

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tiroid

1. Embriologi

Tiroid secara embriologi berasal dari evaginasi epitel faringeal dengan beberapa kontribusi dari kantung faringeal lateral. Pertumbuhan ke arah bawah yang progresif dari tiroid pada garis tengah menyebabkan naiknya duktus triglosus, yang bermula dari foramen sekum dekat dasar lidah sampai ke isthmus tiroid. Sisa jaringan dapat tinggal sepanjang lintasan sebagai tiroid lingual, kista atau nodul tiroglosus, atau sebuah struktur yang berdekatan dengan isthmus tiroid disebut *lobus pyramidalis*. Lobus ini biasanya tidak dapat dibedakan, kecuali jika sisa kelenjar membesar. Kondisi tiroid lingual sangat jarang menjadi satu-satunya jaringan tiroid yang berfungsi. Pada kasus demikian, sekresinya bisa atau tidak cukup untuk mempertahankan metabolisme normal (eutiroid).

Tiroid fetus memperoleh kemampuan untuk mengkonsentrasikan dan membuat yodium organik pada sekitar minggu ke-10 gestasi. Baik T4 maupun hormon pemicu tiroid (tirotropin, TSH) dapat dideteksi dalam darah segera sesudahnya dan meningkat konsentrasinya pada trimester kedua. Peningkatan T4 serum disebabkan baik oleh peningkatan sekresi tiroid dan oleh munculnya globulin pengikat tiroksin (TBG) pada plasma, dan peningkatan pada TSH merupakan refleksi maturasi hipotalamus fetus yang menyebabkan sekresi hormon pelepas tirotropin (TRH). TRH maternal dapat melewati plasenta dan

dapat memainkan sebuah peranan dalam perkembangan aksis hipofisis-tiroid fetus. Sedangkan TSH maternal tidak dapat menembus plasenta.

T3 dapat dideteksi dalam darah dan amnion selama trimester kedua sampai dengan sesaat setelah persalinan, namun dalam konsentrasi yang rendah. Sedangkan rT3 (*reverse* T3) meningkat dalam darah maupun amnion fetus. Perbedaan ini disebabkan oleh perubahan kualitatif metabolisme T4 pada fetus, sedangkan perpindahan T3 maternal minimal. Maka T4 dari tiroid fetus adalah hormon tiroid utama yang tersedia untuk fetus.

2. Anatomi dan histologi

Tiroid merupakan kelenjar endokrin murni terbesar dalam tubuh manusia yang terletak di leher dan bagian depan, yang terdiri atas dua bagian (lobus kanan dan lobus kiri). Panjang kedua lobus masing-masing adalah 5 cm dan menyatu di garis tengah, bentuk seperti kupu-kupu.

Kelenjar tiroid dewasa normalnya terdiri dari dua lobus, yang bersatu dengan istmus dan terletak di anterior dan kaudal cartilage laring. Septa fibrosa membagi kelenjar dalam pseudolobulus, terdiri dari vesikel yang disebut folikel atau asini, dikelilingi oleh jaringan kapiler. Dinding folikel terbentuk dari epitel kuboid. Lumen berisi massa koloid proteinosa, yang mengandung protein disebut dengan tiroglobulin.

Tiroid mengandung sejumlah populasi yang lebih kecil dari sel kedua, yaitu sel C. Sel C merupakan kalsitonin dan menyebabkan karsinoma medula tiroid bila mengalami perubahan ke arah keganasan.

3. Fisiologi

Sintesis hormon tiroid tergantung pada jumlah yodium yang masuk ke dalam kelenjar tiroid, konstituen T3 dan T4, metabolisme yodium dalam kelenjar, dan sintesis protein reseptor untuk yodium dan tiroglobulin. Tiroglobulin bertugas mendukung yodinasi dan pembentukan T3 dan T4.

Sekresi hormon dalam jumlah yang normal akan membutuhkan sintesis hormon dengan kecepatan normal dan suatu proses untuk hidrolisis tiroglobulin dan pembebasan hormon aktif. Yodium memasuki tiroid dalam bentuk yodida inorganik dan organik. Sumber yodium adalah yodium yang diturunkan baik dari deiodinasi hormon tiroid atau dari bahan yang telah diiodinasi dari yodida yang masuk dari makanan, air, atau obat.

Masukan yodium yang dianggap normal adalah 0,2 mg/hari, yang akan cukup untuk mempertahankan konsentrasi yodida plasma sekitar 40 nmol/L (0,5 µg/dl). Yodida dikeluarkan dari plasma oleh tiroid, ginjal, kelenjar saliva dan gastrointestinal, namun karena yodida yang masuk dalam sekresi gastrointestinal direabsorpsi, maka tiroid dan ginjal akan berkompetisi untuk mengambil yodida plasma. Namun ginjal merupakan peserta pasif dalam kompetisi karena klirens ginjal tidak dipengaruhi oleh faktor humoral dan konsentrasi yodida plasma. Sintesis dan sekresi hormon tiroid aktif dibagi dalam empat langkah, yaitu :

- a. Transpor aktif yodida ke dalam sel tiroid dan lumen folikuler

Hal ini terjadi pada kecepatan yang melebihi difusi pasif yodida keluar dari kelenjar, dengan hasil bahwa tiroid mempertahankan besarnya gradien konsentrasi yodium (rasio konsentrasi tiroid/plasma). Energi untuk transport yodida tergantung pada metabolisme oksidatif dalam kelenjar.

