BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Down

2.1.1 Definisi sindrom Down

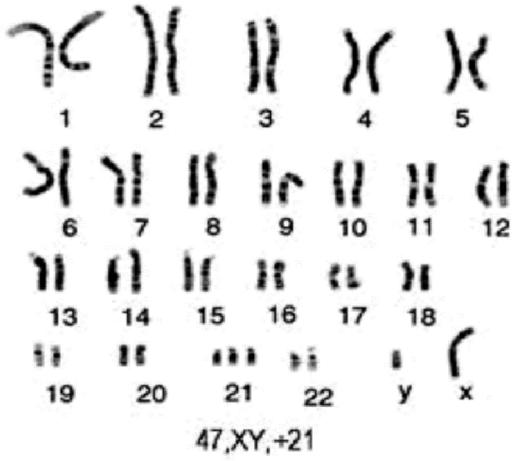
Sindrom adalah kumpulan gejala yang terjadi secara bersamaan membentuk kesatuan klinis yang khas. Sindrom Down adalah suatu kumpulan gejala yang penderitanya memiliki fitur muka yang khas seperti jarak kedua mata yang lebar, hidung kecil, jembatan hidung rata, mata sipit membujur ke atas, lidah yang cenderung dijulurkan, serta telinga letak rendah. Selain itu penderita sindrom Down juga akan memiliki tangan, telapak, dan jari tangan yang pendek. Penderita sindrom Down pada umumnya memiliki perawakan pendek dan cenderung gemuk.[19]

Saat ini, sindrom Down adalah kelainan kromosom kongenital yang paling banyak ditemui. Janin dengan sindrom Down akan memiliki risiko tinggi terjadinya keguguran dan anak dengan sindrom Down akan memunculkan berbagai masalah kesehatan, baik struktural maupun fungsional.[20]

Prevalensi kelahiran anak dengan sindrom Down di Amerika Serikat adalah 1 dari 800 kelahiran hidup.[4] Sedangkan di Indonesia, Riset kesehatan dasar 2013 melaporkan proporsi kejadian sindrom Down sebesar 0,13%. Proporsi ini mengalami peningkatan 0,01% dibandingkan dengan data 2010.[5]

2.1.2 Etiologi sindrom Down

Sindrom Down terjadi oleh karena kesalahan sewaktu pembelahan sel. Kesalahan ini menyebabkan penambahan kromosom pada kromosom 21 yang disebut dengan trisomi 21.[3,21] Berdasarkan hasil penelitian, sindrom Down memiliki 3 bentuk kelainan kromosom, yaitu trisomi 21, translokasi, dan mosaikisme. Trisomi 21 adalah kelainan yang terjadi karena terdapat kromosom ekstra pada kromosom 21 di semua sel dan merupakan kelainan yang terbanyak dengan 95% penderita sindrom Down mengalami kelainan ini. Translokasi terjadi ketika kromosom ekstra dari kromosom 21 menempel pada kromosom lain. Translokasi terjadi pada 2-4% penderita sindrom Down. Mosaikisme terjadi karena tidak semua sel mengalami trisomi 21. Sekitar 1-4% penderita sindrom Down mengalami tipe kelainan mosaikisme.[2,3]



Gambar 1. Kromosom 21.
Dikutip dari Chen.[22]

Terjadinya sindrom Down dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko. Salah satu faktor risiko yang paling berperan adalah peningkatan usia ibu. Penelitian yang dilakukan oleh Hassold dan Sherman menemukan bahwa sekitar 2% dari kehamilan dibawah usia 25 tahun adalah trisomi, persentase ini meningkat menjadi 10% pada usia 36 tahun, dan 33% ketika usia diatas 42 tahun.[23] Selain itu faktor-faktor lain yang ikut berperan terhadap terjadinya sindrom Down adalah peningkatan umur sel spermatozoa pada laki-laki, pernikahan antar kerabat, serta paparan radiasi.[3,19]

2.1.3 Manifestasi klinis sindrom Down

Penderita sindrom Down akan mengalami beberapa masalah kesehatan. Masalah-masalah kesehatan yang dialami oleh penderita sindrom Down adalah sebagai berikut:

1) Kelainan otak

Anak dengan sindrom Down akan mengalami retardasi mental ringan hingga sedang dengan rentang *intelligence quotient* (IQ) 50-90. Setelah umur 6 bulan, ukuran otak pada anak sindrom Down pada umumnya lebih kecil dari pada ukuran normal. Selain itu juga terdapat keterlambatan myelinisasi (25%), penyempitan girus temporosuperior (35%), penurunan korteks sel granul saraf (20-50%) dan penyusutan ukuran batang otak dan serebelum pada sebagian besar kasus.[24]

2) Kelainan jantung

Sekitar 40%-60% penderita sindrom Down akan mengalami penyakit jantung bawaan dengan bentuk tersering berupa *atrioventricular septal defect* (AVSD*).* Bentuk lain kelainan yang terjadi adalah *atrial septal defect* (ASD)*, ventricular*

septal defect (VSD), dan *tetralogy of Fallot* (ToF). Kelainan jantung cenderung semakin berkembang seiring berjalannya usia. Usia remaja atau dewasa muda merupakan saat kelainan katup jantung mulai terjadi.[10]

3) Kelainan mata

Pada 60-70% penderita sindrom Down akan mengalami kelainan refraksi, termasuk hipermetropia yang memerlukan koreksi untuk mencegah cacat sekunder. Kelainan mata lain juga dapat terjadi seperti katarak kongenital, strabismus, nistagmus, keratokonus, blefaritis, glaukoma, dan sumbatan duktus nasolakrimalis.[2,10]

