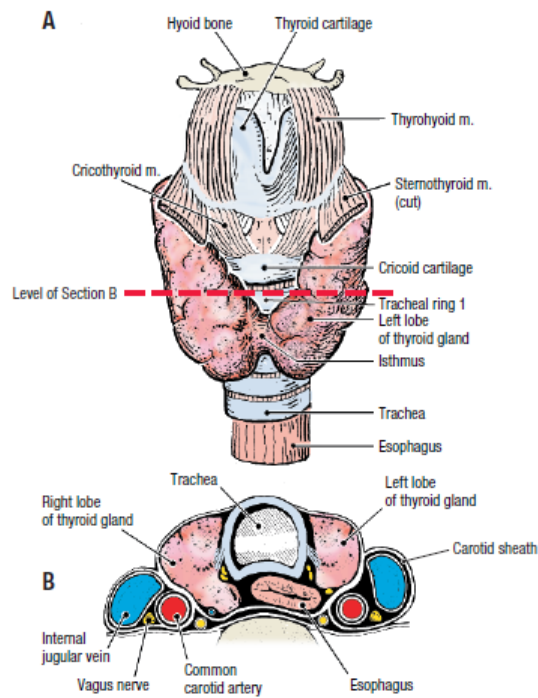


II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kelenjar Tiroid

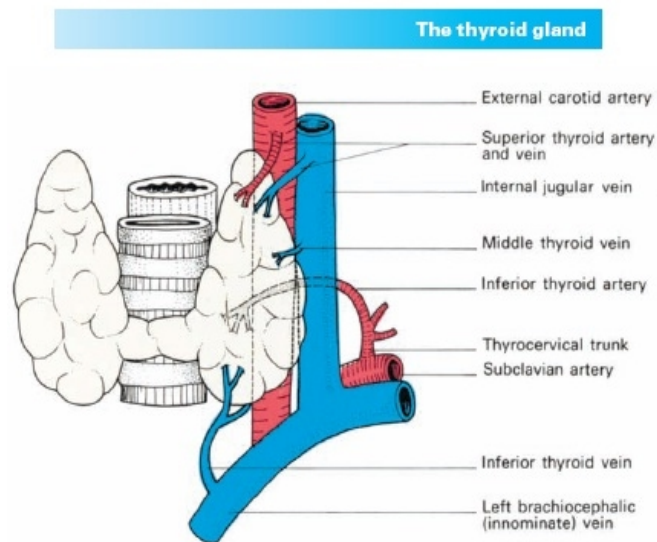
1. Anatomi

Kelenjar tiroid terletak di leher, yaitu antara fascia koli media dan fascia prevertebralis. Di dalam ruang yang sama terdapat trakea, esofagus, pembuluh darah besar dan saraf. Kelenjar tiroid melekat pada trakea dan fascia pretrakealis dan melingkari trakea dua pertiga bahkan sampai tiga perempat lingkaran. Keempat kelenjar paratiroid umumnya terletak pada permukaan belakang kelenjar tiroid, tetapi letak dan jumlah kelenjar ini dapat bervariasi. Arteri karotis komunis, vena jugularis interna dan nervus vagus terletak bersama dalam suatu sarung tertutup di latero dorsal tiroid. Nervus rekurens terletak di dorsal tiroid sebelum masuk laring. Nervus frenikus dan trunkus simpatikus tidak masuk ke dalam ruang antara fascia media dan prevertebralis (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).



Gambar 1. Anatomi kelenjar tiroid (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).

Vaskularisasi kelenjar tiroid berasal dari empat sumber antara lain arteri karotis superior kanan dan kiri, cabang arteri karotis eksterna kanan dan kiri dan kedua arteri tiroidea inferior kanan dan kiri, cabang arteri brakialis. Kadang kala dijumpai arteri tiroidea ima, cabang dari trunkus brakiosefalika. Sistem vena terdiri atas vena tiroidea superior yang berjalan bersama arteri, vena tiroidea media di sebelah lateral dan vena tiroidea inferior. Terdapat dua macam saraf yang mensarafi laring dengan pita suara (*plica vocalis*) yaitu nervus rekurens dan cabang dari nervus laringeus superior (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).



Gambar 2. Vaskularisasi kelenjar tiroid (Ellis, 2006).

2. Fisiologi

Kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid utama yaitu tiroksin (T_4) yang kemudian berubah menjadi bentuk aktifnya yaitu triyodotironin (T_3). Iodium nonorganik yang diserap dari saluran cerna merupakan bahan baku hormon tiroid. Zat ini dipadatkan kadarnya menjadi 30-40 kali sehingga mempunyai afinitas yang sangat tinggi di dalam jaringan tiroid. T_3 dan T_4 yang dihasilkan ini kemudian akan disimpan dalam bentuk koloid di dalam tiroid. Sebagian besar T_4 kemudian akan dilepaskan ke sirkulasi sedangkan sisanya tetap di dalam kelenjar yang kemudian mengalami daur ulang. Di sirkulasi, hormon tiroid akan terikat oleh protein yaitu globulin pengikat tiroid *Thyroid Binding Globulin* (TBG) atau prealbumin pengikat albumin *Thyroxine Binding Prealbumine* (TBPA). Hormon stimulator tiroid *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) memegang peranan terpenting untuk mengatur sekresi dari kelenjar tiroid. TSH dihasilkan oleh lobus anterior

kelenjar hipofisis. Proses yang dikenal sebagai umpan balik negatif sangat penting dalam proses pengeluaran hormon tiroid ke sirkulasi. Pada pemeriksaan akan terlihat adanya sel parafolikular yang menghasilkan kalsitonin yang berfungsi untuk mengatur metabolisme kalsium, yaitu menurunkan kadar kalsium serum terhadap tulang (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).

Sekresi hormon tiroid dikendalikan oleh kadar hormon perangsang tiroid yaitu *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)* yang dihasilkan oleh lobus anterior hipofisis. Kelenjar ini secara langsung dipengaruhi dan diatur aktifitasnya oleh kadar hormon tiroid dalam sirkulasi yang bertindak sebagai umpan balik negatif terhadap *lobus anterior hipofisis* dan terhadap sekresi hormon pelepas tirotropin yaitu *Thyrotropin Releasing Hormone (TRH)* dari hipotalamus (Guyton & Hall, 2006).

Sebenarnya hampir semua sel di tubuh dipengaruhi secara langsung atau tidak langsung oleh hormon tiroid. Efek T_3 dan T_4 dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori yaitu : (Sherwood, 2011)

a) Efek pada laju metabolisme

Hormon tiroid meningkatkan laju metabolisme basal tubuh secara keseluruhan. Hormon ini adalah regulator terpenting bagi tingkat konsumsi O_2 dan pengeluaran energi tubuh pada keadaan istirahat.

b) Efek kalorigenik

Peningkatan laju metabolisme menyebabkan peningkatan produksi panas.

c) Efek pada metabolisme perantara

Hormon tiroid memodulasi kecepatan banyak reaksi spesifik yang terlibat dalam metabolisme bahan bakar. Efek hormon tiroid pada bahan bakar metabolik bersifat multifaset, hormon ini tidak saja mempengaruhi sintesis dan penguraian karbohidrat, lemak dan protein, tetapi banyak sedikitnya jumlah hormon juga dapat menginduksi efek yang bertentangan.

d) Efek simpatomimetik

Hormon tiroid meningkatkan ketanggapan sel sasaran terhadap katekolamin (epinefrin dan norepinefrin), zat perantara kimiawi yang digunakan oleh sistem saraf simpatis dan hormon dari medula adrenal.

e) Efek pada sistem kardiovaskuler

Hormon tiroid meningkatkan kecepatan denyut dan kekuatan kontraksi jantung sehingga curah jantung meningkat.

f) Efek pada pertumbuhan

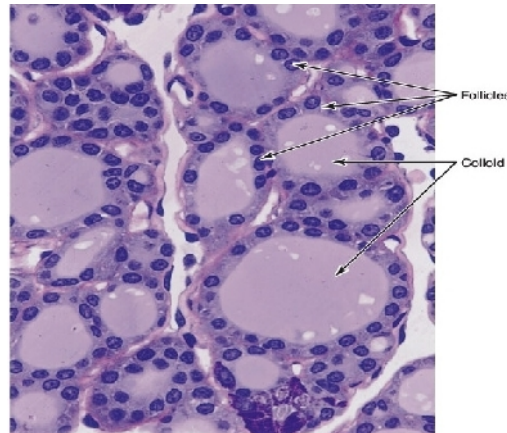
Hormon tiroid tidak saja merangsang sekresi hormon pertumbuhan, tetapi juga mendorong efek hormon pertumbuhan (somatomedin) pada sintesis protein struktural baru dan pertumbuhan rangka.

g) Efek pada sistem saraf

Hormon tiroid berperan penting dalam perkembangan normal sistem saraf terutama Sistem Saraf Pusat (SSP). Hormon tiroid juga sangat penting untuk aktivitas normal SSP pada orang dewasa.

3. Histologi

Kelenjar tiroid terdiri atas dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus. Jaringan tiroid terdiri atas folikel yang berisi koloid. Kelenjar dibungkus oleh simpai jaringan ikat longgar yang menjulurkan septa ke dalam parenkim (Jonqueira, 2007).



Gambar 3. Gambaran histologi dari kelenjar tiroid (Jonqueira, 2007).

Koloid terdiri atas tiroglobulin yaitu suatu glikoprotein yang mengandung suatu asam amino teriodinisasi. Hormon kelenjar tiroid disimpan dalam folikel sebagai koloid. Selain sel folikel, sel-sel parafolikel yang lebih besar juga terdapat di kelenjar tiroid. Sel-sel ini terdapat di dalam epitel folikel atau diantara folikel. Adanya banyak pembuluh darah di sekitar folikel, memudahkan mencurahkan hormon ke dalam aliran darah (Jonqueira, 2007).

