

FUNGSI DAN KELAINAN KELENJAR TIROID

RUSWANA ANWAR



**SUBBAGIAN FERTILITAS DAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD
BANDUNG
2005**

FUNGSI DAN KELAINAN KELENJAR TIROID

PENDAHULUAN

Pertumbuhan dan fungsi dari kelenjar tiroid paling sedikit dikendalikan empat mekanisme : yaitu sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid klasik, di mana hormon pelepas-tirotropin hipotalamus (TRH) merangsang sintesis dan pelepasan dari hormon perangsang-tiroid hipofisis anterior (TSH), yang kemudian pada gilirannya merangsang sekresi hormon dan pertumbuhan oleh kelenjar tiroid; kemudian deidininase hipofisis dan perifer, yang memodifikasi efek dari T4 dan T3; autoregulasi dari sintesis hormon oleh kelenjar tiroid sendiri dalam hubungannya dengan suplai iodinnya; dan stimulasi atau inhibisi dari fungsi tiroid oleh autoantibodi reseptor TSH .

Pengelolaan kelainan kelenjar tiroid dilakukan dengan melakukan uji kadar hormon TSH dan tiroksin bebas, didasari atas patofisiologi yang terjadi, sehingga akan didapatkan pengelolaan menyeluruh.

Diagnosis dari penyakit tiroid telah banyak disederhanakan dengan dikembangkannya assay yang peka untuk TSH dan tiroksin bebas Suatu peningkatan TSH dan tiroksin bebas yang rendah menetapkan diagnosis dari hipotiroidisme, dan TSH yang tersupresi dan FT₄ yang meningkat menetapkan diagnosis dari hipertiroidisme.

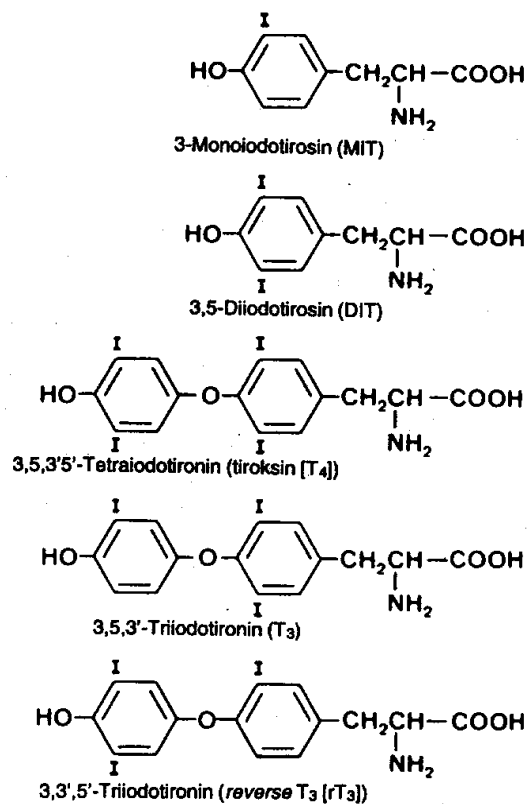
STRUKTUR DARI HORMON TIROID

Hormon tiroid unik karena mengandung 59-65% unsur iodin. Struktur dari hormon ini, T4 dan T3, diperlihatkan dalam Gambar 1. Tironin yang diiodinisasi diturunkan dari iodinisasi cincin fenolik dari residu tirosin dalam tiroglobulin membentuk mono- dan diiodotirosin, yang digabungkan membentuk T3 atau T4 (1,2) .

Metabolisme Iodin

Iodin memasuki tubuh dalam makanan atau air dalam bentuk ion iodida atau iodat, dalam lambung ion iodat diubah menjadi iodida. Dalam perjalanan 100 tahun, iodin telah larut dari tanah dan terkuras ke dalam lautan, sehingga di daerah pegunungan dan pedalaman pasokan iodin kemungkinan sangat terbatas, sementara unsur ini melimpah di daerah-daerah pantai. Kelenjar tiroid memekatkan dan menjebak iodida dan mensintesa serta menyimpan hormon tiroid dalam tiroglobulin, yang mengkompensasi kelangkaan dari iodin.

Anjuran asupan iodin adalah 150 µg/hari; jika asupan di bawah 50 µg/hari, maka kelenjar ini tidak mampu untuk mempertahankan sekresi hormon yang adekuat, dan akibatnya timbul hipertrofi tiroid (goiter) dan hipotiroidisme.



Gambar 1. Struktur kimia tiroksin (T₄) dan senyawa-senyawa yang berhubungan. (Murray RK: Harper's Biochemistry, 22nd ed, Appleton & Lange, 1990.)

Sumber-sumber dari iodin makanan termasuk garam beriodin, preparat vitamin, obat yang mengandung iodin, dan media kontras beriodin. Iodin, seperti klorida, diabsorpsi dengan cepat dari saluran gastrointestinal dan didistribusikan dalam cairan ekstraselular demikian juga dalam sekresi kelenjar liur, lambung dan ASI. Walaupun konsentrasi iodida organik dalam pool cairan ekstraselular bervariasi langsung dengan asupan iodida, I cairan ekstraselular biasanya rendah sekali karena bersihan iodida yang cepat dari cairan ekstraselular melalui ambilan tiroidal dan bersihan ginjal. Konsentrasi I dalam cairan ekstraselular adalah 0,6 $\mu\text{g/dL}$, atau sejumlah 150 μg I dalam pool ekstraselular 25 L. Dalam kelenjar tiroid, terdapat transpor aktif dari I serum melintasi membrana basalis sel tiroid. Tiroid mengambil sekitar 115 μg I per 24 jam; sekitar 75 μg I digunakan untuk sintesis hormon dan disimpan dalam tiroglobulin; sisanya kembali ke dalam pool cairan ekstraselular. Pool tiroid dari iodin organik sangat besar, mencapai rata-rata 8-10 mg; dan merupakan suatu cadangan hormon dan tirosin teriodinasi yang melindungi organisme terhadap periode kekurangan iodin. Dari pool cadangan ini, sekitar 75 μg iodida hormonal dilepaskan ke dalam sirkulasi setiap harinya. Iodida hormonal ini sebagian besar berikatan dengan protein pengikat-tiroksin serum, membentuk suatu pool sirkulasi dari sekitar 600 μg I hormonal (sebagai T3 dan T4). Dari pool ini, sekitar 75 μg I sebagai T3 dan T4 diambil dan dimetabolisir oleh jaringan. Sekitar 60 μg I dikembalikan ke pool iodida dan sekitar 15 μg I hormonal dikonjugasi dengan glukoronida atau sulfat dalam hati dan diekskresikan ke dalam feses.

Karena sebagian besar dari iodida makanan diekskresikan ke dalam urin, iodida urin 24 jam merupakan indeks yang baik sekali dari asupan melalui makanan. Ambilan iodin radioaktif 24 jam (RAIU) oleh kelenjar tiroid berbanding terbalik dengan ukuran dari pool iodida anorganik dan berbanding langsung dengan aktivitas tiroid.

SINTESIS DAN SEKRESI HORMON TIROID

Sintesis dari T4 dan T3 oleh kelenjar tiroid melibatkan enam langkah utama: (1) transpor aktif dari I melintasi membrana basalis ke dalam sel tiroid (*trapping*

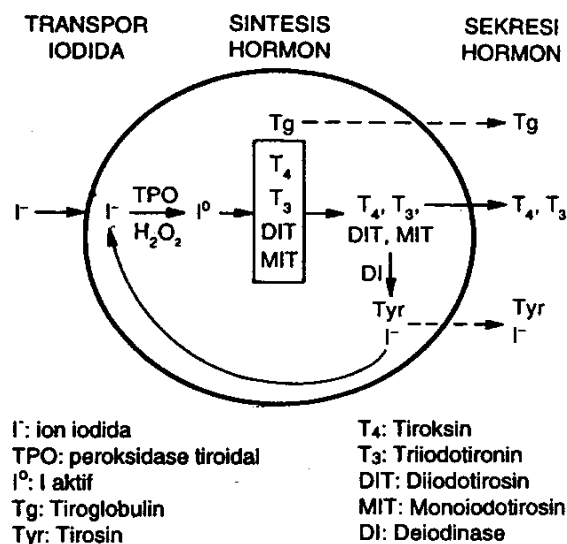
of iodide); (2) oksidasi dari iodida dan iodinasi dari residu tirosil dalam tiroglobulin; (3) penggabungan molekul iodotirosin dalam tiroglobulin membentuk T3 dan T4; (4) proteolisis dari tiroglobulin, dengan pelepasan dari iodotirosin dan iodotironin bebas; (5) deiodinasi dari iodotirosin di dalam sel tiroid, dengan konservasi dan penggunaan dari iodida yang dibebaskan, dan (6) di bawah lingkungan tertentu, deiodinasi-5' dari T4 menjadi T3 intratiroidal.

Sintesis hormon tiroid melibatkan suatu glikoprotein unik, tiroglobulin, dan suatu enzim esensial, peroksidase tiroid (TPO).

Tiroglobulin

Tiroglobulin merupakan suatu molekul glikoprotein besar yang mengandung 5496 asam amino; dengan suatu berat molekul sekitar 660.000 dan koefisien endapan sebesar 19S. Mengandung sekitar 140 residu tirosil dan sekitar 10% karbohidrat dalam bentuk manosa, N-asetilglukosamin, galaktosa, fukosa, asam sialat, dan sulfat kondroitin.

Gen tiroglobulin manusia (hTg) terletak pada lengan panjang dari kromosom 8 distal dari onkogen *c-myc*. TSH merangsang transkripsi dari gen tiroglobulin, dan hipofisektomi atau terapi T3 menurunkan transkripsinya. Gen tiroglobulin mengandung sekitar 8500 nukleotida, yang menyandi monomer pretiroglobulin (pre-Tg). Monomer pretiroglobulin mengandung suatu peptida sinyal 19-asam-amino, diikuti oleh suatu rantai 2750-asam-amino yang membentuk monomer



Gambar 2. Sintesis hormon tiroid pada folikel tiroid.

tiroglobulin. mRNA diterjemahkan dalam retikulum endoplasmik kasar, dan rantai tiroglobulin diglikosilasi selama tranpor ke aparatus Golgi . Dalam aparatus Golgi, dimer tiroglobulin dimasukkan ke dalam vesikel eksositotik yang berfusi dengan membrana basalis dan melepaskan tiroglobulin ke dalam lumen folikular. Di sini, pada batas koloidapikal, tiroglobulin diiodiniasi dan disimpan dalam koloid ⁽²⁾.

Transpor Iodida (*The Iodide Trap*)

I ditranspor melintasi membrana basalis dari sel tiroid oleh suatu proses yang memerlukan energi aktif yang tergantung pada ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$.

Sistem transpor aktif ini memungkinkan kelenjar tiroid manusia untuk mempertahankan suatu konsentrasi iodida bebas 3040 kali dibandingkan plasma. Jebakan tiroiodida diansang jelas oleh TSH dan oleh antibodi perangsang reseptor TSH (TSH-R ab [stim]) ditemukan pada penyakit Graves. Jebakan ini dapat dijenuhkan dengan sejumlah besar I dan diinhibisi oleh ion-ion seperti ClO_4^- , SCN^- , NO_3^- , dan TcO_4^- . Beberapa dari ion ini mempunyai manfaat klinik. Kalium perklorat secara klinik telah digunakan dengan ^{123}I untuk memperlihatkan cacat organifikasi dalam kelenjar tiroid; zat ini akan menggeser dan memungkinkan perabasan (*discharge*) dari I nonorganifikasi dari jebakan iodida . Kalium perklorat dan kalium tiosianat telah digunakan untuk mengobati hipertiroidisme yang dimbulkan-iodida; keduanya melepaskan I dari jebakan dan mencegah ambilan I lebih lanjut. Natrium pertehnetat $\text{Tc } ^{99\text{m}}$, yang mempunyai suatu paruh hidup 6 jam dan suatu emisi 140-keV gamma, digunakan untuk visualisasi cepat dari tiroid untuk melihat ukuran dan fungsi dari nodul. Walaupun I terkonsentrasi pada jaringan kelenjar liur, lambung, dan jaringan payudara, jaringan ini tidak mengorganifikasi atau menyimpan I dan tidak distimulasi oleh TSH.

Untuk terjadinya proses ini, struktur dimerik dari tiroglobulin penting. Di dalam molekul tiroglobulin, dua molekul DIT dapat mengadakan pengga-

bungan membentuk T_4 , dan suatu molekul MIT dan DIT dapat mengadakan penggabungan membentuk T_3 . Obat-obatan tiokarbamid terutama propiltio-urasil, metimazol, dan karbimazol merupakan inhibitor poten dari peroksidase tiroidal dan akan menghambat sintesis hormon tiroid. Obat-obatan ini secara klinik berguna dalam penatalaksanaan hipertiroidisme.

Proteolisis Tiroglobulin & Sekresi Hormon Tiroid

Enzim lisosomal disintesis oleh retikulum endoplasmik kasar dan dikemas oleh aparatus Golgi ke dalam lisosom. Struktur-struktur ini, dikelilingi oleh membran, mempunyai suatu interior yang bersifat asam dan diisi dengan enzim proteolitik, termasuk protease, endopeptidase, hidrolisa glikosida, fosfatase, dan enzim-enzim lain. Pada interaksi sel koloid, koloid ditelan ke dalam suatu vesikel koloid oleh suatu proses makropinositosis atau mikropinositosis dan diabsorpsi ke dalam sel tiroid. Kemudian lisosoma berfusi dengan vesikel koloid; dan terjadi hidrolisis dari tiroglobulin, melepaskan T_4 , T_3 , DIT, MIT, fragmen peptida, dan asam amino. T_3 dan T_4 dilepaskan ke dalam sirkulasi, sementara DIT dan MIT dideiodinasi dan I dilestarikan. Tiroglobulin dengan kandungan iodin yang rendah dihidrolisa dengan lebih cepat ketimbang tiroglobulin dengan kandungan iodin yang tinggi, yang kemungkinan bermanfaat dalam daerah geografik di mana asupan iodin natural rendah. Mekanisme transpor T_3 dan T_4 melalui sel tiroid tidak diketahui, tetapi dapat melibatkan suatu karier hormon spesifik. Sekresi hormon tiroid distimulasi oleh TSH, yang mengaktifasi adenilil siklase, dan oleh analog cAMP (Bu)₂cAMP, menunjukkan zat ini dependen-cAMP. Proteolisis tiroglobulin diinhibisi oleh kelebihan iodida dan oleh litium, yang, seperti litium karbonat, digunakan untuk terapi keadaan manik-depresif. Sejumlah kecil tiroglobulin yang tak terhidrolisa juga dilepaskan dari sel tiroid; hal ini meningkat dengan nyata pada situasi tertentu seperti tiroiditis subakut, hipertiroidisme, atau goiter akibat-TSH. Tiroglobulin dapat juga disintesis dan dilepaskan oleh keganasan tiroid tertentu seperti kanker tiroid papilaris atau folikular dan dapat bermanfaat sebagai suatu marker untuk penyakit metastatik.

KELAINAN DALAM SINTESIS & PELEPASAN HORMON TIROID

Defek Metabolik yang Diturunkan (Dishormogenesis)

Defek metabolik yang diturunkan dapat melibatkan setiap fase dari biosintesis hormonal. Hal ini menimbulkan "dishormogenesis," atau gangguan sintesis hormon. Pasien ditemukan dengan pembesaran tiroid, atau goiter, hipotiroidisme ringan hingga berat, serum T₃ dan T₄ yang rendah dan TSH serum yang meningkat. Defek ini dilaporkan secara lebih terperinci dalam bab mengenai goiter nontoksik, di bawah.

Efek Defisiensi Iodida pada Biosintesis Hormon

Suatu diet dengan iodin sangat rendah menurunkan kandungan iodin intratiroid, meningkatkan rasio intratiroidal MIT terhadap DIT, meningkatkan rasio T₃ terhadap T₄, menurunkan sekresi dari T₄, dan meningkatkan TSH serum. Pada orang dewasa, hal ini menimbulkan goiter, dengan suatu ambilan iodin yang tinggi dan hipotiroidisme ringan sama berat; pada neonatus, hal ini dapat menimbulkan kretinisme. Adaptasi yang terjadi dapat melibatkan peningkatan sintesis T₃ relatif terhadap T₄ dan 5'-deiodinasi intratiroidal dari T₄ menjadi T₃ yang meningkat menghasilkan suatu campuran hormon yang lebih aktif.

Efek dari Kelebihan Iodin pada Biosintesis Hormon

Dosis iodida semakin meningkat yang diberikan pada tikus dengan defisiensi-iodida pada awalnya menimbulkan peningkatan organifikasi iodida dan pembentukan hormon hingga dicapai suatu kadar kritis. Pada titik ini, terjadi inhibisi organifikasi dan hormogenesis menurun. Efek Wolff-Chaikoff kemungkinan disebabkan oleh inhibisi dari pembangkitan H₂O₂ oleh kandungan I intratiroidal yang tinggi. Pengamatan yang paling mencolok adalah bahwa efek ini adalah sementara dan bahwa kelenjar tiroid yang normal "lolos" dari efek I. Hal ini disebabkan oleh inhibisi dari penjebaran I dengan penurunan dari iodida intratiroidal, memungkinkan berlangsungnya hormogenesis. Jika kelenjar tidak

mampu untuk melakukan adaptasi ini--seperti yang terjadi pada pasien dengan tiroiditis autoimun atau ada beberapa pasien dengan dishormogenesis--akan timbul hipotiroidisme akibat-iodida. Pada beberapa pasien, suatu beban iodida akan menimbulkan hipertiroidisme . Hal ini dapat timbul pada pasien dengan penyakit Graves laten, pada mereka dengan goiter multinodular, atau kadang-kadang pada mereka dengan kelenjar tiroid yang sebelumnya normal.

KONTROL FUNGSI TIROID

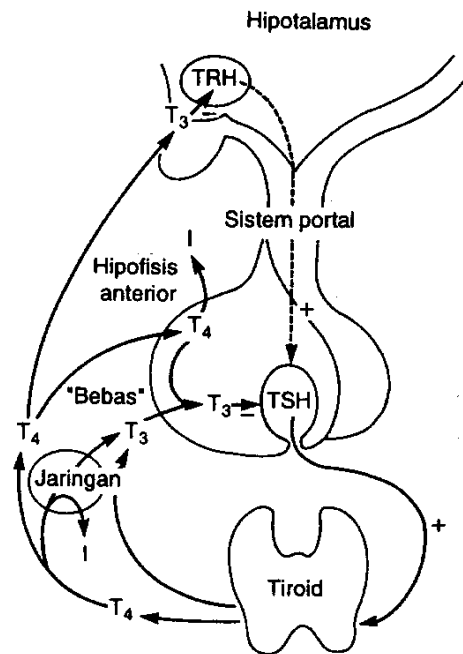
Pertumbuhan dan fungsi dari kelenjar tiroid paling sedikit dikendalikan empat mekanisme : (1) sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid klasik, di mana hormon pelepas-tirotropin hipotalamus (TRH) merangsang sintesis dan pelepasan dari hormon perangsang-tiroid hipofisis anterior (TSH), yang pada gilirannya merangsang sekresi hormon dan pertumbuhan oleh kelenjar tiroid; (2) deiodinase hipofisis dan perifer, yang memodifikasi efek dari T4 dan T3; (3) autoregulasi dari sintesis hormon oleh kelenjar tiroid sendiri dalam hubungannya dengan suplai iodinnya; dan (4) stimulasi atau inhibisi dari fungsi tiroid oleh autoantibodi reseptor TSH ^(1,2).

