



KORELASI ANTARA PEMERIKSAAN TSH DARAH TALI PUSAT  
DAN DARAH KAPILER UNTUK UJI TAPIS  
HIPOTIROIDISME KONGENITAL

Oleh :

MUHAMMAD MUKHSON

**TESIS**

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh**

**gelar Dokter Spesialis Anak**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak I**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2002

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Anak

HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN  
HAK MILIK BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG

Disetujui untuk diajukan

Semarang, Juni 2002

Kepala Bagian IKA FK-UNDIP

KPS PPDS I IKA FK-UNDIP

SMF RSUP Dr Kariadi Semarang

SMF RSUP Dr Kariadi Semarang



dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK  
NIP : 130 354 868

dr. Hendriani Selina, SpA, MARS.  
NIP.: 140 090 543

JUDUL PENELITIAN : Korelasi Antara Pemeriksaan TSH Darah Tali Pusat dan Darah Kapiler Untuk Uji Tapis Hipotiroidisme Kongenital.

RUANG LINGKUP : Ilmu Kesehatan Anak.

PELAKSANA PENELITIAN :  
NAMA : dr. Muhammad Mukhsan  
NIP : 140 259 832.

PANGKAT / GOLONGAN : Penata Muda Tingkat I / III B.

JABATAN : Peserta PPDS I Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

TEMPAT PENELITIAN : Ruang rawat gabung dan pelayanan tingkat I RSUP dr Kariadi dan RS St. Elizabeth Semarang.

PEMBIMBING : dr. Rudy Susanto, SpAK.  
dr. H.M. Sholeh Kosim, SpAK.  
dr. M. Sidhartani Zain, MSc. SpAK.

LAMA PENELITIAN : 6 bulan.

SUMBER BIAYA : sendiri.


Semarang, Juni 2002



dr. Muhammad Mukhsan  
NIP : 140 259 832

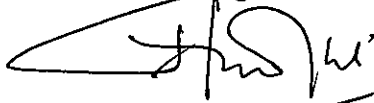
Menyetujui :

Pembimbing I




dr. Rudy Susanto, SpAK  
NIP : 140 078 567

Pembimbing II



dr. H.M. Sholeh Kosim, SpAK  
NIP : 140 086 952

Pembimbing III



dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpAK.  
NIP : 130 422 788

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT oleh karena berkat rahmat serta hidayah-Nya kami dapat menyelesaikan tugas penelitian ini yang berjudul : “Korelasi Antara Pemeriksaan TSH Darah Tali Pusat dan Darah Kapiler Untuk Uji Tapis Hipotiroidisme Kongenital”. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Anak I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dapat dipergunakannya darah tali pusat sebagai spesimen untuk uji tapis hipotiroidisme pada neonatus.

Pada kesempatan kali ini kami ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung terlaksananya penelitian ini. Pertama kali kami ucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Ir. Eko Budiardjo, MSc. yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Terima kasih juga kami ucapkan kepada Dr. dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang dikarenakan ijinnya maka kami dapat menempuh pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Gatot Suharto, MARS selaku Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi, dan juga atas ijinnya sehingga kami dapat meleksanakan penelitian di lingkungan RSUP Dr. Kariadi.

Kami juga mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi periode 1998-2001, dan juga kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi periode 2001-sekarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk

mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak serta atas petunjuk dan bimbingannya selama kami mengikuti pendidikan.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak periode 1998-2001 dan juga kepada dr. Hendriani Selina, SpA, MARS. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak periode 2001-sekarang yang selalu memberikan petunjuk dan bimbingan selama kami mengikuti pendidikan.

Kami juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada Zr. Maria OSS selaku Direktur RS St. Elizabeth dan dr. Wahyutomo, MARS selaku direktur pelayanan medik RS St. Elizabeth serta Zr. Edward OSS selaku Kepala Bagian Kesehatan Anak RS St. Elizabeth atas izin penyelenggaraan dan kerjasamanya yang baik selama kami melaksanakan penelitian di RS St. Elizabeth.

Kami ucapkan terima kasih juga kepada Prof. Dr. dr. Noorpramono, Mmed, SpOG, KSER selaku Kepala Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi atas izin yang diberikan kepada kami untuk melaksanakan penelitian di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Kariadi.

Kami ucapkan terima kasih kepada dr. Soebiyanto SpBOnk. Selaku Kepala Unit Gawat Darurat RSUP Dr. Kariadi atas izin yang diberikan kepada kami untuk melaksanakan penelitian di lingkungan UGD RSUP Dr. Kariadi.

Secara khusus peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Rudy Susanto, SpAK, dan dr. H.M. Sholeh Kosim, SpAK, serta dr. M. Sidhartani Zain, SpAK, MSc. atas segala bimbingan dan pengarahannya yang baik dan secara terus menerus dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan laporan penelitian ini sampai dengan selesai.

Kepada isteriku tercinta Dra. Ida Munawwaroh, anak-anakku tersayang Ghiyas Rashif Tammam (almarhum), Almas Rausan Fikri, dan Asif Humam Rais saya sampaikan ungkapan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas dorongan moril serta semangat yang tinggi dalam menyelesaikan penelitian ini.

Terima kasih akhirnya kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu pelaksanaan dan penulisan laporan penelitian ini.

## DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan . . . . .	i
Kata Pengantar . . . . .	ii
Daftar Isi . . . . .	iv
Daftar Tabel . . . . .	v
Daftar Gambar . . . . .	vi
Daftar Lampiran . . . . .	vii
Abstrak . . . . .	viii
Bab I. PENDAHULUAN . . . . .	1
1. Latar Belakang . . . . .	1
2. Perumusan Masalah . . . . .	2
3. Masalah Penelitian . . . . .	5
4. Hipotesis . . . . .	5
5. Tujuan Penelitian . . . . .	6
6. Manfaat Penelitian . . . . .	6
7. Kerangka Teori . . . . .	7
8. Kerangka Konsep . . . . .	8
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN . . . . .	10
Embriologi Kelenjar Tiroid . . . . .	10
Produksi Hormon Tiroid . . . . .	11
Perubahan Morfologi Kelenjar Tiroid Pada Defisiensi Iodium . . . . .	13
Kretinisme Endemik . . . . .	14
Dampak Kekurangan Iodium Pada Kehamilan . . . . .	16
Tirotropin (Thyroid Stimulating Hormon = TSH) . . . . .	17
Pengaturan Pelepasan TSH . . . . .	17
Uji Tapis Hipotiroidisme Kongenital . . . . .	17
Pemeriksaan Iodium Urine Ibu . . . . .	18
Wilayah Yang Kekurangan Iodium . . . . .	20
Gambaran Klinis Hipotiroidisme Kongenital . . . . .	20

Klasifikasi Hipotiroidisme Kongenital .....	22
Pengelolaan Hipotiroidisme Kongenital .....	23
Prognosis Pencapaian Intelektual dan Psikologis .....	25
BAB III. METODE PENELITIAN .....	26
1. Ruang Lingkup .....	26
2. Rancangan Penelitian .....	26
3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	26
4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	27
5. Pengambilan Data .....	27
6. Definisi Operasional .....	28
7. Analisis Data .....	29
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	30
BAB V. PEMBAHASAN .....	35
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	40
Kesimpulan .....	41
Saran .....	41
DAFTAR PUSTAKA .....	42
LAMPIRAN .....	45

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Spektrum Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI) . . . . .	15
Tabel 2. Kriteria Epidemiologis Penilaian Keparahan IDD Berdasarkan Kadar Iodium Urine Median . . . . .	18
Tabel 3. Gejala dan Tanda Hipotiroidisme Kongenital . . . . .	20
Tabel 4. Indeks Hipotiroidisme Neonatal (Quebec) . . . . .	21
Tabel 5. Klasifikasi Hipotiroidisme Kongenital . . . . .	22
Tabel 6. Petunjuk Pengobatan Sodium Levotiroksin (T4) pengganti . . . . .	23
Tabel 7. Karakteristik Subyek Bayi Berdasarkan Jenis Kelamin, Saat Kelahiran dan Cara Persalinan . . . . .	30
Tabel 8. Karakteristik Orang Tua Subyek Penelitian . . . . .	31
Tabel 9. Hasil Pemeriksaan TSH dan UEI . . . . .	32
Tabel 10. Hasil Penghitungan Statistik Korelasi Nonparametrik . . . . .	32
Tabel 11. Akseptabilitas Subyek Penelitian (Orang Tua) Terhadap Pemeriksaan TSH Darah Tali Pusat, Hari I dan Hari 7 . . . . .	33
Tabel 12. Persyaratan yang diminta Pada Pemeriksaan TSH Hari 7 . . . . .	33



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Perubahan Kadar TSH, T4 dan T3 Serum Bayi Setelah Lahir . . .	3
Gambar 2. Cara Meletakkan Tetes Darah Pada Kertas Saring Untuk Uji Tapis . . . . .	4
Gambar 3. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan TSH Pada Uji Tapis Hipotiroidisme Pada Neonatus . . . . .	7
Gambar 4. Bagan Kerangka Konsep Hubungan Antara Kadar TSH Darah Tali Pusat Dengan TSH Darah Kapiler Bayi Hari 1 dan Hari 7 Serta Kadar Iodium Urine Ibu . . . . .	9
Gambar 5. Produksi Hormon Tiroid . . . . .	12

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subyek Asal RS Dr. Kariadi Semarang . . . . .	44
Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Subyek Asal RS St. Elizabeth Semarang . . . . .	45
Lampiran 3. Pemeriksaan Kadar Iodium Dalam Urin Metode Kolhoff dan Sanders . . . . .	46
Lampiran 4. Informed Consent (Persetujuan Tindakan Medik) . . . . .	47

## Correlation Between Cord Blood and Capillary Blood TSH Examination for Congenital Hypothyroidism Screening.

Abstract.

**Objectives :** To determine whether cord blood TSH examination using paper blood spots can be used as a reference for congenital hypothyroidism screening.

**Design :** Cross sectional and observational study.

**Setting :** Rooming in and level I of neonatal care at Dr. Kariadi Hospital and St. Elizabeth Hospital in Semarang.

**Participants :** Sixty four neonates admitted to rooming in and level I of neonatal care who were born spontaneously, by sectio caesarian, term, and body weight more than 2.500 grams and all of their mother were enrolled during May to July 2000.

**Methods :** Cord blood samples were obtained on filter paper blots for TSH examination after delivery. Capillary blood samples were obtained on filter paper blots for TSH examination in day 1 and day 7 of the baby. Urine for iodine examination were obtained from mothers of the babies.

**Result :** A total of 64 neonates were enrolled. The mean cord blood TSH was  $5,30 \pm 4,23$  uIU/ml. The mean capillary blood TSH at day 1 was  $15,62 \pm 12,42$  uIU/ml. The mean capillary blood TSH at day 7 was  $4,33 \pm 6,26$  uIU/ml. Urinary excretion of Iodine (UEI) was  $215,71 \pm 104,26$  ug/L. There was a significant difference between cord blood TSH and capillary blood TSH at day 1 ( $t = 4,386$  ;  $p < 0,01$ ). There was no significant difference between cord blood TSH and capillary blood TSH at day 7 ( $t = 0,83$  ;  $p > 0,05$ ). There was no correlation between cord blood TSH and capillary blood TSH at day 1 (Pearson corr. coeff. = 0,130 ; Spearman corr. coeff. = 0,172). There was no correlation between cord blood TSH and capillary blood TSH at day 7 (Pearson corr. coeff. = 0,134 ; Spearman corr. coeff. = 0,236). There was no correlation between cord blood TSH and UEI (Pearson corr. coeff. = -0,223 ; Spearman corr. coeff. = -0,189).

**Conclusions :** TSH examination in neonates can be obtained from cord blood on filter paper blots, the results were similar to the real TSH from capillary blood at day 7 and least traumatic to the neonates screened for congenital hypothyroidism.

**Key Words :** Hypothyroidism – cord blood TSH – capillary TSH.

---

Abstrak.

**Tujuan** : Menentukan dapat digunakannya pemeriksaan TSH darah tali pusat dengan memakai bercak darah pada kertas saring (*paper blood spots*) sebagai rujukan dalam pemeriksaan TSH pada neonatus untuk uji tapis hipotiroidisme pada neonatus.

**Rancangan** : Penelitian belah lintang dan observasi.

**Lokasi** : Ruang rawat gabung dan ruang rawat bayi level I di Rumah sakit Dr. Kariadi dan Rumah sakit St. Elizabeth di Semarang.

**Subyek** : Enam puluh empat neonatus yang dirawat di ruang rawat gabung dan ruang rawat level I yang dilahirkan secara spontan, seksio caesaria, aterm, dan berat badan lahir lebih dari 2.500 gram, dan semua ibu bayi tersebut diteliti pada bulan Mei sampai Juli 2000.

**Metode** : Sampel darah tali pusat diambil pada saat persalinan dengan menggunakan bercak darah pada kertas saring untuk pemeriksaan TSH. Sampel darah kapiler diperoleh dengan menggunakan bercak darah pada kertas saring pada bayi hari 1 dan hari 7. Urin untuk pemeriksaan kadar iodium diperoleh dari ibu bayi tersebut.

**Hasil** : Pada 64 neonatus yang diteliti didapatkan kadar TSH darah tali pusat  $5,30 \pm 4,23$  uIU/ml, kadar TSH darah kapiler hari 1  $15,62 \pm 12,42$  uIU/ml, dan kadar TSH darah kapiler hari 7 adalah  $4,33 + 6,26$  uIU/ml. Ekskresi iodium urin (UEI)  $215,71 \pm 104,26$  ug/L. Terdapat perbedaan bermakna antara TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 1 ( $t = 4,386$  ;  $p < 0,01$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 7 ( $t = 0,83$  ;  $p > 0,05$ ). Tidak terdapat korelasi antara TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 1 (koef. kor. Pearson = 0,130 ; koef. kor. Spearman = 0,173). Tidak terdapat korelasi antara TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 7 (koef. kor. Pearson = 0,134 ; koef. kor. Spearman = 0,236). Tidak terdapat korelasi antara TSH darah tali pusat dan UEI (koef. kor. Pearson = -0,223 ; koef. kor. Spearman = -0,189).