4) Kelainan ortopedi

Penderita sindrom Down akan lebih rentan mengalami kelainan ortopedi berupa skoliosis, subluksasi/dislokasi panggul, pes planus, dan metatarsus varus. Selain itu ketidak seimbangan pada sendi juga dapat terjadi termasuk ketidak seimbangan patella dan craniovertebral. Hal ini dapat terjadi dikarenakan hipotonia, kelemahan ligamen, dan displasia skeletal.[3]

5) Kelainan gastrointestinal

Kelainan gastointestinal terjadi pada 10% penderita sindrom Down. Kelainan yang terjadi dapat berupa malformasi kongenital saluran pencernaan, termasuk atresia esofagus, duodenum, jejunum, dan anus, serta pankreas annular. Penyakit celiac dan Hirschprung juga umum terjadi pada penderita sindrom Down.[3]

6) Kelainan imunologis

Anak dengan sindrom Down akan mengalami kelainan fungsi imunologis sehingga lebih rentan mengalami infeksi virus dan bakteri terutama infeksi saluran pernapasan.[10]

7) Kelainan hematologi

Kelainan hematologi umum terjadi pada neonatus penderita sindrom Down. Walaupun kelainan darah yang banyak terjadi umumnya jinak, tetapi 1-2% kelainan tersebut dapat berkembang menjadi leukemia. *Transient myeloperative disorder* (TMD) terjadi pada sekitar 5% neonatus. Kelainan ini bersifat tidak simtomatis dan mengalami regresi spontan pada usia 3 bulan, tetapi risiko terjadinya leukemia akan meningkat.[10]

8) Kelainan tiroid

Kelainan tiroid berupa hipotiroidisme umum terjadi pada 15-30% penderita sindrom Down. Tanda dan gejala kelainan tiroid tidak terlihat dengan jelas karena tersamarkan dan menjadi bagian dari fenotipe sindrom Down. Hipertiroidisme walaupun lebih jarang terjadi dibandingkan dengan hipotiroid, tetapi frekuensi kejadiannya meningkat pada penderita sindrom Down dibandingkan populasi normal yaitu 0,12-1,6% atau 28 kali lebih besar dari populasi normal.[7,10]

9) Kelainan pendengaran

Sebanyak 50-75% anak dengan sindrom Down akan mengalami gangguan pendengaran, baik tipe *conductive hearing loss* (CHL) maupun *sensorineural hering loss* (SNHL). Kelainan pendengaran tipe CHL pada umumnya disebabkan oleh karena otitis media efusi (OME). Penelitian yang dilakukan Barr menunjukkan

prevalensi OME pada tahun pertama adalah 93% sedangkan pada tahun kelima sebesar 68% pada anak sindrom Down.[25] Kelainan SNHL memiliki onset lebih lama, mengenai frekuensi tinggi, dan prevalensinya meningkat dengan usia.

2.2 Pendengaran

2.2.1 Embriologi dan anatomi telinga

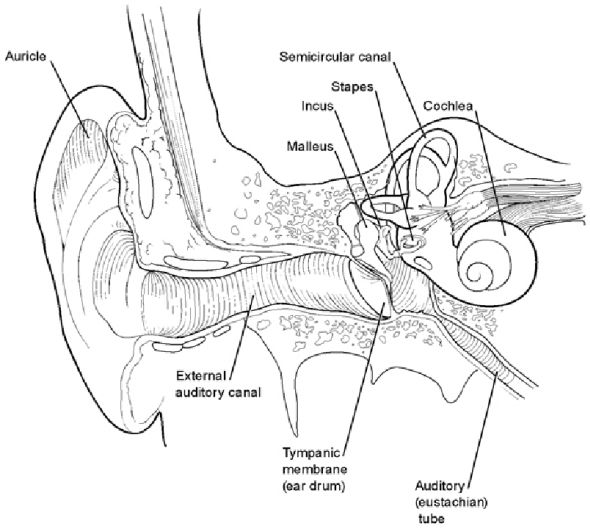
Telinga adalah satu unit anatomis yang memiliki fungsi pendengaran dan keseimbangan. Telinga terbentuk dari tiga bagian yang berbeda yaitu telinga luar, telinga tengah, dan telinga dalam. Pada mudigah, telinga mulai dapat dideteksi pada usia 22 hari karena terjadi penebalan ektoderm menjadi plakoda otika. Plakoda otika cepat mengalami invaginasi membentuk vesikula otika. Pada perkembangan selanjutnya tiap vesikel akan terbagi menjadi komponen ventral dan dorsal. Komponen ventral akan menghasilkan sakulus dan duktus koklearis dan komponen dorsal membentuk utrikulus, kanalis semisirkuralis, dan duktus endolimfatikus. Semua struktur epitel ini bersama-sama membentuk labirin membranosa yang dalam perkembangan selanjutnya akan menyusun telinga dalam.

Pada telinga tengah, kavitas timpani yang berasal dari kantong faring pertama akan meluas ke arah lateral dan menempel ke lantai celah faring pertama. Pada bagian distal kantong, terjadi pelebaran resesus tubotimpanikus yang kemudian membentuk kavitas timpani primitif. Sedangkan pada bagian proksimalnya tetap sempit dan membentuk tuba auditiva.

