

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik



IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 15	No. 2	Hal. 43-72	Surabaya Maret 2009	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 43/DIKTI/Kep/2008, Tanggal 8 Juli 2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Rustadi Sosrosumihardjo, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., DMM., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK(K), Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK(K), Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros, Tahono, dr., Sp.PK(K), Nurhayana Sennang Andi Nanggung, dr., M.Kes., DMM., Sp.PK,
Osman Sianipar, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Dr. Sidarti Soehita, FHS., dr., MS., Sp.PK(K), Purwanto AP, dr., Sp.PK(K),
Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Endang Retnowati, dr., MS., Sp.PK(K), Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K),
Puspa Wardhani, dr., Sp.PK, Bastiana, dr., Maimun Zulhaidah Arthamin, dr., M.Kes., Sp.PK.

Pelaksana Tata Usaha

Ratna Ariantini, dr., Sp.PK, Leonita Aniwati, dr., Sp.PK(K), Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
E-mail: pdspatklin_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
E-mail: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, E-mail: pdspatklin_sby@telkom.net.

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Ukuran Kalsium Ion dalam Serum Total Kalsium (*Calcium Total*) Menggunakan Berbagai Alat Swa-Analisis (*Auto Analyser*)
 (*Measurement of Ionized Calcium in Serum Total Calcium by Various Auto Analyser*)
J. Nugraha, Carolina M Viany S, Soehartini B. S. **43-45**

Penentuan Kadar Lipoprotein Rapatan Tinggi (*High Density*) dengan Dua Pereaksi (Reagen) Berbeda Menggunakan Hitachi 902
 (*HDL Level Determination with Two Different Reagents Measured by Means of Hitachi 902*)
I. Hutagalung, Mansyur Arif **46-48**

Kadar Na, K, Cl pada Ragam (Variasi) Selang Waktu Pemeriksaan Serum
 (*Na, K, Cl Concentration in Time Interval Examination Variations of Serum*)
Nyoman Trisna Yustiani Mutmainnah, Ruland DN Pakasi, Hardjoeno **49-51**

Asosiasi Human Leukocyte Antigen (*HLA*) Karsinoma Nasofaring (KNF)
 (*Human Leukocyte Antigens association with Nasopharyngeal Carcinoma Patients*)
EM. Judajana **52-56**

Analisis Cairan Darah (Transudat) dan Serum Campuran (Eksudat) di Penderita dengan Rembesan Selaput Paru (Efusi Pleura)
 (*Analysis of Transudates and Exudates in Patient with Pleural Effusion*)
Didi Irwadi, Sulina Y. Wibawa, Hardjoeno **57-60**

TELAAH PUSTAKA

Disfungsi Tiroid, Antibodi Peroksidase dan Hormon Perangsangnya
 (*Thyroid Dysfunction, Peroxidase Antibody and Stimulate Hormon*)
Stefanus Lembar, Benny Hartono **61-67**

LAPORAN KASUS

Mutant HBV Infection on aa143 (T143s)
 (Infeksi HBV di aa143 (T143s))
Maimun Z Arthamin **68-71**

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

SAMBUTAN DEWAN REDAKSI

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Ts di seluruh Indonesia,

Terima kasih atas kesetiaan berlangganan IJCP & ML.

Tajuk (topik) masih berkaitan dengan penyakit jangkitan (infeksi) dan pemeriksaan hematologis, kimia klinis dan imunologis memang merupakan satu kesatuan pemeriksaan bidang Patologi Klinik yang saling berkaitan.

Juga kami ucapkan terima kasih atas naskah calon artikel yang telah dikirimkan untuk penerbitan majalah yang akan datang. Kami berharap semakin banyak naskah yang dikirimkan guna mengembangkan penelitian ilmu, pengetahuan dan teknologi di lingkup Patologi Klinik.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Dewan Redaksi IJCP & ML

DISFUNGSI TIROID, ANTIBODI PEROKSIDASE DAN HORMON PERANGSANGNYA

(Thyroid Dysfunction, Peroxidase Antibody and Stimulate Hormon)

Stefanus Lembar*, Benny Hartono**

ABSTRACT

Hypothyroid in the pregnancy particularly in first trimester can influence the development of brain and neurophysiologic system in foetus. The diagnose approach of hypothyroid with laboratory evaluation which measure AntiTPO, TSH, and FT₄ is the recommended choice. Full attention should be paid towards the treatment and management of hypothyroid in the pregnancy in order to avoid any bad complication.