**Kesimpulan** : Pemeriksaan TSH pada neonatus dapat mempergunakan darah tali pusat dengan memakai bercak darah pada kertas saring, hasilnya setara dengan hasil TSH dari darah kapiler hari 7 dan lebih sedikit menimbulkan trauma pada neonatus yang dilakukan uji tapis untuk hipotiroidisme kongenital.

**Kata kunci** : Hipotiroidisme – TSH darah tali pusat – TSH darah kapiler.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang.

Sejak ditetapkannya program uji tapis nasional untuk hipotiroidisme kongenital pada neonatus di banyak negara saat ini, telah dilakukan uji tapis pada jutaan neonatus. Prevalensi hipotiroidisme kongenital di dunia 1 dari 4.000 bayi, di Jepang lebih rendah (1 dari 5.500) dan terendah pada orang Afrika - Amerika (1 dari 32.000). Sebagian besar penyebab hipotiroidisme kongenital adalah defek perkembangan (disgenesis tiroid) 90% dari bayi yang terdeteksi hipotiroidisme. (1,2)

Manifestasi klinis hipotiroidisme pada neonatus berupa ikterus, anemia, kelemahan otot, konstipasi, kesulitan makan, kesulitan bernapas, edema, hipotermia, bradikardi dan kardiomegali, akan menimbulkan masalah pada pertumbuhan dan perkembangan neonatus. (1,3,4) Pada saat lahir, walaupun terdapat agensis kelenjar tiroid lengkap sebagian besar bayi dengan hipotiroidisme kongenital asimtomatik. Keadaan ini disebabkan karena adanya sejumlah T4 ibu ke janin melalui plasenta, sehingga pada saat lahir kadarnya sekitar 25 - 50% normal. Rendahnya kadar T4 serum dan secara bersamaan meningkatnya kadar *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH) memungkinkan untuk dilakukan uji tapis dan mendeteksi kejadian hipotiroidisme neonatus yang paling banyak tersebut. (1,4,5,6)

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa efek hipotiroidisme pada neonatus terhadap perkembangan otak dapat berakibat defek perkembangan spesifik jika tidak dilakukan pengobatan awal yang memadai. Kemunduran fisik dan mental menjadi lebih besar seiring bertambahnya waktu. (1,5,6)

Di daerah defisiensi iodium sering terjadi sedikit kenaikan kadar TSH serum neonatus di atas nilai ambang batas normal (borderline). Hal ini menyebabkan tingginya angka hipotiroidisme kongenital pada saat uji tapis. Janin dan bayi baru lahir lebih sensitif terhadap kekurangan masukan iodium dari lingkungan dibandingkan dewasa. (7,8)

Uji tapis hipotiroidisme pada neonatus menggunakan TSH telah diterapkan di banyak negara dengan gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI). Uji tapis ini

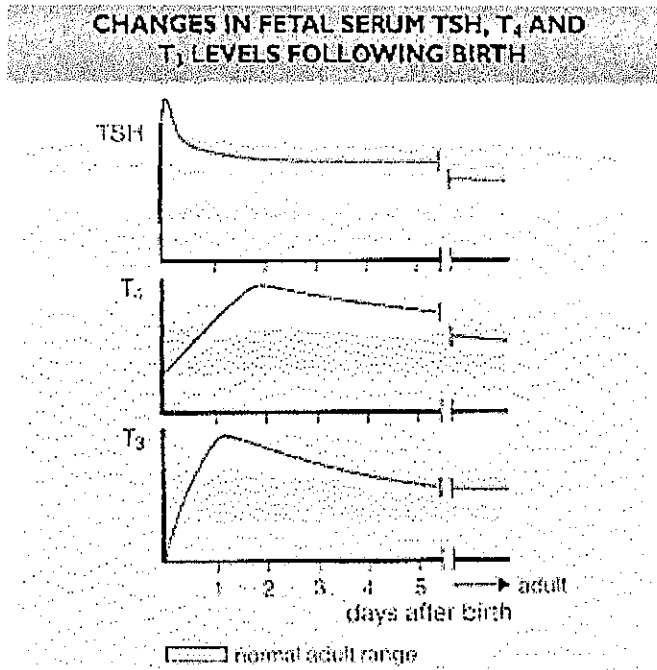
dapat mendeteksi kasus sporadik, hipotiroidisme kongenital permanen, dan juga digunakan sebagai alat monitoring untuk penilaian dan kontrol GAKI. (8,9)

Beberapa negara di Eropa melakukan pemeriksaan TSH pada hari ketiga sampai hari kelima, (4,10,11) namun di Indonesia pada umumnya bisa timbul kesulitan bila pasien tidak datang pada hari kelima. Di New England 98% spesimen diperoleh sebelum bayi berusia 4 hari. (4) Di Indonesia sampai saat ini belum dilakukan uji tapis hipotiroidisme pada neonatus secara rutin sehingga belum didapatkan data akurat mengenai prevalensinya. (8) Yang menjadikan kendala umumnya di Rumah Sakit dan Rumah Bersalin biasanya penderita dipulangkan pada hari ketiga setelah persalinan normal. Walaupun demikian uji tapis ini perlu dilakukan mengingat akibat buruk yang dapat terjadi sehubungan dengan keadaan hipotiroidisme yang akan mengganggu tumbuh kembang anak.

## **2. Perumusan Masalah.**

Pada neonatus kadar TSH paling tinggi didapatkan pada hari pertama kelahiran, selanjutnya semakin menurun dan mendekati normal pada hari kedua dan ketiga. (1,12) Kadar TSH masih sedikit di atas normal pada hari keempat sampai dengan hari kelima. Untuk mendapatkan hasil konsisten pada populasi, dianjurkan pengambilan sampel darah bayi pada usia hari keenam atau ketujuh. (13,14) (Lihat Gambar 1).

Kadar tirotropin (TSH) dalam serum merupakan suatu indikator sangat sensitif terhadap hipotiroidisme primer. Untuk mengukur kadar TSH serum metode Radio Immuno Assay (RIA) telah digantikan dengan metode assay imunometrik yang dapat mengukur kadar TSH kurang atau lebih dan normal. Saat ini telah dapat dilakukan pemeriksaan assay generasi ketiga (chemiluminescent assay) yang dapat mengukur supresi lengkap TSH. (1)



**Gambar 1.** Perubahan Kadar TSH, T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub> Serum Bayi Setelah Lahir.

(Dikutip dari : JRL Batubara, 2000, dengan modifikasi) (15)

Pemeriksaan kadar TSH dengan menggunakan bercak darah pada kertas saring (*paper blood spots*) telah banyak digunakan (10,16). Cara ini lebih praktis dan mudah untuk uji tapis yang cukup luas oleh karena hanya diperlukan sedikit sampel darah yang ditetaskan pada kertas saring dan dapat dikirimkan melalui pos (Lihat Gambar 2). Pemeriksaan selanjutnya masih cukup akurat dalam 1 bulan. (1,4)

Program uji tapis bayi baru lahir terbanyak di Amerika Utara dengan mengukur T<sub>4</sub> dan dilanjutkan TSH jika T<sub>4</sub> rendah. Pendekatan ini dapat menilai bayi dengan *Thyroid Binding Globulin* (TBG) rendah, TSH rendah dan hipertiroksinemia. (19) Program uji tapis neonatus primer di Eropa dan Jepang berdasarkan pengukuran TSH. Pendekatan ini mengesampingkan bayi dengan hipertiroksinemia, TBG rendah dan hipotiroidisme pituitari atau hipotalamik. Perhatian khusus harus diberikan pada batas normal nilai untuk umur pasien, terutama pada minggu pertama kehidupan. (1,15)

### Screening newborns



© EIA Pharma

In the United States, all newborns are routinely tested for congenital hypothyroidism.

By early recognition and treatment of congenital hypothyroidism, severe developmental disorders can be prevented.

**Gambar 2.** Cara Meletakkan Tetes Darah Pada Kertas Saring Untuk Uji Tapis.

(Modifikasi dari : R Sood, 1994, dan NRC Robertson, 1993) (17,18)

Hipotiroidisme primer neonatus tidak hanya ditandai oleh rendahnya kadar T4 dalam serum darah, namun juga oleh kenaikan kadar TSH. Walaupun pengukuran TSH telah dianjurkan sebagai uji tapis primer untuk hipotiroidisme neonatus, bayi dengan hipotiroidisme sekunder (hipotalamik atau hipopituitari), yang meliputi sekitar 10% dari seluruh kasus hipotiroidisme neonatus, akan lolos dari sistem uji tapis ini. (1,19)

Kesepakatan Internasional saat ini untuk menentukan kadar TSH dalam darah neonatus yang paling dapat dipercaya adalah pada saat neonatus berumur 7 hari oleh karena telah terjadi penurunan kadar TSH sampai dengan kadar stabil. Setelah periode neonatus kadar normal TSH dibawah 6  $\mu$ IU/mL. (1)

Di lapangan, untuk mengambil sampel darah neonatus pada umur 7 hari seringkali dijumpai kesulitan karena ibu dan bayinya telah dipulangkan dari rumah sakit sebelum hari ke 5, sehingga apabila program uji tapis dilakukan dengan cara ini maka cakupannya sangat rendah. Oleh karena itu, untuk menghindari kasus yang lolos dari program uji tapis ini cara yang terbaik adalah dengan pengambilan sampel untuk pengukuran kadar TSH pada darah tali pusat atau darah tepi bayi baru lahir, namun



ini belum teruji ketepatannya, sehingga perlu dibandingkan dan diuji dengan pemeriksaan kadar TSH pada bayi berumur 7 hari.

Biaya pemeriksaan untuk uji tapis hipotiroidisme kongenital pada 1 bayi kurang lebih Rp 200.000,-. Biaya tersebut meliputi pemeriksaan TSH serum Rp 40.000,-, T3 serum Rp 40.000,-, T4 serum Rp 40.000,-, TBG serum Rp 50.000,- dan UEI (*Urinary Excretion of Iodine*) pada ibu Rp 30.000,- (Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran UNDIP, 2000).

Mengingat keterbatasan fasilitas dan dana yang ada, khususnya di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RSUP DR Kariadi Semarang, penelitian ini hanya dilakukan untuk mengukur kadar TSH dalam darah tali pusat dan darah kapiler bayi baru lahir dan pada bayi saat berumur 7 hari serta kadar iodium urine ibu (UEI). Selanjutnya pada semua data dianalisis perbedaan dan ditentukan korelasinya.

### **3. Masalah Penelitian.**

Permasalahan yang timbul adalah :

- Apakah terdapat perbedaan antara kadar TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah kapiler bayi berumur 7 hari ?
- Apakah kadar TSH dalam darah tali pusat dapat dipakai sebagai acuan untuk menentukan kadar TSH bayi baru lahir ?
- Berapa besar korelasi antara kadar TSH darah tali pusat dengan kadar TSH darah kapiler bayi baru lahir dan kadar TSH darah kapiler bayi berumur 7 hari ?
- Berapa besar korelasi antara kadar iodium urine ibu dengan TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah tepi bayi berumur 7 hari ?

### **4. Hipotesis.**

Hipotesis alternatif :

- Terdapat perbedaan antara kadar TSH darah tali pusat, kadar TSH darah kapiler bayi baru lahir dan kadar TSH darah kapiler bayi berumur 7 hari.
- Terdapat korelasi antara kadar TSH darah tali pusat, kadar TSH darah kapiler bayi baru lahir dan kadar TSH darah kapiler bayi berumur 7 hari.

- Terdapat kesesuaian hasil pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat dengan TSH darah kapiler bayi berumur 7 hari.

Hipotesis nul :

- Tidak terdapat perbedaan antara kadar TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan bayi berumur 7 hari.
- Tidak terdapat korelasi antara kadar iodium urine ibu dengan TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan bayi berumur 7 hari.

## 5. Tujuan Penelitian.

- Umum :

- Menentukan kadar TSH dalam darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah kapiler bayi berumur 7 hari.
- Menentukan perbedaan kadar TSH dalam darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah kapiler bayi berumur 7 hari.
- Menentukan korelasi antara kadar TSH dalam darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah kapiler bayi berumur 7 hari.
- Menentukan korelasi antara UEI ibu dengan kadar TSH dalam darah tali pusat, darah kapiler bayi baru lahir dan darah kapiler bayi berumur 7 hari.

- Khusus :

- Melakukan uji tapis hipotiroidisme kongenital pada neonatus.
- Menentukan kemungkinan kadar TSH darah tali pusat sebagai acuan nilai kadar TSH pada neonatus.

## 6. Manfaat Penelitian.

- Pendidikan : sebagai rujukan dalam menentukan nilai batas (*cut off point*) kadar TSH neonatus berdasarkan pemeriksaan TSH darah tali pusat.
- Penelitian : setelah didapatkan nilai batas yang tepat, hasil pemeriksaan berguna untuk menentukan dapatkah darah tali pusat untuk uji tapis hipotiroidisme kongenital pada neonatus.
- Pelayanan : hasil pemeriksaan berguna sebagai uji tapis hipotiroidisme kongenital pada neonatus.

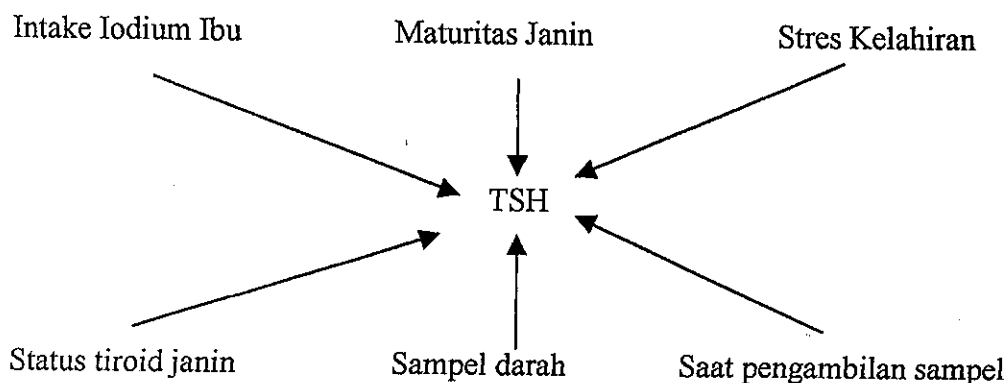
## 7. Kerangka Teori.