Thyrotropin-Releasing Hormone

Hormon pelepas-tirotropin (TRH) merupakan suatu tripeptida, piroglutamil-histidil-prolineamida, disintesis oleh neuron dalam nuklei supraoptik dan supraventrikuler dari hipotalamus . Hormon ini disimpan eminensia mediana dari hipotalamus dan kemudian diangkut via sistem venosa portal hipofisis ke batang hipofisis ke kelenjar hipofisis anterior, di mana ia mengendalikan sintesis dan pelepasan dari TSH.

TRH juga ditemukan pada bagian lain dari hipotalamus, otak, dan medula spinalis, di mana ia berfungsi sebagai suatu neurotransmitter. Gen untuk preproTRH mengandung suatu unit transkripsi 3.3-kb yang menyandi enam molekul TRH. Gen ini juga menyandi neuropeptida lain yang secara biologik kemungkinan bermakna. Pada kelenjar hipofisis anterior, TRH berikatan dengan reseptor membran spesifik pada tirotrop dan sel pensekresi-prolaktin, merangsang sintesis dan pelepasan TSH maupun prolaktin. Hormon tiroid menyebabkan suatu

pengosongan lambat dari reseptor TRH hipofisis, mengurangi respons TRH; estrogen meningkatkan reseptor TRH, meningkatkan kepekaan hipofisis terhadap TRH.



Gambar 3 . Sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid. TRH dihasilkan di hipotalamus mencapai tirotrop di hipofisis anterior melalui sistem portal hipotalamus-hipofisis dan merangsang sintesis dan pelepasan TSH. Baik hipotalamus dan hipofisis, T3 terutama menghambat sekresi TRH dan TSH. T4 mengalami monodeiodinasi menjadi T3 di neural dan hipofisis sebagaimana di jaringan perifer.

Respons dari tirotrop hipofisis terhadap TRH adalah bimodal : Pertama, merangsang pelepasan dari hormon yang disimpan; kedua, merangsang aktivitas gen, yang meningkatkan sintesis hormon. TRH berikatan dengan reseptornya pada tirotrop dan mengaktifasi suatu protein G, yang pada gilirannya mengaktifasi fosfolipase c untuk menghidrolisa fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat (PIP2) menjadi inositol-1,4,5-trifosfat (IP3). IP3 merangsang pelepasan dari Ca^{2+} intraselular, yang menyebabkan respons letupan pertama dari pelepasan hormon. Secara serentak, terdapat pembangkitan dari 1,2diasilgliserol (1,2-DG), yang

mengaktivasi protein kinase C, walaupun bertanggung jawab untuk fase kedua dan bertahan dari sekresi hormon.

Peningkatan dalam Ca^{2+} intraselular dan kinase protein C dapat melibatkan suatu peningkatan transkripsi. TRH juga merangsang glikosilasi TSH, yang diperlukan untuk aktivitas biologik penuh dari hormon ini. Dengan demikian pasien dengan tumor hipotalamus dan hipotiroidisme kemungkinan mempunyai TSH yang terukur, yang tidak aktif secara biologik.

Penelitian in vitro dan in vivo memperlihatkan bahwa T3 secara langsung menghambat transkripsi dari gen preproTRH dan dengan demikian pula sintesis TRH dalam hipotalamus. Karena T4 diubah menjadi T3 di dalam neuron peptidergik, maka hal ini juga merupakan inhibitor yang efektif dari sintesis dan sekresi TRH.

TRH dimetabolisir dengan cepat, dengan suatu waktu paruh hormon yang diberikan secara intravena sekitar 5 menit. Kadar TRH plasma pada orang normal sangat rendah, berentang dari 25 hingga 100 Pg/mL.

Sekresi TSH yang dirangsang TRH terjadi dalam suatu cara pulsasi sepanjang 24 jam. Subjek normal mempunyai suatu amplitudo pulsa TSH rata-rata sekitar $0,6 \mu\text{U/mL}$ dan suatu frekuensi rerata satu pulsa setiap 1,8 jam. Di samping itu, orang normal memperlihatkan irama sirkadian, dengan suatu TSH serum puncak pada malam hari, biasanya antara tengah malam dan jam 4 pagi. Puncak ini tidak berhubungan dengan tidur, makan, atau sekresi hormon hipofisis lain. Irama ini kemungkinan dikontrol oleh suatu "generator pulsa" neuronal hipotalamik yang mendorong sintesis TRH dalam nuklei suprapituitik dan supraventrikular. Pada pasien hipotiroid, amplitudo dari pulsa dan peningkatan nokturnal lebih besar dibandingkan normal, dan pada pasien dengan hipertiroidisme kedua pulsa dan peningkatan nokturnal mengalami supresi yang nyata.

Pada hewan eksperimental dan pada neonatus, paparan dengan dingin meningkatkan sekresi TRH dan TSH, tetapi hal ini tidak dijumpai pada manusia dewasa.

Tabel 1 . Faktor-faktor yang Mengatur Sekresi Hormon Tiroid

1. HIPOTALAMUS : Sintesis dan pelepasan TRH

Perangsangan :

Penurunan T₄ dan T₃ serum, dan T₃ intraneuronal
 Neurogenik : sekresi bergelombang dan irama sirkadian
 Paparan terhadap dingin (hewan dan bayi baru lahir)
 Katekolamin adrenergik-alfa
 Vasopresin arginin

Penghambatan :

Peningkatan T₄ dan T₃ serum, dan T₃ intraneuronal
 Penghambat adrenergik alfa
 Tumor hipotalamus

2. HIPOFISIS ANTERIOR: Sintesis dan pelepasan TSH

Perangsangan :

TRH
 Penurunan T₄ dan T₃ serum, dan T₃ intratirotrop
 Penurunan aktivitas deiodinasi-5' tipe 2
 Estrogen : meningkatkan tempat pengikatan TRH

Penghambatan:

Peningkatan T₄ dan T₃ serum, dan T₃ intratirotrop
 Peningkatan aktivitas deiodinase-5' Tipe 2
 Somatostatin
 Dopamin, agonis dopamin : bromokriptin
 Glukokortikoid
 Penyakit-penyakit kronis
 Tumor hipofisis

3. TIROID : Sintesis dan pelepasan hormon tiroid

Perangsangan :

TSH
 Antibodi perangsangan TSH-R

Penghambatan :

Antibodi penghambat TSH-R
 Kelebihan iodida
 Terapi litium

Hormon dan obat-obatan tertentu dapat mengubah sintesis dan pelepasan TRH. Sekresi TRH distimulasi oleh penurunan T₄ atau T₃ serum (dengan penurunan T₃ intraneuronal), oleh agonis adrenergik-alfa, dan oleh arginin

vasopresin. Sebaliknya, sekresi TRH diinhibisi oleh peningkatan T4 dan T3 serum (dengan T3 intraneuronal yang meningkat) dan blokade alfa-adrenergik .

TRH yang diberikan secara intravena pada manusia dengan dosis bolus 200-500 µg menimbulkan suatu peningkatan yang cepat dari TSH serum, mencapai puncak pada sekitar 30 menit dan bertahan selama 2-3 jam. Respons yang khas terhadap TRH dalam berbagai keadaan klinik diberikan dalam Gambar 4-24 dan 4-25. Perhatikan respons yang diperbesar dari TSH hipofisis menjadi TRH pada pasien dengan hipotiroidisme primer dan respons yang tersupresi pada pasien dengan hipertiroidisme, goiter noduler dengan nodul yang berfungsi secara otonom, TRH dan metabolit dipeptida siklo (His Pro) juga ditemukan dalam sel pulau Langerhans pankreas, tetapi fungsinya di sini belum diketahui.

Tirotropin

Thyroid-stimulating hormone (hormon perangsang-tiroid), atau tirotropin (TSH), merupakan suatu glikoprotein yang disintesis dan disekresikan oleh tiotrop dari kelenjar hipofisis anterior. Mempunyai berat molekul sekitar 28.000 dan terdiri dari dua subunit yang dihubungkan secara kovalen, alfa dan beta. Subunit alfa lazim untuk dua glikoprotein hipofisis lain, FSH dan LH, dan juga untuk hormon plasenta hCG; subunit beta berbeda untuk setiap hormon glikoprotein dan memberikan sifat pengikatan dan aktivitas biologik yang spesifik. Subunit alfa manusia mempunyai suatu inti apoprotein dari 92 asam amino dan mengandung satu rantai oligosakarida^(1,2)

Glikosilasi terjadi dalam retikulum endoplasma kasar dan Golgi dari tiotrop, di mana residu glukosa, manosa, dan fukosa dan sulfat terminal atau residu asam sialik dihubungkan dengan inti apoprotein. Fungsi dari residu karbohidrat ini tidak seluruhnya jelas, tetapi ada kemungkinan bahwa mereka meningkatkan aktivitas biologik TSH dan memodifikasi kecepatan bersihan metaboliknya. Contohnya, TSH deglikosilasi akan berikatan dengan reseptornya, tetapi aktivitas biologiknya menurun secara nyata dan kecepatan bersihan metaboliknya meningkat dengan nyata.

Gen untuk subunit α manusia terletak pada kromosom 6 dan gen untuk subunit β manusia pada kromosom 1. Suatu gambaran skematik dari gen subunit α dan β diberikan dalam Gambar 4-26. Telah dilaporkan beberapa keluarga dengan suatu titik mutasi dalam gen TSH- β , menimbulkan suatu subunit TSH- β yang tidak berkombinasi dengan subunit β untuk menghasilkan TSH yang aktif secara biologik. Gangguan ini bersifat autosomal resesif, dan gambaran klinik adalah dari hipotiroidisme non-goiter.

TSH merupakan faktor primer yang mengendalikan pertumbuhan sel tiroid dan sintesis serta sekresi hormon tiroid : Efek ini dicapai dengan berikatan dengan suatu reseptor TSH (TSH-R) spesifik pada membran sel tiroid dan mengaktivasi G protein-adenilil siklase-cAMP dan sistem pemberan sinyal fosfolipase. Reseptor TSH telah diklon dan merupakan suatu glikoprotein rantai-tunggal yang mengandung 744 asam amino; berat molekul dari molekul glikosilase adalah sekitar 100. Memiliki suatu daerah intraselular dari 346 asam amino, dengan tujuh ansa transmembran, dan suatu daerah ekstraselular dari 398 asam amino yang mengandung enam tempat glikosilasi dan tiga ikatan disulfida . Reseptor TSH berbeda dari reseptor hormon glikoprotein lain (contohnya, LH dan hCG) dengan penyisipan dari suatu angkaian delapan-asam amino (residu asam amino 38-45) dan suatu rangkaian 50-asam amino (residu asam amino 317-366). Diduga bahwa tempat yang lebih dahulu (3845) adalah tempat pengikatan TSH dan tempat yang belakangan mengandung untuk antibodi perangsang-reseptor TSH (TSHR Ab [stim]) karakteristik dari penyakit Graves (lihat bawah). Gen TSHR manusia terletak pada kromosom 14q31. TSH mengatur mRNA TSH-R, meningkatkan jumlah dari reseptor TSH pada membran sel tiroid.

Efek dari TSH terhadap Sel Tiroid

TSH mempunyai banyak aksi pada sel tiroid. Sebagian besar dari aksinya diperantarai melalui sistem G protein-adenilil siklase-cAMP, tetapi aktivasi dari sistem fosfatidilinositol (PIP2) dengan peningkatan dari kalsium

intraselular dapat juga terlibat). Aksi utama dari TSH termasuk yang berikut ini :

A. Perubahan Morfologi Sel Tiroid : TSH secara cepat menimbulkan *pseudopod* pada batas selkoloid, mempercepat resorpsi tiroglobulin. Kandungan koloid berkurang. Tesis koloid intraselular dibentuk dan pembentukan lisosom dirangsang, meningkatkan hidrolisis tiroglobulin .

B. Pertumbuhan Sel : Masing-masing sel tiroid bertambah ukurannya; vaskularisasi meningkat; dan setelah beberapa waktu, timbul pembesaran tiroid, atau goiter.

C. Metabolisme Iodin : TSH merangsang semua fase metabolisme iodida, dari peningkatan ambilan dan transpor iodida hingga peningkatan iodinasi tiroglobulin dan peningkatan sekresi hormon tiroid. Peningkatan dari cAMP memperantarai peningkatan transpor iodida, sementara hidrolisa PTP2 dan peningkatan Ca^{2+} intraselular merangsang iodinasi dari tiroglobulin. Efek TSH terhadap transpor iodida adalah bifasik : Pada awalnya terdepresi (effluks iodida); dan kemudian, setelah suatu kelambatan beberapa jam, ambilan iodida meningkat. Efluks dari iodida dapat disebabkan oleh peningkatan yang cepat dari hidrolisis tiroglobulin dengan pelepasan hormon dan keluarnya iodida dari kelenjar.

D. Peningkatan mRNA untuk tiroglobulin dan peroksidase tiroidal, dengan suatu peningkatan pemasukan I ke dalam MIT, DIT, T3 dan T4.

E. Peningkatan aktivitas lisosomal, dengan peningkatan sekresi T4 dan T3 dari kelenjar. Juga terdapat peningkatan aktivitas deiodinase-5' tipe 1, memelihara iodin intratiroid.

F. TSH mempunyai banyak efek lain terhadap kelenjar tiroid, termasuk stimulasi dari ambilan glukosa, konsumsi oksigen, produksi CO₂, dan suatu peningkatan dari oksidase glukosa via lintasan heksosemonofosfat dan siklus Krebs. Terdapat suatu percepatan penggantian fosfolipid dan perangsangan sintesis prekursor purin dan pirimidin, dengan peningkatan sintesis DNA dan RNA.

TSH Serum

Secara normal, hanya subunit α dan TSH utuh ditemukan dalam serum. Kadar dari subunit α adalah sekitar 0,5-2,0 $\mu\text{g/L}$; terjadi peningkatan pada wanita pascamenopause dan pada pasien dengan *TSH-secreting pituitary tumor*. Kadar serum dari TSH adalah sekitar 0,5-5 mU/L; meningkat pada hipotiroidisme dan menurun pada hipertiroidisme, baik karena endogen ataupun akibat asupan hormon tiroid per oral yang berlebihan. Waktu-paruh TSH plasma adalah sekitar 30 menit, dan kecepatan produksi harian adalah sekitar 40-150 mU/hari.

Kontrol Sekresi TSH Hipofisis

Dua faktor utama yang mengendalikan sintesis dan pelepasan TSH adalah kadar T_3 intratirotrop, yang mengontrol mRNA untuk sintesis dan pelepasan TS, dan TRH, yang mengendalikan glikosilasi, aktivasi, dan pelepasan TSH.

Sintesis dan pelepasan dihambat oleh kadar serum T_4 dan T_3 yang tinggi (hipertiroidisme) dan dirangsang oleh kadar hormon tiroid rendah (hipotiroidisme). Di samping itu, hormon-hormon dan obat-obatan tertentu menghambat sekresi TSH. Dalam hal ini termasuk somatostatin, dopamin, agonis dopamin seperti bromokriptin, dan glukokortikoid. Penyakit akut dan kronik dapat menyebabkan penghambatan dari sekresi TSH selama penyakit aktif, dan kemungkinan terdapat peningkatan balik dari TSH pada saat pasien pulih. Besarnya efek ini bervariasi; dengan demikian, obat-obatan yang disebutkan di atas mensupresi TSH serum, tetapi biasanya akan dapat dideteksi. Sebaliknya, hipertiroidisme akan menghentikan sekresi TSH sama sekali. Pengamatan ini secara klinik penting dalam menginterpretasi kadar TSH serum pada pasien yang mendapatkan terapi ini.

Lesi atau tumor destruktif dari hipotalamus atau hipofisis anterior dapat mengganggu sekresi TRH dan TSH dengan destruksi dari sel-sel sekretori. Hal ini akan menimbulkan "hipotiroidisme sekunder" akibat destruksi tiotrop hipofisis atau "hipotiroidisme tersier" akibat destruksi dari TRH-secreting neuron. Diagnosis banding dari lesi ini dibahas di bawah.

Perangsangan dan Penghambatan Tiroid Lainnya

Folikel tiroid mempunyai suplai kapiler kaya yang membawa serat saraf noradrenergik dari ganglion servikalis superior dan serat saraf positif-asetilkolin esterase yang berasal dari nodus vagal dan ganglia tiroid. Sel parafolikuler "C" mensekresi kalsitonin maupun peptida kalsitonin terkait-gen (CGRP). Pada hewan percobaan, zat ini neuropeptida lain memodifikasi aliran darah tiroid dan sekresi hormon. Di samping itu, faktor pertumbuhan seperti insulin, IGF-1, dan EGF dan kerja autokrin dari prostaglandin dan sitokin dapat mengubah pertumbuhan sel tiroid dan produksi hormon. Namun, belum jelas seberapa penting efek ini dalam situasi klinis.

Autoregulasi Tiroidal

Autoregulasi dapat didefinisikan sebagai kemampuan dari kelenjar tiroid untuk memodifikasi fungsinya untuk menyesuaikan diri dengan perubahan dalam ketersediaan iodin, tidak tergantung dari TSH hipofisis. Dengan demikian, manusia dapat mempertahankan sekresi tiroid normal dengan asupan iodida yang bervariasi dari 50 µg hingga beberapa miligram per hari. Beberapa dari efek defisiensi atau kelebihan iodida dibahas di atas. Penyesuaian utama terhadap asupan iodida yang rendah adalah sintesis istimewa dari T_3 ketimbang T_4 , peningkatan dari efektivitas metabolik dari hormon yang disekresikan. Di pihak lain, kelebihan iodida, menghambat banyak fungsi tiroid, termasuk transpor I, pembentukan cAMP, pembangkitan H_2O_2 , sintesis dan sekresi hormon, dan pengikatan dari TSH dan TSH-R Ab dengan reseptor TSH. Beberapa dari efek ini dapat diperantarai oleh pembentukan dari asam lemak teriodinasi intratiroidal. Kemampuan dari tiroid normal untuk "lolos" dari efek inhibisi (efek Wolff-Chaikoff) memungkinkan kelenjar untuk terus mensekresikan hormon walaupun asupan iodida makanan yang tinggi. Penting untuk dicatat bahwa hal ini berbeda efek terapeutik iodida dalam terapi dari penyakit Graves. Di sini, kadar iodida yang tinggi menghambat endosiosis tiroglobulin dan aktivitas lisosomal, menurunkan pelepasan hormon tiroid dan menurunkan kadar hormon sirkulasi. Di samping itu, inhibisi dari aktivitas TSH-R Ab [stim] mengurangi vaskularitas

kelenjar, dengan konsekuensi yang bermanfaat selama pembedahan. Efek ini juga bersifat sementara, berlangsung sekitar 10 hari hingga 2 minggu.

Regulasi Autoimun

Kemampuan dari limfosit B untuk mensintesis antibodi reseptor TSH yang dapat menghambat aksi dari TSH ataupun meniru aktivitas TSH dengan berikatan dengan daerah-daerah yang berbeda pada reseptor TSH memberikan suatu bentuk pengaturan tiroid oleh sistem kekebalan^(1,2,4)

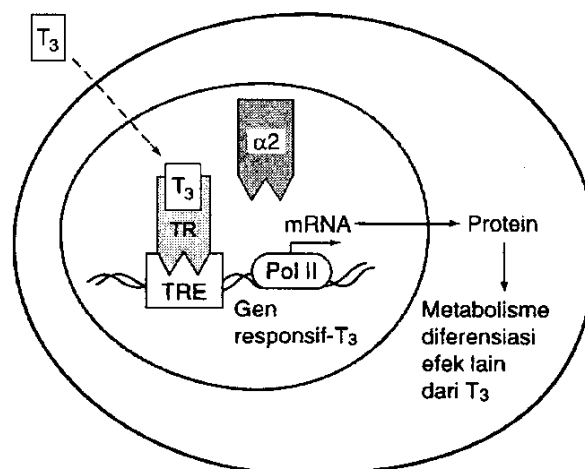
Dengan demikian, sintesis dan sekresi dari hormon tiroid dikontrol oleh tiga tingkatan yang berbeda : (1) tingkat dari hipotalamus, dengan mengubah sekresi TRH; (2) tingkat hipofisis, dengan menghambat atau merangsang sekresi TSH; dan (3) tingkat tiroid, melalui autoregulasi dan blokade atau perangsangan dari reseptor TSH.