B. Nodul Tiroid

1. Klasifikasi Nodul tiroid

a. Benigna

1. *Follicular adenoma*
2. Lain-lain : *Hurtle cell adenoma*, teratoma

b. Maligna

1. *Follicular carcinoma*
2. *Medullary carcinoma*
3. *Papillary carcinoma*
4. *Anaplastic carcinoma*

c. Nonepithelial tumors

d. Malignant lymphomas

e. Miscellaneous tumors

f. Secondary tumors

g. Unclassified tumors

h. Tumor-like lesion

1. Hiperplastik goiter: *graves disease*, *plummer's disease*
2. *Thyroid cystic*
3. *Solid cell nest*
4. *Ectopic thyroid tissue*
5. Thyroiditis: *hashimoto thyroiditis*, *de Quervain thyroiditis*, *subacute limfotitic thyroiditis*, *Riedel's thyroiditis* (Scopa, 2004; Kumar, 2007).

2. Epidemiologi Nodul Tiroid

Nodul tiroid pada umumnya jinak. Prevalensi yang dilaporkan penyakit tiroid nodular tergantung pada populasi yang diteliti dan metode yang digunakan untuk mendeteksi nodul. Insiden meningkat dengan bertambahnya usia dan angka kejadian tinggi pada wanita dengan faktor resiko defisiensi yodium dan setelah paparan radiasi. Sejumlah penelitian menunjukkan prevalensi 2-6% terdiagnosis dengan palpasi, 19-35% dengan USG dan 8-65% dalam data otopsi (Dean, 2008).

Prevalensi gondok nodular meningkat seiring bertambahnya usia dari 2,7% pada wanita dan 2,0% pada pria menjadi 8,7% pada wanita dan 6,7% pada pria dengan rentang usia 26-30 tahun. Sedangkan usia 36-40 tahun bisa meningkat menjadi 14,1% wanita dan 12,4% pria. Untuk usia 45-50 tahun bisa mencapai 18,0% pada wanita dan 14,5% pada pria (Wolters Health, 2013; Reiners, 2004).

Karsinoma tiroid menempati urutan ke-9 dari sepuluh keganasan tersering. National Cancer Institute dalam survei yang telah dilakukan melaporkan bahwa dari 100.000 orang ditemukan kasus karsinoma tiroid sebesar 12,9% per tahun baik pria maupun wanita. Angka kematian yaitu 0,5% dari 100.000 orang per tahun. Insidensi umur karsinoma tiroid yaitu umur <20 tahun sebesar 1,8%, 20-34 tahun sebesar 15,1%, umur 35-44 tahun sebesar 19,6%, umur 75-84 tahun turun sampai 1,4% dan puncaknya pada umur 45-54 tahun yaitu 24,2%. Angka kematian tertinggi terletak pada umur 75-84 tahun yaitu 28,9%. Estimasi kasus baru karsinoma tiroid

adalah 62.980 orang pada tahun 2014. Sedangkan estimasi kematian pada tahun 2014 sebesar 1.890 orang (National Cancer Institute, 2011).

Angka insidensi tahunan kanker tiroid bervariasi di seluruh dunia yaitu dari 0,5-10% per 100.000 populasi. Karsinoma tiroid mempunyai angka prevalensi yang sama dengan multipel mieloma. Karsinoma tiroid ini merupakan jenis keganasan jaringan endokrin yang terbanyak, yaitu 90% dari seluruh kanker endokrin (Kumar, 2007).

C. Tumor Tiroid Jinak

1. Gambaran Umum

a. Adenoma Follikular

Tumor jinak adenoma menunjukkan adanya folikel *cell differentiation*. Adenoma follikular biasanya berupa tumor soliter dan masih memiliki kapsul fibrosa. Beberapa nodul dapat menunjukkan satu atau lebih perbedaan morfologi tetapi biasanya akan sama jika memiliki tipe adenoma yang sama. Morfologinya terdiri atas sel-sel yang homogen, edema, fibrosis, kalsifikasi, pembentukan tulang dan pembentukan kista dapat terjadi. Berbagai pola perubahan sel terjadi pada adenoma follikular. Setiap satu tumor dapat menunjukkan bentuk seragam atau campuran dari dua atau lebih pola. Sementara perbedaan histologis yang dominan terletak pada bentuk folikel, yaitu *Normofollicular* (sederhana), *Macrofollicular* (koloid), *Microfollicular* (janin) (McHenry, 2011).

Evaluasi diagnostik pasien dengan nodul tiroid terdiri dari biopsi rutin aspirasi jarum halus, pemeriksaan USG leher dan skrining tingkat TSH serum. Biopsi aspirasi jarum halus termasuk diagnostik yang paling penting untuk mengevaluasi pasien dengan nodul tiroid. Keterbatasan utama dari biopsi aspirasi jarum halus adalah ketidakmampuan untuk membedakan adenoma folikular dari karsinoma folikular (McHenry, 2011).

Jarum halus biopsi aspirasi pada pasien dengan adenoma folikular dan pasien dengan karsinoma folikular ditandai dengan adanya sel-sel epitel folikel yang sangat banyak dan tumpang tindih. Masih ditemukan pembentukan mikrofolikel tetapi jumlah koloid mulai berkurang. Menurut sistem Bethesda untuk pelaporan sitopatologi tiroid, penampilan sitologi ini diklasifikasikan sebagai neoplasma folikular atau mencurigakan untuk neoplasma folikular (McHenry, 2011).

b. *Hurthle cell adenoma dan Teratoma*

Neoplasma sel hurthle adalah tumor heterogen yang dapat muncul dengan berbagai aspek klinis. Neoplasma ini berasal dari sel folikel dan terdiri dari sel oncocytic, juga disebut oncocytes. Oncocytes yang mikroskopis ditandai dengan sitoplasma granular yang berlimpah. Studi ultrastruktural telah menunjukkan bahwa granular yang berlimpah ini disebabkan karena banyaknya mitokondria dalam intra

sitoplasmik sel. Sel adenoma hurthle unilateral dapat diobati dengan lobektomi / isthmusectomy (Chao *et al*, 2005; Bharnabei *et al*, 2009).

Teratoma adalah tumor yang berasal dari sel germinal yang terdiri dari jaringan yang menyusun fetus pada masa embriologi, yaitu: *ectoderm*, *endoderm*, dan *mesoderm*. Predileksi tersering terjadi di gonad, wilayah sacrococcygeal, mediastinum dan wilayah pineal, meskipun juga terjadi pada daerah leher rahim dan juga kelenjar tiroid (Oak *et al*, 2013). Bentuk diferensiasi sel germinal ini tergantung pada kehadiran dan proporsi komponen yang belum matang, usia pasien serta ukuran tumor pada saat presentasi awal. Eksisi bedah adalah pengobatan pilihan (Chao *et al*, 2005; Bharnabei *et al*, 2009).

c. *Graves disease*

Penyakit Graves adalah gangguan autoimun yang mengarah ke hiperaktifitas dari kelenjar tiroid (hipertiroidisme). Gangguan autoimun adalah suatu kondisi yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan sehat. Penyakit Graves adalah penyebab paling umum dari hipertiroid. Hal ini disebabkan oleh respon sistem kekebalan tubuh yang abnormal sehingga menyebabkan kelenjar tiroid menghasilkan terlalu banyak hormon tiroid. Penyakit Graves paling sering terjadi pada wanita di atas usia 20 tahun namun gangguan juga dapat terjadi pada usia berapa pun dan dapat juga terjadi pada laki-laki. Pengobatannya adalah diberikan obat antitiroid, yodium radioaktif dan tindakan bedah (US National Library of Medicine, 2014).

d. *Thyroid cystic*

Kista tiroid adalah cairan yang dibungkus kantong yang terdapat di kelenjar tiroid. Patogenesis dari kista tiroid belum diketahui, kemungkinan disebabkan oleh proses infark, destruksi folikel tiroid, degenerasi kistik dari folikel tiroid dan proses nekrosis dari tumor jinak atau ganas. Pemeriksaan penunjang yang diperlukan untuk kasus dicurigai adanya kelainan di tiroid adalah pemeriksaan laboratorium fungsi tiroid, Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH)/ FNAB, Ultrasonografi (USG) dan Skintigrafi. Pemeriksaan lain adalah Tomografi tiroid, *Magnetic Resonance Image* (MRI), dan *Positron Emission Tomografi* (PET) meskipun ini tidak rutin dilakukan. Penatalaksanaan nodul tiroid yang berupa kista dapat dilakukan aspirasi dan tindakan operatif. Operator harus familiar dengan neuro anatomi dari laring. Informed consent sangat diperlukan sebelum operasi terutama pada pasien yang profesinya tergantung pada suara (Baloch,2011; Lin, 2007; Cho, 2008; Lore, 2005; Eng, 2010).

e. *Solid cell nests*

Solid cell nests (SCN) adalah struktur yang tidak teratur dengan diameter sekitar 1 mm, biasanya ditemukan di tengah lobus lateral tiroid. SCN pada dasarnya terdiri dari sel epidermoid non-keratinisasi dengan jembatan interseluler dan imunohistokimia positif pada protein dengan berat molekul keratin tinggi dan rendah serta untuk antigen *carcinoembryonic*. Lumen SCN biasanya dikelilingi oleh sel-sel

musin, sel deskuamasi, sel debris, mucosubstances asam, struktur dilapisi oleh sel epidermoid dari SCN dan epitel folikular, sering ditemukan sebagai komponen tambahan dari sisa-sisa ultimobranchial (Harach, 2005).

f. *Ectopic Thyroid tissue*

Dapat ditemukan di mana saja antara sekum foramen dan posisi normal kelenjar tiroid. Meskipun sangat jarang, hal ini paling sering ditemukan di wilayah foramen sekum pada pasien yang mengalami kegagalan turunnya kelenjar. Kelenjar tiroid ektopik umumnya sangat langka dan muncul biasanya di garis tengah leher rahim (90% kasus) dan bahkan lebih jarang di lokasi anatomi lainnya (10%) (Zieren *et al*, 2006).

g. Hashimoto thyroiditis

Pembengkakan kronis tiroid (inflamasi) dari kelenjar tiroid yang sering menyebabkan penurunan fungsi tiroid (hipotiroidisme). Penyakit ini dimulai perlahan-lahan. Waktu yang dibutuhkan berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun untuk bisa dideteksi. Tiroiditis kronis yang paling umum terjadi pada wanita dan pada orang dengan riwayat keluarga penyakit tiroid. Terapi yang diberikan berupa hormon tiroid (levothyroxine) jika tubuh tidak memproduksi cukup hormone atau jika tubuh memiliki tanda-tanda gagal tiroid ringan (seperti

peningkatan TSH). Kondisi ini juga dikenal sebagai hipotiroidisme subklinis (National Library of Medicine, 2014).

