

KARYA AKHIR

EFEKTIVITAS TERAPI IODIN RADIOAKTIF TERHADAP *PAPILLARY THYROID CARCINOMA* PASCATIROIDEKTOMI: DINAMIKA KADAR TIROGLOBULIN DAN ANTIBODI TIROGLOBULIN

EFFICACY OF IODINE RADIOACTIVE AS A TREATMENT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: DYNAMIC OF THYROGLOBULIN AND THYROGLOBULIN ANTIBODY

CHERLYNA

C104213207



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**EFEKTIVITAS TERAPI IODIN RADIOAKTIF TERHADAP *PAPILLARY
THYROID CARCINOMA* PASCATIROIDEKTOMI: DINAMIKA KADAR
TIROGLOBULIN DAN ANTIBODI TIROGLOBULIN**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar SPESIALIS

Program Studi Ilmu Bedah

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan oleh

CHERLYNA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EFEKTIVITAS TERAPI IODIN RADIOAKTIF TERHADAP *PAPILLARY THYROID CARCINOMA* PASCATIROIDEKTOMI: DINAMIKA KADAR TIROGLOBULIN DAN ANTIBODI TIROGLOBULIN

Disusun dan diajukan oleh

CHERLYNA
C104213207

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 Oktober 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001

Pembimbing Pendamping

dr. Gita Vita Soraya, Ph.D
NIP. 19890609 201404 2 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

nama : Cherlyna
nomor pokok : C104213207
program studi : Ilmu Bedah

menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 3 Oktober 2020

Yang menyatakan,

A 10000 Rupiah revenue stamp with a signature and the name Cherlyna. The stamp features the text '10000', 'METRAL TEMPEL', and 'A/CDDAJX054290172'.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran ALLAH SWT, karena atas berkat dan limpahan karunia-Nya karya akhir ini dapat diselesaikan sebagai syarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis-1, program studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari banyak hambatan dan tantangan yang dihadapi dalam penyusunan karya akhir ini, namun atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan oleh para pembimbing yaitu **Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes, dr. Indra, Sp.B(Onk), dan dr. Gita Vita Soraya, Ph.D**, sehingga tahap pelaksanaan penelitian yang penyusunan hasil penelitian hingga penulisan karya akhir ini dapat terlaksana.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc**, selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Unhas, **Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K)** selaku Ketua Program Studi Biomedik Ilmu Kedokteran Pascasarjana Unhas. Tak lupa pula kepada Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD selaku Ketua Departemen Ilmu bedah, **Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang banyak memberikan dukungan moril dalam mendidik, membimbing dan menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri penulis selama mengikuti pendidikan. Para Guru Besar Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang tiada hentinya mendidik dan membimbing penulis dengan sabar dalam meningkatkan pengetahuan, keterampilan dan sikap. Terima kasih juga kepada para teman sejawat Residen Bedah atas bantuan dan dorongan moril selama pendidikan, khususnya dalam penyusunan proposal pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan hasil penelitian ini.

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada orang tua tercinta ayahanda **Alm. Muhammad Yacub** dan ibunda **Sri Suharti**, serta suami **Mohamad Noviardin, S.Kom** dan anak **Mohamad Avicenna Ramadhan** atas dukungan dan doa yang diberikan. Terima kasih kepada adik **dr. Richard Arifin** dan **Hendry Nugraha, ST** serta seluruh keluarga besar atas doa dan dukungan baik moril maupun materil yang tak ternilai selama penulis menjalani proses pendidikan.

Terima kasih kepada seluruh pegawai dan karyawan Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang tak dapat disebutkan satu per satu dari semua pihak yang telah banyak membantu tanpa

mengenal waktu. Semoga ALLAH SWT membalas seluruh kebaikan kalian semua selama ini.

Akhir kata saya menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah. Untuk itu saya mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya. Semoga ALLAH SWT memberikan rahmat dan kesehatan serta berkah yang melimpah sehingga kita dapat dipertemukan kembali dalam suasana bahagia. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 3 Oktober 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Cherlyna', with a horizontal line underneath.

Cherlyna

ABSTRAK

CHERLYNA. *Efektivitas Terapi Iodin Radioaktif terhadap Papillary Thyroid Carcinoma Pascatiroidectomi: Dinamika Kadar Tiroglobulin dan Antibodi Tiroglobulin* (dibimbing oleh Prihatono Rudy Thabry dan Gita Vita Soraya).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui keefektivitasan terapi iodin radioaktif terhadap *papillary thyroid carcinoma* pascatiroidektomi dengan mengukur kadar tiroglobulin dan antibodi tiroglobulin. Sejumlah kasus karsinoma tiroid terdiferensiasi baik (*well differentiated thyroid carcinoma*, DTC) menunjukkan jaringan sisa pascaoperatif. Jaringan sisa tersebut dapat diterapi dengan menggunakan terapi radioablasi, *radioactive iodine* (RAI). Tiroglobulin (Tg) dan antitiroglobulin antibody (Tg-Ab) dianggap memiliki makna terhadap keberhasilan terapi ablasi yang dilakukan.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang, pada 51% pasien PTC yang telah menjalani total tiroidektomi. Setelah subjek penelitian menjalani terapi RAI, kami akan mengumpulkan karakteristik klinikopatologi dan menganalisa korelasi diantara data tersebut dengan menggunakan analisis univariat dan multivariat.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar Tg praablasi lebih tinggi dibandingkan kadar Tg pascaablasi, 82,2 ng/mL dan 73,8 ng/mL. Sebaliknya, peningkatan kadar Tg-Ab ditemukan pada subjek penelitian. Tg-Ab praablasi 60,2 ng/dL dan Tg-Ab pascaablasi 77,1 ng/dL. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistic antara kadar Tg praablasi dan kadar Tg pascaablasi ($p < 0,001$). Status Tg-Ab pra-ablasi juga ditemukan memiliki hubungan yang signifikan terhadap status TgAb pasca-ablasi ($p < 0,05$). Meskipun demikian, kadar Tg pra-ablasi tidak berkaitan dengan status TgAb pasca-ablasi ($p = 0,43$).

Kata kunci: tiroglobulin, antitiroglobulin antibody, PTC, radioablasi VI



ABSTRACT

CHERLYNA. *The Effectiveness of Radioactive Iodine Therapy on Post-Thyroidectomy Papillary Thyroid Carcinoma: The Dynamics of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibody Levels* (Supervised by **Prihantono, Rudy Thabry, and Gita Vita Soraya**)

The purpose of this study is to determine the effectiveness of radioactive iodine therapy on post thyroidectomy papillary thyroid carcinoma patients with measuring level of thyroglobulin and thyroglobulin level. A number of cases of well-differentiated thyroid carcinoma (DTC) show postoperative residual tissue. The remaining tissue can be treated using radioablation therapy, radioactive iodine (RAI). Thyroglobulin (Tg) and anti-thyroglobulin antibody (TgAb) are considered to have significance for the success of ablation therapy.

This study was an observational analytic study, cross sectional design study, in 51 PTC patients who had undergone total thyroidectomy. After the study subjects had undergone RAI therapy, we would collect clinicopathological characteristics and analyzed the correlation between these data using univariate and multivariate analysis.

The mean preablation Tg levels are higher than the postablation Tg levels, 82.2 ng/mL and 73.8 ng/dL; conversely, an increase in TgAb levels is found in the study subjects, preablated TgAb 60.2 ng/dL and postablation TgAb 77.1 ng/dL. There is a statistically significant relationship between preablated Tg levels and postablated Tg levels ($P < 0.001$). The preablation TgAb status is also found to have a significant relationship with the post-ablation TgAb status ($P < 0.05$). However, the preablated Tg level is not associated with postablation TgAb status ($P = 0.43$).

Keywords: thyroglobulin, anti-thyroglobulin, PTC, radioablation



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Karsinoma Tiroid Papiler	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Anatomi dan histologi tiroid: tinjauan singkat	5
2.1.3. Fisiologi glandula tiroid: hormon tiroid, tiroglobulin, dan antibodi anti-tiroglobulin	10
2.1.4. Etiologi karsinoma tiroid	12
2.1.5. Patofisiologi	14
2.1.6. Gambaran klinis	15
2.1.7. Sistem stratifikasi	21
2.1.8. Terapi	21
2.1.9. Faktor prognostik	29

2.2.	Observasi Lanjut PTC: Analisa Kadar Tg dan TgAb Serum	30
2.2.1.	Ultrasonografi	30
2.2.2.	<i>Whole body scan</i>	30
2.2.3.	Kadar Tg dan TgAb serum	31
2.3.	Kerangka Teori	34
2.4.	Kerangka Konsep	35
2.5.	Hipotesis	35

BAB III METODE PENELITIAN

3.1.	Rancangan Penelitian	36
3.2.	Lokasi dan Waktu Penelitian	36
3.3.	Populasi dan Teknik Sampel	36
3.3.1.	Populasi penelitian	36
3.3.2.	Teknik pengambilan sampel	36
3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
3.4.1.	Kriteria inklusi	36
3.4.2.	Kriteria eksklusi	37
3.5.	Definisi Operasional	37
3.6.	Kriteria Objektif	38
3.7.	Instrumen Pengumpulan data	38
3.8.	Metode Pemeriksaan	38
3.9.	Alur Penelitian	41
3.10.	Analisa Data	41

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1.	Hasil Penelitian	43
4.1.1.	Karakteristik penelitian	43
4.1.2.	Perubahan kadar Tg serum terstimulasi pascaablasi radioiodin	44
4.1.3.	Perubahan kadar TgAb pascaablasi radioiodin	45
4.2.	Pembahasan	47
4.2.1.	Karakteristik pasien	47
4.2.2.	Perubahan kadar Tg	48
4.2.3.	Perubahan kadar TgAb	52
4.3.	Kelemahan dan Kekuatan Penelitian	54

BAB V PENUTUP

5.1. Kesimpulan	56
5.2. Saran	56

REFERENSI

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1. Respon terhadap terapi pada pasien dengan karsinoma tiroid terdiferensiasi baik dengan tiroidektomi total dan ablasi radioiodin remnan	28
Tabel 2. Karakteristik pasien	44
Tabel 3. Karakteristik pasien berdasarkan kuartil Tg serum	45
Tabel 4. Pasien dengan kadar Tg serum pascaablasi yang khas (> 5000 ng/dL)	45
Tabel 5. Karakteristik pasien berdasarkan kuartil TgAb serum	46
Tabel 6. Hubungan antara kadar tiroglobulin pascaablasi terhadap antibodi anti-tiroglobulin pascaablasi	46
Gambar 1. Anatomi makroskopik glandula tiroid	6
Gambar 2. Vaskularisasi kelenjar tiroid (A) anterior (B) posterior	7
Gambar 3. Lokasi glandula tiroid disertai nervus laringeus rekurens dan glandula paratiroid	8
Gambar 4. Sketsa dan makroskopik folikel tiroid pada orang dewasa yang berisi koloid (atas); sketsa sel parafolikular	9
Gambar 5. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid	10
Gambar 6. Progres kanker tiroid berdasarkan model progresi tumor terdiferensiasi	15
Gambar 7. Gambaran histologi karsinoma tiroid papiler	18
Gambar 8. Ultrasonografi karsinoma tiroid papiler	20
Gambar 9A. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko rendah ATA yang menjalani tiroidektomi total	23

Gambar 9B. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko rendah ATA yang menjalani tiroidektomi parsial.....	24
Gambar 10. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko sedang ATA yang menjalani tiroidektomi total	25
Gambar 11. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko tinggi ATA yang menjalani tiroidektomi total	26
Gambar 12. Grafik batang disertai <i>box plot</i> yang menunjukkan karakteristik kadar Tg serum pre dan pascaablasi	45

