

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Tiroid

Tiroid adalah kelenjar endokrin berbentuk kupu-kupu yang terletak di bagian depan leher, tepat di bawah jakun. Kelenjar ini berfungsi untuk menghasilkan hormon tiroid, yaitu tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3), yang berperan dalam mengatur metabolisme tubuh. Hormon-hormon ini mempengaruhi berbagai fungsi tubuh, termasuk suhu tubuh, pertumbuhan, energi, serta pengaturan berat badan (Arista dkk., 2023).

Kanker tiroid adalah jenis kanker yang berkembang di kelenjar tiroid, yang merupakan bagian dari sistem endokrin tubuh manusia. Kanker tiroid seringkali dimulai dengan tumor yang bersifat jinak atau non-kanker, namun dalam beberapa kasus, dapat berkembang menjadi kanker. Berdasarkan jenis sel yang terlibat, kanker tiroid dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe utama: *Papillary Thyroid Cancer* (80-85% dari seluruh kasus), *Follicular Thyroid Cancer* (10-15%), serta tipe lebih jarang dan agresif seperti *Medullary Thyroid Cancer* dan *Anaplastic Thyroid Cancer*. Kanker tiroid memiliki tingkat kelangsungan hidup yang tinggi, terutama pada kasus papiler dan folikuler, dengan perawatan yang baik dan diagnosis dini (Hall, 2023).

B. Terapi *Radioactive Iodine* (RAI)

Terapi dengan radioiodin, khususnya iodida I-131, merupakan salah satu modalitas pengobatan nuklir yang telah digunakan secara luas dalam manajemen penyakit tiroid, terutama pada kanker tiroid jenis diferensiasi (*Differentiated*

Thyroid Cancer/DTC). I-131 adalah isotop radioaktif dari iodine yang memancarkan radiasi *beta* dan *gamma*, yang dapat dimanfaatkan secara terapeutik maupun diagnostik (Hall, 2023). Adapun I-131 adalah isotop radioaktif yang secara rutin diberikan oleh tenaga kesehatan dalam bentuk natrium *yodium*-131 (NaI-131) untuk mendiagnosis dan mengobati penyakit tiroid (Dyke *et al.*, 2015).

Terapi Radioaktif Iodine (RAI) dilaksanakan pasca tiroidektomi dengan tujuan untuk mengablasi sisa jaringan tiroid normal yang masih ada. Terapi ini berfungsi sebagai terapi adjuvan bagi penyakit yang bersifat persisten dan dicurigai, meskipun belum teridentifikasi secara jelas. Selain itu, RAI juga digunakan dalam pengobatan metastasis serta untuk penyinaran pada dugaan fokus sel neoplastik, dengan harapan dapat mengurangi risiko terjadinya kekambuhan penyakit (Arista *et al.*, 2023).

Penggunaan terapi radioiodine dimulai setelah pengamatan bahwa kelenjar tiroid secara fisiologis memiliki kemampuan untuk mengakumulasi iodine, termasuk bentuk radioaktifnya. Karakteristik ini menjadi dasar bagi terapi yang ditujukan untuk menghancurkan jaringan tiroid patologis yang tersisa setelah tiroidektomi total atau subtotal (Hall, 2023).

Setelah diberikan secara oral, iodida I-131 akan diserap melalui saluran pencernaan dan didistribusikan dalam sirkulasi sistemik. Sel tiroid, termasuk yang mengalami transformasi keganasan, mengambil iodine melalui mekanisme *Sodium-Iodide Symporter* (NIS) (Liu *et al.*, 2023). Akumulasi isotop I-131 ini memungkinkan sel-sel tersebut terpapar radiasi beta yang bersifat sitotoksik dan merusak DNA, menyebabkan kematian sel kanker melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis. Radiasi *beta* dari I-131 memiliki penetrasi jaringan sekitar 0,5–2 mm,

cukup untuk menghancurkan jaringan patologis secara lokal tanpa banyak menimbulkan kerusakan pada jaringan sekitarnya. Sementara itu, radiasi *gamma* yang dipancarkan berfungsi untuk kepentingan *imaging* dalam deteksi lokasi lesi dan evaluasi respons terapi (Hall, 2023).

C. Tiroglobulin

1. Definisi dan struktur

Tiroglobulin (Tg) adalah glikoprotein dimerik dengan berat molekul sekitar 660 kDa yang diproduksi secara eksklusif oleh sel folikuler tiroid dan disimpan dalam lumen folikel sebagai koloid. Tg berfungsi sebagai prekursor utama hormon tiroid dan menjadi matriks organik tempat iodisasi residu tirosin berlangsung (Berlińska and Stodulska, 2024). Proses sintesis Tg dikendalikan oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan melibatkan translasi, glikosilasi, folding, serta dimerisasi sebelum disekresikan ke lumen folikel (Hall, 2023).

