

**SKRIPSI 2013**

**KARAKTERISTIK PASIEN KARSINOMA TIROID BERDASARKAN  
HASIL PEMERIKSAAN *FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY* (FNAB)  
YANG DIRAWAT RSUP. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI - DESEMBER 2012**



**OLEH :**

**Lia Rifana Thamrin**

**C11108343**

**PEMBIMBING:**

**dr. Sri Asriyani, Sp.Rad**

**DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS KEPANITERAAN KLINIK  
PADA BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**Lia Rifana Thamrin, C11108343**

**dr. Sri Asriyani, Sp. Rad**

**KARAKTERISTIK PASIEN KARSINOMA TIROID BERDASARKAN HASIL PEMERIKSAAN *FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY* (FNAB) YANG DIRAWAT RSUP. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI - DESEMBER 2012**

**(xii + 46 halaman + lampiran)**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Menurut laporan badan RKI pada tahun 1989, karsinoma tiroid menempati urutan ke-9 dari sepuluh keganasan tersering. Pada tahun 1990 dilaporkan insiden karsinoma tiroid di Makassar adalah sekitar 17%. Menurut *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER) sekitar 56.460 pasien didiagnosis karsinoma tiroid dan 1.780 pasien tersebut meninggal pada tahun 2012. Biopsi aspirasi jarum halus atau *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) merupakan langkah pertama yang harus dilakukan dalam proses diagnosis karena dianggap sebagai metode efektif untuk membedakan jinak atau ganas.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode studi epidemiologi deskriptif dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medik Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo.

**Hasil:** Dari 39 pasien yang didiagnosis karsinoma tiroid sebanyak 13 pasien (33,33%) laki-laki dan 26 pasien (66,67%) perempuan. Berdasarkan umur pasien, terbanyak pada usia antara 45-54 tahun yakni 12 pasien (30,77%). Berdasarkan hasil pemeriksaan *fine needle aspiration biopsy*, tipe papiler dengan 15 pasien (38,46%), 14 pasien (35,89%) tipe folikulare dan 1 pasien (2,56%) tipe anaplastik. Tipe papilare ditemukan 6 pasien (40%) dengan usia antara 55-64 tahun, tipe folikulare ditemukan 6 pasien (42,85%) pada usia antara 45-54 tahun, tipe anaplastik ditemukan 1 pasien (100%) pada usia antara 45-54 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, pasien karsinoma tiroid tipe papilare ditemukan perempuan sebanyak 8 pasien. Pada tipe folikulare perempuan sebanyak 12 pasien (85,71%). Untuk tipe anaplastik ditemukan 1 pasien (100%) perempuan.

**Kesimpulan:** Pasien karsinoma tiroid yang terdiagnosis lebih banyak yang berjenis kelamin perempuan. Pasien karsinoma tiroid paling banyak ditemukan pada usia 45-54 tahun. Tipe karsinoma tiroid yang paling banyak ditemukan adalah tipe papilare dan ditemukan paling banyak pada usia 55-64 tahun.

**Kata Kunci:** karsinoma tiroid, *fine needle aspiration biopsy*, papilare, folikulare, anaplastik

**Daftar Pustaka:** 25 (2000-2012)

## **KATA PENGANTAR**

Alhamdulillah Rabbil Alamin, Segala Puji Bagi Allah saya sembahkan kepada-Nya atas segala nikmat yang telah diberikan sampai saat ini. Akhirnya saya dapat menyelesaikan penelitian ini tanpa aral melintang yang bermakna. Sebagai bagian dari masa kepaniteraan saya di Bagian IKM-IKK FK UNHAS yang tidak terlalu singkat untuk dilalui, membuat penelitian ini semakin membuka wawasan saya terhadap hal-hal yang ternyata banyak terjadi disekitar kita tanpa kita sadari.

Terima kasih saya haturkan kepada pembimbing saya dr.Sri Asriyani, Sp.Rad, yang tanpa henti memberikan bimbingannya kepada saya. Juga kepada seluruh pihak yang terlibat dalam pelaksanaan penelitian ini termasuk keluarga saya tercinta khususnya ibu saya Nurlina. S, ayah saya Arifin Thamrin, S.P, saudara saya Novita Pratiwi yang turut membantu menyelesaikan penelitian ini.

Akhir kata, semoga dengan adanya penelitian ini semakin menggugah rasa keingintahuan kita tentang abortus dan segala hal yang berhubungan dengannya, mungkin sebagai bahan penelitian selanjutnya, ataupun sebagai bahan renungan untuk membuat Indonesia jauh lebih baik dimasa yang akan datang,

Peneliti,

## DAFTAR ISI

1.	HALAMAN JUDUL.....	
2.	LEMBAR PENGESAHAN .....	i
3.	ABSTRAK .....	ii
4.	KATA PENGANTAR .....	iii
5.	DAFTAR ISI.....	iv
6.	DAFTAR TABEL.....	v
7.	DAFTAR LAMPIRAN.....	
8.	BAB I PENDAHULUAN .....	
	1.1 LATAR BELAKANG .....	1
	1.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
	1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	5
	1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	6
9.	BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
	2.1 DEFINISI.....	7
	2.2 EPIDEMIOLOGI.....	7
	2.3 ETIOLOGI.....	9
	2.4 KLASIFIKASI.....	10
	2.5 DIAGNOSIS .....	17
	2.6 PENATALAKSANAAN.....	24
	2.7 PROGNOSIS .....	26
10.	BAB III KERANGKA KERJA PENELITIAN	
	3.1 KERANGKA TEORI .....	27
	3.2 KERANGKA KONSEP .....	28
	3.3 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF ....	28
11.	BAB IV METODE PENELITIAN	
	4.1 JENIS PENELITIAN.....	31
	4.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	31
	4.3 POPULASI DAN SAMPEL.....	31
	4.4 KRITERIA SAMPEL .....	32
	4.5 JENIS DATA DAN INSTRUMEN PENELITIAN.....	32

