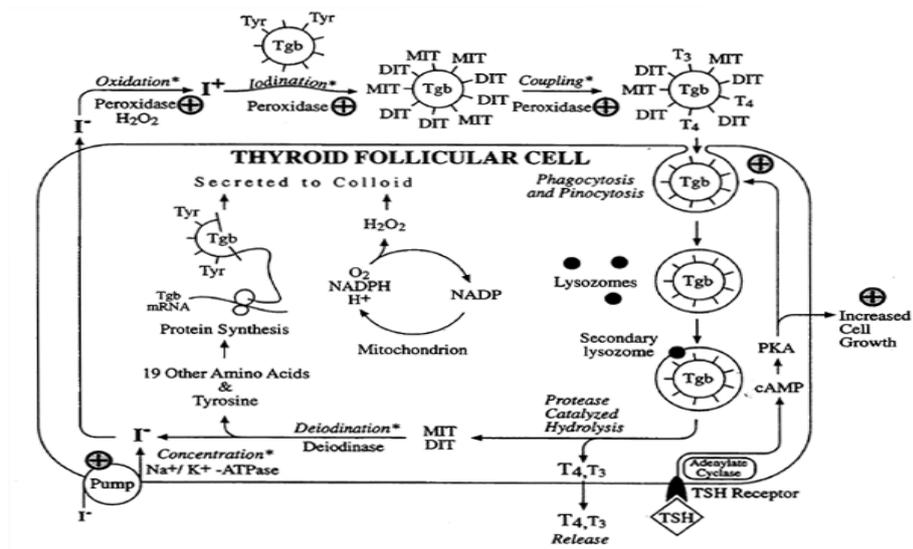


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi fisiologi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar yang terletak di leher dan terdiri atas sepasang lobus di sisi kiri dan kanan. Terletak di leher dihubungkan oleh ismus yang menutupi cincin trakea 2 dan 3. Kelenjar ini tersusun dari zat hasil sekresi bernama koloid yang tersimpan dalam folikel tertutup yang dibatasi oleh sel epitel kuboid. Koloid ini tersusun atas *tiroglobulin* yang akan dipecah menjadi hormon tiroid (T3 dan T4) oleh enzim *endopeptidase*. Kemudian hormon ini akan disekresikan ke sirkulasi darah untuk kemudian dapat berefek pada organ target.<sup>12,14</sup>



Gambar 1. Mekanisme sintesis hormon tiroid<sup>13</sup>

Mekanisme sekresi hormon tiroid sendiri diatur oleh suatu axis hipotalamus-hipofisis-tiroid. Hipotalamus akan mensekresikan *Thyroid Releasing Hormon* (TRH) yang akan merangsang hipofisis untuk mengeluarkan *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH). Kemudian TSH merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid. Hormon tiroid terutama dalam bentuk T3 dan T4. Biosintesis hormon tiroid terbagi dalam beberapa tahap : a. Tahap *trapping*; b. Tahap oksidasi; c. Tahap *coupling*; d. Tahap penimbunan atau *storage*; e. Tahap deiodinasi; f. Tahap proteolisis; f. Tahap sekresi.<sup>14</sup>

## **2.2 Nodul tiroid**

### **2.2.1 Faktor risiko**

#### **2.2.1.1 Paparan radiasi**

Lingkungan menjadi faktor penting dalam munculnya nodul tiroid. Paparan radiasi atau penggunaan obat radioisotop pada daerah leher menjadi faktor risiko kelainan tiroid. Radiasi eksternal yang digunakan untuk mengobati kanker berat seperti CNS tumor, limfoma Hodgkin's mempunyai efek samping neoplasma yang tersering pada kelenjar tiroid. Selain itu, radiasi internal akibat asupan *radioiodine* <sup>131</sup> pada usia muda berisiko tinggi terjadinya *papillary thyroid carcinoma*.<sup>15</sup>

### 2.2.1.2 Jenis kelamin

Dalam suatu studi epidemiologi menyebutkan bahwa prevalensi nodul tiroid empat kali lebih besar terjadi pada wanita daripada laki – laki, tetapi kecenderungan untuk menjadi keganasan lebih tinggi pada laki – laki dibandingkan wanita. Data yang mendukung antara jenis kelamin dan kejadian nodul tiroid masih sedikit dan tidak ada bukti kuat keterkaitan antara estrogen dengan pertumbuhan sel tiroid.<sup>1,4</sup>