Hipotiroidisme kongenital dapat dideteksi dari pemeriksaan kadar TSH darah pada neonatus. Kadar TSH ini dipengaruhi oleh masukan (*intake*) iodium pada ibu, saat pengambilan sampel (hari 1 atau hari 7), sampel darah neonatus (tali pusat atau darah kapiler), maturitas janin (preterm, aterm atau posterm), stres kelahiran (asfiksia atau trauma lahir), dan status tiroid neonatus itu sendiri (hipotiroid, eutiroid atau hipertiroid). (1,4)

Masukan iodium pada ibu dapat dideteksi dari pemeriksaan kadar iodium dalam urine ibu. (8,20) Hasil pemeriksaan kadar TSH dalam darah tali pusat dan darah kapiler bayi baru lahir umumnya tinggi pada hari pertama sampai dengan hari kedua dan selanjutnya turun kadarnya sampai dengan stabil setelah hari ketujuh. (15) Kadar TSH pada neonatus preterm biasanya tinggi oleh karena belum matangnya aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid. (1,4)

Stres kelahiran berupa asfiksia atau trauma lahir yang berat akan mempengaruhi kadar TSH tergantung dari respons neonatus terhadap stres tersebut, sedangkan status tiroid neonatus secara langsung akan mempengaruhi umpan balik negatif sistem hormonal tiroid. (1,4)

Secara skematis kerangka teori digambarkan sebagai berikut (lihat gambar 3).



**Gambar 3.** Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan TSH Pada Uji Tapir Hipotiroidisme Pada Neonatus.

## 8. Kerangka Konsep.

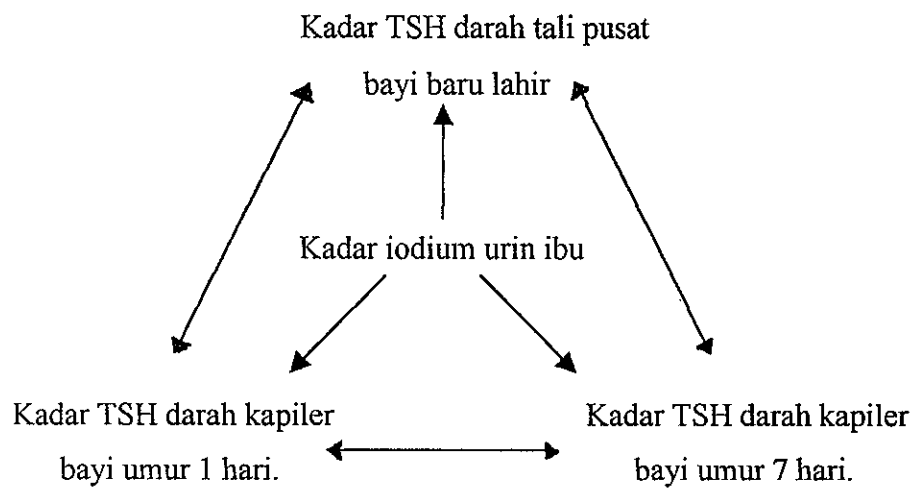
Seperti diketahui bahwa diagnosis hipotiroidisme kongenital sering terlambat jika hanya berdasarkan pemeriksaan fisik semata, sedangkan pengambilan sampel darah pada neonatus pada hari ketujuh sering mengalami kesulitan oleh karena pasien telah pulang dari rumah sakit. Oleh karena itu perlu dilakukan deteksi dini hipotiroidisme kongenital tersebut segera pada saat bayi lahir dengan sampel darah dari tali pusat.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi hari 1 dan hari 7 serta kadar iodium urine ibu. Pemeriksaan kadar TSH darah pada hari ketujuh pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan serta korelasi terhadap pemeriksaan kadar TSH darah sebelumnya. Hasil pemeriksaan kadar iodium urine ibu digunakan untuk mengetahui korelasinya dengan hasil pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat dan darah kapiler bayi hari 1 dan hari 7. Hubungan antara kadar TSH darah tali pusat dengan kadar TSH darah kapiler hari 1 dan hari 7 serta kadar iodium urine ibu diperlihatkan pada Gambar 3.

Penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan pada seluruh sampel neonatus yang terdapat stres kelahiran, gangguan pertumbuhan janin, atau kelainan maturitas janin. Untuk selengkapnya hal ini dijabarkan pada kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dalam metodologi penelitian.

Pada penelitian ini juga dibedakan antara subyek penelitian yang berasal dari Rumah Sakit St. Elizabeth dan Rumah Sakit Dr Kariadi, dengan asumsi subyek asal Rumah Sakit St Elizabeth rata-rata status sosial ekonominya menengah ke atas, sedangkan subyek asal Rumah Sakit Dr Kariadi status sosial ekonominya rata-rata menengah ke bawah.

Status sosial subyek penelitian dibedakan antara menengah ke atas dan menengah ke bawah untuk mengetahui akseptabilitas masyarakat secara umum terhadap uji tapis tersebut. Pada penelitian ini sebelum pengambilan sampel darah dan urine dilakukan terlebih dahulu pemberian informed consent pada subyek penelitian (ibu) untuk memberikan persetujuan tindakan dan memberikan data lain yang diperlukan. (Lihat lampiran informed consent).



**Gambar 3.** Bagan Kerangka Konsep  
 Hubungan Antara Kadar TSH Darah Tali Pusat Dengan  
 TSH Darah Kapiler Bayi Hari 1 dan Hari 7 Serta Kadar Iodium Urine Ibu.

Keterangan gambar :

Tanda panah satu arah menunjukkan pengaruh, sedangkan tanda panah dua arah menunjukkan hubungan (perbedaan atau korelasi) antara keduanya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN KEPUSTAKAAN**

Hipotiroidisme adalah keadaan tidak cukupnya hormon tiroid yang dibutuhkan oleh tubuh untuk keperluan metabolismenya. Hipotiroidisme dapat terjadi akibat kekurangan produksi hormon tiroid atau defek pada reseptornya. Kelainan ini dapat terjadi pada awal kehidupan. Hipotiroidisme kongenital merupakan cacat bawaan pada neonatus dengan kelainan terbanyak akibat disgenesis tiroid. Dikatakan hipotiroidisme primer bila kelainan terjadi pada kelenjar tiroid, hipotiroidisme sekunder bila terdapat kurangnya stimulasi TSH dan hipotiroidisme tertier bila terjadi kurangnya stimulasi TRH (*Tirotropin Releasing Hormon*). (1,8)

Salah satu aspek penting adalah pengaruh defisiensi hormon tiroid dalam perkembangan otak. Telah diketahui bahwa akibat defisiensi hormon yang berat pada masa kritis perkembangan otak akan mengakibatkan defisiensi mental dan defek psikomotor yang ireversibel. Kasus hipotiroidisme kongenital yang tidak diobati akan menimbulkan gangguan perkembangan neurologik yang berat. Berat ringannya gangguan tersebut berkaitan dengan beratnya defisiensi yang timbul, saat onset prenatal / postnatal, dan kapan saat intervensi diberikan. Gangguannya berupa retardasi mental, buruknya fungsi koordinasi, keseimbangan, ketrampilan gerakan halus, gangguan bicara, spastisitas, tremor dan meningkatnya refleks-refleks fisiologik. (21)

#### **Embriologi Kelenjar Tiroid.**

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin pertama pada tubuh yang berkembang sekitar kehamilan 24 hari. Kelenjar berasal dari proliferasi sel-sel epitel endodermal pada permukaan tengah dasar faring yang berkembang. Sisi pertama perkembangan berada di antara dua struktur kunci yaitu tuberkulum impar dan kopula, yang dikenal sebagai foramen sekum. Tiroid pertama kali berkembang ke kaudal ke tuberkulum impar, yang juga dikenal sebagai tunas lidah tengah. Penebalan embrionik muncul dari lengkung faringeal pertama dan terjadi di tengah dasar faring yang berkembang, membantu membentuk lidah sebagai penebalan dua lidah lateral yang menumbuhkannya. (22)

Prekursor tiroid pertama (tiroid premordium) mulai sebagai penebalan garis tengah sederhana dan berkembang membentuk divertikulum tiroid. Struktur pertama kali kosong, walaupun selanjutnya memadat dan menjadi dua lobus. Kedua lobus berada pada samping garis tengah dan dihubungkan oleh istmus. (22,23)

Turunnya kelenjar tiroid pertama kali terjadi anterior terhadap lorong faringeal. Pada titik ini tiroid masih berhubungan dengan lidah melalui duktus tiroglosus. Tubulus duktus selanjutnya memadat dan menutup ke dalam pada kehamilan minggu 7-10. Penurunan kelenjar tiroid lebih lanjut menuju anterior (atau ventral) tulang hioid lalu ke anterior kartilago laring. Pada minggu ketujuh kehamilan tiroid menempati lokasi terakhir di anterior trakea. (22,23)

Disgenesis tiroid terjadi secara sporadik, namun kasus-kasus familial telah dilaporkan. Penderita perempuan dua kali penderita laki-laki. Penemuan tersering menunjukkan hanya satu dari sepasang kembar monozygot terjadi faktor penghilangan selama kehidupan intrauterin. Selama beberapa tahun dipercaya bahwa antibodi antitiroid maternal sebagai faktornya, dikarenakan antibodi pada pasien dengan penyakit tiroid autoimun memiliki lebih banyak kelas IgG yang dapat melintasi plasenta. Bukti terakhir adanya pemblok pertumbuhan tiroid dan antibodi sitotoksik pada beberapa bayi dengan disgenesis tiroid dan pada ibunya dimungkinkan sebagai mekanisme patogenetiknya. (1)

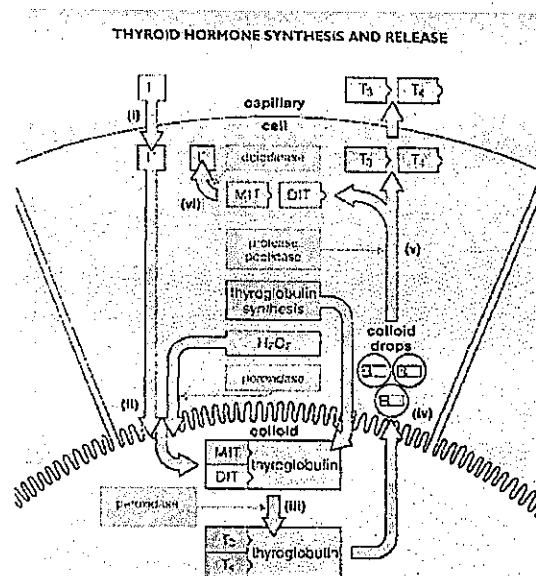
Jaringan tiroid ektopik (lingual, sublingual, subhioid) dapat menghasilkan hormon tiroid mencukupi untuk beberapa tahun atau gagal pada usia anak awal. Pada anak terjadi pembesaran massa di dasar lidah atau pada garis tengah leher, umumnya setinggi hioid. Biasanya ektopia berhubungan dengan kista duktus tiroglosus. (1)

### **Produksi Hormon Tiroid.**

Iodium adalah *trace element* dalam tubuh manusia, dan ini merupakan substrat esensial untuk pembentukan hormon tiroid. Kebutuhan untuk anak 40-120 µg/hari dan dewasa 150 µg/hari. (24) Iodium masuk ke sel-sel folikuler kelenjar tiroid dalam bentuk iodium inorganik dan ditransformasikan ke dalam tahapan langkah metabolik menjadi hormon tiroid tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Kelenjar tiroid menangkap sekitar 60 ug iodium perhari untuk menjaga suplai tiroksin adekuat. Pada Gambar 4 ditunjukkan produksi hormon tiroid dalam kelenjar tiroid.

Tahap masing-masing dalam urutan metabolik adalah sebagai berikut :

1. Transport aktif iodium.
2. Iodisasi residu tirosil tiroglobulin.
3. *Coupling* molekul iodotirosin dalam tiroglobulin untuk membentuk T3 dan T4.
4. Proteolisis tiroglobulin dengan melepaskan iodotirosin bebas dan sekresi iodotironin ke dalam darah.
5. Deiodisasi iodotirosin dalam tiroid dan menggunakan kembali iodium bebas.
6. Deiodisasi T4 ke T3 oleh sebuah enzim mirip bentuk 1.5' deiodinase yang mengkatalisa konversi T4 ke T3 dalam jaringan ekstratiroidal. (25)



**Gambar 4.** Produksi Hormon Tiroid.

(Dikutip dari GE Bacon etal, 1990) (6)

Produksi dan penggunaan hormon tiroid meliputi beberapa tahap aktifitas kelenjar tiroid di bawah pengaruh hormon stimulasi tiroid (TSH atau tirotropin) yang diproduksi oleh pituitari anterior. Sekresi TSH pituitari diatur oleh hormon pelepas tirotropin (TRH, tiroliiberin, protilerin) dari hipotalamus. Bahan kasar utama hormon tiroid adalah iodium anorganik yang diperoleh dari makanan. (26)

Sintesis hormon tiroid dimulai saat iodium anorganik diekstraksi dari darah oleh tiroid. Dalam tiroid iodium anorganik diubah menjadi iodium organik. Satu atom iodium



digabungkan dengan inti tirosin untuk membentuk monoiodotirosin. Atom iodium lain selanjutnya melekat untuk membentuk diiodotirosin. Dua molekul diiodotirosin digabungkan untuk membentuk tetraiodotironin (tiroksin, T4) atau satu molekul monoiodotirosin dapat digabungkan dengan satu molekul diiodotirosin untuk membentuk triiodotironin (T3).