4.6	MANAJEMEN PENELITIAN.....	33
4.7	ETIKA PENELITIAN.....	33
12.	BAB V HASIL.....	35
13.	BAB VI PEMBAHASAN.....	39
14.	BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	KESIMPULAN.....	43
7.2	SARAN.....	44
	DAFTAR PUSTAKA .....	45
	LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Pembagian stadium karsinoma tiroid berdasarkan <i>American Joint Commitee on Cancer</i> ..... 16
Tabel 5.1	Distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan usia yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Desember 2012 ..... 35
Tabel 5.2	Distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan jenis kelamin yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari- Desember 2012 ..... 36
Tabel 5.3	Distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan hasil FNAB yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari- Desember 2012 ..... 36
Tabel 5.4	Distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan FNAB dilihat dari usia yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Desember 2012 ..... 37
Tabel 5.5	Distribusi pasien berdasarkan hasil FNAB dilihat dari jenis kelamin .... 38

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	<i>Fine needle aspiration biopsy</i> dari karsinoma tiroid folikuler yang mendeskripsikan struktur mikrofolikuler dan tidak ada koloid .....	19
Gambar 2.2	Adanya invasi pada kapsul yang menunjukkan karsinoma folikuler parathyroid.....	19
Gambar 2.3	Hasil fine needle aspiration biopsy pada karsinoma tiroid tipe papilare dengan terdapat nuclear inklusi (panah) (pewarnaan Papanicolaou).....	22
Gambar 2.4	Karsinoma tiroid tipe medulare dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin. Tanda panah menunjukkan folikel tiroid yang berisi sel C di mana dikelilingi pada bagian luar membrane .....	21
Gambar 2.5	Karsinoma anaplastik.....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

1. SURAT UNDANGAN SEMINAR PROPOSAL
2. SURAT IZIN/REKOMENDASI PENELITIAN DARI  
BALITBANGDA/KANTOR GUBERNUR
3. SURAT PERSETUJUAN IJIN PENELITIAN DI RSUP RS.Dr.WAHIDIN  
SUDIROHUSODO.
4. UNDANGAN SEMINAR HASIL SKRIPSI
5. BIODATA

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Tiroid merupakan salah satu kelenjar endokrin yang berbentuk seperti kupu-kupu yang terletak di bagian bawah leher. Tiroid berfungsi menghasilkan hormon yang disekresi ke dalam darah dan kemudian di bawah ke jaringan di dalam tubuh. Kelenjar tiroid termasuk bagian tubuh yang jarang mengalami keganasan, terjadi 0,85% dan 2,5% dari seluruh keganasan pada pria dan wanita. Tetapi, di antara kelenjar endokrin, keganasan tiroid termasuk jenis keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan.<sup>1,2,3</sup>

Karsinoma tiroid merupakan jenis keganasan jaringan endokrin yang terbanyak, yaitu 90% dari seluruh kanker endokrin. Menurut laporan badan registrasi kanker Indonesia pada tahun 1989, karsinoma tiroid menempati urutan kesembilan dari sepuluh keganasan tersering. Setiap tahun sekitar 1% ditemukan pasien baru yang terdiagnosis karsinoma tiroid. Di dunia *insidens rate* pasien karsinoma tiroid 0,5-10 per 100.000 populasi. Di Amerika Serikat pada tahun 2010, 45.000 pasien didiagnosis karsinoma tiroid. Di Indonesia belum ada data yang pasti karena masih belum akuratnya data kesehatan. Pada tahun 1990 dilaporkan insiden karsinoma tiroid di Makassar adalah sekitar 17%.<sup>4,5</sup>

Karsinoma tiroid menyebabkan kematian lebih banyak dibandingkan dengan keganasan endokrin lainnya. Jumlah kematian pada pasien karsinoma tiroid di tahun 2003 adalah 1400 pasien atau 7% dari semua kasus baru

karsinoma tiroid. Menurut *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER) sekitar 56.460 pasien (13.250 laki-laki dan 43.210 perempuan) didiagnosis karsinoma tiroid dan 1.780 pasien tersebut meninggal pada tahun 2012.<sup>6,7</sup>

Angka kejadian karsinoma tiroid 3 kali lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Angka kejadian menunjukkan perempuan lebih dominan menderita karsinoma tiroid dibandingkan laki-laki dengan perbandingan laki-laki:perempuan yakni 1:1,5 hingga 1:3 di beberapa negara. Di Inggris dilaporkan angka kejadian karsinoma tiroid 2,3 (perempuan) dan 0,9 (laki-laki) per 100000 penduduk.<sup>7,8,9</sup>

Berdasarkan *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER), rata-rata usia pasien terdiagnosis karsinoma tiroid pada usia 50 tahun. Kasus karsinoma tiroid pada anak-anak dan remaja cukup jarang dibandingkan dengan pada dewasa (*incidence rate* 0,05/100.000). Distribusi umur juga terkait dengan distribusi tipe histopatologi. Holzer S et al (2000), mengemukakan sebagian besar kanker tiroid tipe papiler saat diagnosis ditegakkan pada usia 50 tahun sedangkan tipe folikular pada usia 55 tahun. Hundahl SA et al (2000) mendapatkan tipe papiler pada usia 44 tahun, tipe folikular pada usia 47 tahun, Hurtle sel pada usia 61 tahun dan tipe medular dijumpai pada usia 30-39 tahun. Tipe anaplastik ditemukan pada usia lebih tua.<sup>7,8,9,10,11</sup>

Berdasarkan jenis histopatologi, persentasi kejadian karsinoma tiroid dilaporkan sebagai berikut karsinoma tiroid jenis papilar 68-87%, karsinoma tiroid jenis folikular (2,7-22%), dan kanker tiroid jenis medular (11-17%). Secara umum, perbandingan laki-laki dan perempuan pada pasien karsinoma

yang berdifferentiasi di usia dewasa (sekitar 1:2 untuk karsinoma tiroid jenis folikuler dan 1:2-3 untuk karsinoma tiroid tipe medulare) dengan pengecualian pada kondisi pubertas. Kasus tumor meningkat dengan bertambahnya usia, dengan usia puncak pada wanita adalah di saat pubertas (khususnya karsinoma tiroid tipe papilare).<sup>9</sup>

Penyebab kanker tiroid belum diketahui secara pasti meskipun pajanan radiasi saat kecil (tipe papilare) dan defisiensi iodium (folikuler) memiliki hubungan dengan perkembangan karsinoma tiroid. Angka pasti belum ada, tetapi kesan epidemiologis menunjukkan prevalensi karsinoma tiroid anaplastik dan folikuler dijumpai di daerah endemik gondok. Kanker ini jauh lebih ganas daripada kanker tiroid papilare yang memang sering dijumpai di klinik.<sup>2,4</sup>