DAFTAR SINGKATAN

AGES	: <i>ages, grade, extent, size</i>
AMES	: <i>ages, metastases, extent, size</i>
ATA	: <i>American Thyroid Association</i>
CI	: <i>confidence interval</i>
CT	: <i>computed tomography</i>
DIT	: <i>diiodotirosil</i>
ELISA	: <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
ENE	: <i>extranodal extension</i>
ETE	: <i>extrathyroidal extension</i>
FDG-PET	: <i>flourodeoxyglycose-positron emission tomography</i>
FNA	: <i>fine needle aspiration</i>
FTC	: <i>follicular thyroid carcinoma</i>
H ₂ O ₂	: <i>hidrogen peroksida</i>
I ⁻	: <i>iodida</i>
MIT	: <i>monoiodotirosil</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
NED	: <i>no evidence disease</i>
NIS	: <i>sodium/iodine symporter</i>
OR	: <i>odds ratio</i>
P	: <i>pendrin</i>
PF	: <i>peptide fragment</i>
PTC	: <i>Papillary Thyroid Carcinoma</i>
RAI	: <i>Radioactive Iodine</i>
RIA	: <i>radioimmuno assay</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
rsTSH	: <i>recombinan human TSH</i>
T3	: <i>triiodotioinin</i>
T4	: <i>tiroksin</i>
Tg	: <i>tiroglobulin</i>
TgAb	: <i>anti-tiroglobulin antibodi</i>
TO	: <i>thyroid oxidase</i>
TPO	: <i>thyroid peroxidase</i>
TRH	: <i>thyroid releasing hormone</i>
TSH	: <i>thyroid stimulating hormone</i>
WBS	: <i>whole body scan</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma tiroid merupakan keganasan sistem endokrin yang paling sering ditemukan, melingkupi penyakit papilaris yang indolen terlokalisir hingga penyakit anaplastik yang fulminan dan letal (Akhtar S, 2012; Sherman SI, 2003). Tiroid merupakan suatu glandula endokrin penting yang berada pada dasar anterior leher hingga ke trakea (Shah JP, 2015). Glandula tiroid normal umumnya secara histologi terdiri dari dua jenis sel parenkimal. Yang pertama, sel folikular yang mengelilingi folikel-folikel koloid, pusat dari iodin, dan menghasilkan hormon tiroid. Sel-sel ini menjadi sumber dari kanker tiroid terdiferensi baik (yakni, papilaris dan folikularis) dan kanker tiroid anaplastik. Sementara, sel jenis kedua, sel C atau parfolikular, memproduksi hormon kalsitonin dan merupakan asal muasal dari karsinoma tiroid medularis (Carling T, Udelsman R, 2014).

Papillary thyroid carcinoma (PTC) secara umum memiliki prognosis yang sangat baik, meskipun sering bermetastasis ke nodus limfatikus regional. Sebastian SO *et al* (2000) menemukan bahwa tingkat harapan hidup pada 200 pasien dengan PTC ditemukan sebesar 97,5% pada tahun pertama, 92,8% pada tahun ke-5, 89,5% pada tahun ke-10, dan 83,9% pada tahun ke-15 dan ke-20. Namun, terdapat beberapa gambaran klinikopatologi dan gambaran lainnya yang mampu memprediksi prognosis yang buruk (Ito Y *et al*, 2018).

Beberapa langkah spesifik yang digunakan dalam tatalaksana PTC, diantaranya melakukan pengangkatan tumor dengan cara pembedahan, dan memberikan terapi adjuvan seperti, terapi *radioactive iodine* (I-131) atau RAI, supresi *thyroid stimulating hormone* (TSH), dan beberapa terapi adjuvan lain. Meskipun PTC memiliki prognosis yang baik dengan pendekatan tersebut, yakni pembedahan dan ablasi, terdapat banyak PTC tingkat lanjut yang tidak memiliki aviditas terhadap iodin, sehingga kemoterapi merupakan satu-satunya pilihan

pada pasien simtomatik (Hussein O, 2013). Sayangnya, penggunaan agen kemoterapi, termasuk agen kemoterapi yang baru, yang menunjukkan manfaat terhadap karsinoma tiroid memiliki sejumlah *adverse event* yang negatif, seperti perdarahan, penurunan berat badan, anemia, astenia, dan hipertensi (Albero A, 2016). Sehingga, NCCN merekomendasi untuk memaksimalkan pendekatan utama tersebut sebelum melakukan kemoterapi (NCCN, 2020)

Tiroglobulin (Tg) merupakan parameter biologis representatif yang digunakan untuk memprediksi luaran pada pasien dengan DTC yang telah menjalani total tiroidektomi yang diikuti dengan terapi RAI (Song M *et al*, 2018). Pemeriksaan konsentrasi tiroglobulin serum yang diproduksi secara khusus oleh sel-sel folikular tiroid, membantu dalam deteksi residu, rekurensi, dan adanya penyakit metastasis. Setelah tiroidektomi dan ablasi remnan berhasil, tiroglobulin seharusnya tidak lagi terdeteksi, nilai terendah umumnya tercapai dalam 3 bulan, meskipun kadang-kadang membutuhkan 1 – 2 tahun. Peningkatan tiroglobulin pascaoperasi mampu memberikan bukti tidak langsung terhadap adanya jaringan tiroid fungsional yang normal ataupun tumor (Sherma SI, 2003). Bandeira L *et al* (2017) yang melakukan penilaian terhadap hubungan antara tiroglobulin sebelum terapi RAI menemukan bahwa kadar Tg yang tinggi sebelum terapi RAI memberikan kesan adanya kecenderungan mengalami respon yang kurang baik terhadap terapi awal. Perubahan pada kadar TgAb juga ditemukan mengalami nilai prognostik terhadap pasien dengan DTC. Rosario PX *et al* (2016) menemukan bahwa penurunan kadar TgAb pada pasien dengan Tg yang tidak terdeteksi dan hasil negatif pada pemeriksaan ultrasonografi lebih sering ditemukan pada pasien dengan risiko penyakit yang lebih signifikan. Meskipun demikian, hanya sedikit penelitian yang melakukan penelitian terhadap adanya perubahan kadar TgAb pada sebelum dan setelah terapi ablasi. Selain itu, hasil penelitian yang ada belum mampu diekstrapolasi pada praktik klinis (Rosario PX *et al*, 2016). Kadar Tg dapat dipengaruhi oleh adanya antibodi anti-tiroglobulin antibodi (TgAb), yang mungkin memberikan hasil yang bias, meningkat atau menurun. Oleh karena itu, konsensus tatalaksana kanker menganjurkan bahwa pemeriksaan Tg seharusnya selalu

menyertakan pemeriksaan TgAb. Secara umum, peningkatan secara tunggal kadar TgAb sangat jarang mengindikasikan adanya kondisi atau perubahan penyakit tertentu, kecuali pada pasien dengan DTC pascaoperasi (Jo K, Lim D, 2018). Perubahan-perubahan pada kadar Tg dan TgAb tersebut dianggap penting karena memiliki implikasi terhadap pertimbangan dalam melakukan perubahan tatalaksana terhadap pasien dengan PTC (Tuttle RM *et al*, 2010).

Berdasarkan gambaran tersebut, kami melakukan suatu penelitian mengenai efektivitas terapi ablasi radioiodin sebagai tatalaksana PTC dengan dengan menilai kadar Tg dan TgAb pascaoperasi (atau preablasi) dan setelah terapi RAI (atau pascaablasi). Pengetahuan mengenai peranan Tg dan TgAb dalam menilai efektivitas terapi RAI akan menjadi pertimbangan bagi klinisi untuk menentukan terapi lanjut terhadap PTC tanpa segera melakukan kemoterapi sebelum terapi ablasi dilakukan. Sehingga, hal ini menjadi landasan pertama untuk meyakinkan peranan terapi ablasi sebagai terapi PTC di pusat kesehatan kami. Dengan kemantapan teknologi ada peran kedokteran nuklir untuk diagnostik dan terapi. Tidak semua senter pengobatan mempunyai fasilitas kedokteran nuklir. Hal inilah yang merupakan pertimbangan penulis untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Syahrani Samarinda.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana hubungan antara Tg dan TgAb pascaoperasi dalam menentukan luaran pasien dengan PTC yang menjalani tiroidektomi total dan terapi RAI?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menilai efektivitas terapi RAI sebagai salah satu langkah pendekatan tatalaksana PTC di bagian bedah dengan meninjau perubahan kadar Tg dan TgAb preablasi dan pascaablasi.

1.3.2. Tujuan khusus

- Menilai hubungan kadar Tg ablasi terhadap kadar Tg pascaablasi.
- Menilai hubungan kadar TgAb preablasi terhadap kadar TgAb pascaablasi.
- Menilai pengaruh kadar TgAb preablasi terhadap kadar Tg serum pascaablasi.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat terhadap beberapa *stakeholder* yang terkait, diantaranya :

- Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi mengenai PTC sehingga menjadi pertimbangan bagi ahli bedah terhadap prognosis PTC pascaoperasi dan sebagai tambahan referensi terhadap penelitian lanjutan yang terkait dengan topik penelitian ini.

- Institusi Kesehatan

Hasil penelitian ini akan memberikan wawasan tambahan bagi tenaga kesehatan dan dapat membantu terapi pasien yang lebih adekuat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

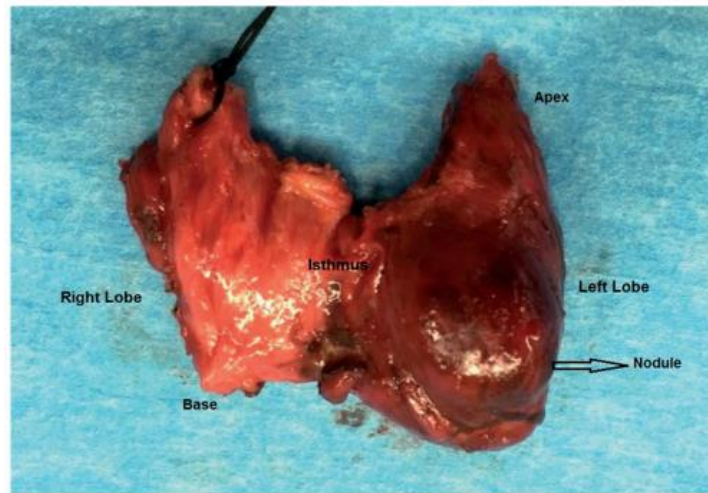
2.1. Karsinoma Tiroid Papiler

2.1.1. Definisi

Karsinoma tiroid merupakan suatu proses keganasan pada sistem endokrin, yakni pada glandula tiroid. Karsinoma tiroid papiler (*papillary thyroid carcinoma*, PTC) merupakan suatu proses keganasan yang berasal dari epitel folikular tiroid; karsinoma tiroid folikular juga berasal dari epitel tersebut, keduanya secara histologi dikelompokkan menjadi karsinoma tiroid terdiferensiasi dengan baik karsinoma tiroid terdiferensiasi baik. PTC dapat dibedakan terhadap FTC berdasarkan gambaran histologi (Jameson JI *et al.* 2017; Schlumberger MJ, 1998).

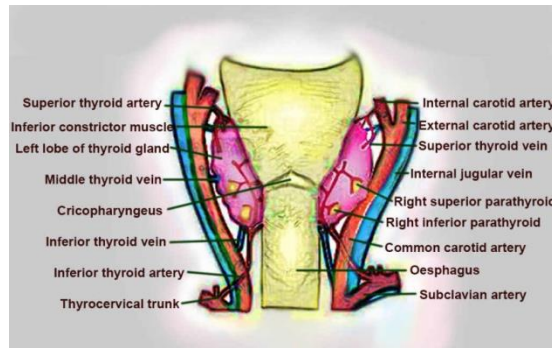
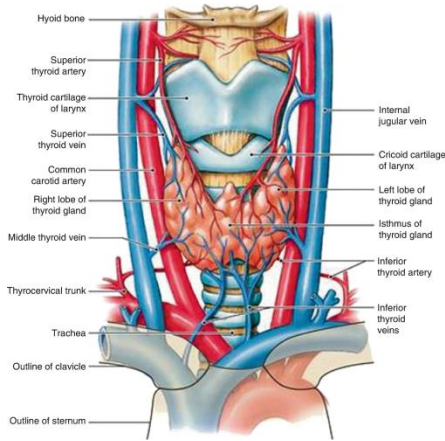
2.1.2. Anatomi dan histologi tiroid: tinjauan singkat

Glandula tiroid merupakan glandula endokrin pertama yang berkembang pada manusia. Glandula tiroid berasal dari divertikulum yang berada pada dinding median ventral faring (disebut dengan divertikulum) (Bevenga S *et al*, 2018). Glandula tiroid merupakan organ yang paling berpengaruh terhadap sistem endokrin dan memiliki berat 15 – 20 gram; tiroid pada laki-laki lebih berat dibandingkan perempuan. Glandula ini lunak, berbentuk H dan berwarna merah. Organ ini berada pada kolumna vertebralis C5-T1, di depan trakea dan dibawah laring. Glandula ini terdiri dari dua lobus (dekstra dan sinistra) dan ismus yang mengikat keduanya. Setiap lobus berukuran panjang 4 cm dan lebar 2 cm, dan ketebalan 2 – 3 cm. Ismus memiliki lebar 2 cm, dan tinggi 2 cm, dan tebal 2 – 6 cm. Selain itu, terdapat 4 glandula paratiroid, dua di lobus kanan dan dua di lobus kiri. (**Gambar 1**) (Binboga S *et al*, 2019; Bursuk E, 2012; Bevenga S *et al*, 2018).