KERJA HORMON TIROID

1. Reseptor Hormon Tiroid

Hormon tiroid, T_3 dan T_4 , beredar dalam plasma sebagian besar terikat pada protein tetapi dalam keseimbangan dengan hormon bebas. Hormon bebaslah yang diangkut melalui difusi pasif ataupun karier spesifik melalui membran sel, melalui sitoplasma sel, untuk berikatan dengan suatu reseptor spesifik pada inti sel. Di dalam sel, T_4 diubah menjadi T_3 melalui deiodinase-5', menunjukkan bahwa T_4 merupakan suatu prohormon dan T_3 adalah bentuk hormon aktif. Reseptor inti untuk T_3 telah dimurnikan. Merupakan salah satu dari "keluarga" reseptor, kesemuanya sama dengan reseptor untuk retrovirus yang menyebabkan eritroblastosis pada anak ayam *v-erb A*, dan terhadap reseptor inti untuk glukokortikoid, mineralokortikoid, estrogen, progestin, vitamin D3, dan asam retinoat. Reseptor hormon tiroid manusia (hTR) terdapat dalam paling tidak tiga bentuk : hTR- α 1 dan 2 dan hTR- β 1. hTR- α mengandung 410 asam amino, mempunyai berat molekul sekitar 47.000, dan gennya terletak pada kromosom 17. hTR- β mengandung 456 asam amino, dengan berat molekul sekitar 52.000, dan gennya terdapat pada kromosom 3. Setiap reseptor mengandung tiga daerah spesifik

: suatu daerah amino terminal yang meningkatkan aktivitas reseptor; suatu daerah pengikat-DNA sentral dengan dua "jari-jari" sistein-seng; dan suatu daerah pengikat hormon terminal karboksil. Ada kemungkinan bahwa hTR- β 1 dan hTR- α 1 merupakan bentuk reseptor yang aktif secara biologik; hTR- α 2 tidak mempunyai kemampuan mengikat hormon, tetapi berikatan dengan unsur respons hormon tiroid (TRE) pada DNA dan dengan demikian dapat bertindak pada beberapa kasus untuk menghambat aktivitas dari T_3 . Afinitas pengikatan dari analog T_3 terhadap reseptor T_3 berbanding langsung dengan aktivitas biologik dari analog. Mutasi titik pada gen hTR- β , yang menimbulkan reseptor T_3 abnormal, merupakan penyebab dari sindroma resistensi generalisata terhadap hormon tiroid ⁽⁵⁾



Gambar 4 Model perantaraan aksi T_3 oleh reseptor nuklear hormon tiroid. T_3 juga masuk sel (seperti digambarkan) atau diturunkan dari deiodinasi T_4 intraselular. Interaksi nuklear antara T_3 -bound TR dan elemen responsif hormon tiroid (TRE) berakibat pada peningkatan atau penurunan aktivitas polimerase II RNA (pol II) pada gen responsif T_3 . TRE diindikasikan karena mengandung dua tempat setengah, dan TR dapat terikat sebagai dimer. Efek pada kadar mRNA diterjemahkan dalam peningkatan atau penurunan konsentrasi protein selular sehingga mempromosikan diferensiasi, proses metabolik, dan efek sel spesifik lain dari T_3 . Tidak adanya T_3 , TR terikat TRE dapat menekan transkripsi basal. c-erbA₂ ("a2"), non- T_3 -binding splice variant, dapat menghambat efek pengikatan- T_3 TRs oleh mekanisme yang sampai sekarang belum diketahui, mungkin melibatkan pembentukan heterodimer atau bersaing untuk TRE. Mekanisme serupa mungkin untuk menjelaskan efek domain negatif dari onkoprotein v-erbA dan TRs termutasi, seperti pada sindroma resisten generalisata terhadap T_3 . (Lazar MA, Chin WW: Nuclear

thyroid hormone reseptor. J Clin Invest 1990; 86: 1777. (The American Society for Clinical Investigation .1990)

Reseptor hormon tiroid berikatan dengan tempat TRE spesifik pada DNA tanpa adanya T₃ tidak seperti kasus dengan reseptor hormon steroid. TRE terletak dekat, dengan promotor di mana transkripsi dari gen hormon tiroid spesifik yang responsif diawali. T₃ yang berikatan dengan reseptor menimbulkan stimulasi, atau pada beberapa kasus inhibisi, dari transkripsi gen-gen ini dengan akibat timbulnya perubahan dari tingkat transkripsi mRNA dari mereka. Perubahan dalam tingkatan mRNA ini mengubah tingkatan dari produk protein dari gen ini. Protein ini kemudian memperantarai respons hormon tiroid. Reseptor ini sering berfungsi sebagai heterodimer dengan faktor transkripsi lain seperti reseptor retinoat X dan reseptor asam retinoat.

2. Efek Fisiologik Hormon Tiroid

Efek transkripsional dari T₃ secara karakteristik memperlihatkan suatu *lag time* berjam-jam atau berhari-hari untuk mencapai efek yang penuh. Aksi genomik ini menimbulkan sejumlah efek, termasuk efek pada pertumbuhan jaringan, pematangan otak, dan peningkatan produksi panas dan konsumsi oksigen yang sebagian disebabkan oleh peningkatan aktivitas dari Na⁺-K⁺ ATPase, produksi dari reseptor beta-adrenergik yang meningkat. Sejumlah aksi dari T₃ tidak genomik, seperti penurunan dari deiodinase-5' tipe 2 hipofisis dan peningkatan dari transpor glukosa dan asam amino. Sejumlah efek spesifik dari hormon tiroid diringkaskan berikut ini.

Efek pada Perkembangan Janin

Sistem TSH tiroid dan hipofisis anterior mulai berfungsi pada janin manusia sekitar 11 minggu. Sebelum saat ini, tiroid janin tidak mengkonsentrasikan ¹²⁵I. Karena kandungan plasenta yang tinggi dari deiodinase-5 tipe 3, sebagian besar T₃ dan T₄ maternal diinaktivasi dalam plasenta, dan sangat sedikit sekali hormon bebas mencapai sirkulasi janin. Dengan demikian, janin sebagian besar tergantung pada sekresi tiroidnya sendiri. Walaupun

sejumlah pertumbuhan janin terjadi tanpa adanya sekresi hormon tiroid janin, perkembangan otak dan pematangan skeletal jelas terganggu, menimbulkan kretinisme (retardasi mental dan dwarfisme/cebol).

Efek pada Konsumsi Oksigen, Produksi panas, dan Pembentukan Radikal Bebas

T_3 meningkatkan konsumsi O_2 dan produksi panas sebagian melalui stimulasi Na^+-K^+ ATPase dalam semua jaringan kecuali otak, lien, dan testis. Hal ini berperan pada peningkatan kecepatan metabolisme basal (keseluruhan konsumsi O_2 hewan saat istirahat) dan peningkatan kepekaan terhadap panas pada hipertiroidisme. Hormon tiroid juga menurunkan kadar dismutase superoksida, menimbulkan peningkatan pembentukan radikal bebas anion superoksida. Hal ini dapat berperan pada timbulnya efek mengganggu dari hipertiroidisme kronik.

Efek Kardiovaskular

T_3 merangsang transkripsi dari rantai berat α miosin dan menghambat rantai berat β miosin, memperbaiki kontraktilitas otot jantung. T_3 juga meningkatkan transkripsi dari Ca^{2+} ATPase dalam retikulum sarkoplasmik, meningkatkan kontraksi diastolik jantung; mengubah isoform dari gen Na^+-K^+ ATPase gen; dan meningkatkan reseptor adrenergik-beta dan konsentrasi protein G. Dengan demikian, hormon tiroid mempunyai efek inotropik dan kronotropik yang nyata terhadap jantung. Hal ini merupakan penyebab dari keluaran jantung dan peningkatan nadi yang nyata pada hipertiroidisme dan sebaliknya pada hipotiroidisme.

Efek Simpatik

Seperti dicatat di atas, hormon tiroid meningkatkan jumlah reseptor adrenergik-beta dalam otot jantung, otot skeletal, jaringan adiposa, dan limfosit. Mereka juga menurunkan reseptor adrenergik-alfa miokardial. Di samping itu; mereka juga dapat memperbesar aksi katekolamin pada tempat pascareseptor. Dengan demikian, kepekaan terhadap katekolamin meningkat dengan nyata pada

hipertiroidisme, dan terapi dengan obat-obatan penyekat adrenergik-beta dapat sangat membantu dalam mengendalikan takikardia dan aritmia.

Efek Pulmonar

Hormon tiroid mempertahankan dorongan hipoksia dan hiperkapne normal pada pusat pernapasan. Pada hipotiroidisme berat, terjadi hipoventilasi, kadang-kadang memerlukan ventilasi bantuan.

Efek Hematopoetik

Peningkatan kebutuhan selular akan O₂ pada hipertiroidisme menyebabkan peningkatan produksi eritropoietin dan peningkatan eritropoiesis. Namun, volume darah biasanya tidak meningkat karena hemodilusi dan peningkatan penggantian eritrosit. Hormon tiroid meningkatkan kandungan 2,3-difosfoglisarat eritrosit, memungkinkan peningkatan disosiasi O₂ hemoglobin dan meningkatkan penyediaan O₂ kepada jaringan. Keadaan yang sebaliknya terjadi pada hipotiroidisme.

Efek Gastrointestinal

Hormon tiroid merangsang motilitas usus, yang dapat menimbulkan peningkatan motilitas dan diare pada hipertiroidisme dan memperlambat transit usus serta konstipasi pada hipotiroidisme. Hal ini juga menyumbang pada timbulnya penurunan berat badan yang sedang pada hipotiroidisme dan penambahan berat pada hipotiroidisme.

Efek Skeletal

Hormon tiroid merangsang peningkatan penggantian tulang, meningkatkan resorpsi tulang, dan hingga tingkat yang lebih kecil, pembentukan tulang. Dengan demikian, hipertiroidisme dapat menimbulkan osteopenia yang bermakna, dan pada kasus berat, hiperkalsemia sedang, hiperkalsiuria, dan peningkatan ekskresi hidroksiprolin urin dan hubungan-silang pyridinium.

Efek Neuromuskular

Walaupun hormon tiroid merangsang peningkatan sintesis dari banyak protein struktural, pada hipertiroidisme terdapat peningkatan penggantian protein dan kehilangan jaringan otot atau miopati. Hal ini dapat berkaitan dengan kreatinuria spontan. Terdapat juga suatu peningkatan kecepatan kontraksi dan relaksasi otot, secara klinik diamati adanya hiperefleksia atau hipertiroidisme-atau sebaliknya pada hipotiroidisme. Hormon tiroid penting untuk perkembangan dan fungsi normal dari susunan saraf pusat, dan hiperaktivitas pada hipertiroidisme serta kelambanan pada hipotiroidisme dapat mencolok.

Efek pada Lipid dan Metabolisme Karbohidrat

Hipertiroidisme meningkatkan glukoneogenesis dan glikogenolisis hati demikian pula absorpsi glukosa usus. Dengan demikian, hipertiroidisme akan mengeksaserbasi diabetes melitus primer. Sintesis dan degradasi kolesterol keduanya meningkat oleh hormon tiroid. Efek yang terakhir ini sebagian besar disebabkan oleh suatu peningkatan dari reseptor *low-density lipoprotein* (LDL) hati, sehingga kadar kolesterol menurun dengan aktivitas tiroid yang berlebihan. Lipolisis juga meningkat, melepaskan asam lemak dan gliserol. Sebaliknya, kadar kolesterol meningkat pada hipotiroidisme.

Efek Endokrin

Hormon tiroid meningkatkan pergantian metabolik dari banyak hormon dan obat-obatan farmakologik. Contohnya, waktu-paruh dari kortisol adalah sekitar 100 menit pada orang normal, sekitar 50 menit pada pasien hipertiroid, sekitar 150 menit pada pasien hipotiroid. Kecepatan produksi kortisol akan meningkat pada pasien hipertiroid; dengan fungsi adrenal normal sehingga mempertahankan suatu kadar hormon sirkulasi yang normal. Namun, pada seorang pasien dengan insufisiensi adrenal, timbulnya hipertiroidisme atau terapi hormon tiroid dari hipotiroidisme dapat mengungkapkan adanya penyakit adrenal. Ovulasi dapat terganggu pada hipertiroidisme maupun hipotiroidisme, menimbulkan infertilitas, yang dapat dikoreksi dengan pemulihan keadaan eutiroid. Kadar prolaktin serum meningkat sekitar 40% pada pasien dengan hipotiroidisme, kemungkinan suatu manifestasi dari peningkatan pelepasan TRH; hal ini akan kembali normal dengan

terapi T₄. Efek endokrin lainnya akan dibahas pada bagian yang sesuai dalam bab ini.

PERUBAHAN FISILOGIK PADA FUNGSI TIROID

Fungsi Tiroid pada Janin

Sistem hipotalamus-hipofisis janin berkembang dan berfungsi secara lengkap bebas dari fungsi ibu. Pada kehamilan 11 minggu, sistem porta hipofiseal telah berkembang, dan ditemukan adanya TSH dan TRH yang terukur. Pada sekitar waktu yang bersamaan, tiroid janin mulai menangkap iodin. Namun sekresi hormon tiroid kemungkinan dimulai pada pertengahan kehamilan (18-20 minggu). TSH meningkat dengan cepat hingga kadar puncak pada 24-28 minggu, dan kadar T₄ memuncak pada 35-40 minggu. Kadar T₃ tetap rendah selama kehamilan; T₄ diubah menjadi rT₃ oleh deiodinase-5 tipe 3 selama perkembangan janin. Pada saat lahir, terdapat peningkatan mendadak yang nyata dari TSH, suatu peningkatan T₄, suatu peningkatan T₃, dan suatu penurunan rT₃ (lihat Bab 13), parameter ini secara berangsur-angsur kembali normal dalam bulan pertama kehidupan.

Fungsi Tiroid pada Kehamilan

Perubahan mencolok dalam parameter tiroid selama kehamilan adalah peningkatan dari TBG dengan akibat meningkatnya T₄ total dan T₃ total pada serum. Peningkatan TBG disebabkan oleh glikosilasi hepar akibat-estrogen dari TBG dengan Nasetilglukosamin, yang memperpanjang kecepatan bersihan metabolik TBG. Biasanya tidak terdapat perubahan dalam prealbumin pengikat-tiroksin dan sedikit perubahan pada albumin. Walaupun T₄ dan T₃ total meningkat, keseimbangan yang baru timbul antara tiroksin bebas dan terikat, dan kadar T₄ bebas dan T₃ bebas normal. Perubahan lain pada kehamilan termasuk suatu peningkatan bersihan iodida, yang pada daerah dengan asupan iodin yang rendah, dapat menyebabkan suatu penurunan T₄, suatu kenaikan TSH, dan pembesaran tiroid. hCG, yang mencapai puncak mendekati akhir dari trimester pertama, mempunyai aktivitas agonis TSH yang lemah dan dapat merupakan

penyebab dari pembesaran tiroid yang ringan yang terjadi pada saat tersebut. I ibu melintasi plasenta dan mensuplai kebutuhan janin; dalam jumlah yang besar, I dapat menghambat fungsi tiroid janin. TSH-R Ab[stim] dan TSH-R Ab[blok] ibu juga dapat melintasi plasenta dan dapat merupakan penyebab dari gangguan fungsi tiroid pada janin. Seperti dijelaskan di atas, sebagian besar T_3 dan T_4 ibu diiodinasi oleh deiodinase-5 plasental tipe 3 dan tidak mencapai janin. Namun, obat-obatan antitiroid seperti propiltiourasil dan metimazol melintasi plasenta dan dalam dosis yang besar akan menghambat fungsi tiroid janin ^(1,3)

Perubahan Fungsi Tiroid Berkaitan dengan Penuaan

Pergantian tiroksin tertinggi pada bayi dan anak-anak, dan berangsur-angsur menurun sampai tingkat orang dewasa setelah pubertas. Kecepatan pergantian T_4 kemudian stabil hingga setelah umur 60 tahun, di mana kemudian terjadi penurunan ringan. Dengan demikian, dosis pergantian levotiroksin akan bervariasi dengan umur dan faktor lain, dan pasien yang menggunakan obat ini harus dipantau secara teratur .

Efek Penyakit Akut dan Kronik pada Fungsi *Tiroid (Euthyroid Sick Syndrome)*

Penyakit akut dan kronik kemungkinan mempunyai efek yang mencolok terhadap kadar hormon tiroid sirkulasi dengan mengubah metabolisme perifer T_4 atau dengan mengganggu pengikatan T_4 dengan TBG. Efek ini dapat diklasifikasikan sebagai (1) sindroma T_3 rendah atau (2) sindroma T_3 - T_4 rendah.

Metabolisme perifer dari T_4 digambarkan dalam Gambar 4-20. Inhibisi dari cincin luar deiodinase-5' tipe 1 atau aktivasi dari deiodinase-5 tipe 3 mempercepat konversi T_4 menjadi rT_3 dan konversi dari T_3 menjadi $3,3'$ - T_2 . Reaksi ini dengan jelas menurunkan kadar T_3 sirkulasi, menimbulkan sindroma T_3 rendah. Hal ini terjadi secara fisiologis pada janin dan secara patologis pada keadaan pembatasan karbohidrat, seperti pada malnutrisi, kelaparan, anoreksia nervosa, dan diabetes melitus, dan pada pasien dengan penyakit hati atau penyakit sistemik kronik atau akut yang utama . Obat-obatan yang menghambat deiodinase-5' tipe 1 juga menurunkan kadar T_3 sirkulasi; kortikosteroid, amiodaron, dan zat warna

beriodin paling efektif, dan propiltiourasil dan propranolol secara relatif lemah. Patogenesis dari sindroma T_3 yang rendah jika dikaitkan dengan penyakit akut atau kronik diduga melibatkan sitokin seperti faktor nekrosis tumor, yang disekresikan oleh sel-sel peradangan, yang menghambat deiodinase 5' tipe I, mempercepat deiodinase cincin dalam dari T_4 .

Kadar hormon tiroid serum pada sindroma T_3 rendah disajikan secara diagramatik dalam gambar 4-30. Kadar T_3 rendah; kadar T_4 total normal atau sedikit meningkat; dan rT_3 meningkat. TSH normal. Hipotiroidisme sejati dapat disingkirkan dengan adanya T_4 , FT_4 , dan TSH yang normal dan dengan rT_3 yang meningkat.

Pasien dengan sindroma T_3 - T_4 rendah biasanya lebih sakit, dan pada hakekatnya angka kematian pada kelompok pasien ini dapat mendekati 50%. Kadar T_3 dan T_4 serum keduanya rendah; FT_4 (melalui dialisis) biasanya normal; dan rT_3 meningkat. TSH biasanya normal walaupun kemungkinan rendah jika pasien mendapatkan dopamin atau kortikosteroid, yang menekan TSH. Patogenesis sindroma ini diduga melibatkan pembebasan dari asam lemak tak jenuh, seperti asam oleat, dari jaringan anoksia atau cedera, yang menghambat pengikatan dari T_4 ke TBG. Sindroma ini dapat dibedakan dari hipotiroidisme sejati oleh kadar normal dari T_4 dan TSH bebas.

