BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Tiroid

Kelenjar tiroid berada di bagian anterior leher, di sebelah dorsal bagian caudal laring dan bagian cranial trakea, terletak berhadapan dengan vertebra C 5-7 dan vertebra Th 1. Kedua lobus bersama-sama dengan isthmus memberi bentuk huruf “U”. Berat kelenjar tiroid bervariasi, antara 25–30 g pada orang dewasa, dan sedikit lebih berat pada perempuan. Kelenjar tiroid pada perempuan bisa mengalami pembesaran selama menstruasi dan kehamilan. Kelenjar tiroid terdiri atas lobus kanan dan kiri yang dihubungkan oleh isthmus yang sempit, dengan bagian *apex* menghadap ke atas sampai *linea oblique cartilage tiroidea* sedangkan bagian basis terletak di bawah setinggi cincin trakea keempat atau kelima. Kelenjar ini merupakan organ vaskular yang terbungkus oleh selubung yang berasal dari lamina *pretrachealis fasciae profundae*. Selubung ini melekatkan kelenjar pada laring dan trakea (Dorion, 2013 ; Snell, 2006).

Kelenjar tiroid melekat pada trakea dan *fascia pretrachealis*, dan melingkari trakea dua pertiga bahkan sampai tiga perempat lingkaran. Keempat kelenjar paratiroid umumnya terletak pada permukaan belakang kelenjar tiroid, tetapi letak dan, mungkin juga, jumlah kelenjar ini sering bervariasi. Batas-batas lobus kelenjar tiroid:

Anterolateral: *musculus sternotiroideus*, *venter superior musculus omohyoideus*, *musculus sternohyoideus*, dan pinggir anterior *musculus sterncleidomastoideus*.

Posterolateral: Selubung *carotis* dengan arteri *carotis communis*, vena jugularis interna, dan nervus vagus.

Medial: laring, trakea, faring, dan esofagus. Dekat dengan struktur-struktur ini adalah *musculus cricotiroideus* dan suplai sarafnya, nervus *laryngeus externus*. Di alur antara esofagus dan trakea terdapat nervus *laryngeus recurrens* (Sjamsuhidajat dan De Jong, 2005).

Pinggir posterior masing-masing lobus yang bulat berhubungan di posterior dengan kelenjar paratiroidea superior dan inferior dan anastomosis antara arteri tiroidea superior dan inferior.

Batas-batas isthmus kelenjar tiroid:

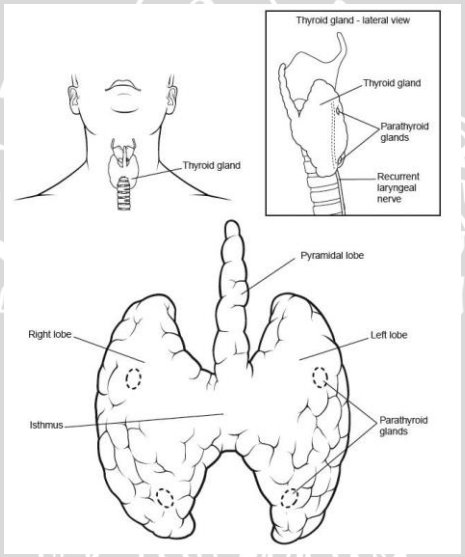
Anterior: *musculus sternotiroideus*, *musculus sternohyoideus*, vena jugularis anterior, *fascia*, dan kulit.

Posterior: cinci trakea 2,3,dan 4.

Cabang-cabang terminal arteri tiroidea superior beranastomosis sepanjang pinggir atas isthmus (Snell, 2006). (lihat gambar 2.1)

Kelenjar tiroid divaskularisasi oleh arteri *tiroidea superior*, dan arteri *tiroidea inferior* dan kadang-kadang juga dapat ditemukan arteri *tiroidea ima*. Arteri-arteri ini beranastomosis dengan luas di permukaan kelenjar. Arteri *tiroidea superior* merupakan cabang dari arteri *carotis externa*, dan berjalan turun menuju kutub atas setiap lobus bersama dengan nervus *laryngeus externus*. Arteri *tiroidea inferior* merupakan cabang dari *truncus thyrocervicalis*, berjalan ke atas

di belakang kelenjar sampai setinggi *cartilago cricoidea*. Kemudian membelok ke medial dan bawah untuk mencapai pinggir posterior kelenjar. Vena-vena dari kelenjar tiroid adalah vena *tiroidea superior*, vena *tiroidea media*, dan vena *tiroidea inferior*. Vena-vena ini akan bermuara ke dalam vena *brachiocephalica sinistra* di dalam rongga *thorax*. Inervasi utama kelenjar tiroid berasal dari sistem saraf otonom. Serabut parasimpatis berasal dari nervus *vagus*, dan serabut simpatis didistribusikan dari *sympathetic trunk* pada ganglia *superior*, *middle*, dan *inferior*. Nervus ini masuk kedalam kelenjar bersamaan dengan pembuluh darah. (Snell, 2006 ; Dorion, 2013)



Gambar 2.1 Anatomi Tiroid.
Tampak anterior dan lateral (Dorion, 2013).

Pembuluh limfe kelenjar tiroid melintas di dalam jaringan ikat antar lobulus dan berhubungan dengan anyaman pembuluh limfe kapsular. Dari sini pembuluh limfe menuju ke *lymphonodus cervicalis anterior profunda prelaryngealis*, *lymphonodus cervicalis anterior profunda pretrachealis* dan *lymphonodus cervicalis anterior profunda paratrachealis*. Di sebelah lateral, pembuluh limfe mengikuti vena *tiroidea superior* dan melintas ke *lymphonodus*

cervicalis profunda. Metastasis regional karsinoma tiroid bisa ditemukan secara lateral. Lebih tinggi di daerah leher sepanjang vena *jugularis interna*. Hal ini dapat dijelaskan melalui adanya invasi tumor dari kelenjar *pretracheal* dan *paratracheal* yang menyebabkan suatu obstruksi pada aliran normal limfe (Dorion, 2013).

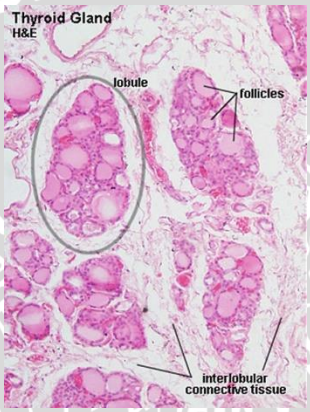
2.2 Histologi Tiroid

Kelenjar tiroid, yang terletak di daerah servikal, anterior terhadap laring, terdiri atas dua lobus yang dihubungkan oleh suatu isthmus. Jaringan tiroid terdiri atas ribuan folikel yang mengandung bulatan berepitel selapis dengan lumen berisikan suatu substansi gelatinosa yang disebut koloid. Pada sediaan, sel-sel folikel berbentuk gepeng sampai silindris dan folikel mempunyai diameter yang sangat bervariasi. Kelenjar dibungkus oleh simpai jaringan ikat longgar yang menjulurkan septa ke dalam parenkim. Septa ini berangsur-angsur menipis dan mencapai semua folikel, yang saling terpisah oleh jaringan ikat halus tidak teratur yang terutama terdiri atas serat retikulin (Eroschenko, 2010; Junqueira dan Carneiro, 2007).

Tampilan morfologi folikel tiroid bervariasi berdasarkan bagian kelenjar dan aktivitas fungsionalnya. Pada kenjar yang sama, folikel yang lebih besar penuh dengan koloid dan mempunyai epitel kuboid, dan dijumpai bersebelahan dengan folikel yang dilapisi epitel silindris. Meskipun ada variasi ini, kelenjar dikatakan hipoaktif bisa komposisi rata-rata folikel ini berupa epitel kuboid (Eroschenko, 2010; Junqueira dan Carneiro, 2007).

Epitel tiroid terdapat di atas lamina basal. Epitel folikel memiliki semua ciri sel yang secara serentak mensintesis, mensekresi, mengabsorbsi, dan

mencerna protein. Bagian basal sel-sel ini kaya akan retikulum endoplasma kasar. Intinya biasanya bulat dan terletak di pusat sel. Kutub apikal memiliki kompleks golgi yang jelas dan granula sekresi kecil dengan ciri morfologi koloid folikel. Di daerah ini terdapat banyak lisosom yang berdiameter 0,5-0,6 µm, dan beberapa fagosom besar. Membran sel kutub apikal memiliki cukup banyak mikrovili. Mitokondria dan sisterna retikulum endoplasma kasar tersebar diseluruh sitoplasma (Junqueira dan Carneiro, 2007).



Gambar 2.2 Histologi Kelenjar Tiroid
Sediaan tiroid yang memperlihatkan lobul, folikel-folikel, dan jaringan ikat interlobular (Junqueira dan Carneiro, 2007).

