

SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS INSTRUMEN SKRINING HIPOTIROID UNTUK DIAGNOSIS HIPOTIROID PADA ANAK BATITA DI DAERAH ENDEMIK GAKI

Hypothyroid Screening Instrument Sensitivity and Specificity for Hypothyroidism Diagnosis in under Three Years Children in IDD Endemic Area

Yusi Dwi Nurcahyani*¹, Donny K Mulyantoro¹, Prihatin Broto Sukandar¹,

M. Samsudin¹, Nur Ihsan¹

¹Balai Litbang GAKI Magelang

Kavling Jayan, Borobudur, Magelang, Indonesia

*e-mail: youseedn@gmail.com

Submitted: October 27th, 2017, revised: November 6th, 2017, approved: November 13th, 2017

ABSTRACT

Background. The discovery of case and early treatment of hypothyroidism in under three years children is very important because late diagnosis will cause permanent intellectual and neurological dysfunction. Hypothyroidism can be diagnosed more accurately by laboratory examination, but it will be expensive and less practical when conducted in the field setting. Hypothyroid screening instrument tools (ISH) has been used as an alternative for the detection of hypothyroidism in children among under three years. The instrument should be easy, cheap and can provide a reliable diagnostic result. **Objective.** The aim of this study was to assess the sensitivity and specificity of the hypothyroid screening instrument for diagnosing hypothyroidism. **Method.** This study was conducted in Magelang, Wonosobo, Temanggung, Purworejo, Situbondo, and Jember for ten months. Twenty-six symptoms of hypothyroid were analyzed using crossed tabulation with 5% significance level. **Results.** The sensitivity and specificity of the hypothyroid screening instrument (ISH) compared with the gold standard is low (Se 26.3, Sp 90.3, area under curve (AUC) 58.3%). The strength of the relationship hypothyroid screening instrument (ISH) compared with the gold standard is OR 3.329 (1.621–6.835; 95% CI). The multivariate test corrects the probability of a toddler who has an ISH score of >5 to become hypothyroid 2.253 (1.011-5.022, 95% CI), area under curve (AUC) increase to 70%. **Conclusion.** Hypothyroid screening instrument in children among under three years was neither sensitive nor specific for diagnosing hypothyroidism.

Keywords: hypothyroid screening instrument, sensitivity, specificity, toddler

ABSTRAK

Latar Belakang. Penemuan kasus dan pengobatan dini hipotiroid pada anak batita sangat penting karena keterlambatan hal tersebut menyebabkan kelainan intelektual dan atau fungsi neurologis yang menetap. Penegakan diagnosis hipotiroid lebih akurat dengan pemeriksaan laboratorium, tetapi akan mahal dan kurang praktis jika di lakukan di lapangan. Instrumen skrining hipotiroid dapat digunakan sebagai alternatif untuk mendeteksi hipotiroid pada anak batita. Instrumen seharusnya mudah, murah, dan memberikan hasil diagnostik yang dapat diandalkan. **Tujuan.** Tujuan penelitian untuk mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas instrumen skrining hipotiroid. **Metode.** Penelitian observasional dengan desain uji diagnostik ini dilakukan di Kabupaten Magelang, Wonosobo, Temanggung, Purworejo, Situbondo, dan Jember selama 10 bulan. Variabel yang dianalisis adalah 26 gejala hipotiroid pada anak batita. Baku emas berdasarkan pemeriksaan laboratorium kadar TSH dan fT4. Analisis untuk mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas dilakukan tabulasi silang dengan tingkat kemaknaan 5%. **Hasil.** Nilai sensitivitas dan spesifisitas instrumen skrining hipotiroid (ISH) dengan *cut off* >5 dibandingkan dengan baku emas rendah (Se 26,3, Sp 90,3; *area under curve* (AUC) 58,3%). Kekuatan

hubungan antara skor ISH dengan *cut off* >5 dibandingkan baku emas adalah OR 3,329 (1,621-6,835; 95% CI). Uji multivariat mengoreksi probabilitas anak batita yang mempunyai skor ISH >5 untuk menjadi hipotiroid 2,253 (1,011-5,022 95% CI) dan terjadi peningkatan *area under the curve* (AUC) menjadi 70%. **Kesimpulan.** Instrumen skrining hipotiroid pada anak batita kurang sensitif dan kurang spesifik untuk mendiagnosis hipotiroid.

Kata kunci: instrumen skrining hipotiroid, sensitivitas, spesifisitas, anak batita

LATAR BELAKANG

Terganggunya produksi hormon tiroid berdampak terhadap kelangsungan hidup dan kualitas sumber daya manusia. Akibat yang umum terlihat gondok dan kretin. Gangguan lebih luas berupa gangguan pertumbuhan dan kelemahan fisik, kegagalan reproduksi, hipotiroid, kerusakan perkembangan sistem saraf, serta gangguan fungsi mental, yang dapat berpengaruh terhadap kehilangan nilai *Intelligence Quotient* (IQ) yang identik dengan kecerdasan dan produktivitas.¹

Hormon tiroid berperan penting sebagai pengatur mielinasi sistem saraf, pertumbuhan dan pubertas, perkembangan gigi dan tulang, metabolisme dan fungsi organ.² Kekurangan produksi hormon tiroid (hipotiroidisme) pada masa bayi yang tidak segera ditangani dapat menyebabkan kerusakan permanen sistem saraf, keterlambatan perkembangan, gangguan pendengaran dan bicara. Hal ini karena sistem tiroid belum matang sehingga sangat rentan terhadap disfungsi tiroid.³ Konsekuensi klinis pada bayi atau anak tergantung pada usia mulai timbulnya hipotiroidisme.⁴

