

Penyakit Autoimun Tiroid dan Antibodi Tiroid

Asri Ragil Kemuning¹

¹Fakultas Kedokteran IPB University

Pendahuluan

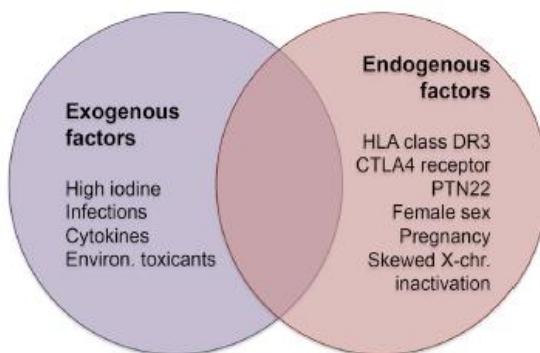
Penyakit autoimun (*Autoimmune disease*) merupakan spektrum gangguan disebabkan oleh peradangan organ karena produksi antibodi terhadap diri sendiri dan aksi sel T sitotoksik. Sebagian besar penyakit autoimun didominasi $\geq 85\%$ oleh perempuan dengan perbandingan 5:1 sampai 10:1, hanya pada beberapa penyakit autoimun dengan onset masa kanak-kanak seperti DM tipe 1 yang memiliki risiko sama pada kedua jenis kelamin. Penyakit autoimun memiliki prevalensi tinggi di populasi, dan *Autoimmune thyroid disease* (AITD) adalah salah satu yang paling umum.^{1,2}

AITD merupakan kelainan autoimun spesifik organ. Mekanisme autoimun ini terlibat dalam banyak patogenesis penyakit tiroid. Penyakit Graves dan Tiroiditis Hashimoto adalah bentuk AITD yang paling sering ditemukan.^{1,3,4}

Etiologi AITD bersifat multifaktorial. Berbagai faktor eksogen dan endogen berkontribusi pada risiko terjadinya AITD (gambar 1). Faktor penyebab eksogen paling banyak adalah infeksi, asupan zat-zat tertentu, dan radiasi, sedangkan faktor endogen terutama jenis kelamin dan disposisi genetik. Hal ini tampak pada adanya peningkatan risiko tiroiditis Hashimoto maupun penyakit Graves di antara saudara kandung^{1,4}

Faktor eksogen termasuk merokok, memiliki efek protektif pada kejadian tiroiditis Hashimoto dengan menurunkan tingkat antibodi anti-Tg dan anti-TPO, namun di lain pihak mendorong perkembangan Penyakit Graves. Studi terbaru menunjukkan bahwa merokok memodulasi fenotip sel dendritik, yang terlibat dalam aktivasi dan diferensiasi sel T. Penelitian lain menyebutkan stres sebagai faktor eksogen dapat meningkatkan prevalensi penyakit Graves, tetapi tidak pada tiroiditis Hashimoto. Faktor lingkungan penting lain yang mempengaruhi riwayat alami penyakit tiroid autoimun adalah faktor asupan yodium (makanan, atau terdapat dalam obat-obatan seperti amiodaron atau dalam media kontras x-ray).

Kejadian AITD sebanding dengan kandungan iodium dalam makanan. Studi in vitro pada tikus menunjukkan dosis iodium tinggi dapat merusak tirosit. Vitamin D juga dianggap terkait dengan AITD, dimana pasien dengan AITD memiliki kadar vitamin D lebih rendah.^{1,3-5}



Gambar 1. Faktor Pencetus AITD¹

Tiroiditis Hashimoto

Tiroiditis Hashimoto memiliki 2 bentuk, yaitu 90% bentuk goitrous dimana terjadi pembesaran kelenjar tiroid, dan 10% dengan bentuk atrofi dimana kelenjar tiroid mengecil. Umumnya pada wanita terjadi lebih sering dengan perbandingan 7:1. Tiroiditis hashimoto di dunia insidensnya diperkirakan 0,3-1,5 kasus per 1000 populasi per tahun. Tiroiditis Hashimoto ini tidak dipengaruhi oleh ras.⁵⁻⁷