2. Diagnosis

Pemeriksaan penunjang dalam langkah menegakkan diagnosis klinis meliputi:

1. Pemeriksaan laboratorium

Hormon (TSH) tiroid stimulating hormon harus diperiksa pada pasien untuk menentukan orang-orang dengan tirotoksikosis atau hipotiroid. Ketika tingkat TSH normal, aspirasi harus dipertimbangkan. Ketika kadar hormon rendah, diagnosis hipertiroidisme harus dipertimbangkan. Serum kalsitonin harus diukur pada pasien dengan riwayat keluarga kanker tiroid meduler. Tes fungsi tiroid tidak boleh digunakan untuk membedakan apakah nodul tiroid jinak atau ganas. T4, antibodi peroksidase antitiroid dan tes tiroglobulin tidak membantu dalam menentukan apakah nodul tiroid jinak atau ganas, tetapi mungkin membantu dalam diagnosis penyakit Graves atau tiroiditis Hashimoto (Hegedus, 2004).

2. Pemeriksaan radiologi (Rontgen dan USG)

a. Foto rontgen

Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan sinar rontgen ke paru pada posisi anteroposterior (AP) untuk dapat menilai dan berperan dalam menentukan luasnya tumor dan ada metastasis atau tidak. (Thyroid Disease Manager, 2012).

b. *Ultrasonography* (USG)

Pemeriksaan dilakukan dengan posisi transduser yaitu secara transversal mulai dari pole bawah digeser ke arah cephalad sampai pole atas sehingga seluruh tiroid dapat dinilai. Kemudian dapat dilakukan pemeriksaan dengan posisi transduser longitudinal atau oblik dimulai dari lateral ke arah medial. Dilakukan pemotretan dengan foto polaroid atau film multiformat, serta diambil ukuran tiroid dan ukuran tumor yang nampak (Clark, 2010).

3. Pemeriksaan sidik tiroid

Dasar pemeriksaan ini adalah pengambilan dan pendistribusian yodium radioaktif dalam kelenjar tiroid yang dapat dilihat dari pemeriksaan ini adalah besar, bentuk, dan letak kelenjar tiroid serta distribusi dalam kelenjar serta dapat diukur pengambilan yodiumnya dalam waktu 3, 12, 24 dan 48 jam (Clark, 2005).

4. Pemeriksaan FNAB

Penggunaan pemeriksaan sitologi ini sebagai alat bantu diagnostik dapat digunakan untuk menegakkan diagnostik karsinoma tipe papilar, anaplastik, medular, tiroiditis dan kebanyakan koloid nodul jinak. Namun demikian FNAB tidak bisa membedakan adenoma folikular dan karsinoma folikular dan nodul koloid yang hiperseluler (Sriwidayani, 2007).

5. Pemeriksaan histopatologi

Merupakan pemeriksaan diagnostik utama. Jaringan diperiksa setelah dilakukan tindakan lobektomi atau isthmolobektomi. Kemudian

diwarnai dengan Hematoksin Eosin (HE) dan diamati di bawah mikroskop lalu ditentukan diagnosa berdasarkan gambaran pada preparat (Sriwidyani, 2007).

D. Karsinoma Tiroid

1. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi yang berperan khususnya untuk *well differentiated karsinoma* (papilar dan folikular) adalah radiasi dan goiter endemis sedangkan untuk jenis medular adalah faktor genetik. Belum diketahui suatu karsinogen yang berperan untuk kanker anaplastik dan medular. Diperkirakan kanker tiroid anaplastik berasal dari perubahan kanker tiroid berdiferensiasi baik (papilar dan folikular) dengan kemungkinan jenis folikular dua kali lebih besar. Sedangkan limfoma pada tiroid diperkirakan karena perubahan-perubahan degenerasi ganas dari tiroiditis Hashimoto. Faktor risiko seseorang menderita karsinoma tiroid antara lain : (1) Pengaruh usia dan jenis kelamin, resiko pada usia dibawah 20 tahun dan diatas 50 tahun. Demikian pula dengan jenis kelamin, penderita laki-laki memiliki resiko keganasan lebih tinggi daripada penderita perempuan. (2) Pengaruh radiasi di daerah leher dan kepala pada masa lampau (3) Kecepatan tumbuh tumor. (4) Riwayat gangguan mekanik di daerah leher. (5) Riwayat penyakit serupa dalam keluarga (American Cancer Society, 2014).

2. Klasifikasi

Berdasarkan histopatologinya karsinoma tiroid dibagi menjadi 4 jenis, yaitu : karsinoma papilar, karsinoma folikular, karsinoma medular, dan karsinoma anaplastik (American Thyroid Association, 2005)

a. Karsinoma Papilar

Karsinoma papilar adalah jenis keganasan tiroid yang paling sering ditemukan (75-85%) yang timbul pada akhir masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa. Merupakan karsinoma tiroid yang terutama berkaitan dengan riwayat terpapar radiasi pengion. Tumor ini tumbuh lambat, penyebaran melalui kelenjar limfe dan mempunyai prognosis yang lebih baik diantara jenis karsinoma tiroid lainnya. Faktor yang mempengaruhi prognosis baik adalah usia dibawah 40 tahun, wanita dan jenis histologik dominan papilar. Sifat biologik daripada tumor jenis papilar ini yakni tumor atau tumor primer yang kecil bahkan mungkin tidak teraba tetapi metastasis ke kelenjar getah bening dengan massa atau tumor yang besar atau nyata. Tumor ini sering tampil sebagai nodul tiroid soliter dan biasanya diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi biopsi jarum halus, dengan angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 95% (Medscape, 2014).

Secara mikroskopis, karsinoma papilar berupa tumor yang tidak berkapsul dengan struktur berpapil dan bercabang. Sel karakteristik dengan inti sel yang berlapis-lapis dan sitoplasma yang jernih. Ada beberapa varian dari karsinoma papilar yaitu *microcarcinoma*, *encapsulated*, *folikular*, *tall-cell*, *columnar-cell*, *clear-cell* dan *diffuse*

sclerosing carcinoma. Dua puluh sampai delapan puluh persen berupa tumor yang multisentrik dan bilateral pada 1/3 kasus (Livolsi, 2004).

b. Karsinoma Folikular

Karsinoma folikular meliputi sekitar 10-20% keganasan tiroid dan biasa ditemukan pada usia dewasa pertengahan atau diatas 40 tahun. Pada kasus yang jarang, tumor ini mungkin hiperfungsional (tirotoksikosis). Insiden karsinoma folikular meningkat di daerah dengan defisiensi yodium (Livolsi, 2004).

Diagnosis tumor ini secara sitologi sulit dibedakan dengan adenoma folikular, diagnosis pasti dengan pemeriksaan *frozen section* pada *durante* operasi atau dengan pemeriksaan histopatologi untuk melihat adanya invasi ke kapsul atau pembuluh darah. Karsinoma folikular bermetastasis terutama melalui pembuluh darah ke paru, tulang, hati dan jaringan lunak. Karsinoma folikular diterapi dengan tiroidektomi total diikuti pemberian iodin radioaktif. Juga karena sel karsinoma ini menangkap yodium maka radioterapi dengan Y 131 dapat digunakan dengan pengukuran kadar TSH sebagai *follow up* bahwa dosis yang digunakan bersifat supresif dan untuk memantau kekambuhan tumor. Angka ketahanan hidup 10 tahun mencapai 85% (Livolsi, 2004).

c. Karsinoma Medular

Karsinoma medular meliputi sekitar 5% keganasan tiroid dan berasal dari sel parafolikular atau sel C yang memproduksi kalsitonin. Karsinoma ini timbul secara sporadik (80%) dan familial (20%), dimana tumor ini diturunkan sebagai sifat dominan autosom yang berhubungan dengan MEN-2a atau MEN-2b atau endokrinopati lainnya (Livolsi, 2004).

Massa tumor berbatas tegas dan keras pada perabaan, pada tumor yang lebih luas tampak daerah nekrosis dan perdarahan dan dapat meluas sampai ke kapsul. Mikroskopis tampak kelompokan sel-sel bentuk poligonal sampai lonjong dan membentuk folikel atau trabekula. Tampak adanya deposit amiloid pada stromanya yang merupakan gambaran khas pada karsinoma tipe medular ini (Livolsi, 2004).

d. Karsinoma Anaplastik

Karsinoma anaplastik tiroid merupakan salah satu keganasan pada manusia yang paling agresif dan jarang dijumpai yaitu kurang dari 5%. Karsinoma anaplastik ini berkembang dengan menginfiltrasi ke jaringan sekitarnya. Tumor ini terutama timbul pada usia lanjut, terutama di daerah endemik gondok dan lebih banyak pada wanita. Sebagian besar kasus muncul dengan riwayat pembengkakan yang cepat membesar pada leher, disertai dengan adanya kesulitan bernafas dan menelan, serta suara serak karena infiltrasi ke nervus rekurens. Pertumbuhannya sangat cepat walaupun diterapi. Metastasis ke tempat jauh sering

terjadi, tetapi umumnya kematian terjadi dalam waktu kurang dari setahun. Angka ketahanan hidup 5 tahun <5% (Endocrine Surgery, 2014).

