h.490-507.
13. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocrine rev.* 1997; 18: 462–75.
14. Rosman NP, Malone MJ, Helfenstein M, Kraft E. The effect of thyroid deficiency on myelination of brain. *Neurology.* 1972;22: 99–106.
15. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychology.* 1992; 17: 187–213.
16. Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341: 549–55.

Kompetensi

Memahami dan melakukan tata laksana hipotiroidisme kongenital

Gambaran umum

Pada umumnya defisiensi hormon tiroid yang berat, gejalanya sudah mulai tampak pada minggu pertama kehidupan. Pada kasus yang ringan, manifestasinya baru tampak setelah beberapa bulan atau tahun. Di negara yang terdapat defisiensi yodium (misalnya: Bavaria, Papua New Guinea,

China, Switzerland, dan Indonesia), prevalensi neonatal goiter dan hipotiroidisme sangat tinggi. Kadang-kadang, dijumpai hipotiroidisme transien, yang juga mengakibatkan gangguan intelektual. Keberhasilan pengobatan tergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis, semakin dini pengobatannya, semakin baik prognosisnya. Kegagalan dalam mendeteksi hipotiroidisme sebelum usia 3 bulan mengakibatkan tingginya insiden retardasi mental, sehingga di banyak negara dilakukan uji saring tiroid neonatal secara universal. Umumnya uji saring menggunakan kertas filter dengan tetesan darah yang diambil pada hari ke 3-7. Tetesan darah kering pada kertas filter tersebut dikirim melalui pos dan diperiksa di laboratorium pusat untuk pemeriksaan TSH. Bila kadarnya tinggi, penderita dipanggil untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut, termasuk faal tiroid lengkap. Dengan cara ini, lebih dari 99 % bayi teruji saring dan pengobatan dapat segera dimulai pada usia sedini mungkin, sehingga retardasi mental karena hipotiroidisme dapat dihilangkan secara total.

DEFINISI

Hipotiroidisme kongenital adalah suatu sindrom klinik yang terjadi akibat kurangnya efek hormon tiroid pada sel target sejak bayi lahir. Dapat disebabkan karena defek anatomik, *inborn error of thyroid metabolism*, atau defisiensi yodium.

EPIDEMIOLOGI

Penelitian retrospektif menunjukkan insiden hipotiroidisme kongenital 1:7000 kelahiran, dengan uji saring insidennya 1:3800 - 4000 kelahiran. Perbedaan ini karena bayi yang tidak terdiagnosis dengan pemeriksaan biasa dengan uji saring dapat diketahui adanya hipotiroidisme transien atau yang kompensasi. Timbulnya tanpa dipengaruhi faktor geografis, sosial ekonomi maupun iklim, juga tidak ada predileksi untuk golongan etnis tertentu. Faktor genetik hanya berperan pada hipotiroidisme tipe tertentu saja, dan diturunkan secara autosomal resesif. Tidak ada bukti faktor herediter berperan pada penyakit ini, namun insiden lebih tinggi pada anak wanita dibandingkan anak laki-laki, tentang hal ini tidak ada penjelasan lebih lanjut. Penelitian terhadap anak kembar juga tidak menunjukkan peranan herediter.

PERKEMBANGAN DAN FISILOGI TIROID

Pada umur kehamilan 7 minggu tiroid janin berbentuk dua lobus, pada minggu ke-10 terbentuk sel folikel tiroid dan pembentukan koloid. Sintesis tiroglobulin terjadi mulai umur 4 minggu, *iodine trapping* pada umur 8-10 minggu, sintesis dan sekresi T_4 (tiroksin) dan T_3 (triiodotironin) mulai pada umur kehamilan 12 minggu. Ada tiga faktor transkripsi yang penting dalam morfogenesis dan diferensiasi kelenjar tiroid yaitu TTF-1, TTF-2, dan PAX8. Faktor ini mengikat promotor tiroglobulin dan gen peroksidase tiroid sehingga mempengaruhi fungsi hormon tiroid. Pada kehamilan 6-8 minggu neuron hipotalamus mensintesis *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), sistem pembuluh darah portal hipofisis mulai berkembang pada usia 8-10 minggu, dan sekresi TSH pada 12 minggu. Pada awal tahun 1970, telah dibuktikan bahwa pada pertengahan kehamilan aksis hipotalamik-pituitari-tiroid janin telah berfungsi dan tidak tergantung pada aksis maternal, tapi hubungan umpan balik normal belum matang sampai umur 1-2 bulan setelah lahir. Faktor transkripsi lain adalah Pit-1, penting dalam diferensiasi dan pertumbuhan tirotrop, dilanjutkan oleh somatotrop dan laktotrop.

Fungsi utama kelenjar tiroid adalah mensintesis T_4 dan T_3 . Peran yodium secara fisiologik yang diketahui terutama adalah dalam sintesis hormon tiroid; jumlah yodium yang dianjurkan dalam makanan untuk bayi lebih dari 30 $\mu\text{g/kgBB/24 jam}$, pada anak 70-120 $\mu\text{g/24 jam}$, pada

remaja dan dewasa 150 µg/24 jam. Apapun bentuk kimia yodium yang dikonsumsi, akhirnya akan mencapai kelenjar tiroid sebagai yodida. Jaringan tiroid sangat keranjingan terhadap yodium dan akan menangkap yodium dengan gradien 100:1, mentransport, dan mengkonsentrasikan dalam lumen folikel untuk sintesis hormon tiroid.

Yodida sebelum bereaksi dengan tirosin harus dioksidasi terlebih dahulu dengan katalisator peroksidase tiroid. Sel tiroid juga menghasilkan tiroprotein spesifik yaitu globulin. Iodinasi tirosin membentuk moniodotirosin dan diiodotirosin; dua molekul diiodotirosin kemudian bersatu (*couple*) menjadi satu molekul T₄ atau satu molekul diiodotirosin dan satu molekul moniodotirosin membentuk T₃. Setelah terbentuk, hormon tiroid disimpan sebagai tiroglobulin didalam lumen folikel (koloid) sampai siap dikirim ke seluruh tubuh. Tiroglobulin merupakan glikoprotein globular yang besar dengan berat molekul kira-kira 660.000, pada keadaan dibawah normal dapat dideteksi dalam darah dalam satuan kadar nanogram. T₄ dan T₃ dibebaskan dari tiroglobulin melalui aktivasi protease dan peptidase.

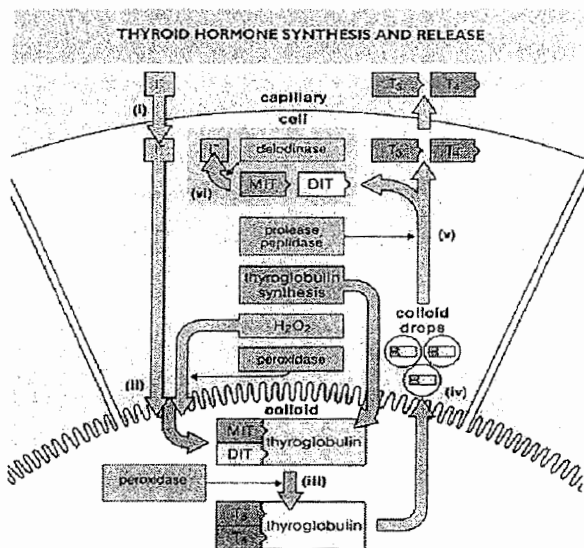
Potensi metabolik T₃ tiga sampai empat kali T₄. Pada dewasa, tiroid menghasilkan kira-kira 100 µg T₄ dan 20 µg T₃ setiap hari. Hanya 20% T₃ yang ada dalam sirkulasi diproduksi oleh tiroid, sebagian besar dihasilkan dari deiodinasi T₄ dalam hati, ginjal dan jaringan perifer lain melalui 5'-deiodinase tipe 1. Selenosistin telah diidentifikasi pada pusat aktif deiodinase iodotironin. Jadi, selenium secara tidak langsung berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan normal. Dalam hipofisis dan otak, kira-kira 80% dari T₃ yang dibutuhkan diproduksi *in situ* dari T₄ oleh enzim 5'-deiodinase tipe II. Pada janin tikus, walaupun kadar T₃ plasma sangat rendah, konsentrasi dalam otak meningkat hampir mencapai kadar dewasa. T₃ membawa sebagian besar aktivitas fisiologis dari hormon tiroid. T₄ jumlahnya lebih berlimpah, tapi pada reseptor inti ikatannya lemah, efek fisiologisnya setelah melalui konversi menjadi T₃. Kadar T₃ dalam darah 1/50 dari T₄.

Hormon tiroid meningkatkan konsumsi oksigen, merangsang sintesis protein, merangsang pertumbuhan dan diferensiasi serta mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lipid dan vitamin. Hormon ini bebas memasuki sel, kemudian T₄ diubah menjadi T₃ melalui deiodinasi. T₃ intraseluler kemudian memasuki nukleus dan berikatan dengan reseptor hormon tiroid. Reseptor hormon tiroid merupakan anggota dari superfamili reseptor hormon steroid antara lain glukokortikoid, estrogen, progesteron, vitamin D, dan retinoid. Empat "isoform" yang berbeda dari reseptor hormon tiroid (α₁ dan α₂, β₁ dan β₂) dilepaskan pada jaringan yang berbeda; produk protein dari *c-erb A proto-oncogene* (sekarang disebut *THRA2*) telah diidentifikasi sebagai reseptor hormon tiroid α₂ dalam otak dan hipotalamus. Reseptor hormon tiroid terdiri dari domain *ligand-binding* (mengikat T₃), *hinge region*, dan domain *DNA-binding* (*zinc finger*). Ikatan T₃ mengaktivasi elemen respon reseptor hormon tiroid, mengakibatkan produksi mRNA yang telah dikode dan sintesis protein dan sekresi yang khas untuk sel target. Sehubungan dengan itu, hormon tunggal, T₄, bekerja melalui isoform reseptor hormon tiroid yang bersifat *tissue-specific* dan elemen respons tiroid yang *gene-specific*, dapat menimbulkan pengaruh pada berbagai jaringan.

Kira-kira 70% T₄ dalam sirkulasi berikatan dengan *thyroxine-binding globulin* (TBG). Pengikat T₄ lain yang kurang penting adalah *thyroxine-binding prealbumin* (TBPA), sekarang dinamakan *transthyretin*, dan albumin. Hanya 0.03% T₄ dalam serum tidak terikat dan disebut T₄ bebas. Kira-kira 50% T₃ dalam sirkulasi terikat pada TBG, dan 50% terikat pada albumin; hanya 0,30% T₃ tidak terikat atau T₃ bebas. Karena konsentrasi TBG dipengaruhi oleh banyak keadaan klinis, keadaan ini harus dipikirkan pada interpretasi kadar T₄ atau T₃.

Tiroid diatur oleh *thyroid-stimulating hormone* (TSH), suatu glikoprotein yang diproduksi dan disekresi oleh hipofisis anterior. TSH mengaktifkan adenilat siklase dalam kelenjar tiroid yang mempengaruhi pelepasan hormon tiroid. TSH dibentuk oleh dua subunit (rantai) nonkovalen yang saling berikatan; α dan β (hTSH- β). Subunit α terdapat pada *luteinizing hormone*, *follicle-stimulating hormone*, dan *chorionic gonadotropin*; spesifisitas masing-masing hormon terletak pada subunit β . Sintesis dan pelepasan TSH dirangsang oleh TSH-releasing hormone (tirotropin [TRH]) yang disintesis di hipotalamus dan disekresi ke dalam hipofisis. TRH ditemukan pada bagian lain dari otak disamping hipotalamus dan pada banyak organ yang lain; terlepas dari fungsi endokrinnya, TRH juga sebagai neurotransmitter. TRH, suatu tripeptida sederhana, merupakan neuropeptida pertama yang diidentifikasi, disintesis, dan dipakai dalam kedokteran klinik. Pada keadaan dimana terjadi penurunan produksi hormon tiroid, TSH dan TRH meningkat. Pemberian hormon tiroid eksogen atau peningkatan sintesis tiroid menghambat produksi TSH dan TRH. Kecuali pada neonatus, kadar TRH dalam serum sangat rendah.

Pengaturan kadar hormon tiroid dalam sirkulasi selanjutnya terjadi di perifer. Pada banyak penyakit nontiroid, produksi T_3 ekstrasitroidal menurun; faktor yang menghambat *thyroxine-5'-deiodinase* antara lain puasa, malnutrisi kronik, penyakit akut, dan obat-obat tertentu. Kadar T_3 dapat menurun secara bermakna, walaupun kadar T_4 dan TSH tetap normal. Kiranya, penurunan kadar T_3 , mengakibatkan penurunan produksi oksigen, pemakaian substrat, dan proses katabolik lain.