Karakteristik tiroiditis Hashimoto adalah adanya infiltrasi limfositik (sehingga menyebabkan tiromegali), destruksi sel tiroid, serta peningkatan antibodi terhadap TPO dan tiroglobulin.^{6,8} Penyebab tiroiditis Hashimoto diduga merupakan kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan. *Susceptibilitas gene* yang dikenal yaitu HLA dan CTLA-4. Mekanisme imunopatogenetik terjadi karena adanya ekspresi HLA antigen sel tiroid yang menyebabkan presentasi langsung dari antigen tiroid pada sistem imun. Hampir semua pasien mempunyai titer antibodi tiroid yang tinggi, infiltrasi limfositik termasuk sel B dan sel T, serta apoptosis sel folikel tiroid.⁷

Polimorfisme HLA-DR adalah faktor risiko genetik yang banyak didokumentasikan untuk hipotiroidisme autoimun, terutama HLA-DR3, DR4, dan

DR5 pada Kaukasia. Hubungan yang lemah juga ada antara polimorfisme pada CTLA4, gen pengatur sel T, dan hipotiroidisme autoimun. Kedua asosiasi genetik ini dimiliki oleh penyakit autoimun lainnya, yang dapat menjelaskan hubungan antara hipotiroidisme autoimun dan penyakit autoimun lainnya, terutama DM tipe 1, penyakit addison, anemia perniosis, dan vitiligo. Polimorfisme HLA-DR dan CTLA4 menyumbang sekitar setengah dari kerentanan genetik terhadap hipotiroidisme autoimun. Dominan autoimunitas tiroid pada wanita kemungkinan besar disebabkan oleh efek hormon seks steroid pada respon imun, tetapi faktor genetik terkait kromosom X juga dimungkinkan, yang mungkin menjelaskan frekuensi tinggi hipotiroidisme autoimun pada sindrom Turner.^{7,9}

Infiltrasi limfositik tiroid pada hipotiroidisme autoimun terdiri dari sel T CD4 dan CD8 yang diaktifkan, serta sel B. Penghancuran sel tiroid diyakini terutama dimediasi oleh sel T sitotoksik CD8, yang menghancurkan targetnya baik oleh nekrosis sel yang diinduksi perforin atau apoptosis yang diinduksi granzim B. Selain itu, produksi lokal sitokin oleh sel T, seperti *tumor necrosis factor* (TNF), IL-1, dan interferon (IFN) γ , dapat membuat sel tiroid lebih rentan terhadap apoptosis. Sitokin ini juga merusak fungsi sel tiroid secara langsung, dan menginduksi ekspresi molekul proinflamasi lain oleh sel tiroid itu sendiri.⁹

Antigen yang berperan pada kejadian tiroiditis Hashimoto diantaranya tiroglobulin, *thyroid peroxidase* (TPO), reseptor *thyroid stimulating hormone* (TSH-R), dan *sodium iodine symporter*. Hampir semua pasien tiroiditis Hashimoto mempunyai antibodi terhadap tiroglobulin (TgAb) dan antibodi TPO (TPOAb) dengan konsentrasi yang tinggi. Pada penyakit tiroid lain dan orang normal, kedua antigen ini juga dapat muncul dengan kadar yang rendah. Antibodi terhadap reseptor TSH (TRAb) dapat bersifat stimulasi atau memblok reseptor TSH. Pada penyakit Graves antibodi yang bersifat memacu lebih kuat dan karenanya menimbulkan hipertiroid, sedangkan pada tiroiditis Hashimoto antibodi yang bersifat memblok lebih kuat dan menimbulkan hipotiroid. Antibodi terhadap reseptor TSH ini bersifat spesifik pada penyakit Graves dan tiroiditis Hashimoto. Antibodi terhadap *sodium iodine symporter* terdapat pada 0-20% pasien tiroiditis Hashimoto.⁷