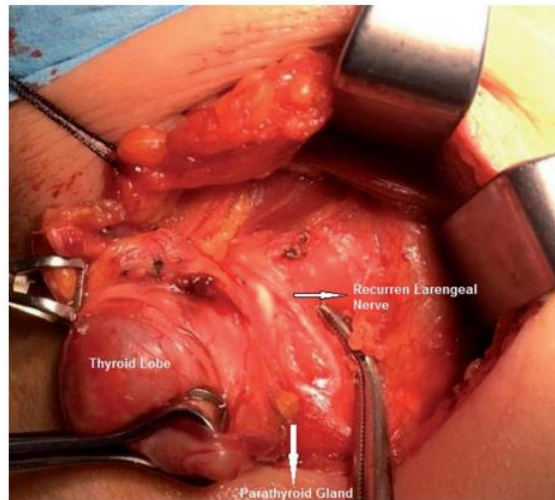
Gambar 1. Anatomi makroskopik glandula tiroid
(Sumber: Binboga S *et al*, 2019)

Glandula tiroid merupakan organ yang banyak mengandung vaskular, diantara organ endokrin lainnya, maksudnya sangat banyak aliran darah yang beredar dengan jumlah anastomosis yang banyak pada glandula ini. Vaskularisasi arteri pada kedua sisi berasal dari sistem karotis eksterna dan arteri tiroid superior dan sistem subklavia cabang tiroid inferior. Arteri tiroid ima tunggal mungkin ditemukan, berasal dari arteri brakiosefalika. Jalur venosis secara umum terdiri dari tiga, yakni vena tiroid superior, media, dan inferior (**Gambar 2A dan B**) (Binboga S *et al*, 2019; Stathatos N, 2019;).



Gambar 2. Vaskularisasi kelenjar tiroid (**A**) anterior (**B**) posterior
(Sumber: Stathatos N, 2019; Allen E, Fingeret A, 2020)

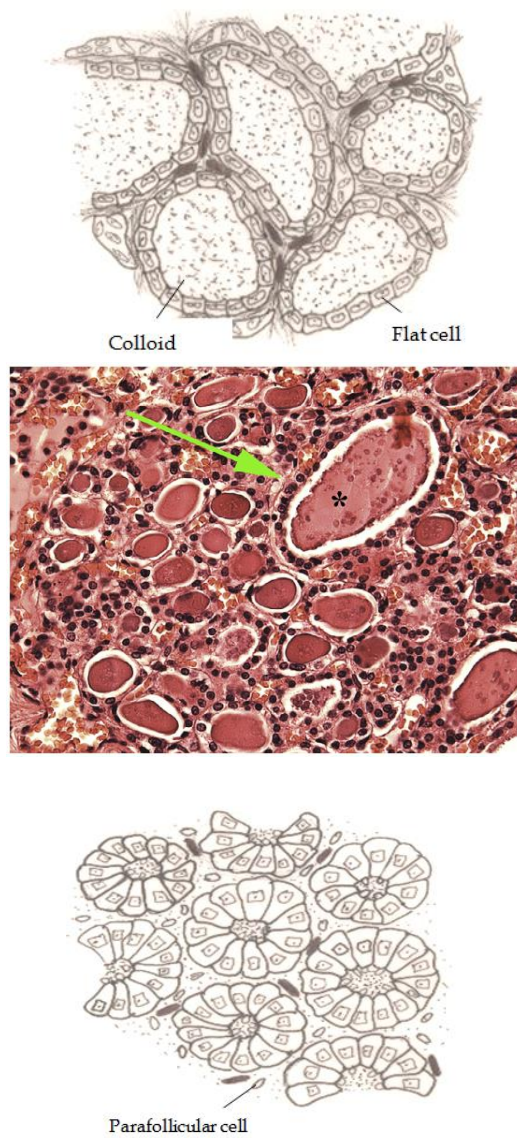
Nervus pada tiroid berasal dari ganglia simpatik servikal medial dan superior. Serabut saraf tersebut bersifat vasomotor, yang secara tidak langsung mempengaruhi sekresi tiroid (Bevenga S *et al*, 2018). Nervus laringeus rekurens merupakan suatu percabangan dari nervus vagus, yang bertanggung jawab terhadap fungsi motorik dan sejumlah sensasi sekitar laring. Selama tiroidektomi, karena nervus ini berasal dari sekitar trakea di sekitar glandula tiroid, ahli bedah sebaiknya memperhatikan dan mengamankan nervus ini (**Gambar 3**) (Binboga S *et al*, 2019).



Gambar 3. Lokasi glandula tiroid disertai nervus laringeus rekurens dan glandula paratiroid.

(Sumber: Binboga S *et al*, 2019)

Terdapat sejumlah jenis sel-sel tiroid, yakni sel folikular dan sel parafolikular. Sel-sel ini biasanya merupakan sel kuboid selapis tetapi mungkin berubah menjadi sel selapis gepeng (inaktif) atau kolumnar (aktif). Unit fungsional fundamental dari glandula tiroid merupakan sel folikel dan memiliki diameter berkisar 100-300 μm . Sel folikel pada glandula tiroid akan membentuk lumen, dan berisi koloid yang terdapat suatu protein yang dikenal dengan sebutan tiroglobulin yang disintesis pada lumen tersebut. Sel folikular atau yang kadang juga dikenal sel prinsipal bertanggung jawab terhadap produksi triiodotiroinin (T3) dan tiroksin (T4). Sel parafolikular mensekresikan hormon yang disebut dengan kalsitonin yang memiliki dampak terhadap metabolisme kalsium (**Gambar 4**) (Jeso BD, Arvan P, 2016; Binboga S *et al*, 2019; Bursuk, 2012).



Gambar 4. Sketsa dan makroskopik folikel tiroid pada orang dewasa yang berisi koloid (**atas**); sketsa sel parafolikular (**bawah**).
 (Sumber: Benvenga S *et al*, 2018; Bursuk E, 2012)

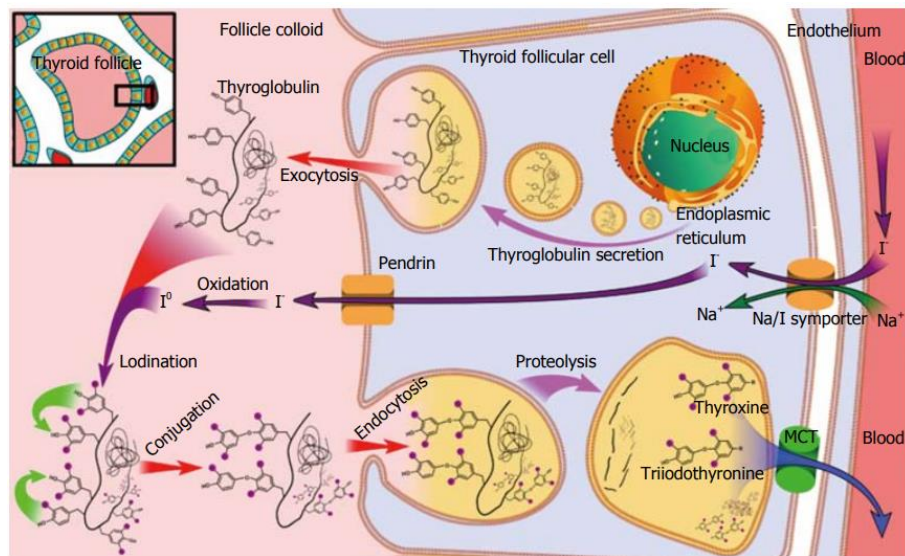
2.1.3. Fisiologi glandula tiroid: hormon tiroid, tiroglobulin, dan antibodi anti-tiroglobulin

- Hormon tiroid

Aksis hipotalamus-pituitari meregulasi pelepasan hormon TSH.
 Hipotalamus mensekresikan pelepasan *thyroid releasing hormone*

(TRH), yang akan memstimulasi tirotropin pada pituitari anterior untuk menyekresikan TSH. TSH dilepaskan oleh pituitari anterior untuk memstimulasi sel folikular tiroid melepaskan T4 dan T3 (Pirahanchi Y, Jialal I, 2020).

Kelenjar tiroid menghasilkan dua bentuk hormon tiroid yang aktif secara biologis: T4 dan T3 oleh sel folikular (**Gambar 5**) (Indahasena BSH, 2017), hormon yang sangat mempengaruhi kecepatan metabolisme tubuh dan kalsitonin oleh sel parafolikular tiroid, suatu hormon yang sangat berguna memetabolisme kalsium. Kekurangan sekresi hormon oleh sel folikular biasanya menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme basal kira-kira 40-50 % dibawah normal, dan bila kelebihan sekresi tiroid sangat hebat dapat menyebabkan naiknya kecepatan metabolisme basal sampai setinggi 60-100% diatas normal. (Benvenga *et al*, 2018; Armstrong *et al*, 2019).



Gambar 5. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid. Iodida (I^-) ditransportasikan ke dalam sel folikular tiroid oleh *sodium/iodide symporter* (NIS) yang berada pada basal membran dan berdifusi secara pasif melalui kanal iodida yang disebut pendrin (P). Tiroglobulin (Tg) disintesis oleh mikrom pada retikulum endoplasmik kasar (ER), yang diproses pada sisterna ER dan badan golgi yang

merupakan lokasi pengemasan ke dalam granula sekretorik dan dilepaskan ke dalam lumen folikular. Dengan adanya hidrogen peroksida (H_2O_2), yang diproduksi oleh membran luminal oleh *thyroid oxidase* (TO), peroksidase tiroid (TPO) mengoksidasi iodida, yang akan bereaksi dengan residu tirosin pada Tg di lumen folikular untuk memproduksi monoiodotirosil (MIT) dan diiodotirosil (DIT) pada rantai peptida. Reaksi TPO juga mengkatalisasi *coupling* iodotirosin untuk membentuk tiroksin (T4) dan beberapa triiodotironin (T3, tidak ditunjukkan) pada TG. Sekresi T4 dimulai dengan fagositosis Tg, digesti proteolitik terhadap fragmen peptida (PF), MIT, DIT, dan T4. T4 dilepaskan dari sel pada basal membran. MIT dan DIT diiodinasi oleh iodotirosin deiodinase (ITDI) dan digunakan kembali.