Tulang-tulang pendengaran tersusun atas maleus, inkus, dan stapes. Maleus dan inkus berasal dari tulang rawan arkus pertama, dan stapes berasal dari tulang rawan arkus kedua. Tulang-tulang rawan ini terbenam dalam mesenkim sampai

bulan kedelapan. Pada maleus terdapat pelekatan otot tensor timpani yang disarafi oleh nervus mandibularis. Untuk stapes, terdapat pelekatan otot stapedius yang disarafi nervus fasialis.

Meatus akustikus eksternus membentuk telinga luar yang merupakan perkembangan dari bagian dorsal celah faring pertama yang berproliferasi membentuk sumbat meatus yang selanjutnya pada bulan ketujuh luruh dan membentuk gendang telinga. Untuk aurikula, pada ujung dorsal arkus faring pertama dan kedua terjadi proliferasi mesenkim dan terjadi penebalan dimana tiga penebalan di masing-masing sisi meatus akustikus eksternus menyatu dan membentuk aurikula.[26]



Gambar 2. Anatomi telinga.
Dikutip dari Bhatt.[27]

2.2.2 Fisiologi pendengaran

Proses pendengaran telinga dimulai dengan ditangkapnya gelombang bunyi oleh daun telinga yang selanjutnya dialirkan melalui meatus akustikus eksternus sehingga menggetarkan membran timpani. Getaran dari membran timpani akan

diteruskan ke telinga tengah oleh osikel. Oleh osikel ini getaran akan diamplifikasi dan diteruskan untuk menggetarkan tingkap lonjong sehingga perilimfa pada skala vestibuli akan bergerak pada skala vestibuli. Selain itu juga terjadi gerak relatif antara membran basilaris dan membran tektoria karena dorongan endolimfa oleh membran Reissner. Pergerakan ini akan menyebabkan defleksi sterosilia, sehingga terjadi proses depolarisasi dan pelepasan neurotansmitter pada sinaps. Potensial aksi yang terjadi pada saraf auditorius ini akan diteruskan ke nukleus auditorius hingga mencapai korteks pendengaran area 39 – 40 pada lobus temporalis.[28]

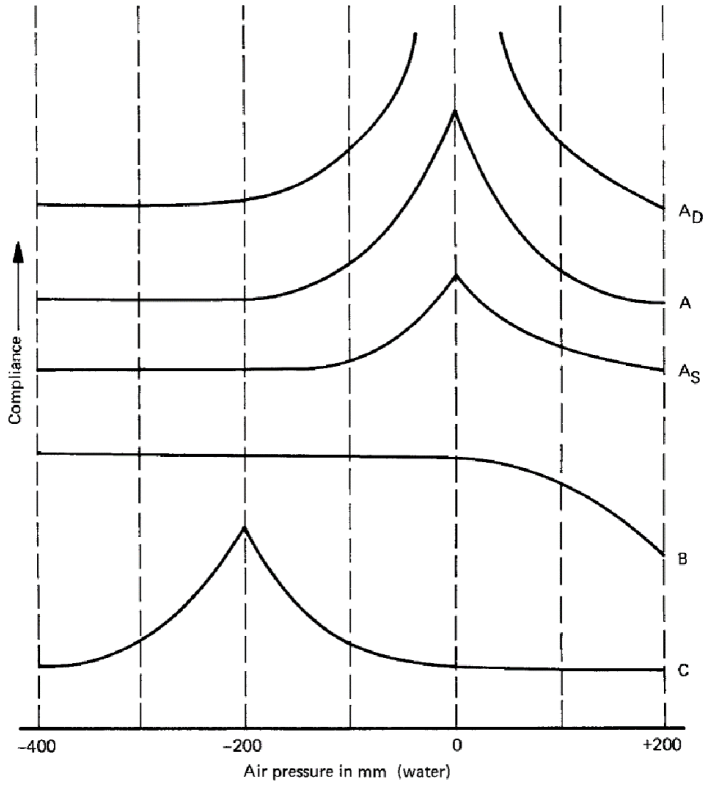
2.2.3 Penilaian fungsi pendengaran

1) Timpanometri

Timpanometri adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk memeriksa keadaan telinga tengah. Pemeriksaan dilakukan dengan cara memasang *probe tone* pada liang telinga sehingga dapat diketahui besarnya tekanan di liang telinga berdasarkan energi yang dipantulkan oleh gendang telinga. Pada bayi berusia lebih dari 7 bulan dan orang dewasa dapat memakai *probe tone* 226 Hz. Sedangkan pada bayi di bawah 6 bulan digunakan *probe tone* dengan frekuensi 668, 678, atau 1000 Hz untuk menghindari resonansi pada liang telinga.[29]

Terdapat 5 jenis gambaran timpanogram yaitu:

a. Tipe A (normal)
b. Tipe A_D (diskontinuitas tulang-tulang pendengaran)
c. Tipe A_S (kekakuan rangkaian tulang pendengaran)
d. Tipe B (cairan di dalam telinga tengah)
e. Tipe C (gangguan fungsi tuba Eustachius)



Gambar 3. Timpanogram.
Dikutip dari Martin.[30]

2) *Otoacoustic Emission* (OAE)

Pemeriksaan OAE merupakan pemeriksaan yang obyektif dan noninvasif, sama seperti timpanometri. Selain itu, keuntungan lain dari pemeriksaan ini adalah praktis dan tidak membutuhkan waktu lama.