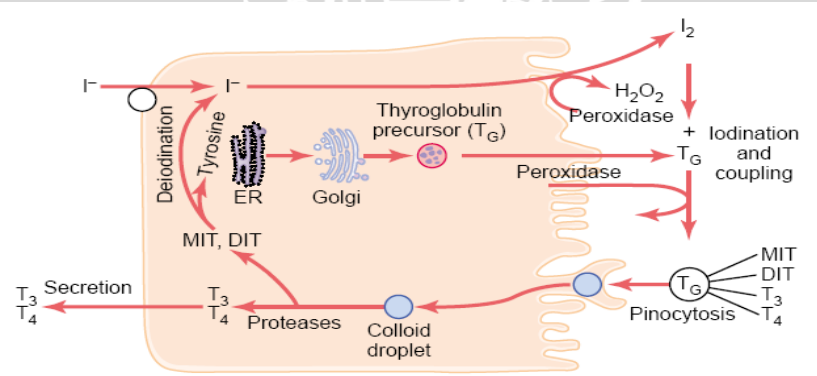
Jenis sel lain, yaitu sel parafolikel atau sel C, sebagai bagian dari epitel folikel atau sebagai kelompok tersendiri diantara folikel-folikel tiroid. Sel parafolikel sedikit lebih besar dan lebih pucat dibandingkan dengan sel folikel tiroid (Junqueira dan Carneiro, 2007).

2.3 Fisiologi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid berfungsi untuk pertumbuhan dan mempercepat metabolisme. Kelenjar tiroid menghasilkan dua macam hormon utama, yaitu tiroksin (T_4) dan triiodotironin (T_3). Kedua hormon ini meningkatkan kecepatan

metabolisme tubuh. Kekurangan total sekresi tiroid biasanya menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme basal kira-kira 40-50% di bawah normal, dan bila kelebihan sekresi tiroid dapat meningkatkan kecepatan metabolisme basal sampai setinggi 60-100% di atas normal. Sekresi kelenjar tiroid terutama diatur oleh hormon perangsang tiroid (TSH) yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior (Guyton dan Hall, 2008).

Bentuk aktif hormon ini adalah triiodotironin (T_3) yang sebagian besar berasal dari konversi hormon tiroksin (T_4) di perifer, dan sebagian kecil langsung dibentuk oleh kelenjar tiroid (lihat gambar 2.3). Hampir semua tiroksin akhirnya akan diubah menjadi triiodotironin di dalam jaringan, sehingga secara fungsional keduanya bersifat penting. Secara kualitatif, fungsi kedua hormon sama, tetapi keduanya berbeda dalam kecepatan dan intensitas kerjanya. Triiodotironin kira-kira empat kali lebih kuat daripada tiroksin, namun jumlahnya di dalam darah jauh lebih sedikit dan keberadaannya di dalam darah jauh lebih singkat daripada tiroksin (Sloane, 2004; Guyton dan Hall, 2008).



Gambar 2.3 Fisiologi Kelenjar Tiroid
Mekanisme seluler tiroid untuk pengangkutan yodium, pembentukan tiroksin dan triiodotironin, dan pelepasan tiroksin dan triiodotironin ke dalam darah. MIT, monoiodotirosin; DIT, diiodotirosin; T_3, triiodotironin; T_4, tiroksin; TG, tiroglobulin (Guyton dan Hall, 2008)

Yodium dibutuhkan untuk membentuk tiroksin, dalam jumlah normal setiap tahunnya dibutuhkan kira-kira 50mg yodium yang ditelan dalam bentuk iodida, atau kira-kira 1mg/minggu. Agar tidak terjadi defisiensi yodium, garam dapur yang umum dipakai diiodisasi dengan kira-kira satu bagian natrium iodida untuk setiap 100.000 bagian natrium klorida. Proses pembentukan hormon tiroid adalah:

(a) Proses penjeratan ion iodida dengan mekanisme pompa iodida. Pompa ini dapat memekatkan iodida kira-kira 30 kali konsentrasinya di dalam darah;

(b) *Proses pembentukan tiroglobulin. Tiroglobulin adalah glikoprotein besar yang nantinya akan* mensekresi hormon tiroid;

(c) Proses pengoksidasian ion iodida menjadi bentuk yodium. Proses ini dibantu oleh enzim peroksidase dan hidrogen peroksidase.

(d) Proses yodinasi asam amino tirosin. Pada proses ini yodium (I) akan menggantikan hidrogen (H) pada cincin benzena tirosin. Hal ini dapat terjadi karena afinitas yodium terhadap oksigen (O) pada cincin benzena lebih besar daripada hidrogen. Proses ini dibantu oleh enzim iodinase agar lebih cepat.

(e) Proses organifikasi tiroid. Pada proses ini tirosin yang sudah teriodinasi (jika teriodinasi oleh satu unsur I dinamakan monoiodotirosin dan jika dua unsur I menjadi diiodotirosin). Kemudian, selama beberapa menit, beberapa jam, dan bahkan beberapa hari berikutnya, semakin banyak sisa diiodotirosin yang saling bergandengan satu sama lain (proses *coupling*) (Guyton dan Hall, 2008).

Jika monoiodotirosin bergabung dengan diiodotirosin maka akan menjadi triiodotironin. Jika dua diiodotirosin bergabung akan menjadi tetraiodotironin atau yang lebih sering disebut tiroksin. Hormon tiroid tidak larut dalam air jadi untuk diedarkan dalam darah harus dibungkus oleh senyawa lain, dalam hal ini tiroglobulin. Tiroglobulin ini juga sering disebut protein pengikat plasma. Ikatan protein pengikat plasma dengan hormon tiroid terutama tiroksin sangat kuat jadi tiroksin lama keluar dari protein ini. Sedangkan triiodotironin lebih mudah dilepas karena ikatannya lebih lemah (Sloane, 2004; Guyton dan Hall, 2008).

2.4 Tumor Tiroid

2.4.1 Epidemiologi Tumor Tiroid

Insiden tumor tiroid berkisar antara 5% sampai 50% bergantung pada populasi tertentu dan sensitivitas dari teknik deteksi. Insiden tumor tiroid meningkat sesuai dengan usia, jenis kelamin, terpaparnya terhadap radiasi, dan defisiensi iodium. Di Amerika Serikat kejadian tumor tiroid (nodul soliter) berkisar antara 4-7% dari penduduk dewasa, dan 3-4 kali lebih sering pada wanita dibanding pria. Nodul tiroid akan ditemukan lebih banyak lagi pada waktu operasi, autopsi, dan dari hasil pemeriksaan ultrasonografi yang luput atau tidak terdeteksi secara klinik. Pada autopsi, nodularitas ditemukan sekitar 37% dari populasi, 12% diantaranya dari kelompok yang sebelumnya dianggap sebagai nodul soliter. Hanya sebagian kecil yaitu kurang dari 5% nodul tiroid soliter ganas. Belum ada data epidemiologi prevalensi tumor tiroid di berbagai daerah di Indonesia yang dikenal memiliki tipologi geografis dan konsumsi iodium yang bervariasi. (Masjhur, 2009)

Kanker tiroid merupakan keganasan pada kelenjar endokrin yang sering ditemukan. Insiden kanker tiroid di Amerika Serikat pada tahun 2004 berdasarkan *American Cancer Society* didapatkan kurang lebih 22.500 kasus baru. Kanker tiroid 3 kali lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki, dengan estimasi 16.875 kasus pada perempuan dan 5.625 pada laki-laki. Kematian akibat kanker tiroid di Amerika Serikat didapatkan kurang lebih 1.490 kasus, 0,26% dari seluruh kematian akibat kanker (James and Figge, 2006). Kanker tiroid ditemukan pada semua golongan usia, dan ditemukan adanya peningkatan pada golongan usia 7-20 tahun dan pada usia 40-65 tahun dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 1:3 (Gharib and Dean, 2008).

Berdasarkan Badan Registrasi Kanker tahun 2010, insiden kanker tiroid menempati urutan ke 5 dari 10 tumor tersering menurut tumor primer pada laki-laki dan perempuan di seluruh senter di Indonesia dengan jumlah sebanyak 1245 kasus. Menurut jenis kelamin dan usia didapatkan kasus pada laki-laki sebanyak 262 dimana 28% paling banyak di temukan pada usia 45-54 tahun dan hanya 1.52% didapatkan pada usia >75 tahun. Sedangkan pada perempuan sebanyak 983 kasus dengan didapatkan 24% paling banyak pada usia 45-54 tahun dan 1% pada usia >75 tahun. Di kota Malang menurut tumor primer pada tahun 2010, tumor tiroid menempati urutan ke 9 dari 10 tumor ganas tersering dengan jumlah sebanyak 27 kasus (Badan Registrasi Kanker, 2010).

2.4.2 Etiologi Kanker Tiroid

Faktor resiko adalah segala sesuatu yang mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita penyakit, misalnya kanker.

Beberapa faktor resiko yang mempermudah seseorang menderita kanker tiroid adalah:

2.4.2.1 Jenis Kelamin dan Usia

Tumor tiroid paling sering muncul pada usia 20-50 tahun. Bila ditemukan nodul tunggal pada seorang anak usia kurang dari 14 tahun kemungkinan untuk keganasan adalah 50%. Anak-anak usia dibawah 20 tahun dengan nodul tiroid dingin mempunyai resiko keganasan lebih tinggi dibanding kelompok dewasa. Kelompok usia 60 tahun, disamping mempunyai prevalensi keganasan lebih tinggi, juga mempunyai agresivitas penyakit lebih berat, yang terlihat dari seringnya kejadian jenis karsinoma tiroid anaplastik terhadap kelompok usia ini (subekti, 2009).