Tampak massa tumor yang tumbuh meluas ke daerah sekitarnya. Gambaran mikroskopis, tampak sel-sel anaplastik (*undifferentiated*) dengan gambaran morfologi yang sangat pleomorfik, serta tidak terbentuknya gambaran folikel, papil maupun trabekula (Livolsi, 2004).

3. Klasifikasi Berdasarkan Sistem Lain

Klasifikasi Karsinoma Tiroid (National Cancer Institute, 2014):

Tumor epitel maligna

- Karsinoma folikular
- Karsinoma papilar
- Campuran karsinoma folikular-papilar
- Karsinoma anaplastik (*undifferentiated*)
- Karsinoma sel skuamosa
- Karsinoma tiroid medular

Tumor non-epitel maligna

- Fibrosarkoma
- Lain-lain

Tumor maligna lainnya

- Sarkoma
- Limfoma maligna
- Haemangiothelioma maligna
- Teratoma maligna

Klasifikasi Klinik TNM (National Cancer Institute, 2014) :

T Tumor Primer

- Tx Tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 Tidak didapat tumor primer
- T1 Tumor dengan ukuran terbesar 2 cm atau kurang masih terbatas pada tiroid
- T2 Tumor dengan ukuran terbesar lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 4 cm masih terbatas pada tiroid

- T3 Tumor dengan ukuran terbesar lebih dari 4 cm masih terbatas pada tiroid atau tumor ukuran berapa saja dengan ekstensi ekstra tiroid yang minimal (misalnya ke otot sternotiroid atau jaringan lunak peritiroid)
- T4a Tumor telah keluar kapsul tiroid dan menginvasi ke tempat berikut : jaringan lunak subkutan, laring, trakhea, esofagus, n.laringeus
- T4b Tumor menginvasi fasia prevertebra, pembuluh mediastinal atau arteri karotis
- T4a* (karsinoma anaplastik) Tumor (ukuran berapa saja) masih terbatas pada tiroid[#]
- T4b* (karsinoma anaplastik) Tumor (ukuran berapa saja) berekstensi keluar kapsul tiroid^{\$}

Catatan :

Tumor multifokal dari semua tipe histologi harus diberi tanda (m) (ukuran terbesar menentukan klasifikasi), contoh : T2(m)

**Semua karsinoma tiroid anaplastik/undifferentiated termasuk T4*

[#]Karsinoma anaplastik intratiroid – resektabel secara bedah

^{\$}Karsinoma anaplastik ekstra tiroid → irresektabel secara bedah

N Kelenjar Getah Bening Regional

- Nx Kelenjar Getah Bening tidak dapat dinilai
- N0 Tidak didapat metastasis ke kelenjar getah bening
- N1 Terdapat metastasis ke kelenjar getah bening
- N1a Metastasis pada kelenjar getah bening cervical Level VI (pretrakheal dan paratrakheal, termasuk prelaringeal dan Delphian)
- N1b Metastasis pada kelenjar getah bening cervical unilateral, bilateral atau kontralateral atau ke kelenjar getah bening mediastinal atas/superior

M Metastasis jauh

- Mx Metastasis jauh tidak dapat dinilai
- M0 Tidak terdapat metastasis jauh
- M1 Terdapat metastasis jauh

Terdapat empat tipe histopatologi mayor :

- Papilar karsinoma
- Folikular karsinoma
- Medular karsinoma
- Anaplastik karsinoma

Stadium klinis (National Cancer Institute, 2014):

Karsinoma Tiroid Papilar atau Folikular Umur < 45 th

Stadium I	Tiap T	Tiap N	M0
Stadium I	Tiap T	Tiap N	M1

Papilar atau Folikular umur \geq 45 tahun dan Medular

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1,T2,T3	N1b	M0
	T4a	N0,N1	M0
Stadium IVB	T4b	Tiap N	M0
Stadium IVC	Tiap T	Tiap N	M1

Anaplastik (Semua kasus stadium IV)

Stadium IVA	T4a	Tiap N	M0
Stadium IVB	T4b	Tiap N	M0
Stadium IVC	TiapT	Tiap N	M1

4. Diagnosis dan Gambaran Klinis

Langkah pertama dalam mendiagnosis adalah dengan melakukan anamnesis. Pada langkah anamnesis awal, kita berusaha mengumpulkan data untuk menentukan apakah nodul tiroid tersebut toksik atau non toksik. Biasanya nodul tiroid tidak disertai rasa nyeri kecuali pada kelainan tiroiditis akut/subakut. Sebagian besar keganasan pada tiroid tidak memberikan gejala yang berat, kecuali jenis anaplastik yang sangat cepat membesar bahkan dalam hitungan minggu. Pada pasien dengan nodul tiroid yang besar, kadang disertai dengan adanya gejala penekanan pada esofagus dan trakea (Livolsi, 2004).

Nodul diidentifikasi berdasarkan konsistensinya keras atau lunak, ukurannya, terdapat tidaknya nyeri, permukaan nodul rata atau berbenjol-benjol, berjumlah tunggal atau ganda, memiliki batas yang tegas atau tidak dan keadaan mobilitas nodul. Pemeriksaan laboratorium yang membedakan tumor jinak dan ganas tiroid belum ada yang khusus.

Kecuali karsinoma medular, yaitu pemeriksaan kalsitonin (tumor marker) dalam serum. Pemeriksaan T₃ dan T₄ kadang-kadang diperlukan karena pada karsinoma tiroid dapat terjadi tirotoksikosis walaupun jarang. *Human Thyroglobulin* (HTG) Tera dapat dipergunakan sebagai penanda tumor terutama pada karsinoma berdiferensiasi baik. Walaupun pemeriksaan ini tidak khas untuk karsinoma tiroid, namun peninggian HTG setelah tiroidektomi total merupakan indikator tumor residif (Livolsi, 2004).

Setelah dilakukan anamnesis, maka selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik nodul mencakup tujuh kriteria. Nodul diidentifikasi berdasarkan konsistensinya keras atau lunak, ukurannya, terdapat tidaknya nyeri, permukaan nodul rata atau berdungkul-dungkul, berjumlah tunggal atau multipel, memiliki batas yang tegas atau tidak dan keadaan mobilitas nodul. Secara klinis, nodul tiroid dicurigai ganas apabila: (Clark, 2005)

- a. Usia penderita dibawah 20 tahun atau diatas 50 tahun
- b. Ada riwayat radiasi leher pada masa anak-anak
- c. Disfagia, sesak nafas, dan perubahan suara
- d. Nodul soliter, pertumbuhan cepat dan konsistensi keras
- e. Ada pembesaran kelenjar getah bening leher (jugular, servikal, atau submandibular)
- f. Ada tanda-tanda metastasis jauh

Pemeriksaan penunjang dalam langkah menegakkan diagnosis klinis meliputi:

1. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan dengan menilai kadar *Human Thyroglobulin* (HTG), suatu penanda tumor untuk karsinoma tiroid yang berdiferensiasi baik, terutama untuk *follow up* (Schteingart DE, 2006; Subekti dkk, 2009).

2. Pemeriksaan radiologi (Rontgen dan USG)

a. Foto rontgen

Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan sinar rontgen ke paru pada posisi anteroposterior (AP) untuk dapat menilai dan berperan dalam menentukan sudah adanya atau tidaknya metastasis pada pasien (Thyroid Disease Manager, 2012).

b. *Ultrasonography* (USG)

Secara khusus peranan USG pada pemeriksaan tonjolan tiroid adalah : (1) dengan cepat dapat menentukan apakah tonjolan tersebut di dalam atau di luar tiroid. (2) dengan cepat dan akurat dapat membedakan tumor kistik dan tumor solid. (3) dengan lebih mudah dapat dikenali apakah tonjolan tersebut tunggal atau lebih dari satu. (4) dapat membantu penilaian respon pengobatan pada terapi supresif. (5) dapat membantu mencari keganasan tiroid pada metastasis yang tidak diketahui tumor primernya. (6) sebagai pemeriksaan penyaring terhadap golongan resiko tinggi untuk menemukan keganasan tiroid. (7) sebagai pengarah pada pemeriksaan FNAB (Clark, 2010).

3. Pemeriksaan sidik tiroid

Dasar pemeriksaan ini adalah pengambilan dan pendistribusian yodium radioaktif dalam kelenjar tiroid. Yang dapat dilihat dari pemeriksaan ini adalah besar, bentuk, dan letak kelenjar tiroid serta distribusi dalam kelenjar. Juga dapat diukur pengambilan yodiumnya dalam waktu 3, 12, 24 dan 48 jam (Clark, 2005).

4. Pemeriksaan FNAB

Penggunaan pemeriksaan sitologi ini sebagai alat bantu diagnostik, dapat digunakan untuk menegakkan diagnostik karsinoma tipe papilar, anaplastik, medular, tiroiditis dan kebanyakan koloid nodul jinak. Namun demikian, FNAB tidak bisa membedakan adenoma folikular dan karsinoma folikular, dan nodul koloid yang hiperseluler (Sriwidyani, 2007).

5. Pemeriksaan histopatologi

Merupakan pemeriksaan diagnostik utama. Jaringan diperiksa setelah dilakukan tindakan lobektomi atau isthmolobektomi. Kemudian diwarnai dengan Hematoksin Eosin (HE) dan diamati di bawah mikroskop lalu ditentukan diagnosa berdasarkan gambaran pada preparat (Sriwidyani, 2007).