Diagnosis dan pengobatan dini sangat penting untuk mencegah timbulnya atau meringankan derajat disabilitas intelektual.⁵ Skrining hipotiroidisme terhadap bayi baru lahir memberikan solusi untuk menemukan kasus hipotiroid dini. Namun demikian, pelaksanaan program skrining neonatal di negara berkembang seperti Indonesia banyak mengalami kendala, sehingga cakupan skrining neonatal di Indonesia kurang dari satu persen dari jumlah seluruh bayi

lahir.⁶ Di seluruh dunia, hanya 29,3 persen bayi baru lahir yang mendapatkan skrining hipotiroid kongenital. Rasio kejadian hipotiroid kongenital di dunia 1:3000. Diperkirakan sekitar 29.840 kasus hipotiroid kongenital per tahun tidak terdeteksi dan tidak mendapatkan pengobatan dini di daerah yang tidak memiliki program skrining hipotiroid kongenital.⁶ Rendahnya cakupan program skrining ini menyebabkan bayi hipotiroid kongenital terlambat didiagnosis, sehingga hilang kesempatan untuk meminimalisir morbiditas.⁷

Alternatif lain pelaksanaan skrining hipotiroid pada bayi adalah dengan menggunakan *Neonatal Hypothyroid Index* (NHI) yang disusun berdasarkan manifestasi klinis kondisi hipotiroid pada bayi. Bayi dengan skor lebih atau sama dengan empat poin akan dirujuk untuk mendapatkan pemeriksaan lebih lanjut.⁸ Beberapa kabupaten atau kota endemik GAKI telah melaksanakan pemeriksaan NHI pada bayi baru lahir yang dilakukan bidan bersamaan dengan kunjungan neonatus. Namun demikian, penemuan kasus bayi hipotiroid masih rendah karena manifestasi klinis hipotiroidisme pada periode bayi sangat sulit ditemukan. Hormon tiroid dari ibu melalui plasenta memberikan perlindungan sementara pada bayi.⁹ Walaupun bayi tidak dapat memproduksi tiroksin (T4) sama sekali, kadar T4 dalam darahnya masih 25–50 persen kadar normal.¹⁰

Pelaksanaan skrining hipotiroid sebaiknya tidak hanya dilakukan pada bayi baru lahir, tetapi juga perlu dilakukan pada bayi lebih dari enam bulan. Manifestasi klinis pada bayi hipotiroid

semakin jelas seiring bertambahnya umur⁹, dan biasanya muncul pada usia enam bulan.¹⁰ Untuk itu, diperlukan alat skrining hipotiroid yang dapat digunakan pada anak usia 12–36 bulan yang merupakan masa periode kritis tumbuh kembang anak. Alat tersebut harus lebih mudah, murah, sederhana, dan dapat mendiagnosis pada fase lebih dini.¹¹

Berbagai manifestasi klinis hipotiroid pada anak dapat dijadikan dasar penyusunan instrumen sebagai alternatif metode skrining hipotiroid. Gejala klinis hipotiroid berat pada anak yang paling sering muncul adalah perkembangan motorik terlambat, konstipasi, aktivitas menurun, makroglosia, pucat, wajah khas, susah makan, hipotonia, hernia umbilikal. ¹²⁻¹⁴

Klinik Litbang GAKI Magelang mempunyai instrumen skrining hipotiroid sebagai dasar merujuk pasien. Instrumen skrining tersebut perlu dikembangkan, diteliti, dan divalidasi lebih lanjut untuk mengevaluasi sensitivitas dan spesifisitasnya, sehingga hasil diagnostiknya tetap bisa diandalkan. Pengembangan dan validasi instrumen skrining hipotiroid pada anak dapat membantu penemuan penderita hipotiroid lebih dini sehingga dapat mencegah kerusakan fungsi intelektual dan neurologis anak. Penelitian ini bertujuan untuk menguji sensitivitas dan spesifisitas instrumen skrining hipotiroid pada anak bawah tiga tahun (batita).

METODE

Data penelitian diambil di Kabupaten Magelang, Wonosobo, Purworejo, dan Temanggung (Jawa Tengah), Situbondo dan Jember (Jawa Timur) selama 10 bulan. Magelang merupakan daerah *replete* GAKI. Pemetaan yang dilakukan Dinas Kesehatan Provinsi Jateng tahun 2004 menyatakan bahwa Temanggung merupakan daerah endemik GAKI berat, dan Wonosobo, Jember, Situbondo adalah daerah

endemik GAKI sedang.^{15,16} Klinik Litbang GAKI Magelang menangani beberapa kasus kretin baru pada usia anak balita dan usia sekolah yang merupakan hasil rujukan dari Kabupaten Wonosobo, Temanggung, dan Purworejo. Jenis penelitian adalah studi observasional dengan desain uji diagnostik. Populasi adalah anak umur 12–36 bulan di daerah endemik GAKI. Sampel adalah anak umur 12–36 bulan di lokasi terpilih yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu tinggal di daerah endemik GAKI, tidak minum kapsul iodium minimal setahun lalu, mengalami hambatan belajar, hambatan motorik atau hambatan tumbuh kembang. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah menderita penyakit infeksi kronis dan orang tua menolak.

Perhitungan besar sampel yang didiagnosis positif oleh baku emas (hasil biokimia darah) dengan rumus perhitungan sampel¹⁷ sebagai berikut: $N = [(Z_{\alpha})^2 \text{ Sen}(1-\text{Sen})] / d^2P$, dimana N = besar subjek yang didiagnosis positif oleh baku emas; Sen = sensitivitas alat yang digunakan= 90%; d = presisi penelitian= 15%; Z_{α} = deviat baku alpha= 1,96; P = prevalensi kasus 20%¹⁸. Besar sampel untuk uji diagnostik sebesar 77 sampel.

Pemilihan lokasi kecamatan berdasarkan hasil survei GAKI dinas kesehatan kabupaten masing-masing, kemudian dipilih kecamatan endemik berat menggunakan indikator *total goiter rate* (TGR). Skrining terhadap balita terduga hipotiroid kemudian dilakukan di kecamatan terpilih. Orang tua atau wali subjek diberi penjelasan tentang penelitian ini, termasuk manfaat dan prosedur penelitian. Ketika penelitian dimulai, orangtua subjek diminta untuk menandatangani *informed consent*. Protokol penelitian ini telah mendapatkan perijinan etik dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI Nomor LB.02.01/5.2/KE.137/2015.