Untuk alasan yang kurang jelas kanker tiroid (seperti hampir semua penyakit tiroid) terjadi sekitar 3 kali lebih sering pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Kanker tiroid dapat terjadi pada semua usia, tetapi mencapai puncak resiko lebih awal pada perempuan (paling sering pada usia 40 atau 50 tahun saat terdiagnosa) daripada laki-laki (yang biasanya berusia 60 atau 70 tahun) (*American Cancer Society*, 2013).

2.4.2.2 Diet Rendah Yodium

Diet rendah yodium tidak membuktikan terjadinya karsinoma pada tiroid, namun pada populasi dengan asupan rendah iodin memiliki angka tinggi terjadinya karsinoma folikuler dan anaplastik. diet rendah yodium juga dapat meningkatkan resiko karsinoma papilar jika orang tersebut terpapar radioaktif (Zidan *et al*., 2003 ; *American Cancer Society*, 2013).

2.4.2.3 Radiasi

Paparan radiasi terbukti merupakan faktor resiko terjadinya kanker tiroid. Mempunyai riwayat terpapar radiasi pada daerah kepala dan leher untuk pengobatan semasa anak-anak setelah 6-35 tahun kemudian didapatkan keganasan tumor tiroid. Resiko terjadinya kanker tiroid tergantung dari seberapa sering dan lama radiasi yang diberikan dan usia anak. Secara umum, resiko meningkat pada penggunaan radiasi dengan dosis yang lebih besar dan dengan usia yang lebih muda. Beberapa studi telah menunjukkan peningkatan risiko kanker tiroid pada anak-anak akibat dari kecelakaan radioaktif dari senjata nuklir atau kecelakaan pembangkit listrik. Misalnya, penderita kanker tiroid lebih banyak dan lebih umum daripada yang normal pada anak-anak yang tinggal dekat Chernobyl, pada tahun 1986 akibat kecelakaan pembangkit nuklir (American Cancer Society, 2013).

2.4.2.4 Genetik dan Riwayat Keluarga

Beberapa kondisi seperti genetik dan riwayat keluarga telah dikaitkan dengan berbagai jenis kanker tiroid. Namun, sebagian besar orang dengan kasus kanker tiroid tidak mempunyai riwayat genetik dan keluarga yang menderita suatu penyakit (American Cancer Society, 2013).

2.4.3 Jenis Tumor Tiroid

Tiroid nodul adalah pertumbuhan abnormal sel-sel tiroid yang membentuk benjolan pada kelenjar tiroid. Sebagian besar dari nodul tiroid adalah non-kanker (jinak), kurang lebih sekitar 5% adalah kanker. Macam-macam jenis nodul tiroid dalam bentuk inflamasi (tiroiditis hashimoto, tiroiditis granulomatosa, tiroiditis

limfositik subakut), hiperplasia (goiter difus/multinodular, grave's disease), dan neoplasma (adenoma folikular, karsinoma). Karsinoma dibagi menjadi empat subtipe yaitu, karsinoma papilar (75% hingga 85% kasus), karsinoma folikular (10% hingga 20% kasus), karsinoma medular (5% kasus), dan karsinoma anaplastik (<5% kasus) (Belin, 2011 ; Kumar *et al*, 2011).

Tabel 2.1 Klasifikasi Tumor Tiroid Berdasarkan *World Health Organization* (WHO)

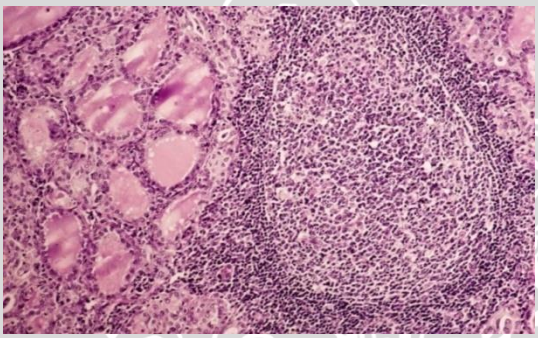
Thyroid Carcinomas	Papillary carcinoma Follicular carcinoma Poorly differentiated carcinoma Undifferentiated (anaplastic) carcinoma Squamous cell carcinoma Mucoepidermoid carcinoma Sclerosing Mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia Mucinous carcinoma Medullary carcinoma Mixed medullary and follicular sell carcinoma Spindle cell tumor with thymus-like differentiation Carcinoma showing thymus-like differentiation
Thyroid adenoma and related tumours	Follicular adenoma Hyalinizing trabecular tumour
Other thyroid tumours	Teratoma Primary lymphoma and plasmacytoma Ectopic thymoma Angiosarcoma Smooth muscle tumours Peripheral nerve sheath tumours Paraganglions Solitary fibrous tumour Follicular dendritic cell tumour Langerhans cell histiocytosis Secondary tumours

Sumber: DeLellis *et al*., 2004

2.4.3.1 Nodul Tiroid Karena Inflamasi

2.4.3.1.1 Tiroiditis Limfositik Kronis (Hashimoto)

Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit yang tersering disebabkan oleh hipotiroidisme pada seluruh daerah di dunia dimana tingkat yodium sedikit. Tiroiditis hashimoto ditandai dengan adanya kerusakan pada tiroid secara perlahan akibat peradangan autoimun di kelenjar tiroid. Tiroiditis hashimoto dapat memicu timbulnya pembesaran tiroid, tetapi pada akhirnya tiroid akan atrofi dan fibrosis (Kumar *et al*, 2011 ; Underwood and Cross, 2009).

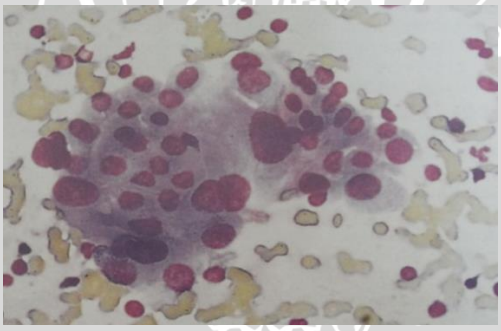


Gambar 2.4 Histologi Tiroiditis Hashimoto
Terdapat destruksi folikel oleh infiltrasi limfosit padat disertai pembentukan sentrum germinativum (kanan). Sebagian sel epitel menunjukkan perubahan sel hürthle (kiri) (Kumar *et al*., 2011).

Tiroidisi Hashimoto lebih sering terjadi pada orang Asia. Sebuah studi pada multietnik di Malaysia dari 88 kasus tiroiditis Hashimoto menunjukkan penyakit ini lebih sering terjadi pada keturunan india dari pada cina melayu di Malaysia dan penampakan nodul terlihat kurang lebih sepertiga dari kasus tersebut. Penyakit Hashimoto paling sering terjadi antara usia 45 dan 65 tahun, dan lebih banyak ditemukan pada perempuan daripada laki-laki, dengan predominasi prempuan 10:1 hingga 20:1. Penyakit bermanisfestasi sebagai pembesaran tiroid yang tidak nyeri, biasanya disertai dengan hipotiroidisme.

Pembesaran kelenjar biasanya simetrik dan difus, tetapi pada beberapa kasus pembesarannya bersifat lokal sehingga menimbulkan kecurigaan adanya neoplasma. (Orell, 2012 ; Kumar *et al*., 2011)

Secara makroskopis, tiroid biasanya membesar secara simetrik dan difus. Kapsul utuh, dan kelenjar biasanya terpisah jelas dari struktur di sekitarnya. Permukaan potongan tapak pucat, abu-abu kecokelatan, dan padat. Pemeriksaan mikroskopik memperlihatkan infiltrasi luas parenkim oleh infiltrat peradangan mononukleus yang mengandung limfosit kecil, sel plasma, dan sentrum germinativum. Folikel tiroid atrofik dan pada banyak tempat dilapisi oleh sel epitel dengan sitoplasma, eosinofilik dan granular yang banyak dan disebut sel Hürthle atau sel oksifil. Ini adalah respon metaplastik epitel folikel kuboid yang pendek terhadap cedera yang terus-menerus. Fibrosis tidak meluas melewati kapsul kelenjar. (Kumar *et al*., 2011)



Gambar 2.5 Sitologi Tiroiditis Hashimoto
Sel oksifil yang membentuk suatu agregat dan nucleoli yang prominen (Orell 2012).

Gambaran sitologi tampak sel Hürthle dengan limfosit yang heterogen merupakan karakteristik dari tiroiditis Hashimoto, didapatkan juga sel plasma, granuloma sel epiteloid dan sel raksasa berinti banyak. Pada *background* didapatkan limfosit dengan sel plasma dalam jumlah sedang. Terdapat sel Azskanazy yaitu perubahan sel oksifil (sel Hürthle) dari sel epitel dan membentuk

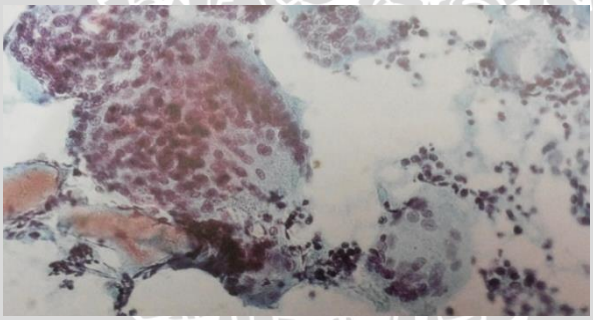
agregat atau sekumpulan sel yang banyak, padat, granular halus, sitoplasma biru keabu-abuan, dan batas sel jelas. Nuklei berukuran 2-4 kali lebih besar dari nuklei normal sel follikular dan kadang menunjukkan nukleoli yang atipia dan prominen (Orell, 2012).