5. Terapi

Sebagian besar keganasan tiroid tidak memberikan gejala yang berat kecuali jenis anaplastik yang cepat membesar dalam hitungan minggu. Sebagian kecil pasien khususnya dengan nodul yang besar mengeluhkan

penekanan pada esofagus dan trakea. Biasanya nodul tiroid tidak nyeri kecuali adanya perdarahan dalam nodul atau kelainan tiroiditis akut/subakut. Salah satu keluhan pada keganasan tiroid adalah suara serak (Subekti dkk, 2009). Saat ini telah ditemukan beberapa metode terapi yang tepat dalam penatalaksanaan karsinoma tiroid, yaitu :

1. Terapi pembedahan (Operatif)

Bila diagnosis kemungkinan telah ditegakkan dan operabel, operasi yang dilakukan adalah lobektomi sisi yang patologik atau lobektomi subtotal dengan risiko bila ganas kemungkinan ada sel-sel karsinoma yang tertinggal. Pembedahan umumnya berupa tiroidektomi total. Enukleasi nodulnya saja adalah berbahaya karena bila ternyata nodul tersebut ganas, telah terjadi penyebaran (implantasi) sel-sel tumor dan operasi ulang untuk tiroidektomi secara teknis akan menjadi lebih sukar (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).

2. Terapi radiasi

Apabila keadaan tumor sudah inoperabel atau pasien menolak operasi lagi untuk lobus kontralateral, maka dapat dilakukan :

- a. Radiasi interna dengan Iodine 131
- b. Radiasi eksterna (De Jong & Sjamsuhidajat, 2005).

6. Prognosis

Prognosis dari karsinoma tiroid tergantung jenis keganasan. Khusus untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dapat digunakan skor AMES (*Age, Metastasis, Ekstension, Size*), AGES (*Age, Grades, Ekstension,*

Size), atau MACIS (*Metastases, Age, Complete excision, Invasion, Size*) (De Jong dan Sjamsuhidajat, 2005). Secara umum, prognosis lebih baik pada pasien-pasien yang lebih muda dibanding dengan pasien-pasien usia diatas 40 tahun. Pasien-pasien dengan karsinoma papilar yang disertai tumor primer memiliki prognosis sangat baik, hanya 1 dari setiap 100 pasien akan mati disebabkan karsinoma tiroid. Prognosis menjadi tidak baik pada pasien di atas usia 40 tahun, atau pasien dengan diameter tumor lebih dari 4 cm (American Thyroid Association, 2005).

E. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) Kelenjar Tiroid

Biopsi jarum sebagai pendiagnosaan pada nodul tiroid pertama kali diperkenalkan oleh Martin dan Ellis pada tahun 1930 dengan menggunakan jarum ukuran 18-gauge. Metode ini awalnya banyak yang menolaknya karena kekhawatiran akan implan sel-sel ganas pada jarum, hasil yang negatif palsu dan komplikasinya yang serius. Hingga akhirnya Scandinavian memperkenalkan biopsi aspirasi tiroid dengan jarum halus pada tahun 1960, dan mulai banyak dipergunakan secara luas sejak tahun 1980 (Thyroid Disease Manager, 2012).

Pada prinsipnya FNAB bertujuan untuk memperoleh sampel sel-sel nodul tiroid yang teraspirasi melalui penusukan jarum ke jaringan nodul tiroid. Untuk itu dibutuhkan jarum steril 23-25G serta semprit. Pertama kelenjar tiroid harus dipalpasi secara hati-hati dan nodul diidentifikasi dengan baik dan benar. Kemudian, pasien ditempatkan pada posisi supinasi dengan leher hiper ekstensi, untuk mempermudah tempatkan bantal pada bawah bahu.

Pasien tidak diperbolehkan menelan, bertanya, dan bergerak selama prosedur. Setelah mengidentifikasi nodul yang akan diaspirasi, kulit tersebut dibersihkan dengan alkohol. Semprit 10cc dipasangkan ke *syringe holder* dan dipegang dengan tangan kanan. Jari pertama dan kedua tangan kiri menekan dan memfiksasi nodul, sehingga dapat mempertahankan arah tusukan jarum oleh tangan lainnya yang dominan. Tangan kanan memegang jarum dan semprit tusukkan dengan tenang. Waktu jarum sudah berada dalam nodul, dibuat tarikan 2-3cc pada semprit agar tercipta tekanan negatif. Jarum ditusukkan 10-15 kali tanpa mengubah arah, selama 5-10 detik. Pada saat jarum akan dicabut dari nodul, tekanan negatif dihilangkan kembali. Setelah jarum dicabut dari nodul, jarum dilepas dari sempritnya dan sel-sel yang teraspirasi akan masih berada di dalam lubang jarum. Kemudian isi lubang ditumpahkan keatas gelas objek. Buat 6 sediaan hapus, 3 sediaan hapus difiksasi basah dan dipulas dengan Papanicoulau. Sediaan lainnya dikeringkan di udara untuk dipulas dengan May Gruenwald Giemsa/DiffQuick. Kemudian setelah dilakukan FNAB daerah tusukan harus ditekan kira-kira 5 menit, apabila tidak ada hal-hal yang dikhawatirkan, daerah leher dibersihkan dan diberi *small bandage*. FNAB sangat aman, tidak ada komplikasi yang serius selain tumor seeding, kerusakan saraf, trauma jaringan, dan cedera vaskular. Mungkin komplikasi yang paling sering terjadi adalah hematoma, ini disebabkan karena pasien melakukan gerakan menelan atau berbicara saat tusukan. Komplikasi lainnya yang perlu diperhatikan adalah vasovagal dan jarum menusuk trakea (Clark, 2005).

Pada sekarang ini, pemeriksaan FNAB pada kelenjar tiroid merupakan suatu test diagnostik yang dapat diandalkan, murah, mudah dilaksanakan, 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 FNAB untuk pendiagnosaan (Thyroid Disease Manager, 2012). FNAB terutama diindikasikan pada nodul tiroid soliter atau nodul dominan pada multinodul goiter. Empat sampai tujuh persen orang dewasa memiliki nodul tiroid yang dapat diraba dan angka ini meningkat dengan *Ultrasonography* atau pada pemeriksaan otopsi (>60%) (Capelli *et al*, 2006).

Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) merupakan test yang sensitif dan spesifik untuk diagnosis tumor tiroid dan telah banyak publikasi yang mengkonfirmasi keunggulan dari FNAB ini. Akan tetapi, walaupun merupakan test yang akurat dan sering tanpa komplikasi, FNAB juga memiliki keterbatasan yaitu ketidakmampuan FNAB untuk memberikan diagnosis banding nodul pada *hypercellular goitre* dan neoplasma folikular jinak dan ganas. Keterbatasan ini menyebabkan ahli sitologi sering mendiagnosisnya sebagai *suspect* (4-24%) dan mengharuskan penderita untuk melakukan *lobectomy* untuk diagnosis yang lebih obyektif (Clark, 2005).

1. Teknik FNAB Tiroid

a. Perlengkapan Aspirasi, Jarum, dan Metode

Ada berbagai variasi jarum yang digunakan pada FNAB tiroid. Biasanya digunakan jarum dengan ukuran 22-27G, dimana untuk biopsi awal digunakan jarum ukuran 25-27G. Selain itu ada berbagai variasi *syringe* yang digunakan, dahulu sering dipakai *syringe* yang mirip seperti pistol yang biasa disebut *the cameco syringe gun* (Baloch *et al*, 2008).

Prinsip utama dari FNAB tiroid ialah ketika jarum diinsersi ke tumor menggunakan palpasi manual atau dengan menggunakan bantuan *Ultrasonography* (USG). Ketika divisualisasi dengan USG, tumor dengan massa yang besar dapat diketahui. Nodul yang kompleks dapat dikenal dengan adanya dinding, elemen yang padat, dan area yang mengalami kalsifikasi (Baloch *et al*, 2008).

b. Teknik Biopsi

Belum ada penelitian yang menjelaskan secara pasti tentang keamanan FNAB, tetapi diperkirakan aman dan insidensi komplikasi yang dijumpai juga sedikit. Jumlah area yang dibiopsi berbeda-beda, tidak dapat ditentukan secara spesifik untuk setiap kasus. Biasanya dilakukan 2 sampai 5 area berbeda untuk mendapatkan sampel yang adekuat (Clark, 2010).

2. Klasifikasi hasil pemeriksaan FNAB :

Tabel 1. Klasifikasi diagnosis *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) (Clark, 2010)

Kategori FNAB	Sitologi
Kategori 1	Bahan tidak cukup (<i>Insufficient material</i>)
Kategori 2	Jinak (nodul goiter) (<i>Benign (nodular goitre)</i>)
Kategori 3	Curiga suatu neoplasma (<i>Suspicious of neoplasm (Folikular)</i>)
Kategori 4	Curiga keganasan (papilari/medular/anaplastik) (<i>Suspicious of malignancy (Papilar/medullary/anaplastik)</i>)
Kategori 5	Positif ganas (<i>Definite malignancy</i>)

1. Non Diagnostik

Kategori non diagnostik dilaporkan mencapai 10-30% kasus bagaimanapun angka non diagnostik lebih besar dari 20% yang akan mendapatkan evaluasi pasien dengan kriteria tersebut. Serta usaha dan proses, sebagaimana kriteria diagnostik yang ada, untuk mengoptimalkan sistem.

2. Benigna

Kategori FNAB benigna tiroid mencapai perkiraan 70% dari semua kasus FNAB tiroid. Nodul yang dominan adalah nodul adenoma atau nodul koloid. Karena angka negatif palsu untuk kategori ini rendah (<3%), sebagian pasien diterapi tanpa intervensi operasi.

3. Curiga Neoplasma (folikular)

FNAB pada kategori ini adalah seluler dan dominan mikrofolikular. Kategori ini bisa mencapai dominan dari *Hurthel cells*. Resiko menjadi maligna adalah 15-30%. Konsekuensinya

adalah sebagian besar pasien akan dioperasi dengan lubektomi. Histologi preparat akan bervariasi tetapi akan menunjukkan folikular adenoma, *adenomatous hyperplasia*, sebagian kecil *Papillary Thyroid Carcinoma (PTC)* dan *follicular carcinoma*.

4. Curiga Maligna

Kategori curiga keganasan berisi tumor yang heterogen/ bervariasi, dimana resiko menjadi maligna 60-70%. Karena resiko akan meningkat mengarah ke maligna maka hampir semua pasien dilakukan eksisi bedah, bisa lubektomi atau tiroidektomi.