Tabel 1. Instrumen Skrining Hipotiroid (ISH) Berdasarkan Tanda dan Gejala Klinis Hipotiroid

	Skor		Skor
1 Sulit menelan	1	14 Mata juling	1
2 Konstipasi	1	15 Hipersaliva	1
3 Lemas	1	16 Suara parau	1
4 Hipotonia generalisata	1	17 Bodong	1
5 Hipothermia	1	18 Psikomotor terlambat	1
6 Kulit kasar	1	19 Berat badan kurang	1
7 Cacat fisik	1	20 Tuli	1
8 Mudah kejang	1	21 Mudah menderita infeksi	1
9 Miksedema progresif	3	22 Belum/sulit bicara	1
10 Lidah membesar	1	23 Perut buncit	1
11 Wajah khas	1	24 Mental terlambat	1
12 UUK terbuka > 0,5 cm	1	25 Mudah sedih/murung	1
13 Rambut kasar dan jarang	1	26 Cebol/dwarisme	1
S K O R			28

Subjek terpilih diukur dan diperiksa dengan pedoman pada kuesioner melalui wawancara orang tua subjek. Data identitas dan karakteristik subjek dikumpulkan dengan wawancara menggunakan kuesioner. Gejala dan tanda klinis hipotiroid dirangkum dalam sebuah instrumen skrining hipotiroid yang berisi 26 pertanyaan (Tabel 1). Gejala dan tanda yang muncul dihitung dengan sistem skor sederhana, 1 poin= ada, 0 poin= tidak ada. Nilai total skor diberikan sebagai jumlah gejala atau tanda hipotiroid yang muncul. Pemeriksaan dilakukan oleh dokter yang telah disamakan persepsinya, meliputi status kesehatan, riwayat penyakit subjek, dan instrumen skrining hipotiroid.

Data indikator biomedis uji fungsi tiroid *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan *free Thyroxine* (fT4) sebagai baku emas. Yang digolongkan sebagai kelompok hipotiroid dalam penelitian ini adalah subjek yang mempunyai kadar TSH tinggi (hipotiroid subklinik,

TSH >4 mIU/L) atau kadar fT4 rendah (hipotiroid sekunder, fT4 <0,8 ng/dl) atau hipotiroid primer (TSH >4 mIU/L dan fT4 <0,8 ng/dl). Analisis TSH dan fT4 menggunakan metode ELISA. Variabel bebas pada penelitian ini adalah total skor dengan *cut off* terbaik yang dapat menapis kejadian hipotiroid. Sedangkan variabel terikat adalah kejadian hipotiroid pada anak batita yang dibuktikan dengan hasil TSH, fT4 atau kombinasi keduanya. Karakteristik subjek yang berhubungan dengan pertumbuhan dan perkembangan batita yaitu status gizi berdasar tinggi badan menurut umur (TB/U), berat badan batita saat dilahirkan, mendapat ASI eksklusif, mendapat imunisasi dasar lengkap, umur ibu saat hamil, dan keadaan perkembangan batita.

Pengolahan data menggunakan program komputer. Analisis deskriptif untuk melihat karakteristik dari variabel yang diteliti. Analisis bivariat berupa uji *chi square* (X^2) untuk instrumen skrining hipotiroid yang dikonfirmasi

dengan hasil laboratorium (baku emas). Analisis nilai sensitivitas (Se), spesifisitas (Sp), nilai prediksi (*predictive value*) positif dan negatif, rasio kemungkinan (*likelihood ratio*) positif dan negatif terhadap instrumen skrining hipotiroid berdasarkan hasil skoring kemudian dikonfirmasi dengan hasil laboratorium (baku emas). Metode *Receiver Operating Characteristic* (ROC) digunakan untuk mendapatkan nilai *area under curve* (AUC) dari total skor instrumen skrining hipotiroid.¹⁷ Analisis regresi logistik digunakan untuk menjelaskan hubungan skor dengan kejadian hipotiroid dan variabel luar yang mempengaruhi.

HASIL

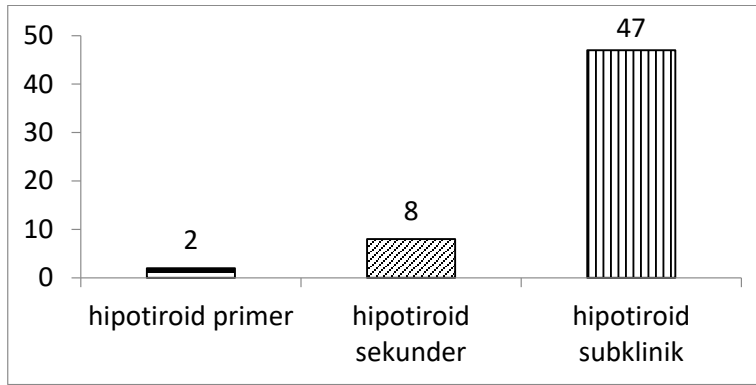
Subjek yang mengikuti penelitian ini sebanyak 414 anak, tetapi tidak semua subjek menjalani pemeriksaan secara lengkap karena 32 anak (7,7 persen) tidak bisa diambil darahnya disebabkan pembuluh terlalu kecil atau menolak diambil darahnya. Selain itu, 13 anak (3,1 persen) tidak bisa dievaluasi perkembangannya dan diukur berat badan dan tinggi badan karena anak rewel, dan 55 anak (13,3 persen) memiliki usia kurang dari 12 bulan atau lebih dari 36 bulan. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta menjalani pemeriksaan secara lengkap sebanyak 315 anak. Jenis kelamin subjek sebagian besar laki-laki (54 persen).