Key words: *hypothyroid, thyroid peroxidase antibodies, thyroid stimulating hormone*

PENDAHULUAN

Kelebihan atau kekurangan hormon tiroid telah lama diketahui dapat memengaruhi ibu dan janin di semua tingkat kehamilan. Hipotiroidisme maternal adalah kelainan fungsi tiroid yang paling sering terjadi di kehamilan dan berhubungan dengan keguguran, tekanan darah tinggi (hipertensi) yang terimbas (-induksi) kehamilan, kelahiran belum saatnya (*premature*), terlepasnya tembuni (solusio plasenta), berat bayi lahir rendah, dan penurunan fungsi kecendekiaan (intelektual). Hal ini berhubungan baik dengan keadaan hipotiroidisme klinis (meningkatnya kepekatan atau konsentrasi serum TSH dan menurunnya kepekatan serum FT₄) maupun di hipotiroidisme subklinis (meningkatnya kepekatan TSH serum dan normalnya kepekatan serum FT₄).¹ Janin dari ibu yang mengalami kekahatan (defisiensi) tiroid dalam dua per tiga masa akhir kehamilan (gestasi) dan bulan pertama pascakelahirannya, mengalami rencat jiwa (retardasi mental) dan gangguan fungsi (defisit) psikoneurologis lebih besar 15–20% dibandingkan dengan janin yang dilahirkan dari ibu yang tidak mengalami hipotiroidisme.²

Tiroid sendiri secara embriologis berasal dari pelepasan sarung epitel faring (evaginasi epitel faringeal) dengan beberapa penyebab (kontribusi) kantung faring (faringeal) lateral. Kelenjar (Glandula) tiroid tampak sebagai proliferasi epitel di dasar faring, antara tuberkulum selirang (impar) dan penyatuan sel

mani serta telur (kopula), di sebuah titik yang kelak menjadi lubang dubur (caecum foramen). Kemudian, tiroid turun di depan usus faring (faringeal) sebagai penonjolan keluar (divertikulum) yang berlobus dua. Selama berpindah tempat (migrasinya) ini, tiroid tetap dihubungkan dengan lidah oleh saluran kelenjar tiroid (*ductus thyroglossus*) yang nantinya menjadi padat serta lenyap. Pada perkembangan selanjutnya, kelenjar tiroid bergerak turun ke depan tulang tiroid dan tulang rawan laring. Tiroid mencapai kedudukan tetapnya di depan trakea pada minggu ke-7. Pada saat itu, tiroid sudah berupa sebuah gentingan (isthmus) kecil di tengah dan dua lobus lateral.³

Tiroid fetus mempunyai kemampuan untuk memekatkan (-mengkonsentrasikan) dan membuat yodium organik sekitar minggu ke-10 kehamilan. Baik T₄ maupun TSH dapat dikenali (-deteksi) dalam darah pada trimester kedua. Peningkatan T₄ serum disebabkan oleh peningkatan rembihan (sekresi) tiroid maupun dengan munculnya globulin terikat tiroksin/*Thyroxine Binding Globulin* (TBG) di plasma. Peningkatan TSH merupakan cerminan kematangan (refleksi maturasi) hipotalamus janin (fetus) yang melepaskan TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). TRH maternal dapat melewati tembuni (plasenta) dan memainkan peranan dalam perkembangan aksis hipofisis-tiroid janin.⁴

Beberapa bukti penelitian di daerah endemik kekahatan (defisiensi) yodium, saat asupan yodium sangat rendah, baik ibu hamil maupun janinnya

* Departemen Patologi Klinik FK Unika Atma Jaya
Jl. Pluit Raya No. 2. Jakarta Utara

** Alumni FK Unika Atma Jaya
Jl. Pluit Raya No. 2. Jakarta Utara

memiliki fungsi tiroid yang buruk. Akibatnya, janin mengalami rencat jiwa (retardasi mental) dan cacat (defek) psikoneurologis. Umumnya di Indonesia diagnosis tidak dilakukan sampai penyakit tiroid menjadi parah, sehingga pengobatan menjadi tidak tepat guna (efektif). Mengingat pentingnya hormon tiroid bagi janin, maka di artikel ini akan dibahas kekahatan (defisiensi) tiroid dalam kehamilan dan penyulitnya (komplikasinya) pada perkembangan otak janin; mulai dari diagnosis dini hingga penatalaksanaan yang tepat guna yang dapat dilakukan.

ASAL PENYAKIT (ETIOLOGI) DAN KEWABAHANNYA (EPIDEMIOLOGI)^{5,6}

Kelainan fungsi tiroid 4 sampai 5 kali lipat lebih banyak terjadi di perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Sebagian terjadi di perempuan usia subur. Perubahan hormonal dan metabolik selama kehamilan menyebabkan perubahan tolok ukur (parameter) biokimiawi fungsi tiroid. Kelainan fungsi tiroid di ibu hamil yang paling sering terjadi adalah hipotiroidisme.