Terdapat 2 jenis OAE yaitu *spontaneus* OAE (SOAE) dan *evoked* OAE (EOAE). EOAE sendiri terdiri dari *transient evoked* OAE (TEOAE) dan *distortion product* OAE (DPOAE).[29]

Pemeriksaan dengan OAE dilakukan dengan *probe tone* yang dipasang pada liang telinga. Pada TEOAE stimulus pada telinga berupa bunyi “klik” atau nada “bip”, sedangkan pada DPOAE stimulus dilakukan dengan 2 nada yang berbeda beberapa ratus hertz. Pemeriksaan OAE cukup dilakukan pada tempat

tenang. Data yang terkumpul dalam OAE adalah dalam bentuk *Pass* atau *Refer*. Apabila terdapat emisi otoakustik atau *Pass*, maka dapat dikatakan terdapat sedikit gangguan pendengaran tipe CHL atau bahkan tidak terdapat CHL.[30]

3) *Brainstem Evoked Response Auditory* (BERA)

Merupakan pemeriksaan telinga yang dilakukan untuk mengetahui respon dari nervus VIII, pusat-pusat neural dan traktus pada batang otak.[29] Stimulus yang diberikan berupa bunyi klik atau *toneburst*. Stimulus klik dilakukan pada frekuensi 2000-4000 Hz sedangkan pada *toneburst* memiliki frekuensi spesifik.

Pada BERA akan dihasilkan 5 gelombang yang ditampilkan oleh komputer. Gelombang ini didapat dari hasil rekaman elektroda yang diletakkan pada dahi dan prosesus mastoideus.

Tabel 2. Gelombang BERA[30]

Gelombang	Lokasi
I	Nervus VIII
II	Nervus VIII
III	Kompleks olivarius superior
IV	Pons, lemniscus lateralis
V	Mesenchephalon, lemniscus lateralis, colliculus inferior

Analisis Gelombang BERA dilakukan berdasarkan morfologi gelombang, masa laten, dan amplitudo gelombang. Masa laten adalah faktor terpenting dalam analisis gelombang BERA. Terdapat 3 jenis masa laten yaitu masa laten absolut, masa laten antar gelombang, dan masa laten antar telinga. Masa laten absolut adalah waktu yang diperlukan dari pemberian stimulus sampai timbul suatu gelombang.

Masa laten antar gelombang adalah selisih waktu antar gelombang contohnya masa laten antara gelombang I-III, III – V, dan I – V. Terakhir, masa laten antar telinga adalah perbandingan masa laten absolut gelombang yang sama dari kedua telinga.[29]

2.2.4 Gangguan pendengaran

Gangguan pendengaran dapat didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mendengar frekuensi spesifik pada intensitas tertentu sehingga menyebabkan berkurangnya sensitivitas terhadap suara yang pada umumnya dapat didengar oleh telinga normal.[31] Gangguan pendengaran lebih banyak terjadi pada pria dibanding wanita. Penelitian yang dilakukan oleh Mehra dan Martin menunjukkan rasio gangguan pendengaran pada pria dan wanita sebesar 1,2:1.[32,33] Rasio ini menjadi semakin besar untuk gangguan pendengaran didapat. Morton menyebutkan kelebihan gen pada pria menyebabkan gangguan pendengaran yang penyebabnya beberapa belum diketahui, hal ini juga terjadi karena terdapat gangguan pendengaran yang berhubungan dengan x-link.[34]

Gangguan pendengaran pada anak dapat diklasifikasikan menjadi normal (nilai ambang <25 dB), ringan (nilai ambang 26-40 dB), sedang (nilai ambang 41-60 dB), berat (nilai ambang 61-80 dB), dan sangat berat (nilai ambang >81 dB).[35] Gangguan pendengaran dapat dibagi menjadi 3 bentuk yaitu gangguan pendengaran tipe konduktif atau CHL, tipe sensorineural atau SNHL, dan tipe campuran.

2.2.4.1 Gangguan pendengaran tipe konduktif

Gangguan pendengaran tipe konduktif terjadi akibat kelainan pada telinga luar dan telinga tengah. Etiologi dari CHL dapat disebabkan oleh trauma, infeksi,

tumor. Manifestasi klinis dari CHL sangat bergantung pada etiologinya. Adapun etiologi dari CHL adalah:

1) Trauma

a) Perforasi membran timpani

Rupturnya membran timpani dapat mengakibatkan gangguan pendengaran. Derajat gangguan pendengaran sangat bergantung pada besar dan letak dari perforasi. Perforasi subtotal akan mengakibatkan kehilangan pendengaran 10 – 60 dB.[36,37] Rupturnya membran timpani dapat disebabkan oleh karena perubahan mendadak tekanan udara seperti pada tamparan pada telinga atau suara ledakan. Benda asing seperti *cotton bud* juga dapat menjadi penyebab rupturnya membran timpani.[36]

b) Diskontinuitas osikel

Trauma pada rantai osikel dapat dihubungkan dengan ruptur membran timpani, namun diskontinuitas osikel juga dapat terjadi pada membran timpani yang utuh. Terputusnya sambungan tulang incus dan stapes pada sendi incudo-stapedius adalah bentuk tersering dari diskontinuitas osikel.[36]

c) Haemotimpanum

Terkumpulnya darah pada telinga tengah dapat menyebabkan tuli konduktif. Darah yang terkumpul dapat berasal dari fraktur tulang temporal terutama tipe longitudinal.[36]

2) Infeksi

a) Otitis Eksterna (OE)

Adalah inflamasi pada liang telinga dan daun telinga. OE hanya akan menyebabkan tuli atau hilang pendengaran jika konduksi suara terhambat karena obstruksi pada liang telinga, baik karena debris atau inflamasi pada dinding liang telinga.[36]

b) Otitis Media Akut (OMA)