- b. Biosintesis hormon

Biosintesis hormon melibatkan oksidasi yodida ke valensi yang lebih tinggi yang mampu menimbulkan yodinasi residu tirosil pada tiroglobulin. Oksidasi yodida dipengaruhi oleh hidrogen peroksida yang dihasilkan selama perjalanan metabolisme oksidatif di dalam kelenjar. Yodinasi organik terjadi pada interfase sel-koloid, dengan yodinasi terjadi sebagian besar di dalam tiroglobulin yang baru disintesis dan mengalami eksositosis ke dalam lumen folikuler. Konsekuensinya adalah pembentukan precursor yang terikat peptide dan secara hormonal inaktif, yaitu monoyodotirosin (MIT) dan diyodotirosin (DIT).

c. Kondensasi oksidatif

Yodotirosin mengalami kondensasi oksidatif kembali melalui perantara peroksidase. Reaksi coupling ini muncul dalam molekul tiroglobulin dan menghasilkan sejumlah variasi yodotironin, termasuk T3 dan T4. Walaupun jumlah tiroglobulin hanya dapat dideteksi dalam darah dalam waktu singkat, sebagian besar tiroglobulin dipertahankan untuk beberapa waktu di dalam kelenjar, berfungsi sebagai pengantar/cadangan hormone tiroid.

Pembebasan hormon aktif ke dalam darah meliputi pinositosis koloid folikula pada tepi apical sel untuk membentuk tetesan koloid. Tetesan ini akan bersatu dengan lisosom tiroid untuk membentuk 'fagolisosom', yaitu tiroglobulin yang dihidrolisis oleh protease.

d. Pelepasan yodotironin T4 dan T3 bebas ke dalam darah

Tiroid merupakan satu-satunya sumber T4 endogen, sedangkan T3 hanya sebesar 20 persen di sekresi oleh tiroid, sisanya dihasilkan di jaringan ekstra kelenjar oleh pembuangan enzimatik 5-yodium dari cincin luar T4. Yodotirosin inaktif yang dibebaskan oleh hidrolisis tiroglobulin dilepaskan dari yodidanya

oleh sebuah enzim intratiroid (yodotirosin dehalogenase). Yodida yang baru dibebaskan digunakan kembali dalam sintesis hormone, namun sejumlah kecil proporsi hilang ke dalam darah (kebocoran yodida).

4. Transpor hormon

T4 dan T3 dalam darah hampir seluruhnya terikat pada protein plasma. T4 terikat pada globulin pengikat tiroksin (TBG), prealbumin pengikat T4 (transtiretin, TTR), dan pada albumin dalam urutan intensitas yang menurun. Lipoprotein dengan densitas tinggi mentranspor sekitar 3 persen dari T4 dalam sirkulasi dan 6 persen dari T3. Karena kuatnya afinitas TBG terhadap T4, maka TBG merupakan determinan utama pengikat T4. T4 dan protein pengikatnya berinteraksi dalam suatu keseimbangan pengikatan yang reversibel, dimana mayoritas dari hormon terikat dan sebagian kecil bebas. Sementara transport TTR hanya sekitar 15 persen dari T4 dalam sirkulasi, kontribusinya terhadap hormon bebas sebanding dengan kontribusi TBG karena disosiasi konstantanya lebih tinggi. T3 tidak terikat secara nyata dengan TTR dan terikat 10 sampai 20 kali lebih longgar pada TBG dibandingkan pada T4.

Proporsi normal T3 bebas (kurang lebih 0,3 persen) adalah 8 sampai 10 kali lebih besar dibanding proporsi T4. Hanya hormon yang bebas atau tidak terikat yang tersedia bagi jaringan, maka keadaan metabolik berkorelasi lebih erat dengan konsentrasi hormon yang bebas daripada konsentrasi hormon total dalam plasma.

5. Metabolisme hormon

T3 dan T4 mengalami penetrasi ke dalam sel dan menjalankan reaksi akhir menuju sekresi atau inaktivasi. Hormon tiroid mengalami penghapusan, atom

yodium tunggal (monodeyodinasi) menghasilkan nucleus tironin yang lepas dari yodium. Jalur deyodonisasi berperan pada pembuangan sekitar 70 persen T4 dan T3. Pada kasus T4, yang paling penting dari jalur-jalur ini adalah 5'-monodeyodinasi yang mengarah pada pembentukan T3. Karena kurang lebih 30 persen T4 dirubah menjadi T3 dan karena T3 memiliki kurang lebih 3 kali potensi metabolik T4. Dapat disimpulkan semua kerja metabolik T4 dapat dianggap disebabkan oleh kerja T3 yang dihasilkannya. Pembentukan ekstra kelenjar berpengaruh pada sekitar 80 persen dari T3 dalam darah dan dari produksi T3 keseluruhan, sisanya berasal dari sekresi tiroid.

Sebagai konsekuensi, keadaan abnormal dan keberadaan bahan farmakologi yang mengganggu pembentukan T3, akan menurunkan konsentrasi T3 pada serum. Jika pasien dengan hipofungsi tiroid diobati dengan T4 sintetik (levotirotoksin) untuk mempertahankan konsentrasi T4 serum dalam atau sedikit diatas kisaran normal, konsentrasi T3 serum dipertahankan normal atau hampir normal. Pada umumnya bahwa tiroid mensekresi T3 relatif sedikit tidak dapat diaplikasikan pada keadaan tiroid mengalami hiperfungsi atau dibawah peningkatan simulasi oleh TSH. Pada keadaan ini, rasio T3/T4 dari produk sekresi dan konsentrasi T3 serum relatif meningkat terhadap konsentrasi T4. Sebagai tambahan, jika produksi T4 menurun, seperti pada kegagalan tiroid dini atau defisiensi yodium, rasio konsentrasi T3/T4 dalam darah meningkat lebih lanjut dengan mekanisme autoregulasi yang mengarah pada peningkatan efisiensi pembentukan T3.

