

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Tiroid

a. Anatomi

Kelenjar tiroid adalah salah satu kelenjar endokrin yang terletak di anterior leher dan terletak di bagian anterior leher pada vertebra C5-T1. Kelenjar ini memiliki dua lobus lateral besar yang berada di samping laring dan trachea yang dipisahkan oleh isthmus tipis di bagian tengahnya. Kedua lobus yang terletak di kedua sisi laring dan trachea ini mencapai bagian bawah tulang rawan tiroid dan menutupi cincin trakea II-IV. Isthmus yang berada di antara kedua lobus terletak di trachea anterior, tepatnya berada di bawah kartilago krikoid pada cincin trachea II-III. Tiroid ini berbentuk seperti kupu-kupu yang masing-masing lobus berbentuk runcing di atasnya dan tumpul pada bagian bawah (Bychkov, 2019)

b. Fisiologi

Berawal dari hipotalamus yang memiliki dua lobus yaitu lobus anterior dan lobus posterior, kedua lobus ini memiliki fungsi yang berbeda. Salah satu fungsi hipotalamus bagian anterior adalah menghasilkan hormon *thyrotropin releasing hormone* (TRH) yang bekerja di hipofisis anterior. Di bagian ini, TRH berikatan dengan TRH-reseptor dan bekerja untuk merangsang hipofisis anterior agar dapat mengeluarkan hormon perangsang tiroid yaitu tirotropin dan TSH. Pada tiroid, kedua hormon ini memiliki fungsi untuk memproduksi dan menyekresikan hormon tiroid yaitu T4 dan T3 bebas, serta meningkatkan perbaharuan ion iodida oleh sel folikel tiroid. (Pernick, 2018).

T4 dan T3-bebas sebagai hormon yang dihasilkan oleh tiroid memiliki fungsi untuk mengumpan balik secara negatif kepada hipotalamus dan hipofisis. Di dalam tiroid, sel-sel folikuler menyintesis tiroksin dan juga tiroglobulin yang kemudian berikatan. Lalu tiroksin dan tiroglobulin yang berikatan tersebut secara eksositosis disekresikan menuju koloid. Iodin yang berasal dari darah masuk ke dalam sel folikel secara aktif dengan bantuan *Sodium-Iodine Symporter* (NIS) atau pompa iodin yang jika sudah berada di koloid akan berikatan dengan tiroksin yang terdapat di dalam globulin. Sel-sel tiroid aktif mengangkut ion iodida yang kemudian mengiodinisasi residu tirosin pada tiroglobulin sehingga dapat membentuk mono- dan di-iodotiroisin yang jika digabungkan akan membentuk T3 maupun T4 (Pernick, 2018).

2. Karsinoma Tiroid

a. Epidemiologi

Di dunia, dari total seluruh penduduk yang menderita karsinoma sebanyak 18.078.957 penderita, terdapat 567.233 (3,1%) penderita menyumbang kasus baru karsinoma tiroid dan 41.071 (7,2%) penderita tersebut mengalami kematian (WHO, 2019). Pada tahun 2018, data GLOBOCAN menyebutkan bahwa Indonesia memiliki total penduduk 266.794.986 jiwa dan terdapat 348.809 kasus baru karsinoma. Dari total kasus baru tersebut terdapat 11.470 (3,3%) kasus baru karsinoma tiroid yang menyebabkan kematian sebanyak 2.119 (18,5%) kasus (WHO, 2019).

b. Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan kejadian karsinoma tiroid. Faktor-faktor resiko tersebut terbagi menjadi 2 kelompok besar yaitu faktor resiko yang dapat diubah dan faktor resiko yang tidak dapat diubah (NCCN, 2018).

