

## **“OUTCOME” KEHAMILAN DARI IBU HIPO DAN HIPERTIROID**

Rudy-Susanto

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip / RS dr. Kariadi  
Semarang

### **ABSTRAK**

Hipotiroidisme merupakan suatu keadaan yang sering terjadi pada wanita hamil, ditandai dengan rendahnya kadar hormon tiroid bebas (fT4) pada ibu dengan kadar TSH masih dalam rentang normal. Walaupun keadaan ini tidak berpengaruh pada keadaan klinis ibu, namun dapat berakibat kurang baik pada janin yang dikandungnya, walaupun hanya bersifat transient. Demikian juga bila jelas terdapat hipotiroidisme pada ibu hamil, akan berakibat jelek pada janin yang dikandungnya terutama untuk perkembangan otaknya.

Pada ibu hamil dengan hipertiroidisme yang tidak terkontrol, bayi yang dikandung akan lahir dengan hipertiroidisme neonatal, berat badan lahir rendah, kraniosinostosis dan besar kemungkinan terjadi cacat bawaan yang tidak ada hubungannya dengan pengobatan tionamid.

Penting untuk memeriksa fungsi tiroid pada ibu hamil terutama pada awal kehamilan bila didapatkan kecurigaan gangguan tiroid.

Agar outcome untuk ibu dan anak yang dikandungnya baik, sebaiknya pengelolaan penyakitnya selama kehamilan, tidak hanya oleh ahli obstetri tetapi juga oleh ahli endokrin yang berpengalaman.

## PENDAHULUAN

Telah lama diketahui bahwa status tiroid pada janin dan neonatus secara bermakna berdampak jangka lama pada tingkah laku, fungsi lokomotor, bicara, pendengaran dan kognitif. Kelambatan mengembalikan ke fungsi tiroid normal pada janin dan neonatus, dapat menyebabkan kerusakan otak yang menetap, namun bila diberikan pengobatan secepatnya setelah diagnosis dini, dapat mengembalikan perkembangan otak dalam rentang normal. Namun demikian, masih terdapat kelainan yang ringan pada bicara, visual dan IQ yang lebih rendah dikemudian hari dibandingkan dengan kontrol yang eutiroid. Jadi perkembangan otak sangat peka terhadap hormon tiroid, tidak hanya pada saat janin dan periode neonatal, namun juga setelahnya. Perkembangan area yang berbeda pada susunan syaraf pusat, berhubungan dengan waktu dan lamanya defisiensi hormon tiroid, hal ini mendukung bahwa ada “periode kritis” pada berbagai bagian dari otak yang sangat peka terhadap suplai hormon tiroid.

Gangguan tiroid pada wanita 4 – 5 kali lebih banyak dibandingkan pria, khususnya dalam masa subur. Sehingga tidak biasa memeriksa kelainan fungsi tiroid sebagai “pemeriksaan rutin” pada wanita hamil. Padahal gangguan tiroid sering terjadi pada wanita hamil, namun karena gejalanya tidak khas dan terjadi keadaan hipermetakolik pada kehamilan normal, maka hal ini menambah sulit diagnosis apabila terjadi kelainan selama kehamilan. Namun dokter harus waspada dan harus mempertimbangkan kemungkinan adanya gangguan fungsi tiroid, kemudian membedakan antara perubahan fisiologis atau patologis, karena kelainan fungsi tiroid pada ibu dapat berpengaruh langsung pada janin melalui jalur transplasenta, antara lain hormon tiroid ibu yang tidak normal, reseptor antibodi TSH atau obat anti tiroid yang diberikan pada ibu; dan tentu saja secara tidak langsung adalah perubahan fisiologis pada kehamilan ibu.

Hipotiroidisme merupakan suatu keadaan yang sering terjadi pada wanita hamil. Hal ini ditandai dengan rendahnya kadar hormon tiroid bebas (fT4) pada ibu dengan TSH masih dalam rentang normal. Keadaan ini sudah lama berjalan tanpa ada konsekuensi apapun pada ibu dan bayinya. Namun akhir-akhir ini, laporan dari Pop, dkk (2003) dan Vermiglio, dkk (2004) merangsang timbulnya suatu perdebatan yang dimulai dari penelitian Man, dkk (1972) yang menyimpulkan bahwa hipotiroidisme pada awal kehamilan merupakan faktor risiko gagalannya perkembangan bayi. Hal ini berdasarkan alasan bahwa hipotiroidisme pada ibu, ibu masih dapat memproduksi T4 dalam jumlah cukup untuk kebutuhannya sendiri tetapi tidak dapat mencukupi kebutuhan janin untuk mempertahankan perkembangan otak normal, Pop, dkk meneliti hubungan antara fT4 plasma ibu selama kehamilan dan perkembangan syaraf bayi di daerah yang berkecukupan yodium. Mereka mendapatkan pada kehamilan normal, bilamana kadar fT4 ibu kurang atau sama dengan persentil 10 pada usia kehamilan kurang dari 12 minggu, walaupun pada kehamilan 32 minggu normal, ternyata bayi dari ibu tersebut pada usia 10 bulan didapatkan kelambatan perkembangan (diukur dengan “Bayley Scales of Infant Development”). Selanjutnya, setelah usia 3 tahun didapatkan kelambatan kognitif dan neuromotor dibandingkan dengan ibu yang pada saat hamil kadar fT4 pada persentil 50 - 90. Jadi transient hipotiroidisme saat kehamilan juga berpengaruh kurang baik pada perkembangan janin yang dikandungnya.

Penelitian pada ibu hamil dengan hipertiroidisme yang tidak terkontrol, menunjukkan bahwa bayi yang dikandung akan lahir dengan berat badan lahir rendah, hipertiroidisme neonatal dan besar kemungkinan terjadi cacat bawaan yang tidak ada hubungannya dengan pengobatan tionamid.

Tujuan pengajuan makalah ini adalah “review” kemungkinan yang dapat terjadi pada janin dan bayi yang dikandung bilamana hipotiroidisme maupun hipertiroidisme pada ibu yang sedang hamil.

## **ONTOGENESIS SISTEM TIROID**

Untuk memahami kelainan yang dapat terjadi pada janin dan bayinya bilamana ibu hipo atau hipertiroidisme saat kehamilan, maka harus dipahami peran plasenta, ontogenesis tiroid pada janin dan saat lahir, peran hormon tiroid pada perkembangan otak saat prenatal dan neonatal serta bila terjadi kekurangan hormone tiroid saat dalam kandungan dan saat lahir.

### **Peran plasenta**

Setelah terjadi konsepsi diikuti perubahan hormonal dan metabolik yang sangat berpengaruh pada sistem endokrin ibu. Pada metabolisme tiroid, terjadi peningkatan TBG dan kadar hormon tiroid serum, peningkatan “renal clearance” yodium, serta peningkatan produksi tiroksin. Fisiologi tiroid janin dan ibunya berbeda, tetapi ada interaksi melalui plasenta dan cairan amnion, yang memodulasi transfer yodium dan hormon tiroid dari ibu ke fetus dalam jumlah kecil tetapi sangat penting.

Perkembangan bayi tergantung pada plasenta yang berfungsi mengatur bahan dari ibu yang masuk ke janin, sebagai alat ekskresi, sintesis polipepda dan hormon steroid yang mempengaruhi ibu dan metabolisme janin. Saat tiroid janin mulai berfungsi, maka plasenta relatif sebagai barier antara sistem ibu dan janin.

Plasenta mamalia tidak permeabel terhadap TSH dan relatif tidak permeabel terhadap hormon tiroid. Pada janin manusia yang agenesis tiroid atau terdapat defek organifikasi total, rerata kadar T4 total talipusat  $\pm 4\mu$  (50 nmol/L) sedangkan pada dewasa normal rerata kadar T4  $\pm 11\mu\text{g/dL}$  (140 nmol/dL). Plasenta permeabel terhadap TRH dan telah dibuktikan bahwa plasenta dapat mensintesis TRH. Dengan adanya produksi TRH ekstra hipotalamus janin, menyebabkan tingginya kadar TRH pada serum janin. Tingginya kadar TRH serum janin ini dipertahankan, karena aktivitas degradasinya sangat rendah, bahkan relatif tidak ada. Kadar TRH serum pada ibu rendah dan hanya sedikit sekali berpengaruh ke janin.

Plasenta juga memproduksi hormon polipeptida dengan bioaktivitas mirip TSH. Sebagian besar bioaktivitas ini, merupakan sifat hCG, sebagian kecil mirip TRH. Bioaktivitas yang mirip TSH mencapai kadar tertinggi pada akhir trimester pertama, yang secara transient meningkatkan kadar hormon tiroid bebas serum ibu dan secara transient pula menekan sekresi TSH ibu, tetapi hal ini hanya berpengaruh sedikit pada fungsi tiroid janin.