2.4.3.1.2 Tiroiditis Granulomatosa Subakut (de Quervain)

Tiroiditis granulomatosa subakut atau yang dikenal sebagai tiroiditis de Quervain, jauh lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan penyakit Hashimoto. Tiroiditis granulomatosa subakut ini dipercaya disebabkan oleh infeksi virus. Sebagian besar pasien didahului oleh infeksi saluran napas sebelum terjadinya tiroiditis. Meskipun penyebab tidak diketahui, tetapi menunjukkan hasil jika infeksi virus menyebabkan terpaparnya antigen tiroid oleh virus, sehingga terjadi kerusakan jaringan. Antigen ini mestimulasi limfosit T sitotoksik, yang kemudian menyebabkan kerusakan pada sel follikular tiroid (Kumar *et al*., 2011).

Tiroiditis de Quervain paling sering terjadi pada usia antara 40 dan 50 tahun dan, seperti bentuk lain tiroiditis, lebih sering terjadi pada perempuan daripada laki-laki (4:1). Pasien biasanya mengeluh panas dingin, demam, kelelahan dan merasakan nyeri pada nodul yang mungkin unilateral atau menyebar dari satu lobus ke lobus lainnya. Tiroiditis de Quervain ini merupakan yang tersering menyebabkan nyeri pada tiroid, dan pembesaran tiroid yang bervariasi. Inflamasi tiroid dan hipertiroidesme yang trasien, biasanya berkurang dalam 2 samapi 6 minggu, meskipun pasien tanpa pengobatan. Setelah fase penyembuhan biasanya dalam waktu sampai 8 minggu, fungsi tiroid kembali normal (Kumar *et al*., 2011 ; Orell, 2012).

Secara Makroskopik kelenjar padat, dengan kapsul utuh, dan mungkin membesar secara unilateral atau bilateral. Nodul ini mungkin sedikit melekat pada struktur disekitarnya. Secara histologis, perubahan terjadi setengah-setengah dan tergantung pada tahapan penyakit. Pada fase awal inflamasi yang aktif, folikel yang tersebar hampir seluruhnya mengalami kerusakan dan digantikan oleh neutrofil membentuk mikroabses. kemudian, muncul lebih banyak gambaran karakteristik dalam bentukan kumpulan limfosit, makrofag yang teraktifasi, sel plasma kolaps dan folikel-folikel tiroid mengalami kerusakan. Koloid yang keluar memicu reaksi granulomatosa disertai banyak sel raksasa, yang sebagian mengandung fragmen koloid. Pada fase terakhir, infiltrasi inflamasi kronis dan fibrosis (Kumar *et al*., 2011; Underwood and Cross, 2009).



Gambar 2.6 Sitologi Tiroiditis de Quervain
Tampak *multinucleat giant cell* yang besar, *background* kotor (gumpalan kotor), sel inflamasi, dan degenerasi sel epitel (Orell, 2012).

Pada gambaran sitologi tiroiditis granulomatosa di dominasi adanya *multinucleat giant cell* dengan sejumlah nukleus dan koloid yang terfagositosis, agregasi sel epitel, degenerasi sel follikular dan terdapat granul paravacuolar, neutrofil, makrofag dan limfosit, *background* yang terlihat kotor akibat banyak terdapat debris dan koloid (Orell, 2012).

2.4.3.1.3 Tiroiditis Limfositik Subakut

Tiroiditis limfositik subakut juga disebut sebagai *painless thyroiditis*, biasanya pasien datang karena hipertiroidisme ringan, pembesaran kelenjar, atau keduanya. Proses penyakit seperti *painless thyroiditis* dapat muncul selama periode *postpartum* hingga sampai 5% pada perempuan (*postpartum thyroiditis*). *Painless* dan *postpartum thyroiditis* merupakan suatu varian dari tiroiditis Hashimoto, karena pasien memiliki antibodi antitiroid peroksidase yang bersikulasi dalam darah atau ada riwayat keluarga dengan gangguan autoimun lainya (Kumar *et al*., 2011; Underwood and Cross, 2009).

Penyakit ini dapat muncul pada semua usia terutama menyerang perempuan dewasa usia pertengahan. Pasien dengan tiroiditis limfositik subakut dapat tampak goiter yang tidak nyeri, hipertiroidisme transien, atau keduanya. Beberapa pasien mengalami transisi dari kondisi hipertiroidisme menjadi hipotiroidisme sebelum pemulihan. Sebagian besar (~80%) individu dengan *postpartum thyroiditis* kembali ke keadaan eutiroid dalam 1 tahun (Kumar *et al*., 2011).

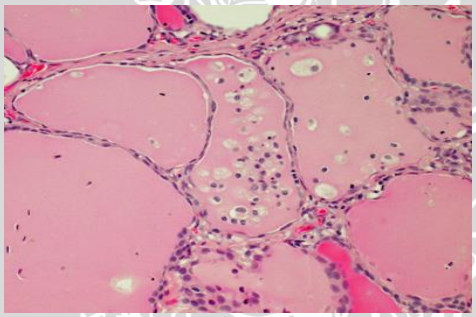
Pembesaran kelenjar tiroid ringan dan simetris biasanya terlihat seperti tiroid normal saat di inspeksi. Gambaran histologik spesifiknya adalah infiltrasi limfositik dengan hiperplasia sentrum germinativum di dalam parenkim tiroid dan folikel tiroid yang kolaps dan berbentuk bercak-bercak. Tiroiditis limfositik subakut tidak seperti tiroiditis Hashimoto, jarang ditemukan fibrosis dan metaplasia sel Hürthle (Kumar *et al*., 2011; Underwood and Cross, 2009).

Pada gambaran sitologi mirip dengan tiroiditis granulomatosa subakut *(de Quervain*) terlihat sel limfoid yang tersebar, dan sel raksasa pada beberapa kasus. (Orell, 2012)

2.4.3.2 Nodul Tiroid karena Hiperplasia

2.4.3.2.1 Goiter Nontoksik Difus (Simple Goiter) dan Goiter Multinodular

Goiter, atau pembesaran tiroid, merupakan penyakit tiroid yang tersering. Goiter difus dan multinodular mencerminkan gangguan sintesis hormon tiroid, yang paling sering disebabkan oleh defisiensi yodium pada makanan. Gangguan sintesis hormon tiroid menyebabkan peningkatan kompensatorik kadar TSH serum, yang selanjutnya menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia sel folikel tiroid, dan akhirnya, pembesaran makroskopik kelenjar tiroid (Underwood and Cross, 2009).



Gambar 2.7 Koloid Goiter
Folikel tampak menggembung akibat akumulasi koloid (Kumar *et al*., 2011).

Penyakit ini endemik di bagian tertentu dunia dan juga dapat terjadi secara sporadik. Gondok endemik terjadi di daerah yang tanah, air, dan pasokan makanannya hanya mengandung sedikit yodium. Kata endemik digunakan jika gondok terdapat pada lebih dari 10% populasi di suatu tempat. Kondisi seperti itu biasa terjadi pada area pegunungan di seluruh penjuru dunia, misalnya pegunungan Ades dan Himalaya. Dengan meningkatnya suplementasi yodium ke dalam makanan, frekuensi dan keparahan gondok endemik telah berkurang secara bermakna. Gondok sporadik jauh lebih jarang terjadi daripada gondok

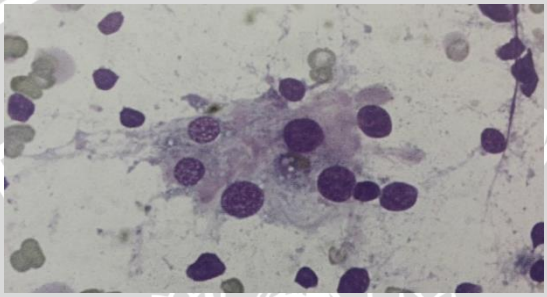
endemik. Keadaan ini lebih sering ditemukan pada perempuan daripada laki-laki, dengan insidensi puncak pada usia pubertas atau dewasa muda. Gondok sporadik dapat disebabkan oleh sejumlah penyakit, termasuk ingesti zat yang mengganggu sintesis hormon tiroid. Namun, sebagian besar kasus penyebab gondok sporadik tidak jelas (Kumar *et al*., 2011; Underwood and Cross, 2009).

Gambaran klinis dominan pada goiter adalah massa kelenjar yang membesar. Tetapi pada simple goiter sebagian besar pasien secara klinis tampak eutiroid. Selain itu, goiter juga dapat menyebabkan obstruksi saluran napas, disfagia, dan penekanan pembuluh darah besar di leher dan toraks bagian atas (Kumar *et al*., 2011).