1) Faktor Resiko yang tidak dapat diubah

a) Usia

Menurut Haymart (2009), usia penderita karsinoma tiroid dapat digunakan untuk menentukan terapi yang akan diberikan. Selain itu, Haymart juga berpendapat bahwa usia merupakan indikator prognostik yang muncul pada karsinoma tiroid terdiferensiasi. Terdapat beberapa alasan yang melatarbelakangi hubungan antara usia terhadap jenis karsinoma tiroid terdiferensiasi. Beberapa di antaranya adalah stimulasi reseptor TSH, pajanan terapi *Radioactive Iodine* (RAI), dan penurunan sistim imun pada usia lanjut. Pada stimulasi reseptor TSH, TSH yang dapat merangsang pertumbuhan dan invasi karsinoma tiroid ini dapat mengalami kenaikan kadar seiring bertambahnya usia. Selain itu, peningkatan kadar *Luteining Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) pada perempuan yang mengalami menopause juga dapat meningkatkan resiko terjadinya karsinoma tiroid. Hal tersebut dapat terjadi karena kedua hormon tersebut memiliki subunit alfa yang sama dengan TSH. Sehingga resiko terjadinya karsinoma tiroid akan meningkat oleh sebab peningkatan kadar TSH tersebut. Pada keterkaitannya dengan pajanan terapi RAI Haymart juga mengatakan bahwa perbedaan usia menentukan tingkat responsivitas seseorang terhadap pajanan RAI yang diberikan. Semakin tua usia penderita yang mendapatkan terapi RAI, semakin buruk juga respon yang diberikan. (Haymart, 2009).

b) Jenis Kelamin

Menurut *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, karsinoma tiroid terjadi 3 kali lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki. Sedangkan pada kategori usia, walaupun karsinoma ini dapat terjadi pada kategori usia berapapun, tetapi resiko ini dapat meningkat pada usia 40 hingga 50 tahun pada perempuan dan 60 hingga 70 tahun pada laki-laki (NCCN, 2018).

Pada penelitian Haymart, perempuan memiliki angka kejadian yang juga lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hal tersebut diakibatkan oleh kadar FSH dan LH yang meningkat pada perempuan saat menopause. Peningkatan kadar kedua hormon tersebut dapat meningkatkan stimulasi reseptor TSH karena kemiripan subunit alfa yang dimiliki oleh TSH terhadap kedua hormon yaitu FSH dan LH (Haymart, 2009).

c) Genetik

Sekitar 2 dari 10 karsinoma tiroid meduler didapatkan memiliki keterkaitan dengan pewarisan gen yang abnormal. Karsinoma tiroid ini dapat terjadi sendiri atau dapat timbul bersamaan dengan adanya pertumbuhan tumor lainnya, seperti pheochromocytomas, tumor kelenjar paratiroid, maupun neuroma. Faktor keturunan pada karsinoma tiroid ini dapat membuat seseorang menjadi menderita karsinoma sejak masa dewasa awal atau bahkan pada masa anak-anak, sehingga dikhawatirkan dapat menyebar lebih awal (NCCN, 2018).

d) Riwayat Keluarga

Memiliki kerabat yang masuk ke dalam kategori tingkat pertama yaitu orang tua, saudara laki-laki, saudara perempuan, atau bahkan anak dapat meningkatkan resiko terjadinya karsinoma tiroid menurut NCCN. Hal ini didukung dengan sebuah jurnal penelitian sistematik review yang diterbitkan pada tahun 2016. Hasil penelitian tersebut mengatakan bahwa dari total karsinoma yang diteliti, terdapat 6 kasus karsinoma tiroid yang diduga memiliki keterkaitan dengan kekerabatan keluarga. Dari keenam kasus tersebut didapatkan 5 data atau 83% dari total yang dilaporkan secara benar memiliki keterkaitan dengan kekerabatan keluarga. (Fiederling, et al., 2016)

2) Faktor resiko yang dapat diubah

a) Diet yodium

Penggunaan yodium yang terlalu tinggi dapat meningkatkan resiko karsinoma tiroid papiler. Sedangkan, terdapat penduduk beberapa daerah di bagian dunia yang lain menderita karsinoma tiroid folikuler oleh karena konsumsi makanan rendah yodium. Beberapa Negara seperti Amerika Serikat mendapatkan cukup yodium karena yodium tersebut ditambahkan ke dalam garam dapur (NCCN, 2018).

b) Paparan Radiasi

Terpaparnya seseorang terhadap radiasi dapat meningkatkan resiko untuk menderita karsinoma tiroid. Paparan radiasi tersebut dapat berupa perawatan medis seperti perawatan kepala atau leher maupun paparan radiasi yang didapatkan dari kecelakaan pembangkit listrik ataupun senjata nuklir.