Inflamasi terjadi pada telinga tengah dan tuli disebabkan karena terkumpulnya pus atau nanah pada telinga tengah.[36]

c) Otitis media kronis

Terjadi karena persistensi dari inflamasi pada telinga tengah. Kehilangan pendengaran disebabkan karena perforasi pada membran timpani baik dengan atau tanpa kerusakan dari osikel.[36]

d) Kolesteatoma

Terkumpulnya epitel pada telinga tengah secara klinis disebut kolesteatoma. Epitel skuamosa pada telinga tengah ini akan membentuk kista yang dapat bersifat destruktif. Kista ini dapat menyebabkan nekrosis karena tekanan dan jika infeksi dapat melepaskan enzim yang dapat menghancurkan tulang.[36]

3) Tumor

Tumor pada telinga dapat berupa osteoma atau tumor lain pada liang telinga yang dapat menyebabkan CHL apabila ukuran dari tumor cukup besar untuk menghambat gelombang suara menuju membran timpani. Mekanisme

yang sama juga terjadi pada tumor telinga tengah. Tumor pada telinga tengah yang paling umum terjadi adalah paraganglioma.[36]

4) Kongenital

Hal ini disebabkan karena terjadinya kelainan pada perkembangan telinga. Gangguan kongenital yang menyebabkan CHL dapat berupa mikrotia dengan atresia pada liang telinga, sehingga tidak ada hubungan dengan telinga tengah.[36]

5) Kondisi lain

a) Serumen

Serumen atau *wax* secara normal berada pada liang telinga. Serumen akan menyebabkan gangguan pendengaran apabila terjadi impaksi pada liang telinga.[36]

b) Eksostosis

Kondisi ini umumnya terjadi pada perenang dimana terjadi pertumbuhan tulang pada dinding tulang liang telinga.[36]

c) Otosklerosis dan timpanosklerosis

Otosklerosis dapat terjadi pada tulang stapedius yang menyebabkan CHL. Gangguan pendengaran ini dapat berlanjut menjadi tipe SNHL apabila proses otosklerosis telah mengenai koklea.

Sedangkan pada timpanosklerosis, apabila terjadi hyalinisasi dan kalsifikasi yang besar pada membran timpani, memungkinkan untuk terjadinya gangguan pendengaran. Hal ini dapat diperparah apabila terdapat keterlibatan osikel hingga dapat menyebabkan hilang pendengaran hingga 60 dB.[36]

d) Otitis Media Efusi (OME)

Adalah penyebab CHL tersering pada anak, tetapi jarang pada dewasa. Penelitian yang dilakukan Casselbrant menunjukkan 53% anak mengalami OME sedikitnya satu kali dalam tahun pertama yang meningkat menjadi 61% pada tahun kedua.[38] OME ditandai dengan terdapatnya cairan di balik membran timpani yang utuh dengan tidak adanya tanda-tanda infeksi yang jelas.[36]

e) Barotrauma

Tekanan udara pada telinga tengah diatur tekanannya agar sama dengan tekanan dunia luar oleh tuba Eustachius. Apabila tuba Eustachius tersumbat dan tidak dapat mengatur tekanan pada telinga tengah seperti pada penyelam dan pilot yang melakukan penurunan dengan cepat, maka tekanan negatif pada telinga tengah akan menyebabkan gendang telinga retraksi dan terkumpulnya cairan pada telinga tengah.[36]

2.2.4.2 Gangguan pendengaran tipe sensorineural

Gangguan pendengaran tipe sensorineural atau SNHL adalah tipe gangguan pendengaran yang disebabkan karena lesi pada koklea, nervus VIII dan lintasan nervus auditorius seperti pada batang otak, dan lobus temporalis. Penyebab dari SNHL dapat karena sebab kongenital maupun didapat seperti trauma, infeksi, iatrogenik, keganasan, usia tua dan lain-lain.

Tabel 3. Penyebab umum SNHL[37]

No.	Penyebab Umum SNHL
1	Kongenital: genetik maupun nongenetik
2	Infeksi : labyrinthitis, dan meningitis
3	Trauma pada labyrinth dan nervus kranial VIII pada fraktur temporal dan operasi telinga
4	Ototoksik: streptomisin, gentamisin
5	Hidrops endolymphaticus: penyakit Meniere
6	Tumor: neuroma akustik
7	Penyakit sistemik: Diabetes, multipel sklerosis, syphilis, hipotiroidism, penyakit ginjal, autoimun, diskrasia darah.
8	Lain-lain: *noise-induced hearing loss* (NIHL), *presbycusis*

Pada neonatus, SNHL karena faktor genetik dapat terjadi walaupun kedua orang tua memiliki pendengaran normal. Hal tersebut terjadi sebagai hasil dari autosomal resesif yang menyebabkan SNHL (75-80%). Selain itu, penyebab SNHL juga dapat disebabkan oleh autosomal dominan (20%), x-link (2-5%), dan mitokondrial (1%). Pada gangguan pendengaran SNHL didapat, kelainan dapat disebabkan karena infeksi yang terjadi pada ibu ketika mengandung. Penyebab infeksi, pada umumnya disebabkan oleh toksoplasma, rubella, sitomegalovirus, dan virus herpes simpleks yang biasa dikelompokkan dalam TORCH.[39]

2.3 Tiroid

2.3.1 Anatomi embriologi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin yang secara normal terletak pada bagian bawah depan dari leher. Kelenjar tiroid terdiri dari dua lobus yang dihubungkan oleh ismus yang menutupi cincin trakhea 2 dan 3.[40,41] Kedua lobus