Gambar 1:
Pembentukan dan pelepasan hormon tiroid

Hormon tiroid dan perkembangan susunan syaraf pusat

Telah terbukti bahwa status tiroid pada neonatus dan anak dalam jangka panjang sangat bermakna pengaruhnya terhadap tingkah laku, gerakan motorik, bicara, pendengaran dan kognitif. Kelambatan dalam mengembalikan status tiroid normal pada neonatus dapat mengakibatkan kerusakan yang menetap. Kecepatan memberikan suplementasi hormon tiroid setelah diagnosis hipotiroidisme kongenital dapat mempertahankan perkembangan neurologis dalam rentang normal. Namun, tetap didapatkan kelainan sangat ringan pada bicara, kelainan yang berhubungan

dengan penglihatan dan IQ yang sedikit lebih rendah dibandingkan populasi normal. Hal ini menunjukkan bahwa perkembangan otak sangat peka terhadap kekurangan hormon tiroid, tidak hanya pada masa neonatal tetapi juga sebelum lahir.

Perkembangan susunan syaraf pusat kelainannya tergantung dari saat mulai dan lamanya kekurangan hormon tersebut diderita, hal ini menyokong adanya periode kritis perkembangan otak yang sangat peka terhadap kekurangan hormon tiroid.

Histologi susunan syaraf pusat dan pengaruhnya terhadap status tiroid

Tanda klinis kelambatan perkembangan neurologis dapat diterangkan dengan adanya perubahan histologis dan biokimia, terutama yang diamati pada binatang percobaan. Hormon tiroid mengatur proses diferensiasi otak terminal seperti pada perkembangan dendrit dan akson, synaptogenesis, migrasi neuron dan mielinisasi. Pada tikus yang hipotiroid didapatkan retardasi perkembangan neuropil pada korteks serebri dan sel Purkinje serebelum. Badan neuron bodies kecil dan densitasnya lebih tinggi, ini mengurangi percabangan dan elongasi dendrit, maka terjadi perubahan distribusi dendrit serta kelambatan proliferasi dan migrasi sel. Defisiensi mielinisasi dapat dilihat pada korteks serebri, korteks visual, dan auditori, hipokampus dan cerebellum, daerah tersebut berhubungan dengan kelambatan perkembangan neurologis. Temuan ini, bersama dengan adanya penurunan jumlah dan kelambatan maturasi mikrotubulus diantara sel tersebut, menunjukkan adanya perubahan yang sangat mendalam pada susunan syaraf pusat dibandingkan dengan yang eutiroid. Pada tikus semua efek tersebut dapat kembali lagi bila diberikan suplementasi hormon tiroid sebelum akhir minggu kedua kehidupan ekstra uterin. Kelambatan pemberian hormon tiroid hanya sedikit yang kembali normal. Perkembangan maturasi otak tikus segera setelah lahir dapat disamakan dengan perubahan pada otak manusia pada saat akhir kehidupan intra uterin.

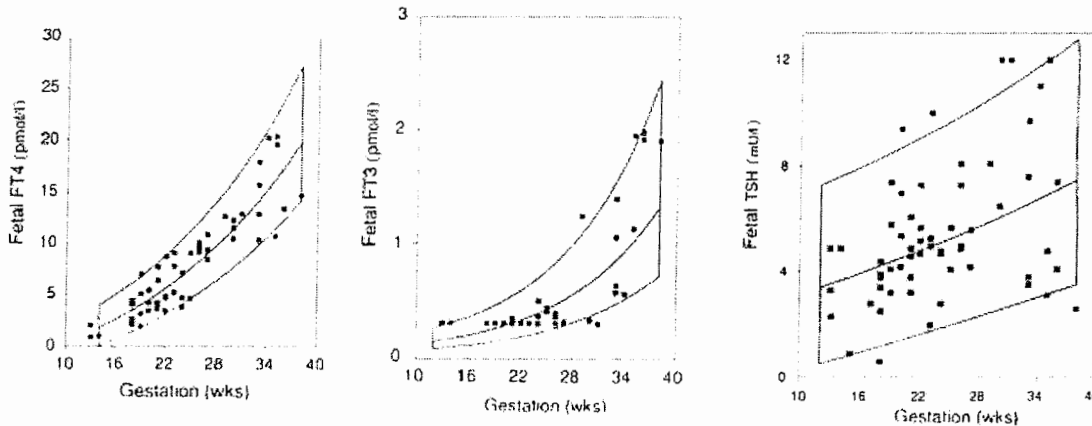
Status tiroid maternal and fetal pada periode antenatal

Status tiroid pada ibu dan janin sangat penting untuk perkembangan otak. Dalam laporan kasus dengan defisiensi Pit-1, yang merupakan penyakit yang diturunkan berakibat hipotiroidisme berat pada ibu dan janin sekunder karena gagalnya perkembangan *thyrotroph*, hal ini menyebabkan gagalnya perkembangan neurologi pada janin bersama dengan fungsi kardiopulmoner dan maturasi tulang. Studi observational yang dilakukan pada daerah defisiensi yodium, menunjukkan bahwa suplementasi yodium sebelum kehamilan dan pada trimester pertama dan kedua mengurangi insiden kretin, tetapi suplementasi yang diberikan pada akhir kehamilan tidak memperbaiki status perkembangan neurologis pada saudara kandungnya. Hal yang sama didapatkan pada anak yang lahir dari ibu didaerah defisiensi yodium ringan menunjukkan gangguan psikomotor dan kognitif. Dari data tersebut, menunjukkan pekanya perkembangan susunan syaraf pusat terhadap metabolisme tiroid ibu *in utero*.

Telah dibuktikan bahwa hormon tiroid ibu masuk melalui plasenta kedalam sirkulasi fetus. Pada fetus yang athyroid pada kehamilan aterm, konsentrasi hormon tiroid dalam sirkulasi sekitar 25–50% dibandingkan bayi normal. Konsentrasi ini cukup adekuat untuk mencegah tampilan fenotip hipotiroidisme kongenital pada saat lahir dan dapat memberikan perlindungan pada perkembangan otak janin. Hal ini dapat menerangkan mengapa pada kasus hipotiroidisme kongenital pada manusia dengan ibu eutiroid, suplementasi hormon tiroid pada awal kehidupan dapat menghasilkan perkembangan neurologis dalam rentang normal. Sebaliknya, pada ibu yang hipotiroidisme, tidak harus karena defisiensi yodium, akan menghasilkan neuropsikologi yang jelek pada anaknya.

Kadar hormon tiroid dalam sirkulasi ibu hamil

Pada kehamilan, terjadi kenaikan kadar T_4 total, T_4 bebas, T_3 , dan *thyroxine binding globulin* (TBG) dalam sirkulasi fetus (Gambar 2). Pada trimester pertama dan kedua terjadi kenaikan kadar T_4 bebas yang sangat tinggi dalam sirkulasi ibu dibanding sirkulasi fetus. Perbedaan ini menurun terus sampai aterm, pada saat tersebut fungsi tiroid fetus matur. Namun demikian, tetap pada saat aterm kadar T_3 bebas serum pada ibu masih dua sampai tiga kali lipat dibanding pada fetus dan kira-kira 30% hormon tiroid yang diukur dari darah tali pusat berasal dari ibu.



Gambar 2 Ontogeni metabolisme hormon tiroid fetus. Konsentrasi TSH, T_4 dan T_3 fetus selama masa kehamilan. Data dari contoh darah fetus yang diperoleh dari cordocentesis (Dikutip dari Chan S dan KilbyMD, 2000)

Konsentrasi hormon tiroid pada otak fetus

Pada manusia, T_3 dan T_4 dapat dideteksi di otak pada trimester pertama sebelum kelenjar tiroid fetus aktif, ini menunjukkan bahwa hormon tiroid dari ibu memegang peranan penting. Pada stadium ini T_3 tidak terdeteksi pada jaringan fetus yang lain selain otak, ini menyokong teori tentang peran spesifik hormon tiroid untuk perkembangan otak sejak dini. T_4 dapat dideteksi dalam otak pada minggu ke 11-14, kadarnya meningkat 2-5 kali pada minggu ke 15-18. Kemudian kadarnya menetap setelah fetus mulai memproduksi hormon tiroid sendiri pada trimester kedua. Hal ini menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar T_4 serum ibu, T_4 serebro-kortikal fetus, dan ekskresi yodium urin ibu pada saat tersebut.

Kadar hormon tiroid dalam sirkulasi menentukan suplai ke otak, efeknya pada tingkat seluler dipengaruhi oleh aktivitas 5-monodeiodinase. T_4 dikonversikan menjadi ikatan aktif T_3 melalui 5-monodeiodinases tipe II yang berada lokal di jaringan otak. Kenaikan hormon tiroid dalam sirkulasi disertai dengan meningkatnya aktivitas 5-monodeiodinase di otak sebelum usia kehamilan melebihi 19–22 minggu, tetapi setelah itu aktivitasnya menurun. Meningkatnya kebutuhan kadar T_3 lokal mendukung teori bahwa hormon tiroid memegang peranan penting dalam perkembangan otak akhir trimester pertama dan permulaan trimester kedua. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa T_4 ibu yang dibawa melewati plasenta dapat memberikan kadar T_3 normal pada otak fetus yang hipotiroid. Juga pada otak janin manusia dari ibu didaerah defisiensi yodium ringan dengan biokimiawi hipotiroidisme, dilaporkan mempunyai kadar T_4 sama dengan fetus normal pada trimester pertama dan kedua kehamilan. Kadar T_3 pada korteks

serebri janin manusia puncak tertinggi pada kehamilan 15–18 minggu, bertepatan dengan mulainya produksi hormon pada fetus. Pada defisiensi yodium ringan, T_3 dipertahankan pada kadar yang tinggi dalam jangka waktu lama, sampai minggu ke 22 kehamilan, tetapi jumlah keseluruhan secara bermakna tetap dibawah kelompok yang cukup yodium. Aktivitas enzim tipe II 5-monodeiodinase secara bermakna lebih tinggi pada defisiensi yodium dan bila kadar T_4 dalam sirkulasi rendah. Semua kejadian tersebut menyokong adanya keistimewaan ambilan T_4 oleh kelenjar tiroid pada otak yang kekurangan yodium, bersama dengan pengaturan enzim yang meningkat merupakan bagian dari mekanisme kompensasi homeostatik untuk meningkatkan suplai hormon tiroid untuk perkembangan otak pada defisiensi yodium. Namun demikian, hal ini tidak seperti pada ibu yang hipotiroidisme berat, mekanisme kompensasi ini mampu mempertahankan kadar hormon tiroid yang adekuat dalam otak janin.

Seperti yang telah disampaikan terakhir, ibu yang defisiensi yodium ringan dan ibu yang hipotiroid, fetus yang dikandung mempunyai kadar T_4 normal, namun kadar T_3 dalam otak berkurang. Hal ini ada beberapa kemungkinan, sebagian kadar hormon tiroid dalam otak fetus, ini yang memperantarai patogenesis ada hubungan antara hormon tiroid dan kerusakan perkembangan neuron. Pengertian kita sejauh ini tidak dapat membantu memastikan bagaimana efek ibu hipotiroidisme pada perkembangan otak fetus yang diperantarai secara penuh melalui efek langsung pada status tiroid fetus. Pada kehamilan, efek ini mungkin sekunder pada gangguan penyampaian yodium dan T_4 ke fetus, atau melalui transfer materno-fetal dari antibodi anti-tiroid. Kemungkinan lain, diperantarai secara tidak langsung oleh gangguan metabolik pada ibu dan rusaknya fungsi plasenta. Hal ini dibuktikan bahwa T_3 dapat merangsang produksi 17-estradiol dan faktor pertumbuhan epidermal dalam plasenta manusia, dan mungkin mempunyai peran pada perkembangan plasenta.

Transport hormon melalui plasenta dan fungsi hipofisis fetus

Hormon tiroid dalam sirkulasi fetus berasal dari ibu dan fetus, hormon ini tergantung dari fungsi plasenta untuk mengangkut T_4 dan tersedianya yodium. Plasenta cepat memecah T_4 dalam jumlah banyak, namun jumlah T_4 yang melewati plasenta masih cukup banyak. Plasenta permeabel terhadap yodium dan TRH tetapi tidak permeabel terhadap TSH. TRH ibu berperan penting dalam mengatur fungsi tiroid fetus sebelum aksis hipotalamik-pituitari-tiroid matur, sudah medekati fungsi pada bayi aterm. TRH dapat dideteksi didalam hipotalamus fetus pada akhir trimester pertama, pada saat yang sama kelenjar tiroid mulai menangkap dan mengkonsentrasikan yodium. TSH ditemukan didalam hipofisis pada kehamilan 10-12 minggu, kadar dalam serum meningkat cepat kearah aterm sampai melebihi kadar pada dewasa. Dari data tersebut diatas, menunjukkan bahwa plasenta manusia memiliki semua reseptor hormon tiroid (protein dan mRNA) dan ini meningkat dengan bertambahnya usia kehamilan. Peran reseptor dalam jaringan plasenta ini tidak diketahui sampai sekarang.