### 2.2.1.3 Defisiensi yodium

Defisiensi yodium menjadi pencetus utama timbulnya gondok endemik yang diakibatkan sebagai mekanisme adaptasi alami akibat kekurangan bahan baku pembuat hormon tiroid yang menyebabkan aktifitas berlebihan dari kelenjar tiroid. Pada daerah dengan defisiensi yodium seperti di daerah pegunungan menjadi tempat dengan angka kejadian gondok endemik. Pembagian daerah gondok endemik terlihat seperti berikut :<sup>16</sup>

- Endemi grade I (derajat ringan) : ekskresi median iodium  $>50 \mu\text{g l/g}$  kreatinin atau median urin  $5,0-9,9 \mu\text{g/dl}$ .
- Endemi grade II (derajat sedang) : ekskresi median iodium  $25-50 \mu\text{g l/g}$  kreatinin atau median urin  $2,0-4,9 \mu\text{g/dl}$ .
- Endemi grade III (derajat berat) : ekskresi median iodium  $<25 \mu\text{g l/g}$  kreatinin atau median urin  $<2\text{mg/dl}$ .

#### **2.2.1.4 Goitrogen**

Peran goitrogen sejauh ini hanya terbukti hanya pada binatang coba, secara global hanya ada dua daerah endemis yang memiliki pengaruh goitrogen yang kuat yaitu Idjwi, Zaire dan Candelaria, Columbia. Sumber goitrogen alami yang sudah teridentifikasi di antaranya ketela, air minum dari sedimen karang tertentu, sayur kol. Goitrogen baru dipirkan apabila pada pemberian yodium secara adekuat akan tetapi tidak terdapat penurunan angka kejadian yang signifikan.<sup>16</sup>

#### **2.2.1.5 Genetik**

Faktor herediter yang bertanggung jawab terbentuknya karsinoma tiroid sangatlah sedikit bila dibandingkan dengan kasus sporadik, kejadian ini berhubungan dengan *Medullary Thyroid Carcinoma* (MTC) sel C (25% kasus). Gen MTC tersebut ditransmisikan secara autosomal dominan dan apabila orang tua terpengaruh dengan gen tersebut dan membawa mutasi germ-line bersama reseptor *tyrosine-protein kinase gene* maka anggota keluarga perlu diskruining terhadap mutasi tersebut.<sup>17</sup>

#### **2.2.1.6 Penggunaan obat amiodaron**

Prevalensi nodul tiroid lebih banyak terjadi pada wanita daripada laki-laki akan tetapi tidak ditemukan bukti yang kuat keterkaitan antara estrogen dan pertumbuhan sel. Pada penggunaan obat gangguan jantung amiodaron telah

dilaporkan adanya efek samping tirotoksikosis yang disebut *Amiodarone Induced Thyrotoxicosis*. Kejadian tirotoksikosis pada penggunaan obat amiodaron disebabkan karena amiodaron dan metabolitnya (*desethylamiodaron*) dapat menyebabkan tiroiditis destruktif.<sup>14</sup>

#### **2.2.1.7 Insulin**

Insulin merupakan faktor yang merangsang proliferasi sel tiroid pada kultur. Selain itu aktivitas berlebihan dari reseptor insulin menjadi faktor pemicu awal dari pembentukan tumor. Penelitian tersebut mengindikasikan resistensi insulin dan kadar insulin yang tinggi merupakan faktor risiko dalam peningkatan proliferasi tiroid sehingga bermanifestasi peningkatan volume tiroid dan terbentuknya nodul. Hal ini terjadi karena *insulin-like growth factor* (IGF)-1 dan reseptor insulin menyebabkan ekspresi berlebihan sehingga menginduksi pertumbuhan tumor kelenjar tiroid.<sup>18</sup>

#### **2.2.1.8 Defisiensi vitamin D**

Dalam penelitian lain menyebutkan ada hubungan antara defisiensi vitamin D dan karsinoma tiroid. Penelitian tersebut berpendapat bahwa di dalam kelenjar tiroid terdapat reseptor vitamin D dan vitamin D memiliki sifat sebagai anti karsinogenesis, sehingga defisiensi vitamin D bertanggungjawab terhadap terbentuknya karsinoma tiroid.<sup>19</sup>