Kelainan ini berkurang jika pasien pulih kembali. Pemulihan seringkali disertai dengan suatu peningkatan sementara dari TSH serum yang dapat disalahtafsirkan sebagai hipotiroidisme. Pada keadaan ini, tidak adanya hipotiroidisme yang nyata secara klinik, sebaiknya menghindarkan terapi hormon tiroid dan mengevaluasi kembali pada waktu selanjutnya setelah pemulihan. Ada kemungkinan hipotiroidisme intraselular ditemukan pada pasien ini, tetapi pemberian dari T_3 atau T_4 tidak memberikan manfaat pada pasien dan dapat memperburuk keadaan. Dengan demikian, perubahan ini dapat merupakan suatu adaptasi protektif dari organisme terhadap penyakit berat. Contohnya, salah satu efek adalah mengurangi kebutuhan oksigen dan kebutuhan metabolik lainnya.

AUTOIMUNITAS TIROID

Mekanisme autoimun terlibat dalam patogenesis dari banyak penyakit tiroid, termasuk hipertiroidisme, oftalmopati, dan dematopati yang terkait dengan penyakit Graves; goiter nontoksik dan hipotiroidisme atrofik yang berkaitan dengan penyakit Hashimoto; penyakit Graves neonatus dan beberapa bentuk hipotiroidisme neonatal; dan hipertiroidisme atau hipotiroidisme postpartum. Dengan demikian, penting agar kita mengerti bagaimana sistem imun bekerja dan bagaimana penyakit tiroid timbul.

Pertahanan imunologik terhadap zat asing dan sel neoplastik melibatkan makrofag yang menelan dan mencerna bahan asing dan memiliki fragmen peptida pada permukaan sel berkaitan dengan suatu protein kelas II yang disandi oleh regio HLA-DR dari kompleks gen MHC. Kompleks ini dikenali oleh suatu reseptor sel T pada suatu CD4 sel T "helper", yang merangsang pelepasan sitokin seperti interleukin 2 (IL2). Sitokin ini memperbesar respons dengan menimbulkan aktivasi dan pembelahan sel T, induksi dari "aktivitas sel pembunuh" dalam sel supresor CD8, dan stimulasi pembentukan antibodi terhadap antigen asing oleh limfosit B. Akhirnya, proses aktivasi dimatikan oleh aksi dari sel supresor CD8^(1,4)

Terdapat tiga autoantigen tiroidal utama: tiroglobulin (Tg), peroksidase tiroidal (TPO), dan reseptor TSH (TSH-R). Di samping itu, suatu protein 64-kDa yang diekspresikan pada membran tiroid dan pada membran sel orbita dapat merupakan penyebab dari keterlibatan dari isi orbita maupun tiroid pada pasien dengan penyakit Graves. Autoantibodi terhadap antigen ini berguna sebagai marker adanya penyakit tiroid autoimun. Namun, patogenesis dari penyakit tiroid mungkin melibatkan sensitisasi limfosit terhadap antigen ini dan kemungkinan antigen tiroid lainnya. Sel-sel tiroid mempunyai kemampuan untuk menelan antigen (contohnya, tiroglobulin) dan, jika dirangsang oleh sitokin seperti interferon gamma, akan mengeluarkan molekul permukaan sel kelas II (contohnya, DR4) untuk menyajikan antigen ini pada limfosit T. Sementara adanya molekul antigen maupun molekul kelas II kemungkinan diperlukan untuk timbulnya penyakit tiroid autoimun, faktor yang tak dikenal lainnya juga kritis. Penyelidikan yang

aktif juga sedang berlangsung untuk mengetahui apakah proses ini diawali atau ditingkatkan oleh antigen eksternal yang menyebabkan respons antibodi dan selular melalui reaktivitas silang dengan antigen kelenjar tiroid atau melalui ketidakseimbangan imunologik primer atau sekunder-atau kedua mekanisme. Petunjuk kepada patogenesis dapat berasal dari pengertian akan peranan dari faktor-faktor genetik maupun lingkungan yang dewasa ini diketahui berkaitan dengan penyakit tiroid autoimun.

Tabel 2 . Autoantigen tiroid.¹

Antigen	Berat Molekul (kDa)	Struktur	Fungsi	Keterangan
Tiroglobulin (Tg)	660	Asam amino-5496 dimer	Hormon protiroid	Komponen koloid mayor
Tiroid peroksidase (TPO)	102	Asam amino-926	Mengkatalisa T3 dan sintesis Ta	Terikat membran
Reseptor TSH(TSH-R)	100	Asam amino-744 sage	Tranduksi mes-	Antibodi dapat merangsang atau menghambat
Antigen 64-kDa	64	Tidak diketahui	Tidak diketahui	Antigen umum untuk membran tiroid dan orbita

¹) Mariotti S, Pinchera P: Role of the immune system in control of thyroid function. In: *The Thyroid Gland*. Greer MA (editor). Raven, 1990.

Faktor genetik memainkan suatu peranan besar dalam proses autoimun. Penentuan tipe HLA pada pasien dengan penyakit Graves mengungkapkan suatu insidens yang tinggi dari HLA-B8 dan HLADR3 pada orang Kaukasia, HLA-Bw46 dan HLABS pada orang Cina, dan HLAB17 pada kulit hitam. Pada orang Kaukasia, tiroidis atropik telah dikaitkan dengan HLA-B8 dan goiter tiroiditis Hashimoto dengan HLA-DRS. Keterkaitan ini mempunyai nilai diagnostik dan prognostik yang terbatas tetapi menggambarkan predisposisi genetik terhadap penyakit tiroid autoimun.

Faktor lingkungan dapat juga memainkan peranan dalam patogenesis dari penyakit tiroid autoimun. Virus-virus yang menginfeksi biakan sel tiroid manusia menimbulkan ekspresi DR4 ada permukaan sel folikel, kemungkinan sebagai suatu efek dari suatu sitokin seperti interferon alfa. Peningkatan insidens dari penyakit tiroid autoimun pada wanita pascapubertas dan

premenopause, demikian juga kejadian tiroiditis pascasalin, menunjukkan adanya suatu peranan dari hormon seks dalam patogenesis dari penyakit tiroid autoimun. Basil gramnegatif *Yersinia enterocolitica*, yang dapat menyebabkan enterokolitis kronis pada manusia, memiliki tempat ikatan yang dapat menjadi jenuh untuk tirotropin mamalia demikian juga antigen yang bereaksi-silang dengan antigen TSHR pada membran sel tiroid dan mencetuskan suatu episode penyakit Graves. Suatu asupan iodin yang tinggi dapat menimbulkan tiroglobulin yang berodisasi tinggi, yang lebih imunogenik dan akan menyerupai perkembangan dari penyakit tiroid autoimun. Dosis terapeutik dari litium, yang digunakan untuk terapi dari psikosis manik-depresif, dapat mengganggu fungsi sel supresor dan mencetuskan penyakit tiroid autoimun. Dengan demikian, terdapat sejumlah faktor lingkungan dan genetik yang dapat menyumbang pada perkembangan dari gangguan ini.

EVALUASI SUMBU

HIPOTALAMIK-HIPOFISIS-TIROID

Secara klinik tidak layak untuk mengukur TRH dalam sirkulasi perifer pada manusia. Namun, metode yang sangat peka untuk pengukuran TSH telah dikembangkan menggunakan antibodi monoklonal terhadap TSH manusia. Prinsip umum adalah : satu antibodi TSH monoklonal terfiksasi pada suatu matrik padat untuk mengikat TSH serum, dan suatu antibodi TSH monoklonal kedua yang diberi label isotop atau enzim atau tag fluoresen akan berikatan dengan suatu epitop terpisah pada molekul TSH. Dengan demikian jumlah TSH dalam serum sebanding dengan jumlah antibodi kedua yang terikat. Radioimmunoassay TSH sebelumnya, yang dapat mendeteksi sekitar 1 μU TSH/mL, cukup untuk mendiagnosis TSH yang meningkat pada hipotiroidisme tetapi tidak dapat mendeteksi kadar TSH tersupresi pada hipotiroidisme. "Generasi kedua" dari assay TSH yang "peka", menggunakan antibodi monoklonal, dapat mendeteksi sekitar 0,1 $\mu\text{U}/\text{mL}$, dan "generasi ketiga" dari assay "paling peka" cukup peka untuk mendeteksi sekitar 0,01 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Hal ini

telah memungkinkan pengukuran dari TSH di bawah rentang normal sebesar 0,5-5 $\mu\text{U/mL}$ (0,5-5 mU/L) dan telah memungkinkan para klinisi untuk mendeteksi kadar TSH serum yang tersupresi parsial dan total (Gambar 4-31). TSH serum di bawah 0,1 $\mu\text{U/mL}$ (0,1 mU/L) dan FT_4D atau FT_4I yang meningkat merupakan indikasi dari hipertiroidisme. Hal ini dapat disebabkan penyakit Graves, goiter nodular toksik, atau terapi tiroksin dosis tinggi. Pada kasus hipotiroidisme yang jarang akibat suatu tumor hipofisis yang mensekresi-TSH, FT_4I atau FT_4D meningkat dan TSH tidak akan tersupresi tetapi sebenarnya normal atau sedikit meningkat. Suatu peningkatan TSH ($> 10 \mu\text{U/mL}$; 10 mU/L) dan suatu FT_4D atau FT_4I yang rendah adalah tanda diagnostik adanya dari hipotiroidisme. Pada pasien dengan hipotiroidisme akibat suatu tumor hipofisis atau hipotalamik, FT_4I atau FT_4D akan rendah dan TSH tidak akan meningkat. Diagnosis ini dapat dikonfirmasi dengan memperlihatkan kegagalan TSH serum untuk meningkat setelah suatu suntikan dari TRH. Kortikosteroid dan dopamin menghambat sekresi TSH, yang akan memodifikasi interpretasi dari kadar TSH serum ada pasien yang menggunakan obat-obatan ini.

Kadar TSH serum mencerminkan kelenjar hipofisis anterior yang memantau kadar dari FT_4 sirkulasi. Kadar FT_4 yang tinggi mensupresi TSH dan FT_4 yang rendah meningkatkan pelepasan TSH.

Dengan demikian, pengukuran ultrasensitif dari TSH telah menjadi uji yang paling peka, paling spesifik untuk diagnosis dari hipertiroidisme maupun hipotiroidisme. Pada hakekatnya, suatu TSH yang tersupresi berkorelasi baik dengan respons hipofisis yang terganggu terhadap TRH sehingga pengukuran sederhana dari TSH serum telah menggantikan uji TRH dalam diagnosis dari hipertiroidisme.

PENGUKURAN AUTOANTIBODI TIROID

Autoantibodi tiroid termasuk (1) antibodi tiroglobulin (Tg Ab); (2) antibodi peroksidase tiroid (TPO Ab), semula disebut antibodi mikrosomal; dan (3) antibodi reseptor TSH, stimulasi (TSH-R Ab [stim] atau *blocking* (TSH-R Ab [blok])). Tg Ab dan TPO Ab telah diukur dengan hemaglutinasi, immunoassay

terkait-enzim (ELISA), atau radioimmunoassay (RIA). Teknik hemaglutinasi jauh kurang peka ketimbang ELISA atau metode RIA. Contohnya, dalam penelitian Whickham terhadap suatu populasi normal di Inggris timur laut, antibodi ditemukan TPO ditemukan pada sekitar 8% wanita muda (berumur 18-24) dan 13,7% dari wanita yang lebih tua (berumur 45-54). Dalam suatu penelitian yang serupa dari donor darah normal dan dengan menggunakan radioimmunoassay, antibodi TPO ditemukan pada 10,6% wanita yang lebih muda dan 30,3% dari wanita yang lebih tua. Insiders dari antibodi TPO positif pada pria normal (dengan hemaglutinasi) adalah rendah--sekitar 2%--dan tidak bertambah dengan umur. Pada pihak lain, titer Tg Ab dan TPO Ab yang tinggi dengan RIA ditemukan ada 97% pasien dengan penyakit Graves atau tiroiditis Hashimoto. Antibodi tiroglobulin seringkali tinggi pada awal perjalanan penyakit tiroiditis Hashimoto dan menurun dengan berjalannya waktu; Antibodi TPO biasanya dapat terukur seumur hidup pasien. Titer antibodi Tg maupun TPO akan menurun dengan perjalanan waktu setelah pemberian terapi T4 pada tiroiditis Hashimoto atau dengan terapi antitiroid pada penyakit Graves. Suatu uji positif kuat untuk antibodi ini merupakan suatu indikasi dari adanya penyakit tiroid autoimun tetapi tidak spesifik untuk jenis penyakit, yaitu, hipertiroidisme, hipotiroidisme, atau goiter.

Antibodi perangsang reseptor tiroid (TSH-R Ab [Stim]) merupakan tanda khas penyakit Graves (lihat atas). Semula diukur dengan memperlihatkan pelepasan radioiodin yang diperpanjang dari kelenjar tiroid tikus setelah suntikan serum dari seorang pasien dengan penyakit Graves; disebut stimulator tiroid kerjajama (LATS). Assay yang sulit ini telah digantikan oleh suatu bioassay menggunakan sel tiroid manusia dalam biakan dan pengukuran peningkatan cAMP tiroid setelah inkubasi dengan serum atau IgG. Uji ini positif pada 90% pasien dengan penyakit Graves dan tak terdeteksi pada orang sehat atau pasien dengan tiroiditis Hashimoto (tanpa oftalmopati), goiter nontoksik, atau goiter nodular toksika. Paling berguna untuk diagnosis penyakit Graves pada pasien dengan oftalmopati eutiroid atau dalam meramalkan penyakit Graves neonatal pada bayi dari ibu dengan penyakit Graves aktif atau di masa yang lalu.

Assay tipe yang sama dapat digunakan untuk mendeteksi antibodi penyekat-reseptor TSH (TSHR Ab [blok]). Pada assay ini, peningkatan cAMP yang ditimbulkan oleh TSH yang ditambahkan pada biakan sel tiroid manusia disekat oleh inkubasi yang bersamaan dengan serum pasien. Assay inhibisi pengikatan TSH mengukur kemampuan dari IgG serum untuk menghambat pengikatan-dari TSH berlabel dengan suatu preparat membran sel tiroid yang mengandung reseptor TSH. Teknik ini tidak memuaskan sebagai bioassay karena terdapat berbagai zat pengganggu tak spesifik, seperti tiroglobulin, yang menghambat pengikatan TSH. Namun, suatu modifikasi dari assay inhibisi pengikatan TSH menggunakan reseptor TSH rekombinan manusia terbukti lebih bisa diandalkan. Deteksi dari suatu antibodi penyekat-reseptor TSH dalam serum maternal dapat sangat membantu dalam meramalkan terdapatnya hipotiroidisme kongenital pada neonatus dari ibu-ibu dengan penyakit tiroid autoimun^(1,4)

PENGGUNAAN KLINIS UJI FUNGSI TIROID

Diagnosis dari penyakit tiroid telah banyak disederhanakan dengan dikembangkannya assay yang peka untuk TSH dan tiroksin bebas. Perkiraan dari tiroksin bebas, FT₄I ataupun FT₄D, dan suatu penentuan TSH yang peka keduanya digunakan untuk diagnosis dari penyakit tiroid dan untuk menindaklanjuti pasien yang mendapat penggantian T₄ atau terapi obat antitiroid. Suatu peningkatan TSH dan tiroksin bebas yang rendah menetapkan diagnosis dari hipotiroidisme, dan TSH yang teresupresi dan FT₄ yang meningkat menetapkan diagnosis dari hipertiroidisme^(1,6)

Uji lain yang ada untuk penggunaan khusus. Pada hipotiroidisme, uji Tg Ab atau TPO Ab akan menjelaskan etiologi dari penyakit ini, dan ada hipertiroidisme peningkatan dari T₃ bebas, ambilan serta scan radioiodin yang abnormal, dan uji positif untuk TSH-R Ab [stim] dapat bermanfaat. Pada pasien dengan nodul atau goiter, biopsi aspirasi jarumhalus akan menyingkirkan keganasan; scan radioiodin dapat membantu untuk menentukan fungsi; dan ultrasonografi atau MRI dapat berguna untuk menindak lanjuti ukuran dan perkembangan goiter. Pasien dengan kanker tiroid yang diketahui

ditindaklanjuti dengan penentuan tiroglobulin serial, dan scan ^{131}I atau MRI dapat berguna untuk deteksi adanya metastasis.

KELAINAN-KELAINAN TIROID

Pasien dengan penyakit tiroid biasanya akan mengeluh (1) pembesaran tiroid, yang mana bisa difus atau nodular; (2) gejala-gejala defisiensi tiroid atau hipotiroidisme; (3) gejala-gejala kelebihan hormon tiroid, atau hipertiroidisme atau (4) komplikasi spesifik hipotiroidisme-Penyakit Graves-yang muncul dengan mata yang sangat menonjol (eksofalmus) atau, yang lebih jarang, penebalan kulit tungkai bawah (dermatopati tiroid).

HIPOTIROIDISME

Hipotiroidisme adalah suatu sindroma klinis akibat dari defisiensi hormon tiroid, yang kemudian mengakibatkan perlambatan proses metabolik. Hipotiroidisme pada bayi dan anak-anak berakibat pertambahan pertumbuhan dan perkembangan jelas dengan akibat yang menetap yang parah seperti retardasi mental. Hipotiroidisme dengan awitan pada usia dewasa menyebabkan perlambatan umum organisme dengan deposisi glikoaminoglikan pada rongga intraselular, terutama pada otot dan kulit, yang menimbulkan gambaran klinis miksedema.

Gejala hipotiroidisme pada orang dewasa kebanyakan reversibel dengan terapi.

Etiologi dan Insidens

Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan sebagai (1) primer (kegagalan tiroid), (2) sekunder (terhadap kekurangan TSH hipofisis), atau (3) tersier (berhubungan dengan defisiensi TRH hipotalamus)-atau mungkin karena (4) resistensi perifer terhadap kerja hormon tiroid. Hipotiroidisme dapat diklasifikasikan sebagai goiter dan non-goiter, tapi klasifikasi ini mungkin tidak memuaskan, karena tiroiditis Hashimoto dapat menimbulkan hipotiroidisme dengan atau tanpa goiter.

Insidens berbagai penyebab hipotiroidisme akan berbeda-beda tergantung faktor-faktor geografis dan lingkungan seperti diet iodida dan asupan bahan-bahan

goitrogenik, ciri-ciri genetika dan populasi dan distribusi umur populasi (anak atau dewasa).

Tabel 3. Etiologi Hipotiroid

Primer :

1. Tiroiditis Hashimoto :
 - a. Dengan goiter
 - b. Atropi tiroid idiopatik, diduga sebagai stadium akhir penyakit tiroid autoimun, setelah tiroiditis Hashimoto atau penyakit Graves.
2. Terapi iodin radioaktif untuk penyakit Graves.
3. Tiroidektomi subtotal untuk penyakit Graves atau goiter nodular.
4. Asupan iodide berlebihan (kelp, zat warna kontras)
5. Tiroiditis subakut.
6. Penyebab yang jarang di Amerika Serikat.
 - a. Defisiensi iodide.
 - b. Bahan goitrogenik lain seperti litium; terapi dengan obat antitiroid.
 - c. Kelainan bawaan sintesis hormon tiroid.

Sekunder : Hipopituitarisme karena adenoma hipofisis, terapi ablasi hipofisis, atau destruksi hipofisis.

Tersier : Disfungsi hipotalamus (jarang).

Resistensi perifer terhadap kerja hormon tiroid.