Plasenta manusia memungkinkan perlintasan sejumlah kecil T_4 ke janin, akan tetapi, transfer tersebut biasanya tidak mencukupi untuk mengurangi efek hipotiroidisme janin. Neonatus dengan hipotiroidisme biasanya tanpa gejala karena aktivitas deiodinase tiroksin yang mencukupi dalam otak dan kemungkinan jaringan lain, untuk memberikan sejumlah T_3 untuk kerja hormon lokal.

Segera setelah persalinan, terjadi peristiwa berikut ini. TSH, kemungkinan akibat dari suhu dingin dan tekanan, meningkat dengan cepat, mencapai kadar 60-80 $\mu\text{U/ml}$ dalam 30 menit setelah persalinan, kemudian secara lambat menurun sampai beberapa hari berikutnya sampai mencapai kadar pada anak yang lebih tua ($< 8 \mu\text{U/ml}$; $< 8 \text{ mU/L}$) pada 5-7 hari. Peningkatan TSH

diikuti dengan peningkatan T_4 dan T_3 hingga “kadar tirotoksik” dalam 24 jam kehidupan. Kadar T_4 berada dalam kisaran 15-19 $\mu\text{U/dl}$ (193-245 nM) dan kadar T_3 berada dalam kisaran 300 ng/dl (4,6 nM). Fenomena ini seringkali dinyatakan sebagai hipertiroidisme fisiologis. Perubahan hormon tiroid ini harus diingat saat mengevaluasi fungsi tiroid bayi baru lahir. Kesalahan menginterpretasikan nilai-nilai ini secara benar dapat mengakibatkan diagnosis hipertiroidisme salah, atau kemungkinan terlewatkan. Harus tetap diingat bahwa nilai normal tes fungsi tiroid hanya pada anak yang lebih tua, oleh karena itu tidak dapat dipergunakan pada bayi baru lahir.

Bayi dengan hipotiroidisme kongenital dapat diidentifikasi in utero dengan mengukur hormon tiroid janin. Akan tetapi, karena cordocentesis berisiko, dan sebagian besar bayi dengan hipotiroidisme kongenital dalam keadaan baik bila diagnosis pasca natal dan pengobatan dini, tampaknya lebih bijaksana mencadangkan cara ini, kecuali untuk keadaan luar biasa, setidaknya sampai data lebih lanjut tersedia.

ETIOLOGI.

Protein PAX didefinisikan sebagai *domain* pasangan *DNA-binding* yang sangat dimampatkan dan merupakan keluarga dari faktor transkripsi yang memegang peran sangat penting selama masa embriogenesis. PAX-8 diekspresikan pada divertikulum tiroid, perkembangan otak tengah dan belakang, dan ginjal. Pada tiroid, PAX-8 terlibat dalam perkembangan tiroid dan ekspresi gen TPO dan TG. Defek genetik pada produk gen berhubungan dengan pengaturan aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid atau pada sintesis hormon tiroid, hal ini terjadi pada 10-20% penderita hipotiroidisme kongenital sporadik.

Kelompok kelainan perkembangan, disgenesis tiroid, terjadi pada 80-90% hipotiroidisme kongenital sporadik. Hal ini termasuk agenesis tiroid, hipoplasia, jaringan tiroid ektopik, atau kista duktus tiroglossus.

Hipoplasia dapat berhubungan dengan beberapa defek genetik, termasuk mutasi subunit-TSH beta, reseptor TSH, dan G_s alpha-subunit. Akhir-akhir ini, mutasi pada domain pasangan faktor transkripsi PAX-8 diidentifikasi sebagai penyebab hipoplasia tiroid.

Hipotiroidisme kongenital tidak disebabkan oleh satu etiologi saja, tetapi dapat karena bermacam-macam etiologi, secara garis besar dibagi menjadi dua, yaitu menetap dan transient : Tipe menetap, dapat dikategorikan menjadi tiga:

1. Kelainan pembentukan, migrasi dan pertumbuhan kelenjar tiroid (Disgenesis tiroid).

Pada kategori ini, kelenjar tiroid tidak ada, sangat nyata tidak berkembang, atau tidak pada tempatnya. Kira-kira 80-85% bayi dengan hipotiroidisme kongenital masuk dalam kategori ini. Penyebab pasti sampai saat ini belum diketahui. Terjadi secara sporadik, sehingga kelainan ini bukan suatu kelainan yang diturunkan.

2. Kelainan tahapan reaksi ensimatik yang melibatkan produksi atau pelepasannya (dishormonogenesis tiroid).

Pada kategori ini, didapatkan kelainan atau kekurangan pada salah satu atau beberapa tahapan reaksi ensimatik yang melibatkan produksi atau pelepasan hormon tiroid. Kira-kira 10-15% bayi dengan hipotiroidisme kongenital masuk dalam kategori ini. Sebagian besar dari keadaan ini diturunkan sebagai kelainan autosomal resesive. Sehingga kemungkinan hipotiroidisme kongenital timbul kembali dalam keluarga tersebut adalah 1 dari tiap 4 kelahiran.

3. Kelainan pembentukan atau fungsi hipotalamus dan hipofisis (Hipotiroidisme sentral).

Pada kategori ini, bentuk kelenjar tiroid dan penurunannya normal sebagaimana mestinya, tetapi *messenger* hormon TSH salah satu atau keduanya tidak diproduksi atau dilepaskan sebagaimana mestinya dari hipofisis. Sehingga mengakibatkan kelenjar tiroid tidak menerima isyarat TSH

yang dibutuhkan untuk produksi dan pelepasan hormon tiroid secara normal. Kurang dari 5% bayi dengan hipotiroidisme kongenital masuk dalam kategori ini. Kelainan ini sangat jarang. Beberapa kasus terjadi sporadik, beberapa kasus merupakan kelainan yang diturunkan. Sebagai tambahan, defisiensi TSH dapat berdiri sendiri atau berhubungan dengan kekurangan hormon kelenjar hipofisis lain atau kelainan otak.

Tipe sementara atau transien.

Di Amerika Utara, kira-kira 10% bayi yang didiagnosis hipotiroidisme kongenital, bentuk transien; biasanya disebabkan beberapa bahan (misalnya, antibodi tiroid dan obat-obatan) yang melalui aliran darah ibu menembus plasenta masuk kedalam darah bayi yang sedang berkembang. Didalam aliran darah bayi, bahan tersebut kemudian diangkut kedalam kelenjar tiroid bayi dan menghentikan produksi hormon tiroid. Seringkali ibu anak tersebut mendapat pengobatan untuk penyakit Graves selama kehamilannya, atau ibu dengan riwayat penyakit tiroid. Yang lebih jarang, hipotiroidisme transien dapat terjadi pada bayi yang terpapar bahan yang mengandung yodium (misalnya *x-ray dyes* dan pembersih kulit) yang diberikan pada saat atau segera setelah bayi lahir. Bentuk transien ini, lama berlangsungnya bervariasi dari beberapa hari sampai beberapa bulan.

A. Hipotiroidisme menetap primer
1. Disgenesis kelenjar tiroid (aplasia, hipoplasia, kelenjar ektopik)
2. Dishormonogenesis
3. Tiroiditis autoimun
4. Ibu mendapatkan pengobatan iodium radioaktif
B. Hipotiroidisme primer transien
1. Ibu menderita penyakit Graves dan mendapatkan obat goiterogenik
2. Ibu defisiensi iodium atau bayi terpapar oleh iodium
3. Amniotografi
4. Antitiroid antibodi dari ibu (trasplasental)
5. Berhubungan dengan sindrom nefrotik
6. Bayi prematur yang sakit
7. Idiopatik
C. Hipotiroidisme sekunder menetap (hipopituitarisme)
1. Defek perkembangan otak tengah bawaan
2. Aplasia pituitari bawaan
3. Idiopatik (berhubungan dengan trauma kelahiran)
D. Hipotiroidisme sekunder transien (hipopituitarisme)

1. Hipotiroidisme primer menetap

- 1.1. Disgenesis kelenjar tiroid (aplasia, hipoplasia, dan kelenjar ektopik), merupakan 90% dari kelompok ini. Sedangkan kelenjar tiroid ektopik merupakan 2/3 dari seluruh kejadian disgenesis kelenjar tiroid.
- 1.2. Dishormonogenesis, merupakan kelainan proses sintesis, sekresi dan utilisasi hormon tiroid sejak lahir, merupakan 10% dari kelainan kelompok ini. Defisiensi enzim untuk sintesis hormon tiroid, diturunkan secara autosomal resesif.

Kelainan-kelainan tersebut antara lain :

- a. Kelainan reseptor TSH, jarang terjadi.

Karena kegagalan fungsi reseptor pengikat TSH yang letaknya pada membran sel tiroid, dapat juga karena gagalnya sistem adenil siklase untuk mengaktifkan reseptor TSH yang sebetulnya normal.

- b. Kegagalan menangkap iodium, jarang terjadi.

Terjadi akibat gagalnya fungsi *iodide - pump* memompakan iodide konsentrat menembus membran sel tiroid.

- c. Kelainan Organifikasi, paling sering terjadi.

Terjadi akibat defisiensi tiroid peroksidase, sehingga iodide tak dapat dioksidasi (diorganifikasi) menjadi yodium.

- d. Defek pada *coupling*, jarang terjadi.

Karena gagalnya proses enzimatik untuk menggabungkan MIT dan DIT menjadi T_3 atau DIT dan DIT menjadi T_4 .

- e. Kelainan deiodinasi, jarang terjadi.

Kegagalan ini menyebabkan MIT dan DIT tidak dapat melepaskan iodotirosin, sehingga *recycling* iodium terhambat.

- f. Produksi tiroglobulin abnormal, jarang terjadi.

Karena kelainan ini, kelenjar tiroid tidak dapat melepaskan T_3 dan T_4 kedalam sirkulasi darah.

- g. Kegagalan sekresi hormon tiroid.

Karena gagalnya enzim proteolitik yang terdapat dalam lisosom sel untuk memecah ikatan tiroglobulin- T_4 sebelum dilepaskan kedalam sirkulasi.

- h. Kelainan reseptor perifer hormon tiroid (autosomal dominan), jarang terjadi.

Karena gagalnya pengikatan hormon tiroid pada reseptor di inti sel jaringan target, mengakibatkan gagalnya hormon berfungsi sebagaimana mestinya

1.3. Tiroiditis autoimun.

Antibodi mikrosomal, dari ibu secara transplasenta didapatkan pada sekitar 8% bayi yang dilakukan uji saring. Tiroiditis autoimun neonatal, jarang sekali mengakibatkan hipotiroidisme kongenital.

1.4. Ibu mendapat pengobatan iodium radioaktif.

Preparat yang mengandung iodium radioaktif bila diberikan pada ibu yang menderita kanker tiroid atau penyakit Graves, dapat menembus plasenta bila kehamilan diatas minggu ke 8-10, selanjutnya iodium radioaktif ditangkap oleh kelenjar tiroid janin sehingga mengakibatkan ablasi tiroid. Keadaan ini dapat juga menimbulkan penyakit lain seperti : stenosis trakea dan hipoparatiroidisme.

2. Hipotiroidisme primer sementara

2.1 Ibu dengan penyakit Graves dan makanan yang mengandung zat goiterogenik.

Obat golongan tiourasil untuk pengobatan penyakit Graves dapat menembus plasenta dan selanjutnya menghalangi produksi hormon tiroid. Propiltiourasil (PTU) dengan dosis : 200-400 mg/hari dapat mengakibatkan hipotiroidisme kongenital. Disini hipotiroidisme bersifat sementara, yang akan hilang dengan sendirinya bila PTU sudah diekskresi dan metabolime oleh bayi.

2.2. Defisiensi yodium pada ibu dan paparan yodium pada fetus atau bayi baru lahir.

2.2.1. Di daerah endemik goiter.

2.2.2. Pemakaian yodium berlebihan pada ibu hamil, misalnya penggunaan yodium untuk

antiseptik mulut rahim karena ruptur kulit ketuban antepartum, ataupun memakai antiseptik yang beryodium untuk membersihkan tali pusat, semua ini dapat menyebabkan terjadinya hipotiroidisme transien.

2.3. Amniotografi menggunakan kontras beryodium, dilaporkan dapat menyebabkan hipotiroidisme kongenital transien.

2.4. Transfer antibodi tiroid dari ibu.

Tiroiditis neonatal dapat terjadi akibat dari antibodi antitiroid ibu yang menembus barier plasenta. Penyakit ini akan menyembuh dengan hilangnya antibodi IgG dari dalam darah bayi. Juga *TSH - binding inhibitor immunoglobulins* ibu dapat menembus plasenta yang selanjutnya menimbulkan hipotiroidisme transien.