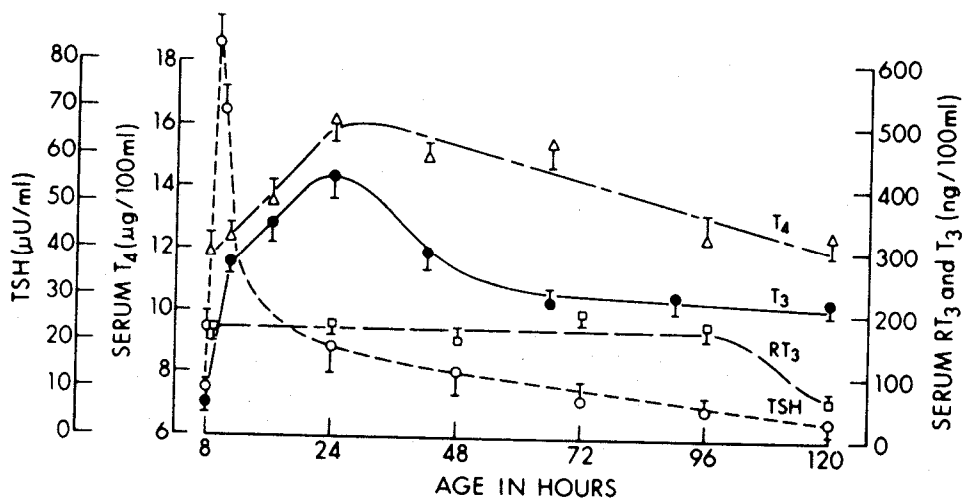
### **Ontogenesis tiroid**

Untuk mengevaluasi bayi dengan kemungkinan hipotiroidisme kongenital, harus memahami perkembangan normal kelenjar tiroid dan berbagai parameter nilai normal tiroid pada kehidupan awal postnatal.

Aktivitas tiroid janin dimulai pada usia kehamilan 8 minggu, saat dimulai sintesis tiroglobulin. Sekitar dua minggu kemudian, terjadi penangkapan yodium, yang diikuti dengan yodinisasi tirosin. Pembentukan koloid pada minggu ke-12 kehidupan janin, dan saat tersebut kelenjar hipofisis janin mulai mensekresi hormon tirotropin (TSH) yang menstimulasi kelenjar tiroid. Pada awal tahun 1970, dibuktikan bahwa pada pertengahan usia kehamilan aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid janin telah berfungsi dan tidak tergantung pada aksis maternal. Plasenta dapat mentransfer levotiroksin (T4) ke janin dalam jumlah kecil, tetapi jumlah tersebut tidak mencukupi untuk menghilangkan efek hipotiroidisme pada janin. Neonatus dengan hipotiroidisme biasanya tanpa gejala karena aktivitas deiodinase tiroksin mencukupi untuk memberikan triiodotironin (T3) untuk kerja hormon lokal dalam otak dan mungkin pada jaringan lain.

Segera setelah persalinan, terjadi peristiwa berikut ini (lihat gambar 1). TSH meningkat dengan cepat, mencapai kadar 60-80  $\mu\text{U/ml}$  dalam 30 menit setelah persalinan,

kemungkinan karena rangsang dingin dan stres pada janin, kemudian setelah beberapa hari berikutnya secara lambat menurun sampai mencapai kadar pada anak yang lebih tua ( $< 8 \mu\text{U/ml}$ ;  $< 8 \text{ mU/L}$ ) pada hari ke 5-7. Kenaikan TSH diikuti dengan kenaikan kadar T4 dan T3 sampai “kadar tirotoksik” dalam 24 jam kehidupan. Kadar T4 dalam kisaran 15-19  $\mu\text{U/dl}$  dan kadar T3 dalam kisaran 300 ng/dl. Fenomena ini seringkali disebut sebagai hipertiroidisme fisiologis. Perubahan konsentrasi hormon tiroid ini harus diingat saat mengevaluasi fungsi tiroid bayi baru lahir. Kesalahan menginterpretasikan nilai ini secara benar dengan waktu setelah lahir dapat mengakibatkan diagnosis hipertiroidisme yang salah, atau kemungkinan hipotiroidisme terlewatkan. Harus tetap diingat bahwa nilai normal tes fungsi tiroid hanya pada anak yang lebih tua, oleh karena itu tidak dapat dipergunakan pada bayi baru lahir.



**Gambar 1.**

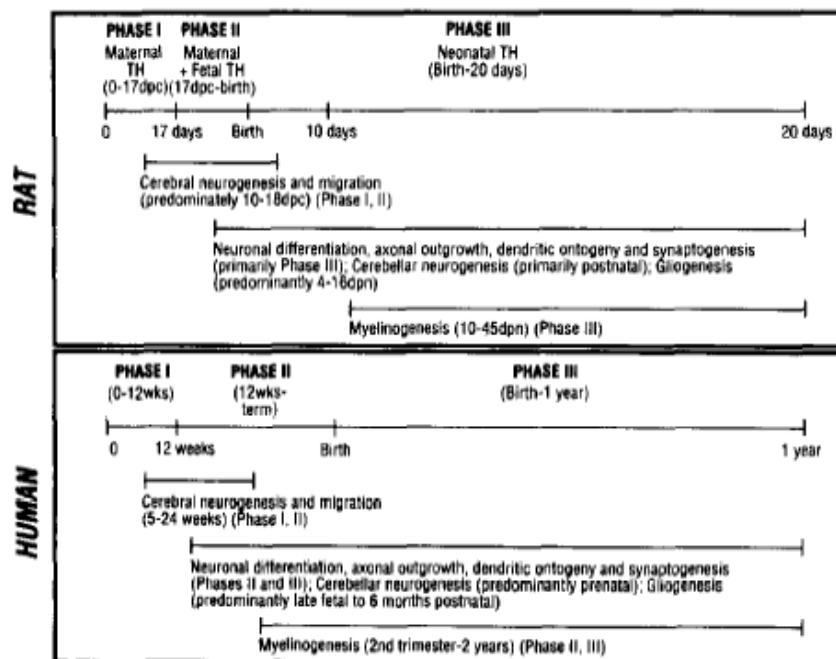
Perubahan (rerata dan SE) kadar TSH dan hormon tiroid serum pada periode neonatal awal. (dikutip dari: Fort PF and Brown RS, 1996)

Bayi dengan hipotiroidisme kongenital dapat diidentifikasi in utero dengan mengukur hormon tiroid janin. Davidson dkk melaporkan janin dengan hipotiroidisme, hormon tiroid janin dapat dimonitor dengan mengambil sampel dari pembuluh darah umbilikus perkutaneus (cordocentesis) sebelum dan setelah pemberian L-tiroksin intra-amniotik. Tetapi, cordocentesis bukannya tanpa risiko, dan sebagian besar bayi dengan hipotiroidisme kongenital dalam keadaan baik pasca natal dan pengobatan, tampaknya lebih bijaksana bila mencadangkan penggunaan cara ini untuk keadaan luar biasa, setidaknya sampai data lebih lanjut tersedia.

### Peran hormon tiroid pada perkembangan otak saat prenatal dan neonatal

Banyak kepustakaan yang membahas tentang hormon tiroid dan perkembangan otak. Umumnya peneliti meninjau “periode kritis” yang membutuhkan hormon tiroid untuk perkembangan normalnya. Pada manusia periode ini dimulai saat awal kehamilan sampai usia 1 – 2 tahun setelah lahir. Di serebrum, periode ini berhubungan dengan proliferasi akson dan dendrite, pembentukan sinaps, gliogenesis dan mielinisasi. Defisiensi hormon tiroid dalam periode ini menyebabkan kerusakan serius pada perkembangan struktural dan organisasi otak, pengobatan yang diberikan pada saat ini masih dapat mengoreksi kerusakan otak tersebut.

Sebagian besar data yang ada tentang peran hormon tiroid dan perkembangan otak, dari percobaan tikus. Otak tikus pada 10 hari post partum perkembangannya sesuai dengan otak manusia pada saat lahir dan otak tikus pada saat lahir perkembangannya sama dengan otak manusia pada kehamilan 5 – 6 bulan (lihat gambar 2), sehingga hormon tiroid saat intra uterin tidak penting pada perkembangan normal otak tikus. Periode kritis pada tikus dimulai setelah lahir, studi terdahulu hanya meneliti bayi tikus yang baru lahir padahal neurogenesis otak dan migrasinya sangat penting setelah lahir sehingga hormon tiroid yang diberikan saat intra uterin pada tikus tidak merubah neurogenesis otak dan migrasi neuron. Pada binatang yang atiroid saat lahir, pertumbuhan otak secara bermakna rusak, tetapi tidak tampak efeknya pada jumlah neuron otak, namun ukuran otak mengecil, pada tikus yang hipotiroidisme kongenital berakibat penebalan pada pembungkus sel daripada menurunnya jumlah sel. Apabila diberikan T4 yang berlebihan pada saat tersebut, maka akan meningkatkan laju proliferasi sel pada otak secara bermakna, terutama bagian otak yang terjadi neurogenesis postnatal, hal ini karena fase G1 dari mitosis memendek yang menghasilkan kenaikan jumlah sel. Namun demikian pemberian T4 berlebihan secara dini akan menghentikan proliferasi sel, sehingga jumlah sel pada saat matur berkurang yang mengakibatkan pertumbuhan otak terhambat, tidak seperti yang tampak pada hipotiroidisme yang terjadi penebalan pembungkus sel tetapi penurunan jumlah sel otak. Sehingga harus diingat bahwa perkembangan neurologis mengikuti tahapan-tahapan pokok, dimana hormon tiroid dapat bekerja sebagai stimulasi diferensiasi pada suatu saat dan pada saat yang lain dapat menghentikan proliferasi.



Gambar 2.

Perkembangan neurologi otak hubungannya dengan fungsi tiroid pada tikus dan manusia.