Tiroiditis Hashimoto mungkin merupakan penyebab hipotiroidisme tersering. Pada pasien-pasien lebih muda, lebih sering dihubungkan dengan goiter; pada pasien lebih tua, kelenjar mungkin dihancurkan total oleh proses imunologis dan satu-satunya sisa penyakit ini adalah uji antibodi mikrosomal antitiroid yang terus-menerus positif. Seperti juga, stadium terakhir penyakit Graves adalah hipotiroidisme. Hal ini makin dipercepat dengan terapi destruktif seperti pemberian iodin radioaktif atau tiroidektomi subtotal. Kelenjar tiroid yang terlibat dalam penyakit autoimun lebih rentan terhadap asupan iodida berlebihan, (seperti *iodide-containing cough preprat* atau obat antiaritmia amiodaron) atau pemberian media kontras radiografik yang mengandung iodida. Sejumlah besar iodida yang besar menghambat sintesis hormon tiroid, menimbulkan hipotiroidisme dengan goiter pada pasien dengan kelainan kelenjar tiroid; kelenjar normal biasanya "lolos" dari blok iodida. Walaupun prosesnya bisa disembuhkan sementara dengan menghentikan iodida, penyakit dasarnya biasanya akan terus

berlangsung dan biasanya akan terjadi hipotiroidisme. Hipotiroidisme dapat terjadi selama fase lanjut tiroiditis subakut; ini biasanya sementara, akan tetapi dapat menjadi permanen pada kira-kira 10% pasien. Defisiensi iodida adalah penyebab hipotiroidisme yang jarang ditemukan di Amerika Serikat tapi lebih sering di negara-negara berkembang. Obat-obat tertentu dapat menghambat sintesis hormon dan menimbulkan hipotiroidisme dengan goiter; pada saat ini litium karbonat merupakan penyebab farmakologis tersering dari hipotiroidisme (di samping iodida), yang digunakan dalam terapi keadaan manik-depresif, dan amiodaron. Terapi kronis (jangka panjang) dengan obat-obat antitiroid propiltiourasil dan metimazol akan berakibat sama. Kelainan bawaan sintesis hormon tiroid akan berakibat terjadinya hipotiroidisme berat. bila hambatan pada sintesis hormon adalah lengkap, atau hipotiroidisme ringan bila hambatan hanya sebagian. Defisiensi hipofisis dan hipotalamus cukup jarang ditemukan sebagai penyebab hipotiroidisme dan biasanya dihubungkan dengan gejala-gejala dan tanda-tanda lain. Resistensi perifer terhadap hormon tiroid akan dibicarakan di bawah.

Patogenesis

Defisiensi hormon tiroid mempengaruhi semua jaringan tubuh, sehingga gejalanya bermacam-macam. Kelainan patologis yang paling khas adalah penumpukan glikoaminoglikan--kebanyakan asam hialuronat--pada jaringan interstisial. Penumpukan zat hidrofilik dan peningkatan permeabilitas kapiler terhadap albumin ini bertanggung jawab terhadap terjadinya edema interstisial yang paling jelas pada kulit, otot jantung dan otot bergaris. Penumpukan ini tidak berhubungan dengan sintesis berlebih tapi berhubungan dengan penurunan destruksi glikoaminoglikan^(1,2)

Gambaran dan Temuan Klinis

A. Bayi baru lahir (Kretinisme) : Istilah kretinisme mula-mula digunakan untuk bayi-bayi --pada daerah-daerah asupan iodin rendah dan goiter endemik-- dengan retardasi mental, postur pendek, muka dan tangan tampak sembab dan (seringkali) tuli mutisma dan tanda-tanda neurologis yaitu kelainan traktus

piramidalis dan ekstrapiramidalis . Di Amerika Serikat, program skrining neonatus telah memperlihatkan bahwa pada populasi kulit putih insidens hipotiroidisme neonatus adalah 1 : 5000, sementara pada populasi kulit hitam insidensnya hanya 1 : 32.000. Hipotiroidisme neonatus dapat diakibatkan dari kegagalan tiroid untuk desensus selama periode perkembangan embrionik dari asalnya pada dasar lidah ke tempat seharusnya pada leher bawah anterior, yang berakibat timbulnya kelenjar "tiroid ektopik" yang fungsinya buruk. Transfer plasenta TSH-R Ab [blok] dari ibu pasien tiroiditis Hashimoto ke embrio, dapat menimbulkan agenesis kelenjar tiroid dan "kretinisme atireotik". Defek bawaan pada biosintesis hormon tiroid menimbulkan hipotiroidisme neonatus termasuk pemberian iodida, obat antitiroid, atau radioaktif iodin untuk tirotoksikosis saat kehamilan.

Gejala-gejala hipotiroidisme pada bayi baru lahir adalah kesukaran bernapas, sianosis, ikterus, kesulitan makan, tangisan kasar, hernia umbilikal dan retardasi berat dan retardasi pematangan tulang yang nyata. Epifisis tibia proksimal dan epifisis femur distal terdapat pada semua bayi cukup bulan dengan berat badan lebih dari 2500 g. Tidak adanya epifisis ini merupakan bukti kuat adanya hipotiroidisme.

Pengenalan skrining rutin terhadap bayi baru lahir untuk TSH dan T₄ telah menjadi keberhasilan besar dalam diagnosis dini hipotiroidisme neonatus. T₄ serum di bawah 6 µg/dL atau TSH serum di atas 30 µU/mL indikatif adanya hipotiroidisme neonatal. Diagnosis dapat dikonfirmasi dengan bukti radiologis adanya retardasi umur tulang.

B. Anak : Hipotiroidisme pada anak-anak ditandai adanya retardasi pertumbuhan dan tanda-tanda retardasi mental. Pada remaja, pubertas prekoks dapat terjadi, dan mungkin ada pembesaran sella turcica di samping postur tubuh pendek. Hal ini tidak berhubungan dengan tumor hipofisis tapi mungkin berhubungan dengan hipertrofi hipofisis yang berhubungan dengan produksi TSH berlebihan.

C. Dewasa : Pada orang dewasa, gambaran umum hipotiroidisme termasuk mudah lelah, kedinginan, penambahan berat badan konstipasi,

menstruasi tidak teratur, dan kram otot. Pemeriksaan fisik termasuk kulit yang dingin, kasar, kulit kering, wajah dan tangan sembab, suara paru dan kasar, refleks lambat. Menurunkan konversi karoten menjadi vitamin A dan peningkatan karoten dalam darah sehingga memberikan warna kuning pada kulit.

1. Tanda kardiovaskular-- Hipotiroidisme ditandai oleh adanya gangguan kontraksi otot, bradikardi, dan penurunan curah jantung. EKG memperlihatkan kompleks QRS tegangan rendah dan gelombang P dan T, dengan perbaikan pada respons terhadap terapi. Pembesaran jantung dapat terjadi; pembesaran ini bisa disebabkan oleh edema interstisial, pembengkakan miofibril non-spesifik, dan dilatasi ventrikel kiri tapi sering karena efusi perikardial. Derajat efusi perikardial dengan mudah dapat ditentukan dengan ekokardiografi. Walau curah jantung berkurang, jarang dijumpai gagal jantung kongestif dan edema pulmonum. Ada pertentangan apakah miksedema mendorong terjadinya penyakit arteri koronaria, tetapi penyakit arteri koronaria lebih umum terjadi pada pasien dengan hipotiroidisme, khususnya pasien lebih tua. Pada pasien dengan angina pectoris, hipotiroidisme dapat melindungi jantung dari stres iskemik, dan terapi penggantian dapat mencetuskan angina.

2. Fungsi paru-- Pada orang dewasa, hipotiroid ditandai dengan pernapasan dangkal dan lambat dan gangguan respons ventilasi terhadap hiperkapnia atau hipoksia. Kegagalan pernapasan adalah masalah utama pada pasien dengan koma miksedema.

3. Peristaltik usus jelas menurun, berakibat konstipasi kronis dan kadang-kadang ada sumbatan feses berat atau ileus.

4. Fungsi ginjal terganggu, dengan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan kegagalan kemampuan untuk mengekskresikan beban cairan. Hal ini disebabkan pasien miksedema mempunyai predisposisi terhadap intoksikasi cairan jika cairan dalam jumlah berlebihan diberikan.

5. Anemia-- Setidaknya ada empat mekanisme yang turut berperan dalam terjadinya anemia pada pasien hipotiroidisme: (1) gangguan sintesis hemoglobin sebagai akibat defisiensi hormon tiroksin; (2) defisiensi zat besi dari peningkatan kehilangan zat besi akibat menoragia, demikian juga karena kegagalan usus untuk

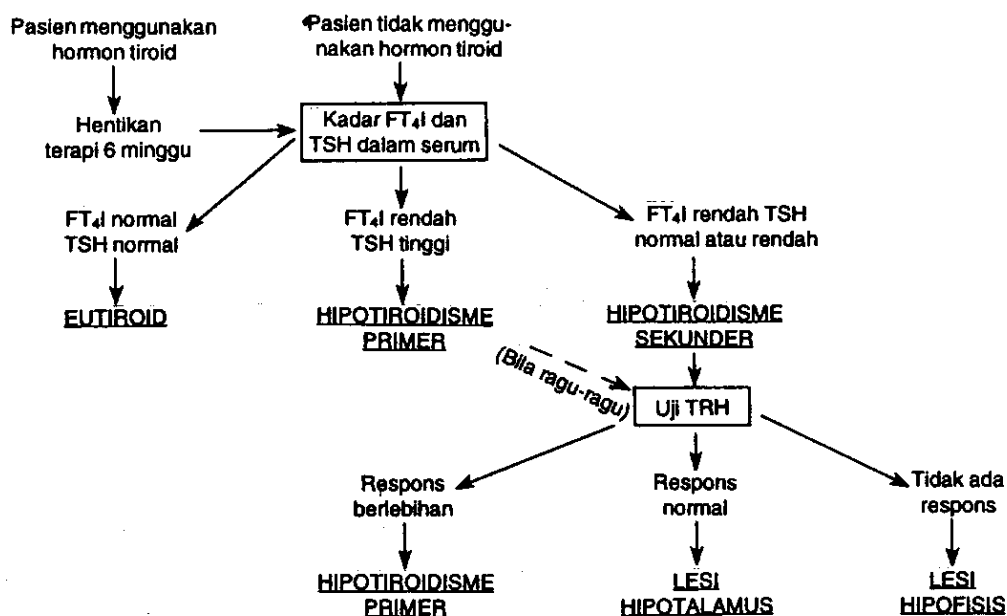
mengabsorpsi besi; (3) defisiensi asam folat akibat gangguan absorpsi asam folat pada usus; dan (4) anemia pernisiiosa, dengan anemia megaloblastik defisiensi vitamin B12. Anemia pernisiiosa seringkali merupakan bagian spektrum penyakit autoimun, termasuk miksedema akibat tiroiditis kronika berhubungan dengan autoantibodi tiroid, anemia pernisiiosa berhubungan dengan autoantibodi sel parietalis, diabetes melitus berhubungan dengan autoantibodi sel-sel pulau Langerhans, dan insufisiensi adrenal berhubungan dengan autoantibodi adrenal .

6. Sistem neuromuskular-- Banyak pasien mengeluh gejala-gejala yang menyangkut sistem neuromuskular, seperti, kram otot parah, parestesia, dan kelemahan otot.

7. Gejala-gejala sistem saraf pusat dapat termasuk kelemahan kronis, letargi, dan tidak mampu berkonsentrasi. Hipotiroidisme mengakibatkan gangguan konversi metabolisme perifer dari prekursor estrogen menjadi estrogen, berakibat perubahan sekresi FSH dan LH dan siklus anovulatoar dan infertilitas. Hal ini dihubungkan dengan menoragia berat. Pasien-pasien miksedema biasanya cukup tenang tapi dapat sangat depresi atau bahkan sangat agitatif ("kegilaan miksedema" = "myxedema madness").

Diagnosis

Kombinasi FT₄ atau FT_{4I} serum yang rendah dan TSH serum meningkat adalah diagnostik adanya hipotiroidisme primer . Kadar T₃ bervariasi dan dapat berada dalam batas normal. Uji positif terhadap autoantibodi tiroid mengarah tiroiditis Hashimoto yang mendasari. Pada pasien dengan miksedema hipofisis, FT₄ atau FT₄ akan rendah tapi TSH serum tidak akan meningkat. Kemudian mungkin perlu membedakan penyakit hipofisis dari hipotalamus, dan untuk hal ini uji TSH paling membantu . Tidak adanya respons TSH terhadap TRH menunjukkan adanya defisiensi hipofisis. Respon parsial atau "normal" menunjukkan bahwa fungsi hipofisis intak tapi bahwa defek ada pada sekresi TRH hipotalamus. Pasien mungkin mendapatkan terapi tiroid (levotiroksin atau tablet tiroid kering) ketika pertama kali kita jumpai.



Gambar 5. Diagnosis hipotiroidisme. Tiroksin bebas (FT₄) maupun indeks tiroksin bebas (FT₄I) dapat bersama TSH untuk penilaian.

Kelenjar tiroid yang teraba atau membesar dan uji positif terhadap autoantibodi tiroid akan mengarahkan pada adanya tiroiditis Hashimoto yang mendasari, pada kasus mana terapi harus dituskan. Jika antibodi tidak ada, terapi harus dihentikan selama 6 minggu. Masa penghentian 6 minggu diperlukan karena waktu paruh tiroksin cukup panjang (7 hari) dan memungkinkan kelenjar tiroid penyembuhan kembali setelah penekanan yang cukup lama. Pola penyembuhan fungsi tiroid setelah penghentian T₄ digambarkan pada Gambar 4-39. Pada individu hipotiroid, TSH menjadi jelas meningkat pada 5-6 minggu dan T₄ tetap normal, kemudian keduanya normal setelah 6 minggu pada pengawasan eutiroid.

Gambaran klinis miksedema yang lengkap biasanya cukup jelas, tapi gejala-gejala dan tanda-tanda hipotiroidisme ringan dapat sangat tidak jelas. Pasien dengan hipotiroidisme akan datang dengan gambaran tak lazim: neurastenia dengan gejala kram otot, parestesia, dan kelemahan; anemia; gangguan fungsi reproduksi, termasuk infertilitas, keterlambatan pubertas atau menoragia; edema idiopatik, efusi pleurokardial; pertumbuhan terhambat; obstipasi; rinitis kronis atau suara parau karena edema mukosa nasal atau pita suara; dan depresi berat

yang terus berlanjut menjadi ketidakstabilan emosional atau bahkan jelas-jelas psikosa paranoid. Pada kasus seperti ini, pemeriksaan diagnostik akan memastikan atau menyingkirkan hipotiroid sebagai faktor penunjang.

Komplikasi-komplikasi

A. Koma miksedema : Koma miksedema adalah stadium akhirdari hipotiroidisme yang tidak diobati. Ditandai oleh kelemahan progresif, stupor, hipotermia, hipoventilasi, hipoglisemia, hiponatremia, intoksikasi air, syok dan meninggal. Walaupun jarang, ini dapat terjadi lebih sering dalam masa mendatang, dihubungkan dengan peningkatan penggunaan radioiodin untuk terapi penyakit Graves, dengan akibat hipotiroidisme permanen. Karena ini paling sering pada pasien-pasien tua dengan adanya dasar penyakit paru dan pembuluh darah, mortalitasnya sangat tinggi.

Pasien (atau seorang anggota keluarga bila pasien koma) mungkin ingat akan penyakit tiroid terdahulu, terapi radioiodin, atau tiroidektomi: Anamnesis menunjukkan awitan bertahap dari letargi terus berlanjut menjadi stupor atau koma.

Pemeriksaan menunjukkan bradikardi dari hipotermia berat dengan suhu tubuh mencapai 24° C (75° F). Pasien biasanya wanita tua gemuk dengan kulit kekuning-kuningan, suara parau, lidah besar, rambut tipis, mata membesar, ileus dan refleks-refleks melambat. Mungkin ada tanda-tanda penyakit-penyakit lain seperti pneumonia infark miokard, trombosis serebral atau perdarahan gastrointestinal. Petunjuk laboratorium dari diagnosis koma miksedema, termasuk serum "lactescent", karotin serum yang tinggi, kolesterol serum yang meningkat, dan protein cairan serebrospinalis yang meningkat. Efusi pleural, perikardial atau abdominal dengan kandungan protein tinggi bisa juga didapatkan. Tes serum akan menunjukkan FT₄ yang rendah dan biasanya TSH yang sangat meningkat. Asupan iodin radioaktif tiroid adalah rendah dan antibodi antitiroid biasanya positif kuat, menunjukkan dasar tiroiditis EKG menunjukkan sinus bradikardi dan tegangan rendah. Seringkali bila pemeriksaan laboratorium tidak tersedia, diagnosis harus dibuat secara klinis.

Patofisiologi koma miksedema menyangkut 3 aspek utama : (1) retensi CO₂ dan hipoksia; (2) ketidakseimbangan cairan dan elektrolit; dan (3) hipotermia. Retensi CO₂ telah lama dikenal sebagai bagian internal dari koma miksedema dan dianggap diakibatkan oleh faktor-faktor seperti : obesitas, kegagalan jantung, ileus, imobilisasi, pneumonia, efusi pleural atau peritoneal, depresi sistem saraf pusat dan otot-otot dada yang lemah cukup turut berperan. Kegagalan pasien miksedema berespons terhadap hipoksia atau hiperkapnia mungkin akibat hipotermia. Kegagalan dorongan ventilatori sering berat, dan bantuan pernapasan hampir selalu dibutuhkan pada pasien dengan koma miksedema. Terapi hormon tiroid pada pasien-pasien miksedema memperbaiki hipotermia dan sangat meningkatkan respons ventilasi terhadap hipoksia. Karena dorongan ventilasi yang terganggu, respirasi yang dibantu hampir selalu perlu pada pasien dengan koma miksedema. Gangguan cairan dan elektrolit yang utama adalah intoksikasi cairan akibat *syndrome of inappropriate secretion of vasopressin* (SIADH). Kelainan ini terlihat sebagai hiponatremia dan ditangani dengan restriksi air. Hipotermia sering tidak dikenali karena termometer klinis biasanya hanya sampai kira-kira 34°C (93°F); suatu jenis termometer laboratorium yang mencatat skala yang lebih besar harus digunakan untuk mendapatkan pembacaan suhu tubuh yang tepat. Suhu tubuh yang rendah bisa disebabkan karena hilangnya stimulasi tiroksin pada mekanisme transpor natrium kalium dan aktivitas ATPase yang menurun. Penghangatan kembali tubuh secara aktif adalah kontra indikasi, karena dapat menginduksi vasodilatasi dan kolaps vaskular. Peningkatan suhu tubuh adalah indikasi yang berguna untuk melihat efektivitas tiroksin.

Kelainan-kelainan lain yang dapat mendorong terjadinya koma miksedema termasuk gagal jantung, edema paru, efusi pleural atau peritoneal, ileus, kelebihan pemberian cairan, atau pemberian pemberian obat-obat sedatif atau narkotik pada pasien dengan hipotiroidisme berat. Insufisiensi adrenal kadang-kadang terjadi berkaitan dengan koma miksedema, tetapi ini relatif jarang dan biasanya berhubungan dengan miksedema hipofisis atau insufisiensi adrenal autoimun yang terjadi bersamaan (Sindroma Schmidt). Kejang, episode perdarahan, hipokalsemia atau hiperkalsemia bisa dijumpai. Adalah penting untuk membedakan miksedema

hipofisis dari miksedema primer. Pada miksedema hipofisis, bisa didapatkan insufisiensi adrenal dan pengganti adrenal perlu dilakukan. Petunjuk klinis tentang adanya miksedema hipofisis termasuk riwayat adanya amenore atau impotensi dan rambut pubis atau aksilar yang jarang; kolesterol serum normal dan kadar TSH hipofisis yang normal atau rendah. Pada CT scan atau MRI dapat memperlihatkan pelebaran sella tursika. Terapi koma miksedema, dibicarakan di bawah.

