



Penyakit Tiroid Autoimun

Johan S. Masjhur

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

PENDAHULUAN

Pada tahun 1956, Roitt dkk untuk pertama kalinya menemukan antibodi terhadap tiroglobulin, yang bertindak sebagai autoantigen, dalam serum penderita penyakit Hashimoto⁽¹⁾. Pada tahun yang sama Adams dan Purves menemukan pula stimulator tiroid abnormal pada penderita penyakit Graves yang kerjanya mirip TSH, disebut sebagai *long-acting thyroid stimulator* (LATS). Baru sekitar 20 tahun kemudian diketahui bahwa LATS adalah suatu autoantibodi yang mampu merangsang reseptor TSH (*thyrotropin receptor antibodies* = TRAb) untuk menghasilkan hormon tiroid tiroksin dan triiodotironin. Pada tahun-tahun berikutnya ditemukan pula berbagai antibodi antitiroid lainnya.

Penyakit Graves dan Hashimoto merupakan penyakit tiroid autoimun (*Autoimmune Thyroid Disease* = AITD; Penyakit Tiroid Autoimun = PTAI) yang paling sering ditemukan di klinik, tergolong dalam penyakit autoimun bersifat *organ-specific*. Varian lain PTAI adalah tiroiditis atrofik, tiroiditis postpartum, tiroiditis karena obat (*drug-induced thyroiditis*) seperti amiodarone dan interferon- α , tiroiditis yang menyertai sindrom autoimun poliglandular. Sering pula ditemukan antibodi antitiroid (anti-TPO dan anti-Tg) dalam serum tanpa gejala klinik⁽²⁾. Temuan-temuan tersebut memunculkan paradigma baru tentang penyakit autoimun; PTAI yang merupakan penyakit autoimun klasik sering dijadikan model untuk memahami patogenesis penyakit autoimun *organ-specific* lainnya.

Patogenesis PTAI

PTAI adalah penyakit yang kompleks, dengan faktor penyebab multifaktorial berupa interaksi antara gen yang

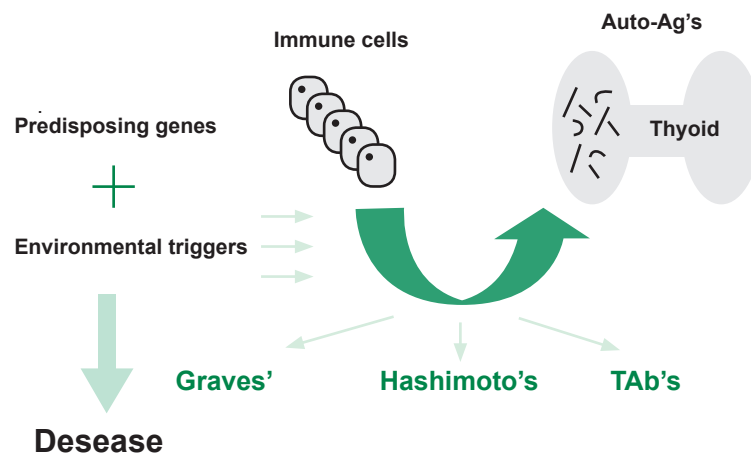
suseptibel dengan faktor pemicu lingkungan, yang mengawali respons autoimun terhadap antigen tiroid.

Walaupun etiologi pasti respons imun tersebut masih belum diketahui, berdasarkan data epidemiologik diketahui bahwa faktor genetik sangat berperan dalam patogenesis PTAI; pada penyakit Graves diperkirakan peran faktor genetik sekitar 79%, sisanya 21% dari faktor lingkungan⁽³⁾. Selanjutnya diketahui pula pada PTAI respons seluler dan humoral bekerja bersamaan dengan sasaran kelenjar tiroid⁽²⁾. Kerusakan seluler terjadi karena limfosit T tersensitisasi (*sensitized T-lymphocyte*) dan/atau antibodi antitiroid berikatan dengan membran sel tiroid, mengakibatkan lisis sel dan reaksi inflamasi. Sedangkan gangguan fungsi terjadi karena interaksi antara antibodi antitiroid yg bersifat *stimulator* atau *blocking* dengan reseptor di membran sel tiroid yang bertindak sebagai autoantigen⁽²⁾.