TH = Hormon Tiroid

dpc = Hari setelah konsepsi

dpn = Hari postnatal

(dikutip dari: Porterfield SP and Hendrich CE, 2005)

Dalam mempengaruhi perkembangan otak, hormon tiroid juga diperantarai oleh faktor pertumbuhan, misalnya “nerve growth factor”, “epidermal growth factor”, dan “insulin-like growth factor”. Hormon tiroid dapat mempengaruhi secara langsung maupun

tidak langsung meningkatkan faktor-faktor tersebut. Perubahan metabolik juga terjadi pada otak bayi yang dilakukan tiroidektomi, disini terjadi penurunan protein otak dan sintesis RNA.

Tuli, merupakan problem yang sering terjadi pada manusia kretin endemik, hal ini juga terjadi pada tikus yang dibuat hipotiroidisme saat lahir. Perkembangan telinga tengah sangat jelek yang ditandai dengan osifikasi tidak lengkap, juga terjadi pada anatomi telinga dalam dan terjadi pula kelainan fisiologis yang menyebabkan ketulian. Disimpulkan, bahwa periode kritis perkembangan pendengaran dimulai in utero baik pada manusia maupun tikus. Pemberian PTU selama hamil dan laktasi dapat menyebabkan disfungsi berat dan disorganisasi organo korti. Dengan pemberian hormon tiroid tidak dapat mencegah problem ketulian pada 20% anak dengan hipotiroidisme kongenital, sehingga ditekankan pentingnya pengobatan dengan hormon tiroid dimulai in utero.

### **Defisiensi hormon tiroid ibu dan perkembangan otak pada janin**

Banyak laporan didapat dari populasi defisiensi yodium berat, setelah pengamatan yang lama pada kelahiran kretin didaerah endemik goiter, diketahui adanya peran penting fungsi tiroid ibu, sehingga perlu ditanyakan riwayat antenatal pada semua anak dan memeriksa ibu untuk mencari defek tiroid.

Sampai tahun 1965, banyak data yang mendukung bilamana ibu tidak mampu meningkatkan T4 yang rendah dalam sirkulasi selama kehamilan, menyebabkan kelahiran bayi kretin. Setelah itu, beberapa kelompok (lihat tabel 1) mengajukan bukti bahwa hipotiroidemia pada ibu saat kehamilan awal tidak hanya menyebabkan infertilitas dan kelahiran bayi kretin tipe neurologik, tetapi juga gangguan mental yang cukup berat hal ini terjadi pada sebagian besar populasi non kretin yang tampak normal didaerah tersebut (lihat gambar 2). Kecacatan ini menetap seperti halnya pada kelahiran kretin karena defisiensi yodium, kelainan ini dapat dicegah dengan pemberian yodium yang adekuat dalam bulan pertama kehamilan. Temuan ini merupakan konsep yang sudah disepakati bahwa perkembangan struktur otak terjadi sangat awal (pada trimester pertama) bila terjadi kelainan maka tampak sebagai kretin neurologis.

Dua temuan lain yang sangat penting dalam hubungannya dengan ini adalah gangguan motorik dan kognitif pada keturunannya yang berhubungan dengan derajat hipotiroidemia pada ibunya, dan tidak ada hubungan dengan kadar T3 atau TSH dalam sirkulasi dan hipotiroidemia pada ibu tersebut secara klinis tidak hipotiroidisme karena T3 dalam sirkulasi relatif normal.

Dari laporan pada populasi tanpa defisiensi yodium berat (lihat tabel 2), didapatkan informasi yang relevan, bahwa peran T4 ibu sangat penting dalam "outcome" kehamilan dan perkembangan neuropsikologi keturunannya dan faktor yang meningkatkan angka kejadian tersebut adalah hipotiroidemia pada awal kehamilan.

Konsep hipotiroidemia pada ibu hamil dikemukakan oleh Man, dkk (1971) adalah, bilamana kadar T4 dalam sirkulasi dibawah rentang normal wanita hamil pada trimester yang sama, walaupun secara klinis tidak terdapat hipotiroidisme. Dari hasil penelitian ini tidak hanya memerlukan perhatian untuk kita bahwa pada keturunan ibu dengan hipotiroidemia perkembangan mentalnya terganggu, tetapi juga melaporkan bahwa efek negatif tersebut dapat dicegah dengan pemberian koreksi awal dan adekuat dengan preparat tiroid pada ibu dengan hipotiroidemia. Dalam tabel 2 juga terdapat laporan yang menunjukkan peningkatan jumlah kegagalan kehamilan atau kehamilan dengan komplikasi pada ibu hamil dengan hipotiroidemia, antara lain: abortus spontan, kelahiran prematur, kematian perinatal dan kelainan bawaan yang berhubungan dengan rendahnya kadar T4 bebas pada trimester pertama, tetapi bila kadar T4 bebas rendah saat mendekati term tidak menimbulkan gangguan, dengan pengobatan awal dapat mencegah komplikasi.

TABEL 1. Deskripsi singkat beberapa penelitian dari daerah defisiensi yodium berat.

Major findings	Year	Main references	Based on
Suggest maternal thyroid defects when the child is mentally retarded.	1915	Switzerland	Extensive clinical observations in areas with severe ID.
Neurological cretinism is related to the low circulating T <sub>4</sub> of pregnant women who are not clinically hypothyroid.	1917	Himalayas	PBI was used as measure of T <sub>4</sub> .
The birth of cretins is prevented by iodization of pregnant women before pregnancy, or very soon after its onset.	1965	Papua, New Guinea	
Neurodevelopment of the noncretin population is also affected and only prevented by iodization before midgestation.	1971	Papua, New Guinea	Controlled double-blind epidemiological study.
Neurodevelopment of the noncretin population is significantly correlated to maternal T <sub>4</sub> , but not to T <sub>3</sub> or TSH.	1974	Peru, China	Controlled iodization program with measurements of maternal serum PBI, T <sub>4</sub> or FT <sub>4</sub> , and IQ of progeny.
Low maternal T <sub>4</sub> is causally related to "reproductive failure."	1976	Papua, New Guinea	Determinations of maternal T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> and TSH, and psychometric testing of progeny.
Brain structures, that are severely affected in neurological cretinism, develop before midgestation.	1980	Review	Described for women with hypothyroidism and for women from ID areas.
	1989	Review	Neurological examination of cretins from ID regions in different continents.

PBI, Protein-bound iodine, mainly I in the form of T<sub>4</sub>; reproductive failure, increased proportions of spontaneous abortions, premature births, major complications at delivery, perinatal death, and congenital malformations.

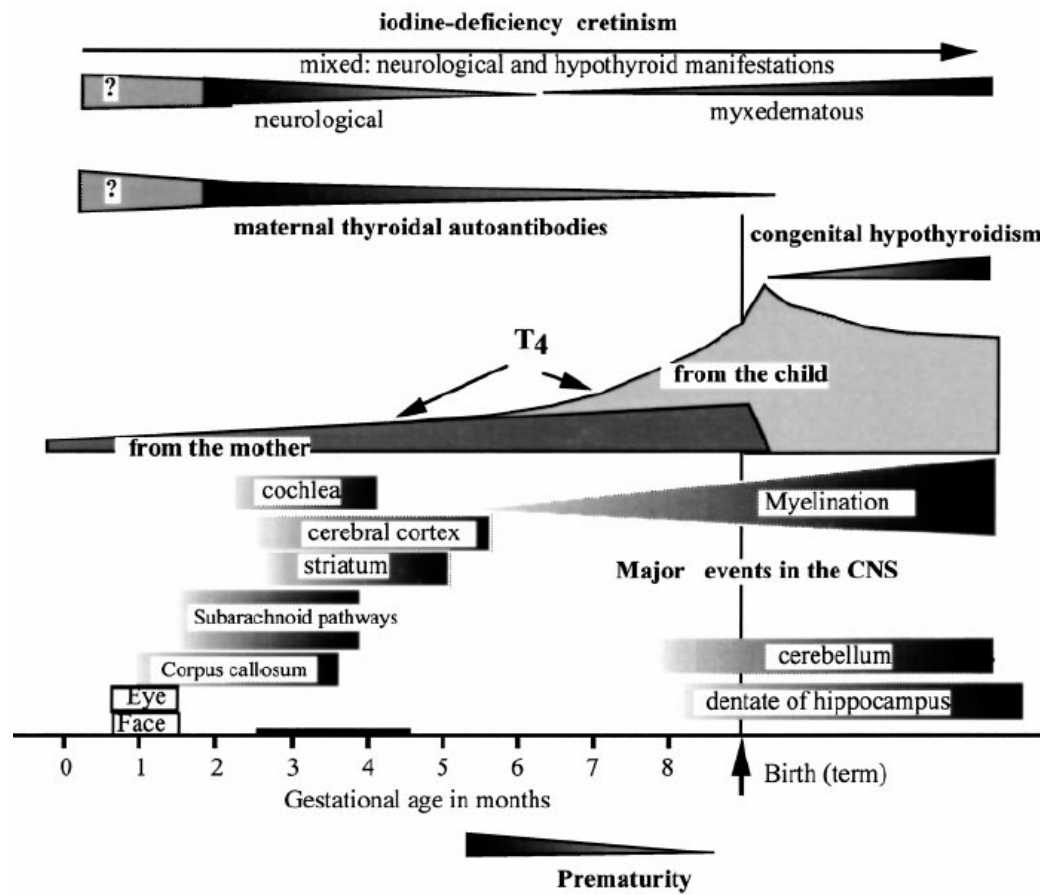
(dikutip dari: Escobar GM, Obregon MJ, dan Rey FE. 2000)

TABEL 2. Deskripsi singkat beberapa penelitian dari daerah tanpa defisiensi yodium berat.