Hormon tiroid disimpan di dalam asinus sebagai tiroglobulin, untuk dibentuk ulang dan dilepaskan jika dibutuhkan. Dalam kondisi normal, sebagian besar sekresi hormon tiroid adalah T4 dan hanya 7% berupa T3. Dalam darah lebih dari 99% kedua T3 dan T4 diikat pada protein serum. Sekitar 80%-85% T4 melekat pada globulin pengikat T4 (TBG), suatu globulin alfa-1, sekitar 10%-15% pada prealbumin, dan sekitar 5 % pada albumin. Walaupun hanya prosentase kecil terikat pada albumin, namun terdapat sejumlah besar albumin dalam serum, sehingga banyak berubah terikat dengan albumin serum (biasanya menurun) yang dapat secara bermakna mempengaruhi jumlah T4 yang terikat pada protein. (26)

Sekitar 70% T3 diikat pada TBG dan kebanyakan sisanya pada albumin. Hormon yang terikat albumin secara metabolik inaktif, seperti seakan ia berada dalam gudang untuk disimpan. T4 dan T3 yang tidak terikat (bebas) secara metabolik aktif dalam sel-sel tubuh. Dalam sel-sel tubuh terutama di hati, sekitar 80% T3 harian yang diproduksi diakibatkan perubahan T4 bebas menjadi T3. Tiroksin juga dikonversi menjadi molekul yang dikenal dengan *T3 reverse* yang tidak aktif secara biologis. (26)

Akhirnya, terdapat sistem umpan balik kontrol pada produksi dan pelepasan hormon tiroid. Penurunan kadar T3 dan T4 bebas serum merangsang produksi TRH, sedangkan peningkatan kadar T4 bebas dan T3 secara langsung menghambat sekresi TSH pituitari dan menghambat produksi TRH. (26)

### **Perubahan Morfologi Kelenjar Tiroid Pada Defisiensi Iodium.**

Jika kelenjar tiroid kekurangan iodium alamiah untuk sintesis hormon tiroid normal, maka terjadi sejumlah proses penyesuaian fisiologis. Proses penyesuaian prinsipnya adalah meningkatkan sekresi tirotropin (TSH) dan meningkatkan stimulasi kelenjar tiroid. Konsekuensi morfologis terhadap stimulasi TSH yang meningkat

berkepanjangan adalah pertumbuhan tiroid dan selanjutnya terjadi goiter. Awalnya terjadi pembesaran difus, dan rangsangan berkelanjutan menjadi pembentukan nodul kecil dan dalam beberapa dekade menjadi goiter multinoduler. (27)

Hipersekresi TSH oleh hipofisis penting untuk adaptasi. Pada daerah yang defisiensi iodium kadar TSH serum secara umum meningkat dalam proporsi yang bermakna pada populasi. Hipotiroidisme *transient* atau kadar TSH meningkat sesaat pada neonatus yang dilahirkan di daerah defisiensi iodium. Insiden meningkat seiring proporsi derajat defisiensi iodium. (27) Sunartini melaporkan insiden sebesar 1: 1.500 kelahiran di sekitar Yogyakarta. (21)

Defisiensi iodium pada janin merupakan akibat defisiensi iodium pada ibu. Hambatan pertumbuhan janin sering terjadi pada defisiensi iodium. Kondisi tersebut berhubungan dengan insiden aborsi, prematuritas, lahir mati dan anomali kongenital. Akibat utama lain defisiensi iodium janin adalah kretinisme, yang terjadi pada daerah defisiensi iodium berat. (20)

Pada neonatus defisiensi iodium menyebabkan peningkatan mortalitas perinatal, mortalitas bayi dan bayi berat lahir rendah. Data pada iodium makanan dan fungsi tiroid neonatal di Eropa membuktikan keadaan berkelanjutan defisiensi iodium berat mempengaruhi fungsi tiroid neonatal yang menunjukkan bahwa defisiensi tersebut mengancam perkembangan otak awal. Insiden hipotiroidisme neonatal tinggi pada daerah defisiensi iodium dan secara kasar berkorelasi dengan keparahan gambaran lain *iodine deficiency disorders* (IDD). (20)

### **Kretinisme Endemik.**

Hetzel (1983) menyebutkan bahwa gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI = IDD) menunjukkan seluruh pengaruh buruk defisiensi iodium pada pertumbuhan dan perkembangan yang dapat dicegah dengan koreksi terhadap defisiensi iodium pada populasi kekurangan iodium. Kretinisme endemik merupakan sindrom yang ditemukan dalam populasi area tertentu yang terdapat defisiensi iodium berat. (25)

Dunn etal (1986) seperti dikutip oleh Eastman, mendeskripsikan kretin endemik sebagai tiga gambaran utama :

1. Epidemiologi, kondisi berhubungan dengan goiter endemik dan kekurangan iodium berat.
2. Manifestasi klinik, defisiensi mental berat disertai sindroma neurologik utama meliputi defek pendengaran dan pengucapan dengan gambaran neurologis gait khas dan tanda piramidal proksimal serta hipotiroidisme nyata dan pertumbuhan terganggu.
3. Pencegahan, di daerah yang telah ditanggulangi, kretin endemik telah dicegah.

Postulat Eastman menyebutkan bahwa gambaran klinis akhir kretinisme endemik merupakan hasil dua proses patofisiologi bebas. Pertama, pada saat dalam rahim dan kedua pada saat periode post natal. Proses patofisiologi pertama berakibat kerusakan neurologis, patofisiologi kedua tergantung dari lama dan kekuatan hipotiroidisme post natal dalam mempengaruhi kretinisme endemik. (20,25)

Potterfield et al (1993) seperti dikutip oleh Hartono, dalam kaitannya dengan pengaruh hormon tiroid, perkembangan otak dibagi menjadi 3 tahap :

Tahap 1. Fase perkembangan otak sebelum kelenjar tiroid fetus berproduksi. Kurun waktunya adalah sampai 10-12 minggu kehamilan. Sumber hormon satu-satunya yang mempengaruhi perkembangan otak adalah dari ibu. Pada fase ini perkembangan otak berupa neurogenesis dan awal dari migrasi neuron-neuron.

Tahap 2. Periode hormon tiroid janin mulai berproduksi sampai kelahiran. Selama fase ini bekerja dua sumber hormon tiroid, yaitu produksi janin itu sendiri dan yang berasal dari ibu. Perkembangan otak pada fase ini berupa lanjutan proses migrasi dan diferensiasi neuron, maturasi neuron, pembentukan neurit, perkembangan sinap dan awal dari proses mielogenesis.

Tahap 3. Fase post natal. Dalam periode ini selanjutnya perkembangan otak tergantung dari hormon tiroid bayi sendiri. Fase perkembangan otak sampai pada proliferasi, migrasi dan diferensiasi neuron-neuron di serebelum. Disamping itu masih berjalan juga proses migrasi dan diferensiasi lanjutan di *forebrain*, ditambah berlangsungnya proses gliogenesis dan mielinisasi. (8,15,20,21)

Perkembangan otak daerah kortikal merupakan daerah yang paling rentan terhadap defisiensi iodium saat kehamilan. Waktu kejadiannya diduga dalam trimester kedua dan ketiga, dengan masa kritis pada trimester kedua kehamilan. (20)

### Dampak Kekurangan Iodium Pada Kehamilan.

Tim Pembina Penanggulangan GAKI di Indonesia pada tahun 1992, seperti dikutip oleh S Syahbudin, 1996, memperkirakan sekitar 33,3% penduduk Indonesia mempunyai risiko tinggi untuk menderita GAKI, diantaranya 11,3% menderita gondok, 900.000 kretin, 2.088.000 menderita keterbelakangan mental dan kelainan motorik ringan. Dengan demikian hampir 3 juta orang dalam keadaan tidak produktif. Jumlah kematian fetus dan neonatus yang disebabkan defisiensi iodium pada ibu adalah 20.710 dan jumlah cacat lain sebanyak 1.994.000. (27)

Hetzel (1984) seperti dikutip oleh S. Syahbuddin (1996) mengemukakan spektrum gangguan akibat kekurangan iodium seperti tertera pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Spektrum Gangguan Akibat Kekurangan Iodium (GAKI)

<b>Fetus</b>	Abortus Lahir mati Anomali kongenital Kenaikan angka kematian perinatal Kenaikan angka kematian bayi (IMR) Kretinisme neurologik - Defisiensi mental - Bisu – tuli - Diplegia spastik - Mata juling Kretinisme miksedematosa - Kerdil - Defisiensi mental
<b>Neonatus</b>	Defek psikomotor Gondok Hipotiroidi neonatus Lebih peka terhadap radiasi nuklir
<b>Anak dan remaja</b>	Gondok Hipotiroidi pada anak-anak Gangguan fungsi mental Keterbelakangan perkembangan fisik Lebih peka terhadap radiasi nuklir
<b>Dewasa</b>	Gondok dan komplikasinya Hipotiroidi Gangguan fungsi mental Hipotiroidi yang diinduksi iodium Lebih peka terhadap radiasi nuklir

(Dikutip dari Hetzel, 1984). (27)

### **Tirotropin (Thyroid Stimulating Hormon = TSH).**

Tirotropin (*Tiroid Stimulating Hormon* atau TSH) bertanggung jawab untuk fungsi normal tiroid. TSH disintesis dan dieksekresikan oleh sel-sel basofilik dalam kelenjar pituitari anterior. Sekresinya dikontrol sebagian oleh otak melalui *tirotropin releasing hormon* (TRH) dan molekul lain. Peranan otak dalam mengontrol fungsi tiroid telah dipelajari beberapa tahun. Pada awalnya dipercaya bahwa aktifitas berlebihan kelenjar pituitari sebagai konsekuensi stres atau trauma emosional merupakan penyebab umum tirotoksikosis. (4,19)

Kontrol rangsang hipotalamus dilakukan oleh TSH, tripeptid kecil yang diproduksi oleh neuron hipotalamus dan dialirkan sepanjang akson ke terminal saraf khusus pada eminensia tengah hipotalamus, tempat ia dilepaskan ke dalam darah portal hipofisis. TSH kemudian dibawa secara langsung ke kelenjar pituitari anterior. Komponen besar lain aksis hipotalamik-pituitari-kelenjar tiroid adalah aksi penghambat kuat hormon tiroid sirkulasi. Hambatan ini terutama pada tiotrop dan juga hormon penghasil TRH hipotalamus. (4,19)

### **Pengaturan Pelepasan TSH.**

Penjagaan eutiroidisme tergantung pada interaksi kompleks dan jalur cepat antara hormon tiroid dan sistem hirarki neuropeptida dan neurotransmiter. Walaupun kontrol dominan TSH hipotalamus adalah rangsangan TRH tetapi hormon tiroid bekerja sangat kuat yang berhubungan dengan dosis dan kontrol umpan balik negatif terhadap sintesis dan pelepasan TSH. Aksi pituitari langsung hormon tiroid pada penekanan pelepasan TSH basal atau terstimulasi TRH telah ditunjukkan secara jelas dalam banyak penelitian. (4,6,19)

### **Uji Tapis Hipotiroidisme Kongenital.**

Tanda tersembunyi hipotiroidisme merupakan hal yang tidak dapat dibiarkan sampai perkembangan penuh yang terjadi sangat terlambat sehingga retardasi mental berkembang ke titik yang ireversibel. Keterlambatan diagnosis beberapa minggu setelah lahir akan mempengaruhi potensi intelektual pada neonatus yang terkena. Oleh karena itu saat ini dipertimbangkan wewenang melaksanakan uji tapis seluruh bayi baru lahir pada

masyarakat terhadap hipotiroidisme kongenital dengan menggunakan kertas saring. Pemeriksaan TSH bercak darah dilakukan pada hari keempat setelah lahir. (28) Namun demikian kesepakatan Internasional (WHO) telah menganjurkan pemeriksaan TSH pada neonatus pada hari ketujuh paska lahir. (13)

Harus dicatat bahwa uji tapis dengan TSH bercak darah tidak akan mendeteksi hipotiroidisme sekunder terhadap penyakit pituitari atau hipotalamus yang sangat jarang terjadinya yaitu sekitar 1: 100.000 kelahiran hidup. Uji tapis dengan pengukuran TSH kertas saring saat ini telah menggantikan metode lebih awal yang tergantung kadar T4 total. Hal yang disebut terakhir tadi kurang dapat dipercaya dan hasil angka temuan jauh lebih tinggi dibanding uji tapis TSH. (28)

Idealnya uji tapis hipotiroidisme kongenital dengan memeriksa TSH dan T4 bebas, akan tetapi assay T4 bebas tidak dapat dikerjakan dengan spesimen bercak darah dengan kertas saring. Untuk penghematan biaya, uji tapis saat ini dikerjakan dengan assay T4 diikuti dengan assay TSH jika kadar T4 kurang dari normal (Amerika Serikat), atau pilihan lain dengan assay TSH diikuti oleh assay T4 jika kadar TSH di atas 20 sampai 40  $\mu\text{IU/L}$  (Jepang dan negara-negara di Eropa). (12,19)

Mean  $\pm$  SD kadar T4 sebelum hari keempat adalah  $12,0 \pm 1,9 \mu\text{g/dl}$  ( $154 \pm 24 \text{ nmol/L}$ ) dan antara 4-6 hari  $11,0 \pm 2,5 \mu\text{g/dL}$  ( $142 \pm 32 \text{ nmol/L}$ ). Mean  $\pm$  SD kadar TSH menurun dari  $12 \pm 6 \mu\text{IU/ml}$  pada 24 jam pertama menjadi  $8 \pm 4 \mu\text{IU/ml}$  antara 24-48 jam dan  $6 \pm 4 \mu\text{IU/L}$  antara 48-72 jam. Uji tapis pada hari pertama kehidupan terdapat efek peningkatan kadar TSH sebagai akibat melonjaknya sekresi TSH. (12,19)

Hipotiroidisme kongenital sesaat (*transient*) diberi batasan pada tanda diagnostik hipotiroidisme pada saat lahir yang secara spontan dan hilang lengkap dalam beberapa minggu atau bulan. Kriteria diagnostik minimum jika kadar TSH darah pada uji tapis lebih besar dari 40  $\mu\text{IU/ml}$ . Di New England insiden hipotiroidisme sesaat 1:2.000 kelahiran hidup, sedangkan hipotiroidisme kongenital menetap (*permanent*) 1:3.800. (19)

#### **Pemeriksaan Iodium Urine Ibu.**

Seperti diketahui bahwa kadar TSH janin / neonatus dipengaruhi oleh masukan iodium pada ibu. Untuk menilai kecukupan masukan iodium dari makanan dengan alasan

metodologik sangat sulit. Penelitian keseimbangan iodium telah menunjukkan bahwa pada dewasa ekskresi iodium dalam tinja ( $5 \mu\text{g}/\text{hari}$ ) biasanya ditolak. Selanjutnya hal yang paling bisa dipakai untuk memperkirakan suplai iodium dalam makanan berdasarkan pada pengukuran ekskresi iodium dalam urine. (29,30) (Lihat Tabel 2).