Perkembangan penyakit tiroid sering perlahan dan tersembunyi. Rembihan (sekresi) dua hormon yang dihasilkan (-produksi) tiroid yaitu tiroksin (T_4) dan tri-iodotironin (T_3), diatur (-regulasi) oleh banyaknya TSH yang dilepaskan dari kelenjar hipofisis dan diterima oleh kelenjar tiroid. Kadar TSH yang tinggi memengaruhi fungsi tiroid secara berarti (signifikan), khususnya terjadi selama kehamilan. Penyakit tiroid dan kehamilan memiliki gejala yang sama, sehingga sulit mengetahui gejala yang muncul terlebih dahulu. Hal ini penting untuk dibedakan karena perubahan fungsi tiroid maternal dapat menyebabkan penyulit kelahiran (komplikasi obstetrik) yang parah bagi ibu dan anak, sehingga diperlukan penilaian (evaluasi) laboratorik untuk mengetahui keadaan (status) tiroid maternal.

Perseorangan (individu) dengan berkebahayaan (risiko) tinggi mengalami hipotiroidisme selama kehamilan adalah mereka yang memiliki:⁷ Kecenderungan hipotiroidisme sebelum kehamilan, riwayat penyakit tiroid autoimun dalam keluarga dan dirinya sendiri, diabetes mellitus tipe 1, kelainan autoimun lain seperti reumatoid arthritis, sindrom Sjörgeren, penurunan cadangan tiroid (mungkin disebabkan oleh riwayat radiasi leher dan bagian/parsial tiroidektomi).

Sebagai gambaran epidemiologi hubungan antara hipotiroidisme dengan fungsi psikoneurologis, di Belanda janin usia 10 bulan yang serum tiroksin bebas di bawah persentil 10 saat diukur pada kehamilan 12 minggu, memiliki nilai (skor) rendah dengan

pengukuran penjurus perkembangan psikomotor skala Bayley pertumbuhan anak (*Psychomotor Development Index of the Bayley Scales of Infant Development*) saat memasuki masa bayi-remaja. Penelitian Haddow dkk,² juga memberikan bukti tambahan hipotiroidisme, bahwa di wanita hamil menimbulkan dampak (efek) yang buruk bagi janin di Amerika Serikat. Dari 62 anak berusia antara 7 sampai 9 tahun yang ibunya menderita hipotiroidisme saat kehamilan trimester kedua, nilai IQ dan nilai beberapa uji bawah (subtes) menunjukkan nilai lebih rendah dibandingkan dengan 124 anak lain yang ibunya memiliki fungsi tiroid normal saat kehamilan. Di samping itu 62 anak tersebut juga mengalami kesulitan belajar di sekolah atau sering tidak naik kelas. Di antara anak yang ibunya menderita hipotiroidisme, nilai paling rendah terdapat di 48 anak yang ibunya tidak mendapat terapi tiroksin; 19%-nya memiliki nilai 85 atau kurang. Hasil ini membuat Haddow dkk,² untuk menyarankan perempuan hamil disaring (-skrining) untuk mengukur kadar TSH. Penyigian (survey) 14.000 perempuan hamil di Jepang, Belgia, dan Amerika Serikat, 0,3%, 2,2%, dan 2,5 % memiliki kepekatan (konsentrasi) TSH yang tinggi. Kebanyakan dari mereka menderita hipotiroidisme subklinis (TSH yang tinggi dan tiroksin normal) dibandingkan dengan hipotiroidisme klinis (TSH serum tinggi dan tiroksin serum rendah), serta terdapatnya autoimun tiroiditis kronis.⁷

BIOKIMIA DAN BANGUN (STRUKTUR) MOLEKUL⁸

a. Penerima (reseptor) inti atom (nuklir) hormon tiroid dalam otak

Akhir-akhir ini telitian (hasil meneliti) membuktikan bahwa mekanisme hormon tiroid membantu perkembangan otak berdasarkan pengandaian (asumsi) bahwa kerja hormon tiroid terletak di jalur inti atom (nuklir) saraf sama seperti yang terjadi di jaringan lain. Kemungkinan bahwa hormon tiroid juga bekerja di jalur luar inti atom (ekstranuklir) sedang diteliti. Penerima nuklir khas (spesifik) T_3 di otak tikus dewasa pertama kali ditemukan in vivo secara analisis penenuhan (saturasi) setelah menyuntik (injeksi) intravena T_3 yang sudah ditandai (-labeli) I^{125} bersama meningkatkan kepekatan (konsentrasi) T_3 yang tidak diberi tanda (label). Dilain pihak, teknik in vitro dikembangkan untuk mengenali (-deteksi) dan mengucilkan (-isolasi) penerima dengan menganalisis ikatan T_3 dalam inti (nukleus) utuh atau sarinya (ekstraknya) Hal ini memungkinkan untuk mengenali (-deteksi) penerima dalam otak janin tikus, domba, dan manusia. Pengenalan tempat ini menunjukkan gaya gabung (afinitas)