Pada anak-anak banyaknya radiasi yang diberikan dan disertai dengan dosis paparan yang tinggi dapat meningkatkan terjadinya karsinoma tiroid di usia yang muda (NCCN, 2018).

c. Patofisiologi

Terdapat dua jenis sel pencetus karsinoma yang terdapat pada jaringan parenkim tiroid yaitu sel folikuler dan sel pendukung. Karsinoma yang berasal dari sel folikuler umumnya disebut *Differentiated Thyroid Carcinoma* (DTC) atau karsinoma tiroid terdiferensiasi. Karsinoma ini pada umumnya tidak agresif meskipun dapat bermutasi menjadi lebih agresif karena beberapa faktor pemicu. Pada tahun 2015 dari seluruh pasien yang memiliki karsinoma tiroid terdiferensiasi, 85% pasien memiliki prognosis yang baik setelah mendapatkan perawatan. Namun, jika stimulus yang menginisiasi kanker semakin berkembang, 10% hingga 15% kejadian karsinoma tiroid terdiferensiasi tersebut dapat bermutasi menjadi karsinoma yang lebih agresif. Hal tersebut dapat menyebabkan prognosis yang semakin buruk dan memerlukan terapi yang lebih agresif. Terlebih jika tidak dapat diselesaikan dengan intervensi *Radioactive Iodine* (RAI) therapy, terkadang perlu dilakukan tindakan pengobatan melalui pembedahan maupun selain pembedahan (P. Shah, 2015).

d. Jenis Karsinoma Tiroid

Menurut gambaran histopatologinya, terdapat beberapa jenis karsinoma tiroid yang paling sering ditemukan yaitu karsinoma tiroid papiler, karsinoma tiroid folikuler, karsinoma tiroid meduler, karsinoma tiroid anaplastik, dan karsinoma tiroid sel squamosa. Cabanillas, *et al* (2016) menyebutkan bahwa terdapat karsinoma tiroid berdiferensi baik atau disebut karsinoma terdiferensiasi yang terdiri dari karsinoma

tiroid papiler dan karsinoma tiroid folikuler. Kedua karsinoma tiroid ini berasal dari sel-sel epitelial folikuler dan umumnya memiliki prognosis yang baik. Selain itu, terdapat jenis karsinoma tiroid yang lain yaitu karsinoma anaplastik dan sel squamosa yang keduanya diduga berasal dari transformasi dari karsinoma tiroid terdiferensiasi (Cabanillas, et al., 2016).