Evolusi goiter nontoksik difus dapat di identifikasi dengan dua fase, fase hiperplastik dan fase involusi koloid. Fase hiperplastik, pembesaran kelenjar tiroid difus dan simetrik, jika yodium dalam makanan ditingkatkan atau kebutuhan hormon tiroid berkurang epitel folikel yang terstimulasi akan mengalami involusi membentuk pembesaran kelenjar dan kaya koloid (goiter koloid). Permukaan potongan dari tiroid pada kasus seperti ini biasanya tampak cokelat sedikit perkilap dan translusen. Secara histologi epitel folikel pipih dan kuboidal, koloid banyak ditemukan pada periode involusi. Gambaran makroskopis pada goiter multinodular, kelenjar memiliki banyak lobus, asimetrik, dan dapat membesar mencapai berat lebih dari 2000 gram. Secara mikroskopis ditemukan folikel kaya koloid dilapisi epitel pipih, inaktif, dan folikular hiperplastik (Kumar *et al*., 2011; Underwood and Cross, 2009).

Gambaran sitologi dari gondok nontoksik difus tidak jauh berbeda dengan kelenjar tiroid normal, keduanya menunjukkan gambaran gondok simpel koloid (kolid dengan jumlah banyak dan sangat tebal). Sedangkan gambaran sitologi

goiter multinodular didapatkan banyak koloid yang tebal maupun tipis, sel folikular dengan *monolayered sheets*, *poorly cohesive groups* dan sel tunggal, sel folikular involusional, hiperplastik dan oksifil (jarang), sitoplasma yang rapuh, *bare nuclei*, sejumlah histiosit, dan beberapa perubahan degenerative (Orell, 2012).



Gambar 2.8 Sitologi Goiter Multinodular
Sel epitel folikular, tipe hiperplastik dengan sitoplasma yang rapuh, tipe involusional dengan nuklei kecil, gelap, background koloid tebal (Orell, 2012).

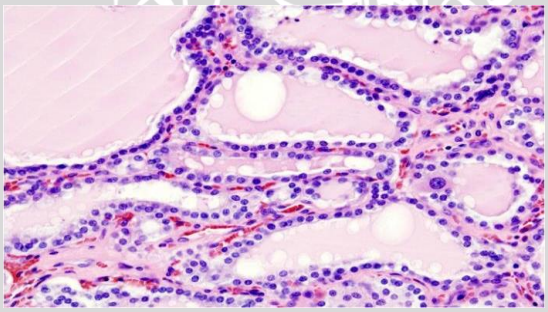
2.4.3.2.2 Penyakit Graves

Penyakit graves adalah penyakit penyebab tersering hipertiroidisme endogen. Penyebab penyakit graves adalah adanya suatu gangguan autoimun, pada gangguan tersebut terdapat beragam autoantibodi dalam serum. Antibodi ini mencakup antibodi terhadap reseptor TSH, peroksisom tiroid, dan tiroglobulin. Reseptor TSH adalah autoantigen yang terpenting yang menyebabkan terbentuknya antibodi (Kumar *et al*., 2011).

Penyakit graves timbul terutama pada orang dewasa, dengan insidensi puncak antara usia 20 dan 40 tahun. Perempuan terkena sepuluh kali lebih sering dibandingkan laki-laki. Sebanyak 1.5% sampai 2% perempuan di Amerika Serikat dilaporkan menderita penyakit ini. Faktor genetik merupakan etiologi terpenting pada penyakit graves, dengan angka *concordance* 30% sampai 40% pada kembar identik. Penyakit graves ini ditandai dengan trias manifestasi yaitu,

tirotoksikosis, oftalmopati, dan dermopati (Kumar *et al*., 2011). Selain itu juga didapatkan pembesaran difus pada kelenjar tiroid, pembesaran tiroid biasanya licin dan simetrik, tetapi kadang-kadang asimetrik (Underwood and Cross, 2009).

Pada kasus penyakit graves yang tipikal, kelenjar tiroid membesar secara difus akibat adanya hipertrofi dan hiperplasia difus sel epitel folikel tiroid. Kelenjar biasanya lunak dan licin, dan kapsulnya utuh. Berat nodul meningkat sampai 80 gram bukan merupakan kejadian yang jarang. Secara mikroskopis, sel epitel folikel pada kasus yang tidak diobati tampak tinggi dan kolumnar. Meningkatnya jumlah sel ini menyebabkan terbentuknya papila kecil, yang menonjol ke dalam lumen folikular. Papila ini tidak memiliki inti fibrovaskular, dan koloid di dalam lumen folikel tampak pucat, dengan tepi berlekuk-lekuk. Infiltrat limfoid terutama terdiri atas sel T dengan sedikit sel B dan sel plasma matang, terdapat di seluruh interstisium; pusat germinativum sering ditemukan (Kumar *et al*, 201; Underwood and Cross, 2009).



Gambar 2.9 Hiperplasia Difus pada Grave's Disease
Folikel dilapisi oleh epitel tinggi kolumnar. Sel epitel yang berdesakan dan membesar ini menonjol ke dalam lumen folikel. Sel ini secara aktif menyerap koloid di tengah folikel sehingga tepi koloid tampak cekung (Kumar *et al*., 2011).

Gambaran sitologi tampak *background* yang berdarah dengan kolid yang sedikit. Selularitas sedang hingga tinggi, epitel folikular dengan *monolayered*

sheets, banyak terdapat sitoplasma yang tampak pucat, seperti jaring laba-laba, dan vakuolisasi, dan tampak gambaran karakteristik *'fire-flare'* (Orell, 2012).

2.4.3.3 Nodul Tiroid karena Neoplasma

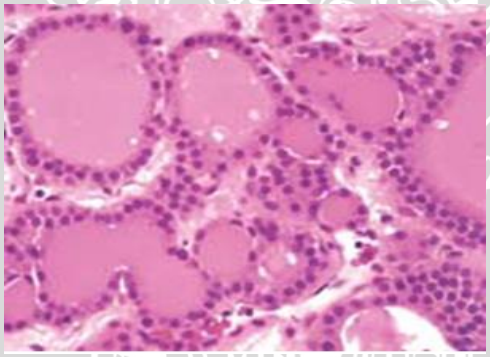
2.4.3.3.1 Neoplasma Kelenjar Tiroid Jinak (Adenoma)

Adenoma tiroid merupakan neoplasma jinak yang berasal dari epitel folikel. Seperti pada semua kasus neoplasma tiroid, adenoma folikular biasanya soliter. Secara klinis dan morfologis, tumor ini mungkin sulit dibedakan, dari nodul hiperplastik dan karsinoma folikular yang lebih jarang (Kumar *et al*., 2011).

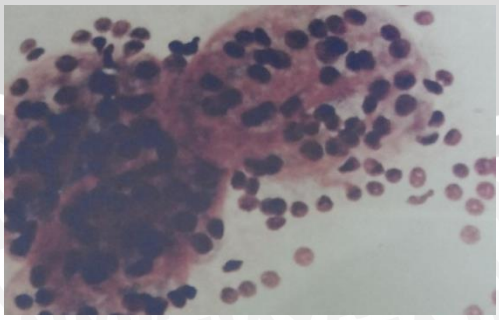
Epidemiologi dari adenoma folikular susah untuk di analisa karena tidak ada kriteria tetap untuk membedakan nodul hiperplastik dan adenoma. Nodul soliter "dingin" muncul 4-7% pada orang dewasa di daerah dengan cukup yodium, sedangkan pada derah dengan sedikit kandungan yodium insiden nodul biasanya multipel, ini tergantung dari asupan yodium dan insiden dapat meningkat sebanyak 50% pada seluruh populasi. Pada perempuan lebih sering terjadi daripada laki-laki. Sebagian besar adenoma tiroid bermanifestasi sebagai nodul tidak nyeri yang sering ditemukan saat pemeriksaan fisik rutin. Massa yang lebih besar mungkin menimbulkan gejala lokal, seperti kesulitan menelan. Hampir 10% nodul "dingin" akhirnya terbukti ganas. Sebaliknya, keganasan hampir tidak pernah ditemukan pada nodul "panas". Walaupun jarang ditemukan, adenoma folikular dapat mensintesis T3 dan T4 berlebihan, sehingga menunjukkan gambaran "panas" pada skaning radio-isotop, dan kadang-kadang menyebabkan terjadinya tirotoksikosis (DeLellis *et al*., 2004 ; Kumar *et al*., 2011).

Adenoma tiroid yang tipikal adalah lesi sferis soliter yang menekan tiroid nonneoplastik di dekatnya. Tumor dibatasi dari parenkim tiroid di sekelilingnya

oleh kapsul sempurna, suatu gambaran yang biasanya tidak ditemukan pada nodul hiperplastik. Rata-rata diameter adenoma folikular sekitar 3 cm, tetapi beberapa ada yang lebih besar (diameter ≥ 10 cm). Warna abu-abu sampai merah kecoklatan, tergantung dari selularitas adenoma dan kadar koloid. Dapat terjadi perdarahan, fibrosis, kalsifikasi, dan degenerasi kistik. Sedangkan secara mikroskopis, adenoma folikular biasanya terdiri atas folikel-folikel yang seragam yang mengandung koloid. Sel neoplastik tampak seragam, dengan batas sel yang jelas. Kadang-kadang sel neoplastik memperlihatkan sitoplasma granular eosinofilik (perubahan sel Hürthle atau oksifil), gambaran klinis dan perilaku adenoma folikular dengan oksifilia (adenoma sel Hürthle) tidak berbeda dengan adenoma konvensional (Kumar *et al*., 2011).



Gambar 2.10 Histologi Adenoma Folikular
Folikel yang berdifirensiasi baik mirip dengan parenkim tiroid normal (Kumar *et al*., 2011).