Gambar 1 memperlihatkan secara skematik mekanisme terjadinya PTAI, diawali paparan faktor pemicu lingkungan pada individu yang memiliki gen suseptibel. Interaksi antara sel-sel imun dengan autoantigen tiroid menimbulkan penyakit Graves atau tiroiditis Hashimoto atau pembentukan antibodi antitiroid tanpa gejala klinik (*asymptomatic autoimmune thyroid disease*).

Faktor genetik

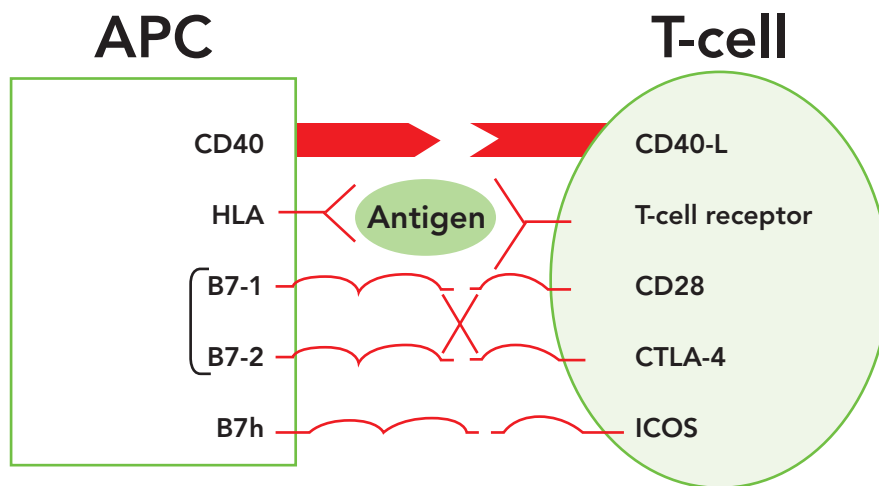
Gen yg terlibat dalam patogenesis PTAI adalah gen yang mengatur respons imun seperti *major histocompatibility complex* (MHC), reseptor sel T, serta antibodi, dan gen yang mengkode (*encoding*) autoantigen sasaran seperti tiroglobulin, TPO = *thyroid peroxidase*, transporter iodium, TSHR = *TSH Receptor*. Dari sekian banyak gen kandidat, saat ini baru enam gen yang dapat diidentifikasi, yaitu : CD40, CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*), HLA-DR, *protein tyrosine*



Gambar 1. Gambar skematik mekanisme terjadinya PTAI.

Auto-Ag's: *Thyroid Autoantigens*; Tab's : *Thyroid antibodies*

Sumber: Tomer Y and Davies TR. *Endocrine Reviews* 2003;24(5):694-717. (2).



Gambar 2. Aktivasi sel T oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). APC memunculkan antigen peptid yang terikat molekul HLA kelas II, dan peptid ini dikenal oleh reseptor sel T. Sumber : Tomer dan Davies. *Endocrine Reviews* 2003;24:694-717.

phosphatase-22, thyroglobulin, dan TSHR ^(2,4).

CD40, anggota *TNF-R receptor* berperan penting dalam aktivasi sel B, menginduksi proliferasi sel B dan sekresi antibodi. Pada penyakit Graves terjadi *up-regulation* ekspresi CD40 di kelenjar tiroid; CD40 merupakan antigen yang suseptibel untuk penyakit Graves, yang diekspresikan dan fungsional di tirosit ⁽⁵⁾.

Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) merupakan molekul kostimulator yang terlibat dalam interaksi sel T dengan *Antigen Presenting Cells* (APC). APC akan mengaktivasi sel T dengan mempresentasikan peptida antigen yang terikat protein HLA kelas II pada permukaan reseptor sel T. Sinyal kostimulator berasal dari beberapa protein yang diekspresikan pada APC (seperti B7-1, B7-2, B7h, CD40), dan berinteraksi dengan reseptor (CD28, CTLA-4, dan CD40L) pada permukaan limfosit T CD4+ pada waktu presentasi antigen⁽²⁾. CTLA-4 dan CD40 merupakan molekul kostimulator non-spesifik, yang dapat meningkatkan suseptibilitas terhadap PTAI dan proses autoimun lain, tidak hanya pada penyakit Graves. CTLA-4 berasosiasi dan terkait dengan berbagai bentuk PTAI (penyakit Graves, tiroiditis Hashimoto, dan

pembentukan antibodi antitiroid), dan dengan penyakit autoimun lain seperti diabetes tipe 1, penyakit Addison, dan *myasthenia gravis*⁽²⁾.