Geografi dan lingkungan, pada daerah endemik goiter dijumpai peningkatan insidens kanker tiroid tipe folikuler dan anaplastik terutama pada usia lanjut sedangkan pada daerah yang kaya akan yodium (Iceland) ternyata tipe papilare yang meningkat. Di Chernobyl tempat terjadinya kebocoran reaktor nuklir ditemukan peningkatan penderita kanker.<sup>2,12</sup>

Kebanyakan pasien karsinoma tiroid datang dengan keluhan nodul pada tiroid tanpa gejala. Diagnosis pasti suatu benjolan kelenjar tiroid adalah dengan pemeriksaan histopatologi jaringan yang diperoleh dari hasil eksisi/operasi. Dibutuhkan waktu sekitar 3-5 hari untuk memproses jaringan di laboratorium. Oleh karena itu diperlukan alat/metode diagnostik yang lebih murah (*cost-effective*), relatif sederhana serta mempunyai akurasi diagnostik cukup tinggi. Metode paling efektif yang dilakukan untuk mendiagnosis

keganasan pada nodul tiroid adalah dengan pemeriksaan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB).<sup>2,6,13</sup>

Biopsi aspirasi jarum halus atau *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) merupakan langkah pertama yang harus dilakukan dalam proses diagnosis karena dianggap sebagai metode efektif untuk membedakan jinak atau ganas pada nodul soliter atau nodul dominan dalam struma multinodular. Gharib dkk melaporkan bahwa *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) mempunyai sensitifitas sebesar 83% dan spesifitas 92%. Hasil pemeriksaan tersebut dikategorikan menjadi jinak, mencurigakan, ganas dan tidak adekuat. Jenis karsinoma yang dapat segera ditentukan ialah karsinoma papilare, medulare atau anaplastik.<sup>2,13</sup>

Penelitian tentang karsinoma tiroid masih jarang dilakukan dilihat dari susahnya memperoleh data epidemiologi yang menggambarkan tentang kasus karsinoma tiroid di Indonesia khususnya di Sulawesi Selatan. Maka akan dilakukan penelitian tentang gambaran karakteristik pasien karsinoma tiroid di RS Wahidin Sudirohusodo. Pemilihan lokasi berdasarkan pertimbangan RS Wahidin Sudirohusodo merupakan rumah sakit tipe A dan merupakan pusat rujukan sehingga pasien yang menggunakan jasa pelayanan medis di rumah sakit tersebut cukup banyak dan memiliki fasilitas pemeriksaan dalam mendiagnosis karsinoma tiroid.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Bagaimanakah gambaran karakteristik pasien karsinoma tiroid berdasarkan hasil *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012?

### **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk memperoleh informasi mengenai karakteristik pasien karsinoma tiroid berdasarkan hasil *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus`dalam penelitian ini adalah

- a. Untuk mengetahui jumlah pasien karsinoma tiroid yang menjalani pengobatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012.
- b. Untuk mengetahui distribusi pasien karsinoma tiroid yang menjalani pengobatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012 berdasarkan umur.
- c. Untuk mengetahui distribusi pasien karsinoma tiroid yang menjalani pengobatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012 berdasarkan jenis kelamin.
- d. Untuk mengetahui distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan hasil *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012 berdasarkan umur

- e. Untuk mengetahui distribusi pasien karsinoma tiroid berdasarkan hasil *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2012 berdasarkan jenis kelamin

#### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

- a) Memberikan informasi sebagai bahan referensi untuk melakukan penyuluhan, dan pencegahan untuk penyakit karsinoma tiroid
- b) Sebagai bahan masukan untuk menambah pengetahuan.
- c) Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi**

Karsinoma tiroid merupakan keganasan pada kelenjar tiroid. Kelenjar tiroid terletak di bagian bawah leher, terdiri atas dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus yang menutupi cincin trakea 2 dan 3. Kelenjar tiroid termasuk bagian tubuh yang jarang mengalami keganasan tetapi di antara kelenjar endokrin, keganasan tiroid termasuk jenis keganasan kelenjar endokrin yang paling sering ditemukan.<sup>2,3,14</sup>

#### **2.2 Epidemiologi**

Kanker tiroid biasanya muncul pada nodul tiroid asimtomatik yang sudah ada sebelumnya. Keganasan ini jarang terjadi dibandingkan jenis kanker lainnya, didapatkan insiden 7 per 100.000 populasi setiap tahun. Meskipun kurang dari 1% didiagnosis sebagai keganasan, namun demikian kanker tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi dan menyebabkan kematian lebih banyak dibandingkan dengan keganasan endokrin lainnya.<sup>1,6,8</sup>

*The American Cancer Society* memperkirakan sekitar 60.220 kasus baru karsinoma tiroid akan ditemukan di Amerika Serikat pada tahun 2013. Dari semua kasus baru tersebut, 45.310 akan terjadi pada wanita dan sekitar 14.910 akan terjadi pada laki-laki. Sekitar 1.850 orang (1040 perempuan dan 810 laki-laki) akan meninggal karena karsinoma tiroid di tahun 2013. Di

Indonesia belum ada data yang pasti karena belum akuratnya data kesehatan. Di dunia insidens rate pasien karsinoma tiroid 0,5-10 per 100.000 populasi.<sup>6,15,16</sup>

Karsinoma tiroid dapat terjadi pada semua kelompok umur. Berdasarkan *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER) dari tahun 2005-2009, umur rata-rata pasien yang didiagnosis menderita karsinoma tiroid adalah 50 tahun. Sekitar 1,8% didiagnosis pada usia di bawah 20 tahun, 15,5% di antara 20-34 tahun, 20,4% 35-44 tahun, 24,3% antara 45-54 tahun, 19,0% antara 55-64 tahun, 11,7% antara 65-74 tahun, 5,9% antara 75-84 tahun, dan 1,4% pada usia 85 tahun ke atas.<sup>6,7,14</sup>