B. Miksedema dan Penyakit Jantung : Dahulu, terapi pasien dengan miksedema dan penyakit jantung khususnya penyakit arteri koronaria, sangat sukar karena penggantian levotiroksin seringkali dihubungkan dengan eksaserbasi angina, gagal jantung, infark miokard. Namun karena sudah ada angioplasti koronaria dan bypass arteri koronaria, pasien dengan miksedema dan penyakit arteri koronaria dapat diterapi secara operatif dan terapi penggantian tiroksin yang lebih cepat dapat ditolerir.

C. Hipotiroidisme dan Penyakit Neuropsikiatrik : Hipotiroidisme sering disertai depresi, yang mungkin cukup parah. Lebih jarang lagi, pasien dapat mengalami kebingungan, paranoid, atau bahkan maniak ("myxedema madness"). Skrining perawatan psikiatrik dengan FT₄ dan TSH adalah cara efisien untuk menemukan pasien-pasien ini, yang mana seringkali memberikan respons terhadap terapi tunggal levotiroksin atau dikombinasi dengan obat-obat psikofarmakologik. Efektivitas terapi pada pasien hipotiroid yang terganggu meningkatkan hipotesis bahwa penambahan T₃ atau T₄ pada regimen psikoterapeutik untuk pasien depresi, mungkin membantu pasien tanpa memperlihatkan penyakit tiroid. Penelitian lebih jauh harus dilakukan untuk menegakkan konsep ini sebagai terapi standar.

Terapi

A. Terapi Hipotiroidisme : Hipotiroidisme diobati dengan levotiroksin (T₄), yang terdapat dalam bentuk murni dan stabil dan tidak mahal. Levotiroksin dikonversi menjadi T₃ di intraselular, sehingga kedua hormon sama-sama didapatkan dalam tubuh walaupun hanya satu jenis. Tiroid kering tidak memuaskan karena isi hormonnya yang bermacam-macam, dan triiodotirosin

(sebagai liotironin) tidak memuaskan karena absorpsinya yang cepat dan waktu paruhnya yang singkat dan efek sementara. Waktu paruh levotiroksin kira-kira 7 hari, jadi hanya perlu diberikan sekali sehari. Preparat ini diabsorpsi dengan, kadar dalam darah mudah dipantau dengan cara mengikuti FT₄I atau FT₄ dan kadar TSH serum. Ada peningkatan T₄ atau FT₄I kira-kira 1-2 µg/dL (13-26 nmo/L) dan disertai penurunan TSH sebanyak 1-2 µU/L (1-2 mU/L) mulai dalam 2 jam dan berakhir setelah 810 jam setelah dosis per oral 0,1-0,15 mg levotiroksin . Karena itu, dosis harian levotiroksin sebaiknya diminum pagi hari untuk menghindari gejala-gejala insomnia yang dapat timbul bila diminum malam hari. Sebagai tambahan, ketika kadar serum tiroksin dipantau, adalah penting mengukur darah puasa atau sebelum mendapat dosis harian hormon untuk mendapat data yang konsisten.

Dosis levotiroksin : Dosis penggantian rata-rata levotiroksin pada dewasa adalah berkisar 0,05-0,2 mg/hari, dengan rata-rata 0,125 mg/hari. Dosis levotiroksin bervariasi sesuai dengan umur dan berat badan (Tabel 4-9). Anak kecil membutuhkan dosis yang cukup mengejutkan dibanding orang dewasa. Pada orang dewasa, rata-rata dosis penggantian T₄ kira-kira 1,7 µg/kg/hari atau 0,8 µg/pon/hari.

Pada orang dewasa lebih tua, dosis penggantian lebih rendah, kira-kira 1,6 µg/kg/hari, atau sekitar 0,7 µg/pon/hari. Untuk supresi TSH pada pasien dengan goiter nodular atau kanker kelenjar tiroid, rata-rata dosis levotiroksin kira-kira 2,2 µg/kg/hari (1 µg/pon/hari). Keadaan malabsorpsi atau pemberian bersama preparat aluminium atau kolestiramin akan mengubah absorpsi T₄, dan pada pasien-pasien seperti ini dibutuhkan dosis T₄ lebih besar. Levotiroksin memiliki mempunyai waktu paruh cukup panjang (7 hari) sehingga jika pasien tidak mampu mendapat terapi lewat mulut untuk beberapa hari; meniadakan terapi levotiroksin tidak akan mengganggu. Namun, jika pasien mendapat terapi parenteral, dosis parenteral T₄ kira-kira 75-80% dosis per oral.

B. Terapi Koma Miksedema : Koma miksedema adalah kedaruratan medis yang akut dan harus ditangani di unit perawatan intensif. Gas-gas darah harus dimonitor secara teratur, dan pasien-pasien biasanya membutuhkan intubasi

dan ventilasi mekanis. Penyakit-penyakit yang berhubungan seperti infeksi atau gagal jantung dicari dan harus diobati dengan terapi yang tepat. Cairan intravena harus diberikan dengan hati-hati dan asupan cairan bebas berlebihan harus dihindarkan karena pasien-pasien dengan koma miksedema mengabsorpsi semua obat-obatan dengan buruk, pemberian levotiroksin harus secara intravena. Pasien-pasien ini mempunyai deplesi tiroksin serum yang sangat jelas dan sejumlah besar tempat-tempat pengikatan yang kosong, pada globulin pengikat tiroksin dan jadi harus menerima dosis muatan awal tiroksin intravena, diikuti dengan suatu dosis harian intravena yang kecil. Suatu dosis awal sejumlah 300-400 µg levotiroksin diberikan intravena, diikuti oleh 50 µg levotiroksin intravena setiap hari. Petunjuk klinis adanya perbaikan adalah peningkatan suhu tubuh dan kembalinya fungsi serebral yang normal dan fungsi pernapasan. Jika diketahui pasien memiliki fungsi adrenal normal sebelum koma, dukungan adrenal mungkin tidak diperlukan. Namun, bila tidak ada data tersedia, kemungkinan adanya penyerta insufisiensi adrenal (berhubungan dengan penyakit adrenal autoimun atau insufisiensi) bisa terjadi. Pada kasus ini, kortisol plasma harus diukur atau, jika waktu memungkinkan (30 menit), uji stimulasi kosintropin harus dilakukan .

Tabel 4. Dosis Penggantian Levotiroksin.¹

Umur	Dosis levotiroksin (µg/kg/hari)
0-6 bulan	8-10
7-11 bulan	6-8
1-5 tahun	5-6
6-10 tahun	3-4
11-20 tahun	2-3
Dewasa	1-2

1) Dussault J, Fisher DE: Hypothyroidisme in infants and children. In: Warner and Ingbar's The Thyroid, 6th ed. Braverman L.E, Utiger RD (editor). Lippincott, 1991.

Kemudian, dukungan adrenal penuh harus diberikan, seperti, hidrokortison hemisuksinat 100 mg intravena, diikuti dengan 50 mg intravena tiap 6 jam, *tapering dose* setelah 7 hari. Dukungan adrenal dapat dihentikan lebih dini jika kortisol plasma praterapi sekitar 20 µg/dL atau 1 ebih besar atau hasil stimulasi kosintropin dalam batas normal. Bila memberikan levotiroksin intravena dosis besar ada risiko bawaan mempresipitasi angina, kegagalan jantung, atau aritmia

pada pasien-pasien tua dengan dasar penyakit arteri koronaria. Jadi, jenis terapi ini tidak dianjurkan untuk pasien-pasien rawat jalan dengan miksedema adalah lebih baik untuk memulai dengan perlahan-lahan dan kemudian sampai, dosis seperti disebut di atas.

C. Miksedema dengan Penyakit Jantung : Pada hipotiroidisme lanjut atau pada pasien-pasien tua--terutama yang dengan penyakit kardiovaskular--harus mulai terapi perlahan-lahan. Levotiroksin diberikan dengan dosis 0,025 mg/hari untuk untuk 2 minggu, dengan meningkatkan 0,025 mg setiap 2 minggu sampai mencapai dosis 0,1 atau 0,125 mg per hari. Biasanya diperlukan waktu 2 bulan untuk seorang pasien mencapai keseimbangan dengan dosis penuh. Pada pasien-pasien ini, jantung sangat peka terhadap kadar tiroksin yang beredar dan bila terjadi angina pektoris atau aritmia jantung, perlu untuk menurunkan dosis tiroksin dengan segera. Pada pasien-pasien yang lebih muda atau pasien-pasien dengan penyakit ringan, penggantian penuh dapat segera dimulai.

Efek Toksik Terapi Levotiroksin

Tidak dilaporkan adanya alergi terhadap levotiroksin murni, walau mungkin pada pasien timbul alergi terhadap pewarna atau beberapa komponen tablet. Reaksi toksik utama kelebihan levotiroksin adalah gejala-gejala hipotiroidisme--terutama gejala-gejala jantung--dan osteoporosis. Gejala tirotoksik pada jantung adalah aritmia, khususnya, takikardia atrial proksimal atau fibrilasi. Insomnia, tremor, gelisah, dan panas berlebih juga dapat mengganggu. Dengan mudah dosis harian levotiroksin ditiadakan untuk 3 hari dan kemudian penurunan dosis mengatasi masalah ini.

Peningkatan resorpsi tulang dan osteoporosis berat telah dikaitkan dengan hipertiroidisme yang berlangsung lama dan akan timbul pada pasien yang diobati dengan levotiroksin jangka lama. Hal ini dapat dicegah dengan pemantauan teratur dan dengan mempertahankan kadar normal serum FT₄ dan TSH pada pasien yang mendapat terapi penggantian jangka panjang. Pada pasien yang mendapat terapi supresi TSH untuk goiter nodular atau kanker tiroid, jika FT₄I

atau FT₄ dijaga pada batas normal atas --walau jika TSH disupresi-- efek samping terapi T₄ pada tulang akan minimal .

Perjalanan Penyakit dan Prognosis

Perjalanan miksedema yang tidak diobati adalah penurunan keadaan secara lambat yang akhirnya menjadi koma miksedema dan kematian. Namun, dengan terapi sesuai, prognosis jangka panjang sangat menggembirakan. Karena waktu paruh tiroksin yang panjang (7 hari), diperlukan waktu untuk mencapai keseimbangan pada suatu dosis yang tetap. Jadi, perlu untuk memantau FT₄ atau FT₄I dan kadar TSH setiap 4-6 minggu sampai suatu keseimbangan normal tercapai. Setelah itu, FT₄ dan TSH dapat dipantau sekali setahun. Dosis T₄ harus ditingkatkan kira-kira 25% selama kehamilan dan laktasi. Pasien lebih tua memetabolisir T₄ lebih lambat, dan dosis akan diturunkan sesuai dengan umur (lihat Bab 22).

Pada suatu waktu angka mortalitas koma miksedema mencapai kira-kira 80%. Prognosis telah sangat membaik dengan diketahuinya pentingnya respirasi yang dibantu secara mekanis dan penggunaan levotiroksin intravena. Pada saat ini, hasilnya mungkin tergantung pada seberapa baiknya masalah penyakit dasar dapat dikelola.

HIPERTIROIDISME DAN TIROTOKSIKOSIS

Tirotoksikosis adalah sindroma klinis yang terjadi bila jaringan terpajan hormon tiroid beredar dalam kadar tinggi. Pada kebanyakan kasus, tirotoksikosis disebabkan hiperaktivitas kelenjar tiroid atau hipertiroidisme. Kadang-kadang, tirotoksikosis bisa disebabkan sebab-sebab lain seperti menelan hormon tiroid berlebihan atau sekresi hormon tiroid berlebihan dari tempat-tempat ektopik.

1. GOITER TOKSIK DIFUSA (Penyakit Graves)

Penyakit Graves adalah bentuk tirotoksikosis yang paling umum dan dapat terjadi pada segala umur, lebih sering pada wanita dengan pria. Sindroma ini terdiri dari satu atau lebih dari hal-hal ini : (1) tirotoksikosis (2) goiter (3) oftalmopati (eksoftalmos) dan (4) dermopati (miksedema pretibial)^(1,2,7)

Tabel 5 . Keadaan-keadaan yang Berkaitan dengan Tirotoksikosis

-
1. Toksik goiter difusa (penyakit Graves)
 2. Toksik adenoma (penyakit Plummer)
 3. Toksik goiter multinodular
 4. Tiroiditis subakut
 5. Fase hipertiroid pada tiroiditis Hashimoto
 6. Tirotoksikosis factitia
 7. Bentuk tirotoksikosis yang jarang: struma ovarium, metastasis karsinoma tiroid (folikular), mola hidatidiformis, tumor hipofisis yang mensekresi TSH, resistensi hipofisis terhadap T3 dan Ta.
-

Etiologi

Penyakit Graves sekarang ini dipandang sebagai penyakit autoimun yang penyebabnya tidak diketahui. Terdapat predisposisi familial kuat pada sekitar 15% pasien Graves mempunyai keluarga dekat dengan kelainan sama dan kira-kira 50% keluarga pasien dengan penyakit Graves mempunyai autoantibodi tiroid yang beredar di darah. Wanita terkena kira-kira 5 kali lebih banyak daripada pria. Penyakit ini dapat terjadi pada segala umur, dengan insiden puncak pada kelompok umur 20-40 tahun.

Patogenesis

Pada penyakit Graves, limfosit T disensitisasi terhadap antigen dalam kelenjar tiroid dan merangsang limfosit B untuk mensintesis antibodi terhadap antigen-antigen ini.

Satu dari antibodi ini bisa ditunjukkan terhadap tempat reseptor TSH pada membran sel tiroid dan mempunyai kemampuan untuk merangsang sel tiroid dalam hal peningkatan pertumbuhan dan fungsi (TSH-R AB [stim]; . Adanya antibodi dalam darah berkorelasi positif dengan penyakit aktif dan kekambuhan penyakit. Ada predisposisi genetik yang mendasari, namun tidak jelas apa yang mencetuskan episode akut ini. Beberapa faktor yang mendorong respons imun pada penyakit Graves ialah (1) kehamilan, khususnya masa nifas; (2) kelebihan iodida, khusus di daerah defisiensi iodida, di mana kekurangan iodida dapat menutupi penyakit Graves laten pada saat pemeriksaan; (3) terapi litium, mungkin

melalui perubahan responsivitas imun; (4) infeksi bakterial atau viral; dan (5) penghentian glukokortikoid.

Diduga "stress" dapat mencetuskan suatu episode penyakit Graves, tapi tidak ada bukti yang mendukung hipotesis ini. Patogenesis oftalmopati dapat melibatkan limfosit sitotoksik (sel-sel pembunuh) dan antibodi sitotoksik tersensitasi oleh antigen yang umum pada fibroblas orbita, otot orbita, dan jaringan tiroid. Sitokin yang berasal dari limfosit tersensitasi ini dapat menyebabkan peradangan fibroblas orbita dan miositis orbita, berakibat pembengkakan otot-otot orbita, protopsi bola mata, dan diplopia sebagaimana juga menimbulkan kemerahan, kongesti, dan edema konjungtiva dan periorbita. Patogenesis dermopati tiroid (miksedema pretibial) dan inflamasi subperiosteal yang jarang pada jari-jari tangan dan kaki (osteopati tiroid mungkin juga melibatkan stimulasi sitokin limfosit dari fibroblas pada tempat-tempat ini).

Banyak gejala tiroksikosis megarah adanya keadaan kelebihan katekolamin, termasuk takikardi, tremor, berkeringat, kelopak yang kurang dan melotot. Namun kadar epinefrin dalam sirkulasi adalah normal; jadi pada penyakit Graves, tubuh tampak hiperaktif terhadap katekolamin. Hal ini mungkin berhubungan dengan bagian peningkatan dengan perantaraan hormon tiroid pada reseptor katekolamin jantung.

Gambaran klinis

A. Gejala dan Tanda : Pada individu yang lebih muda manifestasi yang umum termasuk palpitasi, kegelisahan, mudah capai, hiperkinesia dan diare, keringat banyak, tidak tahan panas, dan senang dingin. Sering terjadi penurunan berat badan jelas, tanpa penurunan nafsu makan. Pembesaran tiroid, tanda-tanda tirotoksik pada mata, dan takikardia ringan umumnya terjadi pada umumnya terjadi. Kelemahan otot dan berkurangnya masa otot dapat sangat berat sehingga pasien tidak dapat berdiri dari kursi tanpa bantuan.

Pada anak-anak terdapat pertumbuhan cepat dengan pematangan tulang yang lebih cepat. Pada pasien-pasien di atas 60 tahun, manifestasi kardiovaskuler dan miopati sering lebih menonjol; keluhan yang paling menonjol adalah palpitasi, dispnea pada latihan, tremor, nervous, dan penurunan berat badan.

Tabel 5. Klasifikasi Perubahan-perubahan pada Mata pada Penyakit Graves

Tingkat	Definisi
0	Tidak ada tanda atau gejala-gejala.
1	Hanya ada tanda, tidak ada gejala (tanda-tanda terbatas pada retraksi kelopak bagian atas, membelalak, lambat menutup mata.)
2	Terkenanya jaringan lunak (gejala-gejala dan tanda-tanda).
3	Proptosis (diukur dengan eksoftalmometer Hertel)
4	Terkenanya otot-otot ekstraokular.
5	Terkenanya kornea.
6	Hilangnya penglihatan (terkena nervus optikus).

¹⁾ Warner SC: Classification of the eye changes of Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:203.

Tingkat 2 mewakili terkenanya jaringan lunak dengan edema periorbital; kongesti atau kemerahan konjungtiva dan pembengkakan konjungtiva (kemosis). Tingkat 3 mewakili proptosis sebagaimana diukur dengan eksoftalmometer Hertel. Instrumen ini terdiri dari 2 prisma dengan skala dipasang pada suatu batang. Prisma-prisma ini diletakkan pada tepi orbital lateral dan jarak dari tepi orbital ke kornea anterior diukur dengan skala. Tingkat 4 mewakili keterlibatan otot yang paling sering terkena adalah rektus inferior, yang merusak lirikan ke atas. Otot yang kedua paling sering terkena adalah rektus medialis dengan gangguan lirikan ke lateral. Tingkat 5 mewakili keterlibatan kornea (keratitis), dan tingkat 6 hilangnya penglihatan akibat terkenanya nervus optikus. Seperti disebutkan di atas, oftalmopatia disebabkan infiltrasi otot-otot ekstraokular oleh limfosit dan cairan edema pada suatu reaksi inflamasi akut. Orbita berbentuk konus ditutupi oleh tulang; dan pembengkakan otot-otot ekstraokular karena ruang tertutup ini menyebabkan protopsis bola mata dan gangguan pergerakan otot, mengakibatkan diplopia. Pembesaran otot okular dapat ditunjukkan dengan baik menggunakan CT scan orbital atau MRI. Bila pembengkakan otot terjadi ke posterior, menuju apeks dari konus orbitalis, nervus optikus tertekan dan bila hal ini terjadi, inilah yang akan mungkin menyebabkan hilangnya penglihatan. Dermopatia tiroid terdiri dari penebalan kulit, terutama kulit di atas tibia bagian bawah, yang disebabkan penumpukan glikosaminoglikans. Hal ini relatif jarang terjadi pada kira-kira 2-3% pasien dengan penyakit Graves. Biasanya dihubungkan dengan

oftalmopati dan titer serum TSH-R Ab [stim] yang sangat tinggi. Kulit sangat menebal dan tidak dapat dicubi. Kadang-kadang mengenai seluruh tungkai bawah dan dapat meluas sampai ke kaki. Keterlibatan tulang (osteopati) dengan pembentukan tulang subperiosteal dan pembengkakan terutama gelas pada tulang-tulang metakarpal. Ini juga adalah penemuan yang relatif jarang. Penemuan yang lebih sering pada penyakit Graves adalah pemisahan/separasi kuku dari bantalannya atau onikolisis.