Kurang lebih 40 persen penggunaan T4 dilakukan oleh monodeodinasi pada posisi 5 dari cincin alamnya untuk menghasilkan *reverse* T3 (rT3). Proses ini

memerlukan hampir semua rT3 yang diproduksi. *Reverse* T3 memiliki sedikit (bila ada) potensi metabolik, maka kecepatan relatif monodeyodinisasi cincin luar dan dalam dari T4 menentukan jumlah hormon yang aktif secara metabolik. Faktor yang mengganggu pembentukan T3 hampir tidak berubah dalam meningkatkan konsentrasi rT3. Peningkatan ini bukan karena peningkatan produksi rT3 dari T4, namun lebih karena penurunan pada 5'-monodeyodinisasi rT3 untuk menghasilkan 3,3-diyodototin (3,3'T2), baik pada penurunan konversi T4 ke T3 dari penurunan degradasi rT3 disebabkan oleh gangguan selektif dari 5-monodeyodinisasi.

Jalur utama kedua dari metabolisme T4 dan T3 dari metabolitnya adalah konjugasi pada hati, pada prinsipnya dengan glukoronat dan sulfat. Hasil konjugasi mengalami deyodinasi secara lokal atau disekresikan ke dalam kandung empedu, tetapi peranan sirkulasi enterohepatik pada manusia tidak diketahui. Reabsorpsi sebaiknya tidak komplis, karena ekskresi fekal T4, T3 dan metabolitnya yang mengandung yodium ada fetus bertanggung jawab pada kurang lebih 20 persen dari penggunaan T4 keseluruhan. Sekitar 20 persen T4 dan T3 mengalami deaminasi oksidatif dan dekarboksilasi rantai sisi alanine untuk menghasilkan asam tetrayodo dan triyodotiroasetat (masing-masing, tetrak dan triak).

Pada keadaan tertentu, perubahan pada sintesis dan metabolisme hormon merupakan determinan utama terhadap kecepatan klirens metabolit T4 dan T3. Fenobarbital dan fenitoin meningkatkan klirens metabolit hormon tiroid tanpa meningkatkan proporsi hormon bebas dalam darah. Pada kasus fenitoin,

konsentrasi T4 total dan bebas berkurang, namun keadaan metabolik normal dapat dipertahankan, dikarenakan peningkatan pembentukan T3.

6. Kinerja hormon

Hormon tiroid mempengaruhi pertumbuhan dan maturasi jaringan, respirasi sel dan pengeluaran energi total dan pertukaran semua substrat esensial, vitamin dan hormon, termasuk hormon tiroid sendiri. Beberapa kerja hormon pada metabolisme sel dapat diperantarai pada tingkat mitokondria untuk mempengaruhi metabolisme oksidatif dan pada kadar membran plasma dan retikulum endoplasmik untuk mempengaruhi aktivitas Ca^{2+} ATPase dan aliran transeluler dari substrat dan kation.

Namun kerja utama dari hormon ini dihasilkan melalui pengikatan kepada satu atau lebih kompleks reseptor intraseluler, yang kemudian terikat pada pengatur spesifik pada kromosom untuk mempengaruhi ekspresi genom.

7. Hormon tiroid

Hormon tiroid (*thyroid hormone*, TH) adalah hormon amina yang disintesis dan dilepaskan dari kelenjar tiroid. Hormon ini dibentuk ketika satu atau dua molekul iodine disatukan dengan glikoprotein besar yang disebut tiroglobulin, yang disintesis di kelenjar tiroid dan mengandung asam amino tirosin. Kompleks yang mengandung iodine ini disebut iodotirosin. Dua iodotirosin kemudian menyatu untuk membentuk dua jenis TH yang bersirkulasi, yang disebut T₃ dan T₄.

T₃ dan T₄ berbeda dalam jumlah total molekul iodin yang dikandungnya (tiga untuk T₃ dan empat untuk T₄). Sebagian besar (90%) TH yang dilepaskan ke

dalam aliran darah adalah T_4 , tetapi T_3 secara fisiologis lebih poten. Melalui hati dan ginjal, kebanyakan T_4 diubah menjadi T_3 , T_3 dan T_4 dibawa ke sel targetnya dalam darah yang berikatan dengan protein plasma, namun masuk ke sel sebagai hormone bebas T_3 dan T_4 , secara kolektif disebut sebagai TH.

a. Efek hormon tiroid

Sel target untuk TH adalah hampir semua sel tubuh. Efek primer TH adalah menstimulasi laju metabolisme semua sel target dengan meningkatkan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. TH juga tampak menstimulasi kecepatan pompa natrium-kalium di sel targetnya. Kedua fungsi bertujuan meningkatkan penggunaan energi oleh sel sehingga meningkatkan laju metabolisme basal (*basal metabolic rate*, BMR), membakar kalori, dan meningkatkan panas oleh setiap sel.