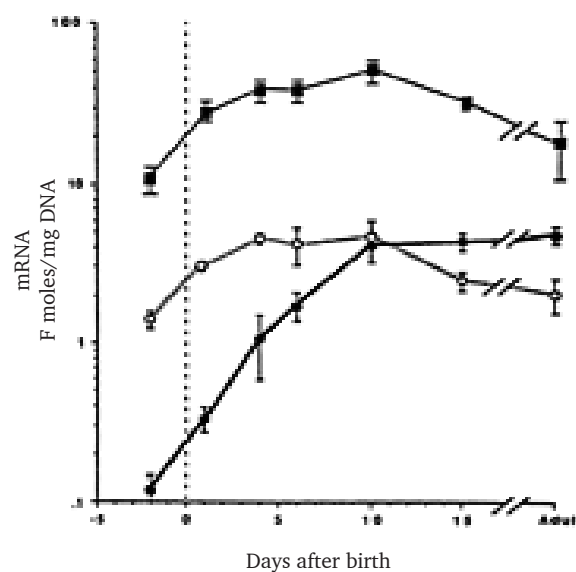
Tabel 1. Penilaian (evaluasi) psikoneurologis terhadap anak berusia 7 sampai 9 tahun yang lahir dari perempuan hipotiroidisme tidak diobati (-terapi) dibandingkan dengan pengendali (kontrol) normal¹⁵

Faktor	Hipotiroidisme tidak diobati (-terapi) (n = 48)	Perempuan pengendali (kontrol) (n = 124)	Nilai P
Kepekatan (konsentrasi) TSH serum (μ IU/L)	13,2	1,4	< 0,001
Kepekatan (konsentrasi) T4 bebas serum (ng/dL)	0,71	0,97	< 0,001
Peningkatan antibodi antitiroid serum	77%	14%	< 0,001
Nilai (skor) IQ menggunakan WISC III skala penuh	100	107	0,005
Masalah belajar di sekolah	21%	11%	0,09

dan kekhasan (spesifisitas) tinggi bagi analog hormon tiroid aktif yang menggambarkan tempat awal (inisiasi) kerja hormon tiroid itu sendiri secara kuat.

Penelitian oleh Schwartz dan Oppenheimer,⁸ menunjukkan bahwa di otak tikus dalam kehamilan lanjut, terjadi lecutan sementara kepekatan T_3 plasma segera setelah kelahiran. Perz-Castillo dkk seperti yang dikutip oleh Schwartz,⁸ meneliti penerima T_3 berada di otak tikus saat masa kehamilan (gestasi) 14 hari. Metode lain menggunakan teknik yang lebih peka (sensitif) dengan hibridisasi in situ, mampu memperagakan (-ndemonstrasikan) kehadiran dan penempatan (lokalisasi) *Thyroid Receptor β* (TR β) di otak janin. Baik TR β 1 dan β 2 ditemukan saat kehamilan 12 hari di gelembung (vesikel) bakal telinga yang nantinya berkembang menjadi rumah siput telinga (koklea). Hal ini merupakan sesuatu yang menarik sebab laporan telitian lain menunjukkan kurun waktu (periode) genting (kritis) kerja hormon tiroid pada perkembangan rumah siput telinga (koklea), baik secara anatomis maupun fungsi berada pada kurun waktu perinatal mulai hari ke-88 kehamilan sampai hari ke 5 setelah melahirkan. Kadar penerima inti (reseptor nukleus) T_3 sangat rendah ditemukan di otak janin manusia pada minggu ke-10 kehamilan, tetapi kepekataannya meningkat 10 kali lipat pada minggu ke-16. Jadi, penerima inti (reseptor nukleus) sudah ada sebelum rembihan (sekresi) hormon tiroid terjadi.