2. Sintesis dan peran dalam hormon tiroid

Tg berperan dalam pembentukan hormon *tiroksin* (T4) dan *triiodotironin* (T3). Iodida diangkut ke dalam sel folikel melalui *sodium/iodide symporter* (NIS), kemudian dioksidasi oleh enzim *thyroid peroxidase* (TPO). Setelah iodisasi, tiroglobulin terpecah menjadi T4 dan T3, yang kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah. Kadar Tg dalam serum sangat dipengaruhi oleh rangsangan oleh hormon perangsang tiroid (TSH), dan meningkat pada kondisi seperti hipertiroidisme, goiter, kanker tiroid yang berasal dari sel epitel folikuler, serta pada trauma atau peradangan destruktif tiroid (Liu *et al.*, 2023).

3. Fungsi Utama Tiroglobulin

Fungsi utama tiroglobulin adalah sebagai bagian dari proses sintesis hormon tiroid, yakni T3 dan T4. Hormon-hormon ini sangat penting dalam mengatur metabolisme tubuh, termasuk regulasi suhu tubuh, energi, pertumbuhan, dan perkembangan. Tiroglobulin berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara bagi hormon tiroid yang kemudian disintesis dan dilepaskan sesuai kebutuhan (Ain and Rosenthal, 2011).

4. Pemeriksaan Tiroglobulin sebagai Biomarker

Dalam praktik klinis, Tg digunakan sebagai biomarker utama pada pasien kanker tiroid terdiferensiasi (*Differentiated Thyroid Carcinoma*, DTC) pasca tiroidektomi total dan terapi RAI. Pengukuran kadar Tg setelah terapi digunakan untuk mendeteksi kemungkinan adanya jaringan tiroid sisa yang masih aktif atau adanya kekambuhan kanker. Kadar Tg serum yang rendah atau tidak terdeteksi menunjukkan keberhasilan terapi, sedangkan kadar tinggi menandakan adanya sisa jaringan tiroid atau kekambuhan penyakit (Indrasena, 2017).

Pembentukan Tiroglobulin (Tg) setelah terapi Radioaktif Iodin (RAI) pada pasien kanker tiroid merupakan bagian dari proses biologis yang terjadi setelah terapi dengan isotop I-131 diberikan untuk mengatasi sisa sel tiroid atau kanker tiroid yang tertinggal setelah pembedahan. Terapi RAI (Iodin-131) digunakan untuk menghancurkan sel-sel tiroid yang tersisa setelah pembedahan pada pasien kanker tiroid. Ketika I-131 masuk ke dalam sel tiroid, radiasi yang dipancarkan oleh isotop ini menyebabkan kerusakan sel tiroid, baik yang normal maupun yang terpapar kanker. Setelah pemberian RAI, sel-sel tiroid yang terkena radiasi mengalami kerusakan atau bahkan kematian (nekrosis). Kerusakan ini

menyebabkan Tg yang terkandung dalam sel-sel tiroid dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Tg yang dilepaskan dapat berasal dari sel tiroid normal yang rusak akibat terapi atau dari sel kanker tiroid yang mati selama proses terapi. Hal ini menjelaskan mengapa kadar Tg dapat meningkat pasca terapi RAI pada pasien kanker tiroid yang masih memiliki sisa sel kanker atau jaringan tiroid. Pada pasien yang terapi RAI berhasil, kadar Tg akan menurun seiring dengan berkurangnya jumlah sel tiroid atau kanker tiroid yang tersisa. Namun, jika terdapat sel kanker yang masih hidup atau metastasis yang tidak terdeteksi, kadar Tg dapat tetap tinggi, menunjukkan adanya sisa tumor

5. Prosedur pengukuran tiroglobulin

Pengukuran kadar Tg setelah terapi merupakan langkah penting dalam pemantauan pasien kanker tiroid setelah terapi. Prosedur pengukuran ini melibatkan pengambilan sampel darah dari pasien untuk dianalisis kadar Tg. Pengukuran Tg dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai metode laboratorium, termasuk *Immunoradiometric Assay* (IRMA) atau *Immunochemiluminometric Assay* (ICMA) yang dapat mendeteksi kadar Tg bahkan dalam jumlah yang sangat rendah (Hall, 2023).

Sebelum pengukuran, pasien biasanya diminta untuk tidak mengonsumsi obat-obatan pengganti hormon tiroid selama beberapa waktu guna memastikan bahwa kadar TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dalam darah cukup tinggi untuk memicu produksi Tg dari sisa jaringan tiroid atau kanker tiroid. Selain itu, beberapa pasien dapat diberikan rekombinan hormon stimulan tiroid (rhTSH) untuk menstimulasi produksi Tg jika mereka tidak berhenti menggunakan penggantian

hormon tiroid, yang memungkinkan pemeriksaan dilakukan dengan cara yang lebih aman dan lebih nyaman (Haugen et al., 2016).