Insidens nodul tiroid pada populasi adalah 4%-6%, dengan penemuan nodul tiroid lebih banyak pada perempuan daripada laki-laki. Karsinoma tiroid ditemukan 2-4 kali lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki. Insidens menunjukkan lebih dominan ditemukan pada perempuan dengan perbandingan laki-laki:perempuan sekitar 1:1,5 hingga 1:3 pada kebanyakan Negara. Prevalensi karsinoma tiroid pada nodul soliter atau pun pada multinodular sekitar 10-20%, ini meningkat dengan riwayat radiasi di leher pada anak-anak dan pada laki-laki tua.<sup>6,7,8</sup>

Secara histologi, karsinoma tiroid dibagi menjadi beberapa sub tipe yakni tipe papilare, folikulare, differensiasi buruk, tipe anaplastik dan tipe medulare. Tipe papilare merupakan yang paling sering ditemukan sekitar 70-80% dari semua tipe karsinoma tiroid. Karsinoma tiroid tipe papilare dapat terjadi pada semua umur. Karsinoma tiroid tipe folikulare sekitar 10-15% dari semua jenis tipe karsinoma tiroid di Amerika Serikat dan terjadi pada pasien

dengan usia lebih tua jika dibandingkan dengan tipe papilare. Karsinoma tiroid tipe medulare ditemukan sekitar 5-10% dari semua tipe karsinoma tiroid. Berbeda dengan karsinoma tiroid tipe anaplastik yang jarang ditemukan yakni kurang dari 2% dari semua jenis pasien karsinoma tiroid.<sup>1,17</sup>

### 2.3 Etiologi

Etiologi karsinoma tiroid sebagian besar belum diketahui, meskipun riwayat terekspose radiasi saat kecil (tipe papilare) dan defisiensi iodium (tipe folikuler) memiliki hubungan dalam perkembangan tipe keganasan. Radiasi meningkatkan resiko berkembangnya karsinoma tiroid. Paparan radiasi dapat terjadi karena terapi radiasi di leher (khususnya saat masih kecil) dan radiasi akibat bencana nuklir.<sup>14</sup>

Penyebab karsinoma tiroid dihubungkan erat dengan lingkungan yakni adanya paparan radiasi ion. Ini bersumber dari sebuah studi pada anak-anak yang terpajan radiasi nuklir di Chernobyl, warga yang selamat dari peristiwa bom atom di Hiroshima dan Nagasaki, pasien yang memiliki riwayat radioterapi saat kecil di kepala dan leher sebagai pengobatan tumor, atau pembesaran tonsil, tine capitis, jerawat atau pembesaran timus. Faktor lain yang diduga memberikan efek meningkatkan kejadian karsinoma tiroid adalah faktor hormonal, konsumsi yodium, dan adanya penyakit Hashimoto's thyroiditis.<sup>14,18</sup>

Faktor resiko yang meningkatkan terjadinya karsinoma tiroid adalah:<sup>2</sup>

- 1) Usia < 20 tahun dan >50 tahun.
- 2) Jenis kelamin laki-laki.
- 3) Kecepatan tumbuh tumor.

- 4) Paparan oleh radiasi tingkat tinggi seperti radiasi karena senjata nuklir, pengobatan radiasi pada kepala dan leher saat usia muda.
- 5) Riwayat goiter pada keluarga dan pribadi. Goiter adalah pembesaran non karsinoma kelenjar tiroid.
- 6) Riwayat keturunan penderita tumor.
- 7) Defisiensi yodium (di pegunungan) membuat resiko lebih besar

## 2.4 Klasifikasi

Klasifikasi karsinoma tiroid dibedakan atas dasar:<sup>2</sup>

- 1) Asal sel

- (a) Tumor berasal dari sel folikuler

Jinak: adenoma folikulare, konvensional, Variasi

Ganas: karsinoma

- berdiferensiasi baik: karsinoma folikulare, karsinoma papilare
- berdiferensiasi buruk (karsinoma insular)
- tak berdiferensiasi (anaplastik)

- (b) Tumor berasal dari sel C (berhubungan dengan tumor neuroendokrin)

- Karsinoma medulare

- (c) Tumor berasal dari sel folikulare dan sel C

- Sarkoma
- Limfoma maligna
- Neoplasma miselaneus

## 2) Tingkat keganasan

- Tingkat keganasan rendah : karsinoma papilare dan karsinoma folikulare
- Tingkat keganasan menengah: karsinoma folikulare (dengan invasi luas), karsinoma medulare, limfoma maligna, karsinoma tiroid diferensiasi buruk
- Tingkat keganasan tinggi: karsinoma tidak berdiferensiasi, angiosarcoma

Secara umum, berdasarkan histologi, karsinoma tiroid dibagi berdasarkan 4 tipe yakni:<sup>1,13</sup>

### 1) Tipe papilare

Karsinoma papiliferum adalah jenis keganasan tiroid yang paling sering ditemukan (75-85%), yang timbul pada akhir masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa. Karsinoma papilare dan folikulare merupakan jenis karsinoma tiroid yang berdiferensiasi dengan baik. Perempuan memiliki kemungkinan menderita karsinoma papilare 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki dengan umur rata-rata pada usia 34-40 tahun.<sup>8</sup>

Karakteristik karsinoma tiroid tipe papilare:<sup>19</sup>

- (a) Onset tertinggi pada usia 30-50 tahun
- (b) Lebih banyak ditemukan pada perempuan daripada laki-laki dengan perbandingan 3:1
- (c) 85% karsinoma tiroid tipe papilare disebabkan oleh pajanan radiasi

- (d) Prognosis dihubungkan dengan ukuran tumor (jika kurang dari 1,5 cm prognosis baik)
- (e) Lebih dari 50% kasus, terjadi penyebaran pada kelenjar getah bening di leher.