Hormon tiroid juga meningkatkan sensitivitas sel target terhadap katekolamin sehingga meningkatkan frekuensi jantung dan meningkatkan koresponsifan emosi. TH meningkatkan kecepatan depolarisasi otot rangka, yang meningkatkan kecepatan kontraksi otot rangka sehingga sering menyebabkan tremor halus. TH sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan normal semua sel tubuh dan dibutuhkan untuk fungsi hormon pertumbuhan.

b. Faktor yang mengontrol sekresi hormon tiroid

Stimulus untuk sekresi TH adalah *thyroid stimulating hormone* (TSH) yang dilepaskan ke dalam aliran darah dari hipofisis anterior. Stimulus untuk pelepasan TSH adalah *thyroid releasing hormone* (TRH), yang disekresi dari hipotalamus ke dalam aliran darah portal. Hormon tiroid tampak bekerja dengan cara umpan balik negatif pada hipotalamus, untuk menurunkan pelepasan TRH lebih lanjut, dan

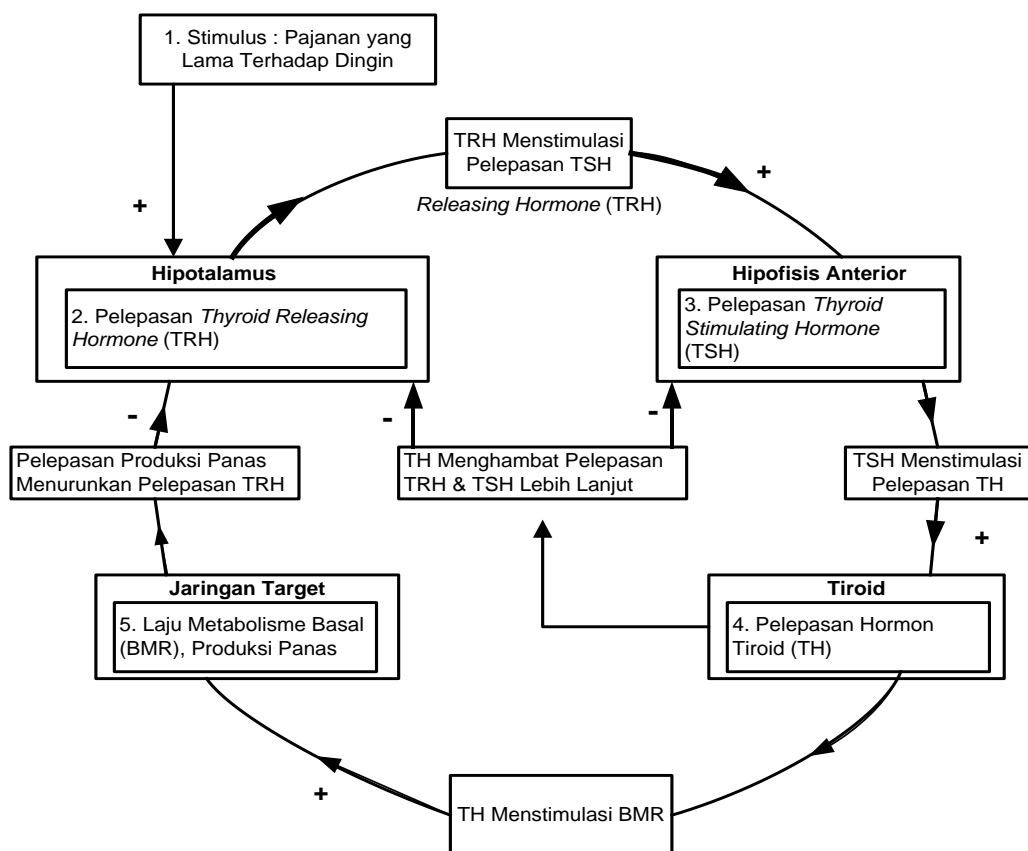
pada hipofisis, untuk menurunkan pelepasan TSH. TSH juga dapat bekerja pada hipotalamus untuk menurunkan pelepasan TRH lebih lanjut.

B. Disfungsi Tiroid

1. Regulasi fungsi tiroid

Mekanisme umum fungsi tiroid ada dua, yaitu : supratiroid dan intratiroid.

Dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Umpan balik hormon tiroid (Corwin, 2009)

Mediator terdekat dari pengaturan supratiroid adalah tirotropin (hormon pemicu tiroid, TSH), glikoprotein yang disekresikan oleh sel-sel basofilik (tirotropik) pada hipofisis anterior.

2. Sick euthyroid syndrome (SES)

Penyakit yang ganas, trauma fisis, atau stres fisiologik dapat menginduksi perubahan pada satu atau lebih kinerja hormon tiroid, hal ini mengarah pada temuan yang disebut dengan *sick euthyroid syndrome* (SES). Keabnormalan SES termasuk perubahan pada transport perifer dan metabolisme hormon tiroid, regulasi sekresi TSH, dan pada beberapa kasus fungsi tiroid itu sendiri.