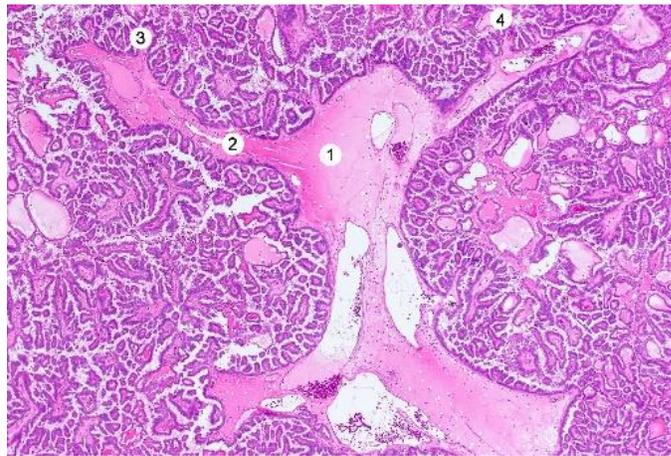
1) Karsinoma Tiroid Terdiferensiasi

a) Karsinoma Papiler

Karsinoma papiler adalah salah satu jenis karsinoma pada tiroid yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 75-80% dibandingkan jenis karsinoma yang lain. Pada gambaran klinisnya, karsinoma ini tampak seperti nodul atau massa yang terdapat pada leher yang tidak terasa nyeri. Karsinoma tiroid yang dapat didiagnosis dengan aspirasi jarum halus atau AJH ini sering tidak memunculkan nodul pada gambaran klinisnya karena ukurannya yang sangat kecil. Selain lebih banyak diderita oleh perempuan yaitu 70% dari total penderitanya, karsinoma ini juga memiliki faktor resiko yaitu penderita yang pernah mendapatkan radiasi ion sebelum usia 20 tahun, mendapat paparan ledakan nuklir, serta pernah menderita hashimoto tiroiditis sebelumnya (Islam, 2017).

Selain itu, pada faktor prognostiknya, 98% penderita dapat bertahan hidup hingga 10 tahun pada populasi umumnya. Ada dan tidaknya nodul pada karsinoma papiler tidak mempengaruhi faktor prognostik tersebut. Akan tetapi bila penderita berusia lebih dari 40 tahun atau bahkan lebih dapat memperburuk prognosis pada karsinoma tiroid jenis papiler ini (Islam, 2017).

Pada gambaran histologisnya, karsinoma ini biasanya kompleks dan bercabang, berorientasi acak dengan inti fibrovaskuler yang bergabung dengan folikel, dan biasanya fibrosis padat. Selain itu, papilla juga dilapisi oleh sel-sel kuboid dan terdapat mikronuklei yang tumpang tindih dengan kromatin bening yang terdispersi dengan baik. Karsinoma ini juga memiliki stroma elastosis sekitar 66% dan sering terdapat invasi limfatik (Islam, 2017).

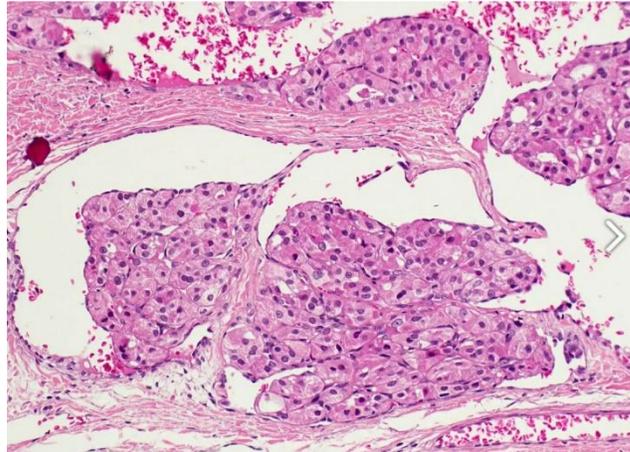


Gambar 1. Histopatologi Karsinoma Tiroid Papiler Pulasan HE Perbesaran 100x (Islam, 2017)

b) Karsinoma Folikuler

Karsinoma folikuler adalah karsinoma tiroid yang menduduki jumlah terbanyak setelah karsinoma papiler yaitu sekitar 6% hingga 10% dari total penderita karsinoma tiroid. Pada penderitanya, karsinoma tiroid folikuler memiliki faktor resiko yaitu kurangnya asupan yodium pada makanan yang dikonsumsinya. Karsinoma ini dapat menyebar ke organ lain di dalam tubuh seperti paru-paru atau tulang, akan tetapi pada umumnya tidak menyebar menuju kelenjar getah bening seperti karsinoma papiler. Pada gambaran histologinya, karsinoma ini memiliki pola folikel trabekuler atau padat dan

memiliki kapsul yang menebal dan tidak teratur. karsinoma ini bisa memiliki pseudokapsul yang reaktif di sekitar tepi invasi karena penetrasi karsinoma yang perlu melalui kapsul yang tebal (Wei, 2019).