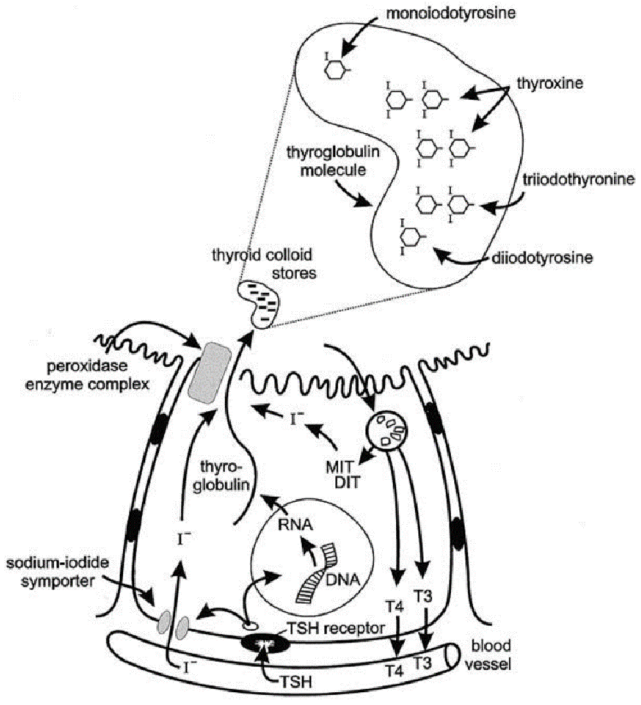
kelenjar tiroid sudah dapat dikenali pada usia 7 minggu kehamilan, dan karakteristik dari sel folikel tiroid dan formasi koloid dapat dilihat pada usia 10 minggu. Sintesis tiroglobulin terjadi mulai minggu keempat, pengikatan yodium terjadi pada 8-10 minggu serta sintesis dan sekresi dari *tetraiodotironin* atau tiroksin (T4) dan *triiodotironin* (T3) mulai terjadi pada usia 12 minggu kehamilan.[40]

2.3.2 Sintesis hormon tiroid

Fungsi utama dari kelenjar tiroid adalah mensintesis hormon tiroid. Hormon utama yang disintesis oleh kelenjar tiroid adalah T4 dan T3. Sekresi hormon tiroid di atur oleh aksis hipothalamus-hipofisis-tiroid. *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) adalah tripeptida yang disinstesis pada nukleus paraventrikularis hipothalamus. Melalui akson hormon ini diangkut ke eminensia mediana yang kemudian melalui pleksus kapilaris menuju hipofisis anterior. TRH kemudian berikatan pada reseptor TRH yang berada pada sel tirotrop yang berfungsi memproduksi *Thyroid stimulating Hormone* (TSH).

TSH adalah glikoprotein dengan berat molekul 28 kDa yang disusun oleh subunit α dan β. Subunit α hormon ini juga menyusun hormon lain seperti *luteinizing hormone, follicle stimulating hormone,* dan *chorionic gonadotropin.*[9] TSH disekresi oleh hipofisis anterior ke dalam sirkulasi darah. TSH kemudian akan berikatan pada TSH reseptor di kelenjar tiroid. Ikatan ini akan menstimulasi sintesis tiroglobulin dan pengikatan iodida melalui *natrium iodide symporter* (NIS). Iodida berdifusi ke dalam sitosol menuju membran apikal dan oleh pendrin dibawa menuju lumen apikal. Sebelum iodida mampu bereaksi terhadap tirosin, iodida harus dioksidasi terlebih dahulu dengan katalis enzim tiroid peroksidase. Pada sel apikal

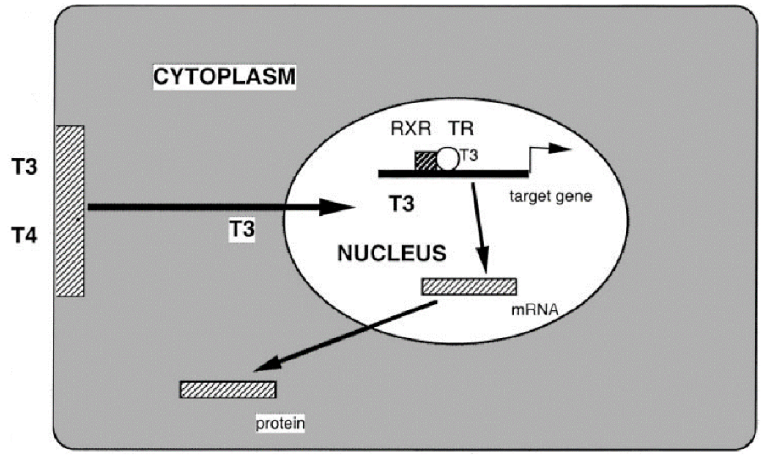
terjadi perlekatan yodium ke tirosin di dalam molekul tiroglobulin. Perlekatan tersebut akan menghasilkan *monoiodotyrosine* (MIT) dan *diiodotyrosine* (DIT). Apabila di dalam molekul tiroglobulin terjadi penggabungan antara satu MIT dengan satu DIT maka akan terbentuk T3 sedangkan apabila terjadi penggabungan dua DIT maka akan menghasilkan T4. TSH menstimulasi mikropinositosis dengan membentuk pseudopodia mengelilingi sebagian koloid sehingga terbentuk vesikel pinositik. Lisosom kemudian bergabung dengan vesikel-vesikel tersebut dan mencerna molekul tiroglobulin. T4 dan T3 yang terbebas kemudian disekresikan ke dalam darah dengan berdifusi melewati bagian basal sel-sel tiroid. MIT dan DIT yang terlepas akan mengalami deiodinasi, dan yodium yang bebas didaur ulang untuk membentuk hormon baru.[42–44]