Gejala yang sering ditemukan pada tiroiditis Hashimoto adalah sesuai manifestasi hipotiroid antara lain pelupa, mengantuk, mudah lelah, kesulitan belajar, kuku dan rambut yang rapuh dan kering, kulit kering dan gatal, wajah sembab, konstipasi, nyeri otot, berat badan bertambah, peningkatan sensitivitas terhadap dingin, dan laju pertumbuhan melambat seperti yang tercantum dalam tabel 1. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis berupa peningkatan TSH, *tetraiodothyronin* (T4) dan *triiodothyronin* (T3) rendah, dan adanya antibodi TPOAb serta TgAb.^{1,5,8}

Tabel 1. Gejala dan Tanda Hipotiroidisme^{4,9}

HIPOTIROIDISME	
GEJALA	TANDA
Mudah lelah, lemah	Gangguan pertumbuhan
Penambahan berat badan	Kulit kering
Letargi	Kolesterol tinggi
Rambut rontok	Myxedema
Intoleransi udara dingin	Bradikardi
Konstipasi	Reflek lambat
Depresi	Alopecia
Sulit konsentrasi dan mengingat	Edema perifer
Parestesi	<i>Carpal Tunnel Syndrome</i>
	Efusi serosa

Thyroid peroxidase (TPO) adalah salah satu enzim kunci yang terlibat dalam sintesis T3 dan T4, yang mengkatalisis beberapa langkah dalam proses sintesis dengan bertanggung jawab terhadap oksidasi yodium dan iodinasi residu tirosil dari molekul Tg. Adanya antibodi anti-TPO dari pasien AITD dapat mengikat komplemen, menghancurkan tirosit, dan bertindak sebagai inhibitor kompetitif aktivitas enzimatik.^{1,4}

Antibodi TPO (TPOAb) tampak terlibat dalam proses perusakan jaringan yang terkait dengan hipotiroidisme yang diamati pada *Hashimoto tiroiditis* dan tiroiditis atrofi. Adanya TPOAb biasanya mendahului perkembangan disfungsi tiroid. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa TPOAb mungkin bersifat sitotoksik pada tiroid. TPOAb umumnya muncul sejak awal dan menjadi kelainan pertama yang didapatkan dalam perjalanan tiroiditis Hashimoto. Namun, tidak didapatkannya TPOAb tidak mengesampingkan kemungkinan penyakit autoimun.

Pemeriksaan TPOAb disarankan salahsatunya pada wanita hamil yang berisiko mengalami tiroiditis postpartum.¹⁰⁻¹²

Deteksi TgAb bisa digunakan bila didapatkan TPO negatif pada tiroiditis autoimun, walaupun jarang, terdapat 1% pasien dengan penyakit tiroid autoimun yang positif anti Tg dan negatif antiTPO.¹³

Penyakit Graves

Penyakit Graves (Graves disease) menyumbang 60 sampai 80% dari tirotoksikosis, tetapi prevalensinya bervariasi di antara populasi, terutama tergantung pada asupan yodium (asupan yodium yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan prevalensi penyakit Graves). Tirotoksikosis didefinisikan sebagai keadaan hormon tiroid yang berlebihan dan tidak identik dengan hipertiroidisme. Gangguan ini jarang dimulai sebelum masa remaja dan biasanya terjadi antara usia 20 sampai 50 tahun.⁹

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun dengan insidens 0,1-3 kasus per 100.000 anak, 5 kasus per 10.000 orang pada dewasa. Perempuan lebih sering dibandingkan laki dan riwayat keluarga dengan penyakit autoimun meningkatkan risiko penyakit Graves sebesar 60%. Penyakit ini dapat bersamaan dengan penyakit autoimun lainnya, misal dengan diabetes melitus tipe-1. Penyakit ini lebih umum pada orang kulit putih dan orang Asia, dan insidensnya lebih rendah di Afrika-Amerika.^{5,14}