Major findings	Year	Main references	Based on
"Reproductive failure" <sup>a</sup> of hypothyroid women.	1962	U.S.A., Belgium	Maternal BEI, T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> , TSH.
Reproductive failure related to 1st trimester low FT <sub>4</sub> .	1995	U.S.A.	FT <sub>4</sub> , TSH.
Maternal "hypothyroxinemia" is related to low IQ of progeny; both corrected by treatment (during pregnancy).	1967	U.S.A.	IQ of the progeny at 7 yr of age, compared with maternal BEI, with and without treatment.
Maternal thyroid anti-TPO antibodies during pregnancy related to lower IQ of progeny.	1995	The Netherlands	IQ of progeny, maternal T <sub>4</sub> , FT <sub>4</sub> , TSH, anti-TPO.
Psychomotor development is correlated to 1st trimester FT <sub>4</sub> ≤10th percentile, not to TSH, anti-TPO, or 3rd trimester FT <sub>4</sub> .	1999	The Netherlands	Psychomotor and mental development at 3 weeks to 2 yr of age, FT <sub>4</sub> , TSH, anti-TPO.
Increased risk of poor neuropsychological scores in progeny of women with maternal TSH ≥98th percentile.	1999	U.S.A.	IQ scores of progeny of women with 2nd trimester maternal TSH ≥98th percentile.

<sup>a</sup> Increased proportions of spontaneous abortions, premature births, major complications at delivery, perinatal death, and congenital malformations.

(dikutip dari: Escobar GM, Obregon MJ, dan Rey FE. 2000)



Gambar 3.

Perkiraan waktu kelainan utama pada otak akibat hipotiroidisme, berdasarkan pada kejadian pokok perkembangan otak. (dikutip dari: Escobar GM, Obregon MJ, dan Rey FE. 2000)

Di retina hormon tiroid juga dibutuhkan untuk diferensiasi “conus” dan sebagai prekursor sel retina oligodendrosit serta produksi protein esensial. Pada percobaan binatang, bila kekurangan hormon tiroid saat prenatal, maka akan terjadi gangguan pada perkembangan dan fungsi visual. Walaupun tidak dapat dibandingkan antara binatang dan manusia, namun pada anak dengan defisiensi hormon tiroid saat prenatal atau neonatal terjadi defisit penglihatan, hal ini mendukung bahwa sistem visual pada manusia juga terkena bila kekurangan hormon tiroid pada awal perkembangan. Walaupun pengaturan umpan balik pada tiroid janin oleh hipotalamus dan hipofisis belum terjadi sampai pertengahan kehamilan, namun reseptor hormon tiroid sudah ada pada jaringan otak janin pada trimester pertama, hal ini mendukung bahwa hormon tiroid dibutuhkan sebelum tiroid janin berfungsi. Hormon tiroid dari ibu terbukti sudah terdapat pada cairan “coelom” sejak kehamilan dimulai sampai akhir kehamilan, hormon tiroid dari ibu tetap ada dan mensuplai kira-kira 30% hormon tiroid janin. Pada ibu yang hipotiroidisme, hipotiroidisme kongenital dan kelahiran prematur, terjadi kekurangan suplai hormon tiroid, hal ini akan berakibat pada perkembangan sistem visual. Pada ibu hipotiroidisme, efeknya sangat jelas pada awal kehamilan, apalagi bilamana hormon tiroid dari janin sendiri tidak ada. Korelasi antara kadar hormon tiroid ibu pada kehamilan awal dan “outcome” anak yang dikandungnya sangat jelas, karena perkembangan otak janin yang dikandung membutuhkan kadar hormon tiroid yang adekuat. Karena anak dengan hipotiroidisme kongenital tidak dapat memproduksi hormon tiroid yang cukup dan tiroid ibu tidak dapat memenuhi kebutuhannya pada trimester pertama, maka janin akan kekurangan hormon tiroid sampai akhir masa kehamilan bahkan sampai postnatal sampai diberikan pengobatan hormon pengganti

sehingga bermanifestasi defisit kognitif. Anak yang lahir preterm masih ada suplai dari tiroid ibu sebelum kelenjarnya sendiri berfungsi, namun kadar TSH saat lahir rendah dan ini menetap sampai lahir. Rendahnya kadar hormon tiroid pada bayi preterm juga berhubungan dengan perkembangan otak yang kurang optimal dikemudian hari.

### Implikasi

Dari sini terbukti bahwa hormon tiroid yang berasal dari ibu secara langsung sangat penting untuk perkembangan otak normal pada awal kehamilan, karena sebagian besar dari batang otak dan neurogenesis otak terjadi pada trimester pertama dan kedua.

Sintesis protein merupakan proses yang krusial untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan normal, juga untuk pemeliharaan jaringan. Selanjutnya, hormon tiroid telah diketahui mempunyai peran penting sebagai regulator pada transkripsi dan translasi. Hal ini seringkali dikemukakan bahwa peran hormon tiroid pada perkembangan otak dan fungsi neurologik akibat dari peran hormon tiroid pada sintesis protein. Sehingga sintesis protein merupakan fungsi yang sangat penting untuk perkembangan jaringan, ini tidak diatur oleh hormon tiroid pada trimester pertama saja, tetapi juga pada perkembangan selanjutnya.

Faktor pertumbuhan, seperti “epidermal growth factor”, “nerve growth factor”, dan “insulin-like growth factor” memegang peranan penting pada perkembangan neurologis. Demikian juga, hormon tiroid merupakan regulator pada komponen esensial tersebut. Hormon tiroid dapat merubah perkembangan otak melalui perubahan sintesis atau peran pada satu atau lebih dari faktor pertumbuhan tersebut. Kadar beberapa hormon non tiroid seperti insulin, berkurang pada janin yang ibunya hipotiroidisme. Apakah kerusakan otak akibat dari kekurangan hormon tiroid in utero dipengaruhi pula oleh kadar hormon non tiroid yang penting lainnya ? masih belum ada kejelasan.

Bila benar-benar hormon tiroid ibu mempunyai peran langsung pada perkembangan otak janin, implikasinya adalah bahwa pengelolaan ibu dengan gangguan tiroid harus benar-benar baik. Juga perkembangan membutuhkan pemeliharaan yang sangat tepat untuk mempertahankan kadar hormon tiroid ibu pada semua wanita hamil dengan gangguan hormon tiroid.

## OUTCOME DARI IBU HIPO DAN HIPERTIROIDISME

### 1. Ibu hipotiroidisme

Penelitian skrining pada ibu hamil, menunjukkan bahwa 2.5 % ibu hamil terjadi peningkatan kadar TSH serum (Klein RZ, dkk. 1991). Pada daerah yang berkecukupan yodium, hipotiroidisme pada kehamilan umumnya disebabkan oleh tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves yang sebelumnya diobati dengan yodium radioaktif atau operasi ablasi. Namun demikian dokter harus ingat penyebab yang jarang, yaitu: pengobatan hipertiroidisme dengan tionamid yang berlebihan, transient hipotiroidisme karena tiroiditis post partum, pemberian obat-obatan yang mengganggu absorpsi atau metabolisme tiroksin serta penyakit hipotalamus / hipofisis. Walaupun ada hubungan antara hipotiroidisme dan infertilitas, namun wanita hipotiroidisme dapat hamil. Sehingga komplikasi pada ibu atau janin dapat terjadi tergantung beratnya penyakit dan adekuat tidaknya terapi.

Pada ibu hipotiroidisme berat, 56% bayi yang lahir menderita distress respirasi, sedangkan ibu yang hipotiroidisme ringan atau eutiroid hanya 3%. Juga dilaporkan kelahiran bayi prematur lebih sering terjadi pada ibu yang jelas hipotiroidisme pada kehamilan 16 minggu dengan kadar TSH serum lebih dari 5 mU/L. Insiden bayi dengan berat badan lahir rendah meningkat pada ibu yang jelas hipotiroidisme (22%) dibandingkan dengan hipotiroidisme subklinis (9%) dan populasi umum (7%). Walaupun beberapa ahli

menyokong temuan adanya kelahiran prematur, namun mereka percaya bahwa ada hubungan yang erat antara status tiroid ibu dan perkembangan somatik janin yang dilaporkan terjadi retardasi pertumbuhan berat pada ibu hipotiroidisme (TSH 72 mU/L) menjadi baik setelah pengobatan adekuat dengan levothyroxine. Pada kasus khusus tersebut, diameter biparietal janin dan panjang femur dibawah persentil 3 dan kembali normal 10 minggu setelah dosis levothyroxine dinaikkan dan kadar TSH serum ibu kembali normal.