Pada ras Kaukasus penyakit Graves berasosiasi dengan HLA-B8. Kemudian diketahui bahwa asosiasinya lebih kuat dengan HLA-DR3 yang mempunyai *linkage disequilibrium* dengan HLA-B8. Pada bangsa Jepang terdapat asosiasi dengan HLA-B35, pada bangsa Cina dengan HLA-Bw46, dan pada keturunan Afrika-Amerika dengan HLA DRB3*0202⁽²⁾.

Berbeda dengan penyakit Graves, asosiasi antara tiroiditis Hashimoto dengan antigen HLA tidak begitu jelas. Hal ini menyangkut masalah definisi penyakit tiroiditis Hashimoto yang sering kontroversial. Spektrum klinik tiroiditis Hashimoto bervariasi mulai dari hanya ditemukan antibodi antitiroid dengan infiltrasi limfositik fokal tanpa gangguan fungsi (*asymptomatic autoimmune thyroiditis*), sampai pembesaran kelenjar tiroid (*struma*) atau tiroiditis atrofik dengan kegagalan fungsi tiroid. Beberapa peneliti melaporkan asosiasi antara tiroiditis Hashimoto dengan HLA-DR3 dan HLA-DQw7 pada ras Kaukasus. Pada non-Kaukasus dilaporkan asosiasi antara tiroiditis Hashimoto dengan

HLA-DRw53 pada bangsa Jepang dan dengan HLA-DR9 pada bangsa Cina ⁽²⁾.

Faktor Lingkungan

Beberapa faktor lingkungan telah dapat diidentifikasi berperan sebagai penyebab penyakit tiroid autoimun, di antaranya : berat badan lahir rendah, kelebihan dan kekurangan iodium, defisiensi selenium, paritas, penggunaan obat kontrasepsi oral, jarak waktu reproduksi, mikrochimerisme fetal, stres, variasi musim, alergi, rokok, kerusakan kelenjar tiroid akibat radiasi, serta infeksi virus dan bakteri⁽³⁾.

Di samping itu penggunaan obat-obat seperti lithium, interferon- α , amiodarone dan Campath-1H, juga meningkatkan risiko autoimunitas tiroid. Pada **Tabel 1** disajikan beberapa faktor yang terlibat dalam etiologi PTAI, berikut ringkasan mekanisme dan fenotipnya.

Berat badan lahir bayi rendah merupakan faktor risiko beberapa penyakit tertentu seperti penyakit jantung khronik; kekurangan makanan selama kehamilan dapat menyebabkan intoleransi glukosa pada kehidupan dewasa, serta rendahnya berat thymus dan limpa mengakibatkan menurunnya sel T supresor. Mungkin ada faktor intrauterin tertentu yang menghambat pertumbuhan janin, yang merupakan faktor risiko lingkungan pertama yang terpapar pada janin untuk terjadinya PTAI di kemudian hari ⁽³⁾.

Asupan iodium mempengaruhi prevalensi hipo- dan hiper-tiroidi. Hipotiroidi lebih sering ditemukan di daerah cukup iodium dibandingkan dengan daerah kurang iodium, dan prevalensi tirotoksikosis lebih tinggi di daerah kurang iodium. Hipertiroidi Graves lebih sering ditemukan di daerah cukup iodium, dan antibodi anti-TPO sebagai petanda ancaman kegagalan tiroid lebih sering ditemukan di daerah kurang iodium⁽³⁾. Asupan iodium berlebihan dapat menyebabkan disfungsi tiroid pada penderita yang mempunyai latar belakang penyakit



Tabel 1. Faktor lingkungan yg terlibat dalam etiologi PTAI⁽³⁾

Faktor lingkungan	Mekanisme	Fenotipe
Berat lahir rendah	Maturasi thymik tidak sempurna	Antibodi TPO
Ekses Iodium	Tidak terjadi <i>escape effect</i> Wolff-Chaikoff; Jod-Basedow	HT GD
Defisiensi Selenium	Tidak diketahui; viral ?	HT
Jarak proses reproduktif yg panjang	Efek estradiol	HT
Kontraseptif oral	Protektif	Antibodi TPO
Mikrokhimerisme fetal	Sel laki-laki di sel tiroid menimbulkan efek antitiroid	HT dan GD
Stress	Upregulasi sumbu HPA	GD
Allergi	Tidak diketahui; kadar IgE tinggi	GD
Rokok	Hipoksia ?; kadar IgE tinggi	GD; terutama GO
Infeksi <i>Yersinia enterocolitica</i>	Mimikri molekuler	GD