Hipertiroidisme Graves sering muncul dengan kelenjar yang membesar dan aktif sejak awal. Tidak seperti endokrinopati autoimun lainnya (diabetes tipe 1, tiroiditis hashimoto, penyakit autoimun Addison), di mana banyak organ target harus dihancurkan sebelum gejala klinis muncul.³

Hipertiroidisme pada penyakit Graves disebabkan oleh TSI (*Thyroid stimulating immunoglobulin*) yang disintesis di kelenjar tiroid serta di sumsum tulang dan kelenjar getah bening. Kadar TSI yang tinggi dapat melewati plasenta dan menyebabkan tirotoksikosis neonatal. Antibodi TPO dapat ditemukan pada

hampir 80% kasus dan berfungsi sebagai penanda autoimunitas yang mudah diukur.⁹

Seperti pada hipotiroid autoimun, kombinasi faktor genetik, termasuk polimorfisme HLA-DR dan CTLA-4, dan faktor lingkungan berkontribusi pada kerentanan *Graves disease*. Ciri lain dari penyakit Graves adalah respon sel T helper yang mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi. Peningkatan asupan yodium secara tiba-tiba dapat memicu terjadinya penyakit Graves pada periode postpartum.^{3,4,9}

Sitokin tampaknya memainkan peran utama dalam ophtalmopati penyakit Graves. Terdapat infiltrasi otot ekstraokular oleh sel T yang teraktivasi, pelepasan sitokin seperti IFN- γ , TNF, dan IL-1, menghasilkan aktivasi fibroblast dan peningkatan sintesis glikosaminoglikan yang mengikat air, sehingga menyebabkan pembengkakan otot. Pada tahap lanjut terjadi fibrosis dan barulah sel-sel otot menunjukkan bukti adanya cedera. Fibroblast orbita mungkin secara unik sensitif terhadap sitokin, menjelaskan lokalisasi anatomic dari respon imun.⁹

Gambaran klinis penyakit Graves tergantung pada tingkat keparahan tirotoksikosis, durasi penyakit, kerentanan individu terhadap kelebihan hormon tiroid, dan usia pasien. Gambaran tirotoksikosis mungkin tidak jelas pada lansia, dan pasien datang dengan gejala kelelahan dan penurunan berat badan, yang menyebabkan *apathetic hyperthyroidism*. *Apathetic hyperthyroidism* dapat disalahartikan sebagai depresi pada lansia.^{7,8}

Gejala penyakit Graves sering menjadi nyata setelah trauma emosional dan gejala hipertiroidisme muncul dengan penurunan berat badan, kelelahan, dispnea, palpitas, peningkatan rasa lapar dan haus, hiperdefekasi, berkeringat, kepekaan terhadap panas, tremor, iritabilitas, dan ketidakteraturan menstruasi. Ciri-ciri menonjol lainnya termasuk hiperaktif, gugup, dan mudah tersinggung, yang pada akhirnya mengarah pada rasa mudah lelah pada beberapa pasien. Insomnia dan gangguan konsentrasi sering terjadi. Manifestasi neurologis yang umum termasuk hiperrefleksia, tremor halus, atrofi otot, dan miopati proksimal tanpa fasikulasi. Evaluasi hipertiroidisme dapat dinilai menggunakan Indeks Wayne seperti yang

tercantum pada tabel 2 dan dicurigai hipertiroidisme bila total nilai ≥ 20 dan eutiroid <11 .^{1,8,9}

Tabel 2. Indeks Diagnostik Wayne⁸

Gejala awitan baru dan/atau peningkatan keparahan	Skor	Tanda Klinik	Jika ada	Jika tidak ada
Dyspnea d'effort	(+) 1	Tiroid teraba/membesar	(+) 3	(-) 3
Palpitasi	(+) 2	<i>Bruit</i> di tiroid	(+) 2	(-) 2
Lelah	(+) 2	Eksoftalmus	(+) 2	-
Lebih suka suhu hangat	(-) 5	Retraksi Kelopak mata	(+) 2	-
Lebih suka suhu dingin	(+) 5	<i>Lid lag</i>	(+) 1	-
Keringat berlebih	(+) 3	Hiperkinésis	(+) 4	(-) 2
Gugup/gelisah	(+) 2	Tangan panas	(+) 2	(-) 2
Nafsu makan meningkat	(+) 3	Tangan lembab	(+) 1	(-) 1
Nafsu makan menurun	(-) 3	Denyut nadi <80 x/menit	-	(-) 3
Berat badan naik	(-) 3	Denyut nadi >90 x/menit	(+) 3	-
Berat badan turun	(+) 3	Fibrilasi atrial	(+) 4	-