Hormon tiroid ibu, secara bermakna berperan pada perkembangan neurologik janin. Walaupun kelenjar tiroid janin belum berfungsi sampai kira-kira kehamilan 12 minggu, namun T3 sudah ada pada otak janin sejak usia kehamilan 7 minggu. Hal ini membuktikan bahwa T3 berasal dari deiodinasi intraseluler dari T4 ibu yang di transfer secara transplacenta. Hubungan antara ibu hipotiroidisme dengan kerusakan fungsi kognitif pada keturunannya, pertama kali dideskripsikan pada tahun 1960. Para peneliti membandingkan beberapa hasil parameter tes neuropsikologi antara anak yang lahir dari ibu hipotiroidisme pada kehamilan 17 minggu. Setelah faktor sosioekonomi di koreksi, dilakukan tes dengan "Wechsler Intelligence Scale for Children (full-scale IQ test)" 62 anak yang lahir dari ibu hipotiroidisme skor rata-rata 4 poin dibawah kontrol. Penurunan IQ lebih bermakna (7 poin lebih rendah) bila yang dihitung hanya ibu hipotiroidisme yang tidak diobati (48 anak) dibandingkan kontrol. Sedangkan skor IQ pada anak yang ibunya diobati dengan levothyroxine (14 anak) tidak berbeda secara bermakna dengan kontrol, hipotesis para peneliti mungkin karena pada trimester pertama kadar hormon tiroid tidak adekuat karena kebutuhan bayi saat tersebut besar. Pop, dkk melakukan penelitian yang sama dengan membandingkan perkembangan antara anak yang lahir dari ibu hipotiroidisme (T4 bebas kurang atau sama dengan persentil 10) dengan kadar TSH serum normal (2.2 mU/L) pada kehamilan 12 minggu dengan kontrol anak dari ibu dengan kadar T4 bebas persentil 50-90 dan TSH normal. Mereka mendapatkan secara bermakna kelambatan perkembangan mental dan motorik pada usia satu tahun dan dua tahun pada anak yang lahir dari ibu hipotiroidisme. Bayi dari ibu dengan hipotiroidisme pada usia kehamilan 12 minggu yang kemudian normal selama kehamilan tidak berbeda secara bermakna dengan kontrol. Sebagai tambahan, bayi pada kelompok kontrol yang kemudian menjadi hipotiroidisme setelah kehamilan 12 minggu tidak terjadi gangguan perkembangan. Pengaruh yodium dan morbiditas yang lain tidak dilakukan pada penelitian ini. Walaupun kontribusi relatif dari hormon tiroid ibu dan janin terhadap perkembangan neurologik tidak sepenuhnya diketahui, temuan ini mendukung bahwa hormon dari ibu sangat penting dalam trimester pertama, sebelum kelenjar tiroid janin mulai berfungsi, dan setelahnya.

Penelitian Haddow JE, dkk (1999) pada 62 ibu hamil trimester pertama dengan kadar TSH serum tinggi menemukan IQ (Wechsler Intelligence Scale for Children) anaknya saat usia 11 tahun 4 poin lebih rendah dibanding kontrol; 15% dengan skor IQ kurang atau sama dengan 85 (lihat tabel 3). Sedangkan anak dari ibu dengan defisiensi tiroid yang tidak diobati saat penelitian (48 orang), IQ anaknya 7 poin lebih rendah dibanding kontrol dan 19% dengan skor IQ kurang atau sama dengan 85. Juga ditemukan problem sekolah dan belajar, penampilan disekolah dan kecakapan membaca lebih rendah secara bermakna dibanding kontrol (lihat tabel 4).

Tabel 3. Skor tes neuropsikologi pada anak dari ibu hipotiroidisme pada kehamilan trimester pertama, dibanding kontrol

TEST	CHILDREN OF WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM (N= 62)	CONTROL CHILDREN (N= 124)	MEAN DIFFERENCE†	P VALUE
Intelligence				
WISC-III full-scale IQ score	103±15	107±12	-4.1±2.1	0.06
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	15	5	3 (1-8)	0.08
Attention				
WISC-III freedom-from-distractibility score	98±13	102±13	-3±2	0.08
Continuous Performance Test score >8 (%)‡	37	19	3 (1-5)	0.01
Language				
Test of Language Development score				
Word articulation	10.1±2.5	10.2±2.4	-0.2±0.4	0.80
Word discrimination	10.5±2.9	11.4±2.4	-0.9±0.4	0.04
WISC-III verbal IQ score	103±16	107±16	-4.2±2.2	0.06
Reading ability and school performance				
PIAT-R reading-recognition score	96±14	100±16	-3.8±2.5	0.14
PIAT-R reading-comprehension score	98±17	101±17	-3.0±2.6	0.20
School difficulties and learning problems (%)‡	23	11	2 (1-6)	0.06
Repeated a grade (%)‡	8	4	2 (0.6-7)	0.40
Visual-motor performance				
Score on Developmental Test of Visual-Motor Integration	96±13	97±11	-1±2	0.40
WISC-III performance IQ score	101±16	105±13	-4±2	0.08
Pegboard-test score				
Dominant hand‡	86±16	83±15	3±2	0.10
Nondominant hand‡	94±22	89±16	5±3	0.10

(dikutip dari Haddow JE, dkk. 1999)

Tabel 4. Skor tes neuropsikologi pada anak dari ibu hipotiroidisme pada kehamilan trimester pertama, dibanding kontrol, yang dibagi menurut hipotiroidisme yang diobati dan tidak diobati.

TEST	CHILDREN OF TREATED WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM (N= 14)	P VALUE†	CHILDREN OF UNTREATED WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM‡ (N= 48)	P VALUE§	CONTROL CHILDREN (N= 124)
Intelligence					
WISC-III full-scale IQ score	111	0.20	100	0.005	107
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	0	0.90	19	0.007	5
Attention					
WISC-III freedom-from-distractibility score	103	0.80	97	0.03	102
Continuous Performance Test score >8 (%)¶	50	0.01	33	0.04	19
Language					
Test of Language Development score					
Word articulation	10.5	0.60	10.0	0.6	10.2
Word discrimination	11.4	0.90	10.3	0.02	11.4
WISC-III verbal IQ score	111	0.30	101	0.006	107
School performance					
PIAT-R reading-recognition score	101	0.80	95	0.05	100
PIAT-R reading-comprehension score	105	0.40	96	0.09	101
School difficulties and learning problems (%)¶	29	0.08	21	0.09	11
Repeated a grade (%)¶	7	0.50	8	0.3	4
Visual-motor performance					
Score on Developmental Test of Visual-Motor Integration	102	0.30	94	0.1	97
WISC-III performance IQ score	109	0.30	99	0.01	105
Pegboard-test score					
Dominant hand¶	79	0.40	88	0.06	83
Nondominant hand¶	87	0.70	96	0.04	89

(dikutip dari Haddow JE, dkk. 1999)

Mirabella G, dkk (2005), meneliti perkembangan visual pada 61 bayi manusia dari ibu dengan insufisiensi hormon tiroid pada saat intra uterin dan segera setelah lahir. Dari penelitian ini didapatkan 13 bayi dari ibu hipotiroidisme saat hamil, 16 bayi preterm yang lahir antara 32 – 35 minggu kehamilan, 12 bayi dengan hipotiroidisme kongenital dan 20 bayi normal sebagai kontrol. Semuanya dilakukan pemeriksaan dengan “sweep visual evoke potential” pada usia 3, 4.5, dan 6 bulan (usia koreksi). Pada kelompok ibu hipotiroidisme dan bayi hipotiroidisme kongenital ditemukan gangguan ketajaman penglihatan secara bermakna. Namun tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok preterm dengan kontrol. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa hormon tiroid juga sangat penting pada perkembangan visual manusia.

Pada neonatus, gejala khas hipotiroidisme seringkali tidak tampak dalam beberapa minggu pertama kehidupan. Hanya 10-15% bayi baru lahir hipotiroidisme yang datang dengan gambaran klinik mencurigakan, yang membuat dokter waspada akan kemungkinan hipotiroidisme (lihat Tabel 5). Salah satu tanda yang paling khas dari hipotiroidisme kongenital pada bayi baru lahir adalah fontanela posterior terbuka dengan sutura kranial yang terbuka lebar akibat keterlambatan maturasi skeletal prenatal. Sebagian besar kasus hipotiroidisme mengalami keterlambatan maturasi skeletal dan fontanela posterior tetap terbuka. Kelambatan maturasi tulang, dapat dinilai dengan pemeriksaan radiologik pada daerah femoral distal lutut, tidak hanya untuk kepentingan diagnostik, tetapi juga menggambarkan berat serta lamanya penyakit in utero.

Gejala berikutnya yang paling sering adalah hernia umbilikal, namun kurang spesifik. Sebagian besar pasien memiliki berat lahir besar untuk kehamilan (di atas 3,5 kg dengan periode kehamilan lebih dari 40 minggu). Kurang dari separuh pasien didapatkan ikterus berkepanjangan pada awal kehidupannya. Tidak terdapat perbedaan jenis kelamin untuk terjadinya hipotiroidisme kongenital. Tanda dan gejala lain yang jarang terlihat adalah konstipasi, hipotonia, suara tangis serak, kesulitan makan atau menyusui, dan kulit kering dan kasar. Indeks hipotiroidisme kongenital (lihat tabel 5) merupakan ringkasan tanda dan gejala yang paling sering terlihat pada hipotiroidisme kongenital.

Tampaknya bayi dengan hipotiroidisme kongenital memiliki insiden anomali kongenital lain lebih tinggi, namun kemaknaannya tidak jelas. Berbagai anomali kongenital pada bayi hipotiroidisme kongenital yang diidentifikasi melalui program skrining hipotiroidisme, antara lain penyakit jantung bawaan, penyimpangan kromosom, kelainan tulang, dan sindrom rambut terbelah.