Karsinoma papileferum merupakan karsinoma tiroid yang berkaitan dengan riwayat terpapar radiasi pengion. Tumor ini tumbuh lambat, penyebaran melalui kelenjar limfe dan mempunyai prognosis yang lebih baik di antara jenis karsinoma tiroid lainnya. Faktor yang mempengaruhi prognosis baik adalah usia di bawah 40 tahun, wanita dan jenis histologik dominan papileferum. Sifat biologik daripada tumor jenis papileferum ini yakni tumor atau lesi primer yang kecil bahkan mungkin tidak teraba tetapi metastasis ke kelenjar getah bening dengan massa atau tumor yang besar atau nyata. Lesi ini sering tampil sebagai nodul tiroid soliter dan biasanya prognosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi biopsi jarum halus. Seseorang dengan karsinoma papiliferum memiliki angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 95%.<sup>5,6,14,19</sup>

## 2) Tipe folikulare

Karsinoma folikuler meliputi sekitar 10-20% keganasan tiroid dan biasa ditemukan pada usia dewasa pertengahan atau diatas 40 tahun. Sama dengan karsinoma papilare, karsinoma folikuler tiga kali lebih banyak ditemukan pada wanita daripada laki-laki. Pada kasus yang jarang, tumor ini mungkin hiperfungsional

(tirotoksikosis). Insiden folikuler meningkat di daerah yang kekurangan yodium atau daerah endemik goiter.<sup>5,20</sup>

Diagnosis tumor ini secara sitologi sulit dibedakan dengan adenoma folikuler, diagnosis pasti dengan pemeriksaan *frozen section* pada *durate* operasi atau dengan pemeriksaan histopatologi untuk melihat invasi ke kapsul atau pembuluh darah. Karsinoma folikuler bermetastasis terutama melalui pembuluh darah ke paru, tulang, hati dan jaringan lunak. Seseorang dengan karsinoma folikuler memiliki angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 85%.<sup>2,5,20</sup>

### 3) Tipe medulare

Karsinoma tiroid tipe medulare (MTC) merupakan karsinoma tiroid yang berasal dari sel C atau sel parafolikuler dari kelenjar tiroid. Sel C menghasilkan kalsitonin. Karsinoma tiroid tipe medulare ditemukan pada sekitar 4% dari semua tipe karsinoma tiroid di Amerika Serikat. Ini berarti diperkirakan sekitar 1000 pasien yang terdiagnosis setiap tahunnya. Karsinoma tiroid tipe medulare berhubungan dengan riwayat keluarga dan termasuk insidens yang jarang serta dapat menjadi bagian dari sindrom dengan *multiple endocrine neoplasia* (MEN). Insidens puncak dapat terjadi pada dekade 5 atau 6 kehidupan sedangkan karsinoma tiroid tipe medulare yang dihubungkan dengan *multiple endocrine neoplasia* (MEN) 2A atau 2B dapat terjadi pada dekade 2 atau 3 kehidupan.<sup>5,6,8,9,21</sup>

Karsinoma medulare memiliki massa tumor berbatas tegas dan keras pada perabaan, pada lesi yang lebih luas tampak daerah nekrosis dan perdarahan dan dapat meluas sampai ke kapsul. Penyebarannya terutama melalui kelenjar limfe. Bila dicurigai adanya karsinoma medulare maka perlu diperiksa kadar kalsitonin darah. Seseorang yang didiagnosis dengan karsinoma medulare memiliki angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 40%.<sup>5,22</sup>

#### 4) Tipe anaplastik

Karsinoma tiroid tipe anaplastik merupakan salah satu jenis tumor solid yang berkembang agresif dan mematikan pada manusia. Karsinoma tiroid tipe anaplastik merupakan tipe yang jarang dan ditemukan kurang dari 4% dari semua tipe karsinoma tiroid tetapi dengan angka fatality ratio mendekati 100%, ini jumlah lebih dari setengah angka kematian pada karsinoma tiroid. Meskipun jumlahnya kecil, tetapi lebih banyak menyumbangkan kematian pada kasus karsinoma tiroid yakni 1200 kematian setiap tahunnya.<sup>1,6,23</sup>

Umur rata-rata saat terdiagnosis karsinoma tiroid tipe anaplastik adalah 55-65 tahun dengan insidens puncaknya pada dekade 5 hingga 7 kehidupan. Hader et al menuliskan bahwa 90% pasien berada pada usia lebih dari 50 tahun. Tipe ini juga lebih banyak menyerang wanita, dengan perbandingan pada laki-laki 3,1:1 hingga 1,2:1. Kebanyakan pasien datang dengan pembesaran massa secara cepat. Melder et al menuliskan bahwa kecepatan

pembesaran massa ini menyebabkan sebagian besar beserta gejala pada 97% pasien.<sup>6,24</sup>

Karsinoma anaplastik ini berkembang dengan menginfiltrasi ke jaringan sekitarnya. Tumor ini terutama timbul pada usia lanjut, di daerah endemik gondok. Sebagian besar kasus muncul dengan riwayat pembengkakan yang cepat membesar pada leher, disertai dengan adanya kesulitan bernapas dan menelan, serta suara serak karena infiltrasi ke nervus rekurens. Pertumbuhan sangat cepat walaupun dengan terapi. Metastasis ke tempat jauh sering terjadi, tetapi umumnya kematian terjadi dalam waktu kurang dari setahun. Seseorang dengan karsinoma anaplastik memiliki angka ketahanan hidup 5 tahun.<sup>5,24</sup>

Klasifikasi klinis TNM karsinoma tiroid: <sup>23</sup>

T (Tumor Primer)

- T0 tidak terbukti ada tumor
- Tx tumor tidak dapat dinilai
- T1 <1cm
- T2 2-4 cm masih terbatas pada tiroid
- T3 > 4 cm terbatas pada tiroid atau tumor dengan ukuran berapa saja dengan ekstensi ekstra tiroid yang minimal (misal ke otot sternotiroid atau jaringan lunak peritiroid)
- T4a tumor telah berestensi keluar kapsul tiroid dan menginvasi ke tempat berikut ; jaringan lunak subkutan, laring, trakea,

esofagus, n. laringeus rekurren atau karsinoma anaplastik  
terbatas pada tiroid (intra tiroid)

T4b tumor telah menginvasi fasia prevertebra, pembuluh  
mediastinal atau arteri carotis atau karsinoma anaplastik  
berestensi keluar kapsul (ekstra tiroid)

**N (Kelenjar Getah Bening)**

Nx kelenjar getah bening tidak dapat dinilai  
N0 tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening  
N1 pembesaran (dapat dipalpasi)  
N1a hanya ipsilateral  
N1b kontralateral, bilateral, garis tengah, atau mediastinum