Pada daerah non endemik, ekskresi iodium urine harian paling sedikit  $100 \mu\text{g}/\text{hari}$ . Pada daerah endemik biasanya lebih rendah dan bervariasi dari  $45$  sampai  $3 \mu\text{g}/\text{hari}$ . Pengumpulan urin lengkap  $24$  jam sering sulit untuk mendapatkannya dalam penelitian lapangan. Suatu prosedur alternatif adalah mengukur rasio antara konsentrasi iodium dan kreatinin dalam sampel urine sesaat, atau sekedar konsentrasi iodium dikerjakan pada pengamatan yang meliputi paling sedikit  $50$  sampai  $100$  sampel urine terseleksi secara random. (29)

Berdasarkan kriteria WHO median UEI (*Urinary Excretion of Iodine*) lebih atau sama dengan  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  dianggap cukup iodium. Dengan demikian defisiensi iodium dinyatakan ada apabila UEI ini  $< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$  urine atau  $< 100 \mu\text{g}/\text{liter}$  urine. (30) Djokomoeljanto (1997) melaporkan hasil pemetaan daerah dengan GAKI di Jawa Tengah tahun 1995-1996 menunjukkan hasil pemeriksaan ekskresi iodium pada urine bervariasi, yaitu hampir semua kabupaten / kotamadia dapat dikategorikan sebagai daerah dengan defisiensi iodium, walaupun daerah tersebut pada survei 1980/1981 dinyatakan daerah non endemik. Meskipun hanya ada 2 kabupaten yang bermedian  $< 100 \mu\text{g}/\text{L}$  (yaitu Temanggung dan Jepara), tetapi di kabupaten lain sebagian populasinya menunjukkan banyak dengan UEI  $< 100 \mu\text{g}/\text{L}$ . (30)

Tabel 2. Kriteria Epidemiologis Penilaian Keparahan IDD  
Berdasarkan Kadar Iodium Urine Median

No.	Nilai Median ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	Derajat IDD
1	$< 2,0$	IDD berat
2	$2,0 - 4,9$	IDD sedang
3	$5,0 - 9,9$	IDD ringan
4	$\geq 10,0$	Tidak defisiensi

(Dikutip dari : Djokomoeljanto, 1997). (30)

## **Wilayah Yang Kekurangan Iodium.**

Berdasarkan Peta Gondok Endemik Indonesia 1983, terdapat 23 dari 26 propinsi yang disurvei (DKI tidak) yang mengalami gondok endemis, dengan perincian : (a). Endemik berat (prevalensi > 30%) 10 propinsi, (b). Endemik sedang (prevalensi 20-29%) 4 propinsi, (c). Endemik ringan (prevalensi 10-19 %) 9 propinsi, (d). Non endemik (prevalensi 0-9 %) 3 propinsi. Propinsi Jawa Tengah rata-rata prevalensi 31,0 % dengan perincian non endemik 21 kecamatan, endemik ringan 26 kecamatan, endemik sedang 26 kecamatan, endemik berat 74 kecamatan. (31)

GAKI tidak identik dengan gondok endemik (GE), sebab meskipun GE ini merupakan bagian GAKI tetapi pengaruh GAKI jauh lebih luas dan serius dari pengaruh GE. GE dan kretin endemik merupakan puncak dari gunung es GAKI. GAKI adalah suatu kompleks keadaan yang terdiri spektrum klinik yang luas sebagai akibat kekurangan unsur iodium dalam jangka lama pada individu yang sedang mengalami proses tumbuh kembang. Dengan demikian segmen paling rawan adalah fetus, neonatus, dan anak muda, sedangkan masa yang paling peka adalah masa pertumbuhan susunan saraf pusat (intra uterin dan sebagian postnatal), masa pertumbuhan linear dan masa kehamilan. (30)

Menurut pemetaan IDD anak di Jawa Tengah tahun 1996, secara keseluruhan hasil pemeriksaan gondok anak sekolah masih menunjukkan batas-batas normal (95,6%), sedangkan gondok derajat 1A dan 1B masing-masing 3,9% dan 0,5%. (30)

## **Gambaran Klinis Hipotiroidisme Kongenital.**

Bayi yang menderita hipotiroidisme kongenital akan menunjukkan hipotermia, sulit minum, bradikardi, ikterus akibat bilirubin tak terkonjugasi, pelebaran fontanela posterior dan hernia umbilikal. Secara lengkap gambaran tersebut seperti terdapat pada Tabel 3 berikut ini.



**Tabel 3. Gejala dan Tanda Hipotiroidisme Kongenital.**

---

**Gambaran Neonatal Awal.**

Ikterus berkepanjangan (> 3 hari).

- Hipotiroidisme primer : hiperbilirubinemia tak terkonjugasi.

- Hipotiroidisme sekunder : hiperbilirubinemia terkonjugasi dan tak terkonjugasi.

Edema

Kehamilan > 42 minggu.

Berat lahir > 4 kg.

Sulit minum.

Hipotermia.

Perut tegang.

Fontanela posterior lebar (> 5 mm).

**Onset selama usia bulan pertama.**

Sianosis perifer dan kutis marmorata.

Distres respirasi.

Gagal tumbuh dan kemampuan mengisap jelek.

Frekuensi buang air besar berkurang.

Penurunan aktifitas dan letargi.

**Onset selama usia 3 bulan pertama.**

Hernia umbilikalisis.

Kulit kering dan pucat.

Miksedema menyeluruh.

Konstipasi.

Makroglosia.

Tangisan serak.

---

(Dikutip dari : Klein, 1995). (4)

Dengan premis bahwa pengobatan awal merupakan kunci dari pencegahan kecacatan pada hipotiroidisme kongenital, maka diagnosis harus ditegakkan terlebih dahulu. Biasanya dimulai dengan kecurigaan klinik yang kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorik. JH Dussault (1983) secara klinis membuat indeks hipotiroidisme neonatal sebagai berikut (Lihat Tabel 4) :

**Tabel 4. Indeks Hipotiroidisme Neonatal (Quebec)**

Gejala dan Tanda	Skor
Masalah pemberian makan	1
Konstipasi	1
Inaktifitas	1
Hipotonia	1
Hernia Umbilikalis	1
Pembesaran lidah	1
Kutis marmorata	1
Kulit kering	1,5
Pembukaan fontanella posterior (0,5 cm)	1,5
Muka edema khas	3

Sumber : JH Dussault. *Medicine, North America*. 1983;36:3432. Dikutip dari (8).

Keterangan : Indeks  $\geq 4$  suspek hipotiroidisme kongenital.

### **Klasifikasi Hipotiroidisme Kongenital.**

Hipotiroidisme kongenital dapat diklasifikasikan sebagai menetap atau sesaat. Salah satu penyebab utama hipotiroidisme kongenital di dunia adalah defisiensi iodium. Obat tiroksin atau anti tiroid ibu dapat menyebabkan hipotiroidisme pada janin yang dikandungnya. (32,33) Sebuah kasus hipotiroidisme kongenital akibat defisiensi TSH di Jepang telah dilaporkan oleh H. Wakamoto et al, 1995. (35)

Pada Tabel 5 berikut ini ditunjukkan klasifikasi hipotiroidisme kongenital berdasarkan etiologinya.

**Tabel 5. Klasifikasi Hipotiroidisme Kongenital**

---

**Hipotiroidisme Sporadik Menetap.**

- Disgenesis tiroid
  - Atirosis.
  - Ektopia.
  - Hipoplasia.
- Iatrogenik
  - Paparan maternal.
- Toksoplasmosis kongenital

**Hipotiroidisme Familial Menetap.**

- Dishormonogenesis
  - Defek reseptor TSH (tidak respons TSH).
  - Defek *trapping* iodium.
  - Defek oksidasi iodium.
  - Defek sintesis tiroglobulin.
  - Defek deiodinase iodotirosin.

**Hipotiroidisme Hipotalamik-pituitari Menetap.**

- Defisiensi hormon hipotalamik multipel
  - Idiopatik.
  - Familial.
  - Defek anatomis SSP bagian tengah.
- Defisiensi hormon tirotropin-releasing terbatas.
- Defisiensi TSH terbatas.

**Hipotiroidisme Sesaat.**

- Defisiensi iodium.
- Iatrogenik
  - Paparan terhadap iodium maternal atau neonatal.
  - Pengobatan dengan obat antitiroid ibu.
- Antibodi reseptor-penghambat TSH ibu
  - Tiroiditis autoimun kronik ibu.
- Dishormonogenesis Sesaat
  - Defek oksidasi.
- Nefrosis Kongenital.
- Hipertirotropinemia Kongenital
  - Terbatas.
  - Sindrom Down's.
- Hipotiroidisme Primer Idiopatik.

---

(Dikutip dari : Klein, 1995). (4)

**Pengelolaan Hipotiroidisme Kongenital.**

Tujuan pengelolaan adalah untuk mencapai kadar T4 dan TSH serum normal secara cepat dan mempertahankannya, untuk selanjutnya memperoleh fungsi intelektual, perkembangan dan pertumbuhan normal. Pilihan pengobatan pada hipotiroidisme primer selama bayi, anak dan remaja adalah T4. T4 secara cepat diubah ke dalam bentuk metabolit aktif triiodotironin (T3) oleh deiodinase. (19)

Jika hasil uji tapis TSH darah lebih besar dari 40  $\mu$ IU/ml dan nilai T4 di bawah 6  $\mu$ g/dL (77 nmol/L), spesimen darah harus dikumpulkan untuk uji konfirmasi dan terapi T4 dimulai secepatnya. Perkecualian pada kecurigaan hipotiroidisme sesaat yang fungsi tiroidnya segera kembali normal. Pada Tabel 6 berikut ditunjukkan pengobatan tersebut.

**Tabel 6. Petunjuk Pengobatan Sodium Levotiroksin (T4) Pengganti.**

---

**Hipotiroidisme Primer Selama Umur 6 Bulan Pertama.**

TSH serum meningkat dan T4 serum rendah saat diagnosis.

- Dosis inisial pada bayi aterm : 50  $\mu$ g/hari.
- Dosis inisial pada bayi preterm : 10-15  $\mu$ g/kg/hari.

Dosis pemeliharaan setelah T4 bebas dan total serum normal.

- Bayi aterm : 37,5-50  $\mu$ g/hari.
- Bayi preterm : 8-10  $\mu$ g/kg/hari.

TSH serum meningkat dan T4 serum normal saat diagnosis.

- Dosis inisial dan pemeliharaan : 8-10  $\mu$ g/kg/hari.
- Bayi aterm : 25-37,5  $\mu$ g/hari.
- Bayi preterm : 12,5-25  $\mu$ g/hari.

**Hipotiroidisme Hipotalamik-Hipopituitary Selama Usia 6 Bulan Pertama.**

Dosis inisial dan pemeliharaan : 8-10  $\mu$ g/kg/hari.

- Bayi aterm : 25-37,5  $\mu$ g/hari.
- Bayi preterm : 12,5-25  $\mu$ g/hari.

**Hipotiroidisme Setelah Usia 6 Bulan.**

Usia 6-12 bulan : 50-75  $\mu$ g/hari (6-8  $\mu$ g/kg/hari).

Usia 1-5 tahun : 75-100  $\mu$ g/hari (5-6  $\mu$ g/kg/hari).

Usia 6-12 tahun : 75-125  $\mu$ g/hari (4-5  $\mu$ g/kg/hari).

Usia 12 tahun – dewasa : 100-200  $\mu$ g/hari (1-3  $\mu$ g/kg/hari).

---

(Dikutip dari : Klein, 1995). (4)

Catatan : Fisher (1978), merekomendasikan dosis T4 menurut umur serupa di atas. (8)

Jika hasil uji tapis TSH darah lebih besar dari 40  $\mu$ IU/ml dan T4 normal (> 6  $\mu$ g/dL [77 nmol /L] ), terapi T4 dapat ditunda 1-2 hari sambil menunggu uji serum, tetapi lebih disukai pemberian T4 secepatnya jika gambaran tiroid abnormal. Pengelolaan demikian juga pada bayi kurang dari 2 minggu yang uji tapis TSH darah meningkat ringan (20-40  $\mu$ IU/ml) dan T4 darah normal.

Dosis T4 pertama diberikan 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hari}$ , biasanya 50  $\mu\text{g}$  untuk bayi aterm. Dosis dilanjutkan sampai 1 minggu untuk mencukupi kadar dalam serum dan jaringan. Dosis dapat diturunkan menjadi 37,5  $\mu\text{g}/\text{hari}$  tergantung dari hasil uji fungsi tiroid pada hari ke 7 pengobatan. Dosis dapat diturunkan lagi menjadi 25  $\mu\text{g}/\text{hari}$  jika kadar TSH serum pada uji berturut-turut rendah. (35,36)

### **Prognosis Pencapaian Intelektual dan Psikologis.**

Beberapa penelitian di Amerika Utara dan Eropa telah mengevaluasi perkembangan psikomotor dan penampilan IQ penderita hipotiroidisme kongenital pada uji tapis. Diagnosis dini dan koreksi cepat hipotiroidisme menghasilkan skor IQ normal dibandingkan saudara dan anak normal. Defisit sisa tersembunyi pada daerah neuromotor, bahasa dan kognitif terdapat pada anak dengan faktor risiko spesifik, yang meliputi hipotiroidisme parah saat diagnosis, terlambat diagnosis, terapi tidak adekuat atau berlebihan dan berkepanjangan. IQ berkurang 12-16 poin dibandingkan anak normal. (19,37)

Keterlambatan diagnosis dan terapi setelah 6 minggu berhubungan dengan cacat penampilan intelektual. Skor IQ berhubungan dengan kepatuhan terapi T4 dan dosis rendah selama bayi. Terapi T4 berlebihan harus dihindari untuk mencegah masalah perilaku buruk spesifik selama anak dan remaja. (19) JF Robert et al (1995) melaporkan hasil penelitian pada kelompok dosis tinggi lebih baik pada indeks intelegensia, kemampuan verbal dan memori, tetapi terdapat lebih banyak masalah tingkah laku berupa peningkatan kecemasan, penarikan dari kehidupan sosial, dan perburukan konsentrasi. (38)

Pada sebagian kasus dengan IQ subnormal dapat dijumpai kelainan neurologis, antara lain gangguan koordinasi pada motorik kasar dan halus, ataksia, tonus otot meninggi atau menurun, gangguan pemusatan perhatian, gangguan bicara. Tuli sensori neural ditemukan kira-kira pada 20% kasus hipotiroidisme kongenital. (39,40)

## BAB III METODE PENELITIAN

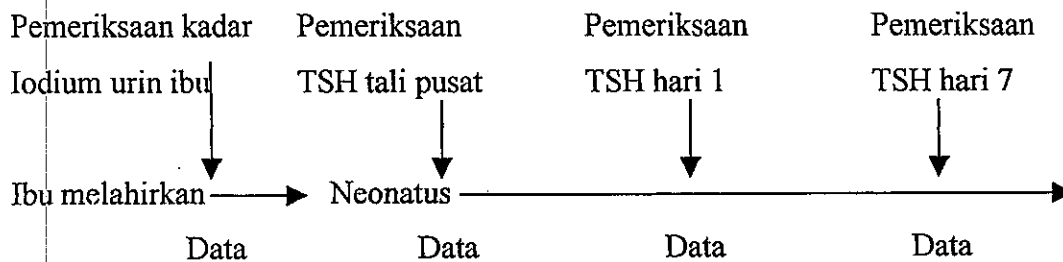
### 1. Ruang Lingkup.