(Sumber: Indrasena BSH, 2017)

- Tiroglobulin (Tg) dan antibodi anti-tiroglobulin (TgAb)

Tiroglobulin merupakan suatu glikoprotein berukuran besar yang membentuk suatu dimer stabil dengan massa molekul sekitar 660.000 dalton (Goodman HM, 2009). Gen Tg (*TG gene*; suatu gen *single-copy* dengan panjang 270 kb yang berada pada kromosom 8q24.22) sangat kuat terekspresi di dalam sel tiroid atau tirosit, yang merupakan ciri khas dari glandula tiroid. (Citterio *et al*, 2019). Tiroglobulin secara eksklusif disintesis oleh sel folikular tiroid (Inrasena BSH, 2017). Seperti protein sekretorik lainnya, tiroglobulin disintesis pada ribosom, mengalami glikosilasi di dalam sisterna retikulum endoplasma, bertranslokasi ke badan Golgi, dan dikemas ke dalam vesikel sekretorik, yang akan dikeluarkan melalui permukaan apikal sel menuju ke lumen. Tiroglobulin merupakan komponen utama lain yang diperlukan untuk mensintesis T4 dan T3. Karena sekresi tiroglobulin ke dalam lumen beriringan dengan proses sintesisnya, sel-sel folikular tidak memiliki pasokan granula sekretorik yang banyak. Iodinasi untuk membentuk tiroglobulin matur tidak akan terjadi hingga tiroglobulin disekresikan ke dalam lumen. (Goodman HM, 2009).

Tiroglobulin di dalam serum memiliki waktu paruh 65 jam. Kadar Tg serum sebanding dengan volume jaringan tiroid pada masing-masing individu berkisar 1 ng/mL per 1 gram massa tiroid. Karena ukuran glandula tiroid sekitar 15-25 gram, rentang kadar Tg secara umum berkisar 15 – 25 ng/mL. Namun, kadar Tg serum normal bergantung pada jenis kelamin dan kadar asupan iodin pasien. Pada negara-negara dengan defisiensi iodin rentangnya mungkin lebih tinggi. Hal ini disebabkan oleh peningkatan TSH pada serum karena adanya defisiensi iodin; TSH juga menstimulasi sel folikular tiroid untuk mensintesis Tg lebih banyak. Tanpa memperhatikan jenis kelamin dan asupan iodin, kadar Tg terukur juga dipengaruhi oleh adanya antibodi anti-tiroglobulin (TgAb), kebiasaan merokok dan status TSH yang tidak terkait dengan asupan iodin (Indrasena BSH, 2017). TgAb banyak ditemukan pada penyakit Hashimoto, penyakit Graves dan keganasan tiroid; meskipun sebanyak 10% populasi normal juga menunjukkan TgAb tanpa adanya penyakit tiroid (Jo K, 2018; Indahasena BSH, 2018). Pemeriksaan kadar Tg serum seringkali terganggu oleh adanya TgAb di dalam darah. TgAb berikatan dengan molekul Tg yang menutupi epitop pada molekul Tg yang merupakan lokasi kerja dari antibodi pemeriksaan *radio immuno assay* (RIA) berikatan. Sebagai hasilnya pengukuran kadar Tg dengan RIA akan menunjukkan hasil yang keliru berupa kadar Tg yang rendah (Indrahasena BSH, 2018). Matana A *et al* (2017) dalam suatu analisa observasional retrospektif menemukan bahwa konsumsi lemak hewani dan mentega berkaitan dengan penurunan diferensiasi sel T-*helper* 17 sehingga berkorelasi positif terhadap tingginya insiden ditemukannya TgAb.

2.1.4. Etiologi karsinoma tiroid

Peningkatan yang substansial dari insiden kanker tiroid semata-mata adalah hasil dari peningkatan deteksi (yaitu, peningkatan yang

nyata) atau sampai batas tertentu yang disebabkan oleh faktor risiko yang diketahui atau baru yang menyebabkan perubahan nyata dalam insiden (yaitu, peningkatan yang benar) masih dalam perdebatan (Liu Y *et al*, 2017).

- Onkogen dan gen penyupresi tumor

Karsinoma tiroid bersifat menoklonal, yang sesuai dengan pengetahuan bahwa karsinoma ini merupakan dampak dari mutasi yang akan memberikan kemampuan pertumbuhan terhadap suatu jenis sel. Selain peningkatan laju proliferasi, sejumlah karsinoma tiroid menunjukkan gangguan apoptosis dan gambaran peningkatan kemampuan invasi, angiogenesis, dan metastasis. Beberapa perubahan pada genetik telah dianalisa dan menunjukkan adanya pengaruh terhadap terjadinya PTC, meskipun bukti yang jelas masih belum terpenuhi, diantaranya *RET*, *BRAF*, *RAS*, dan yang lebih jarang *PTEN* (Jameson JL *et al*, 2017)

- Paparan radiasi

Kelenjar tiroid lebih mudah mengalami radiasi dibandingkan jaringan lain karena posisinya dalam tubuh dan kecenderungannya untuk menyerap iodium. Secara khusus, tiroid bersifat radiosensitif pada usia muda. Setelah paparan akut dari output energi tinggi sebelum usia 20 tahun, risiko relatif kanker tiroid telah ditemukan bertahan selama lebih dari 50 tahun (Ron *et al*, 2012).

- Asupan iodium

Penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa terhadap peningkatan kejadian karsinoma sel epitel tiroid setelah defisiensi yodium berkepanjangan. Hal tersebut dengan adanya peningkatan kecenderungan terjadinya karsinoma tiroid pada hewan yang menjalani dengan pembatasan diet iodium. Di sisi lain, studi *in vitro* menunjukkan bahwa iodium dapat meningkatkan pertumbuhan sel

kanker tiroid dengan peningkatan konsentrasi iodium dalam rentang tertentu (Xiang *et al*, 2015).

- Diabetes dan obesitas

Peningkatan kadar insulin sirkuler kronis dapat mempengaruhi risiko kanker tiroid yang dimediasi oleh reseptor insulin yang diekspresikan secara berlebihan oleh sel kanker. Namun, efek spesifik dari hiperinsulinemia dan resistensi insulin pada peningkatan risiko kanker tiroid belum dapat diuraikan secara jelas (Aschebrook-Kilfoy *et al*, 2011; Pazaitou-Panayiotu *et al*, 2013).

- Tiroiditis Hashimoto dan gaya hidup

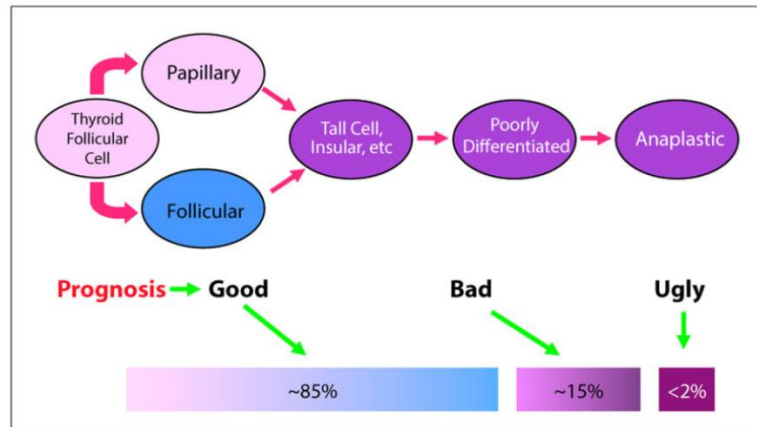
Peningkatan kadar TSH yang ditemukan pada pasien hipotiroid dengan penyakit tiroid autoimun diketahui mampu menstimulasi proliferasi epitel folikel, mendukung perkembangan karsinoma papiler. Tiroiditis autoimun juga dapat menginduksi tumorigenesis tiroid melalui produksi sitokin proinflamasi dan stress oksidatif (Khatami M, 2009). Selain itu, terdapat beberapa bukti bahwa merokok dapat dikaitkan dengan risiko kanker tiroid. (Kitahara *et al*, 2012).

2.1.5. Patofisiologi

Kanker tiroid mengalami progresi berdasarkan suatu model progresi tumor. Kanker tiroid mulai berlangsung di dalam sel folikular glandula tiroid. Kanker yang berasal dari sel-sel folikular umumnya berupa DTC. Sekitar 85% pasien dengan karsinoma tiroid datang dengan DTC, dan memiliki prognosis yang sangat baik (Janovsky CC *et al*, 2016). Selanjutnya, sekitar 79 – 90% DTC merupakan suatu PTC (Jameson JL, 2017). Meskipun DTC ini biasanya tidak agresif, DTC dapat juga bermutasi menjadi varian yang lebih agresif (Janovsky CC *et al*, 2016).

Karsinoma tiroid papiler cenderung bersifat multifokal dan menginvasi secara lokai di dalam glandula tiroid serta melalui kapsul

tiroid dan masuk ke struktur yang berada di sekeliling leher. Karena pertumbuhan karsinoma ini secara relatif rendah, beban metastatis pulmoner akan terakumulasi, kadang-kadang dapat ditemukan beberapa gejala khas (Jameson JL, 2017).



Gambar 6. Progres kanker tiroid berdasarkan model progresi tumor terdiferensiasi.

(Sumber: Shah JP, 2015)

Sekitar 10% - 15% tumor akan bermutasi menjadi varian karsinoma tiroid yang lebih progresif (**Gambar 6**) (Shah JP, 2015). Ketika stimulus yang menginisiasi kanker tetap berlanjut, tumor dapat bermutasi menjadi karsinoma yang kurang terdiferensiasi (*poorly differentiated carcinomas*). Sekitar 10% dari kanker tiroid datang dengan gambaran tersebut, dan mereka akan memiliki prognosis yang lebih buruk. Karsinoma tiroid tersebut mungkin datang dengan karakteristik biologis yang memerlukan intervensi bedah yang lebih agresif dan terapi adjuvan (Janovsky CC *et al*, 2016).

2.1.6. Gambaran klinis

a. Anamnesis

Mayoritas karsinoma tiroid bersifat asimtomatik. Lesi terkadang terdiagnosis pada saat melakukan pemeriksaan pada regio trigonum coli anterior. Terkadang pasien juga datang dengan

keluhan pembesaran kelenjar getah bening leher. Keluhan benjolan tiroid sering terjadi setelah bertahun-tahun adanya goiter dan kemudian berubah sifat dengan pertumbuhan yang cepat dan tanda invasi ke jaringan sekitar (Nguyen *et al*, 2015). Pasien perlu ditanyakan mengenai adanya riwayat karsinoma tiroid pada keluarga, riwayat mendapatkan radioterapi/paparan radiasi pada daerah leher (tidak termasuk pemeriksaan foto leher/toraks), serta adanya gejala akibat invasi lokal seperti serak, disfagia, dan sesak nafas (Adham M, Aldino N, 2018; Sherma SI, 2003). Serak dan disfagia ditemukan pada 20% kasus PTC (Limaiem F *et al*, 2019). Beberapa pasien mungkin mengalami hemoptitis atau obstruksi jalan napas akibat pertumbuhan tumor hingga ke trakea dan mengganggu jalan napas (Shah JP, 2015).

b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik satu-satunya gejala yang diduga sebagai keganasan pada pasien dengan karsinoma tiroid adalah adanya massa tiroid teraba yang membesar (Lee GA, Masharani U, 2007). Nodul yang keras dan menetap lebih cenderung mengarah kekeganasan daripada nodul yang terasa kenyal. Pada palpasi karsinoma tiroid biasanya tidak ditemukan nyeri tekan. Kelumpuhan vokal mengisyaratkan keterlibatan nervus laringeal rekuren (Sherma, 2003). Pada tahap observasi, kecepatan pertumbuhan tumor perlu diperhatikan sebagai tanda adanya malignansi (Adham M, Aldino N, 2018). Nodul yang berdiameter > 4 cm cenderung mengarah ke risiko keganasan (Tuttle RM, 2010).

c. Pemeriksaan penunjang

- Pemeriksaan laboratorium: pendekatan terhadap Tg dan TgAb

Pemeriksaan fungsi tiroid memiliki keterbatasan dalam mendiagnosis PTC (Limaiem F *et al*, 2019; Kariadi KS, 1996). Meskipun demikian, langkah pertama yang dianjurkan adalah

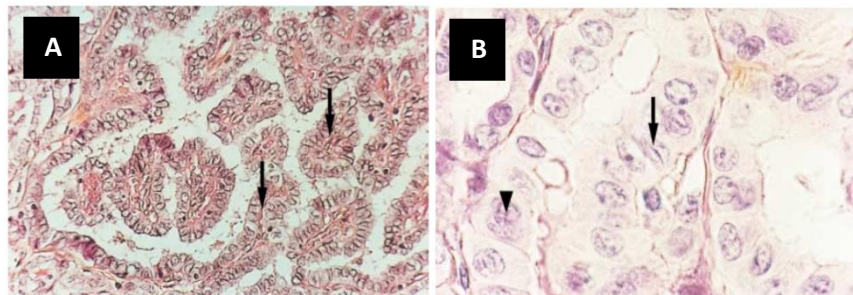
menentukan status fungsi tiroid dengan melakukan pemeriksaan TSH. Pada karsinoma tiroid umumnya fungsi tiroid normal atau meningkat (Indrasena BSH, 2017). Suatu konsensus memberikan sugesti bahwa kadar TSH yang tinggi berkaitan dengan risiko DTC (Tuttle RM *et al*, 2010)

Pemeriksaan tiroglobulin dapat dilakukan pada kasus PTC, tetapi pemeriksaan tiroglobulin tidak dianjurkan sebagai evaluasi awal karena tidak bisa memberikan gambaran suatu tumor ganas atau jinak, kecuali pada kasus kadar tiroglobulin yang sangat tinggi seperti pada kasus kanker tiroid yang sudah bermetastasis. Pemeriksaan tiroglobulin dianjurkan untuk evaluasi pascaoperasi. Setelah tiroidektomi total, secara teori, kadar tiroglobulin akan turun hingga nol karena tidak ada jaringan tiroid yang tertinggal pascatiroidektomi total. Tiroglobulin yang tetap ditemukan pascatiroidektomi total, bahkan pada kadar yang rendah, merujuk terhadap adanya kemungkinan pembedahan yang inadekuat yang menyababkan masih ditemukannya jaringan tiroid residu pada *thyroid bed* (dalam kondisi tanpa adanya metastasis lokal atau jauh) (Indrasena BSH, 2017).