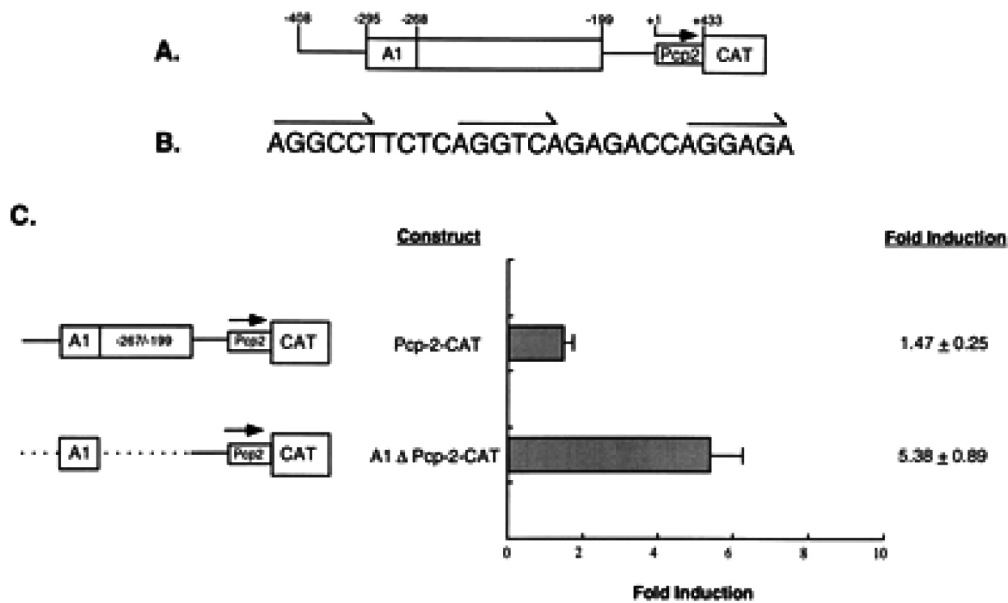
- b. Penerima (reseptor) isoform hormon tiroid dan penyebarannya (distribusinya) ke jaringan
Perkembangan penting kerja hormon tiroid adalah pemindatikan (kloning) 2 gen penyandi (-gkode) yang secara akitan (struktur) memiliki kemiripan, tetapi berbeda di penerimanya. T_3 penerima α ($T_3 R\alpha$) dan T_3 penerima β ($T_3 R\beta$) terletak di genom manusia kromosom 17 dan 3. Beberapa peneliti menganggap ragam penerima (variasi reseptor) ini dikarenakan adanya penerima khusus



Gambar 1. Tingkat reseptor hormon tiroid di otak tikus saat usia kehamilan (gestasi) 19 hari hingga 2 bulan kelahiran

dan menghasilkan dampak faali (efek fisiologis) yang melemahkan T_3 . Di samping itu terdapat 2 isoform dari $T_3 R\beta$ yakni $T_3 R\beta$ 1 yang tersebar luas di jaringan tikus, dan $T_3 R\beta$ 2 yang terpekat (konsentrasi) tinggi di hipofisis.

- c. Persitindakan (interaksi) ligan, penerima (reseptor), dan DNA
Dasawarsa (dekade) yang lalu telah ditemukan persitindakan (interaksi) T_3 dan penerima (reseptor)-nya dengan protein nuklir lain dan runtunan khas (sekuens spesifik) DNA. Penerima hormon tiroid terikat ke runtunan (sekuens) DNA sebagai unsur tanggapan hormon tiroid atau *thyroid hormone response elements* (TRES). TRE terdiri dari dua heksamer DNA, dengan runtunan (sekuens) AGGTCA. Secara singkat, cara kerja TRE ini membuat gen terdekat melakukan transkripsi terhadap hormon tiroid, dan biasanya tanggapan

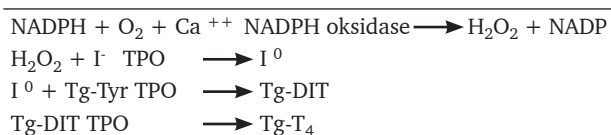


Gambar 2. Lokalisasi *Thyroid Hormone Response Element* (TRE)

(respons) ini terjadi melalui proses imbasan (induksi).

d. Peran *Thyroid Peroxidase*

Pernah dilaporkan bahwa 63% perempuan (26 dari 41) yang mengalami hipotiroid berhubungan dengan autoimunitas tiroid. Dalam hal ini ditemukan *Thyroid Peroxidase Antibodies* (AntiTPO) di perempuan tersebut dengan titer antara 400–5000 U/mL. *Thyroid Peroxidase* (TPO) sendiri merupakan salah satu protein kunci dalam biosintesis hormon tiroid. TPO berukuran 130 kDa yang 44%-nya bersepancaran (-homologi) dengan mieloperoksidase. TPO bersifat antigenic, sehingga dapat digunakan sebagai penanda penyakit.⁶



Gambar 3. Tahap iodinasi tiroglobulin dalam pembentukan tiroksin.⁶

Jadi jelas bahwa AntiTPO merupakan penanda awal bahaya kenaikan TSH di hipotiroidisme. Perserangan dengan kenaikan kadar AntiTPO dan TSH, sekitar 5% akan berkembang menjadi hipotiroidisme klinis.