2.5. Hubungan dengan sindroma nefrotik.

Sindroma nefrotik dapat menyebabkan dengan hipotiroidisme kongenital, karena meningkatnya ekskresi yodium dan yodotirosin lewat kemih, diperberat oleh malnutrisi dan masukan yodium tidak adekuat.

2.6. Bayi prematur dan berat lahir rendah (BBLR) yang kurang sehat.

Pada uji saring neonatus dapat memberikan hasil T_4 rendah dan TSH normal. Beberapa diantaranya benar-benar menunjukkan gejala hipotiroidisme dengan T_4 rendah dan TSH tinggi. Meskipun keadaan ini bersifat sementara, namun memerlukan terapi dengan hormon tiroid dihentikan setelah anak berusia 2-3 tahun dan diadakan pemeriksaan ulang untuk mengetahui apakah penyakit sudah hilang atau belum.

2.7. Idiopatik

Merupakan hipotiroidisme transien yang tidak cocok dengan kategori yang telah dibicarakan di atas. Etiologi pasti belum diketahui, pada beberapa kasus diduga akibat abnormalitas mekanisme umpan balik pada aksis hipotalamik- pituitari-tiroid.

3. Hipotiroidisme sekunder menetap (hipopituitarisme)

Merupakan 5% dari kasus hipotiroidisme kongenital yang dideteksi melalui program skrining.

3.1. Kelainan bawaan perkembangan otak.

Hipotiroidisme akibat kelainan perkembangan otak tengah merupakan penyebab defisiensi TSH bawaan. Kelainan perkembangan otak tengah ini meliputi: hipoplasia nervus optikus, displasia *septo-optic*, dapat juga disertai kelainan bibir tengah atau palatum yang tak bertaut (sumbing).

3.2. Aplasia pituitari kongenital, merupakan salah satu penyebab dari panhipopituitarisme kongenital.

3.3. Idiopatik

Masih ditemukan kasus hipotalamik ataupun hipopituitari-hipotiroidisme yang idiopatik. Beberapa diantaranya ada riwayat trauma lahir, yang menimbulkan hipoksia dan hipotensi sehingga mengakibatkan infark hipofise.

4. Hipotiroidisme sekunder transien

Bayi-bayi dengan kadar T_4 total, T_4 bebas normal dan TSH normal, masih mungkin menderita hipotiroidisme sementara. Hal ini sering dijumpai pada bayi prematur, imaturitas organ dianggap mendasari kelainan ini, antara lain imaturitas aksis hipotalamik-hipofisis. Sulit dibedakan dengan bentuk yang terjadi akibat penyakit non-tiroid pada bayi prematur. Bila dicurigai penyebabnya penyakit non-tiroid, maka tidak diberi pengobatan

dengan hormon tiroid tetapi dilakukan uji fungsi tiroid serial sampai penyakit akut atau kronis menjadi sembuh untuk mengetahui fungsi tiroid secara benar.

PATOGENESIS

Sistem kelenjar tiroid, terdiri atas kelenjar tiroid dan hipotalamus dan hipofisis. Sistem ini terbentuk dan menjadi matur pada saat bayi berkembang dalam uterus. Pada awal trimester pertama kehamilan, jaringan embrional tiroid berada pada pangkal lidah bayi, yang kemudian berkembang menjadi dua lobus kelenjar tiroid berbentuk seperti kupu-kupu. Kemudian mengalami migrasi, kelenjar tiroid turun dari dasar lidah ketempat yang terakhir dibawah kartilago tiroid (*Adam's Apple*) didepan leher. Pada akhir trimester pertama, kelenjar tiroid tidak hanya mencapai lokasi normal di leher, tetapi juga mampu mengumpulkan yodium dan bahan mentah lain dari sirkulasi fetus untuk memproduksi hormon tiroid.

Pada saat kelenjar tiroid berkembang, hipotalamus dan hipofisis juga berkembang. Pada awal trimester kedua, hipotalamus mulai memberikan isyarat spesifik ke hipofisis untuk memproduksi dan melepaskan *messenger* hormon, yaitu TSH kedalam aliran darah fetus. Pada trimester kedua kadar TSH meningkat dalam aliran darah fetus dan terjadi rangsang kelenjar tiroid sehingga tumbuh sebagaimana mestinya dan mulai memproduksi hormon tiroid. Dengan cara menyerupai proses membentuk bahan dengan pengumpulan bahan satu demi satu, sel kelenjar tiroid mengambil yodium dan bahan mentah lain (antara lain, asam amino) dari aliran darah fetus dan kemudian mengubah bahan tersebut melalui tahapan reaksi ensimatik, sehingga terbentuk hormon tiroid. Hormon tiroid dibuat dari sebagian protein yang sangat besar disebut tiroglobulin yang disimpan dalam kelenjar tiroid. Melalui tahapan reaksi ensimatik yang lain, hormon tiroid dipotong dari molekul tiroglobulin yang besar dan dilepaskan kedalam aliran darah.

Setelah melalui trimester dua dan tiga, mekanisme kompleks yang mengatur interaksi hormonal antara hipotalamus, hipofisis dan kelenjar tiroid secara bertahap menjadi matur. Seperti layaknya mekanisme yang matur, sistem kelenjar tiroid menjadi semakin tepat dalam memproduksi dan melepaskan sejumlah hormon tiroid kedalam aliran darah bayi yang sedang berkembang. Sejalan dengan berkembangnya waktu, bayi mencapai genap masa kehamilan (cukup bulan), sistem kelenjar tiroid berfungsi sepenuhnya dan siap memenuhi semua kebutuhan bayi. Pemeliharaan yang berkesinambungan jumlah kadar hormon tiroid yang tepat mulai dari periode bayi baru lahir sampai ke masa anak, sangat penting untuk pertumbuhan fisik dan perkembangan otak setelah lahir.

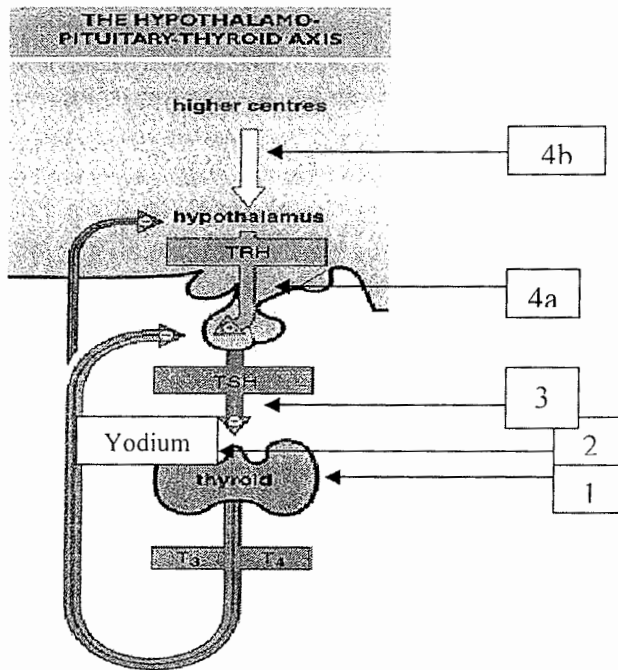
Bilamana ada bagian dari sistem kelenjar tiroid bayi gagal dalam perkembangan normalnya atau fungsinya maka bayi menjadi hipotiroid. Hipotiroidisme yang timbul pada saat bayi disebut hipotiroidisme kongenital. Sebagian besar (lebih 90%) kelainannya menetap. Bilamana terlambat didiagnosis (lebih dari usia 3 bulan) atau pengobatannya tidak benar, dapat menyebabkan gagalnya pertumbuhan dan atau retardasi mental yang menetap. Sebaliknya bila diagnosis dan permulaan pengobatan dengan hormon tiroid dalam 4 minggu pertama kehidupannya tepat dan diikuti secara teratur oleh dokter yang berpengalaman dalam pengobatan hipotiroidisme kongenital dapat mencegah terjadinya retardasi mental dan gagal tumbuh.

TSH dihasilkan oleh sel basofil hipofisis anterior, sangat penting untuk sintesis hormon tiroid. Efek TSH terhadap kelenjar tiroid :

- meningkatkan masa kelenjar tiroid (dengan stimulasi)
- merangsang sel-sel asini menjadi besar dan tinggi.
- merangsang sintesis dan sekresi hormon tiroid.

Sekresi TSH diatur oleh dua mekanisme :

1. Melalui rangsang TRH dari hipotalamus yang mempunyai variasi diurnal, yaitu sekresi rendah pada waktu sore hari dan tinggi pada waktu pagi hari, TRH meningkat pada udara dingin, dan rendahnya hormon tiroid merangsang sekresi TRH.
2. Melalui jalur umpan balik negatif dari T₃ dan T₄ pada hipofisis anterior (mekanisme ini lebih penting). Apabila hormon tiroid rendah maka usaha tubuh pertama kali untuk mengatasinya dengan meningkatkan sekresi TSH agar sintesis dan sekresi hormon tersebut meningkat, akibatnya kadar TSH meningkat pada keadaan hipotiroidisme, dan sekresi TSH menurun pada keadaan hipertiroidisme (meskipun tidak selalu demikian, misalnya pada hipersekresi TSH hipertiroidisme).



Gambar 3.

Jalur 1:

Pada agenesis tiroid atau keadaan lain yang sejenis, sintesis dan sekresi hormon tiroid menurun sehingga terjadi hipotiroidisme primer, kadar TSH meningkat tanpa adanya struma.

Jalur 2:

Pada defisiensi iodium berat, sintesis dan sekresi hormon tiroid menurun, sel basofil menskresi TSH lebih banyak untuk memacu kelenjar tiroid membuat dan menskresi hormon tiroid agar dapat memenuhi kebutuhan tubuh. Akibatnya kadar TSH meningkat dan kelenjar tiroid membesar (stadium kompensasi), tetapi kadar hormon tiroid normal. Bila mekanisme ini gagal maka terjadi hipotiroidisme (stadium dekomposisi) dengan struma difusa, pada pemeriksaan laboratorium kadar TSH meningkat dan hormon tiroid rendah.

Jalur 3:

Semua keadaan yang mengganggu atau menurunkan sintesis hormon tiroid di dalam kelenjar tiroid (bahan/obat goitrogenik, tiroiditis, post tiroidektomi, post terapi radiasi dengan iodium

radioaktif), dan adanya kelainan enzim pada jalur sintesis hormon tiroid. Kelainan ini disebut dishormonogenesis yang mengakibatkan sekresi hormon menurun dan mengakibatkan hipotiroidisme dengan kadar TSH tinggi yang dapat dalam bentuk struma atau non struma, tergantung penyebabnya.

Jalur 4 a :

Semua keadaan yang menyebabkan turunnya TSH akibat kelainan hipofise, akan mengakibatkan hipotiroidisme tanpa struma dengan kadar TSH sangat rendah sampai tidak terukur.

Jalur 4 b :

Semua kelainan hipotalamus yang mengakibatkan sekresi TRH menurun, akan menyebabkan hipotiroidisme dengan TSH rendah tanpa struma.

Kesimpulan :

- a. Jalur 1, 2, 3, adalah patogenesis dari hipotiroidisme primer dengan TSH tinggi, dimana jalur 1 tanpa struma, jalur 2 dengan struma, dan jalur 3 dapat dengan atau tanpa struma.
- b. Jalur 4a dan 4b, adalah patogenesis dari hipotiroidisme sekunder dengan TSH rendah atau tak terukur dan tanpa struma.

DIAGNOSIS

1. MANIFESTASI KLINIS

Umumnya bayi-bayi yang dideteksi positif pada program uji saring belum memperlihatkan gejala klinis yang khas, kalau ada umumnya sangat ringan dan kurang khas. Yang memperlihatkan gejala klinis hipotiroidisme pada bayi yang uji saring positif hanya kurang dari 5%. Manifestasi klinis sangat tergantung pada: etiologi, usia terjadinya in-utero, beratnya penyakit, serta lamanya hipotiroidisme terjadi. Bayi yang sudah memperlihatkan gejala klinis pada minggu pertama kehidupannya, sudah dapat dipastikan keadaan ini sudah berlangsung lama sebelum anak tersebut dilahirkan. Umumnya berat badan dan panjang badan rata-rata pada persentil ke-50, dan lingkaran kepala pada persentil ke-70. Hal ini menunjukkan bahwa hormon tiroid tidak sangat diperlukan pada pertumbuhan somatik, dan hipotiroidisme terjadi pada akhir masa kehamilan. Meskipun kadar T_4 rendah, tapi biasanya kadar T_3 normal, hal ini yang menyebabkan kebanyakan kasus tidak ditemukan tanda-tanda atau manifestasi klinis hipotiroidisme. Juga ada kecenderungan masa gestasi berlangsung lama, pada sepertiga kasus masa gestasi lebih 42 minggu.

2. GEJALA KLINIS.

Gejala-gejala yang sering terlihat adalah :

- Ikterus neonatorum yang lama, akibat keterlambatan maturasi enzim glukoronil transferase hati.
- Letargi.
- Konstipasi.
- malas menetek (kurang kuat) dan problem menyusui lainnya.
- Hipotermi.