Keterangan : HT : Hashimoto thyroiditis, GD : Graves' disease, GO : Graves' ophthalmopathy

tiroiditis autoimun. Kelebihan iodium dapat menyebabkan hipotiroidi dan/ atau goiter akibat gagal lepas dari efek Wolf-Chaikoff. Tetapi bila sebelumnya telah ada nodul autonom fungsional atau bentuk subklinik penyakit Graves, asupan iodium berlebihan akan menginduksi terjadinya hipertiroidi (efek Jod-Basedow). Pada kedua fenomena tersebut diduga terjadi destruksi kelenjar tiroid dan presentasi antigen tiroid pada sistem imun, yang pada gilirannya akan menimbulkan reaksi autoimun. Oleh karena itu iodium sebenarnya merupakan pula faktor risiko terjadinya PTAI⁽³⁾.

Selenium merupakan *trace element* yang esensial untuk sintesis selenocysteine, yang juga disebut sebagai *21st amino acid*. Selenium mempengaruhi sistem imun; defisiensi selenium akan menyebabkan individu lebih rentan terhadap infeksi virus seperti virus Cocksackie, mungkin karena limfosit T memerlukan selenium. Di samping itu, selenium merupakan pula suatu antioksidan dan mengurangi pembentukan radikal bebas. Selenium berperan penting dalam sintesis hormon tiroid, karena dua enzim yaitu *selenoprotein deiodinase* dan *glutathione peroxidase*, berperan dalam produksi hormon tiroid. Kekurangan selenium dapat meningkatkan angka keguguran dan kematian akibat kanker

(*cancer mortality rate*). Kadar selenium rendah di dalam darah akan meningkatkan volume tiroid dan hipoekogenitas, suatu petanda adanya infiltrasi limfosit. Dari suatu penelitian dilaporkan pemberian *sodium selenite* 200 ug (peneliti lain memberikan 200 ug *selenium methionine*) pada penderita hipotiroidi subklinik akan menurunkan titer antibodi anti-TPO serta juga meningkatkan kualitas hidup, tanpa mempengaruhi status hormon tiroid⁽³⁾.

Penyakit autoimun yang *organ specific* jauh lebih sering ditemukan pada wanita. Penyakit Graves dan tiroiditis Hashimoto 5-10 kali lebih sering ditemukan pada wanita dibandingkan pada pria. Alasannya belum jelas, tapi faktor genetik termasuk faktor hormonal pasti berperan⁽³⁾.

Stress mempengaruhi sistem imun melalui jaringan neuroendokrin. Saat stress sumbu hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) akan diaktivasi, menimbulkan efek immunosupresif. Stress dan kortikosteroid mempunyai pengaruh berbeda terhadap sel-sel Th1 dan Th2, mengarahkan sistem imun menjadi respons Th2, yang akan menekan imunitas seluler dan memfasilitasi keberadaan virus tertentu (seperti Cocksackie B), sedangkan imunitas humoral meningkat. Inilah yang dapat menjelaskan mengapa penyakit autoi-