Manifestasi kardiovaskular yang paling umum adalah sinus takikardia, palpitasi. Curah jantung yang tinggi menghasilkan tekanan nadi yang melebar, murmur sistolik aorta dan dapat menyebabkan memburuknya angina atau gagal jantung pada orang tua atau orang dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Fibrilasi atrium lebih sering terjadi pada pasien > 50 tahun.⁷

Kulit biasanya hangat dan lembab, dan pasien mungkin mengeluhkan berkeringat dan intoleransi panas, terutama selama cuaca hangat. Palmar eritema, pruritus, urtikaria, dan hiperpigmentasi difus mungkin terlihat. Tekstur rambut bisa menjadi halus, dan alopecia difus terjadi pada hingga 40% pasien. Waktu transit gastrointestinal menurun, yang menyebabkan peningkatan frekuensi tinja, seringkali disertai diare dan kadang-kadang steatorrhea ringan. Wanita sering mengalami gejala oligomenore atau amenore; pada pria mungkin ada gangguan fungsi seksual dan walaupun jarang dapat terjadi ginekomastia. Efek langsung dari hormon tiroid pada resorpsi tulang menyebabkan osteopenia pada tirotoksikosis yang berlangsung lama, dan hiperkalsemia ringan ditemukan pada hampir 20% pasien. Kejadian patah tulang juga ditemukan meningkat pada pasien dengan riwayat tirotoksikosis sebelumnya.⁹

Tiroid biasanya membesar secara difus menjadi dua sampai tiga kali ukuran normalnya. Konsistensi keras dan dapat ditemukan *thrill* atau *bruit* karena

peningkatan vaskularisasi kelenjar dan sirkulasi hiperdinamik.⁹ Selain itu, gambaran khas penyakit Graves adalah kelainan pada mata yang dikenal dengan *Graves ophthalmopathy*. Onset dari *Graves ophthalmopathy* terjadi dalam satu tahun sebelum atau setelah diagnosis tirotoksikosis pada 75% pasien. Retraksi kelopak mata, dapat terjadi pada bentuk tirotoksikosis apa pun dan merupakan akibat dari aktivitas simpatetis berlebihan. Otot ekstraokuler yang membesar yang khas dari penyakit ini, dapat dideteksi pada hampir semua pasien saat diepriksa dengan ultrasound atau pencitraan *computed tomography* (CT). Manifestasi paling awal dari ophtalmopathy biasanya berupa sensasi *grittiness*, ketidaknyamanan mata, dan airmata berlebihan. Sekitar sepertiga pasien memiliki proptosis, paling baik dideteksi dengan visualisasi sklera antara batas bawah iris dan kelopak mata bawah, dengan mata di posisi utama. Proptosis dapat diukur dengan menggunakan exophthalmometer. Dalam kasus yang parah, proptosis dapat menyebabkan paparan dan kerusakan kornea, terutama jika kelopak mata tidak menutup saat tidur. Edema periorbital, injeksi skleral, dan kemosis juga sering terjadi. Pada 5 sampai 10% pasien, pembengkakan otot sangat parah sehingga terjadi diplopia. Manifestasi yang paling serius adalah kompresi saraf optik yang menyebabkan papilledema dan jika tidak diobati dapat terjadi kehilangan penglihatan permanen.^{8,9}