Gambar 4. Sintesis hormon tiroid.
Dikutip dari Rivkees.[42]

2.3.3 Cara kerja hormon tiroid

Hampir semua jaringan tubuh menjadi target dari hormon tiroid dimana efek umumnya meregulasi transkripsi dari gen.[9] Sebelum dapat bekerja di dalam gen, sebagian besar T4 mengalami proses deiodinasi menjadi T3. Karena reseptor hormon tiroid intrasel memiliki afinitas yang tinggi terhadap T3, maka lebih dari 90% hormon tiroid yang berikatan dengan reseptor adalah T3. Reseptor hormon tiroid berikatan dengan reseptor retinoid x di dalam inti sel sehingga membentuk heterodimer yang melekat dekat pada rantai genetik pada untaian *deoxyribonucleic acid* (DNA). Perlekatan hormon tiroid dengan reseptor akan mengawali proses transkripsi DNA membentuk *messenger ribonucleic acid* (mRNA) dimana selanjutnya mRNA akan mengalami translasi di ribosom dan menghasilkan protein-protein yang baru.[44]



Gambar 5. Cara kerja hormon tiroid.
Dikutip dari Yen.[9]

2.3.4 Efek fisiologis hormon tiroid

Efek hormon tiroid terhadap tubuh relatif lebih lamban dibandingkan hormon lain dan baru dapat terdeteksi setelah beberapa jam. Hormon tiroid akan meningkatkan laju metabolisme basal keseluruhan tubuh. Selain itu, hormon tiroid

juga mempengaruhi aktivitas pada metabolisme dan perkembangan organ dan sistem organ tubuh yang dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. Efek tiroid terhadap organ tubuh.[9,45–47]

Target Organ	Efek
Jantung	Memberikan efek inotropik dan konotropik
Tulang	Memacu pertumbuhan dan proliferasi osteoblas dan osteoklas
Gastrointestinal	Memacu motilitas dari saluran pencernaan
Sistem imun	Memacu proliferasi dari sel T dan sel B
Darah	Menginduksi eryhtropoesis dan proliferasi erythroid

2.2.5 Pemeriksaan tiroid

Pemeriksaan tiroid dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium dengan mengukur kadar T4 bebas, T3 bebas, dan TSH. Pemeriksaan terbaik untuk tes skrining hipotiroidisme primer adalah dengan pemeriksaan kadar TSH. Apabila pada pemeriksaan ditemukan kadar TSH meningkat maka diperlukan pemeriksaan tambahan berupa pengukuran kadar T4 untuk mengetahui apakah terdapat hipotiroidisme terkompensasi atau subklinis.[8] Hipotiroidisme subklinis adalah suatu keadaan yang ditandai dengan kenaikan TSH (> 4,5 mU/l) dan kadar hormon tiroid normal. Sedangkan apabila kadar TSH tinggi (>10 mU/l) diikuti dengan kadar hormon tiroid rendah, maka dapat disebut sebagai hipotiroidisme klinis.[48,49]

Tabel 5. Tes fungsi tiroid

Usia	Nilai referensi
TSH	
Prematur (28-36 minggu)	
1 minggu	0,7-27,0 mlU/l
Bayi aterm	
Lahir – 4 hari	1,0-3,89 mU/l
2-20 minggu	1,7-9,1 mU/l
5 bulan – 20 tahun	0,7 – 6,4 mU/l
T4 total	
1-3 hari	8,2-19,9 µg/dl
1 minggu	6,0-15,9 µg/dl
1-12 bulan	6,1-14,9 µg/dl
1-3 tahun	6,8-13,5 µg/dl
3-10 tahun	5,5-12,8 µg/dl
>10 tahun	4,2-13 µg/dl
T4 bebas	
Aterm 1- 3 hari	2,0-4,9 ng/dl
Bayi	0,9-2,6 ng/dl
Prepubertas	0,8-2,2 ng/dl
Pubertas	0,8-2,3 ng/dl
T3 bebas	
Darah tali pusat	20-240 pg/dl
1-3 hari	200-610 pg/dl
6 minggu	250-560 pg/dl
20-50 tahun	230-660 pg/dl
T3 Total	
Darah tali pusat	30-70 ng/dl
lahir	75-260 ng/dl
1-5 tahun	100-260 ng/dl
5-10 tahun	90-240 ng/dl
10-15 tahun	80-210 ng/dl

2.2.6 Hipotiroidisme

Kelenjar tiroid dapat mengalami kelainan yang menyebabkan abnormalitas dalam produksi hormon tiroid. Apabila produksi hormon tiroid berkurang maka akan menyebabkan keadaan yang disebut hipotiroid. Berdasarkan waktu kejadian, hipotiroid pada anak dapat diklasifikasikan menjadi hipotiroidisme kongenital maupun didapat.

2.2.6.1 Hipotiroidisme kongenital

Hipotiroidisme kongenital adalah suatu keadaan dimana produksi hormon tiroid tidak adekuat yang dapat terjadi sejak bayi lahir. Ada dua jenis hipotiroidisme kongenital yaitu hipotiroidisme kongenital menetap dan hipotiroidisme kongenital transien.