Tabel 5. Nilai skor pada hipotiroidisme

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

<sup>a</sup> Nilai > 5 memberi kesan hipotiroidisme (dikutip dari: Fort PF and Brown RS, 1996)

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

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

Meskipun demikian, saat pengobatan dimulai tidak hanya menentukan prognosis, penyebab hipotiroidisme kongenital merupakan faktor lain yang penting. Bayi dengan agenesis kelenjar tiroid jauh lebih berbahaya dalam hubungannya dengan fungsi mental bila tidak diobati dengan tepat, dibandingkan bayi dengan kelenjar ektopik. Secara khusus, hanya 41% pasien agenesis kelenjar tiroid yang memiliki IQ di atas 85, sedangkan 44-78% dengan dishormonogenesis dan ektopik, memiliki IQ diatas 85 bila tidak diobati dengan tepat.

Meskipun ada kesepakatan umum bahwa retardasi mental yang disebabkan karena hipotiroidisme kongenital dapat dihilangkan dengan diagnosis dan terapi dini, namun disfungsi motorik halus dapat menetap, terutama pada sebagian besar bayi hipotiroidisme. Dalam salah satu penelitian prospektif perkembangan mental pada bayi hipotiroidisme yang dideteksi dengan program skrining di Quebec. Rata-rata usia permulaan terapi hormon tiroid pada 45 bayi adalah 27 hari. Perkembangan mental dinilai saat usia 12, 18 dan 36 bulan dan dibandingkan dengan kontrol sehat. Tidak terdapat perbedaan statistik yang bermakna dalam berbagai macam nilai tes antara dua populasi pada saat usia 12 bulan. Tetapi saat usia 18 bulan dan 36 bulan, bayi-bayi hipotiroidisme memiliki skor lebih rendah dalam skala penampilan pendengaran, kemampuan bicara serta pemahaman praktis. Anak dengan hipotiroidisme yang lebih berat pada saat lahir serta usia tulang terlambat tersebut memiliki IQ yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan anak dengan hipotiroidisme ringan. Hasil serupa dilaporkan juga bahwa nilai skor lebih rendah dalam matematika pada anak hipotiroidisme kongenital. Buruknya tampilan akademik berhubungan dengan kadar T4 serum yang rendah saat lahir, area permukaan tulang yang lebih kecil, IQ yang lebih rendah saat usia 4 dan 7 tahun, penurunan koordinasi motorik halus dan tingkat sosial ekonomi yang lebih rendah.

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

Hubungan tampilan intelektual anak hipotiroidisme kongenital dan kadar T4 serum selama 2 tahun pertama kehidupan dievaluasi pada 46 pasien. Anak dengan kadar tiroksin

serum diatas 14  $\mu\text{g}/\text{dl}$  pada tahun pertama memiliki indeks perkembangan mental lebih tinggi secara bermakna pada saat usia 2 tahun dan IQ verbal saat usia 6 tahun lebih tinggi secara bermakna dibandingkan anak dengan kadar tiroksin serum di bawah 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Para ahli menyimpulkan bahwa kadar tiroksin diatas kisaran referensi dalam dua tahun pertama berhubungan dengan perkembangan intelektual yang membaik pada saat usia 2 dan 6 tahun.

Dari data diatas, memberi gambaran bahwa meskipun retardasi mental dapat diantisipasi dengan pengobatan dini, namun tidak dapat mencegah defisit intelektual yang lebih halus, terutama pada bayi baru lahir dengan hipotiroidisme in utero sangat berat yang direfleksikan dengan tanda dan gejala klinik, kadar T4 sangat rendah (kurang dari 2,5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), serta usia tulang terlambat. Apakah terapi lebih dini, lebih agresif akan menghasilkan hasil akhir yang lebih baik tanpa menimbulkan efek yang tidak menguntungkan atau apakah diperlukan pemberian tiroksin in utero ?, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Pengobatan hipotiroidisme kongenital, dengan L-thyroxine, dimulai sesegera mungkin. Apabila diketahui terdapat kesalahan diagnosis, pengobatan dapat dihentikan setiap saat. Apabila tidak dapat dibuat diagnosis laboratorium yang meyakinkan, namun ada kecurigaan yang kuat hipotiroidisme kongenital, maka pendekatan yang bijaksana adalah diberikan terapi hormon pengganti sampai usia 3 tahun dan dipastikan eutiroid. Pengobatan harus dimonitor secara ketat dengan tes fungsi tiroid secara periodik, pedoman yang direkomendasikan saat ini evaluasi 2 dan 4 minggu setelah permulaan pengobatan, setiap 1-2 bulan dalam tahun pertama, setiap 2-3 bulan antara usia 1-3 tahun dan lebih jarang setelahnya. Umur tulang harus diperiksa sebelum terapi dimulai dan usia 1 tahun. Yang paling penting dipantau adalah kadar T4, harus dipertahankan pada kisaran normal (biasanya antara 10 - 15  $\mu\text{U}/\text{dl}$ ). Kembali normalnya kadar T4 serum umumnya disertai dengan penurunan cepat kadar TSH. Tetapi, pada beberapa kasus TSH tetap tinggi meskipun kadar T4 normal dan klinis eutiroid. Hal ini mungkin akibat mekanisme umpan balik terhadap hormon tiroid yang ada dalam sirkulasi dan reseptor hipotalamus-hipofisis abnormal. Upaya untuk menormalkan TSH, pada beberapa kasus dapat menyebabkan hipertiroksinemia iatrogenik. Umumnya pengobatan awal dengan L-thyroxin oral dengan dosis 10-15  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{hari}$  T4 serum normal dalam 3-4 minggu. Secara umum dosis permulaan yang lebih tinggi tidak dianjurkan karena sebagian besar T3 otak diperoleh dari konversi T4 intraseluler lokal.

## **2. Ibu hipertiroidisme**

Prevalensi hipertiroidisme saat kehamilan, bervariasi dari 0.1% - 0.4%. Penyakit Graves merupakan penyebab terbanyak (85 %). Penyebab yang lain adalah "single toxic adenoma", goiter toksik multinoduler, dan sub akut tiroiditis, sedangkan penyebab yang sangat jarang adalah pemberian hormon tiroid eksogen dan mola hidatidosa.

Penyakit Graves' yang didiagnosis pada saat kehamilan membutuhkan pemantauan yang cermat untuk mempertahankan status eutiroid dengan kadar TSH dalam rentang normal. Melakukan blok dengan obat antitiroid dan pemberian tiroksin, bukan merupakan pilihan, karena tiroksin tidak dapat melewati plasenta sedangkan obat anti tiroid dapat melewati plasenta secara bebas. Demikian juga pemberian yodium radioaktif merupakan indikasi kontra pada kehamilan. Namun demikian obat antitiroid masih merupakan pilihan utama. Dosis obat antitiroid harus serendah mungkin untuk mempertahankan tiroksin bebas pada kadar yang tinggi dan TSH serum pada kadar yang rendah, namun semuanya harus masih dalam rentang normal. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa PTU dan karbimasol dapat digunakan pada kehamilan. Wing DA, dkk. 1994 pada penelitiannya menunjukkan bahwa angka kejadian kelainan bawaan 3% pada ibu yang mendapatkan

pengobatan dengan PTU dan karbimasol 2,7%. PTU sebagian besar berikatan dengan protein dan sedikit disekresikan melalui air susu ibu sehingga lebih disukai.

Situasi berbeda bila diagnosis penyakit Graves' sebelum konsepsi, disini ibu dapat diberikan pengobatan sampai eutiroid sebelum konsepsi, sehingga jelas mengurangi efek hipertiroidisme ibu pada janin yang sedang berkembang. Namun bila ibu secara klinis dan biokimia eutiroid, tetapi dia masih mempunyai TSHR-Ab yang dapat melalui plasenta dapat berpengaruh pada bayi. Problem yang dapat terjadi adalah retardasi pertumbuhan janin, lahir mati dan penyakit Graves' pada janin. Sehingga dianjurkan untuk memeriksa kadar TSHR-Ab bila sebelumnya ada riwayat penyakit Graves pada ibu. Penyakit Graves pada janin dapat dicurigai bila didapatkan retardasi pertumbuhan pada janin, gondok pada janin saat dilakukan USG, dan takikardi pada janin.

Risiko komplikasi untuk bayi dan anak berhubungan dengan lama penyakit dan kontrol hipertiroidisme pada ibu. Insiden yang tinggi terjadi pada ibu dengan kontrol yang jelek, dan insiden yang rendah terjadi pada ibu dengan pengobatan yang adekuat. Kejadian kelahiran prematur sangat tinggi (88%) pada ibu yang tidak diobati. Dibandingkan ibu dengan pengobatan yang tidak adekuat (25%) dan ibu yang diobati secara adekuat (8%). Sebagai tambahan, lahir mati sering dialami pada ibu yang tidak mendapatkan pengobatan (50%), yang diobati tidak adekuat (16%) dan yang mendapat pengobatan adekuat (0%). Terakhir, penelitian pada anak yang lahir dari ibu hipertiroidisme yang tidak terkontrol lebih sering terjadi kelahiran berat lahir rendah dan terdapat cacat bawaan yang tidak berhubungan dengan pengobatan tionamide.

Hipertiroidisme pada janin atau bayi baru lahir terjadi pada 1% kehamilan, karena komplikasi penyakit Graves aktif atau penyakit Graves yang sebelumnya dilakukan ablasi. Pada keduanya, hipertiroidisme akibat dari TSHR-Ab ibu melalui plasenta merangsang kelenjar tiroid janin atau bayi. Masuknya immunoglobulin dan potensi untuk terjadinya hipertiroidisme pada janin, secara klinis bermakna pada akhir trimester kedua.