### **2.2.1.9 Infeksi tuberkulosis**

Infeksi tuberkulosis bisa menyebabkan penyakit tiroid walaupun dengan angka kejadian yang jarang. Hal yang memungkinkan karena adanya resistensi kelenjar tiroid akibat adanya sifat bakterisidal koloid, aliran darah yang banyak di daerah kelenjar tiroid, aktivitas yodium, dan efek antituberkulosis hormon tiroid. Kelenjar tiroid terinfeksi oleh kuman tuberkulosis melalui rute hematogen dan limfatik walaupun kontroversial. Kejadian yang pernah dilaporkan infeksi tersebut merupakan penyebaran kuman secara langsung dari nodus limfatikus regional. Tuberkulosis tiroid menjadi diagnosa banding dalam masa leher dan dapat dibedakan dengan pemeriksaan *Fine Needle Aspiration Cytology* yang merupakan spesimen yang dianalisis dengan mikroskop, kultur, dan sitologi.<sup>20</sup>

### **2.2.2 Gambaran klinik**

Secara klinik nodul dibagi menjadi nodul tunggal (soliter) dan multipel, sedangkan berdasarkan kelainan fungsi dibagi menjadi hiperfungsi, hipofungsi, dan fungsi normal.<sup>1</sup> Kelainan yang timbul akibat adanya pembesaran kelenjar lebih dikarenakan karena adanya efek desakan mekanis ke organ sekitar seperti esofagus, trakea, dan pita suara. Nodul tidak memberikan rasa nyeri kecuali telah terjadi perdarahan pada kelenjar.<sup>4</sup>

### **2.2.3. Diagnosis**

Sejauh ini beberapa metode telah dikembangkan untuk deteksi nodul tiroid, di antaranya biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH/FNAB), ultrasonografi, sidik tiroid (sintigrafi), dan CT atau MRI. Para ahli di *American Thyroid Association* (ATA) dan *European Thyroid Association* (ETA) menjadikan biopsi aspirasi jarum halus sebagai langkah diagnostik awal.<sup>1</sup>

### **2.3. Kelainan fungsi tiroid**

Seperti halnya penyakit-penyakit endokrin secara umum kelenjar tiroid pun bisa mengalami suatu kelainan fungsional seperti :

1. Pembentukan hormon tiroid yang berlebihan (hipertiroidisme).
2. Defisiensi hormon tiroid (hipotiroidisme).

#### **2.3.1. Hipertiroidisme**

Beberapa literatur menyebutnya sebagai tirotoksikosis, akan tetapi keduanya memiliki perbedaan yang mendasar. Tirotoksikosis merupakan manifestasi klinik dari berlebihnya hormon tiroid di sirkulasi darah, sedangkan hipertiroidisme merupakan suatu tirotoksikosis akibat hipermetabolisme. Berdasarkan letak anatomi hipertiroid dibagi menjadi hipertiroid primer apabila kelainan terjadi di kelenjar tiroid dan hipertiroid sekunder apabila letak kelainan di luar kelenjar

tiroid.<sup>14</sup> Kelainan ini bisa timbul secara spontan ataupun akibat asupan hormon tiroid yang berlebihan.

Tabel 2.1 Tanda dan gejala klinik Hipertiroid<sup>13</sup>

Sistem	Gejala dan tanda
Umum	Tidak tahan hawa panas, hiperkinesis, capek, BB turun, tumbuh cepat, toleransi obat, youthfulness
Gastrointestinal	Hiperdefekasi, lapar, makan banyak, haus, muntah, disfagia, splenomegali
Muskular	Rasa lemah
Genitourinaria	Oligomenorea, amenorea, libido turun, infertil, ginekomasti
Kulit	Rambut rontok, berkeringat, kulit basah, silky hair, dan onikolisis
Psikis, saraf dan jantung	Labil, iritabel, tremor, psikosis, nervositas, paralisis periodik, dispneu, hipertensi, aritmia, palpitasi, gagal jantung
Darah dan sistem limfatik	Limfositosis, anemia, splenomegali, leher membesar
Skelet	Osteoporosis, epifisis cepat menutup dan nyeri tulang