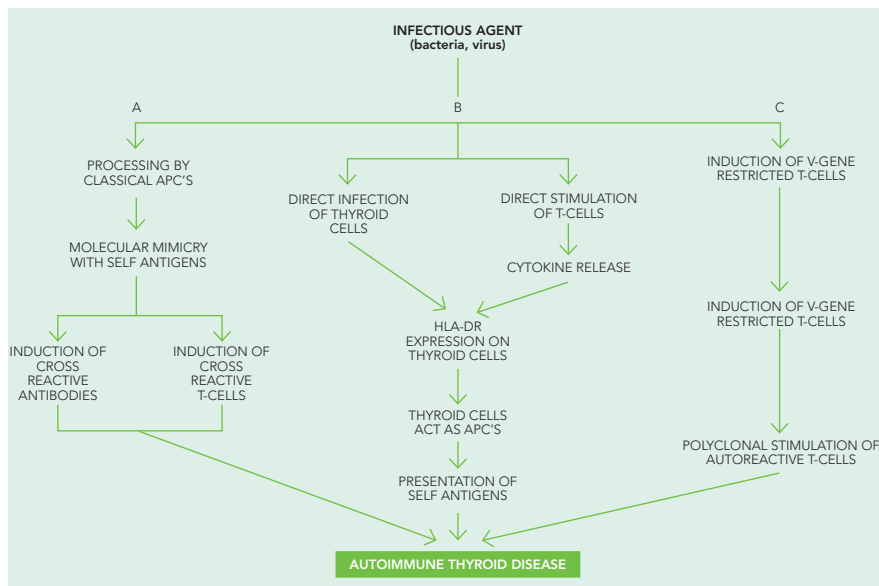
mun tertentu seringkali didahului oleh stress, dan salah satu contohnya adalah penyakit Graves. Suatu penelitian prospektif melaporkan ada 4 kelompok kepribadian (*hypochondria, depression, paranoia, dan mental fatigue*) yang terkait dengan tingkat kekambuhan penyakit Graves setelah pengobatan antitiroid; kehidupan yang penuh ketegangan (*stress*) berkorelasi dengan titer antibodi anti-TSH (TRAb). Belum diketahui apakah penyakit Hashimoto juga terkait dengan faktor *stress*⁽³⁾.

Faktor infeksi baik virus maupun bakteri juga berperan dalam patogenesis PTAI. Ada tiga kemungkinan mekanisme agen infeksi bertindak sebagai faktor pencetus PTAI (Gambar 3)⁽⁶⁾.

Rokok, selain merupakan faktor risiko penyakit jantung dan kanker paru, juga mempengaruhi sistem imun. Merokok akan menginduksi aktivasi poliklonal sel B dan T, meningkatkan produksi Interleukin-2 (IL-2), dan juga menstimulasi sumbu HPA. Merokok akan meningkatkan risiko kekambuhan penyakit Graves serta eksaserbasi oftalmopatia setelah pengobatan dengan Iodium radioaktif. Merokok juga akan menurunkan kemangkusan radioterapi dan pengobatan oftalmopatia dengan kortikosteroid⁽³⁾.

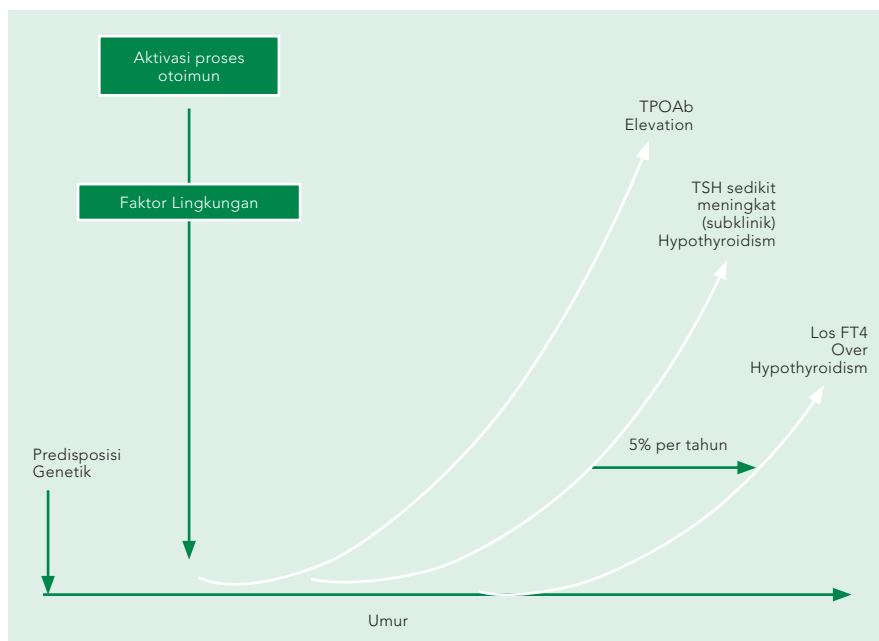
Autoantigen dan autoantibodi tiroid pada PTAI

PTAI menyebabkan kerusakan seluler dan perubahan fungsi tiroid melalui mekanisme imun humoral dan seluler. Kerusakan seluler terjadi saat limfosit T yang tersensitisasi (*sensitized*) dan/ atau autoantibodi berikatan dengan membran sel, menyebabkan lisis sel dan reaksi inflamasi. Perubahan fungsi tiroid terjadi karena kerja autoantibodi yang bersifat *stimulator* atau *blocking* pada reseptor di membran sel. Ada tiga autoantigen spesifik yang dominan pada PTAI yaitu *thyroid peroxidase* (TPO), tiroglobulin dan *thyrotropin receptor* (TSHR). TPO, yang dulu disebut sebagai "*thyroid microsomal antigen*", merupakan enzim utama yang berperan dalam hormogenesis tiroid.