Tabel 2. Karakteristik Subjek yang Berpengaruh terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Anak Batita

Variabel	Kategori	Nilai (%)
Imunisasi dasar lengkap	Ya (ref)	293 (93,1)
	Tidak	22 (6,9)
Mendapat ASI eksklusif	Ya (ref)	154 (49,2)
	Tidak	161 (50,8)
Rutin ditimbang	Ya (ref)	280 (88,7)
	Tidak	35 (11,3)
Perkembangan anak	Terhambat	157 (50,2)
	Normal (ref)	158 (49,8)
Umur ibu saat hamil	<20 th dan >35 th	106 (33,8)
	20-35 th (ref)	208 (66,2)
Berat badan batita saat dilahirkan	< 2500 gr	67 (21,3)
	≥ 2500 gr (ref)	248 (78,7)
Status gizi TB/U	Pendek	206 (65,4)
	Normal (ref)	109 (34,6)

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa sebagian besar (93 persen) subjek telah diimunisasi dasar lengkap, dan rutin ditimbang setiap bulan (89 persen) walaupun batita yang mendapat ASI eksklusif kurang dari separuh

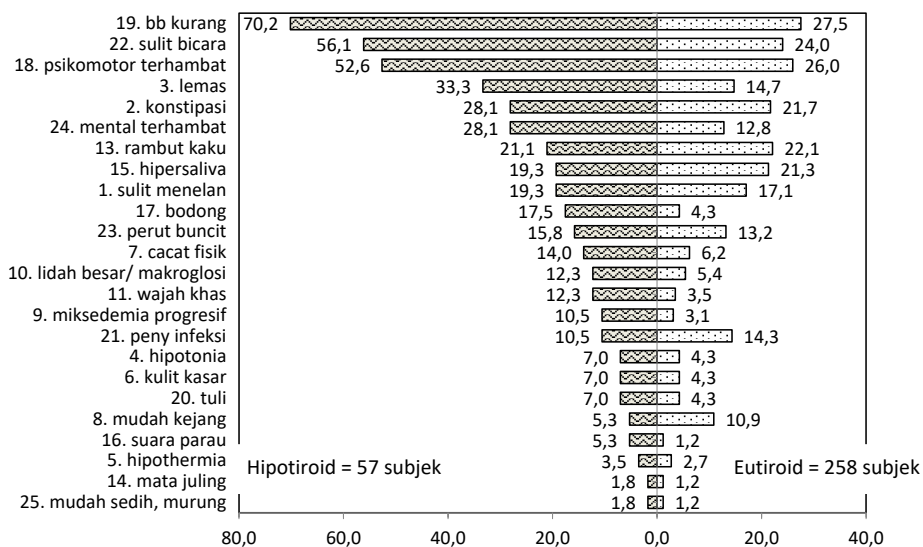
(49 persen) subjek. Berat badan batita saat dilahirkan 21 persen termasuk Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR). Perkembangan anak yang diukur dengan Denver juga menunjukkan hampir separuhnya (49 persen) terhambat (Tabel 2).



Gambar 1. Proporsi Subjek yang Positif Menderita Hipotiroid

Hasil analisis biokimiawi darah pada subjek menunjukkan rerata kadar serum TSH $2,37 \pm 1,86$ μ U/ml, dengan nilai minimum 0,01 μ U/ml dan maksimum 12,03 μ U/ml. Sedangkan kadar FT4 $1,35 \pm 0,33$ ng/dl, dengan nilai minimum 0,36 ng/dl dan maksimum 2,44 ng/dl. Kadar TSH dan FT4 subjek termasuk kategori normal, tetapi ada beberapa subjek yang mempunyai kadar di luar nilai normal. Kadar TSH normal adalah 0,3–4,0 μ U/ml dan kadar FT4 normal adalah 0,8–2,0 ng/dl. Terdapat 57 (18,1 persen) subjek mempunyai indikasi menderita gangguan tiroid, sedangkan sisanya normal. Jumlah ini kurang dari perhitungan jumlah subjek minimal yaitu 77.

Pemeriksaan klinis dikumpulkan dengan mencari tanda-tanda klinis yang biasanya timbul apabila anak menderita hipotiroid, sesuai dengan instrumen skrining hipotiroid (Tabel 1). Frekuensi munculnya tanda dan gejala hipotiroid pada subjek apabila disesuaikan dengan hasil baku emas (laboratorium) seperti Gambar 2. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa gejala klinis yang sering muncul pada subjek hipotiroid adalah berat badan kurang (70,2% versus 27,5 %), hambatan bicara (56,1% versus 24,0 %) dan psikomotor terhambat (52,6% versus 26,0 %). Tidak ada subjek yang mempunyai gejala cebol dan ubun-ubun kecil terbuka.



Gambar 2. Proporsi Tanda dan Gejala Hipotiroid pada Subjek

Instrumen skrining hipotiroid (ISH) merupakan salah satu alternatif metode skrining hipotiroid sebagai deteksi dini kejadian hipotiroid pada batita. Supaya hasil skrining dengan ISH bisa diandalkan, perlu diuji sensitivitas dan spesifisitasnya. Hasil pengukuran dengan ISH akan dikonfirmasi dengan indikator biokimia untuk dinilai validitasnya. Dari tiga *cut off* total skor tersebut, terbukti *cut off* >5 merupakan yang terbaik dibanding *cut off* yang lain. Walaupun hasil sensitivitas dan spesifisitasnya masih belum memuaskan.