FAAL (FISIOLOGI) HORMON TIROID DAN PENGARUHNYA KE OTAK^{5,6,8,9}

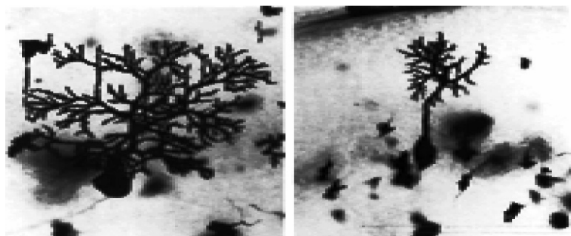
Secara umum telah diterima model cara kerja hormon tiroid, bahwa T₃ merupakan hormon utama dan fungsi T₄ adalah sebagai prazat (precursor) T₃ dalam mengawaion (deionisasi) T₄ oleh iodotironin

deiodinase. Hipotesis ini berdasarkan T₃ terikat oleh penerima inti/reseptor nukleus (T₃R) dengan gaya gabung (afinitas) lebih besar dibandingkan dengan T₄ dan persitindakan (interaksi) dari penerima hormone (reseptor *hormone*) ini memulai terjadinya deret jenjang (kaskade) yang hasilnya memperkuat atau melemahkan gambaran (ekspresi) gen terikat himpunan (kompleks) T₃-T₃R. Salah satu keuntungan perubahan T₄ ke T₃ adalah memperlambat perputaran bagian (fraksional) T₄ dibandingkan dengan T₃, membantu mempertahankan kadar peredaran (sirkulasi) T₃ dalam keadaan mantap (stabil). Kadar serum T₄ memainkan peran tambahan dalam homeostasis hormon tiroid. Ini ditandai dengan rendahnya kepekatan (konsentrasi) serum T₄, seperti yang terjadi di kekahatan (defisiensi) yodium, kegiatan (aktivitas) iodotironin 5-deionidase tipe II meningkat di otak, menyebabkan peningkatan pengubahan (konversi) T₄ menjadi T₃.

Persitindakan T₄ dan T₃ berperan dalam hormon tiroid, yaitu mengandaikan (asumsi) kepentingan kedua hormon tersebut pada perkembangan otak. Otak secara khusus kaya akan iodotironin 5-deiodinase tipe II. Telitian memperkuat anggapan bahwa kegiatan 5'-deiodinase tipe II di otak hewan, hipotiroid bekerja mempertahankan tingkat kecukupan T₃ intrasel, menunjukkan persitindakan T₃ dengan penerima inti atom yang khas (reseptor nuklear spesifik) adalah langkah penting dalam penengahan (mediasi) kerja hormon tiroid di otak. Di tikus dewasa, van Doorn dkk memperkirakan sebanyak 65% T₃ berada di kulit otak besar (korteks serebral) dan 50% di otak kecil (serebelum). Crantz dkk melaporkan perbandingan inti (proporsi nucleus) T₃ yang lebih tinggi lagi (> 80% di otak besar (serebrum) dan 67% di otak

kecil atau serebelum). Ruiz de Ona dan sejawatnya (koleganya) menunjukkan, bahwa di tikus, kadar T_4 otak janin meningkat berbanding lurus dengan T_4 plasma pada usia kehamilan (gestasi) yang sudah lanjut. T_3 di otak janin meningkat 18 kali lipat, 6 kali lipat lebihnya dibandingkan dengan perubahan T_3 di plasma, pada saat ini pula terjadi peningkatan kegiatan 5-deiodinase tipe II di otak.

Aktivitas 5'-deiodinase tipe II di otak meningkat sebagai reaksi terhadap rendahnya kepekatan T_4 , kadar T_4 berfungsi (-tindak) sebagai dasar (substrat) untuk menjaga kepekatan T_3 agar normal atau mendekati normal di otak. Hal ini merupakan perkara penting, yaitu bahwa anak-anak akan memiliki perkembangan kecerdasan yang normal jika diobati (-terapi) secara tepat saat lahir. Penelitian oleh Morreale de Escobar dkk menunjukkan bahwa hormon ibu tidaklah ikut (kontribusi) berpengaruh kepada kematangan (maturasi) otak selama tiroid janin sudah berfungsi normal. Namun, janin memiliki berat badan dan otak yang rendah, pengurangan protein otak serta kepekatan DNA. Bonet dan Herrera menyimpulkan rencat (retardasi) tubuh janin dan perkembangan otak hanya akan muncul jika hipotiroidisme maternal terjadi saat pertengahan awal kehamilan ketika terjadi perubahan metabolik besar-besaran sesuai perkembangan kehamilan. Tidak ada dampak (efek) yang timbul jika hipotiroidisme terjadi pada pertengahan kedua kehamilan.