Penelitian ini merupakan penelitian endokrinologi di bidang perinatologi. Walaupun subyek penelitian adalah neonatus dan ibu yang melahirkan, namun sasaran yang hendak dicapai sekaligus berupa pemantauan terhadap hipotiroidisme neonatal di masyarakat. Penelitian ini dapat menjadi pilot proyek bagi penelitian berikutnya atau menjadi acuan bagi pengambil keputusan di bidang kesehatan ibu dan anak, khususnya pelayanan di perinatologi.

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Kariadi dan Rumah Sakit St. Elizabeth di Kotamadia Semarang.

### 2. Rancangan Penelitian.

Penelitian merupakan studi observasional dengan rancangan studi cross sectional.



### 3. Populasi dan Sampel Penelitian.

Populasi subyek adalah seluruh bayi baru lahir dan ibu yang melahirkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Rumah Sakit St. Elizabeth di Kotamadia Semarang tahun 2000 yang memenuhi kriteria.

Sampel diambil sesuai kriteria inklusi dengan disertai informed consent pada subyek penelitian.

Besar sampel ditentukan dengan rumus : (41,42,43)

$$Z_X = \frac{\mu - X}{S.E} = \frac{\mu - X}{\delta / \sqrt{N}}$$

$Z_X$  : confidence coefficient

$\mu$  : mean populasi

$X$  : mean sampel

$\delta$  : standar deviasi populasi

$N$  : jumlah sampel.

Dari kepustakaan diketahui kadar TSH neonatus 24 jam pertama sebesar  $12 \pm 6 \mu\text{IU/L}$ . Dengan asumsi selisih mean populasi dan mean sampel sebesar 1,5 (seperempat dari standard deviasi) dan confidence coefficient 1,96, maka didapatkan besar sampel ( $N$ ) sebanyak 61 neonatus.

#### 4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.

##### 1. Kriteria inklusi neonatus :

Neonatus aterm, lahir spontan atau seksio caesaria dan berat badan lahir  $\geq 2.500$  gram.

Kriteria inklusi ibu :

Semua ibu sehat yang melahirkan bayi tersebut di atas. Pengambilan urin pada saat 24 jam pertama post partum.

##### 2. Kriteria eksklusi neonatus :

Neonatus preterm, neonatus posterm, asfiksia, neonatus infeksi, cacat bawaan yang jelas, menggunakan preparat beriodium.

Kriteria eksklusi ibu :

Ibu penderita hipotiroidisme, hipertiroidisme, atau struma.

#### 5. Pengumpulan Data :

##### 1. Pengambilan Data.

- a. Setiap subyek neonatus dicatat identitas yang meliputi nama, jenis kelamin, tanggal lahir, alamat, nomor rekam medik, riwayat persalinan, riwayat penyakit ibu dan asal Rumah Sakit (RS Dr Kariadi atau RS St. Elizabeth).

- b. Sampel darah diambil sebanyak 1 tetes besar dengan menggunakan jarum lancet steril pada kertas saring dari tali pusat pada saat lahir, dan darah kapiler bayi hari 1 serta hari 7 selanjutnya diperiksa kadar TSH-nya.
- c. Setiap subyek ibu dicatat pendidikan, pekerjaan dan penghasilan orang tua serta persetujuan / persyaratan ikut dalam penelitian.
- d. Sampel urine dari ibu diambil pada saat persalinan selanjutnya diperiksa kadar iodiumnya.
- e. Semua sampel dicatat saat pengambilan, asal darah dan urine sesuai identitas subyek penelitian.
- f. Spesimen diperiksa di Laboratorium Bioteknologi (GAKI) Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.
- g. Hasil pemeriksaan dikumpulkan dan dianalisis.

## 2. Pengukuran TSH.

Pada metode ini digunakan prinsip “Antibodi Sandwich” dimana suatu poliklonal antibodi yang spesifik untuk sub unit alfa dari *micro plate* TSH yang dielusi dari bercak darah akan terikat pada antibodi pertama tersebut, selanjutnya akan berikatan dengan antibodi monoklonal kedua yang dilabel dengan enzim peroksidase. Kemudian dengan penambahan substrat enzim yang mengandung bahan kromogen direaksikan dengan kompleks tersebut di atas dan terbentuklah warna biru, dimana intensitas warna yang terjadi sesuai dengan kadar TSH. (44)

## 3. Analisis Iodium Dalam Urin.

Pemeriksaan menggunakan metode Acid Digestion menurut Kolhoff dan Sanders (lihat lampiran).

## 6. Definisi Operasional. (4,12,19,42)

1. Hipotiroidisme kongenital : TSH meningkat ( $> 40 \mu\text{IU/ml}$ ).
2. TSH normal bayi berumur 1 hari  $12 \pm 6 \mu\text{IU/ml}$ .
3. TSH normal bayi berumur 7 hari  $6 \pm 4 \mu\text{IU/ml}$ .



4. Iodium urin normal  $> 100 \mu\text{g/L}$ .
5. Korelasi antara 0 - 0,25 : sedikit atau tidak ada hubungan.
6. Korelasi antara 0,25 - 0,50 : hubungan yang cukup besarnya.
7. Korelasi antara 0,50 - 0,75 : hubungan yang sedang sampai baik.
8. Korelasi di atas 0,75 : hubungan sangat baik (istimewa).
9. Status sosial ekonomi menengah ke atas : penghasilan  $\geq$  Rp 1 juta/bulan.
10. Status sosial ekonomi menengah ke bawah : penghasilan  $<$  Rp 1 juta/bulan.

## 7. Analisis Data.

Data diolah dengan menggunakan komputer program SPSS.

1. Untuk menguji apakah ada perbedaan proporsi dua variabel digunakan Uji Kai kuadrat (Chi square).
2. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata hitung (mean) antara dua variabel digunakan uji t atau analisis varian (Anova).
3. Untuk mengetahui adanya hubungan antara 2 variabel dilakukan uji koefisien korelasi nonparametrik. (41,42,43)

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Sesuai dengan metode penelitian, hasil penelitian didapatkan dari data pengambilan sampel yang dilakukan pada bulan Mei sampai dengan Juli tahun 2000.

Sampel terdiri dari 2 kelompok :

1. Kelompok subyek penelitian asal Rumah Sakit Dr. Kariadi.
2. Kelompok subyek penelitian asal Rumah Sakit St. Elizabeth Semarang.

Pada masing-masing kelompok subyek penelitian dilakukan :

1. Pengambilan sampel urine ibu yang melahirkan bayinya di rumah sakit.
2. Pengambilan sampel darah tali pusat bayi yang dilahirkan dengan menggunakan kertas saring bercak darah (*filter paper blood spots*).
3. Pengambilan sampel darah kapiler bayi hari 1 dengan menggunakan kertas saring bercak darah.
4. Pengambilan sampel darah kapiler bayi hari ke 7 dengan menggunakan kertas saring bercak darah.

Sampel yang diambil berasal dari subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, sedangkan subyek penelitian yang tidak memenuhi kriteria dikeluarkan dari keikutsertaan dalam penelitian.

Selanjutnya semua sampel dikirim ke Laboratorium Bioteknologi (GAKI) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan laboratorium meliputi :

1. Pengukuran kadar iodium urine ibu.
2. Pengukuran kadar TSH darah tali pusat, darah kapiler bayi hari 1, dan darah kapiler bayi hari 7.

Semua sampel yang telah diperiksa dimasukkan ke dalam data berupa tabel hasil pemeriksaan seperti tersebut di bawah ini. Data tersebut hanya memuat hasil pemeriksaan dari sampel yang memenuhi kriteria dan tidak *drop out*. Pada penelitian ini sebelum dilakukan pemasukan data terdapat 71 subyek yang ikut serta dalam penelitian, namun pada akhir batas waktu yang ditentukan hanya terdapat 64 subyek penelitian yang lengkap spesimennya. Mereka yang dinyatakan *drop out* adalah subyek yang hanya

terdapat sebagian spesimen saja, misalnya hanya spesimen urine, darah tali pusat, darah kapiler hari 1 atau darah kapiler hari 7. Data ditampilkan berdasarkan karakteristik subyek, karakteristik orang tua, hasil pemeriksaan TSH dan UEI, akseptabilitas terhadap uji tapis, serta persyaratan yang diminta untuk uji tapis.

Pada Tabel 7 ditampilkan data berdasarkan karakteristik subyek yang meliputi jenis kelamin bayi, tanggal lahir, dan riwayat persalinan. Alamat semua subyek adalah Kotamadia Semarang dan tidak didapatkan riwayat penyakit ibu yang sesuai dengan kriteria eksklusi.

**Tabel 7. Karakteristik Subyek Bayi Berdasarkan Jenis Kelamin, Saat Kelahiran dan Cara Persalinan**

	Jenis Kelamin		Saat Kelahiran			Cara Persalinan		Jumlah
	Laki-2	Peremp.	Mei	Juni	Juli	Spontan	Seksio K.	
RS St. Elizabeth	15	14	9	13	7	21	8	29
RS Dr. Kariadi	16	19	12	14	9	24	11	35
Jumlah	31	33	21	27	16	45	19	64

Berdasarkan Data di atas (Tabel 7) terlihat bahwa distribusi frekuensi jenis kelamin bayi hampir sama antara laki-laki dan perempuan (1:1), sedangkan proporsi jumlah kelahiran spontan lebih dari dua kali kelahiran dengan cara seksio caesaria (9:4). Pengambilan sampel lebih banyak dilakukan pada bulan Juni 2000 (pertengahan jadwal penelitian).

Karakteristik orang tua subyek penelitian dibedakan antara pendidikan ibu, pekerjaan ayah dan penghasilan kedua orang tua. Pendidikan ibu mencerminkan tingkat pengetahuan formal yang dimiliki ibu yang mempengaruhi pengambilan informed consent pada penelitian. Pekerjaan ayah dan penghasilan kedua orang tua mencerminkan status sosial yang mempengaruhi akseptabilitas terhadap penelitian. Pada Tabel 8 ditunjukkan distribusi frekuensi karakteristik orang tua subyek penelitian.

**Tabel 8. Karakteristik Orang Tua Subyek Penelitian.**

No.	Kriteria	RS St. Elizabeth	RS Dr Kariadi	Jumlah
1.	<b>Pendidikan Ibu :</b>			
	SD	0	6	6
	SMP	0	12	12
	SMU	8	10	18
	PT / Sarjana	21	7	29
2.	<b>Pekerjaan Ayah :</b>			
	Wiraswasta	16	5	21
	Karyawan Swasta/BUMN	8	6	14
	TNI/Polri	1	0	1
	Pegawai Negeri Sipil	4	10	14
	Buruh/Tani/Nelayan	0	14	14
3.	<b>Penghasilan Orang Tua</b>			
	≥ Rp 1 juta/bulan	29	7	36
	< Rp 1 juta/bulan	0	28	28
	<b>Jumlah</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>64</b>

Dari Tabel 8 terlihat bahwa semua ibu subyek neonatus asal RS St. Elizabeth berpendidikan di atas pendidikan dasar sembilan tahun (SMU ke atas), sedangkan subyek asal RS Dr Kariadi separuh berpendidikan dasar atau kurang (SD dan SMP) dan separuhnya lagi berpendidikan di atas pendidikan dasar (1:1). Sebagian besar ayah subyek asal RS St. Elizabeth memiliki pekerjaan wiraswasta (55%), sedangkan proporsi terbesar ayah subyek asal RS Dr Kariadi memiliki pekerjaan sebagai petani, buruh dan nelayan (40%) disusul Pegawai Negeri Sipil (28%).

Berdasarkan penghasilan kedua orang tua subyek terdapat seluruh subyek asal RS St. Elizabeth berpenghasilan di atas satu juta rupiah sebulan, sedangkan subyek asal RS Dr Kariadi terdapat 28 subyek (80%) berpenghasilan kurang atau sama dengan satu juta rupiah sebulan dan sisanya berpenghasilan lebih dari satu juta rupiah sebulan. Dengan demikian seluruh subyek asal RS St. Elizabeth status sosial ekonomi termasuk kelas menengah ke atas, sedangkan sebagian besar subyek asal RS Dr. Kariadi status sosial ekonomi termasuk kelas sosial menengah ke bawah.

Data selanjutnya adalah hasil pemeriksaan TSH darah tali pusat, darah kapiler hari 1 dan darah kapiler hari 7 serta kadar iodium urine ibu (UEI). Hasil pemeriksaan TSH dan UEI ditampilkan ke dalam Tabel 9 yang dibedakan antara subyek asal RS Dr Kariadi dan subyek asal RS St. Elizabeth.

**Tabel 9.** Hasil Pemeriksaan TSH dan UEI

No.	Pemeriksaan	RS Dr Kariadi	RS St. Elizabeth
1.	TSH darah tali pusat	5,18 ± 4,38 µIU/ml	5,44 ± 4,10 µIU/ml
2.	TSH darah perifer hari 1	12,96 ± 13,50 µIU/ml	18,23 ± 10,03 µIU/ml
3.	TSH darah perifer hari 7	3,36 ± 5,55 µIU/ml	5,49 ± 6,64 µIU/ml
4.	Iodium urine ibu	215,25 ± 111,99 µg/l	216,48 ± 123,79 µg/l

Dari tabel tersebut didapatkan hasil penghitungan statistik deskriptif untuk seluruh sampel penelitian sebagai berikut :

Mean TSH darah tali pusat	= 5,30 ± 4,23 µIU/ml.
Mean TSH darah kapiler hari 1	= 15,62 ± 12,42 µIU/ml.
Mean TSH darah kapiler hari 7	= 4,33 ± 6,26 µIU/ml.
Mean Iodium urine ibu	= 215,71 ± 104,26 µg/L.