a. Varian normal T4 dari SES

Penurunan produksi T3 akibat inhibisi 5'-monodeyodinisasi perifer dari T4 merupakan gambaran SES yang konsisten. Hal ini terlihat dari penurunan pada konsentrasi total T3 serum yang beratnya bervariasi dengan penyakit tersebut. Pada pasien yang sakit sedang, konsentrasi total T4 serum berada dalam kisaran normal. Penurunan intensitas pengikatan protein, lebih besar dari T4 daripada untuk T3, merupakan pendamping tambahan. Hasilnya, nilai indeks RT3U meningkat sedang dan persen FT4 meningkat secara proporsional lebih banyak. Sebagai konsekuensi, nilai indeks T4 bebas (FT4I) dan nilai konsentrasi T4 bebas (FT4) sering meningkat. Konsentrasi rT3 meningkat, disebabkan oleh penurunan pada klirens plasma rT3 sekunder terhadap inhibisi dari suatu 5'-monodeyodinasi-nya. Kecepatan klirens plasma T4 meningkat sebagai hasil penurunan pengikatan T4, dan hubungannya dengan konsentrasi normal T4, mengindikasikan bahwa kecepatan umum degradasi dan produksi T4 meningkat. Kecepatan produksi T3 menurun, dan kecepatan rT3 normal. Konsentrasi TSH serum dan respon TSH serum terhadap TRH biasanya normal, walaupun dapat mengikat dan kemudian turun ke normal setelah penyembuhan penyakit terjadi. Kecuali reduksi pada konsentrasi T3 serum, varian SES ini dapat dipisahkan dari

penyakit tiroid intrinsik karena T4 dan TSH serum normal dan karena T3 serum biasanya tidak berguna untuk mendiagnosis hipotiroidisme.

b. Varian rendah T4 dari SES

Pada pasien yang sakit lebih serius, kecepatan produksi T3 dan konsentrasi T3 total serum dan bebas menurun lebih lanjut, dan abnormalitas pada pengikatan hormon meningkat hebat. Sebagai konsekuensi, konsentrasi T4 serum menurun ke kisaran hipotiroid. Hal ini sebagian tetapi bukan seluruhnya karena penurunan pengikatan T4, Karena nilai FT4 seringkali subnormal. Hal ini kemungkinan merupakan hasil dari penurunan produksi T4 pada pasien yang sakit berat dan sekunder terhadap penurunan sekresi TSH. Konsentrasi TSH serum muncul normal dengan pengujian konvensional tetapi rendah dengan pengujian TSH yang sangat sensitif, dan respon TRH sering tumpul. Oleh karena itu, pada varian SES ini, terhadap hiposekresi TSH yang tidak proporsional dengan mempertimbangkan konsentrasi T4 total dan bebas serum, dan diperlukan sebuah diagnosis hipotiroidisme hipofisis. TSH rendah pada kondisi ini bisa disebabkan karena efek sitokin seperti interleukin 1 dan faktor nekrosis tumor dari hipofisis. Dengan resolusi penyakit yang mendasari, kadar TSH meningkat, menandakan penyembuhan sampai T4 dan T3 kembali ke normal.

c. Varian tinggi T4 dari SES

Peningkatan konsentrasi T4 serum total dan bebas selama penyakit akut dan kembali ke normal setelah itu. Varian ini sering terlihat pada perempuan lanjut usia, banyak diantaranya telah menerima terapi yang mengandung yodium. Sindroma T4 toksikosis seperti tirotoksikosis asli dengan penyakit yang telah tumpang tindih, hingga konsentrasi T4 serum normal. Konsentrasi rT3 serum lebih tinggi, nilai dari T3 total dan FT3 serum lebih tinggi, TSH tidak dapat dideteksi, dan respon TRH tumpul/tidak ada.

d. Kelainan pada pengikatan hormone SES

Banyak faktor berpengaruh terhadap penurunan pengikatan T4 dan pada skala yang lebih kecil, T3 pada SES.

3. Hipotiroidisme

Hipotiroidisme terjadi karena insufisiensi hipotalamus. hipofisis, atau tiroid atau karena resistensi terhadap hormon tiroid. Gangguan ini dapat berlanjut menjadi koma miksedema yang mengancam nyawa. Hipotiroidisme lebih prevalen pada wanita dibandingkan pada laki-laki. Di Amerika Serikat, insidensi keadaan ini meningkat secara signifikan pada individu usia 40 hingga 50 tahun.

a. Penyebab hipotiroidisme

Penyebab hipotiroidisme pada dewasa meliputi :

- 1) Produksi hormon tiroid yang tidak adekuat, biasanya sesudah tiroidektomi atau terapi radiasi (terutama dengan preparat I¹³¹) atau akibat inflamasi, tiroiditis autoimun yang kronis (penyakit Hashimoto) atau keadaan seperti amiloidosis serta sarkoidosis (jarang).
- 2) Kegagalan hipofisis memproduksi TSH, kegagalan hipotalamus memproduksi TRH (*thyrotropin-releasing hormone*), kelainan bawaan sintesis hormon

tiroid, defisiensi yodium (biasanya dari makanan), atau pemakaian obat-obat antitiroid, seperti propiltiourasil.

b. Patofisiologi

Hipotiroidisme dapat mencerminkan malfungsi hipotalamus, hipofisis, atau kelenjar tiroid yang semuanya merupakan bagian dalam mekanisme umpan balik negatif yang sama. Akan tetapi, gangguan pada hipotalamus dan hipofisis jarang menyebabkan hipotiroidisme. Hipotiroidisme primer, yang merupakan gangguan kelenjar tiroid itu sendiri paling sering ditemukan.

Tiroiditis autoimun kronis, juga disebut tiroiditis limfositik kronis, terjadi ketika autoantibodi menghancurkan jaringan kelenjar tiroid. Tiroiditis autoimun kronis yang disertai penyakit gondok (*goiter*) dinamakan tiroiditis Hashimoto. Penyebab proses autoimun ini tidak diketahui kendati hereditas memainkan peranan dan sub tipe antigen leukosit manusia yang spesifik dikaitkan dengan risiko yang lebih besar.