Gambar 4. Morfologi perkembangan sel Purkinje di otak kecil (serebellum) tikus normal usia 14 hari (Kiri). Perkembangan otak tikus hipotiroid (Kanan.).⁸

DIAGNOSIS DAN PENYARINGAN (SKRINING)^{10,11}

Pemeriksaan Anti TPO dapat menjadi tolok ukur (parameter) untuk menetapkan diagnosis hipotiroid di kehamilan. AntiTPO merupakan petanda awal bahaya (risiko) kenaikan TSH di hipotiroidisme. Perseorangan (individu) dengan kenaikan kadar AntiTPO dan TSH, sekitar 5% akan berkembang menjadi hipotiroidisme klinis. Petunjuk (indikasi) pemeriksaan AntiTPO antara lain: Membantu menetapkan diagnosis penyakit tiroid autoimun, Menentukan adanya faktor bahaya ke penyakit

tiroid autoimun, hipotiroidisme selama pengobatan (terapi) interferon alfa, interleukin 2 atau litium. Adakah gangguan fungsi (disfungsi) tiroid selama pengobatan amiodarone, hipotiroidisme di pasien sindrom *Down*. Adakah disfungsi tiroid selama kehamilan dan tiroiditis pascapersalin (*post partum*), keguguran dan kegagalan pembiakan *in vitro* (*in vitro fertilization*).

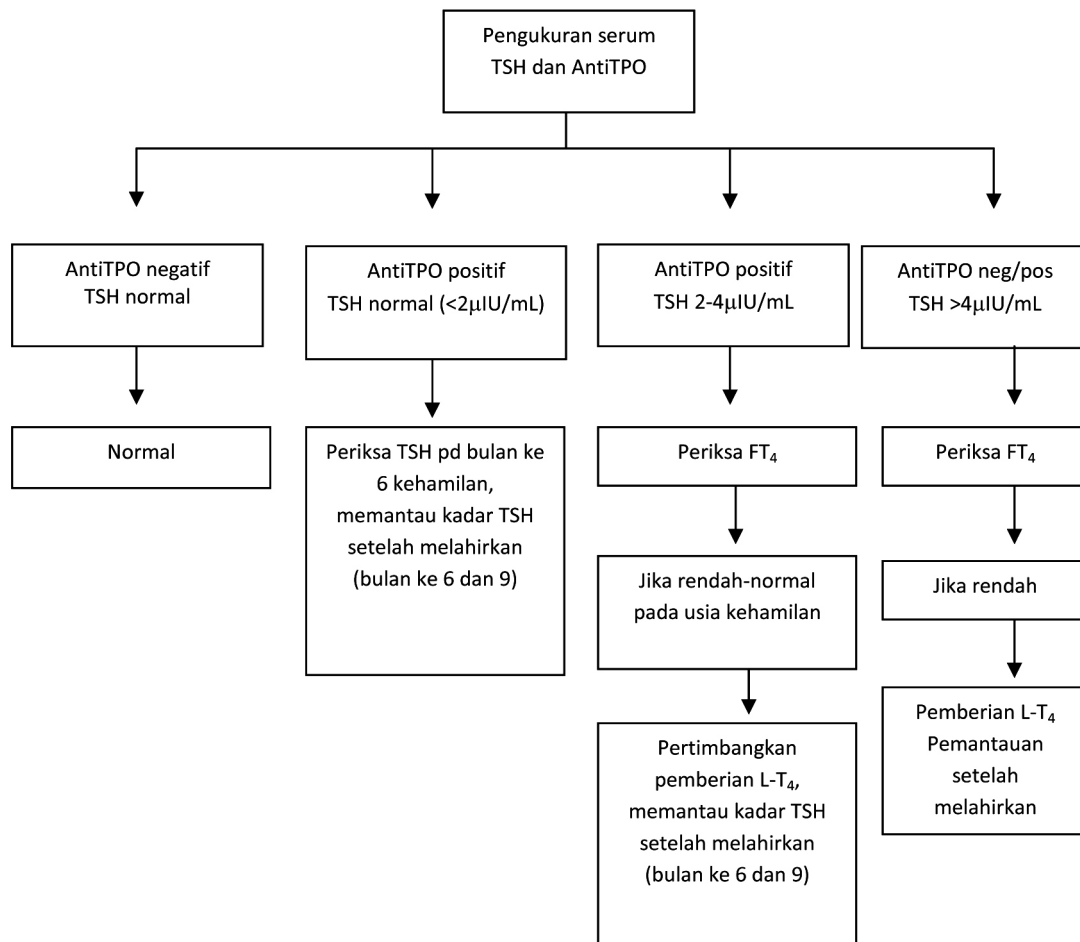
Berikut dijelaskan alur pemeriksaan untuk menentukan kelainan tiroid di perempuan hamil dengan pendekatan pemeriksaan AntiTPO dan TSH.