B. Pemeriksaan Laboratorium : Hasil pemeriksaan laboratorium pada hipotiroidisme telah dijelaskan pada bagian uji tiroid. Sebenarnya, kombinasi peningkatan FT₄I atau FT₄ dan TSH tesupresi membuat diagnosis hipertiroidisme. Pada penyakit Graves awal dan rekuren, T₃ dapat disekresikan pada jumlah berlebih sebelum T₄, jadi serum T₄ dapat normal sementara T₃ meningkat. Jadi, jika TSH disupresi dan FT₄I tidak meningkat, maka T₃ harus diukur. Autoantibodi biasanya ada, terutama imunoglobulin yang menstimulasi TSH-R Ab [stim]. Ini merupakan uji diagnostik yang membantu pada pasien tiroid yang "apatetik" atau pada pasien yang mengalami eksoftalmus unilateral tanpa tanda-tanda yang jelas atau manifestasi laboratorium adanya penyakit Graves. Ambilan radioiodin berguna ketika diduga ada hipotiroidisme ambilan rendah; ini dapat terjadi pada fase subakut atau tiroiditis Hashimoto. Jenis hipopertiroidisme ini seringkali sembuh spontan. *Scan technetium* atau ¹²³I dapat membantu bila dibutuhkan untuk memperlihatkan ukuran kelenjar dan mendeteksi adanya nodul "panas" atau "dingin. Sejak uji TSH ultrasensitif dapat mendeteksi supresi TSH, uji TRH dan uji supresi TSH jarang dianjurkan. Ekografi dan CT scan orbita telah menunjukkan adanya pembesaran otot pada kebanyakan pasien dengan penyakit Graves walaupun tidak terdapat tanda-tanda klinis oftalmopati. Pada pasien dengan tandatanda klinis oftalmopati, pembesaran otot orbita sering sangat menonjol.

Diagnosis Banding

Penyakit Graves kadang-kadang terdapat dalam bentuk tidak biasa atau atipis, di mana diagnosis bisa tidak begitu jelas. Atrofi otot yang menonjol

mengarah pada adanya miopati berat yang harus dibedakan dari kelainan neurologis primer. Paralisis periodik tirotoksikosis biasanya terjadi pada pria Oriental dan datang dengan serangan mendadak paralisis flasid dan hipokalemia. Paralisis membaik sendirinya dan dapat dicegah dengan tambahan K^+ dan penghambat beta-adrenergik. Penyakit ini diobati dengan terapi tirotoksikosis yang tepat. Pasien dengan penyakit jantung tiroid muncul terutama dengan gejala keterlibatan jantung --khususnya fibrilasi atrial refrakter yang tidak peka terhadap digoksin-- atau gagal jantung dengan curah yang tinggi. Kira-kira 50% pasien ini tidak terbukti ada penyakit jantung yang mendasari, dan masalah jantung disembuhkan dengan terapi tirotoksikosis. Pasien-pasien tua akan datang dengan penurunan berat badan, goiter kecil, fibrilasi atrial lambat, dan depresi berat, dan tidak ada gambaran klinis adanya peningkatan reaktivitas katekolamin. Pasien flasid ini menderita "hipertiroidisme apatetik". Akhirnya, beberapa wanita muda mengalami amenorea dan infertilitas sebagai gejala-gejala primer. Pada semua contoh-contoh ini, diagnosis penyakit Graves biasanya dapat dibuat dengan pemeriksaan klinis dan laboratoris tersebut di atas.

Pada sindroma disebut "hipertiroidemia disalbuminemia familial" , protein abnormal seperti albumin ada pada serum yang sebagian mengikat T_4 tapi tidak T_3 . Hal ini berakibat peningkatan T_4 dan FT_4I serum, tapi T_3 , T_4 bebas, dan TSH normal. Hal yang penting ialah membedakan keadaan eutiroid dengan hipertiroidisme. Di samping tidak adanya gambaran klinis hipertiroidisme, T_3 serum dan kadar TSH normal akan menyingkirkan diagnosis hipertiroidisme.

Komplikasi

Krisis Tirotoksikosis ("*thyroid storm*") adalah eksaserbasi akut semua gejala tirotoksikosis, sering terjadi sebagai suatu sindroma yang demikian berat sehingga dapat menyebabkan kematian. Kadang-kadang krisis tiroid dapat ringan dan nampak hanya sebagai reaksi febris yang tidak bisa dijelaskan setelah operasi tiroid pada pasien yang persiapannya tidak adekuat. Lebih sering, terjadi dalam bentuk yang lebih berat, setelah operasi, terapi iodin radioaktif atau partus pada pasien dengan tirotoksikosis yang tidak terkontrol adekuat atau selama penyakit

atau kelainan stres yang berat, seperti diabetes yang tidak terkontrol, trauma, infeksi akut, reaksi obat yang berat, atau infark miokard. Manifestasi klinis krisis tiroid adalah hipermetabolisme yang menonjol dan respons adrenergik berlebihan. Febris dari 38 sampai 41°C (100-106°F) dan dihubungkan dengan muka kemerahan dan keringat banyak. Terdapat takikardi berat sering dengan fibrilasi atrium, tekanan nadi tinggi dan kadang-kadang gagal jantung. Gejala susunan saraf pusat termasuk agitasi berat, gelisah, delirium, dan koma. Gejala gastrointestinal termasuk muntah, diare dan ikterus. Akibat fatal ada hubungannya dengan gagal jantung dan syok^(1,2,6)

Pernah diduga bahwa krisis tiroid adalah akibat bahwa pelepasan mendadak atau "dumping" cadangan tiroksin dan triiodotironin dari kelenjar tirotoksikosis. Pemeriksaan lebih teliti telah mengungkapkan bahwa kadar T₄ dan T₃ serum pada pasien dengan krisis tiroid tidaklah lebih tinggi daripada pasien tirotoksikosis tanpa krisis tiroid. Tidak ada bukti bahwa krisis tiroid disebabkan oleh produksi triiodotironin berlebihan. Ada bukti bahwa pada tirotoksikosis terdapat peningkatan jumlah tempat pengikatan untuk katekolamin, sehingga jantung dan jaringan saraf mempunyai kepekaan yang meningkat terhadap katekolamin dalam sirkulasi. Tambahan pula, terdapat penurunan pengikatan terhadap TBG, dengan peningkatan T₃ dan T₄ bebas. Teori saat ini bahwa dalam keadaan seperti ini, dengan tempat pengikatan yang bertambah yang tersedia untuk katekolamin, suatu penyakit akut; infeksi atau stres bedah memacu pengeluaran katekolamin, yang bersama-sama kadar T₄ dan T₃ bebas yang tinggi, menimbulkan problem akut ini.

Gambaran diagnostik klinis yang paling menonjol dari krisis tirotoksikosis adalah hiperpireksia yang jauh lebih berat dari tandatanda lain. Penemuan laboratorium termasuk T₄, FT₄ dan T₃ serum, juga TSH yang tersupresi.

Terapi Penyakit Graves

Walaupun mekanisme autoimun bertanggung jawab atas penyakit sindroma Graves, pengelolaannya terutama ditujukan terhadap mengendalikan hipertiroidisme. Terdapat 3 metode yang tersedia (1) terapi obat anti tiroid (2) bedah dan (3) terapi iodin radioaktif.

A. Terapi Obat Antitiroid : Secara umum, terapi dengan obat antitiroid paling berguna pada pasien-pasien muda dengan kelenjar yang kecil dan penyakit ringan. Obat-obatan ini (propil tiourasil atau metimazol) diberikan sampai penyakitnya mengalami remisi spontan. Ini terjadi pada 20-40% pasien yang diobati untuk 6 bulan sampai 15 tahun. Walaupun ini merupakan satu-satunya terapi yang meninggalkan kelenjar tiroid yang utuh, ini membutuhkan waktu pengawasan yang lama, dan insidens kambuh tinggi, mungkin 60-80% meskipun pada pasien-pasien pilihan. Angka kekanbuhan dapat diturunkan dengan menggunakan regimen penghambat tiroid total yang akan dijelaskan di bawah. Terapi dengan obat-obatan antitiroid biasanya dimulai dengan dosis besar terbagi; bila pasien telah menjadi eutiroid secara klinis, terapi rumatan dapat dicapai dengan suatu dosis tunggal yang lebih kecil pada pagi hari. Suatu regimen umum terdiri dari propil tiourasil 100-150 mg tiap 6 jam mula-mulanya dan kemudian dalam waktu 4-8 minggu menurunkan dosis sampai 50-200 mg sekali atau dua kali sehari. Propiltiourasil mempunyai, satu kelebihan dibanding metimazol yakni bahwa propil tiourasil menghambat sebagian konversi T_4 jadi T_3 , sehingga efektif dalam menurunkan hormon tiroid aktif dengan cepat. Sebaliknya, metimazol mempunyai lama kerja yang lebih panjang dan lebih berguna bila diinginkan terapi dengan dosis tunggal. Suatu program tipikal akan dimulai dengan dosis 40 mg metimazol tiap pagi selama 1-2 bulan; dosis ini kemudian diturunkan menjadi 5-20 tiap pagi untuk terapi rumatan. Uji laboratorium yang paling bernilai dalam memantau perjalanan terapi adalah FT_4 serum dan TSH.

Metode alternatif lainnya menggunakan konsep penghambatan total aktivitas tiroid. Pasien diobati dengan metimazol sampai eutiroid (sekitar 3-6 bulan), tapi selain dilanjutkan dengan penurunan dosis metimazol, pada saat ini levotiroksin ditambahkan dengan dosis sekitar 0,1 mg/hari. Kemudian pasien terus mendapat kombinasi metimazol 10 mg/hari dan levotiroksin 0,1 mg/hari untuk 12-24 bulan. Pada akhir dari waktu ini, atau ketika ukuran kelenjar kembali normal, metimazol dihentikan dan levotiroksin dilanjutkan untuk beberapa tahun. Dengan terapi ini, penurunan titer antibodi antitiroid sangat hebat, dan remisi jangka panjang terjadi pada 60-80% pasien yang diobati.

1. Lama terapi- Lama terapi dengan obat-obat antitiroid pada penyakit Graves cukup bervariasi dan dapat berkisar dari 6 bulan sampai 20 tahun. Remisi yang dipertahankan dapat diramalkan pada 80% pasien-pasien yang diterapi dengan karakteristik sebagai berikut : (1) kelenjar tiroid kembali normal ukurannya (2) pasien dapat dikontrol dengan obat antitiroid dosis yang relatif kecil. (3) TSH R Ab [stim] tidak lagi dideteksi dalam serum (4) jika kelenjar tiroid kembali secara normal bisa disupresi setelah pemberian liotironin.

2. Reaksi terhadap obat- Reaksi alergi terhadap obat-obatan antitiroid termasuk rash (kira-kira 5% pasien) atau agranulositosis (kira-kira 0,5% pasien). Rash dapat dengan mudah ditangani dengan pemberian antihistamin dan bukan indikasi untuk menghentikan terapi kecuali kalau berat dan generalisata. Agranulositosis adalah suatu indikasi untuk segera menghentikan terapi obat antitiroid, pemberian terapi antibiotik yang tepat, dan mengganti ke jenis terapi alternatif, biasanya iodin radioaktif. Agranulositosis biasanya ditandai oleh sakit tenggorok dan panas. Jadi, semua pasien yang menerima obat-obat antitiroid diperintahkan bahwa bila terjadi sakit tenggorokan atau panas, mereka harus segera berhenti minum obat, memeriksa jumlah sel darah putih dan hitung jenis, dan pergi ke dokter. Jika hitung sel darah putih normal, obat antitiroid dapat dilanjutkan kembali. Ikterus kolestatik, edema angioneurotik, toksitas hepatoselular dan artralgia akut adalah efek samping yang jarang namun serius yang membutuhkan penghentian terapi bila terjadi.

B. Terapi Bedah : Tiroidektomi subtotal adalah terapi pilihan untuk pasien-pasien dengan kelenjar yang sangat besar atau goiter multinodular. Pasien dipersiapkan dengan obat antitiroid sampai eutitoid (kira-kira 6 minggu). Sebagai tambahan, mulai 2 minggu sebelum hari operasi, pasien diberikan larutan jenuh kalium iodida, 5 tetes 2 kali sehari. Regimen ini secara empiris menunjukkan bahwa dapat mengurangi vaskularitas kelenjar dan mempermudah operasi.

Terdapat ketidaksepakatan tentang berapa banyak jaringan tiroid harus diangkat. Tiroidektomi total biasanya tidak perlu kecuali bila pasien mempunyai oftalmopati progresif yang berat. Sebaliknya, bila terlalu banyak jaringan tiroid ditinggalkan, penyakitnya akan kambuh. Kebanyakan ahli bedah meninggalkan 2-

3 gram jaringan tiroid pada masing-masing sisi leher. Walaupun beberapa pasien tidak memerlukan tambahan tiroid setelah tiroidektomi untuk penyakit Graves, kebanyakan pasien memerlukannya.

Hipoparatiroidisme dan perlukaan nervus laringeus rekuren terjadi sebagai komplikasi pembedahan pada kira-kira 1% kasus.

C. Terapi Iodin Radioaktif : Di Amerika Serikat, terapi dengan natrium iodida I131 adalah terapi terpilih untuk kebanyakan pasien di atas 21 tahun. Pada banyak pasien tanpa dasar penyakit jantung, iodin radioaktif dapat segera diberikan dengan dosis 80-120 $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ taksiran berat tiroid dengan dasar pemeriksaan fisik dan scan rektilinear iodida ^{123}I . Dosis dikoreksi untuk ambilan iodin sesuai rumus berikut :

$$^{131}(\mu\text{Ci}/\text{g}) \times \text{berat tiroid (g)} \times \frac{\text{Perkiraan ambilan RAI 24 jam}}{100} = \text{Dosis terapeutik } ^{131}\text{I dalam } \mu\text{Ci}$$

Pada pasien dengan dasar penyakit jantung, tirotoksikosis berat atau kelenjar yang besar (di atas 100 gram) biasanya diinginkan agar dicapai keadaan eutiroid sebelum iodin radioaktif dimuhi. Pasien-pasien ini diobati dengan obat-obat antitiroid (seperti di atas) sampai mereka eutiroid; terapi kemudian dihentikan selama 5-7 hari; kemudian ditentukan ambilan iodin radioaktif dan juga dilakukan scan; dan suatu dosis 100-150 $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ berat tiroid, dihitung berdasarkan ambilan ini. Suatu dosis yang sedikit lebih besar diperlukan pada pasien-pasien yang sebelumnya diobati dengan obat-obat antitiroid. Setelah pemberian iodin radioaktif, kelenjar akan mengkerut dan pasien biasanya akan jadi eutiroid dalam waktu 6-12 minggu.

Komplikasi utama terapi radioaktif adalah hipotiroidisme, yang akhirnya terjadi pada 80% atau lebih pasien yang diobati secara adekuat. Hal ini tidak perlu dianggap betul-betul sebagai komplikasi dan bahkan hal inilah yang merupakan jaminan terbaik bahwa pasien tidak akan mengalami kekambuhan hipertiroidisme. Indeks FT_4 serum dan kadar TSH harus diikuti dan bila mereka menunjukkan terjadinya hipotiroidisme, terapi pengganti yang tepat dengan levotiroksin 0,05-0,2 mg/hari diberikan.

Hipotiroidisme terjadi setelah jenis manapun dari terapi untuk penyakit Graves -walau setelah terapi dengan antitiroid; pada beberapa pasien, penyakit Graves yang "sudah habis" merupakan hasil akhir penyakit tiroid autoimun. Oleh karena itu, semua pasien dengan penyakit Graves membutuhkan follow up seumur hidup untuk memastikan bahwa mereka tetap dalam keadaan eutiroid.

D. Tindakan-tindakan Medis Lain : Selama fase akut tiroitoksikosis agen penghambat beta adrenergik sangat membantu. Propranolol, 10-40 mg tiap 6 jam, akan mengendalikan takikardi, hipertensi bersamaan dengan kembalinya kadar tiroksin serum menjadi normal. Nutrisi yang mencukupi, termasuk suplemen multivitamin adalah sangat penting. Barbiturat mempercepat metabolisme T_4 dan fenobarbital bisa berguna baik untuk klihat sedasinya maupun untuk menurunkan kadar T_4 . Natrium ipodat atau asam iopnoat telah terlihat menghambat sintesis hormon tiroid dan juga pelepasannya seperti konversi perifer T_4 menjadi T_3 . Jadi, pada dosis 1 gram sehari, obat ini dengan cepat mengembalikan keadaan eutiroid. Obat ini akan membuat kelenjar tersaturasi dengan iodida, jadi harus digunakan sebelum terapi ^{131}I atau obat antitiroid dengan propiltiourasil atau metimazol. Pada pasien dengan goiter nodular toksika dan reaksi alergi berat terhadap obat-obat antitiroid, natrium ipodat dan penghambat beta dapat digunakan secara efektif dalam persiapan untuk operasi.

Pilihan Terapi

Pilihan terapi akan bervariasi sesuai dengan perjalanan dan beratnya penyakit dan kebiasaan yang berlaku. Sebagai contoh, di Amerika Serikat, terapi radioiodin menjadi terapi pilihan untuk kebanyakan pasien, sementara di Eropa dan Asia, lebih disukai terapi dengan obat-obat antitiroid. Menurut pendapat pengarang, kebanyakan pasien harus diobati dengan obat-obat antitiroid sampai eutiroid. Jika ada respons tepat dan kelenjar mulai mengecil, pilihan terapi dengan obat-obat antitiroid jangka panjang dengan atau tanpa terapi levotiroksin simultan harus dipertimbangkan. Jika dosis obat antitiroid besar yang dibutuhkan untuk mengendalikan keadaan dan kelenjar tidak mengecil sebagai respons terhadap terapi, maka radioiodin menjadi terapi pilihan. Jika kelenjar sangat besar (> 150 g) atau multinodular--atau jika pasien ingin segera hamil-- maka tiroidektomi

merupakan pilihan cukup beralasan. Reaksi alergi serius terhadap obat antitiroid merupakan indikasi terapi radioiodin.

Terapi Komplikasi

A. Krisis Tirotoksikosis : Krisis tirotoksikosis (*thyroid storm*) membutuhkan penanganan intensif. Propranolol, 1-2 mg pelan-pelan intravena atau 40-80 mg tiap 6 jam per oral, sangatlah penting dalam memantau aritmia. Bila ada gagal jantung berat atau asma dan aritmia, pemberian secara hati-hati verapamil intravena dengan dosis 5-10 mg cukup efektif. Sintesis hormon dihambat oleh pemberian propiltiourasil, 250 mg tiap 6 jam. Jika pasien tidak dapat makan obat lewat mulut, maka dapat diberikan metimazol dengan dosis 25 mg tiap 6 jam dengan bentuk suppositoria rektal atau enema. Setelah pemberian obat-obat antitiroid, pelepasan hormon dihambat oleh pemberian natrium iodida, 1 gr secara intravena dalam 24 jam, atau larutan jenuh kalium iodida, 10 tetes dua kali sehari. Natrium ipodat, 1 gr sehari diberikan secara intravena atau per oral, dapat digunakan sebagai pengganti natrium iodida, tapi ini akan menghambat penggunaan definitif terapi radioiodin untuk 3-6 bulan. Konversi T_4 menjadi T_3 dihambat sebagian oleh kombinasi propranolol dan propiltiourasil, tapi pemberian hidrokortison hemisuksinat 50 mg intravena tiap 6 jam, sebagai tambahan. Terapi suportif termasuk selimut penutup dan asetaminofen untuk membantu mengendalikan panas. Aspirin kemungkinan merupakan kontraindikasi, oleh karena kecenderungannya untuk mengikat TBC dan menyinkronkan tiroksin, menyebabkan lebih banyak tiroksin yang tersedia dalam bentuk bebas. Cairan, elektrolit dan nutrisi adalah penting. Untuk sedasi, fenobarbital kemungkinan paling baik karena mempercepat metabolisme perifer dan inaktivasi tiroksin dan triiodotironin, akhirnya menyebabkan kadar-kadar ini menurun. Oksigen, diuretika dan digitalis diindikasikan untuk gagal jantung. Akhirnya, sangatlah penting untuk mengobati proses penyakit dasar yang mungkin menimbulkan eksaserbasi akut. Jadi, antibiotik, obat-obat anti alergi dan pelayanan pascabedah merupakan indikasi untuk penanganan masalah-masalah ini. Tindakan-tindakan ekstrim (jarang diperlukan) untuk mengendalikan krisis tirotoksikosis termasuk

plasmaferesis untuk menghilangkan kadar tiroxin sirkulasi yang tinggi atau dialisis peritoneum untuk maksud yang sama.