E. Antibodi Tiroglobulin (TgAb)

Ada banyak antibodi terkait tiroid yang menargetkan protein spesifik di dalam atau di sekitar sel folikel tiroid, termasuk peroksidase tiroid (TPO), reseptor hormon perangsang tiroid (TSH), Tg, dan, jarang, karbonat anhidrase 2, megalin, triiodotironin, tiroksin, natrium iodida simporter (NIS), dan pendrin [7]. Antibodi terkait tiroid biasanya terkait dengan penyakit autoimun tiroid: antibodi TPO (TPOAb) dan TgAb mengindikasikan tiroiditis Hashimoto (HT), dan antibodi reseptor TSH mengindikasikan penyakit Graves (GD).

TgAb adalah antibodi pertama yang ditemukan pada pasien dengan penyakit tiroid autoimun (AITD). Sebagian besar TgAb diklasifikasikan sebagai imunoglobulin G (IgG), meskipun beberapa adalah IgA. Ini adalah antibodi intra-folikel yang dapat mengikat sel imun dan antigen dengan atau tanpa kerusakan jaringan. Kerusakan besar kelenjar tiroid menginduksi perubahan struktural pada Tg, yang menyebabkan produksi antibodi terhadap Tg. Epitop sel T utama pada Tg memerlukan iodinasi untuk pengenalan oleh sel T autoreaktif. Ini menjelaskan insiden yang lebih tinggi dari kadar TgAb positif pada pasien dengan asupan yodium yang berlebihan. Namun, kadar Tg yang tinggi dalam darah tidak selalu menginduksi produksi antibodi. Kadar TgAb bergantung pada waktu paparan antigen. Ada hampir 40 epitop Tg, yang hanya sedikit yang imunogenik. TgAb sendiri tidak menyebabkan kerusakan sel tiroid, dan tidak memperbaiki komplemen karena epitopnya terlalu berjarak sehingga tidak memungkinkan terjadinya ikatan silang (Jo and Lim, 2018)

TgAb merupakan salah satu faktor penting yang harus diperhatikan dalam pemantauan pasien kanker tiroid berdiferensiasi (DTC). Beberapa penelitian melaporkan bahwa TgAb ditemukan pada sekitar 10–25% pasien DTC dan dapat mengganggu hasil pengukuran Tg, baik menggunakan metode *immunometric assay* (IMA) maupun *radioimmunoassay* (RIA), sehingga berpotensi menghasilkan nilai Tg yang lebih rendah atau bahkan tidak terdeteksi meskipun masih terdapat jaringan tiroid atau tumor (Xu *et al.*, 2015). Pemeriksaan kadar Tg serum seringkali terganggu oleh adanya TgAb. TgAb berikatan dengan epitop pada molekul Tg, sehingga antibodi pada pemeriksaan RIA tidak dapat mengenali Tg secara optimal, dan hasil akhirnya berupa kadar Tg yang terukur lebih rendah dari nilai sebenarnya (Spencer and Petrovic, 2010). Selain itu, TgAb tidak hanya berperan sebagai faktor interferensi, tetapi juga dapat digunakan sebagai biomarker tambahan dalam pemantauan pasien pasca terapi, di mana tren perubahan kadar TgAb (meningkat atau menurun) memiliki nilai klinis dalam mendeteksi keberadaan jaringan tiroid sisa dan memprediksi kemungkinan kekambuhan (Jo and Lim, 2018). Lebih lanjut, penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar TgAb $\geq 50\%$ dalam 12 bulan pascaoperasi berhubungan dengan prognosis yang lebih baik, sedangkan kadar TgAb yang menetap atau meningkat dapat mengindikasikan adanya penyakit residual atau rekuren (Zavala *et al.*, 2019).

F. Metode *Immunoradiometric Assay* (IRMA)

Immunoradiometric Assay (IRMA) adalah suatu metode analisis berbasis imunologi yang digunakan untuk mendeteksi dan mengukur konsentrasi suatu analit dalam sampel biologis dengan memanfaatkan reaksi antara antigen dan antibodi. Metode ini menggunakan isotop radioaktif, seperti ^{125}I , sebagai pelacak

(tracer) untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas pengukuran (Widayati *et al.*, 2014).

Metode IRMA (*Immunoradiometric Assay*) adalah teknik pengukuran yang didasarkan pada reaksi imunologi antara antigen (Ag) dalam sampel atau standar dengan antibodi monoclonal berlabel (Ab*) dalam jumlah berlebih. Prinsip pengukuran kadar tiroglobulin menggunakan metode *coated tube* dalam IRMA melibatkan antigen tak berlabel dalam sampel/standar yang bereaksi dengan antibodi berlabel (Ab*) berlebih, yang dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah dilapisi dengan anti-tiroglobulin (*coated tube*). Setelah campuran tersebut dicampur dan diinkubasi pada suhu dan waktu tertentu, pemisahan antara antibodi terikat (Ab* yang berikatan dengan Ag) dan antibodi bebas dilakukan. Tingkat keradioaktifan antibodi terikat diukur menggunakan detektor *gamma*. Semakin tinggi kadar Ag dalam sampel, semakin banyak kompleks Ag-Ab* yang terbentuk, yang dapat diukur berdasarkan peningkatan keradioaktifan (Sutari *et al.*, 2018).