**M (Metastasis Jauh)**

Mx metastasi tidak dapat dinilai  
M0 tidak terdapat metastasis jauh  
M1 terdapat metastasis jauh

**Tabel 2.1: Pembagian stadium karsinoma tiroid berdasarkan *American Joint Committee on Cancer*<sup>23</sup>**

<b>Karsinoma tiroid tipe papilare atau folikulare</b>	
< 45 tahun	
Stage I:	setiap T, setiap N, M0
Stage II:	setiap T, setiap N, M1
> 45 tahun	
Stage I:	T1, N0, M0
Stage II:	T2, N0, M0
Stage III:	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stage IVA:	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1-3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stage IVB:	T4b, setiap N, M0
Stage IVC:	setiap T setiap N, M1
<b>Karsinoma tiroid tipe medulare</b>	

Stage I:	T1, N0, M0
Stage II:	T2, N0, M0
Stage III:	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stage IVA:	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1-3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stage IVB	T4b, setiap N, M0
Stage IVC	setiap T setiap N, M1
<b>Karsinoma tiroid tipe anaplastik</b>	
Stage IV	T4a: karsinoma anaplastik intratiroida T4b: karsinoma anaplastik ekstratiroida

## 2.5 Diagnosis

### 2.5.1 Anamnesis

Sebagian besar keganasan tiroid tidak memberikan gejala yang berat, kecuali keganasan jenis anaplastik yang sangat cepat membesar bahkan dalam hitungan minggu. Sebagian kecil pasien, khususnya pasien dengan nodul tiroid yang besar, mengeluh adanya penekanan pada esofagus dan trakea. Biasanya nodul tiroid tidak disertai rasa nyeri, kecuali timbul perdarahan ke dalam nodul atau bila kelainannya tiroiditis akut/subakut. Keluhan lain pada proses keganasan adalah suara serak.<sup>2,5,6</sup>

Dalam hal riwayat kesehatan, banyak faktor yang perlu ditanyakan, apakah ke arah ganas atau tidak. Misalnya:<sup>2</sup>

- 1) Usia pasien saat pertama kali nodul tiroid ditemukan
- 2) Riwayat radiasi pengion pada saat anak-anak
- 3) Riwayat karsinoma tiroid medulare dalam keluarga

## **2.5.2 Pemeriksaan fisis**

Pemeriksaan fisis diarahkan pada kemungkinan adanya keganasan tiroid. Pertumbuhan nodul yang cepat merupakan salah satu tanda keganasan tiroid, terutama jenis karsinoma tiroid yang tidak berdiferensiasi (anaplastik). Tanda lainnya adalah konsistensi nodul keras dan melekat ke jaringan sekitar, serta terdapat pembesaran kelenjar getah bening di daerah leher.<sup>2</sup>

Di bawah ini adalah kumpulan riwayat kesehatan dan pemeriksaan fisik yang meningkatkan kecurigaan ke arah keganasan tiroid, yaitu usia < 20 tahun atau > 60 tahun mempunyai prevalensi tinggi keganasan pada nodul yang teraba. Nodul pada pria mempunyai kemungkinan 2 kali lebih tinggi menjadi ganas dari wanita. Keluhan suara serak, susah nafas, batuk dan disfagia, riwayat radiasi pengion pada saat anak-anak, padat, keras, tidak rata, terfiksir, limfadenopati servikal, dan riwayat keganasan tiroid sebelumnya.<sup>2</sup>

## **2.5.3 Pemeriksaan penunjang**

### **2.5.3.1 *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)***

Pemeriksaan sitologi dari nodul tiroid merupakan langkah pertama yang harus dilakukan dalam proses diagnosis. Teknik FNAB bertujuan untuk mendapatkan sel dan cairan pada massa tiroid. Meskipun untuk mendapatkan sel dan cairan pada massa tiroid. Meskipun cara ini terlihat sederhana, tetapi ketepatan diagnosis dari sampel yang didapat pada proses laboratorium dan ahli patologi sehingga diperlukan keterampilan aspirasi FNAB yang baik dan benar, agar diperoleh sampel yang adekuat. Gharib dkk melaporkan bahwa FNAB mempunyai sensitifitas sebesar 83% dan spesifitas 92%. Keuntungan

dari FNAB adalah akurat, *cost-effective*, sederhana, bila terjadi komplikasi ringan, sensitivitas dan akurasi tinggi.<sup>2,25</sup>

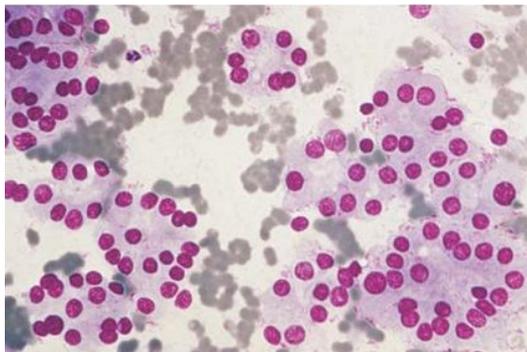
Klasifikasi sitologi biopsi aspirasi jarum halus:<sup>2,25</sup>

1) Jinak

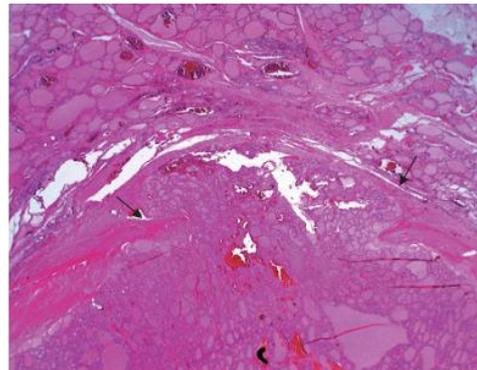
Sel-sel epitel tersebar dan sebagian membentuk kelompokan atau mikrofolikuler. Inti sel bulat atau oval dengan kromatin yang dense dan homogen. Sitoplasma sedikit dan agak eosinofilik, tetapi kadang-kadang ditemukan sel-sel onkositik. Sejumlah koloid dapat ditemukan.

2) Mencurigakan

Sel-sel epitel membentuk kelompokan atau susunan folikuler. Inti sel membesar, bulat atau oval dengan kromatin yang bergranul dan anak inti yang menonjol. Sitoplasma eosinofilik, bergranul, karakteristik akan perubahan sel-sel onkositik. Koloid sedikit atau tidak dijumpai.