Di luar kelenjar tiroid, antibodi dapat mengurangi efek hormon tiroid melalui dua cara. Pertama, antibodi dapat menyekat reseptor TSH (*thyroid-stimulating hormone*) dan mencegah produksi TSH. Kedua, antibodi antitiroid yang sitotoksik dapat menyerang sel-sel tiroid.

Tiroiditis subakut, tiroiditis tanpa rasa nyeri, dan tiroiditis pascaparfum merupakan keadaan yang sembuh sendiri dan biasanya akan diikuti episode hipertiroidisme. Hipotiroidisme subklinis yang tidak diobati pada dewasa kemungkinan akan menjadi nyata dengan insidensi sebesar 5% hingga 20% per tahun.

c. Tanda dan gejala

Tanda dan gejala hipotiroidisme meliputi:

1) Kelemahan, rasa cepat lelah, keluhan mudah lupa, sensitivitas terhadap hawa dingin, kenaikan berat badan yang tidak jelas sebabnya, dan konstipasi (gambaran klinis dini yang khas dan meragukan) (lihat *Gambaran Klinis pada Hipotiroidisme Akuisita*).

2) Tanda dan gejala miksedema yang khas berupa penurunan stabilitas mental; kulit kasar, kering, mengelupas dan tidak elastik; muka, tangan dan kaki yang sembab; suara parau; edema periorbital; kelopak mata atas yang turun; rambut yang kering dan distribusinya tipis; dan kuku yang tebal serta rapuh (ketika penyakit berlanjut). Gangguan kardiovaskuler, yang meliputi penurunan curah jantung, frekuensi denyut nadi yang lambat, tanda-tanda sirkulasi perifer yang buruk, dan kadang-kadang pembesaran jantung.

3) Anoreksia, distensi abdomen, menoragia, penurunan libido, infertilitas, ataksia dan nistagmus; reflex dengan berkurangnya waktu relaksasi (khususnya pada tendon Achilles).

4) Progresivitas penyakit yang berlanjut menjadi koma miksedema; biasanya progresivitas ini berjalan secara berangsur-angsur tetapi dapat pula terjadi secara tiba-tiba pada keadaan stres yang memperburuk hipotiroidisme yang berat atau lama, termasuk keadaan stupor yang progresif, hipoventilasi, hipoglikemia, hiponatremia, hipotensi, dan hipotermia.

d. Diagnosis hipotiroidisme

Diagnosis hipotiroidisme didasarkan pada:

1) Pemeriksaan *radioimmunoassay* yang memperlihatkan kadar triiodotironin (T₃) dan tiroksin (T₄) yang rendah.

- 2) Peningkatan kadar TSH jika etiologinya merupakan gangguan hipotalamus atau hipofisis.
- 3) Pemeriksaan faal tiroid yang membedakan antara hipotiroidisme primer (hipofungsi kelenjar tiroid), hipotiroidisme sekunder (hiposekresi TSH dari hipofisis), hipotiroidisme tertier (hiposekresi TRH dari hipotalamus) dan *euthyroid sick syndrome* (kerusakan konversi perifer hormone tiroid yang disebabkan oleh penyakit supratiroid, misalnya infeksi berat) (lihat *Hasil Tes Tiroid pada Hipotiroidisme*).
- 4) Kenaikan kadar kolesterol, trigliserida, dan alkali fosfatase dalam seluruh darah.
- 5) Anemia normositik normokromik.
- 6) Kadar natrium serum yang rendah, penurunan pH, dan peningkatan tekanan parsial karbon dioksida yang menunjukkan asidosis respiatorik (koma miksedema).

4. Hipertiroidisme

Hipertiroidisme atau tirotoksikosis merupakan suatu ketidakseimbangan metabolisme yang terjadi karena produksi berlebihan hormon tiroid. Bentuk yang paling umum adalah penyakit Graves, yang meningkatkan produksi hormon tiroksin (T₄), membuat kelenjar tiroid membesar (*goiter gondok*) dan menyebabkan perubahan sistem yang multipel

a. Penyebab hipertitoidisme

Tiroroksikosis dapat terjadi karena faktor genetik dan imunologi, yang meliputi:

- 1) Peningkatan insidensi kehamilan kembar monozigol, yang menunjukkan adanya faktor herediter, kemungkinan gen autosom resesif. Koeksistensi yang

terjadi kadang-kadang bersama kelainan endokrin lain, seperti diabetes mellitus tipe 1, tiroiditis, dan hiperparatiroidisme.

- 2) Defek pada fungsi limfosit-T supresor, yang memungkinkan produksi autoantibodi (imunoglobulin yang menstimulasi tiroid dan imunoglobulin yang menghambat pengikatan (*thyroid-stimulating hormone*, TSH).
- 3) Tirotoksikosis klinis yang dipicu oleh asupan yodium berlebihan dari makanan atau mungkin pula stress (pasien dengan penyalit laten).
- 4) Obat-obatan, seperti litium dan amiodaron.
- 5) Tumor atau nodul yang toksik.

b. Patofisiologi hipertiroidisme

Kelenjar tiroid menyekresi prekursor hormon tiroid, T₄ hormon tiroid atau triiodotironin (T₃), dan kalsitonin. Hormon T₃ dan T₄ menstimulasi metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat terutama melalui lintasan katabolik. Kalsitonin mengeluarkan kalsium dari dalam darah dan memasukkannya ke dalam tulang.