Gambar 3. Tiga kemungkinan mekanisme agen infeksi sebagai pencetus PTAI. A. Mimikri molekuler antara epitop antigenik dengan reseptor TSH; B. Induksi molekul MHC kelas II untuk mempresentasikan autoantigen oleh tirosit pada sel T; C. Molekul superantigen yang dibentuk oleh agen infeksi menginduksi sel T autoreaktif.

Sumber : Tomer Y, Davies.TF. Endocrine Reviews 1993;14(1):107-120 (6).



Gambar 4. Perubahan kadar antibodi anti-TPO dan terjadinya disfungsi tiroid pada PTAI⁽⁶⁾.

Masih belum jelas apakah autoantibodi TPO atau *TPO-specific T cells* merupakan penyebab utama inflamasi tiroid. Antibodi anti-TPO tidak menghambat aktivitas enzimatik TPO,

oleh karena itu bila antibodi tersebut berperan pada inflamasi tiroid, hanya sebatas sebagai petanda (*marker*) penyakit dan tidak berperan langsung dalam terjadinya hipotiroidi⁽⁷⁾. Di lain

pihak beberapa studi menduga antibodi anti-TPO mungkin bersifat sitotoksik terhadap tiroid; antibodi anti-TPO terlibat dalam proses destruksi jaringan yang menyertai hipotiroidi pada tiroiditis Hashimoto dan tiroiditis atrofik⁽⁸⁾. Pada Gambar 4 diperlihatkan perubahan kadar antibodi anti-TPO yang mendahului terjadinya disfungsi tiroid pada individu dengan predisposisi genetik yang dipicu faktor lingkungan, sejalan dengan bertambahnya waktu (umur)⁽⁸⁾.

Peranan antibodi anti-Tg dalam PTAI belum jelas; di daerah cukup iodium, penentuan antibodi anti-Tg dilakukan sebagai pelengkap penentuan kadar Tg, karena (bila ada) antibodi anti-Tg akan mengganggu metode penentuan kadar Tg. Sedangkan di daerah kurang iodium, penentuan kadar antibodi anti-Tg berguna untuk mendeteksi PTAI pada penderita struma nodosa dan pemantauan hasil terapi iodida pada struma endemik⁽⁸⁾.

Berbeda dengan tiroiditis pada model hewan coba, respons autoimun terhadap tiroglobulin - protein yang paling banyak di kelenjar tiroid (autoantigen) - ternyata tidak penting dalam proses autoimun pada manusia, *Sodium-iodide symporter* (NIS = *Nal symporter*), yang juga diduga berpotensi sebagai autoantigen, ternyata tidak berperan dalam proses autoimun⁽⁷⁾.

Seperti telah dijelaskan, pada penyakit Graves terjadi respons humoral terhadap TSHR. Pada keadaan ini autoantibodi yang bekerja menyerupai TSH, akan mengaktifasi TSHR untuk memproduksi hormon tiroid secara berlebihan dan menyebabkan hipertiroidi⁽⁷⁾. Autoantibodi TSHR dapat bersifat stimulator (TSAb) yang mengaktifasi TSHR dan *blocking* (TSBAb) yang menghambat pengikatan TSH dalam mengaktifasi TSHR⁽⁷⁾.

Dapat terjadi fluktuasi fungsi tiroid berupa konversi dari hiper- menjadi hipo-tiroidi, keadaan yang disebut *metamorphic thyroid autoimmunity*⁽⁹⁾. Contohnya konversi menjadi hiper-



tiroid Graves pada penderita yang sebelumnya menderita hipotiroidi karena penyakit Hashimoto, dan konversi dari tirotoksikosis menjadi eutiroid secara spontan pada penderita Graves; beberapa mekanisme mungkin berperan⁽⁹⁾. Hipotiroidi setelah pengobatan penyakit Graves diduga terjadi melalui dua cara yaitu destruksi akibat proses autoimun dan aktivitas TSBAb yang lebih dominan⁽¹⁰⁾.