Hasil penghitungan statistik korelasi non parametrik pada kedua sampel asal Rumah Sakit Dr Kariadi dan Rumah Sakit St. Elizabeth dapat dilihat pada Tabel 10 berikut ini.

**Tabel 10.** Hasil Penghitungan Statistik Korelasi Nonparametrik.

No. Variabel	Koefisien Korelasi Pearson				Koefisien Korelasi Spearman			
	TP	H-1	H-7	UEI	TP	H-1	H-7	UEI
1. Tali Pusat								
2. TSH H-1	0,013				0,172			
3. TSH H-7	0,134	-0,065			0,236	0,149		
4. UEI	-0,223	-0,180	0,179		-0,189	-0,199	0,054	

(p < 0,05)

Pada penelitian ini didapatkan juga data tentang akseptabilitas subyek (orang tua) terhadap uji tapis hipotiroidisme kongenital dengan pemeriksaan TSH darah tali pusat, darah kapiler hari 1 dan darah kapiler hari 7 dan UEI. Data tersebut didapat dari hasil *informed consent* pada subyek sebelum dilakukan pengambilan sampel darah bayi maupun urine ibu. Pada Tabel 11 dapat dilihat data tersebut.

**Tabel 11. Akseptabilitas Subyek Penelitian (Orang tua)  
Terhadap Pemeriksaan TSH darah tali Pusat, Hari 1 dan Hari 7.**

No.	Pemeriksaan	RS St. Elizabeth			RS Dr Kariadi		
		Setuju	Bersyarat	Tidak Stj.	Setuju	Bersyarat	Tidak Stj.
1.	TSH Tali Pusat	29	0	0	35	0	0
2.	TSH Hari 1	29	0	0	35	0	0
3.	TSH Hari 7	22	7	0	24	11	0
4.	UEI	29	0	0	35	0	0
	Jumlah	22-29	7	0	24-35	11	0

Dari Tabel 11 tersebut terdapat semua subyek setuju untuk dilakukan pemeriksaan TSH dengan menggunakan sampel darah tali pusat dan darah kapiler hari 1 serta pemeriksaan UEI, sedangkan subyek yang setuju dengan syarat tertentu pada pemeriksaan TSH hari 7 sebanyak tujuh orang asal RS St. Elizabeth dan sebelas orang asal RS Dr Kariadi. Persyaratan dari subyek ini muncul karena enam subyek meminta kunjungan rumah, delapan subyek memastikan tanpa adanya biaya tambahan untuk pemeriksaan laboratorium. Adapun syarat yang diminta oleh subyek tersebut dapat dilihat pada Tabel 12.

**Tabel 12. Persyaratan Yang Diminta Pada Pemeriksaan TSH Hari 7.**

No.	Persyaratan	RS St Elizabeth	RS Dr Kariadi	Prosen
1.	Tanpa biaya tambahan	0	8	12,5
2.	Pada kunjungan rumah	5	1	9,3
3.	Petugas medis/paramedis	1	1	3,1
4.	Bertanggung jawab	1	1	3,1
	Jumlah	7	11	28 %

Dari Tabel 12 terlihat 28% subyek setuju dengan syarat tertentu, sedangkan sebagian besar (72%) setuju tanpa syarat untuk pemeriksaan TSH hari 7. Persyaratan tersebut sudah terdapat di dalam informed consent dan dilaksanakan sesuai etika penelitian.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Dari hasil pemeriksaan kadar iodium urine ibu diketahui rata-rata kadar iodium urine ibu sebesar  $215,71 \pm 104,26 \mu\text{g/L}$ . Angka ini menunjukkan hasil yang cukup baik, dimana kadar minimal iodium urine yang ditetapkan oleh WHO adalah sebesar  $100 \mu\text{g/L}$ . Hasil ini menunjukkan tercukupinya masukan iodium pada ibu rata-rata terpenuhi.

Walaupun demikian masih didapatkan hasil pemeriksaan kadar iodium urine ibu di bawah angka  $100 \mu\text{g/L}$ , yaitu sebanyak 12 orang atau sekitar 18,75 % dari sampel penelitian. Dari 12 ibu dengan kadar iodium urine  $< 100 \mu\text{g/L}$  tersebut, 5 berasal dari RS St. Elizabeth dimana jumlah sampel yang diambil sebanyak 29 subyek, sehingga prosentase defisiensi iodium di dalam kelompok ini sebesar 17,24 %. Pada kelompok subyek asal RS Dr. Kariadi didapatkan 7 subyek defisiensi iodium dari sampel sejumlah 35 orang, atau sebesar 20%.

Djokomoeljanto (1997) melaporkan hasil survey pemetaan gondok dan gangguan akibat kekurangan iodium di Jawa Tengah tahun 1996 dengan hasil didapatkan pemeriksaan ekskresi iodium pada urine (UEI) menunjukkan hasil yang bervariasi, yaitu hampir semua kabupaten / kotamadia dapat dikategorikan sebagai daerah dengan defisiensi iodium, walaupun daerah tersebut pada survey 1980/1981 dinyatakan daerah non endemik. (30)

Berdasarkan kriteria WHO, maka median UEI  $\geq 10 \mu\text{g/dL}$  (atau  $100 \mu\text{g/L}$ ) dianggap cukup iodium. Meskipun di Jawa Tengah hanya ada 2 kabupaten yang bermedian  $< 100 \mu\text{g/L}$ , tetapi di kabupaten lain sebagian populasinya menunjukkan banyak UEI  $< 100 \mu\text{g/L}$ . Secara prosentase populasi dengan defisiensi iodium tertinggi terdapat di kabupaten Jepara (65,3%), disusul kabupaten Temanggung (59,0%), dan Sragen (42,3%). (30)

Pada penelitian ini yang menggunakan sampel dari subyek penelitian di Kotamadia Semarang, yang notabene termasuk daerah non endemik, ternyata masih didapatkan subyek dengan hasil defisiensi iodium sebanyak 18,75%. Seperti pada hasil penelitian Djokomoeljanto, maka diasumsikan bahwa UEI dipengaruhi oleh berbagai macam masukan iodium, termasuk kapsul yang didistribusikan oleh pemerintah,

misalnya dari makanan sehari-hari, obat dan konsumsi garam beriodium. Pada daerah dengan konsumsi garam beriodium cukup baik, diasumsikan kadar UEI responden akan cukup baik pula. Selain itu, agaknya stress kehamilan dan menyusui mengubah homeostasis status iodium seseorang. (30)

Seperti diketahui, masukan iodium berbeda pada setiap orang. Masukan normal serta kebutuhan untuk anak adalah 40-120  $\mu\text{g}/\text{hari}$  sedangkan pada dewasa sekitar 150  $\mu\text{g}/\text{hari}$ . Kelenjar tiroid harus menangkap sekitar 60  $\mu\text{g}$  iodium per hari untuk menjaga suplai yang cukup untuk pembentukan tiroksin. (20) Pada penelitian ini, semua subyek adalah ibu menyusui.

Defisiensi iodium pada janin merupakan akibat defisiensi iodium pada ibu. Data pada nutrisi iodium dan fungsi tiroid neonatal di Eropa membuktikan keadaan berkelanjutan defisiensi iodium berat dapat mempengaruhi fungsi tiroid neonatus yang mengancam perkembangan otak awal. Insiden hipotiroidisme neonatal tinggi pada daerah defisiensi iodium dan secara kasar berkorelasi dengan beratnya gambaran IDD lainnya. (20)

Dari seluruh sampel pemeriksaan TSH, ternyata didapatkan 4 subyek dengan kenaikan kadar TSH melebihi angka 40  $\mu\text{IU}/\text{ml}$  (hipotiroidisme kongenital) pada pemeriksaan TSH darah tepi hari 1. Setelah diperiksa kadar TSH pada hari 7 didapatkan semuanya normal. Kesimpulan yang diambil adalah kelima subyek terdapat hipotiroidisme sesaat (*transient*). Pada keempat subyek penelitian tersebut didapatkan 3 subyek dengan kadar UEI pada ibu  $> 100 \mu\text{g}/\text{L}$  dan 1 subyek dengan UEI pada ibu  $< 100 \mu\text{g}/\text{L}$ .

Salah satu sebab timbulnya hipotiroidisme pada neonatus adalah penggunaan antiseptik topikal yang mengandung iodium pada tali pusat neonatus. (45,46) Hipotiroidisme sesaat sering ditemukan pada bayi preterm sebagai akibat dari imaturitas aksis hipotalamo-pituitari-tiroid atau insufisiensi transport hormon tiroid pada plasenta. (47) Pada penelitian ini semua subyek aterm dan tidak menggunakan antiseptik topikal yang mengandung iodium pada tali pusatnya. Kesimpulan yang diambil kemungkinan bahwa timbulnya hipotiroidisme sesaat tersebut terjadi akibat adanya stres pada neonatus yang bersifat fisiologis pada saat dilahirkan.



Penghitungan statistik korelasi antara kadar iodium urine (UEI) dengan kadar TSH darah tali pusat dan bayi umur 1 hari serta 7 hari didapatkan hasil sebagai berikut. Tidak terdapat korelasi atau terdapat korelasi yang rendah antara UEI dengan TSH darah tali pusat (koefisien korelasi Pearson = -0,223 dan koefisien korelasi Spearman = -0,189). Tidak terdapat korelasi atau terdapat korelasi yang rendah antara UEI dengan kadar TSH darah kapiler hari 1 (koefisien korelasi Pearson = -0,180 dan koefisien korelasi Spearman = -0,199). Demikian juga tidak terdapat korelasi atau terdapat korelasi yang rendah antara UEI dengan kadar TSH darah kapiler hari 7 (koefisien korelasi Pearson = 0,179 dan koefisien korelasi Spearman = 0,054).

Dari hasil pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat diketahui mean kadar TSH darah tali pusat sebesar  $5,30 \pm 4,23$   $\mu$ IU/ml. Hasil ini dibandingkan dengan kadar TSH darah kapiler hari 1 yang meannya  $15,62 \pm 12,42$   $\mu$ IU/ml. Berdasarkan penghitungan statistik diketahui nilai t sebesar 4,386. Kesimpulan secara statistik didapatkan perbedaan bermakna antara kedua sampel tersebut ( $p < 0,01$ ). Hasil yang didapat pada pemeriksaan TSH darah tali pusat lebih mendekati nilai normal TSH bayi berumur 7 hari yaitu  $6 \pm 4$   $\mu$ IU/ml, sedangkan hasil pemeriksaan TSH darah kapiler hari 1 mendekati nilai normal TSH bayi baru lahir yaitu  $12 \pm 6$   $\mu$ IU/ml.

Dari penghitungan statistik korelasi nonparametrik (Pearson) besarnya korelasi antara kadar TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 1 sebesar 0,130. Hasil ini menunjukkan tingkat korelasi yang rendah atau tidak ada korelasi antara kedua sampel. Demikian juga dengan penghitungan statistik nonparametrik (Spearman), besarnya korelasi antara kadar TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 1 sebesar 0,172 menunjukkan tingkat korelasi yang rendah atau tidak ada korelasi antara kedua sampel.

Dari hasil pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat diketahui mean kadar TSH darah tali pusat sebesar  $5,30 \pm 4,23$   $\mu$ IU/ml. Hasil ini dibandingkan dengan kadar TSH darah kapiler hari 7 yang meannya  $4,33 \pm 6,26$   $\mu$ IU/ml. Berdasarkan penghitungan statistik diketahui nilai t sebesar 0,83. Kesimpulan secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua sampel tersebut ( $p > 0,05$ ).

Dari penghitungan statistik korelasi nonparametrik (Pearson) besarnya korelasi antara kadar TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 7 sebesar 0,134. Hasil ini menunjukkan tingkat korelasi yang rendah atau tidak ada korelasi antara kedua sampel.

Demikian juga dengan penghitungan statistik nonparametrik (Spearman), besarnya korelasi antara kadar TSH darah tali pusat dan TSH darah kapiler hari 7 sebesar 0,236 menunjukkan tingkat korelasi yang rendah atau tidak ada korelasi antara kedua sampel.

Sebuah penelitian di Malaysia tahun 1995 melaporkan dari 11.000 pemeriksaan TSH pada neonatus dengan menggunakan darah tali pusat pada *paper blood spot* diperoleh hasil 250 bayi terdapat kadar TSH > 20  $\mu$ IU/ml dan dilakukan pemeriksaan ulang untuk evaluasi. Dari mereka didapatkan 4 bayi menderita hipotiroidisme kongenital dengan kadar TSH > 100  $\mu$ IU/ml dan seorang bayi terdapat hipertirotropinemia sesaat. Perkiraan insiden hipotiroidisme kongenital di Malaysia 1 dari 3.666 kelahiran hidup. (48) Pada penelitian ini *cut off point* ditentukan sebesar 40  $\mu$ IU/ml, sehingga nilai abnormal (hipotiroidisme kongenital) hanya terdapat pada 4 sampel pemeriksaan darah kapiler hari 1 dan tidak didapatkan pada pemeriksaan TSH darah tali pusat maupun pada pemeriksaan TSH hari 7. Hasil pemeriksaan TSH hari 7 yang lebih dari 20  $\mu$ IU/ml terdapat pada empat subyek yang lain (1 sampel asal RS Dr Kariadi dan 3 sampel asal RS St. Elizabeth) tidak dilakukan pemeriksaan ulangan.

PG Walfish (1986) melaporkan penelitian terhadap 81.000 bayi pada tahun 1980-1983 dengan pemeriksaan TSH darah tali pusat dan darah kapiler didapatkan insiden hipotiroidisme primer 1 : 2.700 pada pemeriksaan TSH darah tali pusat dan 1 : 2.800 pada pemeriksaan TSH darah kapiler. Hasil tersebut menunjukkan kesesuaian antara pemeriksaan TSH dengan menggunakan darah tali pusat dan darah kapiler. (49) Oleh karena terlalu kecilnya sampel yang diambil, penelitian ini tidak dapat menyimpulkan insiden hipotiroidisme kongenital di kota Semarang.