5. Maligna

FNAB tiroid yang sudah kategori maligna mencapai 5-10% dari semua kasus, dan sebagian besar adalah karsinoma tiroid papilar. karena positif palsu sangat rendah (1-3%) dari kategori maligna, maka pasien dengan kategori ini biasanya diterapi dengan operasi tiroidektomi (Clark, 2010).

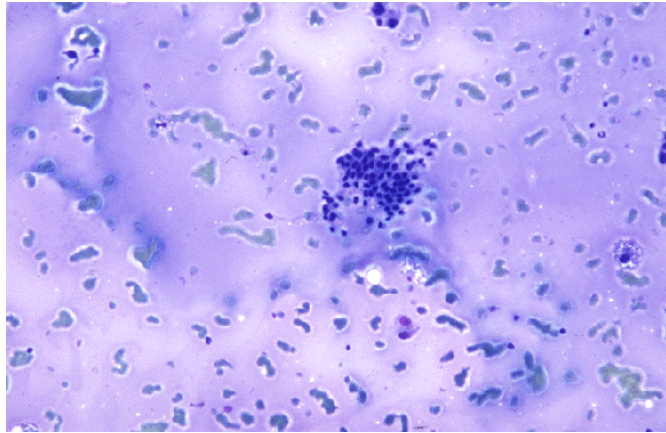
3. Akurasi Diagnosa FNAB

Carpi dkk melaporkan sensitivitas dan spesifisitas FNAB masing-masing sebesar 90% dan 80%. Nilai duga negatif dan positif masing-masing sebesar 97% dan 40%. Gharib dkk melaporkan bahwa FNAB mempunyai sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas 92%. Angka negatif palsu kurang dari 5% dan angka positif palsu hampir mendekati 1%. Tjahjono melaporkan mendapati nilai sensitivitas sebesar 85,89%, spesifisitas 89,69%, dan akurasi 87,3% (Subekti dkk, 2009). Hal ini

membuktikan FNAB cukup handal digunakan sebagai alat diagnostik preoperatif (Seiberling *et al*, 2008).

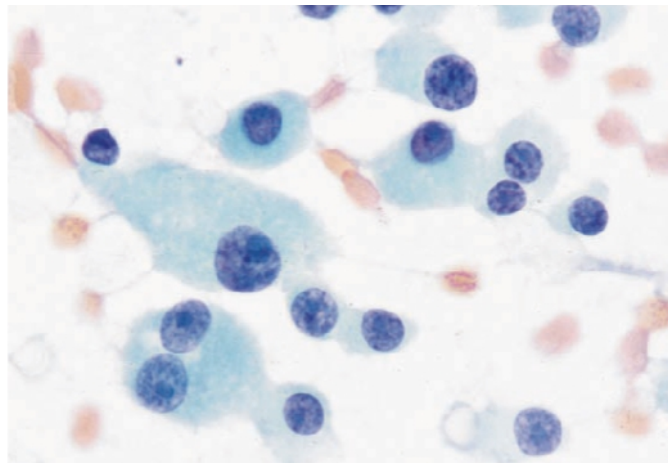
4. Kriteria Morfologi tumor jinak tiroid dengan FNAB

a. Adenoma follikular



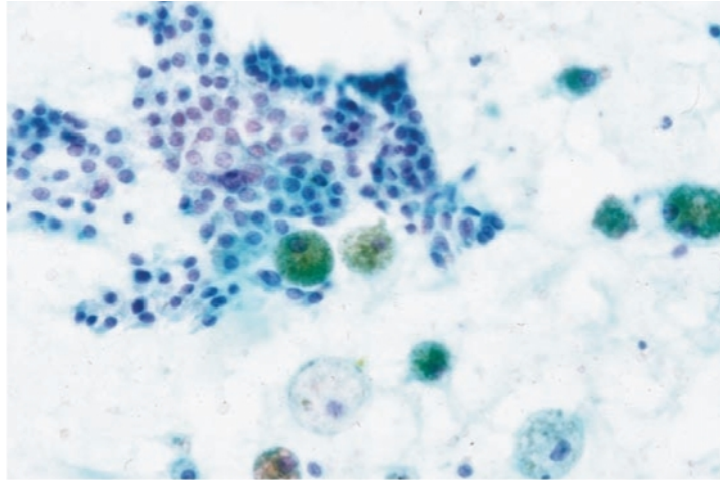
Gambar 4. Spesimen aspirasi sitologi. Sel epitel jinak, koloid dan makrofag, khas dari nodul koloid (Thyroid Disease Manager, 2012).

b. *Hurtle cell adenoma*



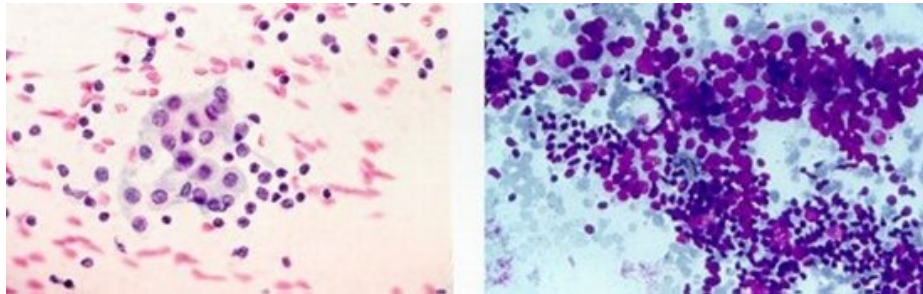
Gambar 5. Neoplasma sel hurthle. Adenoma hurthle menunjukkan populasi tersebar (Clark, 2010).

c. *Thyroid Cystic*



Gambar 6. Kista tiroid. Fragmentasi makro folikel di pewarnaan hemosiderin. Terlihat makrofag dan koloid berair (Clark, 2010).

d. Hashimoto Thyroiditis



Gambar 7. Hashimoto thyroiditis (Thyroid Disease Manager, 2012).

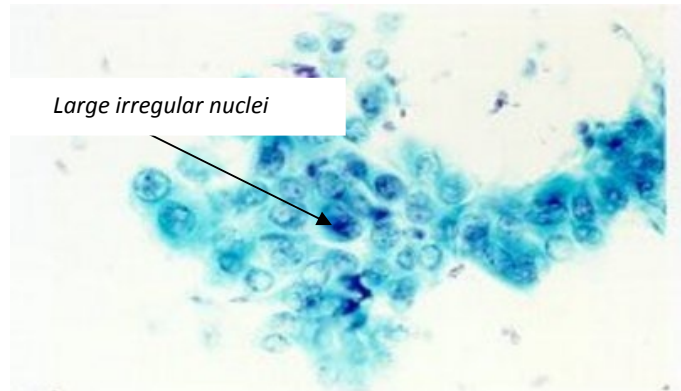
5. Kriteria Morfologi Karsinoma Tiroid Dengan FNAB

a. Karsinoma Papilar

1. Kriteria mayor: nukleus membesar, oval dan *irregular*, nukleus eksentris dengan banyak mikronukleolus, kromatin pucat,

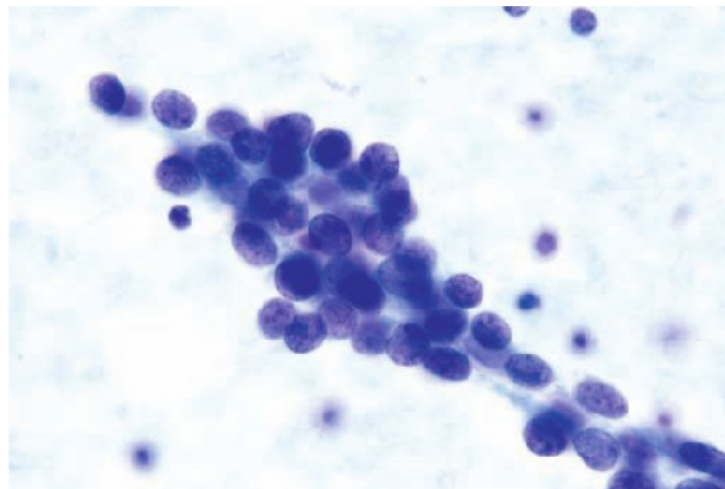
pseudoinklusi intranukleus, dan lipatan di dalam nukleus (Clark, 2010)

2. Kriteria minor: sitoplasma skuamosa padat, badan psammoma, sel histiosit, *bubble gum Koloid*, dan sel besar berinti banyak (*multinucleate giant cell*) (Clark, 2010).