Biosintesis, penyimpanan, dan pelepasan hormon tiroid dikendalikan oleh poros hipotalamus-hipofisis melalui lingkaran umpan-balik negatif. TRH (*thyrotropin releasing hormone*) dari hipotalamus menstimulasi pelepasan TSH oleh kelenjar hipofisis. Kadar T₃ yang beredar dalam darah memberikan umpan balik negatif melalui hipotalamus untuk menurunkan kadar TSH.

Meskipun mekanisme yang pasti masih belum dipahami, namun hipertiroidisme memiliki komponen herediter dan biasanya penyakit ini disertai endokrinopati autoimun.

Penyakit Graves merupakan gangguan autoimun yang ditandai oleh produksi autoantibodi yang akan menempel pada reseptor TSH dalam kelenjar tiroid dan

kemudian menstimulasi reseptor tersebut. Goiter (gondok) merupakan pembesaran tiroid yang bisa terjadi karena peningkatan stimulasi atau sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan metabolik. Keadaan yang terakhir terjadi di kawasan dunia yang menderita defisiensi yodium, di sini insidensi goiter mengalami peningkatan selama usia pubertas (masa ketika terjadi peningkatan kebutuhan metabolik). Goiter ini sering mengalami regresi kembali ke ukuran normal setelah usia pubertas dilewati pada laki-laki, tetapi tidak pada wanita. Penyebab goiter sporadik di kawasan yang tidak kekurangan yodium tidak diketahui. Goiter endemik serta sporadik bersifat nontoksik dan bisa difus atau noduler. Goiter toksik dapat uninoduler atau multinoduler dan bisa menyekresikan hormon tiroid secara berlebihan. Tumor pituitary dengan sel yang bersifat memproduksi TSH jarang terjadi, karena penyakit hipotalamus dapat menyebabkan kelebihan TRH.

c. Tanda dan gejala hipertiroidisme

Tanda dan gejala hipertiroidisme meliputi:

- 1) Pembesaran tiroid (goiter)
- 2) Pasien tampak gugup
- 3) Perspirasi dan intoleransi terhadap panas
- 4) Penurunan berat badan meskipun selera makan bertambah
- 5) Sering buang air besar
- 6) Tremor dan palpitasi
- 7) Eksoftalmos (tanda khas tetapi sering tidak ditemukan pada banyak pasien tirotoksikosis).

d. Diagnosis hipertiroidisme

Penegakan diagnosis tirotoksikosis biasanya dilakukan secara langsung. Penegakan diagnosis ini bergantung pada hasil anamnesis riwayat klinis dan pemeriksaan fisik yang harus dilakukan dengan cermat, tingkat kecurigaan yang tinggi serta pengukuran hormon secara rutin. Tes berikut ini memastikan gangguan tersebut:

- 1) *Radioimmunoassay* yang memperlihatkan peningkatan kadar T₃ dan T₄ serum.
- 2) Kadar TSH yang rendah.
- 3) Pemeriksaan *scan* tiroid menunjukkan peningkatan ambilan radioaktif yodium (¹³¹I) pada penyakit Graves dan biasanya pada penyakit goiter multinoduler yang toksik serta adenoma toksik tiroid; ambilan radioaktif yodium yang rendah terlihat pada tiroiditis dan faktisia tirotoksik (tes ini merupakan kontraindikasi pada kehamilan).
- 4) Ultrasonografi (USG) yang memastikan oftalmopati subklinis.

C. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH)

TSH adalah sebuah glikoprotein dengan massa molekul 28 – 30 kiloDalton (kDa) yang merupakan anggota dari kelompok hormon glikoprotein selain follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dan human chorionic gonadotropine (hCG).

TSH disintesis dan disekresikan oleh sel tirotropik kelenjar hipofisis anterior. Sel tirotropik menyusun sekitar 5% dari sel hipofisis anterior dan terletak di area anteromedial kelenjar. Sel ini lebih kecil daripada tipe sel lain, dan berbentuk ireguler dengan nucleus yang tipis dan granul sekretori yang relatif kecil sekitar 120 – 150 µm (Eva, 2017).

TSH terdiri dari 2 rantai yang berhubungan secara nonkovalen, yaitu subunit α dan β dengan ikatan sulfide sentral. Subunit α adalah subunit yang persis sama dan dimiliki oleh TSH, LH, FSH, dan hCG, sementara subunit β merupakan subunit yang unik dan memberikan aksi yang spesifik pada hormon yang disusunnya. Eva dan Alexander (2017) menyatakan bahwa subunit α ini berperan dalam menerangkan kejadian pubertas prekoks yang bersamaan dengan hipotiroid primer yang berat. Kejadian tersebut mengarahkan bahwa kadar tinggi TSH bisa mengaktifikasi reseptor gonadotropin. Interaksi ini sudah ditemukan dengan menggunakan TSH manusia rekombinan, yang ditemukan bisa mengatifikasi FSH.

Sintesis TSH dikendalikan oleh sinyal yang di koordinasikan dari sistem syaraf pusat dan umpan balik dari sirkulasi perifer. *Input* positif yang paling penting untuk sitesis TSH adalah TRH dan pengatur negatif yang paling kuat adalah kadar hormon tiroid di sirkulasi. Namun, tambahan faktor hipotalamus dan hormon yang bersirkulasi juga memiliki efek pengaturan yang penting. Kebanyakan faktor ini merupakan efek independen terhadap sintesis subunit dari TSH.