Dalam kepustakaan, terdapat beragam nomenklatur antibodi antitiroid, khususnya terhadap TSHR (*Thyroid Stimulating Hormon Receptor*). Misalnya dikenal istilah LATS = *Long Acting Thyroid Stimulator*; LATS-P = *Long Acting Thyroid Stimulator-Protector*; TSI = *Thyrotropin Stimulating Immunoglobulin*; TBII = *Thyrotropin Binding Inhibitor Immunoglobulin*; TSBAb = *Thyroid Stimulating Blocking Antibody*; dan TRAb = *Thyrotropin Receptor Antibody*. Berdasarkan fungsinya antibodi antireseptor TSH dikelompokkan menjadi⁽¹¹⁾:

1. *Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI)*, meningkatkan sintesis hormon tiroid;
2. *TSI-blocking immunoglobulin*, menghambat TSI (atau TSH) dalam merangsang sintesis hormon tiroid;
3. *Thyroid Growth Immunoglobulin (TGI)*, terutama merangsang pertumbuhan sel folikel;
4. *TGI blocking immunoglobulin*, menghalangi TGI (atau TSH) merangsang pertumbuhan seluler (misalnya pada miksedema).

Aktivitas berbagai antibodi antireseptor TSH tersebut dapat menjelaskan terjadinya diskrepansi antara besar/volume kelenjar tiroid dengan fungsinya; ada penderita dengan kelenjar tiroid besar tetapi fungsinya normal atau rendah, atau sebaliknya.

Antibodi lain yang juga dapat ditemukan adalah antibodi terhadap koloid kedua (*second colloid antigen*), antibodi terhadap permukaan sel selain reseptor TSH, antibodi terhadap hormon

tiroid T dan T4, serta antibodi terhadap antigen membran otot mata (disebut sebagai *ophthalmic immunoglobulin*).

Apoptosis

Terdapat bukti-bukti yang menunjukkan bahwa apoptosis berperan dalam PTAI – tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves. Defek pada CD4(+) CD25(+) *T regulatory cells* akan merusak (*breaks*) toleransi *host* dan menginduksi produksi abnormal sitokin yang akan memfasilitasi apoptosis. Terdapat perbedaan mekanisme yang memediasi proses apoptosis pada HT dan GD, yaitu pada HT akan terjadi destruksi tirosit sedangkan apoptosis pada GD akan mengakibatkan kerusakan *thyroid infiltrating lymphocytes*. Perbedaan mekanisme apoptotik tersebut akan mengakibatkan dua bentuk respons autoimun berbeda yang akhirnya akan menimbulkan manifestasi tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves⁽¹²⁾.

Sitokin dan PTAI

Sitokin berperan penting dalam mengkoordinasikan reaksi imun; sitokin dapat bersumber dari sistem imun maupun non-imun. Limfosit CD4+ T helper terdiri dari sel Th1, terutama memproduksi interferon- γ (IFN γ) dan interleukin-2 (IL-2), yang menimbulkan respons imun langsung pada sel (*cell-mediated immunity*). Sebaliknya, sel Th2 menghasilkan terutama IL-4, IL-5, dan IL-13 yang akan mempromosikan respons imun humoral. Sel Th3 menghasilkan terutama TGF β yang mempunyai peranan protektif dan pemulihan dari penyakit autoimun⁽¹³⁾.

Sitokin dapat meningkatkan reaksi inflamasi melalui stimulasi sel T dan B intratiroid dan menginduksi perubahan pada sel folikel tiroid termasuk upregulasi MHC kelas I dan II, serta ekspresi molekul adhesi. Sitokin juga merangsang sel folikel tiroid untuk menghasilkan sitokin, *Nitric Oxide* (NO) dan Prostaglandin (PO), yang selanjutnya akan meningkatkan reaksi inflamasi dan destruksi jaringan. Molekul ini juga memodulasi pertumbuhan dan fungsi sel folikel tiroid, yang secara langsung akan berimplikasi terhadap

disfungsi tiroid⁽¹³⁾.