Gambar 2. Histopatologi Karsinoma Tiroid Folikuler Pulasan HE Perbesaran 100x (Wei, 2019)

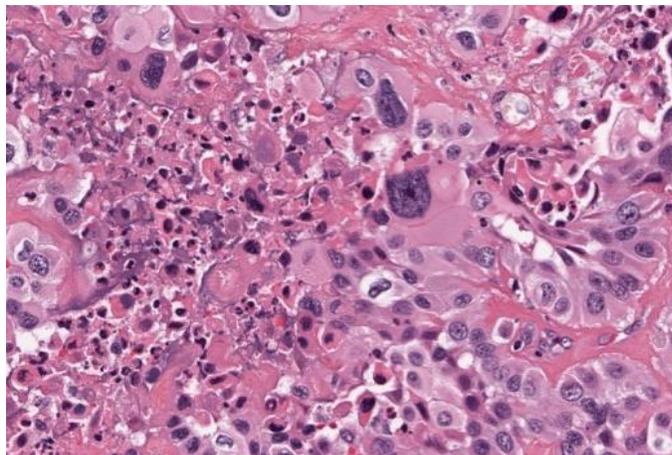
2) Karsinoma Tiroid Selain Terdiferensiasi

a) Karsinoma Anaplastik

Karsinoma anaplastik atau biasa disebut karsinoma tiroid *undifferentiated* ini menduduki sekitar 2-5% dari total seluruh penderita karsinoma tiroid. Karsinoma ini rata-rata diderita oleh penderita yang berusia 70 tahun dan jenis kelamin perempuan dua kali lebih banyak dibandingkan laki-laki. Karsinoma ini memiliki tingkat kelangsungan hidup 1 tahun sebanyak 10-20% dari total penderitanya. Pada etiologinya, karsinoma ini belum dapat dipastikan penyebabnya. Namun, karsinoma ini diduga muncul sebagai transformasi anaplastik dari karsinoma tiroid yang terdiferensiasi. Selain itu, adanya paparan radiasi dan rendahnya asupan makanan yang mengandung

iodin juga diduga memiliki keterkaitan dengan kejadian karsinoma anaplastik ini (Wei, 2019).

Dalam gambaran histologinya, karsinoma tiroid anaplastik memiliki tiga pola dasar yang bisa berwujud tunggal atau kombinasi, yaitu sarkomatoid, sel raksasa, dan epitelial. Pada pola sarkomatoid, sel-sel karsinoma berbentuk gelendong dan menyerupai sarcoma pleomorfik tingkat tinggi. Pada sel karsinoma raksasa, sel-sel sangat pleomorfik. Terakhir pada sel karsinoma epitelial, terdapat sarang tumor squamoid dengan ditemukannya keratinisasi fokal sesekali (Wei, 2019).



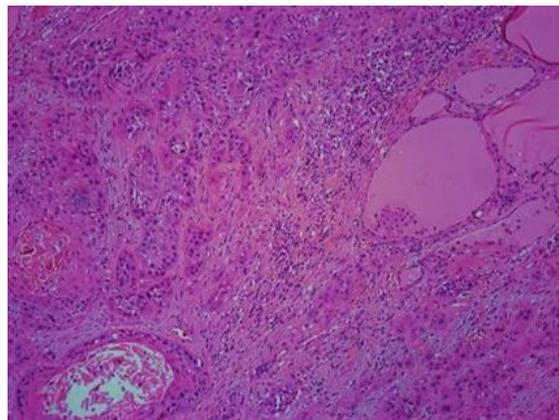
Gambar 3. Histopatologi Karsinoma Tiroid Anaplastik Pulasan HE Perbesaran 100x (Wei, 2019)

b) Karsinoma Sel Squamosa

Karsinoma Sel Squamosa atau *squamous cell carcinoma* ini merupakan karsinoma yang dapat dianggap sebagai varian dari karsinoma tiroid anaplastik. Hal tersebut disebabkan karena gambaran pada karsinoma sel squamosa ini yang menyerupai karsinoma anaplastik. Karsinoma ini juga karena lebih sering terjadi pada usia tua dengan penyakit goiter yang kronis. Pada gambaran klinis

umumnya didapatkan presentasi massa di leher yang membesar dengan cepat dan jarang mengalami metastasis yang jauh.