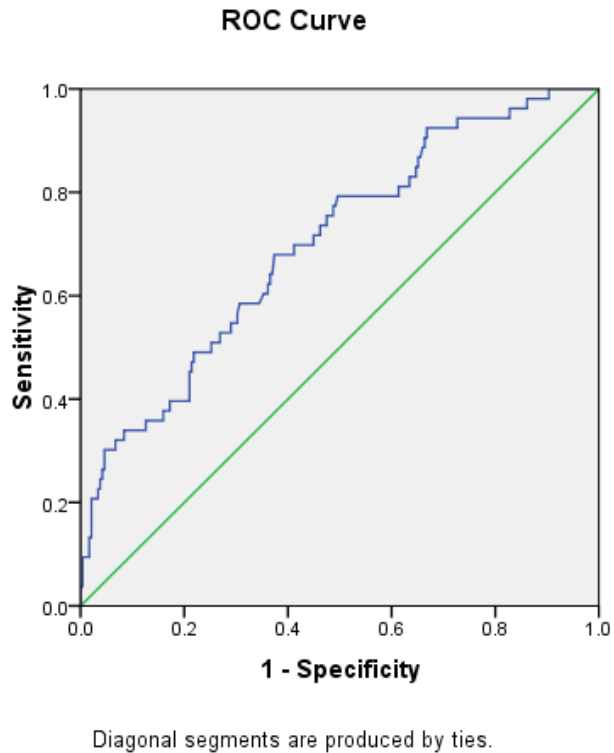
Variabel luar dilakukan stratifikasi berdasarkan diagnosis hipotiroid secara biokimia (baku emas). Proporsi kejadian hipotiroid sesuai karakteristik subjek menunjukkan bahwa kejadian hipotiroid terbanyak dan bermakna secara statistik terjadi pada anak yang tidak mendapat imunisasi lengkap dan skor ISH >5. Variabel luar yang tidak memenuhi syarat untuk masuk ke dalam model multivariat adalah ASI eksklusif dan tidak rutin ditimbang. Kekuatan hubungan masing-masing variabel luar dengan kejadian hipotiroid ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 3. Perbandingan Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Skor Instrumen Skrining Hipotiroid Dibandingkan dengan Baku Emas (Biokimia Darah)

Indikator Pengukuran	Hasil Baku Emas		Se	Sp	PPV Pos	NPV Neg	Likelihood Ratio		p	Area under ROC	
							Pos	Neg			
							%	%			
Total skor dengan <i>cut off</i> > 4	Ya	20	49	35,1	81,0	29,0	85,0	1,85	0,80	0,008	0,580
	Tidak	37	209								
Total skor dengan <i>cut off</i> > 5	Ya	15	25	26,3	90,3	37,5	84,7	2,72	0,82	0,001	0,583*
	Tidak	42	233								
Total skor dengan <i>cut off</i> > 6	Ya	13	16	22,8	93,8	44,8	84,6	3,68	0,82	0,000	0,583
	Tidak	44	242								

Tabel 4. Hasil Uji Bivariat antara Karakteristik dan Skor dengan *Cut Off* >5 dengan Kejadian Hipotiroid pada Subjek

Variabel	Hipotiroid (57)		p	Non Adjusted	
	Ya (%)	Tidak (%)		OR	95% CI
Imunisasi dasar tidak lengkap	16,4	4,8	0,002	3,897	1,553 – 9,779
Tidak mendapat ASI eksklusif	55,4	49,8	0,452	1,250	0,699 – 2,236
Tidak rutin ditimbang	14,3	10,7	0,440	1,395	0,597 – 3,258
Perkembangan anak terhambat	59,6	47,7	0,102	1,622	0,906 – 2,906
Umur rišti ibu saat hamil	37,3	17,9	0,007	2,742	1,321 – 5,693
Berat badan batita saat dilahirkan <2500 gr	28,6	19,7	0,143	1,633	0,844 – 3,161
Status gizi TB/U	26,3	36,4	0,146	0,758	0,592 – 0,970
Skor ISH <i>cut off</i> >5	26,3	9,7	0,001	3,329	1,621 – 6,835



Gambar 3. Area Under Curve (AUC) Skor ISH *cut off* >5 setelah Mempertimbangkan Variabel Luar

Analisis regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan antara variabel bebas yaitu skor ISH *cut off* >5 dengan variabel terikat yaitu kejadian hipotiroid berdasarkan biokimia, memperhitungkan variabel luar. Sebelum melakukan analisis regresi logistik berganda,

dilakukan penyeleksian variabel dengan analisis regresi logistik sederhana. Variabel terpilih yang mempunyai nilai $p < 0,25$, yaitu imunisasi dasar, perkembangan anak terhambat, umur ibu saat hamil, berat badan anak bawah tiga tahun (batita) saat dilahirkan, dan status gizi TB/U.

Tabel 5. Hasil Uji Multivariat antara Skor ISH *Cut Off* >5 dengan Kejadian Hipotiroid setelah Memperhitungkan Variabel Luar

Variabel	B	SE	p	OR	95% CI
Konstanta	-2,071	0,386	0,000	0,126	
Skor ISH <i>cut off</i> > 5 (Ya)	0,812	0,409	0,047	2,253	1,011-5,022
Imunisasi tidak lengkap (Ya)	0,920	0,514	0,073	2,510	0,916-6,875
Umur risti ibu saat hamil (Ya)	-1,177	0,419	0,005	0,308	0,136-0,700
Berat badan batita saat dilahirkan (<2500gr)	0,581	0,375	0,122	1,788	0,635-3,731
Status gizi TB/U	-0,192	0,133	0,149	0,825	0,635-1,071

Hasil analisis multivariat pada Tabel 5 didapatkan bahwa batita dengan skor ISH >5 berpeluang 2,253 kali untuk menderita hipotiroid dibanding setelah dikontrol imunisasi dasar, umur ibu saat hamil, berat badan batita saat dilahirkan, dan status gizi TB/U dengan interval kepercayaan 95 persen sebesar 1,011-5,022. Kekuatan hubungan juga dapat dihitung dari nilai *area under curve* (AUC) yang telah dihasilkan dari uji ROC, yaitu nilai daerah AUC didapatkan 70 persen dengan interval kepercayaan 95% sebesar 0,623 – 0,778.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menguji gejala hipotiroid yang dirangkum pada instrumen skrining hipotiroid (ISH) untuk anak berumur 12-36 bulan, dibandingkan dengan baku emas yaitu kadar TSH dan fT4. Ada 315 subjek yang mengikuti prosedur penelitian secara lengkap, dengan proporsi lebih besar berjenis kelamin laki-laki (54 persen). Dari 315 subjek, 57 subjek (18,1 persen) menderita gangguan tiroid, yaitu 3,5 persen menderita hipotiroid primer, 14 persen menderita hipotiroid sekunder, dan 82,5 persen menderita hipotiroid subklinik (Gambar 1). Temuan ini lebih rendah dari perhitungan sampel yang dibutuhkan yaitu 77 subjek.