1) Hipotiroidisme kongenital menetap

   Hipotiroidisme kongenital menetap dapat disebabkan oleh disgenesis dari kelenjar tiroid baik berupa agenesis maupun hipoplasia kelenjar tiroid. Hal tersebut dapat diakibatkan karena terjadinya mutasi genetik pada subunit β TSH, reseptor TSH, subunit $G_s\alpha$, dan PAX8. Defek pada keempat gen tersebut akan menyebabkan hipoplasia tiroid. Penyebab lain dari hipotiroidisme kongenital adalah kelainan pada sintesis hormon tiroid. Hal ini disebabkan karena mutasi dari gen NIS, TPO, dan Tg. Mutasi dari gen-gen tersebut akan menyebabkan kelainan pada transpor dan organifikasi yodium.[8]

   Hipotiroidisme kongenital juga dapat disebabkan karena kelainan pada hipotalamus atau hipofisis anterior sehingga menyebabkan

berkurangnya produksi TSH. Kelainan fungsi hipofisis ini dapat terjadi karena mutasi dari gen HESX1. Resistensi terhadap TSH dan hormon tiroid juga dapat menyebabkan keadaan hipotiroidisme. Hal ini terjadi karena organ sasaran tidak merespon terhadap rangsang dari hormon tersebut. Mutasi pada gen TSHR akan menyebabkan kelenjar tiroid tidak mampu merespon rangsang TSH untuk memproduksi hormon tiroid sedangkan mutasi pada TRb akan menyebabkan organ tubuh tidak berespon terhadap hormon tiroid.[8]

2) Hipotiroidisme kongenital transien

Hipotiroidisme kongenital transien adalah keadaan hipotiroidisme pada bayi, tetapi dapat menjadi normal dalam beberapa minggu baik dengan pengobatan maupun tidak. Hipotiroid jenis ini banyak ditemukan pada bayi prematur, selain itu juga ditemukan pada keadaan defisiensi yodium, yodium yang berlebihan serta pada ibu yang mengkonsumsi obat antitiroid.[8]

2.2.6.2 Hipotiroidisme didapat

Hipotiroidisme didapat adalah suatu kelainan kelenjar tiroid yang disebabkan oleh faktor nongenetik. Hipotiroidisme didapat lebih sering mengenai anak perempuan dibanding laki-laki. Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun yang dapat menyerang anak segala usia kecuali bayi. Penyakit ini memiliki faktor predisposisi keturunan, lingkungan, autoimun, dan hormonal. Penyebab lain dari hipotiroidisme didapat adalah defisiensi yodium, mengkonsumsi makan-makanan yang mengadung goiterogen seperti singkong,

kedelai, kobis, dan kembang kol serta mengkonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi tiroid antara lain obat antitiroid dan obat antikonvulsan.[8]

2.2.7 Efek hipotiroidisme terhadap telinga

Hormon tiroid mempunyai peran penting dalam perkembangan dan fungsi telinga. Penelitian terhadap tikus menunjukkan keadaan hipotiroidisme memberikan dampak berupa gangguan pendengaran, baik tipe CHL maupun SNHL. Penelitian yang dilakukan Szarama menunjukkan keadaan hipotiroid menyebabkan kerusakan morfologi sel sensorik rambut luar koklea dan berkurangnya mikrotubulus pada sel penyangga. Hal ini menyebabkan kekakuan pada sel rambut luar dan sebaliknya, kelemahan terhadap sel penyangga.[12] Pada telinga tengah, Cordas menemukan persistensi kronik mesenkim pada telinga tengah tikus. Selain itu juga terjadi pembesaran dan keterlambatan osifikasi dari osikel.[13] Pada manusia, gangguan pendengaran sering kali dihubungkan dengan keadaan hipotiroidisme. Gangguan pendengaran lebih terlihat pada hipotiroidisme kongenital dibandingkan dengan didapat.

Gangguan pendengaran tipe CHL dapat terjadi pada keadaan hipotiroidisme karena menurunnya komplians tuba eustachius akibat hipertrofi dan edema yang menyebabkan penyumbatan tuba eustachius yang ditandai dengan retraksi membran timpani dan manuver valsava yang negatif. Selain itu juga akan terjadi hipertrofi lapisan mukosa telinga tengah dan penebalan dari membran timpani.[50]

Sedangkan gangguan pendengaran tipe SNHL dapat terjadi karena lesi pada koklea atau pada retrokoklea. Penelitian yang dilakukan Anniko menunjukkan

membran tektorial adalah struktur pertama yang mengalami perubahan akibat hipotiroidisme.[51] Perubahan neural dapat dijelaskan dengan biokimia, metabolik, atau perubahan morfologi pada sistem saraf yang mempengaruhi jalur konduksi saraf. Pada pasien dengan gangguan pendengaran tipe SNHL keadaan hipotiroid dapat mempengaruhi berbagai komponen dari koklea.[50]

Gangguan pendengaran akan meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan hipotiroidisme. Pada penelitian yang dilakukan oleh Vikas, terapi substitusi terhadap hormon tiroid memperbaiki nilai ambang audiometri nada murni pada 37,50% telinga dengan gangguan pendengaran tipe CHL. Perbaikan komplians juga ditunjukkan oleh timpanometri setelah terapi.[50] Penelitian lain yang dilakukan oleh Anand ditemukan 20% kelainan timpanogram pada pasien hipotiroid dan 75% mengalami perbaikan setelah dilakukan terapi.[52]

Pada pasien dengan gangguan pendengaran tipe SNHL akan terjadi perbaikan 12,50% yang ditandai dengan kembali normalnya struktur biokimia, metabolik, dan morfologi sistem saraf.[50] Penelitian yang dilakukan Vanasse juga ditemukan perbaikan respon BERA setelah terapi.[53]