Manifestasi klinis hipotiroidisme kongenital

Gejala	Tanda
Ikterus memanjang	Kutis mamorata
Letargi	Hernia umbilikalis
Konstipasi	Ikterus
Gangguan menelan	Makroglosia
Kulit dingin	Fontanel besar, sutura lebar
	Abdomen distensi
	Suara tangis serak
	Hipotonia
	Kulit kering
	Reflek melambat
	Goiter

3. TANDA KLINIS

Bila ditemukan pada saat uji saring hanya dijumpai sedikit tanda-tanda klinis. Beberapa bayi menunjukkan tanda klasik seperti :

- Wajah *myxedemateus* (sembab)
- Pangkal hidung datar dengan pseudo-hipertelosisme.
- Fontanela melebar (khususnya fontanela posterior).
- Sutura-sutura melebar.
- Lidah besar dan terjulur.
- Suara tangis serak.
- Distensi abdomen dengan hernia umbilikalis.
- Kulit dingin dan *mottled* (kutis mamorata).
- Ikterik.
- hipotoni otot-otot dan refleks tendon melambat.
- Galaktore dan peningkatan kadar prolaktin.
- Jarang sekali dijumpai goiter, meskipun bayi menderita kelainan produksi hormon bawaan. Namun demikian bayi-bayi yang lahir dari ibu berpenyakit Graves dan diobati dengan PTU sering didapatkan gondok yang besar dan dapat menutup jalan nafas. Bila diagnosis tak tertegakkan sedini mungkin akan terjadi kelambatan perkembangan dan pertumbuhan fisik dan mental. Umumnya hal ini tampak pada usia 3-6 bulan. Retardasi mental sering disertai gangguan neurologis seperti : gangguan koordinasi, ataksia, spastik diplegia, hipotonia, dan strabismus.

Bayi yang menderita hipotiroidisme sekunder, gejalanya lebih ringan daripada hipotiroidisme primer. Kecurigaan adanya hipotiroidisme sekunder ini adalah bila ditemui bayi dengan :

- Sumbing pada bibir dan palatum.
- Nistagmus.
- Hipoglikemia akibat defisiensi hormon pertumbuhan dan hormon adenokortikotropik.
- Bayi laki-laki dengan mikrogenitalia (mikropenis), skrotum hipoplastik, dan undescensus testis, yang diduga karena defisiensi hormon pertumbuhan dan gonadotropin.

TES DIAGNOSTIK

Harus diingat bahwa program uji saring tidak berbobot diagnostik sehingga harus dilakukan

pemeriksaan konfirmasi untuk menegakkan diagnosis, menentukan etiologi serta menentukan lamanya berlangsung keadaan hipotiroidisme tersebut in-utero.

Uji diagnostik pada hipotiroidisme kongenital.

Pemeriksaan darah
1. T ₄ (RIA)
2. T ₃ RU
3. TSH
4. T ₄ bebas bila dicurigai hipotiroidisme sekunder (hipopituitarisme)
5. TBG (bila dicurigai defisiensi TBG)
Pemeriksaan tambahan :
1. Antibodi antitiroid (bila ada riwayat tiroiditis pada ibu)
2. Tioglobulin
3. Alfa fetoprotein
Urine
1. Kadar iodium urin (bila dicurigai defisiensi atau kelebihan iodium)
Radiologik
1. Skaning Tiroid dengan Tc-99m atau I-123
2. X foto sendi lutut atau kaki untuk memeriksa umur tulang

Pemeriksaan darah.

1. Pemeriksaan rutin.

Untuk diagnosis dengan pemeriksaan serum T₄ radioimmunoassay (RIA), T₃ resin uptake (T₃RU), dan TSH. Pemeriksaan T₄ bebas secara RIA dapat menggantikan pemeriksaan T₄ dan T₃ resin uptake.

Serum T₃ (RIA) tidak bernilai diagnostik, karena biasanya nilainya normal. Harus diingat bahwa pada minggu-minggu atau bulan-bulan pertama kadar T₄ serum masih tinggi, karena itu untuk menentukan angka normal diperlukan tabel kadar sesuai usia.

2. Interpretasi hasil pemeriksaan darah.

Kadang-kadang sulit karena banyak sekali variasi kelainan tiroid.

- Pada hipotiroidisme primer didapatkan hasil yang khas, yaitu T₄ rendah dan TSH meninggi, pada pemeriksaan konfirmasi T₄ tetap rendah, T₃RU normal atau rendah, dan TSH meninggi.
- Pada hipotiroidisme yang kompensasi, kadar T₄ mula-mula normal atau rendah dan TSH meninggi. Pemeriksaan selanjutnya T₄ normal dan TSH meninggi.
- Pada hipotiroidisme transien, didapatkan kadar T₄ rendah dan TSH meninggi, pada pemeriksaan selanjutnya ke-3-nya normal.
- Hipotiroidisme sekunder, pemeriksaan T₄ rendah dan TSH normal. Pada pemeriksaan selanjutnya didapatkan kadar T₄ rendah dan TSH rendah. Untuk membedakan dengan defisiensi TBG dengan mengukur kadar T₄ bebas, yang kadarnya rendah pada hipotiroidisme sekunder.
- Defisiensi TBG, frekuensinya hampir sama dengan hipotiroidisme primer. Pada pemeriksaan kadar T₄ rendah dan TSH normal, sedangkan konfirmasi selanjutnya kadar T₄ rendah, T₃RU meninggi dan TSH normal. Untuk menegakkan diagnosis dengan didapatkan kadar T₄ bebas yang normal atau kadar TBG rendah. Defisiensi TBG merupakan penyakit yang diturunkan secara *X-linked*, penderitanya kebanyakan anak laki-laki.
- Sebagaimana telah diterangkan diatas, interpretasi hasil uji saring maupun hasil pemeriksaan serum lainnya agak sulit pada bayi-bayi prematur atau bayi yang menderita penyakit non-

tiroid. Pada bayi seperti ini sering dijumpai kadar T_4 dan T_3 rendah disertai kadar TSH normal. Pada bayi prematur kadar T_3 dan T_4 bayi aterm akan tercapai setelah bayi itu berumur 1-2 bulan. Bila penyakit non-tiroid yang menyerang bayi tersebut menyembuh, maka fungsi tiroid akan kembali normal karena keadaan ini merupakan adaptasi fisiologis bayi prematur maupun bayi aterm yang mendapat stress tertentu, maka keadaan ini bukan sebagai hipotiroidisme.

3. Tiroiditis.

Pengukuran kadar antibodi antitiroid (termasuk anti-tiroglobulin dan antibodi anti- mikrosomal) membantu menegakkan diagnosis bayi yang berasal dari keluarga yang mempunyai riwayat tiroiditis familial. Dapat juga dilakukan pengukuran *TSH-binding inhibitor immunoglobulin*.

4. Pengukuran kadar tiroglobulin. Kadar serum tiroglobulin secara tidak langsung dapat membantu menegakkan diagnosis etiologi hipotiroidisme kongenital. Tiroglobulin tak dijumpai pada kasus aplasia tiroid, sedangkan pada kasus dengan sisa jaringan tiroid kadar tiroglobulin dalam darah dapat diukur. Jadi pengukuran kadar tiroglobulin akurat untuk membantu memastikan ada tidaknya jaringan tiroid.

5. Pengukuran kadar serum alfa fetoprotein.

Secara tak langsung dapat dipergunakan untuk menentukan derajat beratnya maupun untuk mengetahui sudah berapa lama hipotiroidisme berlangsung. Karena hormon tiroid menekan sintesa alfa fetoprotein di hepar janin. Kadar rata-rata pada seorang bayi yang menderita hipotiroidisme kongenital adalah 47 mg/l, sedangkan pada bayi dengan skrining tes *false positif* kadarnya hanya 6,3 mg/l.

6. Efek metabolik lain dari hipotiroidisme.

Hipotiroidisme dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol darah dan kreatin fosfokinase (CPK), juga hiponatremia akibat meningkatnya sekresi hormon antidiuretik.

Pemeriksaan air kemih.

Hanya dilakukan bila ada riwayat terpapar iodium berlebihan baik prenatal maupun postnatal, atau di daerah-daerah endemik goiter karena kekurangan iodium. Dalam hal ini pemeriksaan urine bermanfaat untuk menegakkan etiologi pada keadaan hipotiroidisme kongenital transien.

Pemeriksaan radiologis

1. Scanning kelenjar tiroid.

Sampai saat ini masih merupakan cara terbaik untuk menentukan etiologi hipotiroidisme kongenital. Untuk neonatus, sodium pertechnetate ($Tc-99m$) atau I-123 dapat dipergunakan dengan aman. I-131 mempunyai radioaktifitas terlalu tinggi, dan kurang baik bagi jaringan tubuh, karena itu jarang dipergunakan untuk neonatus.

- Pada aplasia kelenjar, reseptor TSH abnormal ataupun *trapping defect* tak akan terlihat uptake zat radioaktif, dan pada scanning tak terlihat bayangan kelenjar.
- Bila pada scanning terlihat kelenjar hipoplastik atau ektopik merupakan tanda ada kemampuan mensekresi hormon tiroid. Bila terdapat kelenjar besar dengan uptake zat RA yang tinggi maka mungkin terdapat *thiouracil-induced goiter*, ataupun kelainan bawaan lainnya. Bedanya dengan kelainan bawaan adalah bahwa untuk kelainan bawaan diperlukan

konsultasi genetika, biasanya autosomal resesif dan resiko untuk berulang adalah 25%.

- c. Bila dijumpai goiter akibat pemakaian thiouracil maupun akibat iodium yang berlebih maka harus dihilangkan terlebih dahulu pengaruh goiterogen tersebut, serta dilakukan pengawasan. Meskipun terdapat variasi geografis tertentu dalam hal kelainan kelenjarnya, namun pada scanning secara umum dijumpai sbb :

- Ektopik 60%
- Aplasia hipoplasia 30%,
- Kelenjar membesar 10%

Scanning tidak dilakukan pada semua bayi, tapi tergantung pertimbangan dokter yang merawat, apakah perlu atau tidak. Bila ada kelainan, maka tidak perlu menghentikan pengobatan untuk reevaluasi pada saat anak usia 3 tahun.

2. Umur tulang.

Dengan melakukan foto lutut dan kaki, maka dapat ditaksir maturasi tulang, dalam rangka memperkirakan berapa lama keadaan hipotiroidisme berlangsung. Umumnya bayi telah mengalami osifikasi pada distal femur, proksimal tibia, dan tulang kuboid telapak kaki. Ada tidaknya, atau luas sempitnya sentra-sentra penulangan tersebut akan merupakan suatu petunjuk untuk memperkirakan sudah berapa lama hipotroidi berlangsung sebelum bayi dilahirkan.

3. Pengaruh hipotiroidisme terhadap fungsi kardiovaskuler dan neurologis.

Efek sekunder hipotiroidisme kongenital dapat juga dilihat pada elektrokardiogram (EKG), ekokardiografi dan elektroensefalogram (EEG).

- a. EKG menunjukkan denyut jantung menurun dan amplitudo gelombang R rendah.
- b. Pada beberapa hasil pemeriksaan ekokardiografi terlihat ratio antara masa pre-ejeksi terhadap *left ventricular ejection* meningkat, disertai dengan memanjangnya interval masa sistolik. Pernah dilaporkan pula tentang efusi perikardial pada hipotiroidisme kongenital, secara klinis ringan, dan hilang bila diberikan pengobatan.
- c. EEG menunjukkan perlambatan difus dengan amplitudo rendah *visual evoked response* menunjukkan periode laten memanjang, yang pada pengobatan akan menghilang.

Kelainan tiroid	Ambilan	Scan
Aplasia	Rendah	Kelenjar (-)
Hipoplasia	Rendah	Kecil, lokasi normal
Kelenjar ektopik	rendah	Kecil, lokasi abnormal
Dishormonogenesis		
<i>Trapping defect</i>	Rendah	Kelenjar besar
<i>Organification defect</i>	Tinggi	Kelenjar besar
Terpapar goiterogen	rendah-normal	Kelenjar besar

Temuan klinik pada bayi baru lahir dengan hipotiroidisme kongenital

Gejala-gejala khas hipotiroidisme anak-anak yang lebih tua sering atau bahkan tidak ada selama beberapa minggu pertama kehidupan. Hanya 10-15% bayi baru lahir hipotiroid yang datang dengan gambaran klinik yang membuat dokter waspada akan kemungkinan hipotiroidisme (Tabel 6). Salah satu tanda yang paling dapat diandalkan dari hipotiroidisme kongenital pada bayi baru lahir adalah fontanela posterior paten dengan sutura kranial yang terbuka lebar yang ditimbulkan karena keterlambatan prenatal maturasi skeletal. Dalam populasi, sebagian besar anak hipotiroid mengalami maturasi skeletal terlambat dan fontanela posterior yang terbuka.