Penelitian epidemiologi di Jerman melaporkan bahwa prevalensi hipotiroid pada daerah non endemik berkisar antara 0,4–4,6 persen. Prevalensi hipotiroid yang rendah di area kekurangan iodium juga ditemukan di Denmark yaitu 0-6 persen pada wanita dan 0-2 persen pada pria.¹⁹ Insiden hipotiroid kongenital primer diketahui antara 1:3000 – 1:5700 pada bayi baru lahir, dengan rerata 1:4500 di dunia.² Angka kejadian hipotiroid kongenital di Asia adalah 1:2.720 bayi di daerah non defisiensi iodium dan 1:1.000 bayi di daerah defisiensi iodium.²⁰ Di Yogyakarta, 1:1.500 bayi menderita hipotiroid sporadik dan 1:300 bayi menderita hipotiroid transien karena kekurangan iodium.²¹ Insiden

hipotiroid pada anak batita belum diketahui datanya.

Gangguan tiroid pada masa pertumbuhan, terutama pada bayi dan anak-anak mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan mereka karena hormon tiroid mengatur maturasi jaringan, organ, dan jaringan spesifik pengatur perkembangan.²² Disfungsi tiroid pada bayi dan anak juga mengakibatkan kelainan metabolik yang ditemukan pada masa dewasa.^{2,4} Konsekuensi klinis tergantung pada usia mulai timbulnya hipotiroidisme.⁴ Bila tidak mendapat pengobatan adekuat dapat menyebabkan kelainan intelektual dan atau fungsi neurologik yang menetap.²³ Timbulnya hipotiroid setelah usia tiga tahun, dimana sebagian besar perkembangan otak yang tergantung hormon tiroid sudah lengkap, akan mengakibatkan pertumbuhan lambat dan kelambatan maturasi tulang.⁴

Baku emas untuk diagnosis hipotiroid ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium, namun pemeriksaan ini tergantung pada ketersediaan reagen, peralatan dan kompetensi analis. Pada beberapa daerah endemik, hal ini disiasati dengan penggunaan form *Neonatal Hypothyroid Index* (NHI) untuk penemuan kasus bayi baru lahir dengan hipotiroid.⁸ Namun demikian, manifestasi klinis hipotiroidisme pada bayi sangat sulit ditemukan, karena bayi masih mendapat hormon tiroid dari ibu melalui plasenta yang memberikan perlindungan sementara.^{9,10} Manifestasi klinis pada bayi hipotiroid baru muncul setelah bayi berumur tiga bulan atau lebih. Untuk itu diperlukan suatu alat skrining hipotiroid yang dapat digunakan pada anak usia 12-36 bulan yang merupakan masa periode kritis tumbuh kembang anak.

Instrumen skrining hipotiroid dalam penelitian ini mempunyai 26 pertanyaan berdasarkan gejala klinis hipotiroid. Setelah dianalisis, terdapat delapan gejala yang berhubungan secara signifikan dengan biokimiawi fungsi tiroid,

yaitu lemas (33,3% versus 14,7%), miksedemia progresif (10,5% versus 3,1%), wajah khas (12,3 versus 3,5%), bodong (17,5% versus 4,3%), psikomotor terhambat (52,6% versus 26,0%), berat badan tidak sesuai umur (70,2% versus 27,5%), sulit bicara (56,1% versus 24,0%) dan perkembangan mental terhambat (28,1% versus 12,8%). Pada batita, awal terjadinya hipotiroidisme tidak jelas. Penemuan kasus biasanya karena adanya goiter pada pemeriksaan rutin atau karena pertumbuhannya jelek, yang lebih berdampak pada pertumbuhan liniernya.²³ Perubahan patofisiologis umumnya membutuhkan waktu yang lama untuk menunjukkan tanda dan gejala klinis hipotiroid.²⁴ Bila hipotiroidisme berat sudah berlangsung lama, maka wajah tampak *immature*, pangkal hidung (*nasal bridge*) tidak berkembang dan proporsi tubuh *immature* (rasio segmen atas dan bawah meningkat).²³ Maturasi tulang dan gigi terlambat secara bermakna²⁵ tetapi dalam penelitian ini, tulang dan gigi tidak diteliti.

Proporsi gejala hipotiroid yang muncul pada subjek yang menderita hipotiroid (baik primer, subklinis maupun sekunder) berbeda dari yang dijelaskan dalam literatur. Gejala dan tanda-tanda klasik seperti lidah besar (12,3% versus 5,4%), wajah khas (12,3% versus 3,5%), konstipasi (28,1% versus 21,7%), sulit menelan (19,3% versus 17,1%), hipotonia (7,0% versus 4,3%) muncul baik pada subjek hipotiroid dan eutiroid (Gambar 1). Penelitian lain menunjukkan hasil yang serupa^{24,26} dimana hipotiroid sering tidak terdeteksi karena kesulitan menganggap gejala sebagai penyakit.²⁴ Di samping itu, sulitnya mengidentifikasi gejala klasik hipotiroid karena gejala tidak spesifik dan tumpang tindih dengan masalah kesehatan lainnya.²⁴ Manifestasi klinis klasik hipotiroid yang ditemukan seringkali bukan merupakan keluhan utama, seperti letargi, konstipasi, kulit kering, dan rambut kasar.²³

Hipotiroid berat pada batita menimbulkan gejala klinis perkembangan motorik terlambat,

konstipasi, aktivitas menurun, lidah besar, pucat, wajah khas, susah makan, hipotonia, hernia umbilikalis atau bodong.¹²⁻¹⁴ Ada beberapa pasien hipotiroid dengan kadar biokimiawi yang parah tetapi memiliki tanda-tanda klinis ringan. Demikian sebaliknya, ada pasien dengan perubahan biokimiawi ringan tetapi memiliki manifestasi klinis yang cukup parah. Namun demikian skor klinis dapat membantu memperkirakan tingkat keparahan hipotiroid.²⁶ Hal ini didukung penelitian Grant bahwa nilai biokimia berhubungan dengan gejala klinis awal pada bayi hipotiroid yang terdeteksi melalui skrining neonatal.¹²