Gambar 2.1: *fine needle aspiration biopsy* dari karsinoma tiroid folikuler yang mendeskripsikan struktur mikrofolikuler dan tidak ada koloid (Dikutip dari kepustakaan 23)

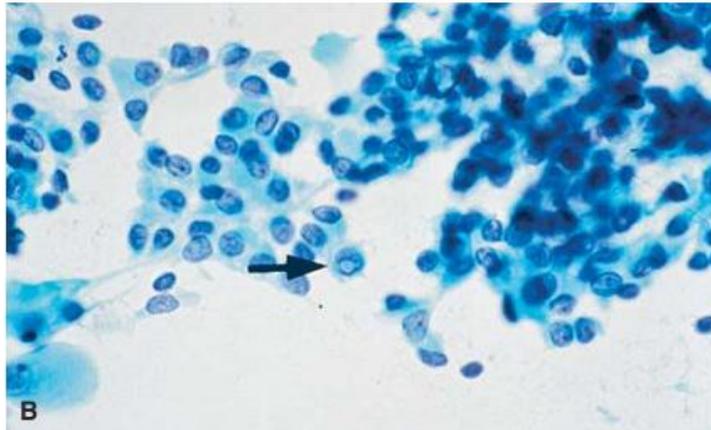


Gambar 2.2: Adanya invasi pada kapsul yang menunjukkan karsinoma folikuler parathyroid. (Dikutip dari kepustakaan 23)

### 3) Ganas

#### (a) Bentuk papilare

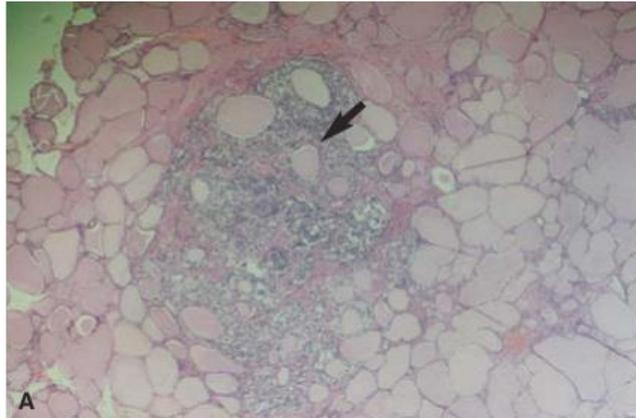
Karsinoma papileferum secara mikroskopis berupa tumor yang tidak berkapsul dengan struktur berkapsul berpapil bercabang. Sel karakteristik dengan intik sel yang berlapis-lapis dan sitoplasma yang jernih. Terdapat beberapa varian dari karsinoma papileferum yaitu *microcarcinoma*, *encapsulated*, *follicular*, *tall-cell*, *columnnar cell*, *clear cell* dan *diffuse sclerosing carcinoma*. Dua puluh sampai delapan puluh persen berupa tumor yang multisentrik dan bilateral pada 1/3 kasus.



Gambar 2.3: Hasil *fine needle aspiration biopsy* pada karsinoma tiroid tipe papilare dengan terdapat nuclear inklusi (panah) (pewarnaan Papanicolaou) (Dikutip dari kepustakaan 6)

#### (b) Bentuk medulare

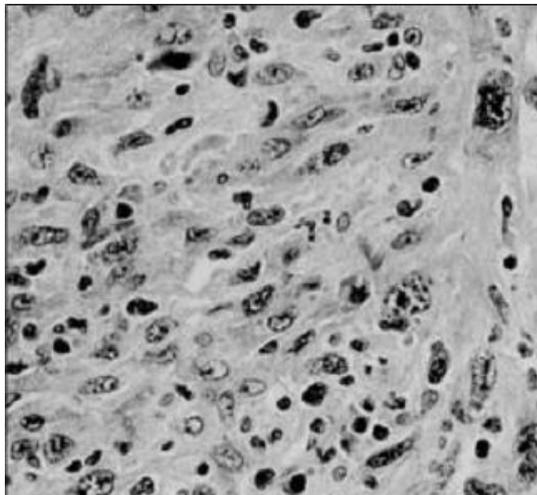
Sel-sel yang hiperselular. Bentuk bervariasi dengan inti bentuk bulat, oval atau lonjong. Inti terletak eksentrik dengan gambaran plasmasitoid. Struktur amiloid jarang terlihat.



Gambar 2.4: Karsinoma tiroid tipe medulare dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin. Tanda panah menunjukkan folikel tiroid yang berisi sel C di mana dikelilingi pada bagian luar membrane (Dikutip dari kepustakaan 6)

(c) Bentuk anaplastik

Terdiri dari sel-sel yang kecil, adanya multinukleated sel raksasa dan sel-sel bentuk lonjong, inti besar, *bizarre* satu atau banyak dan kromatin kasar dan anak inti yang menonjol. Kadang dijumpai mitosis atipik.



Gambar 2.5: Karsinoma anaplastik (Dikutip dari kepustakaan 9)

### 2.5.3.2 Pemeriksaan laboratorium

Pengukuran kadar serum *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dilakukan untuk menyingkirkan disfungsi tiroid, namun pemeriksaan ini tidak untuk membedakan jenis jinak atau pun ganas. Keganasan tiroid bisa terjadi pada keadaan fungsi tiroid yang normal, hiper maupun hiotiroid.<sup>2,6</sup>

Pemeriksaan terhadap kadar serum triglobulin adalah petanda tumor yang berguna untuk digunakan sebagai *follow up* pasca dilakukannya pembedahan karsinoma tiroid. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemeriksaan rutin dari kalsitonin pada pasien dengan nodul tiroid bisa digunakan untuk diagnosis preoperatif dari karsinoma tiroid medulare.<sup>2,9</sup>