Karsinoma ini merupakan sebuah massa infiltrasi tegas dengan nekrosis pada gambarannya secara makroskopis. Pada gambaran mikroskopisnya, karsinoma ini merupakan karsinoma invasif dengan keratinisasi maupun tanpa keratinisasi. Selain itu, karsinoma ini memiliki indeks mitosis yang tinggi dengan prognosis yang buruk karena memiliki rata-rata kehidupan kurang dari enam bulan dan kematian di hampir seluruh kasusnya (Wei, 2019).

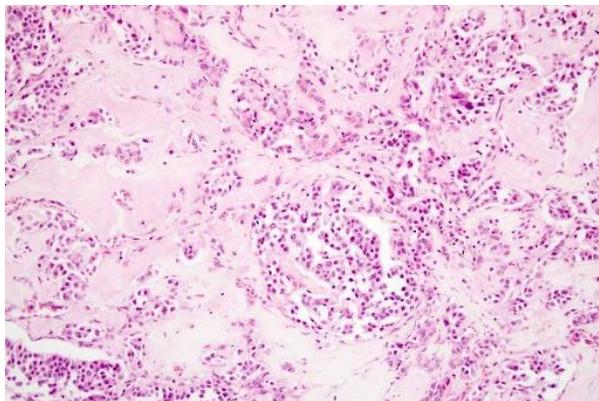


Gambar 4. Histopatologi Karsinoma Sel Squamosa Pulasan HE Perbesaran 100x (Wei, 2019)

3) Karsinoma Meduler

Karsinoma meduler adalah salah satu jenis karsinoma tiroid yang terbentuk dari perkembangan abnormal sel C. Sel C adalah sel parafolikuler yang berfungsi untuk memproduksi hormon kalsitonin yang berperan untuk mengendalikan jumlah kalsium di dalam darah. Karsinoma ini menyumbang sekitar 1-2% dari total seluruh jenis karsinoma tiroid dan dapat menyebar ke kelenjar getah bening, paru-paru, ataupun hepar (Wei, 2019).

Pada gambaran klinis, penderita biasanya memiliki benjolan di leher tanpa rasa sakit, serta 75% dari total penderita karsinoma ini bermetastasis nodal dan 10% memiliki metastasis yang jauh. Pada pemeriksaan laboratorium, penderita karsinoma ini memiliki kadar kalsitonin serum dan CEA yang tinggi. Pada gambaran histologisnya, morfologi karsinoma ini dapat meniru bentuk karsinoma tiroid yang lain namun umumnya memiliki sel bulat, plasmositoid, polygonal atau spindle dalam sarang, kabel atau folikel, maupun campuran dari bentuk-bentuk tersebut. Selain itu, karsinoma ini memiliki sitoplasma granular eosinofilik hingga amfofilik dan memiliki angka mitosis yang rendah. Karsinoma ini memiliki angka harapan hidup 5 tahun sebanyak 65-90% dan angka harapan hidup 10 tahun sebanyak 45-85% (Wei, 2019).



Gambar 5. Histopatologi Karsinoma Tiroid Meduler Pulasan HE Perbesaran 100x (Wei, 2019)

e. Pencegahan

Pencegahan karsinoma tiroid yang dapat dilakukan adalah dengan cara menghindari faktor resiko yang diketahui, yaitu mengurangi penggunaan terapi radiasi sebagai penatalaksanaan penyakit yang kurang serius, melakukan tes genetik pada

karsinoma tiroid meduler, atau bahkan mengambil kelenjar tiroid yang ditemukan gen abnormal sejak masa kanak-kanak. Paparan radiasi yang didapatkan seseorang sejak masa anak-anak membuat risiko terjadinya kasus karsinoma tiroid menjadi meningkat. Sehingga baik tes pencitraan maupun terapi radiasi yang dilakukan sebagai tata laksana sebuah penyakit tidak dianjurkan diberikan kepada anak-anak kecuali memang dibutuhkan, dengan catatan perlakuan tersebut menggunakan dosis yang paling rendah dan tetap memberikan gambaran yang jelas pada tes pencitraan yang dilakukan (NCCN, 2018).