Instrumen skrining hipotiroid tidak sensitif untuk mendiagnosis hipotiroid, terlihat dari hasil tabulasi silang gejala hipotiroid (Tabel 3). Sensitivitas instrumen skrining hipotiroid untuk anak umur dibawah tiga tahun pada penelitian ini tidak sensitif dan bervariasi. Dari ketiga *cut off* yang diterapkan pada skor ISH, diketahui bahwa sensitivitas berkisar antara 22,8–35,1 dan spesifitas berkisar antara 90,3-81,0. Hasil serupa ditunjukkan penelitian yang menguji form Deteksi Dini Suspek Kretin (DDSK), dimana sensitivitas sebesar 47,1 persen dan spesifitas sebesar 92,5 persen.²⁷ Hasil tersebut menunjukkan kemampuan mendiagnosis hipotiroid berdasarkan *cut off* skor ISH pada sampel dengan kejadian hipotiroid berkisar 22,8-35,1 dan kemampuan mendiagnosis tidak hipotiroid berdasarkan *cut off* skor ISH pada sampel yang tidak sakit hipotiroid adalah berkisar 81,0-93,8. Hal ini membuktikan hasil instrumen skrining hipotiroid tidak sensitif untuk menunjukkan seseorang sakit hipotiroid namun spesifik untuk menunjukkan seseorang tidak sakit hipotiroid.

Dilihat dari metode pembuatan kurva *receive operating curve* (ROC), area dibawah kurva (AUC) berkisar antara 0,580–0,583. Nilai menunjukkan bahwa bila dilakukan skrining batita menggunakan ISH pada 100 batita,

maka skrining tersebut akan memberikan kesimpulan yang benar dalam menentukan kejadian hipotiroid pada 58 orang. Di antara ketiga *cut off* skor ISH, yang terbaik adalah skor ISH dengan *cut off* > 5, dimana metode ROC bermakna secara statistik. Interval AUC antara 50-60 dinilai terlalu lemah.¹⁷ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain yang melaporkan gejala klinis yang muncul karena hipotiroid seperti yang dirangkum di instrumen skrining hipotiroid kurang sensitif untuk mendiagnosis hipotiroid.^{24, 27, 28}

Status gizi dapat mempengaruhi perkembangan dan pertumbuhan batita. Dalam penelitian ini status gizi yang diukur adalah status gizi TB/U. Proporsi stunting dalam penelitian ini cukup tinggi (65,4 persen), menggambarkan bahwa subjek mengalami hambatan pertumbuhan dan perkembangan di awal kehidupan manusia karena kekurangan gizi kronis.²⁹ Kejadian hipotiroid pada penelitian ini lebih banyak menimpa batita yang tidak stunting, walau secara statistik tidak bermakna. Pemberian ASI eksklusif juga mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan batita karena anak yang diberi ASI eksklusif akan lebih sehat dan lebih jarang sakit dibandingkan dengan anak yang tidak diberi ASI eksklusif,³⁰ karena ASI kaya akan antibodi yang dapat melindungi bayi dan dapat merangsang perkembangan sistem kekebalan bayi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa batita yang tidak mendapat ASI eksklusif lebih besar berisiko menderita hipotiroid walau secara statistik tidak bermakna.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa batita yang tidak mendapat imunisasi dasar lengkap berisiko menderita hipotiroid 3,9 kali lebih besar dibanding batita yang mendapat imunisasi dasar lengkap, dan secara statistik bermakna. Pemberian imunisasi dasar lengkap dan sesuai umur kepada batita akan membentuk antibodi dan memiliki kekebalan di atas ambang perlindungan, sehingga batita tidak mudah

sakit.³¹ Berat badan batita saat dilahirkan juga berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangannya kelak. Berat bayi lahir rendah (BBLR) dapat berakibat keterlambatan pertumbuhan, mengalami gangguan mental dan fisik di usia tumbuh kembang dan berpengaruh terhadap kemampuan intelektualnya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa batita dengan berat bayi lahir rendah saat dilahirkan berisiko menderita hipotiroid dibanding batita yang mempunyai berat bayi normal saat dilahirkan.³² Penelitian jangka panjang di Skotlandia menyimpulkan bahwa setiap dua persen kelahiran hidup menderita hipotiroid transien sekunder dan sekitar 4-5 persen pada bayi prematur¹⁹, yang tentunya mempunyai berat lahir yang rendah (<2500 gram). Disamping itu, umur ibu ketika hamil juga berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan batita. Dalam penelitian ini, umur risiko tinggi ibu hamil (usia kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun) berisiko terhadap kejadian hipotiroid pada batita dibanding dengan ibu hamil yang tidak risi (usia 20-35 tahun). Kehamilan pada usia kurang dari 20 tahun mudah mengalami guncangan karena secara biologis tubuh belum optimal sehingga emosi cenderung labil dan mental belum matang. Akibatnya ibu kurang memperhatikan pemenuhan kebutuhan zat-zat gizi selama kehamilan. Demikian juga apabila kehamilan pada usia lebih dari 35 tahun, fungsi organ reproduksi mengalami kemunduran dan penurunan daya tahan tubuh.³²

Uji multivariat setelah mempertimbangkan variabel luar menunjukkan bahwa probabilitas batita dengan skor ISH >5 dengan kejadian hipotiroid menurun dari 3,329 menjadi 2,253 tetapi terjadi peningkatan *area under curve* (AUC) menjadi 70 persen. Walaupun demikian, instrumen skrining hipotiroid ini tidak sensitif untuk menggantikan pemeriksaan laboratorium, tetapi dapat digunakan untuk skrining awal kasus hipotiroid pada batita di daerah endemik GAKI yang terkendala dengan fasilitas pemeriksaan

laboratorium. Pada penelitian ini belum dilakukan uji model diagnostik, oleh karenanya penelitian lebih lanjut untuk menguji model diagnostik perlu dilakukan agar diperoleh hasil apakah model dapat diterapkan.