Meskipun tidak dianjurkan untuk digunakan oleh suatu konsensus, TgAb dapat ditemukan pada sekitar 25% pasien dengan karsinoma tiroid. TgAb sebaiknya diperiksa secara bersamaan dengan pemeriksaan Tg dengan menggunakan metode imunometrik, untuk menganalisa lebih lanjut hasil yang mungkin bias pada Tg jika kadar TgAb mengalami peningkatan yang signifikan (Jo K, 2018; Haugen BR *et al*, 2016; Rosario PWS, 2004). Qin J *et al* (2015) dalam suatu analisa multivariat pada penelitian observasional retrospektif menemukan bahwa TgAb \geq 40 IU/mL berhubungan secara signifikan terhadap adanya DTC (*odds ratio* [OR] = 2,10, 95% *confidence interval* [CI] 1,40 – 3,15).

- Pemeriksaan patologi anatomi

Fine needle aspiration (FNA) seringkali digunakan sebagai metode diagnostik awal untuk mendeteksi PTC, terutama pada pasien eutiroid, sebelum pasien melakukan sejumlah evaluasi radiologis (Tuttle RM *et al*, 2010; Limaiem F *et al*, 2019). Tingkat sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan ini cukup baik, meskipun beberapa penelitian menunjukkan angka yang sedikit berbeda, dengan tingkat akurasi lebih dari 75% (Muratli A *et al*, 2014; Georgescu R *et al*, 2017; Li J *et al*, 2019). Keputusan untuk melakukan FNA dibuat berdasarkan riwayat pasien, temuan ultrasonografi, dan ukuran nodul. Gambaran PTC biasanya menunjukkan struktur papiler atau folikular yang dikarakteristikan dengan nukleus sel yang saling tumpang tindih (*overlapping*) yang memiliki gambaran *ground-glass appearance* dan sulkus longitudinal, dan invaginasi sitoplasma ke dalam nukleus (**Gambar 7**) (Schlumberger MJ, 1998).



Gambar 7. Gambaran histologi karsinoma tiroid papiler.

(A) Karsinoma papiler dengan pembesaran minimal (X500). Papilla memiliki inti fibrovaskular (**panah**) yang ditutupi oleh lapisan sel neoplastik tunggal; (B) Sel karsinoma papiler dengan pembesaran tingkat tinggi (X 1000). Perubahan nukleus yang khas diantaranya ukuran besar, *ground-glass appearance*, sulkus longitudinal (**panah**), dan *overlapping* (**anak panah**).

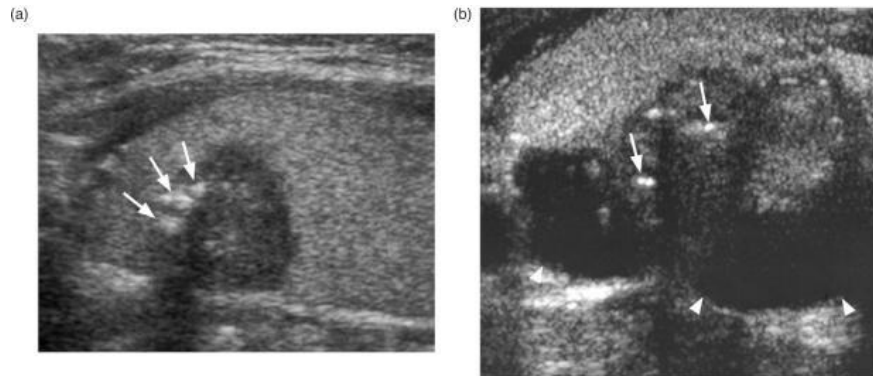
(Sumber: Schlumberger MJ, 1998)

Faktor yang paling penting yang mempengaruhi keakuratan biopsi FNA untuk nodul tiroid adalah pengalaman dari operator,

teknik FNA, persiapan spesimen, dan interpretasi sitologi. (Haugen BR, 2016; Lee GA, Masharani U, 2007). Beberapa peneliti menyarankan untuk melakukan setidaknya 3 aspirasi untuk memastikan jumlah spesimen dan untuk meminimalkan hasil negatif palsu, terutama jika material seluler untuk diagnosis tidak cukup atau terlalu padat (Sherma SI, 2003; Tuttle RM *et al*, 2010).

- Pemeriksaan radiologi

The Society of Radiologist in Ultrasound menerbitkan suatu pernyataan terpublikasi mengenai identifikasi nodul tiroid dengan ultrasonografi tiroid. Para ahli tersebut menganjurkan agar nodul tiroid sebaiknya dilakukan FNA jika hasil pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan suatu kriteria kecurigaan. Kriteria kecurigaan yang ditemukan pada pemeriksaan ultrasonografi diantaranya hiperveskularitas sentral, mikrokalsifikasi, dan tepi ireguler (Tuttle RM, 2010) PTC biasanya menunjukkan nodul hipoekoik padat dengan tepi yang tegas atau tidak tegas, dan hingga 80% kasus menunjukkan adanya fokus kalsifikasi punctata yang berukuran kecil (**Gambar 8**). Kalsifikasi punctata ini bertanggung jawab terhadap keberhasilan ultrasonografi dalam mendeteksi karsinoma tiroid yang berukuran kecil, bahkan pada pasien dengan nodul yang tidak teraba ataupun yang disertai dengan goiter multinoduler. PTC kadang-kadang membentuk kista sebagai gambaran yang dominan (**Gambar 8**). Karsinoma tiroid meduler kadang-kadang menunjukkan kalsifikasi punctata, dan jarang pada FTC (King AD, 2008).



Gambar 8. Ultrasonografi karsinoma tiroid papiler (**A**) nodul hipoekoik padat berukuran kecil dengan kalsifikasi punctata (panah); (**B**) nodul kistik yang mendominasi (**kepala panah**) dengan komponen padat yang berukuran kecil disertai kalsifikasi punctata (**panah**).

(Sumber : King AD, 2008)

Modalitas pencitraan lainnya termasuk, *computed tomography* (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI), dan *fluorodeoxyglycose-positron emission tomography scan* (FDG-PET scan) mungkin diperlukan untuk menilai perluasan ekstraintiroid, untuk mengevaluasi adanya massa substernal, untuk mendeteksi rekurensi tumor, dan untuk meningkatkan akurasi diagnostik (Limaiem F *et al*, 2019; Sherma, 2003; Ulusoy B, 2015).

- Pemeriksaan skintigrafi/sidik tiroid

Pemeriksaan sidik tiroid dapat dilakukan jika terdapat fasilitas kedokteran nuklir. Dasar pemeriksaan ini adalah pengangkutan dan distribusi iodium radioaktif dalam kelenjar tiroid. Yang dapat dilihat dari pemeriksaan ini adalah besar, bentuk, dan letak kelenjar tiroid serta distribusi dalam kelenjar. Pengangkutan iodium dapat diukur dalam waktu 3, 12, 24, dan 48 jam. Bila nodul menangkap iodium lebih sedikit dari jaringan tiroid normal maka di nodul tersebut disebut nodul dingin, bila sama afinitasnya disebut nodul hangat dan bila lebih tinggi disebut nodul panas. Sebagian besar kanker tiroid, termasuk PTC adalah nodul dingin.

Pemeriksaan sidik tiroid seluruh tubuh dapat membantu mengetahui apakah telah terjadi metastasis, dimana pada organ/jaringan yang menangkap iodium lebih banyak, dicurigai telah terjadi metastasis. Untuk meningkatkan sensitivitas penggunaan sidik tiroid sebaiknya pada nodul yang berukuran diatas 2 cm (Ulusoy B, 2015; Adham M, Aldino N, 2018; Limaiem, 2019)