Maturasi skeletal yang terlambat, sebagaimana ditentukan dengan penilaian radiologik dari permukaan femoral distal lutut, tidak hanya mempunyai kepentingan diagnostik, tetapi juga merefleksikan berat serta lamanya penyakit in utero.

Gejala berikutnya adalah hernia umbilikal. Sebagian besar pasien memiliki berat lahir besar untuk kehamilan (di atas 3,5 kg dengan periode kehamilan lebih dari 40 minggu). Kurang dari separuh anak-anak dengan hipotiroidisme kongenital tampak ikterus pada awal kehidupannya. Tidak terdapat perbedaan jenis kelamin pada hipotiroidisme kongenital dalam populasi. Tanda dan gejala lainnya yang jarang terlihat meliputi konstipasi, hipotonia, tangisan serak, kesulitan makan atau menyusui, dan kulit kasar dan kering. Nilai skor hipotiroidisme kongenital (Tabel 6) memberikan ringkasan tanda dan gejala yang paling sering terlihat pada hipotiroidisme kongenital.

Bayi dengan hipotiroidisme kongenital memiliki insiden anomali kongenital lain lebih tinggi, kemaknaannya tidak jelas, misalnya penyakit jantung bawaan, penyimpangan kromosom, kelainan tulang, dan sindrom rambut terbelah.

Tabel 6. Nilai skor pada hipotiroidisme^a

Gejala	Nilai
Hernia umbilikal	2
Tidak-adanya kromosom Y (perempuan)	1
Pucat, kedinginan, hipotermia	1
Edematosa, wajah khas	2
Lidah membesar	1
Hipotonia	1
Kuning (ikterus > 3 hari)	1
Kulit kering, kasar	1
Fontanela posterior terbuka	1
Defekasi tidak aktif	2
Lamanya kehamilan > 40 minggu	1
Berat lahir > 3,5 kg	1
Total	15

^a Nilai > 5 memberi kesan hipotiroidisme

PENGOBATAN.

Pengobatan hipotiroidisme paling efisien, mudah dan murah. Pemberian tiroksin sesuai kebutuhan memberi hasil sangat memuaskan. Namun demikian perlu dilakukan pemantauan dan pengawasan ketat mengingat bahwa masa depan anak menjadi taruhannya khususnya perkembangan mentalnya. Sebelum pengobatan dimulai selalu harus didahului pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis yang tepat.

Pengobatan hormon tiroid lebih disukai dengan L-thyroxine, dimulai sesegera mungkin. Apabila terjadi kesalahan dalam diagnosis, pengobatan dapat dihentikan. Apabila diagnosis laboratorium tidak dapat dikerjakan, tetapi terdapat kecurigaan yang kuat adanya hipotiroidisme, maka diberikan terapi sampai setelah usia 3 tahun, untuk evaluasi ulang. Pengobatan harus dimonitor secara ketat dengan tes fungsi tiroid secara periodik. Pedoman yang di rekomendasikan adalah penilaian 2 dan 4 minggu setelah permulaan pengobatan, setiap 1-2 bulan dalam usia tahun pertama, setiap 2-3 bulan antara 1-3 tahun dan lebih jarang setelahnya. Usia tulang harus didapatkan sebelum terapi dimulai dan pada usia 1 tahun. Nilai biokimia tunggal yang paling penting untuk diikuti adalah konsentrasi T4, yang harus dipertahankan dalam paruh atas kisaran normal (biasanya antara 10 dan 15 µU/dl; 129 dan 193 nM). Normalisasi kadar T4 serum sering disertai dengan penurunan cepat nilai TSH. Tetapi, pada beberapa pasien TSH tetap meningkat

meskipun kadar T₄ normal dan eutiroidisme klinik. Hal ini kemungkinan akibat mekanisme umpan balik abnormal antara hormon tiroid yang bersirkulasi dan reseptor pituitari-hipotalamik atau tidak ada pemenuhan. Upaya untuk menormalisasi TSH yang meningkat, pada beberapa pasien dapat menimbulkan hipotiroidisme iatrogenik.

1. Tujuan pengobatan :

- Mengembalikan fungsi metabolisme pokok agar normal kembali dalam waktu sesingkat-singkatnya. Yaitu fungsi vital yang sangat diperlukan pada masa awal kehidupan, seperti: termoregulasi, respirasi, metabolisme otot & otot jantung.
- Mengembalikan pertumbuhan fisik agar sesuai dengan usia kronologik, dalam hal ini diupayakan agar kurve pertumbuhan maupun morfologi kembali normal.
- Tingkat maturitas biologis harus kembali normal. Khususnya yang menyangkut otak, seperti: proses enzimatik di otak, perkembangan akson, dendrit, sel glia dan proses mielinisasi neuron. Ini harus diusahakan pada minggu-minggu pertama kehidupan dan paling lambat pada usia 30 bulan.

2. Tirosin (Thyroxine)

Sodium levothyroxine (Na L-T₄) masih merupakan cara pengobatan hipotiroidisme terbaik. Dosis yang dianjurkan untuk berbagai keadaan adalah :

Umur	Na L-T ₄ (ug/kgBB)
0 - 3 bulan	8 - 10
3 - 6 bulan	7 - 10
6 - 10 bulan	6 - 8
1 - 5 tahun	4 - 6
6 - 12 tahun	3 - 5
> 12 tahun	3 - 4

Dosis makin berkurang dengan bertambahnya umur, secara umum dosis untuk segala umur adalah : 100 µg/m². Pengobatan hanya boleh diberikan bila sudah ada konfirmasi pemeriksaan serum.

3. Diagnosis yang meragukan dan pengobatan.

Kadang kita diharapkan pada persoalan diagnosis yang meragukan dan kita harus memilih : diberi pengobatan atau tidak. Hal ini sering terjadi bila hasil pemeriksaan serum adalah sbb : kadar T₄ rendah dengan TSH normal, atau kadar T₄ normal dengan kadar TSH sedikit meningkat. Bila hal ini terjadi pada bayi aterm maka harus dilakukan scanning tiroid untuk memastikan diagnosis.

- Bila pada scanning didapatkan tanda-tanda hipoplasia, aplasia, atau ektopik kelenjar tiroid, atau juga pembesaran kelenjar dengan uptake meningkat, maka diberikan pengobatan hormon tiroid.
- Bila scanning menunjukkan keadaan kelenjar tiroid normal, maka harus dilakukan pemeriksaan ulang T₄ dan TSH. Bila hasil pemeriksaan serial memperlihatkan kadar TSH meningkat maka pengobatan harus segera dimulai. Akan tetapi bila kadar T₄ dan TSH bergerak ke arah normal maka pengobatan ditunda dulu.

4. Pada bayi prematur.

Bila kadar T₄ rendah dan TSH normal, untuk memastikan perlu tidaknya pengobatan, tidak perlu dilakukan scanning, cukup dengan melakukan pemeriksaan kadar T₄ dan TSH secara serial. Pada

kebanyakan kasus, kadar T_4 berangsur mendekati angka normal, sedang TSH tetap normal. Bila kadar T_4 terus menurun dan TSH meningkat, dapat dipertimbangkan scanning tiroid, dan pengobatan dapat diberikan. Bila tanda klinis hipotiroidisme jelas, tidak usah dilakukan scanning atau pemeriksaan laboratorium ulangan, anak dapat langsung diberikan terapi. Setelah anak usia 2 atau 3 tahun, pengobatan dihentikan sementara, sambil dilakukan evaluasi apakah hipotiroidismenya transien atau permanen.

5. Dosis penuh atau bertahap.

Secara umum dosis hormon tiroid penuh, aman bagi neonatus. Bila didapatkan tanda-tanda kelainan jantung atau dekomposisi, dianjurkan mulai dengan dosis rendah, mulai 1/3 dosis, selang beberapa hari dinaikkan 1/3 dosis lagi, sampai tercapai dosis penuh yang dianjurkan.

6. Menyusui ASI.

Ada beberapa laporan yang menyebutkan bahwa ASI mengurangi akibat-akibat hipotiroidisme, namun kadar hormon tiroid yang diperoleh bayi lewat ASI tidak cukup untuk melindungi bayi terhadap hipotiroidisme secara sempurna.

7. Defisiensi TBG.

Pada keadaan ini biasanya kadar tiroksin bebas cukup sehingga anak tidak memerlukan terapi.

TINDAK LANJUT

Pemantauan kemajuan klinis maupun kimiawi harus dilakukan secara berkala untuk menentukan dosis pengobatan yang harus diberikan. Terapi kasus per kasus sangat bersifat individual.

1. Pemantauan klinis.

Tujuan pengobatan adalah menjamin tumbuh-kembang seoptimal mungkin sesuai potensi genetik anak. Pemberian pengobatan yang adekuat sejak usia 4-6 minggu dapat menjamin kecepatan pertumbuhan normal dengan tinggi absolut yang dapat dicapai anak adalah dalam rentang ± 2 SD. Harus selalu dipantau perkembangan anak, termasuk perkembangan motorik kasar dan halus, bicara dan perkembangan sosialnya.

2. Pemantauan laboratoris.

Kadar T_4 , T_3RU (atau kadar T_4 -bebas) dan TSH harus diperiksa 4-6 minggu setelah dimulainya pengobatan, kemudian tiap 3 bulan dalam tahun pertama, selanjutnya tiap 4 bulan dalam tahun ke-2. Maturasi tulang dinilai dengan foto *hemiskeleton* tiap tahun selama 2 tahun pertama, setelah itu dengan membuat foto tangan dan pergelangan saja.

- a. Kadar T_4 , sebaiknya dipertahankan pada batas atas normal, antara 10-16 $\mu\text{g/dl}$. Bila kurang dari 8 $\mu\text{g/dl}$ memberikan prognosis intelektual jelek.
- b. Kadar TSH, harus diusahakan di bawah 10 $\mu\text{g/ml}$. Umumnya kadar TSH belum turun 2-3 bulan setelah pengobatan dilakukan. Pada beberapa kasus bertahan lebih lama, atau bahkan tidak pernah mencapai angka normal. Penyebab tidak turunnya kadar TSH ini belum diketahui, akan tetapi diduga ada kaitannya dengan meningkatnya kadar ambang perangsangan hipofise untuk mensekresikan TSH. Bila ada kelambatan yang bersifat sementara, maka ini akan menunjukkan adanya hipertropi sel-sel tiotrop di hipofise, atau dapat juga merupakan petanda gagalnya T_4 fetus menghambat TSH fetus, sehingga menimbulkan kelainan kontrol umpan balik yang bersifat permanen. Jadi bila klinis

tumbuh-kembang anak baik, T_4 berada di bagian atas rata-rata normal, dan kadar TSH meninggi, maka kadar tiroksin dalam terapi jangan dinaikkan, karena dapat mengakibatkan hipertiroidisme.

- c. Dosis tiroksin yang berlebihan, dapat menyebabkan kraniosinostosis dan karena hormon tiroid juga merupakan jam biologik dalam perkembangan otak, maka dosis tiroksin yang berlebihan dapat menimbulkan kekacauan pada proliferasi dan diferensiasi sel-sel otak yang akan mengakibatkan disfungsi otak.

3. Pemantauan psikometrik.

Dimulai pada usia 12-18 bulan, kemudian diulangi setiap 2 tahun. Cara yang digunakan tergantung pada ahli yang memeriksa. Hasil tes ini dapat menentukan anak-anak dengan gangguan IQ dan gangguan neurologis lain. Dengan pemeriksaan dini, dapat segera dilakukan intervensi agar perkembangan intelektual dan neurologi anak dapat diupayakan seoptimal mungkin.

PROGNOSIS.

Penderita hipotiroidisme kongenital yang mendapat pengobatan adekuat, dapat tumbuh secara normal. Bila pengobatan dimulai pada usia 4-6 minggu, diharapkan IQ tidak berbeda dengan populasi kontrol. Meskipun secara umum tidak didapatkan kelainan mental, akan tetapi ada beberapa segi yang kurang pada anak ini. Pada kasus-kasus berat dan yang tidak mendapat terapi adekuat, selama 2 tahun pertama kehidupannya, akan mengalami kelainan perkembangan intelektual dan neurologisnya. Pada aplasia dan residu jaringan tiroid, tidak ada perbedaan yang bermakna IQ-nya. Pada sebagian kecil kasus dengan IQ dalam batas normal, dapat dijumpai kelainan neurologis, antara lain : gangguan koordinasi motorik kasar dan halus, ataksia, tonus otot meninggi atau menurun, *short attention span*, gangguan bicara. Tuli sensorineural, ditemukan pada kira-kira 20% kasus hipotiroidisme kongenital, sebelum dimulai program skrining.

Perkembangan mental.