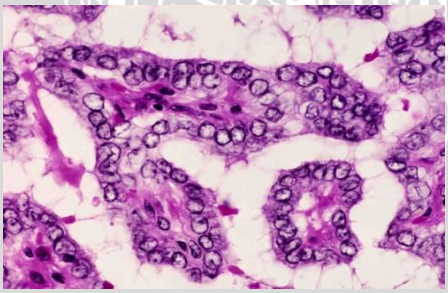
Gambar 2.11 Sitologi Adenoma Folikular
Tampak nuklei kecil yang seragam (Orell, 2012).

Gambaran sitologi pada adenoma biasanya seragam, background tampak perdarahan dengan sedikit koloid, mikrofolikular dan gambaran *rosette*, nuklear yang meningkat dan *overlapping* sering terlihat. Gambaran sitologi pada adenoma folikular hampir sama seperti karsinoma folikular. Pada karsinoma folikular ada kecenderungan pembesaran pada nuklear yang seragam, sedangkan pada adenoma folikular memperlihatkan nuklei yang kecil atau besar (Orell, 2012).

2.4.3.3.2 Neoplasma Kelenjar Tiroid Ganas (Karsinoma)

2.4.3.3.2.1 Karsinoma Papilar

Merupakan suatu tumor ganas yang memperlihatkan adanya diferensiasi sel folikular dan adamya karakteristik pada gambaran nukelus. Karsinoma papilar termasuk karsinoma tiroid yang berkaitan dengan riwayat terpajan radiasi pengion (Kumar *et al*., 2011 ; DeLellis *et al*., 2004).

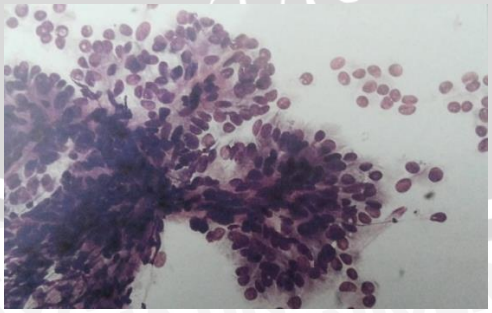


Gambar 2.12 Karsinoma Papilar pada Tiroid
Dilapisi oleh sel dengan karakteristik *nucleus* yang tampak kosong, disebut *nucleus "Orphan Annie Eye"* (Kumar *et al*., 2011).

Karsinoma papilar merupakan bentuk tersering kanker tiroid, dimana didapatkan kasus sebanyak 85% keganasan tiroid primer di Amerika Serikat, dan merupakan suatu bentuk adenokarsinoma *well differentiated*. Tumor ini dapat muncul pada usia berapa saja, terutama ditemukan pada penderita usia antara

25 tahun dan 50 tahun, dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 4:1. Karsinoma papilar adalah tumor nonfungsional sehingga umumnya bermanifestasi sebagai massa tidak nyeri di leher, baik dalam tiroid maupun sebagai metastasis ke kelenjar getah bening leher. Biasanya keluhan tambahan pasien adalah suara serak, disfagia (kesulitan menelan), batuk, atau *dyspnea* (Kumar *et al*., 2011 ; DeLellis *et al*., 2004).

Karsinoma papilar mungkin bermanifestasi sebagai lesi soliter atau multifokus di dalam tiroid. Pada beberapa kasus, lesi berbatas tegas dan bahkan berkapsul. Pada kasus yang lain, tumor menginfiltrasi parenkim di sekitarnya dengan batas tidak jelas. Lesi mungkin mengandung fibrosis dan kalsifikasi serta sering kistik. Pada permukaan potongan, tumor mungkin tampak granular dan kadang-kadang mengandung fokus papilar yang nyata. Diagnosis pasti karsinoma papilar hanya dapat ditegakkan setelah pemeriksaan mikroskopik. Seperti yang sekarang digunakan, diagnosis karsinoma papilar didasarkan pada gambaran nukleus walaupun tidak ditemukan arsitektur papilar. Nukleus sel karsinoma papilaris mengandung kromatin yang tersebar halus sehingga sel tampak jernih secara optis dan diberi nama nukleus “ground-glass” atau “Orphan Annie” (Kumar *et al*., 2011).



Gambar 2.13 Sitologi Karsinoma Papilar
Tampak gambaran sel kolumnar dengan nuklei oval dan pucat (Orell, 2012).

Gambaran sitologi dari karsinoma papilar biasanya kaya akan sel, dapat berupa sebaran, tersusun dalam beberapa struktur seperti *anastomosing papillary fragment*, struktur folikular atau dalam *monolayered sheet*, umunya tidak dijumpai koloid. *Calsified psammoma bodies* dapat ditemukan. Sitoplasma basofilik dan opaque, biasanya ditemukan vakuola. Terdapat makrofag dan *debris* sebagai bukti adanya kistik degenerasi. *Multinucleated giant cell* dari tipe *foreign body* sangat sering ditemukan di dalam hapusan karsinoma papilar. *Giant cell* berdampingan dengan fragmen *monolayer* atau papiler sel-sel tumor. Adanya sel epitel metaplastik dan variabel limfosit (Orell, 2012).

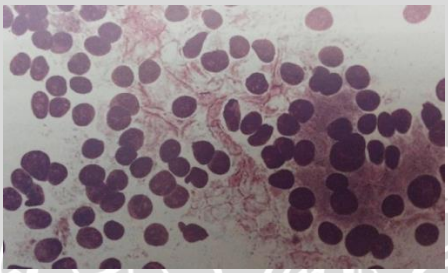
2.4.3.3.2.2 Karsinoma Folikular

Karsinoma folikular merupakan bentuk tersering kedua kanker tiroid (5% sampai 15% kanker tiroid primer). Tumor ini biasanya timbul pada usia yang lebih tua daripada karsinoma papilar, dengan insiden puncak pada usia 40 dan 60 tahun dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 3:1. Insidensi karsinoma folikular meningkat di daerah dengan defisiensi yodium (25% sampai 40% kanker tiroid). Karsinoma folikular umumnya bemanifestasi sebagai nodul tiroid soliter yang “dingin”. Pada kasus yang jarang, tumor ini mungkin hiperfungsional. Neoplasma ini cenderung bermetastasis melalui aliran darah ke paru, tulang, dan hati. Metastasis ke kelenjar regional jarang terjadi, berbeda dengan karsinoma papilar (Kumar *et al*., 2011).

Karsinoma folikular merupakan nodul tunggal yang mungkin jelas tampak infiltratif atau berbatas tegas. Pada pemeriksaan makroskopik, lesi yang berbatas tegas dengan invasi minimal mungkin sulit dibedakan dengan adenoma folikular. Lesi yang lebih besar menginfiltrasi jauh melebihi kapsul tiroid ke dalam jaringan

lunak leher. Secara mikroskopis, sebagian besar karsinoma folikular terdiri atas sel yang relatif seragam dan membentuk folikel kecil, mirip dengan tiroid normal (Kumar *et al*., 2011).

Gambaran sitologi dari karsinoma folikular adalah terlihat sulelar, biasanya hapusan banyak darah, banyak kelompokan sel-sel epitel berukuran sama yang tersebar pada hapusan, agregat sel syncitial, nukleus banyak dan overlapping, mikrofolikel dan rosette, dan terdapat sedikit atau tidak ada koloid (Orell., 2011).



Gambar 2.14 Sitologi Karsinoma Folikular (Orell, 2012).

2.4.3.3.2.3 Karsinoma Medular

Karsinoma medular tiroid adalah neoplasma neuroendokrin yang berasal dari sel parafolikel, atau sel C tiroid. Seperti sel C normalnya, karsinoma medularis mengeluarkan kalsitonin, yang pengukurannya berperan penting dalam diagnosis dan tindak lanjut pascaoperasi pasien. Karsinoma medular muncul secara sporadik pada sekitar 70% kasus. Kasus sporadik karsinoma medular paling sering bermanifestasi sebagai massa di leher, kadang-kadang menimbulkan efek penekanan seperti disfagia atau suara serak (Kumar *et al*., 2011).

Secara umum, karsinoma medular membentuk massa infiltrative yang keras, berwarna putih keabuan. Secara mikroskopis, karsinoma medular terdiri atas sel berbentuk polygonal hingga gelendong yang mungkin membentuk sarang-sarang, trabekula, dan bahkan folikel (Kumar et al., 2011).

Gambaran sitologi adalah pada hapusan biasanya selular dan sel-sel malignan tersebar. Mengandung sel-sel epitel besar dengan sitoplasma ireguler yang banyak, tetapi sering kali berbentuk irregular dan besar, hiperkromatik, nukleus eksentrik disertai dengan nukleoli yang prominen. Terdapat juga sel-sel mirip dengan sel plasma (sel plasmasitoid) teteapi ukurannya lebih besar. Pada hapusan juga mengadung sebaran *giant cell* dengan nukleus besar dan hiperkromatik (Orell, 2012).