Akseptabilitas subyek penelitian terhadap uji tapis hipotiroidisme pada neonatus dengan pemeriksaan TSH darah tali pusat dan darah kapiler hari 1 baik, dengan didapatkannya semua subyek (100%) setuju dilakukan pemeriksaan laboratorium tersebut. Sedangkan untuk pemeriksaan TSH hari 7 dengan sampel darah kapiler cukup baik dengan 72% setuju dan terdapat 18 subyek (28%) sisanya meminta persyaratan tertentu, yaitu tanpa ditarik biaya (12,5%), kunjungan rumah (9,4%), dilakukan oleh petugas medis / paramedis (3,1%), dan petugas bertanggung jawab terhadap tindakan pemeriksaan (3,1%).

Kesulitan yang ditemui pada penelitian ini adalah pengambilan sampel darah kapiler hari 7 yang harus dilakukan pada kunjungan rumah, misalnya kesulitan mencari alamat atau subyek tidak berada di tempat saat kunjungan rumah. Pada pengambilan sampel yang lain dan pengiriman ke laboratorium secara relatif tidak dijumpai kesulitan.

#### **Aplikasi Klinis.**

Dengan hasil kemaknaan dan korelasi secara statistik tersebut di atas, maka dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan TSH pada neonatus dapat dikerjakan dengan menggunakan sampel darah tali pusat. Cara ini selain lebih mendekati hasil sesungguhnya (sesuai dengan hasil pemeriksaan TSH darah kapiler hari 7), juga lebih sedikit trauma yang ditimbulkan kepada neonatus yang akan diperiksa untuk uji tapis hipotiroidisme kongenital.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### **Kesimpulan.**

Telah dilakukan penelitian uji tapis untuk hipotiroidisme kongenital pada neonatus di Rumah Sakit Dr Kariadi dan RS St. Elizabeth Semarang selama bulan Mei-Juli 2000. Sampel sebanyak 64 neonatus, terdiri dari 29 subyek penelitian asal RS St. Elizabeth dan 35 subyek penelitian asal RS Dr Kariadi. Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan kadar iodium urine ibu, pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat, pemeriksaan kadar TSH darah kapiler hari 1 dan pemeriksaan kadar TSH darah kapiler hari 7.

Pengukuran kadar TSH menggunakan cara *radioimmunoassay* dengan menggunakan prinsip antibody sandwich, sedangkan pengukuran kadar iodium urine menggunakan metode acid digestion menurut Kolhoff dan Sanders. Semua pengukuran spesimen dilakukan di Laboratorium Bioteknologi (GAKI) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan bermakna ( $t 4,386$  ;  $p < 0,01$ ) pada hasil pengukuran kadar TSH darah tali pusat (mean  $5,30 \pm 4,23$   $\mu\text{IU/ml}$ ) dan kadar TSH darah kapiler hari 1 (mean  $15,62 \pm 12,42$   $\mu\text{IU/ml}$ ). Hasil pengukuran kadar TSH darah tali pusat dan kadar TSH darah kapiler hari 7 (mean  $4,33 \pm 8,83$   $\mu\text{IU/ml}$ ) tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ( $t 0,83$  ;  $p > 0,05$ ). Hasil pemeriksaan TSH  $> 40$   $\mu\text{IU/ml}$  terdapat pada 4 subyek penelitian pada pemeriksaan darah kapiler hari 1. Namun demikian, pada semua sampel didapatkan hasil pemeriksaan TSH hari 7  $< 40$   $\mu\text{IU/ml}$  yang berarti tidak ditemukan subyek yang menderita hipotiroidisme kongenital.

Pada pengukuran kadar iodium urine ibu didapatkan hasil mean UEI  $215,71 \pm 104,26$   $\mu\text{g/L}$ . Secara statistik hasil pengukuran kadar TSH darah tali pusat, darah kapiler hari 1 dan darah kapiler hari 7 serta kadar iodium urine ibu (UEI) menunjukkan korelasi yang rendah atau tidak ada hubungan antara ketiganya menurut penghitungan statistik korelasi nonparametrik Pearson dan Spearman.

Akseptabilitas subyek penelitian terhadap uji tapis hipotiroidisme pada neonatus dengan pemeriksaan TSH darah tali pusat dan darah perifer hari 1 baik (100% setuju),

sedangkan uji tapis dengan pemeriksaan TSH darah perifer hari 7 cukup baik (72% setuju tanpa syarat, 28% setuju dengan syarat tertentu). Akseptabilitas tidak dipengaruhi oleh status sosial, ekonomi dan pendidikan yang berbeda.

Dengan hasil uji kemaknaan dan korelasi secara statistik tersebut di atas, maka dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan TSH pada neonatus dapat dikerjakan dengan menggunakan sampel darah tali pusat. Cara ini selain lebih mendekati hasil sesungguhnya (sesuai dengan hasil pemeriksaan TSH darah kapiler hari 7), juga lebih sedikit trauma yang ditimbulkan kepada neonatus yang akan diperiksa untuk uji tapis hipotiroidisme kongenital.

#### **Saran.**

Pemeriksaan hipotiroidisme kongenital pada neonatus belum dikerjakan secara rutin di Indonesia. Mengingat prognosis yang buruk pada kasus yang tidak mendapatkan pengobatan secepatnya dan banyaknya kasus hipotiroidisme sesaat akibat dari penyakit kekurangan iodium, maka uji tapis hipotiroidisme kongenital sudah saatnya untuk dilakukan di Indonesia.

Pemeriksaan kadar TSH darah tali pusat dengan menggunakan kertas saring sangat mudah dikerjakan dan dapat dikirim secara kolektif ke laboratorium melalui pos. Hasil penelitian ini menyarankan pengambilan sampel darah tali pusat dengan alasan menghindarkan trauma sekecil mungkin pada neonatus dan hasil yang diperoleh sesuai dengan keadaan sesungguhnya.

Mengingat besarnya sampel yang masih terlalu kecil (untuk sebuah uji tapis) pada penelitian ini, maka disarankan untuk dilakukan uji tapis pada penelitian lebih lanjut dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, ruang lingkup yang lebih luas dan kriteria inklusi meliputi seluruh neonatus yang dilahirkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. DiGeorge AM. The Endocrine System. In : Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. (Ed) Nelson Textbook of Pediatrics. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders Company. 1992; 1397-1430.
2. Junaidi P. Skrining, Untuk Tujuan Apa ? (Editorial). Medika 1997;6:1.
3. Robertson NRC. A Manual of Intensive Care. 3<sup>rd</sup> ed. London : Edward Arnold. 1993; 318-329.
4. Klein RZ, Mitchell ML. Hypothyroidism in Infants and Children. In : Braverman LE, Utiger RD (Ed). Werner and Ingbar's. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers. 1995; 984-999.
5. Dattani M, Brook CG. Outcomes of Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. Curr Opin Pediatr 1996; 8: 389-95.
6. Bacon GE, Spencer ML, Hopwood NJ, Kelch RP. A Practical Approach to Pediatric Endocrinology. Chicago : Year Book Medical Publisher, Inc. 1990;141-153.
7. Montanelli L, Pinchera A., Santini F, Cavaliere R., Vitti P, Chiovato L. Transient Congenital Hypothyroidism : Physiopathology and Clinical. Ann Ist Super Sanita 1998;34: 321-9.
8. Djokomoeljanto R. Masalah Hipotiroidisme di Indonesia. Dalam : Suyitno H, dkk. (Editor). Kumpulan Makalah Lengkap Sidang Paripurna Konika IX. Semarang : Penerbit BP UNDIP. 1993;115-133.
9. Delange F. Screening for Congenital Hypothyroidism Used as an Indicator of The Degree of Iodine Deficiency and of its Control. Thyroid 1998; 8 : 1185-92.
10. Moslinger D, Frisch H, Strohl W, Ipsiroglu SS. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. Acta Med Austriaca 1997;24 : 162-4.
11. Gruters A, Liesenkotter, KP, Zapico M etal. Result of the Screening Program for Congenital Hypothyroidism in Berlin (1978-1995). Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105: 28-31 (Suppl).
12. Tridjaja B. Congenital Hypothyroidism Screening Methods. Dalam : Seminar Nasional Skrining Hipotiroid Kongenital Pada Bayi Baru Lahir. Bandung : Kelompok Kerja Skrining Bayi Baru Lahir. 2000;1-5.
13. Ray M, Muir TM, Murray GD etal. Audit of Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Scotland 1979-93. Arch Dis Child 1997; 76 : 411-5.
14. DiGuseppi C. Recommendation Screening for Congenital Hypothyroidism. New York : U.S. Preventive Services Task Force. 1970;1-3.
15. Batubara JRL. Konsekuensi Hipotiroid Kongenital, Perlunya Neonatal Skrining. Dalam : Seminar Nasional Skrining Hipotiroid Kongenital Pada Bayi Baru Lahir. Bandung : Kelompok Kerja Skrining Bayi Baru Lahir. 2000;1-5.
16. Lee SS, Lao TT. Cord Blood Thyrotropin and Foetal Presentation at Delivery in Singleton Pregnancies. Gynecol Obstet Invest 1997; 43: 94-7.
17. Sood R. Medical Laboratory Technology, Methods and Interpretations 4<sup>th</sup> ed. New Delhi : Jaypee Brothers.1994;345-365.
18. Robertson NRC. A Manual of Intensive Care. 3<sup>rd</sup> ed. London : Edward Arnold. 1993; 352-365.

19. Mitchel ML. Regulation of Thyrotropin Secretion. In : Braverman LE, Utiger RD (Ed). Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers. 1995; 241-296.
20. Hartono B. The Syndrome of Iodine Deficiency During Pregnancy on Neurodevelopment from Birth to Two Years. Semarang : Diponegoro University Press. 2001;3-17.
21. Hartono B. Minimal Brain Damage (MBD) dan Hipotiroidi. Dalam : Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T. (Ed). Temu Ilmiah dan Simposium Nasional III Penyakit Kelenjar Tiroid. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1996; 193-203.
22. Kay DJ, Goldsmith AJ. Embryology of the Thyroid and Parathyroids. eMedicine Journal 2001; 2:1-4.
23. Harianto R. Anatomi Kelenjar Tiroid. Maj Ilm Kedokter USAKTI 1996;15:1-9.
24. Taurog A. Hormone Synthesis. In : Braverman L.E, Utiger RD (Ed). Werner and Ingbar's. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers. 1995; 47-80.
25. Eastman CJ. The Patophysiology of Iodine Deficiency Disorders. Dalam : Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T (Ed). Temu Ilmiah dan Simposium Nasional III Penyakit Kelenjar Tiroid. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1996; 27-36.
26. Ravel. Clinical Laboratory Medicine 6<sup>th</sup> ed. London : Mosby Year Book Inc. 1995;475-6.
27. Syahbuddin S. Dampak Kurang Iodium Pada Kehamilan. Dalam : Djokomoeljanto R, dkk (editor). Temu Ilmiah dan Simposium Nasional III Penyakit Kelenjar Tiroid. Semarang : BP Universitas Diponegoro. 1996;215-219.
28. Eastman CJ. Thyroid Function Test. Dalam : Djokomoeljanto R., Darmono, Suhartono T (Ed). Temu Ilmiah dan Simposium Nasional III Penyakit Kelenjar Tiroid. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1996; 121-135.
29. Delange F, Erman AM. Iodine Deficiency. In : Braverman LE, Utiger RD (Ed). Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers. 1995; 296-312.
30. Djokomoeljanto R. Peta Gondok dan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium di Jawa Tengah. M Med Indonesiana 1997;32:1-13.
31. Soerjoasmoro MA. Prevalensi Penderita Gondok Endemik di Indonesia. Maj Ilm Fak Kedokter USAKTI 1996;15:1627-1643.
32. Hendrata JT. Farmakologi Obat-obat Penghambat Tiroid. Maj Ilm Fak Kedokter USAKTI 1996; 15:1615-1625.
33. Pacaud D, etal. Outcome in Three Sibling with Antibody-mediated Transient Congenital Hypothyroidism. J Pediatr 1995;127:275-7.
34. Wakamoto H, etal. Thyroid Ultrasonography in Congenital Isolated Thyroid Stimulating Hormone Deficiency. Arch Dis Child 1995;72:439-440.
35. Massol J. Treatment of Hypothyroidism. Rev Prat 1998; 48:2027-33.
36. Harrell GB, Murray PD. Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism. J Perinat Neonatal Nurs 1998;11:75-83.
37. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Educational Progress, Behavior, and Motor Skills at 10 Years in Early Treated Congenital Hypothyroidism. Arch Dis Child 1997;77:219-222.

38. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term Effects of L-thyroxine Therapy for Congenital Hypothyroidism *J Pediatr* 1995;126:380-6.
39. Simpson N, Randall R, Lenton S, Walker S. Audit of Neonatal Screening Programme of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1997;77:228-234.
40. Klein RZ. Treatment and Follow up of Children with Infantile Hypothyroidism. In : Neto GM, Mauel RM, Halpern A (Editor). *Iodine Deficiency Disorders and Congenital Hypothyroidism*. Sao Paolo : Arche. 1986;223-231.
41. Fuad Amşyari. Prinsip-prinsip dan Dasar Statistik Dalam Perencanaan Kesehatan. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 1979;45-50.
42. Theodore Colton. *Statistika Kedokteran (Terjemahan oleh Rossi Sanusi)*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. 1985; 215-221.
43. Madiyono B, Moeslichan M, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan Besar Sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S (Penyunting). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta : Bina Rupa Aksara. 1995;187-212.
44. Diagnostic Products Corporation. Coat-a-count Neonatal TSH IRMA. Los Angeles. 1997;1-8.
45. Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohanc IS. Topical Iodine and Neonatal Hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1336-39.
46. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, etal. Topical Iodine-containing Antiseptics and Subclinical Hypothyroidism in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* 1997;131:434-439.
47. Njiokkitjien C. Thyroid Hormone Dysfunction and Developmental Brain Functions. Dalam : *Kumpulan Makalah Iodium, Hormon Tiroid dan Perkembangan Otak*. Semarang : Fakultas Kedokteran UNDIP. 1997;1-5.
48. Wu LL, Sazali BS, Khalid BAK. Congenital Hypothyroid Screening Using Cord Blood TSH. *Singapore Med J* 1999;40: 23-26.
49. Walfish PG. Cord vs Heel Blood Screening for Neonatal Hypothyroidism. In : Neto GM, Maciel RMB, Halpern A (editor). *Iodine Deficiency Disorders and Congenital Hypothyroidism*. Sao Paolo : Ache. 1986;194-200.