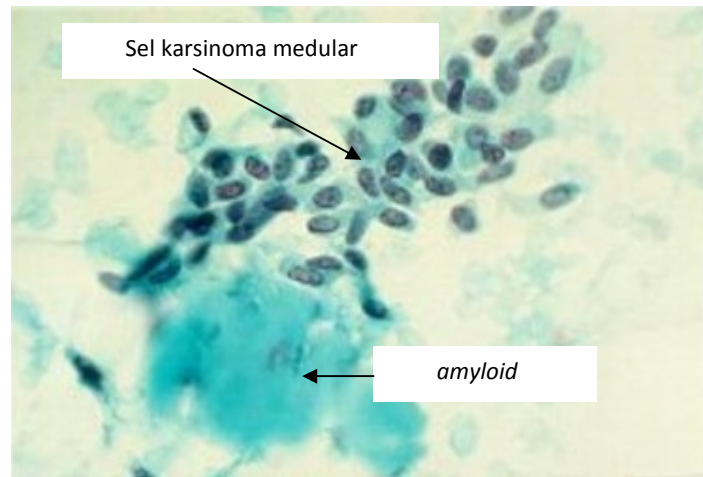
Gambar 8. Gambaran FNAB karsinoma papilar (Clark, 2010).

b. Karsinoma Folikular



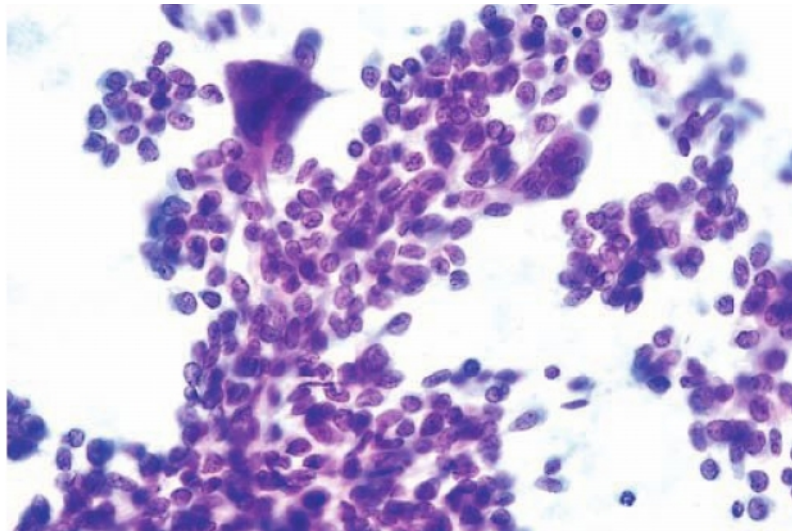
Gambar 9. Karsinoma Folikular. Aspirat sel folikular karsinoma dengan nukleus yang besar, tumpang tindih dan berkelompok (Livolsi, 2004).

c. Karsinoma Medular



Gambar 10. Sel berbentuk oval, sitoplasma granular eosinofilik, nucleus eksentrik dengan peningkatan *plasmaitoid* dan ada spindel (Clark, 2010).

d. Karsinoma Anaplastik



Gambar 11. Karsinoma anaplastik tiroid. Aspirasi menggambarkan sel yang pleomorfik, multinuclear seperti *giant cell* (Livolsi, 2004).

F. Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan biopsi patologi anatomi atau disebut juga dengan biopsi insisional merupakan metode diagnostik pilihan dan merupakan *gold standard* dalam menentukan jenis nodul tiroid. Pemeriksaan ini bersifat invasif dengan mengambil sebagian jaringan untuk kemudian diperiksa menggunakan mikroskop oleh ahli sitologi. Kelebihan teknik biopsi dibandingkan dengan biopsi aspirasi jarum halus adalah biopsi insisi dapat memperoleh hasil lebih luas dan memperoleh sampel berupa jaringan sehingga didapatkan hasil yang lebih sensitif dan spesifik. Kelemahan dari teknik ini adalah karena memerlukan proses yang lebih rumit dan biaya yang lebih besar (Medscape, 2011).

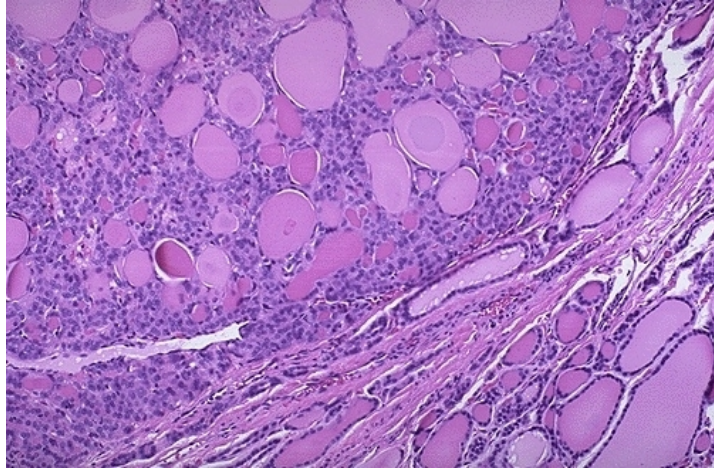
Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan adanya gambaran morfologi sel dan jaringan. Gambaran umumnya menggambarkan tumor jinak. (Subekti, 2009). Nilai akurasi pemeriksaan histopatologi anatomi adalah sensitifitas sebesar 97% dan spesifisitas sebesar 100% dengan nilai keakuratan sebesar 92-97% seperti terlihat pada table dibawah ini :

Tabel 2. Nilai ketepatan antara biopsy aspirasi dan histopatologi (Cetin B, 2004)

Teknik	Sensitivitas(%)	Spesifisitas(%)	Keakuratan(%)
Biopsi aspirasi/ bajah	80-93,5	56-94	79,6-92
Potong beku	60-97	97-100	92-97

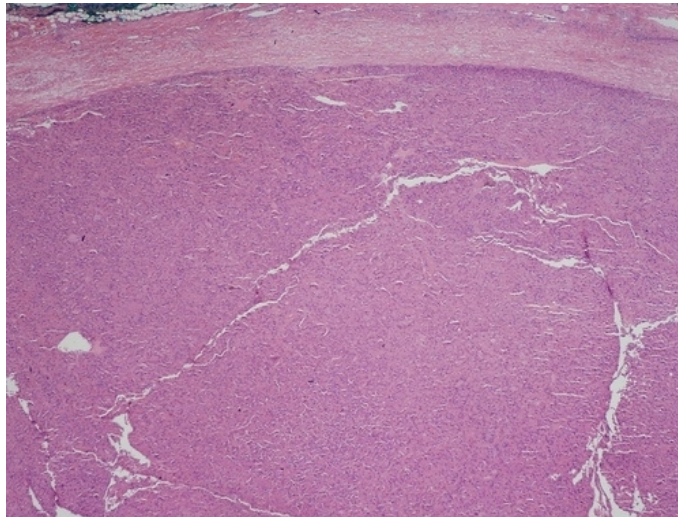
1. Gambaran Histopatologi Tumor Jinak Tioid

a. Adenoma follikular



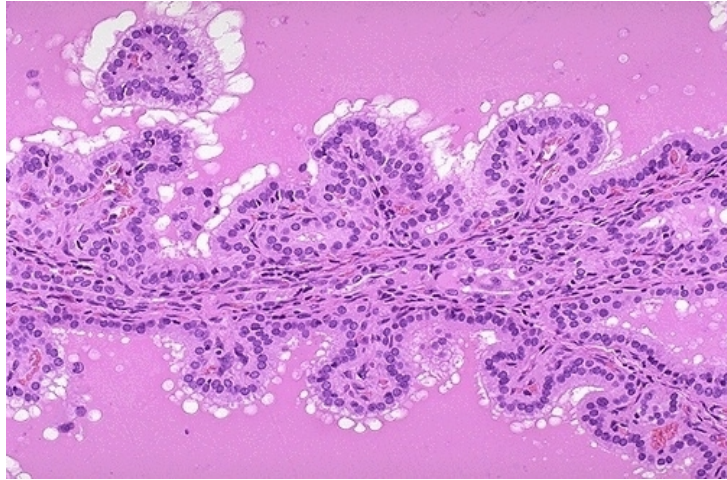
Gambar 12. Folikel tiroid normal muncul di bagian kanan bawah. Folikel adenoma mengandung koloid, tetapi ada variabilitas yang lebih besar dalam ukuran dari normal (Pathology Outlines, 2013).

b. *Hurtle cell adenoma*



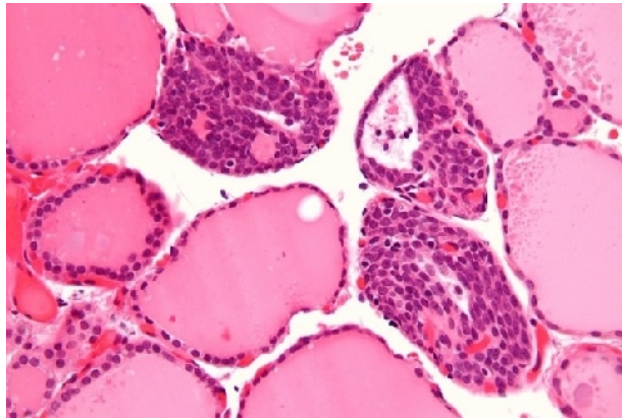
Gambar 13. *Hurthle sel adenoma* pada tiroid (Pathology Outlines, 2013).

c. **Hyperplastik goiter: *graves disease***



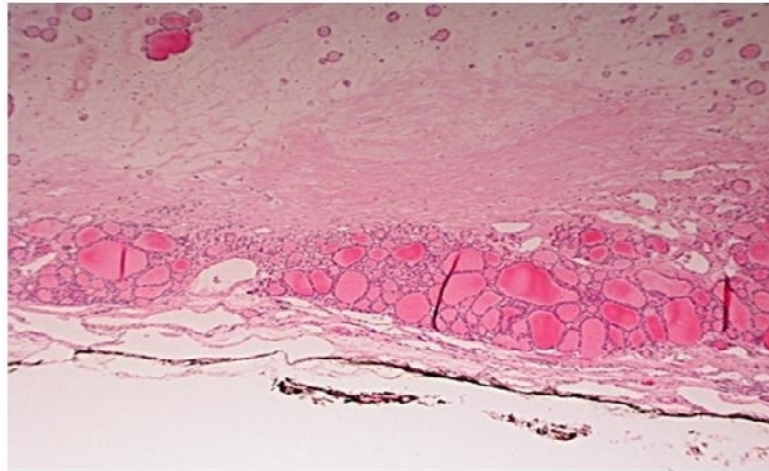
Gambar 14. Epitel kolumner tiroid tumbuh hiperplastik ke dalam koloid. Vakuola jelas dan terjadi peningkatan aktivitas epitel untuk menghasilkan hormon tiroid. (Pathology Outlines, 2013).

d. ***Solid cell nest***



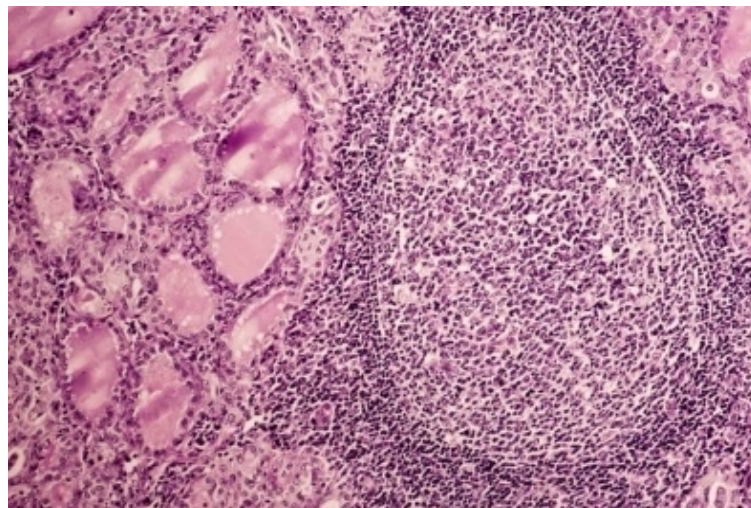
Gambar 15. *Solid cell nest* dari tiroid (Pathology Outlines, 2013).

e. *Ectopic thyroid tissue*



Gambar 16. Folikel tiroid di sekitar daerah fibrotik (Mace *et al*, 2011).