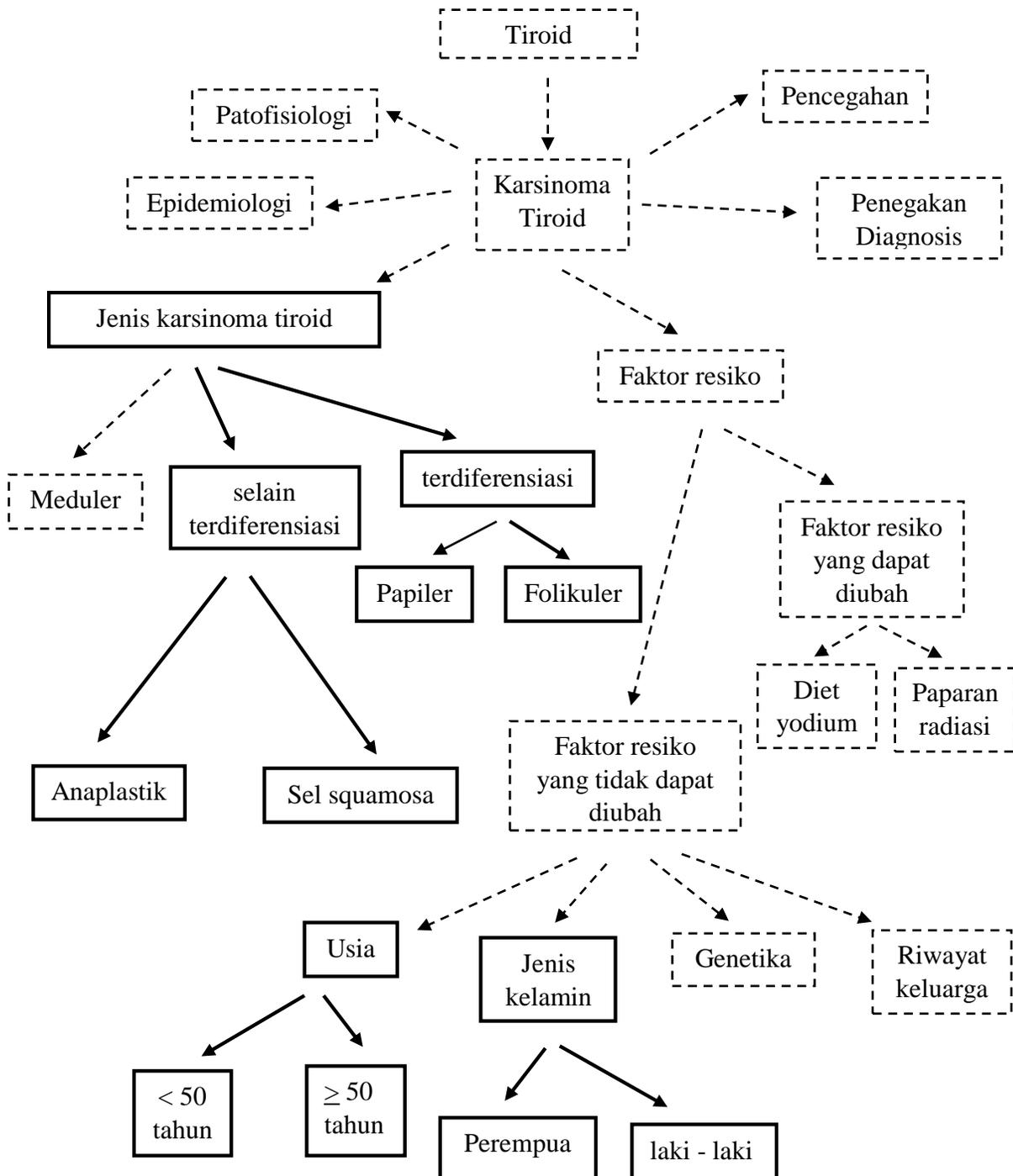
Pencegahan terjadinya karsinoma tiroid juga dapat dilakukan dengan cara tes genetik. Tes genetik ini dilakukan untuk mencari mutasi gen yang ditemukan pada kanker tiroid meduler familial sehingga karsinoma ini dapat dicegah dan diberikan terapi sejak dini dengan cara mengeluarkan kelenjar tiroid tersebut agar anak yang membawa gen abnormal tersebut dapat terhindar dari karsinoma tiroid. Tes genetik ini dapat dilakukan di dalam sebuah keluarga yang salah satu anggota keluarganya memiliki riwayat karsinoma tiroid meduler (NCCN, 2018).