### 2.5.3.3 Sintigrafi tiroid

Sintigrafi tiroid pada keganasan hanya memberikan gambaran hipofungsi atau nodul dingin, sehingga dikatakan tidak spesifik dan tidak diagnostik. Sintigrafi tiroid dapat dilakukan dengan menggunakan 2 macam isotop, yaitu iodium radioaktif ( $^{123}\text{I}$ ) dan *techtenium pertechnetate* ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).  $^{123}\text{I}$  lebih banyak digunakan untuk dalam evaluasi fungsi tiroid, sedangkan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  lebih digunakan untuk mengevaluasi anatominya. Pada sintigrafi tiroid kurang lebih 80-85% nodul tiroid memberikan hasil dingin (*cold*) dan 10-15% dari kelompok ini mempunyai kemungkinan ganas. Nodul ganas ditemukan sekitar 5% dengan resiko ganas paling rendah, sedang nodul hangat terdapat 10-15% dari seluruh nodul dengan kemungkinan ganas lebih rendah dari 10%.<sup>2</sup>

#### **2.5.3.4 USG**

Pemeriksaan ini dapat menentukan bentuk, ukuran dan jumlah nodul tiroid, dan yang lebih penting menentukan sifatnya kistik atau padat. Jika sifatnya padat, soliter, permukaan tidak rata harus diwaspadai kemungkinan karsinoma tipe folikular, karsinoma medular dan karsinoma tidak berdiferensiasi. Pemeriksaan USG ini terbatas dalam menilai kemungkinan keganasan dan hanya dapat mendeteksi nodul yang berpenampang lebih dari setengah sentimeter. Dari suatu seri penelitian USG nodul tiroid, didapatkan 69% solid, 12% campuran dan 19% kistik. Dari 19% kistik tersebut, hanya 7% yang ganas, sedangkan kemungkinan ganas dari nodul solid atau campuran berkisar 20%. USG juga dikerjakan untuk menentukan multinodularitas yang tidak teraba dengan riwayat radiasi pengion pada daerah kepala dan leher.<sup>2</sup>

#### **2.5.3.5 CT Scan/ MRI**

*Computed tomographic scanning* (CT scan) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) tidak direkomendasikan untuk evaluasi keganasan tiroid, karena di samping tidak memberikan keterangan berarti untuk diagnosis, juga sangat mahal. CT scan dan MRI baru diperlukan bila ingin mengetahui adanya perluasan struma substernal atau terdapat kompresi trachea. Digunakan untuk mengevaluasi jaringan lunak yang besar dan dicurigai massa yang terdapat pada leher, trakea atau esofagus dan untuk melihat adanya metastase ke kelenjar limfa di servikal serta metastase ke luar daerah leher seperti paru dan tulang.<sup>2</sup>

## 2.6 Penatalaksanaan

### 2.6.1 Operasi

Tiroidektomi total, bila masih memungkinkan untuk mengangkat sebanyak mungkin tumor dan jaringan tiroid yang masih sehat, merupakan prosedur awal pada hampir sebagian besar pasien karsinoma tiroid berdiferensiasi. Bila ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB regional), diteruskan dengan *radical neck dissection*. Pada karsinoma medulare, setelah tiroidektomi totalanyk-se, mengingat tingginya angka metastasis KGB regional dilanjutkan dengan *central and bilateral lateral node dissection*. Untuk karsinoma anaplastik, mengingat perkembangannya yang cepat dan umumnya diketahui setelah kondisinya lanjut, biasanya tidak dapat dioperasi lagi.<sup>2</sup>

Beberapa keuntungan dan pertimbangan pilihan prosedur operasi ini adalah sebagai berikut:<sup>2</sup>

- 1) Fokus-fokus karsinoma papilaree ditemukandi kedua lobus tiroid pada 60-85% pasien
- 2) Sesudah operasi unilateral (lobektomi), 5-10% kekambuhan karsinoma tiroid papilare terjadi pada lobus kontralateral
- 3) Efektivitas terapi ablasi iodium radioaktif menjadi lebih tinggi
- 4) Spesifitas pemeriksaan tiroglobulin sebagai marker kekambuhan menjadi lebih tinggi setelah reseksi tumor dan jaringan tiroid sebanyak-banyaknya

### **2.6.2 Terapi ablasi iodium radioaktif**

Pada jaringan tiroid sehat dan ganas yang tertinggal setelah operasi, selanjutnya diberikan terapi ablasi iodium radioaktif  $^{131}\text{I}$ . Dosis  $^{131}\text{I}$  berkisar 80mCi dianjurkan untuk diberikan pada keadaan tersebut, mengingat adanya *uptake* spesifik iodium ke dalam sel folikulare. Karsinoma tiroid medulare dan anaplastik tidak sensitif dengan terapi ablasi  $^{131}\text{I}$ . Ada tiga alasan terapi ablasi pada jaringan sisa setelah operasi, yaitu:<sup>2</sup>

- 1) Merusak atau mematikan sisa fokus mikro karsinoma
- 2) Meningkatkan spesifitas sintigrafi  $^{131}\text{I}$  untuk mendeteksi kekambuhan atau metastasis melalui eliminasi *uptake* oleh sisa jaringan tiroid normal.
- 3) Meningkatkan nilai pemeriksaan triglobulin sebagai petanda serum yang dihasilkan hanya oleh sel tiroid

### **2.6.3 Terapi supresi L-tiroksin**

Mengingat karsinoma tiroid berdiferensiasi baik jenis papilare maupun folikulare yang merupakan 90% dari seluruh karsinoma tiroid mempunyai tingkat pertumbuhan yang lambat, maka evaluasi lanjutan perlu dilakukan selama beberapa dekade sebelum dikatakan sembuh total. Selama periode tersebut, diberikan terapi supresi dengan L-tiroksin dosis suprafisiologis untuk menekan produksi TSH.<sup>2</sup>

Supresi terhadap TSH pada karsinoma tiroid pasca operasi dipertimbangkan karena adanya reseptor TSH di sel-sel karsinoma tiroid, sehingga bila tidak ditekan, TSH tersebut dapat merangsang pertumbuhan sel-sel ganas yang tertinggal.<sup>2</sup>

## **2.7 Prognosis**

Faktor resiko prognostik digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam mengambil keputusan jenis pengobatan yang akan diberikan. Diharapkan dengan mengetahui faktor resiko prognostik ini pengobatan dapat dilakukan lebih selektif, sehingga tidak kecolongan pasien keganasan tiroid tertentu yang memang harus mendapat pengobatan agresif, demikian juga pada pasien tertentu dapat terhindar dari pengobatan berlebihan yang tidak perlu.<sup>2</sup>