TSH yang telah disintesis akan disekresikan melalui hasil interaksi yang kompleks antara sentral (hipotalamus) dan hormon perifer. TRH secara langsung mengatur sekresi TSH *in vivo* dan *in vitro*, dan TRH menentukan set poin untuk kontrol umpan balik dari hormon Tiroid. Sementara itu, somatostatin (SS) menghambat sekresi TSH dan yang dirangsang oleh TRH secara *in vivo* dan *in vitro*. Sekresi TSH kemungkinan diatur melalui sistem kontrol dari stimulasi TRH dan inhibisi SS dari hipotalamus.

1. Sekresi TSH

Kelenjar hipofisis anterior (hipofisis anterior) menyekresi hormone penstimulasi tiroid (*thyroid stimulating hormone*, TSH) sebagai respons terhadap hormone pelepas tiroid (*thyroid-releasing hormone*, TRH) yang berasal dari hipotalamus. TSH menstimulasikan sekresi tiroksin (T₄) yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid. Sekresi TSH bergantung pada sistem umpan balik negatif . Penurunan kadar T₄ dapat meningkatkan pelepasan TRH, yang menstimulasi sekresi TSH. Peningkatan kadar T₄ menyupresi pelepasan TRH, yang menyupresi sekresi TSH.

Kadar TSH dan T₄ sering diukur bersamaan untuk membedakan antara disfungsi hipofisis dengan disfungsi tiroid. Penurunan kadar T₄ dan kadar TSH yang normal atau meningkat dapat mengindikasikan gangguan tiroid. Penurunan kadar T₄ yang disertai dengan penurunan kadar TSH dapat mengindikasikan gangguan hipofisis.

2. Uji Laboratorium TSH

a. Pengambilan sampel

Tidak perlu persiapan khusus, tidak perlu mengubah pola makan dan aktifitas fisik, hanya saja pasien diminta untuk menghentikan obat-obatan tertentu sampai tes selesai dikerjakan, Ada juga obat-obatan yang tetap diminta untuk diminum karena ingin diketahui pengaruhnya. Kadar hormon diukur dari serum yang dipisahkan dari spesimen darah vena, namun bisa pula digunakan plasma EDTA atau heparin. Bila tidak segera diperiksa, serum sebaiknya disimpan pada suhu 2-8°C untuk 3-5 hari, bila dibekukan akan stabil sampai ± 30 hari. Sebaiknya serum tidak hemolisis atau lipemik (Suryaatmadja, 2010).

b. Prinsip pemeriksaan TSH metode ELFA

Pengujian TSH metode ELFA menggunakan prinsip *sandwich* dengan waktu Pemeriksaan 40 menit. Sampel diambil dan di transfer ke dalam SPR yang mengandung antibody TSH berlabel fosfatase alkalin (*conjugate*). Antigen menangkap anti antibody yang dilapisi SPR dan membentuk kompleks *sandwich*. Komponen yang tidak terikat dieliminasi pada langkah penyucian. Kemudian ditambahkan substrat *4-methyl umbelliferyl fosfat*, enzim mengkatalisis reaksi hidrolisis substrat menjadi *4-methyl-umbelliferon* (produk fluoresen) dan di baca pada panjang gelombang 450 nm.

c. Prosedur Pemeriksaan TSH

- 1) Memindahkan reagen yang diperlukan dari lemari es ke temperatur ruangan paling tidak 30 menit.
- 2) Gunakan satu TSH dan satu strip SPR TSH untuk setiap sampel
- 3) Masukkan kalibrator, control dan sampel masing – masing sebanyak 200 μ l
- 4) Masukkan SPR dan strip reagen ke dalam alat.
- 5) Semua langkah pemeriksaan dilakukan secara otomatis oleh alat dalam waktu kira – kira 40 menit.
- 6) Setelah pengujian selesai, pindahkan SPR dan strip reagen dari alat.

D. Hubungan TSH dan Disfungsi Tiroid

Penyakit gangguan tiroid adalah suatu kondisi kelainan pada seseorang yang timbul karena adanya gangguan kelenjar tiroid, baik berupa perubahan bentuk kelenjar maupun perubahan fungsi (disfungsi). Disfungsi tiroid dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu : hipotiroid, hipertiroid, dan eutiroid.

Kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid yaitu Tiroksin (T4) dan triiodin (T3). Ketika kelenjar tiroid memproduksi hormon berlebih, maka sel tubuh akan bekerja lebih keras dan metabolisme tubuh menjadi lebih cepat, kondisi ini disebut dengan hipertiroid. Tetapi ketika kelenjar tiroid tidak memproduksi hormon yang cukup, sel-sel dalam tubuh akan bekerja lebih lambat, kondisi ini disebut dengan hipotiroid. Sedangkan keadaan kelenjar tiroid yang berbentuk tidak normal tetapi fungsinya normal disebut eutiroid.

Pembentukan hormon tiroid tersebut sangat dipengaruhi oleh mekanisme *feed back*/umpan balik yang melibatkan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). Apabila produksi hormon tiroid meningkat (hipertiroid), maka produksi TSH menurun, begitupula sebaliknya apabila produksi hormon tiroid tidak mencukupi kebutuhan (hipotiroid), maka produksi TSH menjadi meningkat (Pusdatin, 2015).