Pada penyakit graves, kadar TSH ditekan dan kadar hormon tiroid total dan bebas meningkat. Pada 2 hingga 5% pasien hanya T3 yang meningkat (toksikosis T3). Keadaan sebaliknya dari toksikosis T4, dengan peningkatan T4 total dan fT4 serta kadar T3 normal, kadang-kadang terlihat ketika hipertiroidisme diinduksi oleh yodium berlebih. Pengukuran antibodi TPO berguna dalam diagnosis banding. Pengukuran *Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antybody* (TRAb) akan memastikan diagnosis tetapi tidak diperlukan secara rutin.⁹

TSH Reseptor (TSHR) adalah autoantigen utama pada penyakit Graves dan tiroiditis atrofi yang terletak di permukaan basal sel-sel folikel tiroid. Antibodi terhadap TSHR adalah antibodi primer yang mengikat TSHR dan menstimulasi atau memblokir sel tiroid. TRAb pada penyakit Graves berikatan dengan reseptor dan menstimulasi sel tiroid untuk memproduksi hormon tiroid dalam jumlah berlebihan yang mengakibatkan hipertiroidisme. Pada pasien dengan tiroiditis

atrofi, antibodi utama adalah antibodi penghambat TSH-R. Setelah mengikat reseptor, antibodi ini memblokir pengikatan TSH ke reseptornya, sehingga mencegah stimulasi sel tiroid. Hal ini mengakibatkan berkurangnya produksi hormon tiroid, atrofi kelenjar tiroid dan keadaan klinis hipotiroidisme.^{4,10}

TRAb dapat diukur dengan menggunakan dua jenis tes: uji *competitive TSH-binding inhibition* (TBI) atau uji *thyroid-stimulating immunoglobulin* (TSI). TRAb tidak ada pada populasi umum, TRAb spesifik untuk diagnosis penyakit Graves. TRAb telah digunakan dalam diagnosis banding dari hipertiroidisme, prediksi remisi setelah pengobatan hipertiroidisme Graves, prediksi tirotoksikosis janin / neonatal, dan penilaian oftalmopati. Kadar TRAb yang terus meningkat setelah terapi obat dikaitkan dengan adanya kekambuhan penyakit Graves. Titrasi TRAb berguna untuk menentukan beratnya penyakit Graves pada wanita hamil.^{10,15}

Referensi

1. Fröhlich E, Wahl, R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.* 2017;8(521):1-16. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
2. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170(6):241-52. DOI: 10.1530/EJE-14-0047
3. Greenspan FS. Endokrinologi Dasar dan Klinik. Jakarta : EGC. 2000
4. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders - An update. *Indian J. Clin. Biochem.* 2005;20(1):9-17
5. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *J. Thyroid Res.* 2013:1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/509764>
6. Yati NP, Utari A, Tridjaja B. Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia : Diagnosis dan Tatalaksana Tiroiditis Hashimoto. 2017
7. Djokomeoljanto R. kelenjar Tiroid, Hipotiroidisme, dan Hipertiroidisme. *Dalam Buka Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Interna Publishing. 2006
8. Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan Penyakit Hipertiroid. PERKENI. 2017

9. Lameson JL, Weetman AP. Disorder of the Thyroid Gland. 3rd Edition Harrison's Endocrinology. McGraw Hill education. 2013
10. Sinclair D. Thyroid antibodies: Which, why, when and who? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2006;2(5):665–9
11. Roche Diagnostics COBAS Elecsys Anti-TPO. [internet] 2017. [cited 15 September 2020]. Available from : http://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/anti-tpo_2017-07_v5.pdf
12. Thyroid. Section 3 : Thyroid Tests for the Clinical Biochemist and Physician. D. Thyroid autoantibodies (TPOAb, TgAb, and TRAb) 2014;13(1): <https://doi.org/10.1089/105072503321087024>
13. Dufour DR. Thyroglobulin antibodies - Failing the test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(5):1276–8
14. Yati NP, Utari A, Tridjaja B. Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia : Diagnosis dan Tatalaksana Hipertiroid. 2017
15. Soh S, Aw TC. Laboratory testing in thyroid conditions - Pitfalls and clinical utility. *Ann. Lab. Med.* 2018;39:3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>