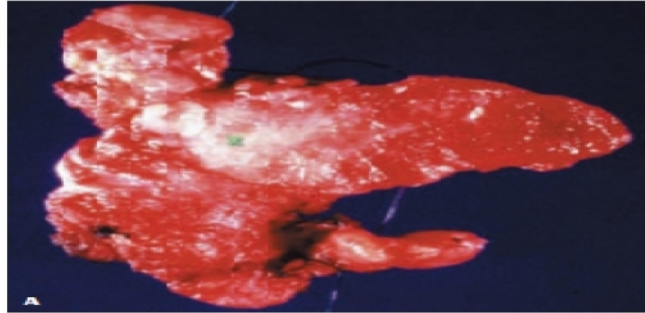
f. Thyroiditis: hashimoto thyroiditis



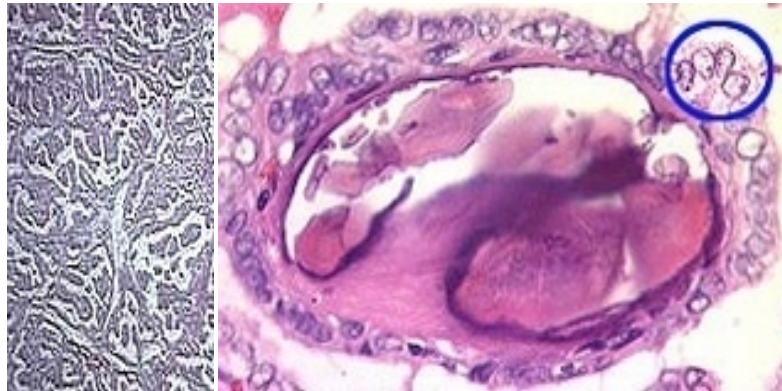
Gambar 17. Terdapat infiltrat limfoid dan sel hurthle dengan epitel folikel eosinofilik, sitoplasma granular (Pathology Outlines, 2013).

2. Gambaran Histopatologi Karsinoma Tiroid

a. Karsinoma Papilar



Gambar 18. Gambaran makroskopis karsinoma papilar tiroid (Kumar, 2007).

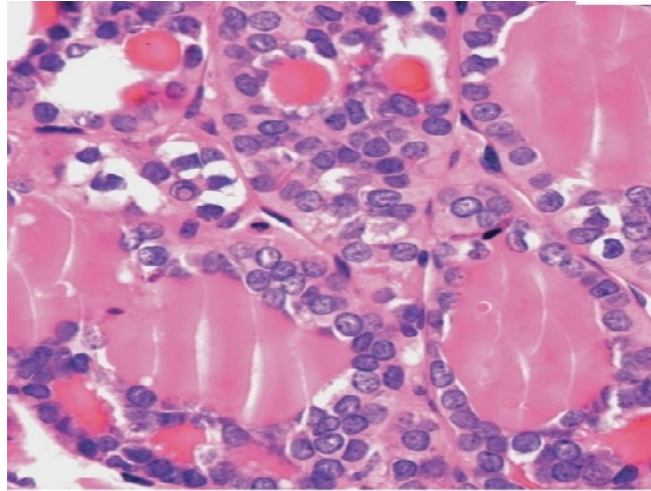


Gambar 19. Gambaran histopatologi karsinoma papilar (Kumar, 2007).

b. Karsinoma Folikular

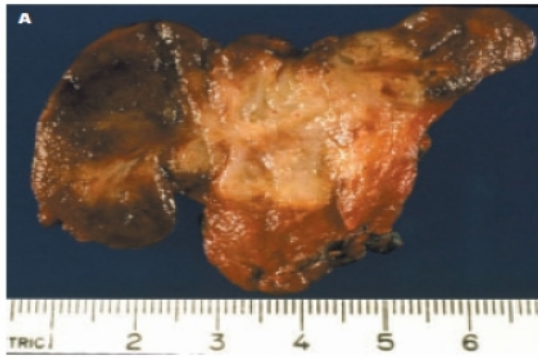


Gambar 20. Gambaran makroskopis karsinoma folikular tiroid (Kumar, 2007).

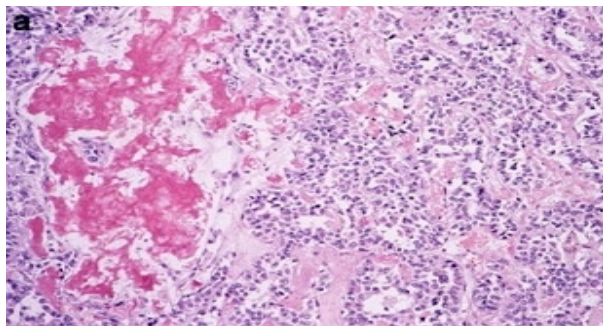


Gambar 21. Gambaran histopatologi karsinoma folikular (Kumar, 2007).

c. Karsinoma Medular

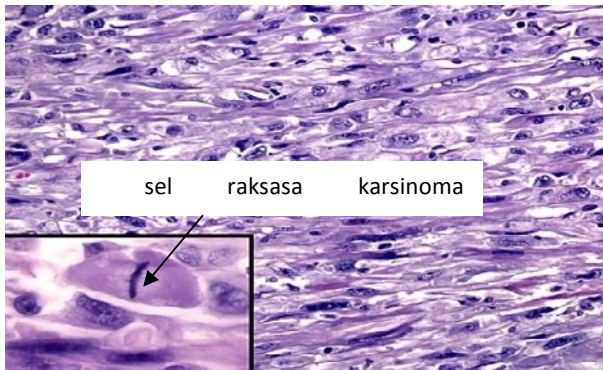


Gambar 22. Gambaran makroskopis karsinoma medular (Kumar, 2007).



Gambar 23. Gambaran histopatologi karsinoma medular (Kumar, 2007).

d. Karsinoma Anaplastik



Gambar 24. Gambaran histopatologi karsinoma anaplastik (Kumar, 2007).

G. Kerangka Pemikiran

1. Kerangka Teori

Nodul tiroid jinak ada berbagai macam jenisnya, antara lain adenoma folikular, dan bentuk dari tumor-like tumoron seperti *graves disease*, kista tiroid, *hashimoto thyroiditis*, *ectopic thyroid tissue*, *hurthel cell adenoma* dan *solid nest cell*. Dari semua tumor jinak tersebut memiliki factor predisposisi antara lain terpajan radiasi pengion, faktor hormonal, defisiensi yodium, genetic dan usia serta jenis kelamin. Ada juga nodul yang erat kaitannya dengan faktor imunitas yaitu *graves disease*. Pasien biasanya datang dengan keluhan yang khas pada masing-masing penyakit. Tetapi secara fisik dapat teraba sebagai nodul yang menonjol di leher dan bisa juga tidak teraba seperti tonjolan yang ada di tenggorokan (Scopa, 2004; US National Library of Medicine, 2014; Hegedus, 2004, Medkenzie, 2004).

Karsinoma tiroid sebagian besar berasal dari epitel folikel, kecuali karsinoma medular karsinoma medular berasal dari sel parafolikel atau sel C (Kumar, 2007). Pasien dengan karsinoma tiroid biasanya datang dengan nodul soliter. Proses diagnosis dimulai dengan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang meningkatkan kecurigaan ke arah keganasan tiroid yaitu : usia <20 tahun atau >60 tahun mempunyai prevalensi tinggi keganasan pada nodul yang teraba dengan keluhan suara serak, susah napas, batuk, disfagia, riwayat radiasi pengion pada saat anak-anak, padat, keras, tidak rata, limfadenopati servikal, riwayat keganasan tiroid sebelumnya (Subekti dkk, 2009).

Langkah selanjutnya dalam proses mendiagnosis adalah dengan melakukan pemeriksaan penunjang. Adapun jenis-jenis pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan dalam membantu menegakkan diagnosis klinis meliputi:

1. Pemeriksaan Laboratorium
2. Pemeriksaan Radiologi (Rontgen dan USG)
3. Pemeriksaan Sidik tiroid
4. Pemeriksaan FNAB tunggal / dengan tuntunan USG
5. Pemeriksaan Histopatologi (Schteingart DE, 2006; Subekti dkk, 2009; Sriwidyani, 2007).

Pemeriksaan FNAB merupakan langkah pertama yang harus dilakukan dalam proses pemeriksaan penunjang diagnosis pembesaran kelenjar tiroid. Pemeriksaan FNAB oleh operator yang terampil, saat ini

dianggap sebagai metode yang efektif untuk membedakan jinak atau ganas pada nodul soliter atau nodul dominan dalam struma multinodular. Pemeriksaan USG dapat dipergunakan sebagai pengarah pada pemeriksaan FNAB, dengan demikian jarum biopsi dapat dengan lebih jelas dan akurat diinsersikan ke tumor yang dicurigakan (Seiberling *et al*, 2008).