Terdapat dua macam hipertiroidisme yang paling sering dijumpai yaitu : penyakit Graves dan Goiter nodular toksik. Penyakit Graves paling sering terjadi pada usia sekitar dekade ketiga atau keempat walaupun bisa terdapat pada semua

umur dengan angka kejadian lebih sering pada perempuan daripada laki-laki.<sup>20,21</sup> Pada pasien dengan hipertiroidisme 60 – 80 % mengalami penyakit graves.<sup>23</sup> Manifestasi yang paling sering tampak adalah trias Graves seperti : 1) Hipertiroidisme dan goiter, 2) Optalmopati, 3) Dermopati. Dermopati tiroid terjadi pada 2 – 3% pasien dengan penyakit Graves dan menyebabkan penebalan kulit di sekitar kulit tibia bawah tanpa piting.<sup>24</sup>

Goiter nodular toksik merupakan kelainan hipertiroidisme yang paling sering terjadi pada usia lanjut sebagai komplikasi goiter nodular kronik. Kejadian hipertiroidisme timbul perlahan dan memberikan kelainan klinis yang lebih ringan dari penyakit graves.<sup>21</sup>

### **2.3.2. Hipotiroidisme**

Definisi mengenai hipotiroidisme adalah berkurangnya efek hormon tiroid di jaringan. Pembagian secara klinik : 1) Hipotiroid tipe sentral apabila kerusakan di hipofisis/hipotalamus, 2) Hipotiroid tipe primer apabila kelainan terletak di kelenjar tiroid, 3) Hipotiroid tipe lain : penyebab farmakologi, defisiensi iodium, dan resistensi perifer. Pada hipotiroidisme tipe sentral sendiri dibagi menjadi dua, yaitu apabila kerusakan terletak di hipofisis disebut sebagai hipotiroid sekunder dan apabila kerusakan di hipotalamus disebut sebagai hipotiroidisme tersier.<sup>14</sup>

Tabel 2.2 Penyebab Hipotiroidisme<sup>14</sup>

Penyebab Hipotiroid Sentral	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. tumor, infiltrasi tumor</li> <li>2. nekrosis iskemik (sindrom Sheehan pada hipofisis)</li> <li>3. iatrogen (radiasi operasi)</li> <li>4. infeksi (sarkoidosis histiosis)</li> </ol>
Penyebab Hipotiroid Primer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. hipo- atau agenesis kelenjar tiroid</li> <li>2. destruksi kelenjar tiroid</li> <li>3. atrofi</li> <li>4. dishormonogenesis sintesis hormon</li> <li>5. hipotiroidisme sepintas (transient)</li> </ol>
Penyebab Hipotiroid Tersier	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. tiroiditis de Quervain</li> <li>2. silent tiroiditis</li> <li>3. tiroiditis postpartum</li> <li>4. hipotiroidisme neonatal sepintas</li> </ol>

Hipotiroidisme memberikan suatu gejala hipometabolisme dari hormon tiroid. Manifestasi klinik pada kelainan hipotiroidisme seperti intoleransi dingin, berat badan meningkat, sembelit, kulit kering, bradikardia, suara serak, dan memperlambat proses mental. Populasi khusus yang mempunyai risiko tinggi terhadap hipotiroid adalah wanita postpartum, individu dengan riwayat penyakit tiroid autoimun, kondisi endokrin (diabetes tipe I, kegagalan adrenal, dan gangguan ovarium), penyakit non-endokrin (penyakit coeliac, vitiligo, anemia perniciososa,

sindroma Sjorgen, multiple sklerosis), hipertensi pulmonal, sindrom down dan turner).<sup>21</sup>

Penegakan hipotiroidisme didasarkan pada : diagnosa klinik sub-klinik, primer-sentral, etiologi. Dikatakan hipotiroid subklinik apabila didapatkan TSH naik akan tetapi kadar hormon tiroid dalam batas normal. Tes laboratorium diperlukan untuk mengkonfirmasi kelainan hipotiroid yaitu : kadar T3 dan T4, kadar TSH, BMR, dan kolesterol serum.<sup>14,21</sup>