KESIMPULAN

Instrumen skrining hipotiroid pada batita kurang sensitif dan kurang spesifik untuk mendiagnosis hipotiroid. Uji multivariat mengoreksi probabilitas batita yang mempunyai skor ISH >5 untuk menjadi hipotiroid 2,3 kali dan terjadi peningkatan *area under curve* (AUC) menjadi 70%. Perlu dilakukan perbaikan variabel gejala hipotiroid dan penelitian lebih lanjut untuk menguji model diagnostik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada para pihak yang telah mendukung dan membantu terlaksananya kegiatan penelitian ini, yaitu: Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Magelang, Wonosobo, Temanggung, Purworejo, Situbondo, Jember beserta jajarannya; kepala puskesmas dan staf yang terlibat penelitian ini serta orang tua subjek atas dukungan dan partisipasinya dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Delange F, Hetzel BS. The Scientific Basis for the Elimination of Brain Damage Due to Iodine Deficiency. In: Hetzel BS, editor. *Towards the Global Elimination of Brain Damage Due to Iodine Deficiency: A Global Program for Human Development with a Model Applicable to a Variety of Health, Social and Environmental Problems*. New York: Oxford University Press; 2004. p. 151.
2. Bettendorf M. Thyroid Disorders in Children from Birth to Adolescence. *Eur J Nucl Med*. 2005; 29 (Suppl. 2): S439–S446.
3. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of Maternal Thyroid Hormones during Gestation on Fetal Brain Development. *Neuroscience*. 2017; 342: 68-100.
4. Brown RS. The Thyroid. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 6th edition*. London: Willey & Blackwell; 2009. p. 250.
5. Compos MLP, Musso M, Keselman A, Gruneiro L, Bergada I, Chiesa A. Cognitive Profiles of Patients with Early Detected and Treated Congenital Hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1): 12-7.
6. Ford G, LaFranchi SH. Screening for Congenital Hypothyroidism: A Worldwide View of Strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. *Clin Endocrinol & Metab*. 2014; 28 (2): 175-87.
7. Rustama DS, Fadil MR, Harahap ER, Primadi A. Newborn Screening in Indonesia. *Southeast*. 2003; 34 (supp 3): 76-80.
8. Dussault JH. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1993; 13: 645-50.
9. Diaz A, Diaz EGL. Hypothyroidism. *Pediatrics in Review*. 2014; 35: 336-49.
10. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in Children. *Pediatric Review*. 2009; 30: 251-8.
11. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Bina Rupa Aksara; 2011.
12. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening: Relationship between Biochemical Severity and Early Clinical Features. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 87-90.
13. Deliana M, Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB. Hipotiroidisme Kongenital di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Ciptomangunkusumo Jakarta, Tahun 1992-2002. *Sari Pediatri*. 2003; 5 (2): 79–84.

14. Wirawan A, Sunartini, Suryawan B, Soetjningsih. Tumbuh Kembang Anak Hipotiroid Kongenital yang Diterapi Dini dengan Levo-tiroksin dan Dosis Awal Tinggi. *Sari Pediatri*. 2013; 15 (2): 79–84.
15. Dinkes Propinsi Jawa Tengah. Evaluasi Program Penanggulangan GAKY di Daerah Endemis di Jawa Tengah Tahun 2004. *Laporan*. Semarang: Dinkes Propinsi Jawa Tengah; 2004.
16. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional. *Laporan*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2007.
17. Dahlan MS. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika; 2010.
18. Hetzel BS. SOS for a Billion - The Nature and Magnitude of the Iodine Deficiency Disorders. In: Hetzel BS, Pandav CS, editors. *SOS for a Billion - The Conquest of Iodine Deficiency Disorders, 2nd ed*. Delhi: Oxford Univ.Press; 1996. p. 18.
19. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid*. 2003; 13 (8): 803-10.
20. Hunter I, Greene SA, McDonald M, Morris AD. Prevalence and Aetiology of Hyperthyroidism in The Young. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 207-10.
21. Rustama DS. Neonatal Hypotiroidism. *Jurnal GAKY Indonesia*. 2002; 2(1): 25-31.
22. Zimmermann MB. The Role of Iodine in Human Growth and Development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011; 22 (6): 645-52.
23. Susanto R. Kelainan Tiroid Masa Bayi. *Thyroidology Update*. Semarang: 21-22 Nopember 2009.
24. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do Traditional Symptoms of Hypothyroidism Correlate with Biochemical Disease? *J Gen Intern Med*. 1997; 12: 544–50.
25. Ayna B, Tumen DS, Celenk S, Bolgul B. Dental Treatment Way of Congenital Hypothyroidism: Case Report. *International Dental and Medical Disorders*. 2008; 1: 34-6.
26. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of Tissue Hypothyroidism by A New Clinical Score: Evaluation of Patients with Various Grades of Hypothyroidism and Controls. *JCEM*. 1997; 82 (3): 771-6.
27. Samsudin M, Kumorowulan S, Supadmi S. Nilai Diagnostik Indikator Fisik Dibandingkan Baku Emas untuk Menegakkan Diagnosis Terduga Kretin pada Batita. *MGMJ*. 2014; 5 (2): 111-24.
28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 526–34.
29. Baker-Henningham H, Grantham-McGregor S. Gizi dan Perkembangan Anak. Dalam: Gibney MJ, Margetts BM, Kearney JM, Arab L, editors. *Gizi Kesehatan Masyarakat*. Alih Bahasa: Hartono A. Jakarta: EGC; 2009.
30. Damanik PEG, Siregar MA, Aritonang EY. Hubungan Status Gizi, Pemberian Asi Eksklusif, Status Imunisasi Dasar dengan Kejadian Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) pada Anak Usia 12-24 Bulan di Wilayah Kerja Puskesmas Glugur Darat Kota Medan. 2015. Diunduh dari <http://jurnal.usu.ac.id/index.php/gkre/article/view/8580> tanggal 8 Mei 2017.

31. Depkes RI. *Pelayanan Kesehatan Neonatal Esensial*. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2005.
32. Salawati L. Hubungan Usia, Paritas Dan Pekerjaan Ibu Hamil Dengan Bayi Berat Lahir Rendah. *J Kedokteran Syiah Kual*. 2012; 12 (3): 138-42.