f. Penegakan Diagnosis

Karsinoma tiroid dapat ditemukan saat pasien menemui tenaga medis karena adanya benjolan pada leher atau dapat juga ditemukan pada saat pemeriksaan rutin. Selain itu, USG atau CT-scan untuk melakukan tes kesehatan lainnya juga dapat memberikan gambaran adanya karsinoma pada tiroid. Masyarakat yang memiliki anggota keluarga yang menderita karsinoma tiroid meduler (MTC) juga direkomendasikan untuk dilakukan uji genetik agar dapat ditemukan lebih awal dan dapat dilakukan terapi sesegera mungkin (NCCN, 2018).

Beberapa tes juga dapat digunakan untuk mendiagnosis dan menilai adanya pembesaran pada kelenjar tiroid. Tes yang paling relevan untuk diagnosis pembesaran tersebut adalah USG tiroid dan biopsi aspirasi jarm halus (P. Shah, 2015).

B. Kerangka Teori

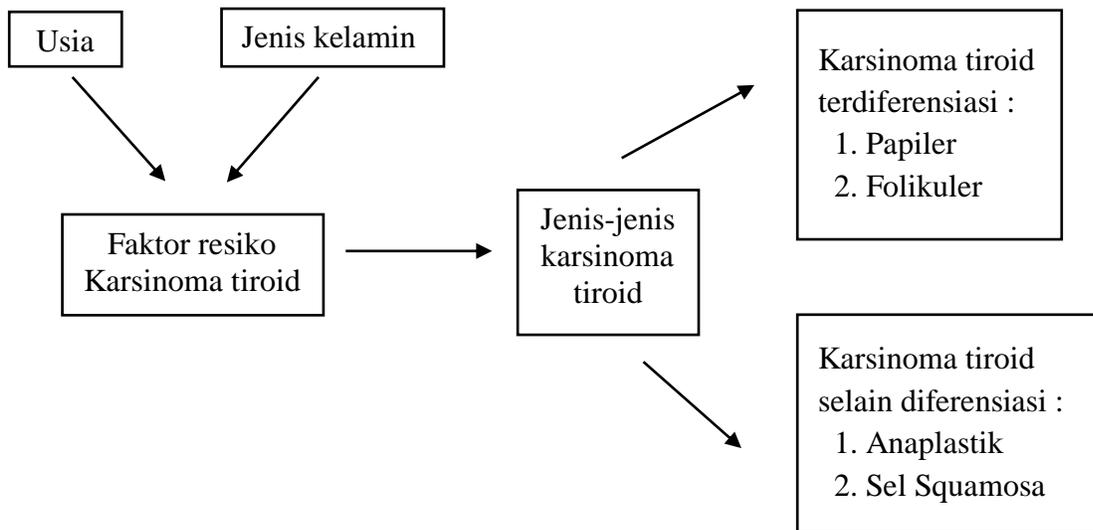


Keterangan :

————— : variabel yang diteliti

----- : variabel yang tidak diteliti

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H0 = tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan jenis karsinoma tiroid.

H1 = terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan jenis karsinoma tiroid.