Selama kehidupan janin dan awal pasca natal, hormon tiroid penting untuk pertumbuhan dan perkembangan sistem syaraf pusat. Baik jumlah sel dan perkembangan normal dari neuron dipengaruhi secara terbalik oleh berkurangnya kadar hormon tiroid yang bersirkulasi. Selain itu, perkembangan kontak-kontak sinaptik diantara sel-sel otak mengalami kerusakan. Karena itu, program skrining bayi baru lahir untuk mendeteksi adanya hipotiroid kongenital menunjukkan langkah utama dalam pengobatan pencegahan. Semakin lama diagnosis hipotiroid kongenital tertunda, semakin tinggi risiko retardasi mental dan berbagai macam gejala sisa neurologik, misalnya koordinasi motorik yang buruk, ataksia, diplegia spastik, hipotonia muskular, strabismus, ketidakmampuan belajar, dan kemampuan memusatkan perhatian yang berkurang.

Satu penelitian telah melaporkan bahwa bila terapi penggantian dimulai sebelum usia 3 bulan, pasien-pasien tersebut mencapai tingkat kecerdasan rata-rata (IQ) sebesar 89. Angka ini turun sampai 70 bila pengobatan dilaksanakan antara usia 3-6 bulan. Setelah usia 6 bulan, rata-rata IQ hanya 54.

Meskipun demikian, waktu dimana pengobatan dimulai tidak hanya menentukan prognosis. Penyebab hipotiroid kongenital merupakan faktor penting lainnya. Bayi-bayi dengan agensis kelenjar tiroid jauh lebih membahayakan dalam hubungannya dengan fungsi mental, bila tidak diobati dengan tepat, dibandingkan bayi-bayi dengan suatu kelenjar ektopik. Secara khusus, hanya 41% pasien dengan agensis kelenjar tiroid yang memiliki IQ di atas 85, sedangkan 44-

78% yang dengan dishormonogenesis dan ektopik kelenjar memiliki IQ di atas 85 bila tidak diobati dengan tepat.

Meskipun terdapat kesepakatan umum bahwa retardasi mental yang disebabkan karena hipotiroidisme kongenital dapat dihilangkan dengan diagnosis dan terapi dini, apakah disfungsi motorik yang lebih halus dapat menetap, terutama pada sebagian besar bayi hipotiroid, merupakan kontroversial pada saat ini. Glorieux dkk. menggambarkan suatu penelitian prospektif perkembangan mental bayi hipotiroid yang dideteksi dengan program skrining bayi baru lahir Quebec. Rata-rata usia saat permulaan terapi hormon tiroid pada 45 bayi adalah 27 hari. Perkembangan mental bayi-bayi ini dinilai saat 12, 18, dan 36 bulan dan dibandingkan dengan kontrol sehat. Tidak terdapat perbedaan statistik yang bermakna dalam berbagai macam nilai tes antara dua populasi pada saat usia 12 bulan. Tetapi saat usia 18 bulan dan 36 bulan, bayi-bayi hipotiroid memiliki nilai yang lebih rendah dalam skala penampilan pendengaran-kemampuan bicara serta pemahaman praktis. Yang terbaru, beberapa ahli telah melaporkan tindak lanjut pada usia 12 tahun. Anak-anak dengan hipotiroidisme yang lebih berat pada saat lahir serta usia tulang yang paling lambat tersebut memiliki IQ yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan anak-anak dengan hipotiroidisme yang kurang berat. Hasil serupa dilaporkan oleh Richiccioli dkk. bahwa angka derajat pendeteksian yang lebih tinggi juga nilai skor yang lebih rendah dalam matematika anak-anak dengan hipotiroid kongenital. Memburuknya penampilan akademik dihubungkan dengan kadar T4 serum yang lebih rendah pada saat lahir, area permukaan tulang yang lebih kecil, IQ yang lebih rendah saat usia 4 dan 7 tahun, penurunan koordinasi motorik halus dan tingkat sosial ekonomi yang lebih rendah.

Sebaliknya, IQ dan penampilan sekolah dasar dari 72 anak dengan hipotiroidisme kongenital yang dinilai oleh Penelitian Hipotiroidisme Kongenital New England tidak berbeda secara bermakna dengan parameter-parameter pada pasien kontrol. Dan juga, persentase anak-anak yang membutuhkan bantuan ekstra di sekolah adalah sama untuk kelompok pasien serta kelompok kontrol. Dibandingkan dengan kelompok Quebec, anak-anak ini dideteksi dan diobati pada usia yang lebih dini dan menerima dosis penggantian yang lebih tinggi dari Natrium levothyroxine (10-15 banding 6-8 $\mu\text{g/dl}$; 129-193 banding 77-103 nM), dan pada anak-anak tersebut konsentrasi T4 serum dan TSH dinormalisasi pada usia yang lebih dini. Rata-rata IQ serta keseluruhan skor pencapaian pada pasien secara bermakna tidak berbeda daripada yang dicapai pada subyek kontrol. Para ahli menyimpulkan bahwa anak-anak dengan hipotiroid kongenital tidak memiliki kesulitan khusus yang nyata untuk belajar yang tidak berhubungan dengan kecerdasan.

Hubungan penampilan intelektual anak-anak hipotiroid kongenital pada kadar T4 serum selama 2 tahun pertama kehidupan dievaluasi pada 46 pasien Norwegia dengan hipotiroid kongenital. Anak dengan kadar tiroksin serum rata-rata di atas 14 $\mu\text{g/dl}$ (180 nM) selama tahun pertama memiliki indeks perkembangan mental yang secara bermakna lebih tinggi pada saat usia 2 tahun dan IQ verbal pada saat usia 6 tahun dibandingkan anak-anak dengan nilai tiroksin serum di bawah 10 $\mu\text{g/dl}$ (129 nM). Para ahli menyimpulkan bahwa kadar tiroksin di atas kisaran referensi sebelah atas selama 2 tahun pertama berhubungan dengan perkembangan intelektual yang membaik pada saat usia 2 dan 6 tahun.

Sebagai ringkasan, diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengevaluasi perkembangan mental jangka panjang pada subyek ini. Data saat ini memberi gambaran bahwa meskipun retardasi mental telah diantisipasi, bahkan dengan pengobatan pasca natal dini tidak dapat mencegah defisit intelektual yang lebih halus, terutama pada bayi baru lahir dengan hipotiroidisme paling berat in utero sebagaimana direfleksikan dengan tanda dan gejala klinik,

kadar T4 amat sangat rendah (kurang dari 2,5 µg/dl; 32 nM), serta usia tulang terlambat. Apakah terapi lebih dini lebih agresif akan menghasilkan hasil akhir yang lebih dapat diterima tanpa menimbulkan efek-efek yang tidak menguntungkan atau apakah diperlukan pemberian tiroksin *in utero* tetap perlu ditentukan.

RINGKASAN

Hipotiroidisme kongenital merupakan kelainan yang relatif sering ditemukan. Karena tanda dan gejala fisik hipotiroidisme pada periode baru lahir sedikit dan sering tidak khas, diagnosis sering terlambat. Program skrining hipotiroidisme kongenital memiliki keuntungan yang bermakna dalam mencegah kerusakan perkembangan mental. Meskipun ditemukan banyak hasil skrining pada batas abnormal, namun memiliki fungsi tiroid normal pada saat dilakukan pemeriksaan ulang, walaupun demikian tidak boleh diabaikan karena konsekuensi yang berat pada bayi bila pengobatan terlambat. Semua anak tersebut membutuhkan suatu tindakan segera, lebih disukai dengan seorang ahli endokrin anak yang berpengalaman, diikuti dengan terapi yang sesuai.

Kekurangan hormon tiroid pada kehidupan awal mengakibatkan kerusakan otak menetap dan berat. Hipotiroidisme fetus dan neonatus yang terjadi biasanya berhubungan dengan lingkungan kekurangan iodium yang dapat menimbulkan kretin-endemik, dan hipotiroidisme kongenital sporadik. Hipotiroidisme kongenital sporadik berhubungan dengan kelainan anatomik atau gangguan fungsi kelenjar tiroid. Untuk mendiagnosis secara dini adalah mengadakan uji saring pada semua bayi baru lahir. Insiden di seluruh dunia adalah 1 : 3000-4000 kelahiran hidup. Pengobatan hipotiroidisme adalah paling efisien, mudah dan murah, serta memberi hasil sangat memuaskan. Pemantauan kemajuan klinis dan laboratorium harus dilakukan secara berkala untuk menyesuaikan dosis yang harus diberikan. Penderita hipotiroidisme kongenital yang mendapat pengobatan adekuat dapat tumbuh secara normal.

Contoh kasus

STUDI KASUS: HIPOTIROIDISME KONGENITAL

Arahan

Baca dan lakukan analisa terhadap studi kasus secara perorangan. Bila yang lain dalam kelompok sudah selesai membaca, jawab pertanyaan dari studi kasus. Gunakan langkah dalam pengambilan keputusan klinik pada saat memberikan jawaban. Kelompok yang lain dalam ruangan bekerja dengan kasus yang sama atau serupa. Setelah semua kelompok selesai, dilakukan diskusi tentang studi kasus dan jawaban yang dikerjakan oleh masing-masing kelompok.

Studi kasus (Hipotiroidisme kongenital)

Seorang anak laki-laki umur 2 tahun, dibawa ibunya karena pertumbuhan dan perkembangannya terlambat. Saat ini anak belum dapat tengkurap dan belum dapat berbicara, buang air besar 3 – 4 hari sekali konsistensi normal. Riwayat kelahiran, dari seorang ibu G₁P₀A₀, aterm, lahir spontan, menangis kuat, ditolong bidan di rumah. Berat badan lahir 3.300 gram, Panjang badan lahir 50 cm.

Penilaian

1. Apa yang harus segera anda lakukan untuk anak tersebut dan mengapa ?

Diagnosis (identifikasi masalah/kebutuhan)

- Identifikasi faktor risiko daerah endemik atau non endemik.
- Identifikasi faktor maternal.
- Nilai keadaan klinis anak: Perkembangan anak (motorik, bahasa dan psikososial) .
- Deteksi kelainan laboratorium: darah lengkap, faal tiroid, kadar protein darah, kadar yodium urin.
- Pencitraan: umur tulang dan sidik tiroid.

Hasil penilaian yang ditemukan pada keadaan tersebut adalah:

Seorang anak laki-laki, berat badan 6.000 gram, panjang badan 74 cm. Raut muka tampak bodoh, lidah menjulur keluar, abdomen agak membuncit, didapatkan hernia umbilikal. Kulit kasar dan kering. Pemeriksaan fisik lain dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium :

Hb = 9,5 g%, Jumlah leukosit = 5600/mm³, Hitung jenis dalam batas normal.

2. Berdasarkan pada temuan yang ada, pemeriksaan apalagi yang saudara usulkan ?

Jawaban:

- a. Pemeriksaan umur tulang.
- b. Pemeriksaan fungsi tiroid.

Hasil pemeriksaan:

- a. Umur tulang sesuai usia anak 3 bulan.
- b. Kadar TSH 38 mU/dL (N= 0,3 – 5 mU/dL)
- c. Kadar T4 0,8 µg/dL (N=5 – 12 µg/dL)

3. Apakah diagnosis yang paling mungkin pada anak tersebut?

Jawaban:

Hipotiroidisme kongenital

Pelayanan (perencanaan dan intervensi)

4. Berdasarkan diagnosis sementara tersebut, apakah rencana pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis pada pasien ini ?

Jawaban:

Menentukan penyebab hipotiroidisme kongenital dan perkiraan kapan terjadinya dengan

- a. Pemeriksaan pencitraan tiroid (skintigrafi / sidik tiroid). Sidik tiroid, tidak tampak gambaran kelenjar tiroid.
- b. Pemeriksaan umur tulang sesuai usia anak 2 bulan.

5. Dari hasil pemeriksaan tersebut, apa diagnosis pasti pasien tersebut ?

Jawaban:

Hipotiroidisme kongenital dengan kausa kelenjar tiroid aplasia.

6. Setelah diagnosis ditegakkan, apa rencana saudara selanjutnya ?

Jawaban:

- a. Pengobatan dengan sodium levothyroxine (Na L-T4) dosis 100 µg/m² luas permukaan tubuh.

- b. Pemantauan klinis.
- c. Pemantauan laboratorium dan umur tulang.
- d. Pemantauan psikometrik.

7. Apakah yang dilakukan oleh dokter anak terhadap orang tua setelah bayi dipulangkan ?.

Jawaban :

Kontrol secara teratur ke poli klinik untuk *follow up* tumbuh kembang dan penyesuaian dosis obat.

Tujuan pembelajaran

Proses, materi dan metoda pembelajaran yang telah disiapkan bertujuan untuk alih pengetahuan, keterampilan, dan perilaku yang terkait dengan pencapaian kompetensi dan keterampilan yang diperlukan dalam mengenali dan menatalaksana hipotiroidisme kongenital seperti yang telah disebutkan di atas yaitu :

1. Memahami mekanisme umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid.
2. Memahami fungsi hormon tiroid pada saat dalam kandungan dan setelah lahir.
3. Menegakkan diagnosis hipotiroidisme kongenital melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.
4. Skrining, mendiagnosis, dan tata laksana hipotiroidisme congenital.