Pemeriksaan "thyroid-stimulating immunoglobulins" (TSI) komersial yang ada tidak dapat membantu untuk menentukan kadar "TSH receptor binding inhibitory immunoglobulins". Kadar TSI lebih dari 35% dan "TSH receptor binding inhibitory immunoglobulin" lebih dari 40% ada hubungan dengan tirotoksikosis pada janin. Bilamana dicurigai titer antibodi tinggi, maka harus dilakukan pemeriksaan USG pada janin. Bila didapatkan takikardi goiter pada janin, harus dicurigai tirotoksikosis pada janin. Kegunaan "cordocentesis" untuk konfirmasi diagnosis bila secara klinis didapatkan takikardi pada janin dan ibu dengan penyakit Graves aktif atau penyakit Graves yang sebelumnya sudah diobati, masih kontroversial.

Bilamana didapatkan penyakit Graves pada janin, maka ada dua hal: Pertama, ibu dengan penyakit Graves aktif; pada kasus ini fungsi tiroid ibu membantu sebagai "biosensor" yang menggambarkan tiroid janin. Fungsi tiroid ibu dan janin dapat dirangsang oleh TSHR-Ab dan dihambat oleh pengobatan dengan tionamid. Bilamana hipertiroidisme pada ibu dapat terkontrol secara baik maka tirotoksikosis pada janin tidak terjadi. Kedua, ibu hipotiroidisme dan diberikan levothyroxine sebagai pengobatan pengganti setelah pengobatan penyakit Graves dengan yodium radioaktif atau tiroidiektomi. Walaupun ibu tetap memproduksi TSHR-Ab, tes fungsi tiroid tidak menggambarkan pengaruh stimulasi. Antibodi yang melewati plasenta tetap berpengaruh pada janin, sehingga menyebabkan tirotoksikosis pada janin. Pada keadaan ini, tiroid ibu tidak membantu sebagai "biosensor" untuk tiroid janin. Tiroid janin hanya terpapar oleh TSHR-Ab tanpa ada pengaruh hambatan dari pengobatan tionamid pada ibu.

Pengobatan hipertiroidisme pada janin, dimulai dengan meningkatkan dosis tionamid ibu bilamana ibu dengan penyakit Graves aktif, atau mulai dengan pengobatan PTU bila ibu sebelumnya dilakukan ablasi tiroid. PTU diberikan dengan dosis permulaan

150 mg/hari dan melewati plasenta untuk menghambat sintesis hormon tiroid pada janin. Untuk janin harus dilakukan evaluasi ulang untuk perbaikan klinisnya dengan USG dalam dua minggu (denyut jantung dan pengecilan goiter). Hal yang sangat penting untuk diketahui adalah bahwa takikardi pada janin terjadi pada janin hipertiroidisme, namun bradikardi pada janin tidak terjadi pada janin hipotiroidisme akibat pengobatan yang berlebihan dengan PTU pada ibu. Segera setelah denyut jantung normal, dosis PTU harus segera diturunkan dengan pemantauan denyut jantung janin secara frekuensi dan denyut jantung dipertahankan dalam rentang normal. Sebagian besar pasien dengan penyakit Graves, produksi TSHR-Ab menurun setelah 32 minggu, kemudian PTU dapat dihentikan sebelum melahirkan. Untuk ibu hipertiroid yang sebelumnya dilakukan ablasi, pengobatan dengan levothyroxine, dosis perlu ditingkatkan bila terjadi hipotiroidisme, sementara pengobatan hipertiroidisme pada janin dengan PTU diteruskan. Walaupun titer TSHR-Ab ibu biasanya menurun mendekati kelahiran, tirotoksikosis neonatal tetap dapat terjadi bilamana titer TSI tinggi saat mendekati janin aterm. Manifestasi hipertiroidisme neonatal mungkin tidak tampak setelah beberapa hari lahir bila ibu diberikan pengobatan tionamid sampai melahirkan. Bayi yang terkena harus diberikan pengobatan dengan obat anti tiroid sampai antibodi dari ibu hilang, kira-kira pada usia 3 bulan, setelah itu gejala hipertiroidisme menghilang dan tes fungsi tiroid kembali normal.

Obat lain yang digunakan adalah propranolol yang merupakan "beta-adrenergic blocker". Penggunaan obat ini dalam masa kehamilan, berhubungan dengan gangguan pertumbuhan janin, bradikardi neonatal, dan hipoglikemia, dan mungkin keguguran pada awal kehamilan (Mestman JH. 1998).

Penggunaan yodium, sebaiknya dihindarkan karena berisiko terjadinya goiter neonatal dan hipotiroidisme, karena yodium dapat melalui plasenta dan tiroid janin sangat peka terhadap yodium.

Yodium radioaktif sebaiknya tidak digunakan saat kehamilan, karena bila diberikan pada kehamilan setelah usia 10-12 minggu akan menyebabkan hipotiroidisme kongenital, karena tiroid janin dapat menangkap yodium radioaktif.

Hipertiroidisme neonatal relatif jarang terjadi, dilaporkan angka kejadian 1 : 25.000 kelahiran. Sebagian besar lahir dari ibu dengan penyakit Graves, tetapi dapat juga terjadi pada ibu hipotiroidisme atau eutiroid yang menderita tiroiditis autoimun, terapi ablasi yodium radioaktif atau pembedahan. Sehingga sangat penting dokter harus waspada. Hal ini menjadi lebih penting karena gejala klinik maupun biokimia tirotoksikosis neonatal dapat ditekan selama beberapa hari oleh efek terapi antitiroid ibu. Meskipun pada beberapa bayi tirotoksikosis hanya sementara, beberapa pasien dapat bermanifestasi berat dan berlangsung lama. Mortalitas pada kelompok terakhir ini dapat mencapai 20% bila terapi tidak dilakukan segera. Lebih lanjut dapat terjadi kerusakan otak yang berat pada pasien yang selamat, terutama akibat dari status hipermetabolik dan penutupan dini tulang kranium, juga efek langsung hormon tiroid yang berlebihan pada maturasi otak.

Karena sebagian besar bayi yang diperiksa dengan tirotoksikosis neonatal lahir dari ibu dengan penyakit Graves, maka penting pengelolaan penyakitnya selama kehamilan, tidak hanya oleh ahli obstetri tetapi juga oleh ahli endokrin yang berpengalaman. Akibat yang terjadi pada keturunannya sering dapat menggambarkan penanganan hipertiroidisme pada ibunya. Sebagai contoh, ibu yang diobati secara berlebihan dengan obat antitiroid selama kehamilan dapat memiliki anak yang lahir prematur dan dengan berat lahir rendah. Disini tidak akan dibahas penanganan hipertiroidisme selama kehamilan dan mohon membaca pada literatur yang sesuai.

Etiologi neonatal hipertiroidisme karena penyakit Graves disebabkan karena perlintasan antibodi reseptor tirotropin (TSH) / TSHR-Abs transplasenta, yang menyerupai kerja TSH dalam menstimulasi fungsi dan pertumbuhan tiroid. Namun hanya 2-3% ibu

dengan penyakit Graves bayinya terpengaruh. Karena hanya bayi yang lahir dari ibu dengan aktivitas stimulasi tinggi yang mempengaruhi bayi, maka direkomendasikan untuk mengukur TSHR-Ab ibu pada trimester ketiga untuk mengidentifikasi bayi yang berisiko. Pada sebagian besar bayi, tirotoksikosis hanya sementara dan biasanya membaik dalam beberapa minggu. Sangat jarang penyakit berlangsung lama, seperti pada kasus yang digambarkan oleh Hollingsworth dan Mabry, yang melaporkan beberapa pasien dengan riwayat keluarga penyakit Graves dan tirotoksikosis terjadi segera setelah lahir dan menetap selama periode yang berkepanjangan. Pada kasus ini kemungkinan bayi tidak hanya mendapat TSHR-Ab maternal secara transplasental tetapi juga menderita penyakit Graves sendiri. Dengan demikian, terdapat sedikitnya dua kelompok bayi yang berbeda dengan tirotoksikosis kongenital; kelompok dengan hipertiroidisme sesaat, serta yang jarang kelompok tirotoksikosis yang berlarut-larut, seperti pada anak yang lebih besar serta orang dewasa. Masih pada kasus yang jarang terjadi lainnya, ibu dapat memiliki antibodi reseptor TSH penstimulasi maupun pemblok. Pada kasus ini, bayi dapat mengalami hipertiroidisme atau hipotiroidisme, tergantung pada apakah imunoglobulin penstimulasi atau penghambat yang dominan. Selain itu, TSHR-Ab dapat memiliki efek yang bifasik yang dalam jumlah besar menekan kelenjar tiroid dan jumlah kecil menstimulasi kelenjar.