B. Oftalmopati : Penanganan oftalmopati karena penyakit Graves melibatkan kerjasama erat antara ahli endokrinologi dan ahli mata. Penanganan penyakit tiroid seperti digambarkan di atas, tapi berdasar pendapat pengarang bab ini, diindikasikan eksisi total kelenjar tiroid atau ablasi total kelenjar dengan iodin radioaktif. Walaupun terdapat kontroversi tentang perlunya ablasi total, pengangkatan atau destruksi kelenjar tiroid pasti mencegah eksaserbasi dan kekambuhan yang akan memperburuk oftalmopati residual. Satu seri prednison setelah terapi radioiodin akan mencegah peningkatan sementara antibodi tiroid setelah ablasi radioiodin kelenjar. Tetap mengelevasikan kepala akan mengurangi edema periorbital. Untuk reaksi inflamasi akut yang berat suatu terapi kortikosteroid jangka pendek seringkali efektif, contoh prednison 100 mg tiap hari per oral dalam dosis terbagi untuk 7-14 hari. Kemudian setiap dua hari selama 6-12 minggu. Bila terapi kortikosteroid tidak efektif. Terapi foto rontgen eksterna pada darah retrobulber dapat menolong. Dosis biasanya 2000 cGy pada 10 fraksi yang diberikan selama periode waktu 2 minggu. Lensa dan struktur kamera anterior harus diberi pelindung.

Pada kasus-kasus sangat berat dengan ancaman terhadap penglihatan dapat digunakan dekompresi orbita. Satu jenis dekompresi orbita menyangkut pendekatan transantral melalui sinus maksilaris dengan mengangkat rantai dinding lateral orbita. Pada pendekatan anterior alternatif, orbita dimasuki lewat bawah bola mata, dan sebagai rantai dan dinding orbita diangkat. Kedua pendekatan telah terbukti sangat efektif dan eksoftalmos dapat dikurangi sampai 5-7 mm pada tiap mata dengan teknik ini. Setelah proses akut mereda, pasien seringkali mengalami penglihatan ganda atau kelainan kelopak mata karena fibrosis otot dan kontraktur. Hal ini bisa dikoreksi dengan operasi kelopak kosmetis atau bedah otot mata.

C. Tirotoksikosis dan Kehamilan : Tirotoksikosis selama kehamilan memberikan suatu masalah khusus. Iodin radioaktif merupakan kontraindikasi karena menembus plasenta secara bebas dan dapat melukai tiroid fetus. Tersedia dua pilihan lain yang baik. Bila penyakit dideteksi pada trimester pertama, pasien

dapat dipersiapkan dengan propiltiourasil dan tiroidektomi subtotal dapat dilakukan dengan aman pada trimester kedua. Perlu memberikan suplemen tiroid selama keseimbangan kehamilan. Alternatif lain adalah pasien dapat diobati dengan obat-obatan antitiroid selama kehamilan, dengan menunda keputusan mengenai penanganan jangka panjang sampai setelah melahirkan. Dosis obat-obat antitiroid harus dijaga seminimal mungkin yang diperlukan untuk mengendalikan gejala-gejala, karena obat-obatan ini menembus plasenta dan bisa berpengaruh pada fungsi dari kelenjar tiroid fetus. Bila penyakit bisa dikendalikan dengan dosis awal propiltiourasil 300 mg atau kurang dan dosis pemeliharaan 50-150 mg/hari, kemungkinan terjadinya hipotiroidisme fetus sangatlah kecil. FT₄I atau FT₄ harus dipertahankan pada batas atas ukuran normal dengan cara penurunan dosis propiltiourasil untuk penyesuaian. Triksin suplemen tidak diperlukan. Menyusui tidak merupakan kontraindikasi karena propiltiourasil tidak dikonsentrasikan di susu.

Penyakit Graves dapat terjadi pada bayi yang baru lahir. Nampaknya ada 2 bentuk penyakit pada neonatus pada ke 2 jenis ini, ibu mempunyai penyakit Graves atau anamnestic pernah kena penyakit Graves. Akhir-akhir ini pada jenis pertama, anak dilahirkan kecil dengan otot-otot lemah, takikardi, panas dan sering distress respirasi atau ikterus neonatorum. Pemeriksaan menunjukkan kelenjar tiroid yang membesar dan kadang-kadang mata membengkak, yang menonjol. Denyut jantung cepat, suhu meningkat dan akhirnya kegagalan jantung. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan FT₄I atau FT₄ yang meningkat, T₃ sangat meningkat dan biasanya TSH yang rendah-bertentangan dengan bayi normal, yang mempunyai TSH yang tinggi pada waktu lahir. Umur tulang bisa dipercepat. TSH-R Ab [stim] seringkali ditemukan baik pada serum bayi maupun ibu. Patogenesis sindroma ini diperkirakan menyangkut transfer transplasental TSH-R Ab [stim] dan ibu ke janin yang diikuti oleh terjadinya tirotoksikosis. Penyakit ini sembuh sendiri dan sembuh dalam jangka waktu 4-12 minggu, bersamaan dengan turunnya TSH-R Ab [stim] anak. Terapi untuk bayi termasuk propiltiourasil dalam dosis 5-10 mg/kg/hari (dalam dosis terbagi dengan selang waktu 8 jam); larutan iodine kuat (Lugol) 1 tetes (8 mg kalium iodida) tiap 8 jam dan propranolol

2 mg/kg/hari dalam dosis terbagi. Sebagai tambahan, nutrisi mencukupi, antibiotik bila ada infeksi, sedatif bila perlu dan terapi suportif merupakan indikasi. Bila anak sangat toksik, terapi kortikosteroid (prednison 2 mg/kg/hari) akan menghambat sebagian konversi T_4 jadi T_3 dan bisa berguna dalam fase akut. Obat-obatan di atas secara bertahap dikurangi bersamaan dengan membaiknya si anak dan biasanya dapat dihentikan setelah 6-12 minggu.

Bentuk kedua dari penyakit Graves neonatus terjadi pada anak-anak dari keluarga dengan insiden penyakit Graves yang tinggi. Gejala-gejala terjadi lebih lambat dan tidak bisa diperhatikan sampai anak berumur 3-6 bulan. Sindrome ini diperkirakan diturunkan secara genetik sejati dari imunoregulasi limfosit yang terganggu. Ini jauh lebih berat dengan mortalitas 20% dan tanda-tanda disfungsi otak yang menetap walaupun setelah terapi yang berhasil. Hipertiroidisme dapat bertahan selama bulanan atau tahunan dan membutuhkan terapi yang lama.

Serum ibu dapat mengandung antibodi penghambat TSH-R yang dapat menembus plasenta dan menimbulkan hipotiroidisme transien pada bayi. Kondisi ini dapat diobati dengan tambahan T_4 untuk waktu singkat.

Perjalanan dan Prognosis

Secara umum, perjalanan penyakit Graves adalah ditandai oleh remisi dan eksaserbasi untuk jangka waktu yang lama kecuali kalau kelenjar dirusak dengan pembedahan atau iodin radioaktif. Walaupun beberapa pasien bisa tetap eutiroid untuk jangka waktu lama setelah terapi, banyak yang akhirnya mendapatkan hipotiroidisme. Jadi, follow-up seumur hidup merupakan indikasi untuk semua pasien dengan penyakit Graves.

2. BENTUK-BENTUK LAIN TIROTOKSIKOSIS

Adenoma Toksik (Penyakit Plummer)

Adenoma fungsional yang mensekresi T_3 dan T_4 berlebihan akan menyebabkan hipertiroidisme. Lesi-lesi ini mulai sebagai "nodul panas" pada scan tiroid, pelan-pelan bertambah dalam ukuran dan bertahap mensupresi lobus lain dari kelenjar tiroid. Pasien yang khas adalah individu tua (biasanya lebih dari 40

tahun) yang mencatat pertumbuhan akhir-akhir ini dari nodul tiroid yang telah lama ada. Terlihat gejala-gejala penurunan berat badan, kelemahan napas sesak, palpitasi, takikardi dan intoleransi terhadap panas. Tingkat 24 oftalmopati infiltratif tidak pernah dijumpai. Pemeriksaan fisik menunjukkan adanya nodul berbatas jelas pada satu sisi dengan sangat sedikit jaringan tiroid pada sisi lain. Pemeriksaan laboratorium biasanya memperlihatkan TSH tersupresi dan kadar T₃ serum yang sangat meningkat, dengan hanya peningkatan kadar tiroksin yang "border-line". Scan menunjukkan bahwa nodul ini "panas". Adenoma-adenoma toksik hampir selalu adalah adenoma folikuler dan hampir tidak pernah ganas. Mereka mudah ditangani dengan pemberian obat-obat antitiroid seperti propil tiourasil 100 mg tiap 6 jam atau metimazol 10 mg tiap 6 jam diikuti oleh lobektomi unilateral atau dengan iodine radioaktif. Natrium iodida ¹³¹I dalam dosis 20-30 mCi biasanya, dibutuhkan untuk menghancurkan neoplasma jinak. Iodine radioaktif lebih dipilih untuk nodul toksik yang lebih kecil tetapi yang lebih besar terbaik ditangani dengan operasi.

Goiter Toksik Multinodular

Kelainan ini terjadi pada pasien-pasien tua dengan goiter multinodular yang lama. Oftalmopati sangatlah jarang. Klinis pasien menunjukkan takikardi, kegagalan jantung atau aritmia dan kadang-kadang penurunan berat badan, nervous, tremor dan berkeringat. Pemeriksaan fisik memperlihatkan goiter multinodular yang dapat kecil atau cukup besar dan bahkan membesar sampai substernal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan TSH tersupresi dan kadar T₃ serum yang sangat meningkat, dengan peningkatan kadar T₄ serum yang tidak terlalu menyolok. Scan radioiodin menunjukkan nodul fungsional multipel pada kelenjar atau kadang-kadang penyebaran iodine radioaktif yang tidak teratur dan bercak-bercak.

Hipertiroidisme pada pasien-pasien dengan goiter multinodular sering dapat ditimbulkan dengan pemberian iodine (efek "jodbasedow" atau hipertiroidisme yang diinduksi oleh iodida). Beberapa adenoma tiroid tidak mengalami efek Wolff-Chaikoff dan tidak dapat beradaptasi terhadap muatan iodida. Jadi, efek-

efek ini didorong oleh kelebihan produksi hormon karena kadar iodida sirkulasi yang tinggi. Ini adalah mekanisme untuk berkembangnya hipertiroidisme setelah pemberian obat antiaritmia amiodaron .

Penanganan goiter nodular toksika cukup sukar. Penanganan keadaan hipertiroid dengan hipertiroid dengan obat-obat antitiroid diikuti dengan tiroidektomi subtotal tampaknya akan menjadi terapi pilihan, namun sering pasien-pasien ini sudah tua dan memiliki penyakit lain sehingga pasien-pasien ini seringkali merupakan pasien dengan risiko operasi yang buruk. Nodul toksik dapat dihancurkan dengan ^{131}I , tapi goiter multinodular akan tetap ada, dan nodul-nodul lain dapat menjadi toksik, sehingga dibutuhkan dosis ulangan ^{131}I .

Amiodaron adalah obat antiaritmia yang mengandung 37,3% iodin. Dalam tubuh, obat ini disimpan dalam lemak, miokardium, hepar dan paru-paru dan memiliki waktu paruh kira-kira 50 hari. Kira-kira 2% pasien diobati dengan amiodaron mengalami tirotoksis. Hal ini menimbulkan masalah yang paling sukar. Pasien yang mendapat amiodaron mempunyai penyakit jantung serius yang mendasari, dan pada banyak kasus obat ini tidak dapat dihentikan. Jika tirotoksikosis ringan, dapat dikendalikan dengan metimazol 40-60 mg sehari, sementara terapi amiodaron diteruskan. Jika penyakit berat, KClO_4 dengan dosis 250 mg tiap 6 jam dapat ditambahkan untuk menjenuhkan *iodida trap* dan mencegah ambilan iodida lebih lanjut. KClO_4 jangka panjang telah dihubungkan dengan anemia aplastik dan butuh pemantauan. Satusnya jalan untuk menghilangkan cadangan hormon tiroid yang besar adalah pembedahan untuk mengangkat goiter. Hal ini dapat hanya dapat dilakukan jika pasien mampu mengatasi sires tiroidektomi.

Tiroiditis Subakut atau Kronis

Keadaan ini akan dibicarakan pada bagian tersendiri, tetapi harus disebutkan di sini bahwa tiroiditis, baik subakut atau kronis dapat berupa perlepasan akut T_4 dan T_3 menimbulkan gejala-gejala tirotoksikosis dari ringan sampai berat. Penyakit-penyakit ini dapat dibedakan dari bentuk tirotoksikosis lain di mana

ambilan radioiodin jelas tersupresi, dan biasanya gejala-gejala menghilang spontan dalam waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan.

Tirotoksikosis Factitia

Ini adalah gangguan psikoneurotik di mana tiroksin atau hormon tiroid dimakan dalam jumlah berlebihan, biasanya untuk tujuan mengendalikan berat badan. Individu biasanya adalah seseorang yang berhubungan dengan obat-obatan sehingga mudah mendapatkan obat-obatan tiroid. Gambaran tirotoksikosis termasuk penurunan berat badan, nervous, palpitasi, takikardi dan tremor bisa didapatkan, tetapi tidak ada tanda-tanda atau goiter. Karakteristik adalah TSH disupresi, kadar T_4 dan T_3 serum yang meningkat dan tidak adanya ambilan iodin radioaktif. Penanganan membutuhkan diskusi yang berhati-hati tentang bahaya terapi tiroid jangka panjang, terutama kerusakan kardiovaskuler dan hilangnya otot, dan osteoporosis. Psikoterapi formal mungkin diperlukan.

Bentuk-Bentuk Jarang dari Tirotoksikosis

A. Struma Ovari : Pada sindroma ini, teratoma ovarium mengandung jaringan tiroid yang menjadi hiperaktif. Terjadi gambaran tirotoksikosis ringan, seperti penurunan berat badan, takikardi, tetapi tidak didapatkan goiter atau tanda-tanda mata. FT_4 dan T_3 serum sedikit naik, TSH serum tersupresi dan ambilan radioiodin di leher akan tidak ada sama sekali. Scan tubuh menunjukkan ambilan radioiodin pada pelvis. Penyakit ini dapat disembuhkan dengan pengangkatan teratoma.

B. Karsinoma Tiroid : Karsinoma tiroid, terutama karsinoma folikular dapat mengkonsentrasikan iodin radioaktif, tetapi hanya jarang, jarang karsinoma ini mempertahankan kemampuannya untuk mengkonversi iodida ini menjadi hormon aktif. Terdapat beberapa kasus kanker tiroid metastatik yang disertai hipertiroidisme. Gambaran klinis terdiri dari kelemahan, penurunan berat badan, dan palpitasi, nodul tiroid tapi tidak ada oftalmopati. Scan tubuh dengan ^{131}I menunjukkan daerah-daerah dengan ambilan yang biasanya jauh dari tiroid,

contoh : tulang atau paru. Terapi dengan dosis besar iodine radioaktif dapat menghancurkan deposit metastasik.

C. Mola Hidatidosa : Mola hidatiform menghasilkan gonadotropin korionik, yang mempunyai aktivitas seperti TSH yang intrinsik. Ini bisa menginduksi hiperplasia tiroid, *turn-over* iodine yang meningkat, TSH tersupresi dan peningkatan ringan kadar T_4 dan T_3 serum. Ini jarang dikaitkan dengan tirotoksikosis ringan kadar T_4 dan T_3 serum. Ini jarang dikaitkan dengan tirotoksikosis yang jelas dan dapat disembuhkan total dengan pengangkatan mola.

D. "Tirotoksikosis Hamburger" : Suatu tirotoksikosis epidemik di USA barat tengah yang ditelusuri pada pembuatan hamburger dari "otot leher", otot dari pengantungan leher pada ternak yang mengandung jaringan tiroid sapi. Departemen Pertanian Amerika Serikat sekarang telah melarang penggunaan bahan ini.

E. Sindroma Sekresi TSH yang Tidak Sesuai : Sekelompok pasien akhir-akhir ini dilaporkan mempunyai TSH imunoreaktif serum yang meningkat bersamaan dengan nilai tiroksin bebas serum yang meningkat. Ini disebut "Sindroma sekresi TSH yang tidak sesuai". Terdapat 2 jenis masalah : (1) Adenoma hipofisis yang mensekresi TSH; dan (2) Hipersekresi TSH hipofisis non-neoplastik.

Pasien dengan adenoma hipofisis yang mensekresi TSH biasanya mempunyai tirotoksikosis ringan dan goiter, sering dengan bukti adanya defisiensi hormon gonadotropin seperti amenorea atau impoten. Tidak ada tanda-tanda mata penyakit Graves. Pemeriksaan menunjukkan peningkatan T_4 dan T_3 serum total dan bebas. TSH serum biasanya tidak terdeteksi pada penyakit Graves, biasanya dalam batas normal atau bahkan meningkat. Sekresi TSH subunit α dari tumor ini jelas meningkat rasio molar subunit α : TSH lebih besar dari 1 biasanya diagnostik akan adanya adenoma hipofisis yang mensekresi TSH. Di samping itu, tidak ada respons hormonal terhadap TRH, dan peningkatan ambilan iodine radioaktif tidak dapat disupresi hormon tiroid. Pemeriksaan lapangan penglihatan dapat mengungkapkan adanya defek lapangan pandang temporal, dan CT scan atau MRI sella menunjukkan adanya tumor hipofisis. Penanganan biasanya menyangkut pengendalian tirotoksikosis dengan obat-obatan antitiroid dan

pengangkatan tumor hipofisis dengan hipofisektomi transsfenoidal. Tumor ini seringkali cukup agresif dan dapat membesar sampai ke luar dari sella. Bila tumor tidak dapat diangkat menyeluruh mungkin perlu mengobati tumor sisa dengan terapi radiasi dan untuk mengendalikan tirotoksikosis dengan iodin radioaktif. Stomatostatin jangka panjang (oktreotida) akan menekan sekresi TSH pada banyak pasien-pasien ini dan dapat menghambat pertumbuhan tumor pada beberapa pasien.

Hipersekresi TSH hipofisis non-neoplastik pada dasarnya adalah suatu bentuk resistensi hipofisis terhadap T_3 dan T_4 .

Kepustakaan :

1. Barrett, E.J. The thyroid gland. In Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. A cellular and molecular approach. 1st Edition. Saunders. Philadelphia. 2003 : 1035- 1048.
2. Magner JA : Thyroid stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocr Rev* 1990; 11:354
3. Glinoe D. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 276
4. Wall JR. Autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;229:1
5. Wilkin TJ. Mechanism of disease : receptor autoimmunity in endocrine disorders. *N Eng J Med* 1990; 323: 1318
6. Surks MI. American thyroid association guidelines for use of laboratory test in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263:1529
7. Solomon B. Current trend in the management of Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70:1518
8. Fenzi G. Clinical approach to goiter. *Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 2: 671