Evaluasi

- Pada awal pertemuan dilaksanakan penilaian awal kompetensi kognitif dengan kuesioner 2 pilihan yang bertujuan untuk menilai sejauh mana peserta didik telah mengenali materi atau topik yang akan diajarkan.
- Materi esensial diberikan melalui kuliah interaktif dan *small group discussion* dimana pengajar akan melakukan evaluasi kognitif dari setiap peserta selama proses pembelajaran berlangsung.
- Membahas instrumen pembelajaran keterampilan (kompetensi psikomotor) dan mengenalkan penuntun belajar. Dilakukan demonstrasi tentang berbagai prosedur dan perasat untuk menatalaksana hipotiroidisme kongenital. Peserta akan mempelajari prosedur klinik bersama kelompoknya (*Peer-assisted Learning*) sekaligus saling menilai tahapan akuisisi dan kompetensi prosedur tersebut pada model anatomi.
- Peserta didik belajar mandiri, bersama kelompok dan bimbingan pengajar/instruktur, baik dalam aspek kognitif, psikomotor maupun afektif. Setelah tahap akuisisi keterampilan maka peserta didik diwajibkan untuk mengaplikasikan langkah-langkah yang tertera dalam penuntun belajar dalam bentuk *role play* diikuti dengan penilaian mandiri atau oleh sesama peserta didik (menggunakan penuntun belajar)
- Setelah mencapai tingkatan kompeten pada model maka peserta didik akan diminta untuk melaksanakan penatalaksanaan hipotiroidisme kongenital, melalui 3 tahapan:
 1. Observasi prosedur yang dilakukan oleh instruktur.
 2. Menjadi asisten instruktur.
 3. Melaksanakan mandiri di bawah pengawasan langsung dari instruktur.

Peserta didik dinyatakan kompeten untuk melaksanakan prosedur tatalaksana hipotiroidisme kongenital apabila instruktur telah melakukan penilaian kinerja dengan menggunakan Daftar Tilik Penilaian Kinerja dan dinilai memuaskan.

- Penilaian kompetensi pada akhir proses pembelajaran :
 - Ujian OSCE (K,P,A) dilakukan pada tahapan akhir pembelajaran oleh kolegium.
 - Ujian akhir stase, setiap divisi/ unit kerja di sentra pendidikan.

Instrumen penilaian

- **Kuesioner awal**

Instruksi: Pilih B bila pernyataan Benar dan S bila pernyataan Salah

1. Pada bayi baru lahir kadar TSH tinggi.
B/S. Jawaban B. Tujuan 1.
2. Hormon tiroid sudah berperan dalam perkembangan otak sejak janin dalam kandungan.
B/S. Jawaban B. Tujuan 2.
3. Seorang anak laki-laki usia 3 tahun dengan kelambatan tumbuh kembang, pada pemeriksaan kadar TSH tinggi dan kadar T4 rendah, anak ini didiagnosis hipotiroidisme kongenital primer.
B/S. Jawaban B. Tujuan 3.
4. Pengobatan hipotiroidisme kongenital dengan preparat PTU.
B/S. Jawaban S. Tujuan 4.

- **Kuesioner tengah**

MCQ:

1. Seorang anak usia 2 tahun dengan kecurigaan hipotiroidisme kongenital, pemeriksaan apakah yang akan saudara anjurkan :
 - a. Periksa umur tulang
 - b. T4 dan TSH
 - c. CT Scanning kepala
 - d. A dan B benar
 - e. Semua benar
2. Pada saat kontrol, orang tua penderita membawa hasil pemeriksaan, yang saudara harapkan, hasilnya
 - a. Umur tulang sesuai usia anak 3 bulan
 - b. Kadar TSH 38 mU/dL (N= 0,3 – 5 mU/dL)
 - c. Kadar T4 0,8 µg/dL (N=5 – 12 µg/dL)
 - d. A dan C benar
 - e. A, B dan C benar
3. Diagnosis untuk penderita ini yang paling mungkin adalah
 - a. Sindrom Down
 - b. Serebral Palsi
 - c. Hipotiroidisme kongenital
 - d. Sindrom Nonnan
 - e. Infeksi neonatal yang berkelanjutan
4. Untuk memastikan diagnosis tersebut perlu dilakukan pemeriksaan:
 - a. Analisa kromosom
 - b. Pemeriksaan Elektro Ensefalografi
 - c. Pemeriksaan Sidik tiroid

- d. Pemeriksaan ulang kadar hormon secara keseluruhan
- e. Pemeriksaan DDST
- 5. Pada hipotiroidisme kongenital penyebab yang paling sering adalah:
 - a. Tiroiditis
 - b. Disgenesis/agenesis tiroid
 - c. Tiroidektomi total
 - d. Iodium radioaktif
 - e. Ibu menderita penyakit Graves
- 6. Diagnosis / pengobatan yang terlambat pada penderita hipotiroidisme kongenital dapat mengakibatkan:
 - a. Perawakan pendek
 - b. Retardasi mental
 - c. Perkembangan terlambat
 - d. A dan C benar
 - e. A, B dan C benar
- 7. Pengobatan hipotiroidisme kongenital dengan
 - a. Propiltiourasil (PTU)
 - b. Na-L – Tiroksin
 - c. Larutan Lugol
 - d. Garam beryodium
 - e. Yodium radioaktif
- 8. Pemantauan penderita setelah diberikan pengobatan
 - a. Berat Badan dan panjang badan
 - b. Pemeriksaan serum TSH
 - c. Pemeriksaan perkembangan anak
 - d. Pemeriksaan umur tulang
 - e. Semua diatas benar
- 9. Bagaimana prognosis penderita ini bila diagnosisnya adalah hipotiroidisme kongenital bila mendapat pengobatan adekuat
 - a. Akan kembali seperti anak normal baik fisik maupun IQ-nya
 - b. Akan kembali mendekati anak normal fisiknya saja
 - c. Akan kembali normal IQ-nya saja
 - d. Akan cacat seumur hidupnya
 - e. Hanya perkembangannya saja yang terlambat

Jawaban:

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. D | 3. C | 5. B | 7. B | 9. B |
| 2. E | 4. C | 6. E | 8. E | |

PENUNTUN BELAJAR (*Learning guide*)

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian di bawah ini:

1	Perlu perbaikan	Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan.
2	Cukup	Langkah atau tugas dikerjakan secara benar, dalam urutan yang benar (bila diperlukan), tetapi belum dikerjakan secara lancar.
3	Baik	Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan).

Nama peserta didik :	Tanggal :
Nama pasien :	No Rekam Medis :

PENUNTUN BELAJAR HIPOTIROIDISME KONGENITAL						
No	Kegiatan / langkah klinik	Kesempatan ke				
		1	2	3	4	5
I.	ANAMNESIS					
1.	Sapa pasien dan keluarganya, perkenalkan diri, jelaskan maksud anda.					
2.	Tanyakan keluhan utama (kelambatan tumbuh kembang).					
	Sudah berapa lama timbulnya sampai dibawa ke dr/Puskesmas/RS.					
	Saat ini tumbuh kembang sesuai umur berapa ?					
3.	Selain kelambatan tumbuh kembang, keluhan lain apa ? (obstipasi, tidak tahan dingin, kulit kasar).					
4.	Berapa umur kehamilan (minggu) ?					
5.	Berapa berat lahir (kg) ?					
6.	Bagaimana cara persalinan ? (spontan/tindakan).					
7.	Riwayat ikterus yang berkepanjangan.					
8.	Riwayat sulit makan.					
9.	Suara tangis serak.					
10.	Asal ibu dari daerah endemik.					
11.	Penyakit tiroid pada ibu					
II.	PEMERIKSAAN JASMANI					
1.	Terangkan pada orangtua bahwa anaknya akan dilakukan pemeriksaan jasmani.					
2.	Tentukan derajat sakitnya: ringan/berat					
3.	Tentukan tingkat tumbuh kembangnya.					
4.	Lakukan penilaian keadaan umum: kesadaran					
5.	Periksa tanda vital: Frekuensi denyut jantung, tekanan darah, respirasi, suhu.					
6.	Periksa antropometri: BB, PB, LK					

7.	Periksa kepala:						
	a. Adakah dismorfik						
	b. Adakah cacat bawaan						
	c. Mata: ikterus/pucat/perdarahan						
	d. Mulut: cacat bawaan: lidah besar dan menjulur keluar						
	e. Muka: bodoh/plethora/pucat						
	f. Hidung pesek						
	g. Ubun-ubun besar dan ubun-ubun kecil						
8.	Periksa leher: cacat bawaan (struma)						
9.	Periksa dada:						
	Jantung: CHD/tidak						
	Paru: gangguan nafas?						
10.	Periksa abdomen: inspeksi adakah hernia umbilikalis, palpasi, perkusi, auskultasi.						
	Hepar: hepatomegali ?						
	Lien: splenomegali ?						
11.	Ekstremitas: refleks fisiologis, tonus otot, edem.						
12.	Kulit: kering dan kasar.						
III.	PEMERIKSAAN LABORATORIUM & PENCITRAAN						
1.	Periksa darah lengkap (Hb, L, Ht, Tr, hitung jenis).						
2.	Faal tiroid						
3.	Umur tulang						
4.	Sidik tiroid						
5.	CT Scan kepala / MRI sesuai indikasi						
IV.	DIAGNOSIS						
	Hipotiroidisme kongenital						
V.	TATALAKSANA						
1.	Terapi medikamentosa Hormon tiroid						
2.	Pemantauan a. Klinis: penyesuaian dosis obat b. Laboratoris c. Psikometris d. Umur tulang						
VI.	PENCEGAHAN						
	Skrining hipotiroidisme kongenital						

DAFTAR TILIK

Berikan tanda ✓ dalam kotak yang tersedia bila keterampilan/tugas telah dikerjakan dengan memuaskan, dan berikan tanda ✕ bila tidak dikerjakan dengan memuaskan serta T/D bila tidak dilakukan pengamatan

✓	Memuaskan	Langkah/tugas dikerjakan sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
✕	Tidak memuaskan	Tidak mampu untuk mengerjakan langkah/tugas sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
T/D	Tidak diamati	Langkah, tugas atau ketrampilan tidak dilakukan oleh peserta latih selama penilaian oleh pelatih.

Nama peserta didik :	Tanggal :
Nama pasien :	No Rekam Medis :

DAFTAR TILIK HIPOTIROIDISME KONGENITAL

No.	Langkah / kegiatan yang dinilai	Hasil penilaian		
		Memuaskan	Tidak memuaskan	Tidak diamati
I.	ANAMNESIS			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang – Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menarik kesimpulan mengenai mulai timbulnya hipotiroidisme kongenital.			
3.	Mencari gejala lain .			
4.	Mencari kemungkinan penyebab hipotiroidisme kongenital.			
5.	Mencari keadaan / kondisi yang memperberat.			
II.	PEMERIKSAAN JASMANI			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang			

	– Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menentukan kesan sakit			
3.	Menentukan kesadaran			
4.	Penilaian tanda vital			
5.	Penilaian antropometri			
6.	Penilaian perkembangan			
7.	Menentukan pertumbuhan			
8.	Pemeriksaan kepala			
9.	Pemeriksaan leher			
10.	Pemeriksaan dada			
11.	Pemeriksaan abdomen			
12.	Pemeriksaan ekstremitas			
13.	Pemeriksaan kulit			
III.	USULAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM DAN PENCITRAAN			
	Ketrampilan dalam memilih rencana pemeriksaan laboratorium dan pencitraan untuk menegakkan diagnosis dan mencari etiologi.			
IV.	DIAGNOSIS			
	Ketrampilan dalam memberikan argumen dari diagnosis kerja yang ditegakkan.			
V.	TATALAKSANA PENGELOLAAN			
1.	Menegakkan diagnosis hipotiroidisme kongenital.			
2.	Tatalaksana terapi hipotiroidisme kongenital untuk mencegah hambatan tumbuh kembang, atas pertimbangan klinis, ekonomi, sosial, budaya, serta nilai yang dianut pasien, pilihan pasien, dan efek samping.			
3.	Memantau paska terapi			
VI.	PENCEGAHAN			
	Menerangkan kepada keluarga pasien untuk mengantisipasi kelahiran yang akan datang dengan skrining, dan dampak yang terjadi apabila tidak dideteksi dan terapi dini.			

Peserta dinyatakan: ☐ Layak ☐ Tidak layak melakukan prosedur	Tanda tangan pembimbing (Nama jelas)
---	--

PRESENTASI:

- *Power points*
- Lampiran (skor, dll)

Tanda tangan peserta didik

(Nama jelas)

Kotak komentar