2.4.3.3.2.4 Karsinoma Anaplastik

Karsinoma anaplastik merupakan salah satu neoplasma yang paling regresif dengan frekuensi relatifnya <5% kasus. Sifat agresif dengan angka kematian mencapai 100%. kanker ini timbul pada usia lebih tua dibandingkan tipe kanker tiroid lainnya, dengan rata-rata usia 65 tahun. Karsinoma anaplastik tumbuh pesat walaupun diterapi. Metastasis ke tempat jauh sering terjadi, tetapi umumnya kematian terjadi dalam waktu kurang dari setahun akibat pertumbuhan lokal yang agresif dan gangguan struktur vital di leher. Prognosis karsinoma anaplastik sangat buruk, akibat timbulnya invasi secara cepat ke trakea dan menimbulkan obstruktif respiratorius (Kumar *et al*., 2011).

Karsinoma anaplastik bermanifestasi sebagai massa besar yang biasanya tumbuh pesat melebihi kapsul tiroid dan masuk ke struktur leher di sekitarnya. Secara mikroskopis, neoplasma terdiri atas sel yang sangat

anaplastik, memperlihatkan tiga pola morfologik berbeda, sering dalam kombinasi: sel raksasa pleomorfik besar, sel gelondong dengan penampakan sarkomatosa, atau sel dengan gambaran skuamoid samar (Kumar *et al*., 2011).

Gambaran sitologi dari karsinoma anaplastik adalah pada hapusan aspirat dari *anaplastic giant cell carcinoma* biasanya mengandung materi nekrotik, debris selular, sel inflamasi terutama granulosit dan polimorf besar, sering dijumpai *multinucleated cell* dengan inti besar *bizarre* dan nukleoli yang sangat prominen (Orell, 2012).

2.4.4 Diagnosis Tumor Tiroid

Diagnosa tumor tiroid yang pertama adalah anamnesa pasien secara lengkap untuk menggali keluhan, melihat gejala klinis dan faktor resiko apa saja yang terjadi pada diri pasien, selain itu kita juga harus melakukan pemeriksaan fisik. Tetapi melihat gejala klinis dan anamnesa serta pemeriksaan fisik saja tidak cukup. Oleh karena itu diperlukan juga pemeriksaan penunjang untuk membantu menegakkan diagnosa pasti pasien tersebut.

2.4.4.1 Anamnesis

Anamnesa merupakan bagian penting dalam rangka penegakkan diagnosis. Sebagian kecil pasien, khususnya pasien dengan nodul tiroid yang besar, mengeluh adanya gejala penekanan pada esofagus dan trakhea. Biasanya nodul tiroid tidak disertai rasa nyeri, kecuali timbul perdarahan ke dalam nodul atau apabila kelainannya tiroiditis akut/subakut. Dalam hal riwayat kesehatan, banyak faktor yang perlu ditanyakan, apakah ke arah ganas atau tidak. Seperti misalnya usia pasien saat pertama kali nodul tiroid ditemukan, riwayat keluarga pasien

apakah ada yang mengalami hal yang serupa, riwayat radiasi pengion saat usia anak-anak, dan jenis kelamin laki-laki, meskipun prevalensi nodul tiroid lebih rendah, tetapi kecenderungannya menjadi ganas lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Sebagian besar keganasan tiroid tidak memberikan gejala yang berat, kecuali keganasan jenis anaplastik yang sangat cepat membesar bahkan dalam hitungan minggu. Keluhan lain pada keganasan yang biasa muncul adalah suara serak (Subekti, 2009).

2.4.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik diarahkan pada kemungkinan adanya keganasan atau tidak pada nodul tiroid. Pertumbuhan nodul yang cepat merupakan salah satu tanda keganasan tiroid. Tanda lainnya adalah konsistensi nodul keras dan melekat ke jaringan sekitarnya, serta didapatkan pembesaran kelenjar getah bening di daerah leher. Pada tiroiditis, perabaan nodul nyeri dan kadang-kadang berfluktuasi karena ada abses/pus. Sedangkan jenis nodul tiroid lainnya biasanya tidak memberikan kelainan fisik kecuali benjolan leher dan biasanya ikut bergerak saat pasien disuruh untuk menelan (Subekti, 2009).

2.4.4.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) memberikan informasi tentang morfologi kelenjar tiroid dan untuk menentukan ukuran dan jumlah nodul serta dapat membedakan apakah nodul tersebut bersifat kistik, padat atau campuran kistik-padat. Gambaran USG dengan karakteristik dan resiko kemungkinan ganas adalah apabila ditemukan nodul yang hipoekogenik, mikrokalsifikasi, batas ireguler, peningkatan aliran vascular pada nodul, serta apabila ditemukan invasi atau limfadenopati regional (Masjhur, 2009).

2.4.4.4 Sidik Tiroid

Sidik tiroid (*scanning* tiroid) akan memberikan gambaran morfologi fungsional, yang merupakan refleksi dari fungsi jaringan tiroid. Berdasarkan distribusi radioaktifitas pada sidik tiroid dapat dilihat, distribusi difus-rata di kedua lobu; distribusi kurang atau tidak menangkap radioaktifitas pada suatu area nodul, disebut sebagai nodul dingin; penangkapan radioaktifitas di suatu area nodul lebih tinggi dari jaringan sekitarnya, disebut sebagai nodul panas; penangkapan radioaktifitas di suatu area nodul sedikit meninggi atau hampir sama dengan daerah sekitarnya, disebut sebagai nodul hangat (disebabkan oleh hyperplasia jaringan tiroid fungsional di daerah tersebut) (Masjhur, 2009).

2.4.4.5 CT *scan* atau MRI

Seperti halnya ultrasonografi (USG), CT *scan* atau MRI memberikan gambaran anatomi dan tidak digunakan secara rutin untuk evaluasi nodul tiroid. Penggunaannya lebih diutamakan untuk mengetahui posisi anatomi dari nodul atau jaringan tiroid terhadap organ sekitarnya seperti diagnosis struma substernal dan kompresi trakhea karena nodul (Masjhur, 2009).

2.4.4.6 FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*)

FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) merupakan metode pemeriksaan yang akurat dan langkah diagnostik awal dalam mengevaluasi kelainan kelenjar tiroid, karena FNAB dapat memberikan informasi yang spesifik mengenai komposisi selluler dari nodul tiroid serta efektif untuk membedakan jinak atau ganas pada nodul soliter atau nodul dominan dalam struma multinodular. FNAB

mempunyai sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas 92%. Apabila FNAB dikerjakan dengan baik, akan menghasilkan angka negatif palsu kurang dari 5%, dan angka positif palsu hampir mendekati 1% (Ergete and Abede, 2002). Teknik FNAB aman, murah, dan dapat dipercaya, serta dapat dilakukan pada pasien rawat jalan dengan resiko yang sangat kecil. Dengan FNAB, tindakan bedah dapat dikurangi sampai 50% kasus nodul tiroid. Selain kelebihan ada juga kelemahan dari FNAB yaitu, sekitar 15-20% pemeriksaan FNAB memberikan hasil yang tidak pasti. Hal ini disebabkan kesukaran FNAB dalam membedakan lesi ganas atau jinak pada tumor tiroid (Masjhur, 2009). Hasil sitologi FNAB dapat dikelompokkan menjadi jinak (negatif), curiga (*indeterminate*) atau ganas (positif). Jenis karsinoma yang dapat segera ditentukan adalah karsinoma papilar, medular atau anaplastik. Sedangkan untuk jenis karsinoma folikular, untuk membedakannya dari adenoma folikular, harus dilakukan pemeriksaan histopatologi yang dapat memperlihatkan adanya invasi kapsul tumor atau invasi vascular (Ergete and Abede, 2002; Subekti, 2009).

2.4.5 FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy)

2.4.5.1 Definisi FNAB

FNAB merupakan salah satu teknik klinis yang digunakan untuk memperoleh sel, jaringan, dan cairan melalui jarum yang sangat tipis (diameter 0,6-0,9 mm) dengan tujuan diagnosis preoperatif untuk suatu massa abnormal baik yang teraba maupun yang tidak teraba. Bahan atau jaringan yang terambil pada FNAB diproses untuk pemeriksaan sitologi dimana memerlukan waktu, tenaga dan bahan kimia jauh lebih sedikit daripada histopatologi. Bila untuk

pembuatan sediaan histopatologi memerlukan waktu kurang lebih 56 jam, maka untuk sediaan sitologi dapat selesai dalam 2-3 jam lebih cepat (Weydert *et al*., 2003 ; Sarwono, 1993).

Kesederhanaan, akurasi, dan harga yang terjangkau telah memberi FNAB status sebagai tes diagnostik lini pertama pada evaluasi preoperatif lesi tiroid. FNAB dapat mengkategorikan banyak lesi jinak maupun ganas yang kemudian memandu tata pelaksanaan terapeutik. FNAB juga berguna dalam diagnosa dan monitor lesi tiroid autoimun, terutama dalam kasus klinis lesi ekuivokal dan kasus di mana parameter biokimia dan imunologikal normal atau abnormal (Sarwono, 1993).

2.4.5.2 Indikasi FNAB

Menurut Prof. dr. Gani W. Tambunan, SpPA (K), pada hampir semua tumor dapat dilakukan biopsi aspirasi, baik yang letaknya superficial palpable ataupun tumor yang terletak didalam rongga tubuh unpalpable dengan indikasi:

1) Preoperatif biopsi aspirasi pada tumor sangkaan maligna operable. Tujuannya adalah untuk diagnosis dan melakukan pola tindakan bedah selanjutnya. Sebagai contoh tumor payudara dan kelenjar tiroid.
2) Maligna operable. Biopsi aspirasi merupakan diagnosis konfirmatif.
3) Diagnosis konfirmatif tumor "rekuren" dan metastasis.
4) Membedakan tumor kistik, solid peradangan.
5) Mengambil spesimen untuk kultur dan penelitian.