Kepekatan serum TSH, FT₄, dan FT₃ dapat diukur dengan *Modular E 170 analyzer* (penentu kadar imun elektro kimia berpendaran cahaya swakerja lengkap/*fully automated electrochemiluminescent immunoassay*) dengan nilai rujukan (referensi) TSH: 0,27–4,2 μ IU/L, FT₄: 12–23 pmol/L, dan FT₃: 4–7,8 pmol/L. Dalam mengukur serum antibodi tiroid peroksidase menggunakan *calibre enzyme-linked immunosorbent assay* dengan nilai referensi normal: ≤ 2 U/mL.

PENATALAKSANAAN⁶

Pada penanganan kasus hipotiroid di dalam kehamilan, penyaringan (skrining) secara sistematis pada awal kehamilan sangatlah berguna, meskipun ketika tingkat kekahatan (defisiensi)-nya ringan dan tidak menyebabkan penampakan (manifestasi) klinis yang jelas. Pemeriksaan awal dilakukan saat kunjungan prenatal pertama, khususnya pada trimester pertama, sedangkan pemeriksaan selanjutnya terhadap perempuan harus dilakukan kepada mereka yang memperoleh hasil positif, dan diteruskan dengan pemberian pengobatan yang sesuai.

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pengobatan hipotiroidisme adalah: takaran obat (dosis) awal, cara menaikkan dosis tiroksin. Asas penyulihan (prinsip substitusi) adalah mengganti kekurangan produksi hormon tiroid endogen pasien. Penunjuk (indikator) kecukupan terbaik (optimal) ialah kadar TSH normal. Takaran obat penekanan (dosis supresi) tidak dianjurkan, sebab terdapat bahaya gangguan jantung dan kepadatan (densitas) mineral. L-tiroksin (L-T₄), L-triiodotironin (L-T₃), maupun bubuk (pulvis) tiroid tersedia. Bubuk (pulvis) tidak digunakan lagi karena dampaknya yang sulit diramalkan. T₃ tidak digunakan lagi sebagai pengganti (substitusi) karena waktu paruhnya pendek, hingga perlu diberikan beberapa kali sehari. Obat oral terbaik adalah T₄. Akhirnya ini dilaporkan bahwa gabungan (kombinasi) pengobatan T₄ dengan T₃ (50 μ g T₄ dengan 12,5 μ g T₃) memperbaiki suasana hati (*mood*) dan faal neuropsikologis.



Gambar 5. Algoritme penyaringan (skrining) tiroid autoimun dan hipotiroidisme di perempuan hamil.¹⁰

Tiroksin dianjurkan untuk diminum pagi hari dalam keadaan perut kosong dan tidak bersama bahan lain yang mengganggu penyerapan oleh usus, sebagai contoh sukralfat, alumunium hidroksida, kolestiramin, formula kedele, sulfas ferosus, kalsium karbonat. Dosis rerata pengganti (substitusi) L-T₄ ialah 112 µg/hari atau 1.6 µg/kg BB. Untuk L-T₃ 25–50 µg. kadar TSH awal seringkali dapat digunakan patokan dosis pengganti: TSH 20 µIU/mL butuh 50–75 µg tiroksin sehari, TSH 44–75 µIU/mL butuh 100–150 µg. Dalam kasus hipotiroidisme subklinis dengan pengganti tiroksin di kasus dengan TSH > 10 mIU/mL menunjukkan perbaikan keluhan dan kelainan sasaran (objektif) jantung.

SIMPULAN

Penilaian (evaluasi) kelainan fungsi tiroid selama kehamilan penting dilakukan, karena hipotiroidisme maternal dapat menyebabkan kehilangan janin, hipertensi kehamilan, kelahiran belum waktu/saatnya (premature), dan berkurangnya fungsi kecendekiaan (intelektual) keturunannya. Penyaringan (skrining)

dengan menilai hasil laboratorik yang khas (spesifik) yaitu hormon perangsang tiroid atau *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan *Thyroid Peroxidase Antibodies* (AntiTPO) membantu menentukan diagnosis dan pengobatan yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brent GA. Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant woman: Is case finding enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 39–41.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos ML, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
3. Sadler TW. Thyroid gland: Langman’s medical embryology 7th ed. New York: Williams and Wilkins; 1995. p. 329–31.
4. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland: Harrison’s principle of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2104–13.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gistralp LC. Thyroid and other endocrine disorders: Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1189–1204.
6. Djokomoeljanto R. Kelenjar tiroid, hipotiroidisme dan hipertiroidisme. Buku ajar ilmu penyakit dalam Vol III, Ed ke 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006. h. 1955–65.

7. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development: *New Engl J Med* 1999; 34: 601–2.
8. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development: *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 18(4): 462–75.
9. Casey BM, Dashe JS, Wells E, McIntire DD, Byrd N, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes: *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–45.
10. Prodia. AntiTPO Deteksi Dini Hipotiroidisme pada Kehamilan. Juni 2008.
11. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Siels B Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–7.