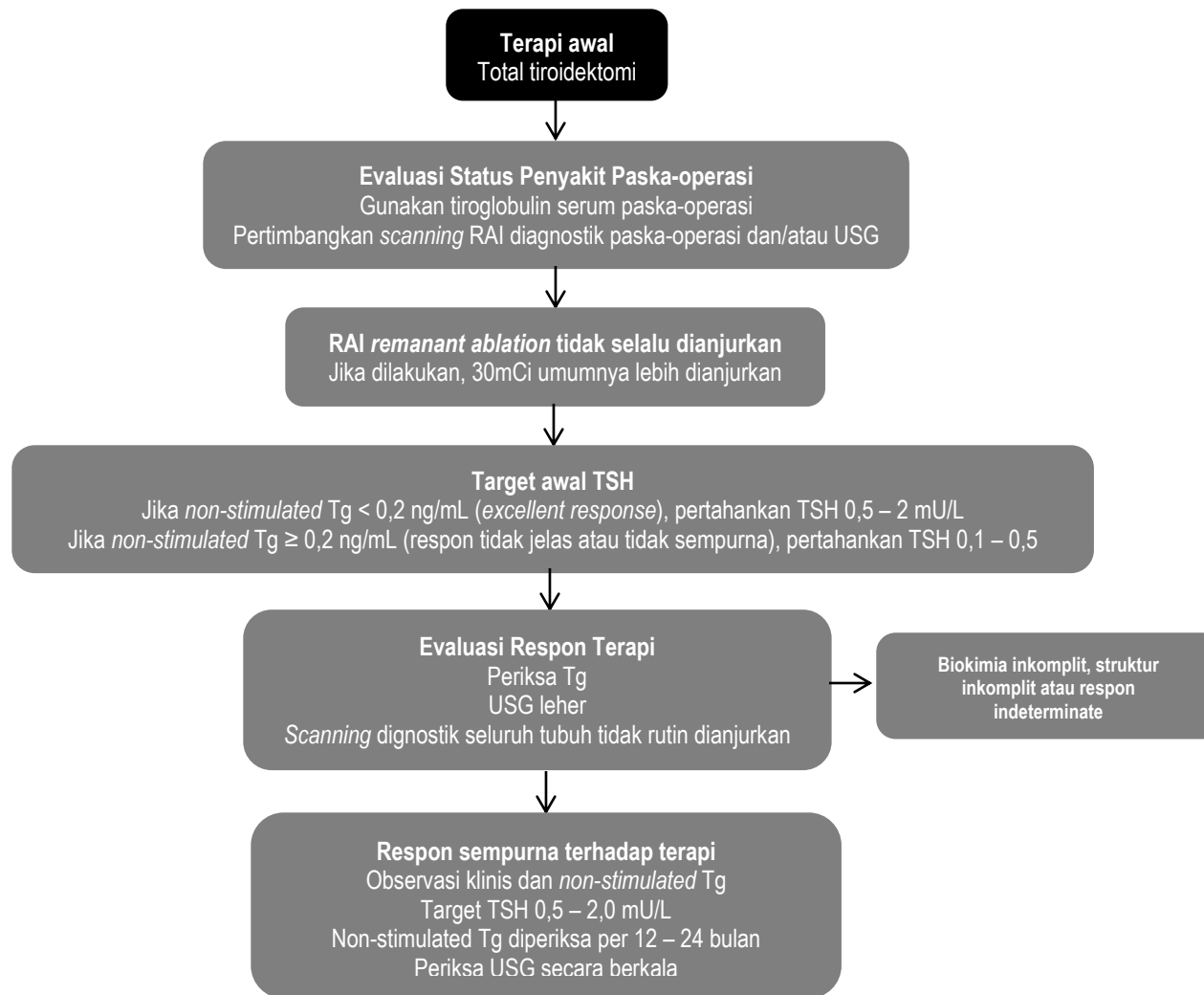
2.1.7. Sistem stratifikasi

Konsensus kanker tiroid dari *American Thyroid Association* (ATA) tahun 2015 melakukan stratifikasi risiko rekurensi kanker tiroid terdiferensiasi ke dalam tiga kategori yakni, risiko rendah, sedang, dan tinggi. Pasien risiko rendah di definisikan sebagai DTC intratiroid tanpa adanya bukti perluasan ke ekstratiroid, invasi vaskular atau metastasis. Pasien risiko sedang menunjukkan adanya perluasan mikroskopik ekstratiroidal, metastasis nodul limfatikus servikal, *RAI-avid disease* pada leher di luar *thyroid bed*, invasi vaskular, atau histologi tumor yang agresif. Pasien risiko tinggi menunjukkan perluasan ekstratiroid yang jelas, reseksi tumor yang tidak sempurna, metastasis jauh, atau kadar Tg pascaoperasi yang tidak sesuai. (Haugen BR, 2016). Selain sistem ATA, terdapat beberapa sistem yang membagi klasifikasi berdasarkan risiko rekurensi lain, seperti sistem AMES (*age, metastases, extent, dan size*) dan AGES (*ages, grade, extent, dan size*) (Adham M, Aldino N, 2018).

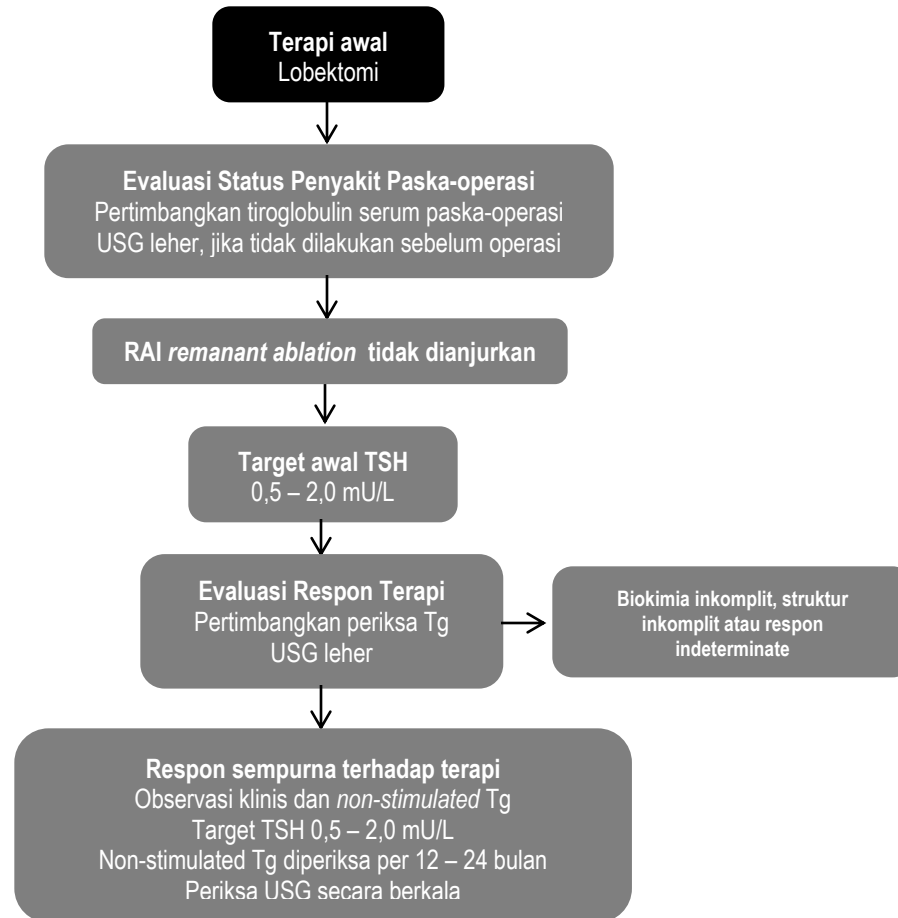
2.1.8. Terapi

Pilihan terapi terhadap karsinoma tiroid, diantaranya pembedahan, radioaktif iodin (¹³¹I), dan terapi spesifik molekuler dengan beberapa agen terapeutik. Pilihan terapi bervariasi masing-masing konsensus berdasarkan jenis dan stadium kanker (Nguyen QT *et al*, 2015). ATA dan *International federation of Head and Neck Oncologic Societies* menganjurkan lobektomi hanya dapat dilakukan pada kasus karsinoma

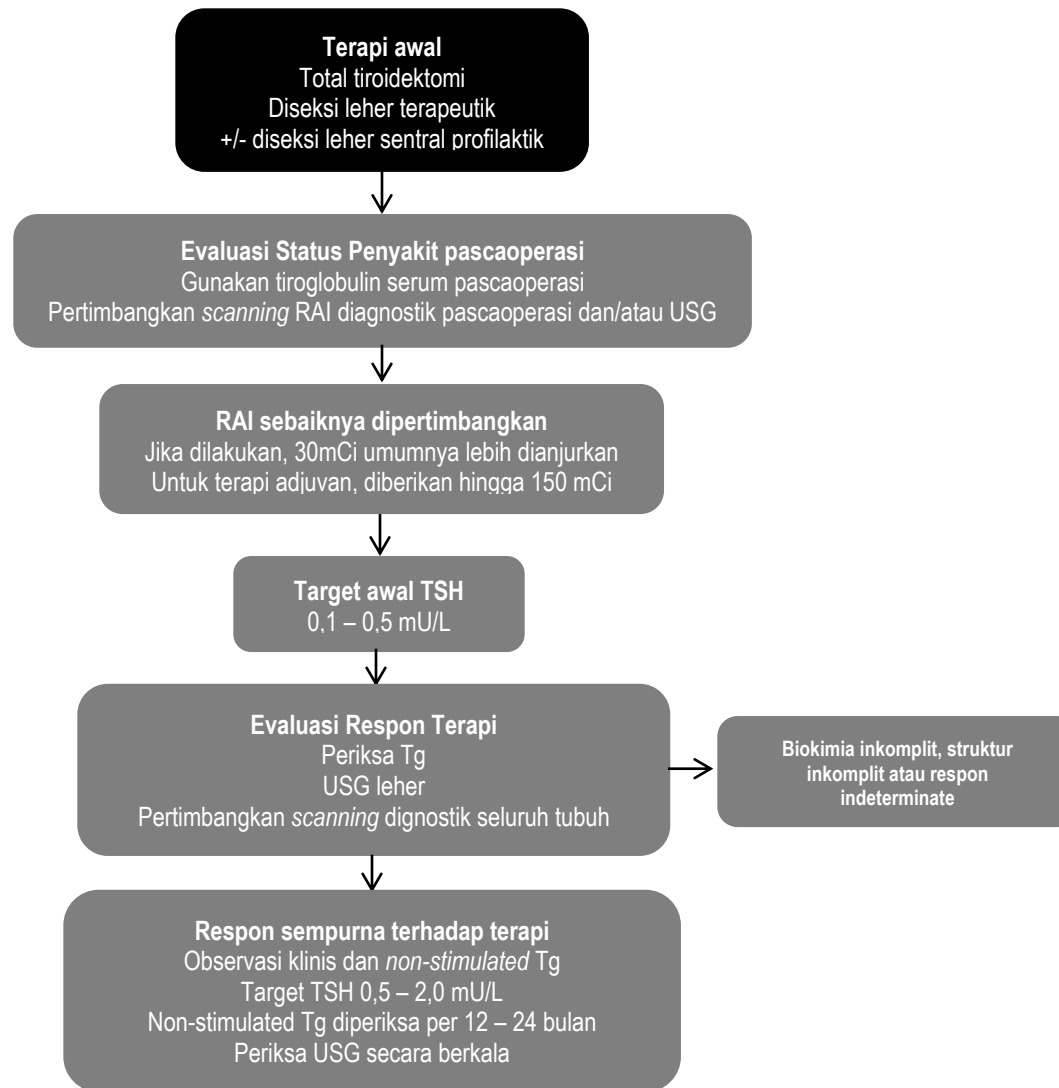
tiroid terdiferensiasi baik dengan risiko rekurensi yang rendah, sementara risiko sedang dan moderat dianjurkan untuk tiroidektomi total agar tercapai kontrol lokal yang adekuat dan mempermudah untuk evaluasi operasi, sehingga menekan angka kekambuhan. Alur tatalaksan karsinoma tiroid berdasarkan stratifikasi risiko rekurensi ditunjukkan pada **Gambar 9, 10, dan 11**; disertai dengan sejumlah parameter pemeriksaan yang bersifat prediktif terhadap respon terapi (Haugen BR *et al*, 2016).



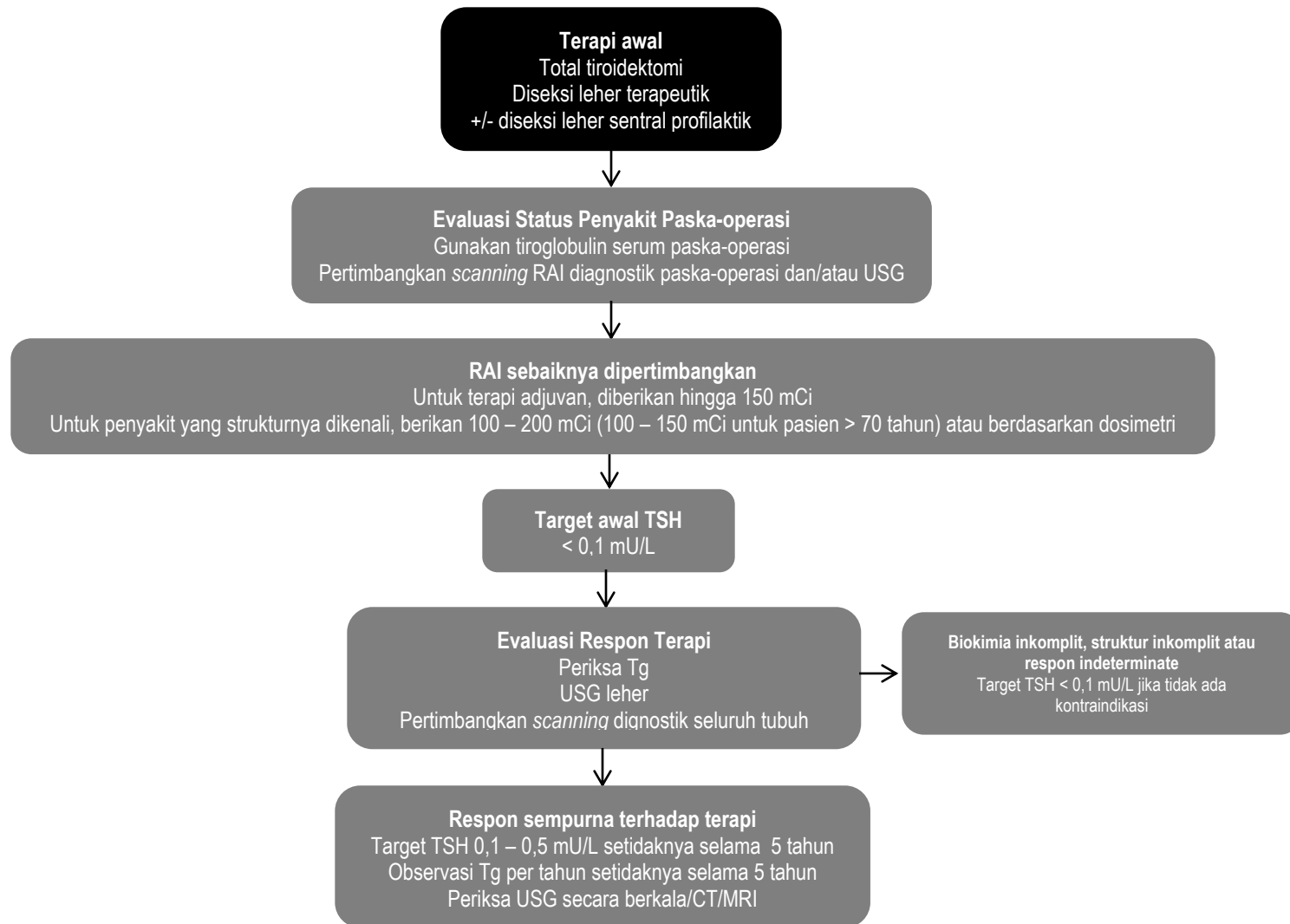
Gambar 9. (A) Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko rendah ATA yang menjalani tiroidektomi total
RAI, *radioactive iodine*; TSH, *thyroid stimulating hormone*; Tg, tiroglobulin; ATA, *American Thyroid Association*; USG, ultrasonografi
(Sumber: Haugen BR *et al*, 2016)