2.4.5.3 Keterbatasan FNAB

Weydert *et al* (2003) menyebutkan bahwa jangkauan sitologi biopsi aspirasi terbatas:

1) Luasnya invasi tumor tidak dapat ditentukan.
2) Subtipe kanker tidak selalu dapat diindentifikasi.
3) Dapat terjadi negatif palsu.
4) Harus ada kerja sama klinisi dengan patologis.

2.4.5.4 FNAB pada Tumor Tiroid

Pemeriksaan sitologi biopsi aspirasi jatum halus (FNAB) pada kelenjar tiroid merupakan suatu test diagnostik yang dapat diandalkan, murah, mudah dilksanakan, dapat segera dilakukan pengambilan ulang kembali dan akurat yang dapat dilakukan sebagai langkah awal dalam mengevaluasi kelainan-kelainan nodular pada kelenjar tiroid dengan komplikasi yang minimal seperti infeksi dan perdarahan. Pada penelitian dari *American Thyroid Association* terbukti hampir 96% nodul tiroid dilakukan biopsi aspirasi jarum halus untuk pendiagnosaan (Mayo Foundation for EMdical Education and Reserch, 2005; Seiberling *et al*., 2008).

Orell (2012) menyebutkan indikasi utama FNAB dalam aplikasinya untuk lesi tiroid adalah sebagai berikut :

1) Evaluasi nodul tiroid soliter (dengan perbedaan antara jinak dan ganas).
2) Evaluasi lesi tiroid berdifusi (dengan perbedaan antara lesi autoimun dan nodular goiter).
3) Konfirmasi dan kategorisasi keganasan pada tiroid (terutama pada karsinoma anaplastik yang membutuhkan terapi paliatif preoperatif,

lymphoma, dan keganasan metastatik di mana operasi biasanya tidak diindikasikan).

4) Untuk memperoleh parameter tes.

5) Evaluasi lesi yang terdeteksi, mengukur 1-1,5 cm dalam diameter dengan kecurigaan pada keganasan

2.4.5.4.1 Nomenklatur Pelaporan Hasil FNAB Tumor Tiroid

Menurut Orell (2012) melaporkan hasil FNAB pada tiroid sebaiknya mengikuti format standar yang relevan secara klinis agar dapat merencankan tatacara berikutnya secara langsung. Sistem Papanicolaou adalah sistem yang sederhana dengan 6 kategori yang berguna dalam menentukan triage pasien perihal follow-up atau operasi :

1) Hasil tidak memuaskan.
2) Jinak.
3) Lesi seluler atipikal.
4) Neoplasma folikular.
5) Kecurigaan adanya keganasan.
6) Positif keganasan.

2.4.5.4.2 Teknik FNAB pada Tumor Tiroid

A. Pengambilan Sampel

Pemeriksaan awal tiroid sebaiknya dilakukan dengan pasien posisi berdiri tegak lurus sedangkan biopsi dilakukan dengan posisi terlentang. Meletakkan di bawah leher akan mengoptimalkan tampilan kelenjarnya. Nodul pada bagian

posterior lobus dapat dilihat dengan jelas jika laring didorong ke arah yang sama (Orell, 2012).

Selama prosedur, pasien diminta untuk tidak bergerak dan tidak boleh menelan. Dilakukan 2-4 biopsi dengan cara yang sama tergantung ukuran lesi, dengan menggunakan sudut atau poin masuk yang berbeda. Jika kualitas sampel diragukan, sebaiknya segera dilakukan pengecekan mikroskopik untuk menentukan apakah perlu dilakukan pengambilan sampel lagi. FNAB sering menggunakan jarum berukuran 25 atau 27 dan tidak ada aspirasi kecuali jika lesinya sistik. Jumlah lintasan yang semakin besar mengurangi jumlah diagnosa *false negative* atau tidak bisa ditentukan. Untuk pasien yang tidak menginap di RS, jumlah lintasan yang besar mengakibatkan efek traumatik dan tidak disukai oleh pasien. Pengecekan langsung membantu mengurangi jumlah lintasan. Fragmen jaringan untuk persiapan sampel blok jika diperlukan mungkin lebih mudah diperoleh dengan menggunakan jarum yang lebih besar (Orell, 2012).

B. Pengolesan, Fiksasi dan Pewarnaan

Pengolesan dengan cepat penting dilakukan jika sampelnya berdarah yang sering dijumpai untuk tiroid. Jika terjadi penggumpalan, tidak mungkin dilakukan pengolesan dan fiksasi yang optimal. Interpretasi mudah dilakukan jika sel dapat dikonsentrasikan oleh pengolesan dua langkah. Melakukan screening sejumlah besar olesan cairan darah yang berlimpah dengan sedikit sel membutuhkan waktu yang lama dan hasilnya yang memuaskan. Kondisi ini dapat dihindari jika sampel ditangani dengan benar. Olesan harus tipis dan merata untuk mengoptimalkan fiksasi. Sel yang terjebak dalam gumpalan darah biasanya sulit untuk dianalisa dan sampel basah yang lama kering menyebabkan sel dan inti sel mengecil dan kehilangan karakteristik (Orell, 2012).

2.4.5.4.3 Akurasi dan Keterbatasan FNAB Tumor Tiroid

FNAB telah dibuktikan sebagai metode paling aman dan akurat dalam menjadi perangkat diagnosa lesi tiroid dengan sensitifitas mencapai 93,4%, nilai prediktif positif keganasan mencapai 98,6%, dan spesifisitas mencapai 74,9% . FNAB telah membantu menegakkan diagnosa lesi jinak maupun ganas. Diagnosa sitologik pada umumnya akurat untuk tiroiditis, karsinoma papilar, karsinoma medular, karsinoma anaplastik, dan limfoma high-grade. False negative pada umumnya muncul pada lesi sistik yang berujung pada malignansi, limfoma *low-grade* atau *intermediate-grade* yang muncul pada *Hashimoto's thyroiditis*, dalam karsinoma anaplastik dengan nekrosis, keterlibatan fokal kelenjar tiroid, dan dalam kasus di mana adanya lesi non neoplastik yang dominan. *False positive* dapat dikurangi lebih jauh dengan cara mengecualikan lesi folikular yang kurang jelas (Orell, 2012).

2.4.5.4.4 Komplikasi FNAB Tumor Tiroid

Tidak ada kontraindikasi untuk FNAB tiroid. Pendarahan lokal akan terjadi saat penusukan jarum, biasanya akan muncul hematoma pada leher sebelah anterior yang dapat menyebabkan terjadinya kompresi jalan nafas. Hematoma carotid merupakan komplikasi yang langka. Paralisis *vocal cord* sementara, goiter akut sementara, tiroiditis supuratif akut, chemical neuritis terkadang muncul. Infark post-FNAB merupakan komplikasi yang tidak umum dan kasus yang paling sering dilaporkan adalah nodul sel Hurthle, yang diikuti oleh karsinoma papilar dan neoplasma folikular. Pendarahan, nekrosis, atau infark yang disebabkan oleh penusukan jarum dapat mengaburkan gambaran histologik dari neoplasma tiroid. Jaringan bergranuler pada vaskular dan selular

dari hematoma atau nekrosis dapat menyerupai sarkoma atau tumor angiomatus. Fibrosis, hiperplasia papilar, kalsifikasi, trombosis vaskular, dan distorsi kapsular yang menstimulasi invasi dapat menjadi alterasi histologik yang mengkhawatirkan yang biasanya muncul setelah penusukkan jarum (Orell, 2012).

2.4.5.4.5 Klasifikasi Dlagnosa FNAB pada Tumor Tiroid

1) Jinak

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

2) Curiga

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

3) Ganas

   - Bentuk papiler

     Sel - sel epitel tersusun dalam gambaran papilari. Inti bulat atau oval dengan adanya pseudoinklusi nuklear, nuclear grooves dan/atau bentuk palisada.

   - Bentuk medular

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

- Bentuk anaplastik

  Terdiri dari sel - sel yang kecil, adanya multinuklleated giant cell dan sel - sel bentuk lonjong. Inti besar, bizarre, satu atau banyak, dan kromatin kasar dan anak inti yang menonjol. Kadang dijumpai mitosis atipik (Lennard, 2006)

Berdasarkan kriteria BTA (*British Thyroid Association*) hasil pelaporan pemeriksaan sitologi (FNAB) tumor tiroid dibagi menjadi 5 kategori yaitu, THY1 sampai THY 5 (Lennard, 2006).

Tabel 2.2 Klasifikasi Diagnosis Sitologi FNAB

Kategori FNAB	Sitologi
THY 1	Bahan tidak cukup (Insufficient material)
THY 2	Jinak (nodul goiter) (Benign (nodular goiter))
THY 3	Curiga suatu neoplasma (Suspicious of neoplasm (follicular))
THY 4	Curiga keganasan (papilari/meduler/anaplastik) (Suspicious of malignancy (papillary/medullary/anaplastic))
THY 5	Positif ganas (Definite malignancy)

Sumber: Lennard, 2006