Gejala, tidak seperti bayi baru lahir dengan hipotiroidisme kongenital, yang sering postmatur dengan peningkatan berat lahir, pasien dengan penyakit Graves neonatal sering lahir prematur. Bila ibu mendapat obat antitiroid, yang dapat dengan mudah melintas plasenta, bayi tersebut dapat asimtomatik selama beberapa hari pertama kehidupan sampai obat tersebut hilang dari sirkulasi bayi. Dengan demikian, semua bayi yang lahir dari ibu dengan penyakit Graves harus diamati secara ketat terhadap tanda-tanda tirotoksikosis paling sedikit minggu pertama kehidupan postnatal. Disarankan berhati-hati karena prognosis jelek, termasuk kelainan perkembangan atau bahkan kematian bila diagnosis terlewat. Tidak seperti anak yang lebih tua dengan penyakit Graves, goiter atau exophthalmus merupakan gambaran yang jarang pada tirotoksikosis neonatal, meskipun demikian goiter yang besar dapat menyebabkan gangguan nafas terjadi akibat sekunder dari dosis PTU yang berlebihan pada ibu. Yang lebih sering terjadi, pasien mengalami takikardi dan distres pernafasan. Gejala hipermetabolik dapat mengakibatkan gagal jantung. Gejala lain adalah hiperkinesia, gelisah, diare dan penambahan berat badan yang buruk meskipun asupan kalori meningkat. Maturasi tulang dipercepat dan dapat menimbulkan kraniosinostosis prematur. Gambaran umum pada pasien tersebut meliputi ikterus, edema pitting, hepatosplenomegali, trombositopenia, pembesaran sistem retikuloendotelial, sindrom hiperviskositas dan ventrikular ekstrasistol.

Sebagaimana telah dibahas sebelumnya, nilai normal kadar hormon tiroid pada awal kehidupan berbeda dari yang terlihat kemudian. Dengan demikian, untuk mendapatkan diagnosis yang benar, harus dipahami nilai normal. Bila dicurigai hipertiroidisme neonatal, harus diperiksa sedini mungkin kadar tiroksin bebas (T4 bebas), T3 RIA dan TSH, pada pasien hipertiroidisme neonatal terjadi peningkatan menyolok kadar T3 RIA dan T4, pada keadaan yang jarang terjadi, yaitu toksikosis T3 dapat terjadi, kadar T4 hanya meningkat sedikit atau normal. Kadar TSH rendah, dapat dibedakan dengan jelas dari normal bila digunakan uji ultrasensitif generasi ketiga. Stimulasi dengan TRH memperlihatkan respon TSH yang datar, tetapi tes ini tidak diperlukan pada sebagian besar kasus. Uptake dengan <sup>123</sup>I pada 4 dan 24 jam mengalami peningkatan; pada kasus yang diagnosis tidak jelas, dapat dilakukan tes dengan liotironin (Cytomel; T3), tetapi tes ini harus dilakukan dengan hati-hati dan saat ini telah digantikan dengan pengukuran TSHR-Ab, karena mungkin terdapat campuran antibodi penstimulasi dan pemblok, skrining dapat dilakukan melalui uji radioreseptor, yang tidak begitu mahal dan lebih mudah dilakukan. Meskipun demikian, pada saat antibodi dideteksi harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut terhadap aktivitas

antibodi dengan bioassay untuk memperkirakan perjalanan klinik. Pemeriksaan radiologik maturasi tulang sering memperlihatkan penambahan usia tulang janin. Hipertiroidisme neonatal yang tidak diobati atau yang diobati secara tidak adekuat dapat menimbulkan maturasi tulang melanjut dan kraniosinostosis.

Tidak semua bayi dengan peningkatan kadar T4 dan T3 RIA mengalami tirotoksikosis. Seperti tampak pada tabel 6, beberapa keadaan lain harus dipertimbangkan, khususnya saat seorang bayi secara klinik eutiroid. Pada kasus ini, TSH tidak tertekan. Hal ini karena perubahan protein pengikat (termasuk TBG yang berlebihan bukannya defisiensi) dan resistensi hormon tiroid. Keadaan ini dapat didiagnosis dengan mengukur berbagai macam protein pengikat, T4 bebas dan Uptake T3 resin baik pada pasien maupun keluarganya.

Tabel 6. Diagnosis banding peningkatan kadar T4 pada bayi

Sindrom	T4 total	RT3U <sup>a</sup>	TBG <sup>b</sup>	FT4I <sup>c</sup>	T4 bebas	T3 total	T3 bebas
Tirotoksikosis	↑	↑	N	↑	↑	↑	↑
TBG berlebihan	↑	↓	↑	N	N	↑	N
Hipertiroidisme eutiroid familial							
Peningkatan ikatan T4 dengan albumin	↑	N	N	↑	N	N	N
Peningkatan ikatan T4 dengan prealbumin	↑	↓ (N)	N	↑	N	N	N
Resistensi T4	↑	↑	N	↑	↑	↑	↑
Kontaminasi I2	±	N	N	N	N	↑	N

↑ = meningkat

N = normal

<sup>b</sup>TBG = globulin pengikat tiroksin

↓ = menurun

<sup>a</sup>RTB = asupan T3 resin

<sup>c</sup>FT4I = indeks tiroksin bebas

Pengobatan, tanda dan gejala klinik serta biokimia hipertiroidisme pada seorang bayi menunjukkan kedaruratan medik. Aspek penting pertama pengobatan adalah mengurangi stimulasi sistem kardiovaskuler yang berlebihan. Hal ini dilakukan dengan memberikan  $\beta$ -adrenergik bloker, seperti misalnya propranolol, 1-2 mg/kg per hari terbagi dalam tiga dosis. Langkah selanjutnya yang harus dilakukan secara simultan adalah menekan hipersekresi hormon tiroid dengan menggunakan larutan kalium yodida dan tionamid. Yodida diberikan dalam bentuk larutan kalium yodida 10%. Satu tetes setiap 8 jam. Bila diperlukan, PTU diberikan dengan dosis 5-10 mg/kg dibagi dalam tiga dosis tetapi tidak efektif selama beberapa hari. Obat ini memblokir organifikasi yodin dan konversi dari T4 menjadi T3. Bila tidak ada perbaikan klinik dalam 1 - 2 hari, dosis yodida dan PTU dapat dinaikkan. Untuk bayi yang sakit berat dapat ditambahkan glukokortikoid. Akhir-akhir ini, dilaporkan pengobatan baru dengan menggunakan natrium ipodate untuk pengobatan hipertiroidisme pada neonatus. Meskipun demikian, setiap pengobatan dapat menimbulkan hipotiroidisme. Karena itu, bila diperlukan dapat ditambahkan L-thyroxine untuk mempertahankan eutiroid klinik dan kimia atau dosis obat dapat diturunkan perlahan-lahan. Diperlukan pemantauan secara hati-hati untuk mengatur pengobatan yang sesuai, karena status hipo maupun hipertiroidisme dapat mengganggu rangkaian normal maturasi sistem syaraf pusat. Selain itu, diperlukan penilaian neurologik lengkap pada semua pasien secara periodik.

## **Ringkasan**

Gangguan tiroid sering terjadi pada wanita hamil, gejalanya tidak khas dan pada kehamilan normal terjadi keadaan hipermetabolik, maka diagnosis sulit bila terjadi kelainan selama kehamilan. Namun dokter harus waspada dan harus mempertimbangkan kemungkinan adanya gangguan fungsi tiroid, kemudian membedakan antara perubahan fisiologis atau patologis.

Hormon tiroid sangat penting untuk perkembangan otak janin, neonatus dan setelahnya sampai anak berusia 1 – 2 tahun.

Keadaan hipo atau hipertiroidisme, dapat berpengaruh pada janin yang dikandung dan berpengaruh pada perkembangan anak selanjutnya. Sehingga sebaiknya dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid bilamana dicurigai atau didapatkan tanda hipo atau hipertiroidisme pada ibu hamil.

Sebaiknya pengelolaan penyakitnya selama kehamilan, tidak hanya oleh ahli obstetri tetapi juga oleh ahli endokrin yang berpengalaman.

## **Bahan Bacaan:**

Casey B, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239.

Chan S and Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *Journal of Endocrinology*.2000; 165: 1–8

Escobar GM, Obregon MJ, dan Rey FE. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab*.2000; 85: 3975–87

Fort PF and Brown RS. Thyroid Disorders in Infancy. *Pediatric Endocrinology* (Lifshitz F.Eds). 3ed. Marcel Dekker, Inc. NewYork, Bassel, Hongkong.1996:369-81

Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et all. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.

Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41.

Kooistra L, Crawford S, Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal Effects of Maternal Hypothyroxinemia During Early Pregnancy. *Pediatrics*. 2006; 117:161-7

LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid Disorders During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006; 35: 117–36

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349.

Man EB, Holden RH, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy: VII. Development and retardation of 4-year-old progeny of euthyroid and of hypothyroxinemic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 109:12–9

Man EB, Jones WS, Holden RH, Mellits ED. Thyroid function in human pregnancy: VIII. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 111: 905–16

Mestman JH, Goodman TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 41.

Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:127-51.

Mirabella G, Westall CA, Asztalos E, Perlman K, Koren G, and Rovet J. Development of Contrast Sensitivity in Infants with Prenatal and Neonatal Thyroid Hormone Insufficiencies. *Pediatr Res.* 2005; 57: 902–7

Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, deVijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 282–8

Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999; 50:149–155

Porterfield SP and Hendrich CE. The Role of Thyroid Hormones in Prenatal and Neonatal Neurological Development-Current Perspectives. *Endocr rev.* 2005; 14: 94-106

Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6054–60

Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:353.

Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90–5.

Yasuda T, Ohnishi H, Wataki K, Minagawa M, Minamitani K and NIIMI H. Outcome of a Baby Born from a Mother with Acquired Juvenile Hypothyroidism Having Undetectable Thyroid Hormone Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2630–2