Gambar 9. (B) Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko rendah ATA yang menjalani tiroidektomi yang parsial.
(Sumber: Haugen BR *et al*, 2016)



Gambar 10. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko sedang ATA yang menjalani tiroidektomi total.
(Sumber: Haugen BR *et al*, 2016)



Gambar 11. Keputusan klinis dan anjuran tatalaksana pasien DTC risiko tinggi ATA yang menjalani tiroidektomi total.
(Sumber: Haugen BR *et al*, 2016)

Seperti yang dipaparkan diatas, keputusan untuk menggunakan ¹³¹I untuk ablasi tiroid sebaiknya dikoordinasikan dengan stratifikasi risiko ataupun pendekatan operasi, karena radioablasi jauh lebih efektif ketika jaringan tiroid normal sisa sangat minimal (Jameson JL *et al*, 2017; Haugen BR *et al*, 2016). Suatu literatur memaparkan bahwa tidak semua pasien akan memperoleh manfaat dari terapi radioiodin karena tidak hanya tingkat rekurensi tetapi tingkat harapan hidup juga tidak akan menunjukkan perbedaan yang signifikan pada pasien DTC dengan ukuran tumor ≤ 2 cm. Namun pada pasien dengan risiko yang lebih tinggi, radioiodin mampu menurunkan tingkat rekurensi dan meningkatkan harapan hidup (Jameson JL *et al*, 2017). Kelenjar tiroid mengabsorpsi hampir semua iodin di tubuh. ¹³¹I bekerja dengan memasuki sel-sel tiroid melalui transporter natrium iodida dan memancarkan sinar beta gelombang pendek, yang menyebabkan merusak sel glandula tiroid, termasuk sel kanker yang mengabsorpsi iodin (Luster M *et al*, 2008).

Berdasarkan konsensus yang diterbitkan oleh ATA edisi tahun 2015, respon terhadap terapi dibagi menjadi empat kategori, yakni : (i) respon sempurna, yaitu tidak ada keluhan klinis, biokimia, ataupun bukti adanya penyakit struktural; (ii) respon biokimiawi tidak sempurna, yakni Tg abnormal atau peningkatan kadar TgAb tanpa adanya penyakit lokal; (iii) respon struktural tidak sempurna, yakni penyakit yang persisten atau ditemukan gangguan loko-regional baru atau metastasis jauh; (iv) respon yang tidak dapat ditentukan, yakni temuan biokimiawi atau struktural non-spesifik yang tidak secara meyakinkan untuk diklasifikasikan ke dalam bentuk jinak atau malignan; respon ini termasuk pasien dengan kadar TgAb yang stabil atau berkurang tanpa adanya bukti penyakit struktural yang jelas. Selengkapnya ditunjukkan pada **Tabel 1** (Haugen BR *et al*, 2016).

Tabel 1. Respon terhadap terapi pada pasien dengan karsinoma tiroid terdiferensiasi baik dengan tiroidektomi total dan ablasi radioiodin remnan.

<i>Kategori</i>	<i>Definisi</i>	<i>Luaran klinis</i>	<i>Dampak terhadap penanganan</i>
Respon sempurna	Hasil pencitraan negatif dan salah satu diantaranya Tg tersupresi < 0,2 ng/mL atau Tg terstimulasi TSH < 1 ng/mL	Rekurensi 1 – 4% Kematian terkait penyakit < 1%	Respon yang sempurna terhadap terapi, layak untuk menurunkan dengan segera intensitas dan frekuensi observasi terhadap kontrol supresi TSH
Respon biokimia tidak sempurna	Hasil pencitraan negatif dan Tg tersupresi ≥ 1 ng/mL atau Tg terstimulasi ≥ 10 ng/mL atau Peningkatan kadar TgAb	Setidaknya 30% akan mengarah ke NED secara spontan 20% akan mencapai NED setelah terapi tambahan 20% berkembang ke penyakit struktural < 1% kematian terkait penyakit	Jika disertai dengan penurunan atau kadar Tg yang stabil, respon biokimia yang tidak sempurna harusnya akan berlanjut ke observasi supresi TSH pada sebagian besar pasien. Peningkatan kadarTg atau TgAb seharusnya diiringi dengan pemeriksaan tambahan lain yang tepat dan terapi tambahan yang sesuai.
Respon struktural yang tidak sempurna	Terdapat bukti penyakit struktural atau fungsional Tanpa memperhatikan kadar Tg dengan atau tanpa TgAb	50 – 85% berlanjut ke penyakit yang persisten meskipun dengan terapi tambahan Kematian terkait penyakit sebesar 11% pada kasus metastasis loko-regional dan 50% pada kasus metastasis jauh	Respon struktural yang tidak sempurna memerlukan terapi tambahan atau observasi yang dilakukan berdasarkan faktor kliniko-patologi, diantaranya, ukuran, lokasi, tingkat pertumbuhan, aviditas RAI, aviditas FDFdan gambaran patologi spesifik.
Respon yang tidak dapat ditentukan	Temuan tidak spesifik pada evaluasi pencitraan. Adanya ambilan iodin yang tersamar pada <i>thyroid bed</i> pada pemeriksaan RAI <i>scanning</i> Tg non-stimulasi terdeteksi tetapi < 1 ng/mL Tg terstimulasi terdeteksi tetapi < 10 ng/mL atau TgAb stabil atau menurun tanpa adanya penyakit struktural atau fungsional	15 – 20% akan mengalami penyakit struktural selama periode observasi lanjutan Sisanya, tidak ada perubahan yang spesifik atau bahkan stabil atau mungkin ada perubahan Kematian terkait penyakit < 1%	Respon yang tidak dapat ditentukan akan menggiring ke observasi lanjutan dengan melakukan evaluasi pencitraal serial secara tepat terhadap lesi non-spesifik tersebut dan melakukan pemeriksaan Tg serum berkala. Temuan nonspesifik yang mencurigakan dapat dilanjutkan dengan melakukan pencitraan lain atau biopsi.

Sumber: Haugen BR *et al*, 2016

2.1.9. Faktor prognostik

Beberapa faktor prognostik yang sebaiknya dipertimbangkan selama penanganan PTC untuk memberikan terapi yang paling efektif dan tidak terlalu agresif (Maino F *et al*, 2017) :

- Latar belakang pasien

Usia. Usia telah dipertimbangkan pada sejumlah besar sistem stratifikasi. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya perbedaan *cut-off* usia terkait prognosis buruk PTC, berkisar 40 – 55 tahun. Namun, secara umum pasien lansia memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan pasien yang lebih muda.

Jenis kelamin. Faktor ini masih menjadi kontroversial. Beberapa diantaranya memberikan kesan bahwa pada laki-laki tumor cenderung untuk berukuran besar, berkaitan dengan rekurensi lokal, dan tidak menunjukkan peningkatan tingkat kematian dibandingkan perempuan.

- Gambaran klinis

Ukuran tumor. Ukuran tumor > 4 cm dianggap memiliki kecenderungan pasien berada dalam prognosis yang lebih buruk.

PTC mikro. PTC mikro, yakni tumor yang memiliki diameter kurang dari 1 cm, yang didiagnosis ketika melakukan FNA atau histologi pascaoperasi atau secara insidental. PTC mikro berkaitan dengan prognosis yang sangat baik (Maino F *et al*, 2017).

Nodus limfatikus. Metastasis ke nodus limfatikus berkaitan dengan prognosis yang buruk. Meskipun demikian, prognosis sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor spesifik lanjutan, seperti jumlah (\geq 2 nodus limfatikus), dan ukuran (\geq 3 cm) nodus limfatikus yang terlibat (Maino F *et al*, 2017)..

Metastasis. Metastasis berhubungan buruknya luaran pada pasien dengan DTC. Selain metastasis nodul limfatikus, sejumlah metastasis yang kadang ditemukan diantaranya, metastasis tulang, paru-paru.

- Temuan intraoperatif
 - Extrathyroidal extension (ETE).** ETE merupakan suatu gambaran patologis yang mampu memprediksi prognosis yang buruk. Kondisi ini merupakan suatu proses invasi tidak hanya terhadap otot-otot pengaman (m. sternohyoid, sternotiroid, atau omohyoid). Beberapa peneliti membagi kondisi ini mejadi bentuk minimal (perluasan tumor primer ke m. sternohyoid atau jaringan peritiroid) atau bentuk ekstensif (perluasan tumor primer ke trakea, laring, esofagus atau nervus laringeus)
 - Extra nodal extension (ENE).** Kondisi ini berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi hingga sebesar 32%.
- Temuan patologis
 - Hisotipe.** Beberapa varian PTC berhubungan dengan luaran yang kurang baik diantaranya, *tall cell*, sel batang, dan varian *hobnail*.
 - Analisis molekular.** Gambaran molekular PTC yang berkaitan dengan agresivitas tumor diantaranya *BRAF*, *TERT*.

2.2. Observasi Lanjut PTC: Analisa Kadar Tg dan TgAb Serum

2.2.1. Ultrasonografi

Karena sebagian besar PTC rekuren berada pada nodus limfatikus servikal, ultrasonografi leher sebaiknya dilakukan sekitar 6 bulan setelah ablasi; ultrasonografi menunjukkan sensitivitas yang lebih baik dibandingkan *whole body scan* (WBS) (Jameson JL, 2017).

2.2.2. *Whole body scan* (WBS)

Whole body scan diperuntukkan bagi pasien yang diketahui memiliki metastasis yang bersifat *iodin-avid* atau yang memiliki peningkatan kadar tiroglobulin serum dan pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan hasil negatif (Jameson JL, 2017).

2.2.3. Kadar Tg dan TgAb serum

Beberapa penelitian telah berhasil menunjukkan manfaat klinis dari pemeriksaan Tg serum yang diambil beberapa minggu setelah tiroidektomi total (Tg pascaoperasi) dan sebelum ablasi sebagai alat untuk membantu stratifikasi risiko awal dan untuk memutuskan terapi yang akan diberikan.

Tiroglobulin serum merupakan suatu penanda sensitif terhadap karsinoma tiroid residual/rekuren setelah terapi ablasi jaringan tiroid residu pascaoperasi (Jameson JL, 2017). Klain M *et al* (2019) telah melakukan suatu analisa terhadap peranan Tg terhadap keputusan pemberian terapi RAI. Hasil penelitian tersebut memberikan kesan bahwa pemberian terapi RAI berdasarkan peningkatan Tg ($Tg > 5 \text{ ng/mL}$) lebih efektif dibandingkan WBS. Tg pascaoperasi mencapai titik terendah pada minggu ke-3 – 4 pascaoperasi pada hampir seluruh pasien. Pada pasien dengan risiko rendah, kadar Tg tersupresi atau stimulasi $< 1 \text{ ng/mL}$ merupakan suatu tanda yang baik. Pada pasien dengan risiko sedang, kadar Tg pascaoperasi $< 1 \text{ ng/mL}$ juga merupakan tanda yang baik, tetapi tidak mampu menyingkirkan secara menyeluruh adanya metastasis kecil. Namun, bahkan tanpa terapi ablasi, banyak pasien risiko menengah menunjukkan luaran klinis yang baik. Di sisi lain kadar Tg pascaoperasi (terstimulasi atau tidak terstimulasi) $> 10 - 30 \text{ ng/mL}$ merupakan tanda persisten atau rekuren penyakit, kegagalan ablasi, mengalami metastasis jauh, dan risiko mortalitas yang lebih tinggi. Oleh karena itu, kadar Tg $> 10 \text{ ng/mL}$ cenderung untuk mempertimbangkan terapi tambahan. (Haugen BR *et al*, 2016; Shostrom V *et al*, 2018).

Dengan memperhatikan kepentingan untuk melakukan ablasi, Tg serum pascaoperasi sangat membantu dalam identifikasi pasien yang mungkin akan mendapatkan manfaat dari ablasi RAI dibandingkan pasien yang teridentifikasi tidak memerlukan ablasi. Kadar Tg pascaoperasi $> 5 - 10 \text{ ng/mL}$ memerlukan terapi ablasi pada pasien dengan risiko rendah atau risiko sedang. Selanjutnya, pada pasien risiko tinggi, kadar Tg

pascaoperasi < 1 ng/mL tetap tidak menyingkirkan adanya penyakit *iodine-avid* dan oleh karena itu tidak akan mengubah keputusan untuk melakukan ablasi (Haugen BR *et al*, 2016).

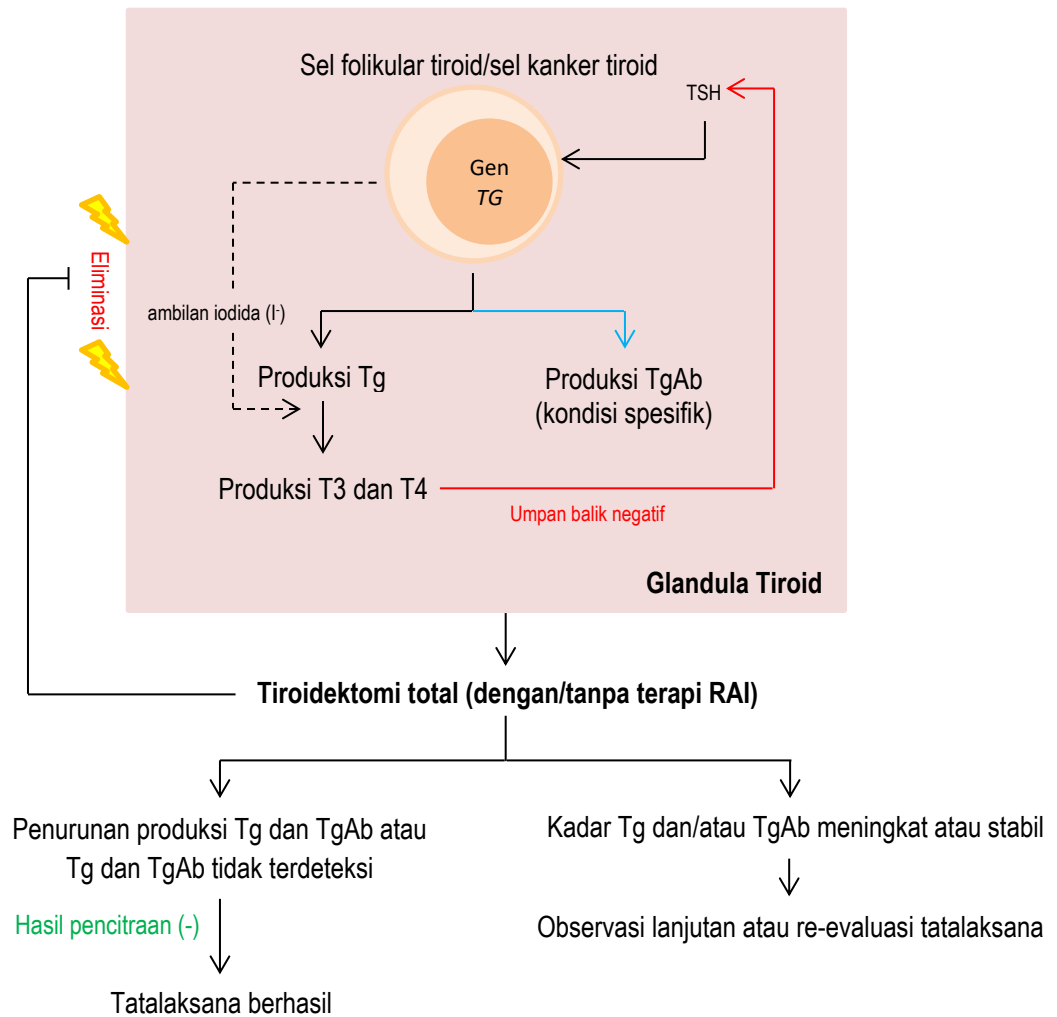
Pada pasien risiko rendah yang tidak menunjukkan bukti klinis adanya penyakit residu setelah ablasi dan Tg basal < 1 ng/mL dengan penggunaan levotiroksin, kadar Tg terstimulasi *recombinant human* TSH (rhTSH) sebaiknya diperiksa 6-12 bulan setelah ablasi. Pemeriksaan Tg yang lebih sering pantas dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi. Jika kadar Tg terstimulasi rendah (< 1 ng/mL) dan, idealnya tidak terdeteksi, risiko rekuren < 5% pada tahun ke-5. Meskipun demikian, sejumlah data menunjukkan stimulasi dengan rhTSH mungkin tidak diperlukan untuk pasien dengan kadar Tg basal yang tidak terdeteksi yang menggunakan pemeriksaan yang lebih sensitif (sensitivitas hingga 0,1 ng/mL) (Jameson JL *et al*, 2017). Idealnya, Tg dan TgAb serum sebaiknya diperiksa secara bersamaan pada laboratroum dan teknik pemeriksaan yang sama, hal tersebut mempertimbangkan adanya gangguan hasil pemeriksaan Tg akibat ditemukannya TgAb. TgAb sebaiknya dicurigai ketika hasil pemeriksaan patologi menunjukkan adanya gambaran terkait tiroiditis Hashimoto (Haugen BR *et al*, 2016). Kadar TgAb pada karsinoma tiroid diketahui tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan penyakit tiroid autoimun. Selain itu TgAb merupakan suatu penanda preditif PTC yang buruk pada pasien yang datang dengan nodul tiroid. Yang menarik, karsinoma tiroid dengan penyakit tiroid autoimun diketahui memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan karsinoma tiroid tanpa penyakit tiroid autoimun (Jo K, Lim DJ, 2018).

Jika gangguan dari TgAb tidak ditemukan, Tg serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, terutama pascatiroidektomi total dan ablasi remnan. TgAb mungkin meningkat secara transien pascaoperasi sebagai reaksi imun terhadap pembedahan itu sendiri dan mungkin jika meningkat setelah ablasi. Pemeriksaan TgAb beberapa saat setelah

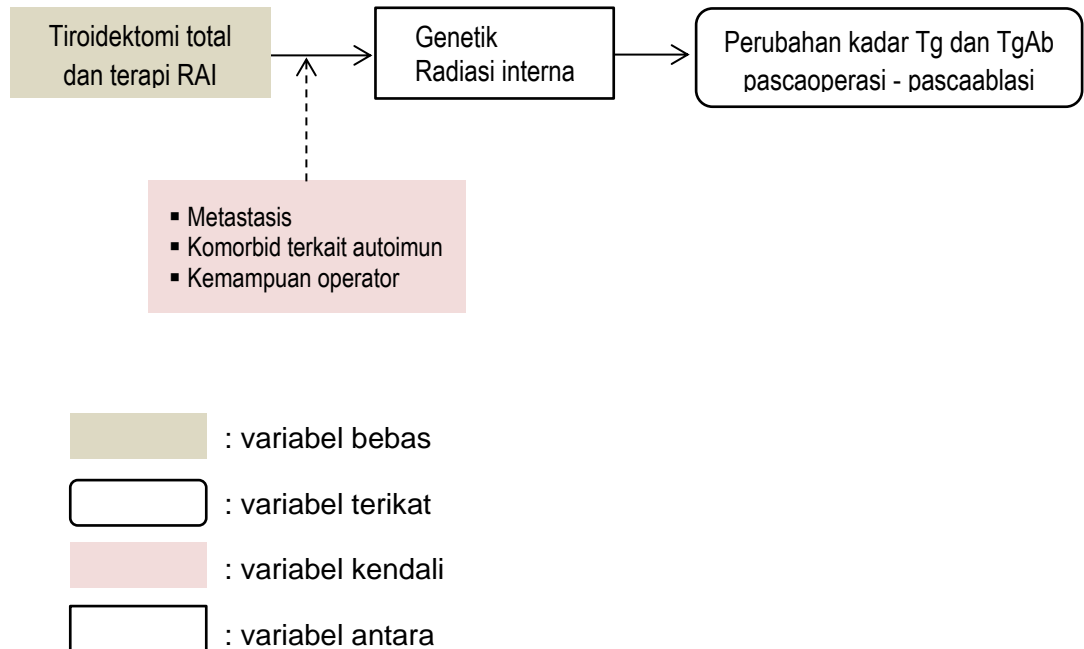
tiroidektomi dan sebelum ablasi sangat bermanfaat karena peningkatan kadar TgAb mungkin memiliki kecenderungan rekurensi pada pasien tanpa tiroiditis Hashimoto. Hal yang sama juga ditemukan pada pasien yang awalnya menunjukkan TgAb positif kemudian menjadi negatif dan selanjutnya mengalami peningkatan TgAb kembali. Penurunan kadar TgAb mengindikasikan keberhasilan terapi. Setelah tiroidektomi total dan ablasi remnant, yang berarti mengeliminasi jaringan yang memproduksi Tg dan juga TgAb maka produksi TgAb akan berkurang dan TgAb yang telah ada sebelumnya harusnya berkurang secara bertahap hingga menghilang sepenuhnya. TgAb biasanya menghilang dengan median sekitar 3 tahun pada pasien yang tidak menunjukkan bukti penyakit yang persisten. Oleh karena itu TgAb yang persisten untuk waktu yang lama setelah terapi mengindikasikan adanya jaringan yang memproduksi Tg, dalam hal ini mungkin ada metastasis. Di sisi lain, pasien yang telah terbebas dari penyakit cenderung tidak menunjukkan TgAb dalam waktu yang panjang (Rosario PWS *et al*, 2004; Haugen BR *et al*, 2016).

Pada akhirnya, keberhasilan ablasi dapat ditegakkan secara jelas dengan tidak terdeteksinya Tg serum terstimulasi, tanpa adanya pengaruh dari TgAb, dengan atau tanpa konfirmasi evaluasi molekular atau pencitraan lainnya. Definisi alternatif jika TgAb ditemukan adalah tidak adanya ambilair radioaktif iodine pada pemeriksaan RAI *scan* diagnostik. (Haugen BR *et al*, 2016)

2.3. Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep



2.5. Hipotesis

- Peningkatan Tg praablasi secara signifikan akan berkaitan dengan peningkatan pada kadar Tg pascaablasi.
- Peningkatan TgAb praablasi secara signifikan akan berkaitan dengan peningkatan pada TgAb pascaablasi.
- Kadar TgAb praablasi tidak memiliki hubungan terhadap kadar Tg pascaablasi.