Sitokin mempunyai peranan pula dalam penyulit ekstratiroid, terutama *thyroid-associated ophthalmopathy* (TAO). Sel T terkumpul di jaringan retrobulbar pada penderita dengan TAO; sel T tersebut akan diaktivasi dan menghasilkan sitokin, yang akan memperluas proses inflamasi melalui beberapa mekanisme termasuk peningkatan MHC kelas II, *Heat Shock Protein* (HSP), molekul adhesi, dan ekspresi TSH-R di jaringan retrobulbar. Sitokin akan meningkatkan proliferasi fibroblast secara lokal dan membantu pembentukan sel-sel radang baru, meningkatkan reaksi inflamasi, serta juga meningkatkan akumulasi matriks ekstraseluler di jaringan orbita melalui efek stimulatorik pada glycosaminoglycan (GAG) dan produksi inhibitor metalloproteinase oleh fibroblast retrobulbar. Berdasarkan hal-hal di atas, memodulasi produksi sitokin atau menghambat kerja sitokin di jaringan retrobulbar dapat dipertimbangkan untuk menangani oftalmopati yang sampai saat ini sukar diobati⁽¹³⁾. Pada **Tabel 2** dapat dilihat efek imunologik dan fungsional dari sitokin terhadap sel folikel tiroid.

Makna klinis penentuan antibodi antitiroid

Tiga antibodi yang paling sering ditentukan kadarnya di klinik adalah TgAb (ATA: *anti Tg antibody*), TPOAb (*anti TPO antibody*), dan TRAb (*Thyrotropin Receptor Antibody*); penentuan berbagai antibodi lainnya lebih bersifat minat akademik. Perlu diketahui bahwa autoantibodi tiroid tidak selalu ditemukan dalam serum penderita PTAI, antara lain disebabkan oleh sensitivitas metoda assay.

TRAb ditemukan pada sebagian besar penderita yang pernah atau sedang menderita penyakit Graves. Selama kehamilan, karena dapat melewati sawar plasenta, TRAb merupakan faktor risiko disfungsi tiroid fetal maupun neonatal. Prevalensi antibodi antitiroid meningkat pada penderita penyakit autoimun *organ specific* lain seperti DM tipe 1 dan anemia pernisiiosa, ser-



Tabel 2. Efek imunologik dan fungsional sitokin terhadap sel folikel tiroid⁽¹³⁾

Efek Proinflamasi	Efek Protektif	Efek Fungsional
Upregulasi ekspresi MHC kelas I dan II	Upregulasi ekspresi MHC kelas II	<i>Enhancement and inhibition of proliferation</i>
Induksi ekspresi adhesi molekul	Proteksi terhadap <i>cell-mediated cytotoxicity</i>	<i>Downregulation</i> ekspresi gen NIS dan inhibisi penangkapan iodide
Stimulasi produksi PG, NO dan sitokin	Proteksi terhadap <i>complement-mediated cell lysis</i>	<i>Downregulation</i> ekspresi TPO dan gen TSHR
Predisposisi apoptosis	Penghambatan proliferasi sel T dan rekognisi autoantigen	Penghambatan produksi TG dan organifikasi iodium

Tabel 3. Indikasi penentuan antibody anti-TPO⁽⁸⁾

<p style="text-align: center;">Diagnosis PTAI</p> <p style="text-align: center;">Faktor risiko untuk PTAI</p> <p>Faktor risiko untuk hipotiroidi pada pengobatan dengan Interferon α, IL-2, atau lithium</p> <p>Faktor risiko disfungsi tiroid pada pengobatan dengan amiodarone</p> <p>Faktor risiko hipotiroidi pada penderita Down's syndrome</p> <p>Faktor risiko disfungsi tiroid selama kehamilan dan tiroiditis post-partum</p> <p>Faktor risiko untuk keguguran dan kegagalan fertilisasi in-vitro</p>
--

Tabel 4. Beberapa penyakit yang dilaporkan terkait dengan PTAI⁽¹⁴⁾

Penyakit autoimun		Keganasan	Lain-lain
Organ-specific	Non-organ-specific		
<p><i>Celiac disease</i></p> <p><i>Addison's disease</i></p> <p>Vitiligo</p> <p>DM tipe 1</p> <p>Defisiensi ACTH</p> <p><i>Anemia perniosa</i></p> <p><i>Alopecia areata</i></p> <p><i>Premature ovarian failure</i></p> <p><i>Multiple sclerosis</i></p> <p><i>Myasthenia gravis</i></p> <p><i>Primary biliary cirrhosis</i></p> <p><i>Goodpasture's syndrome</i></p> <p><i>Chronic active hepatitis</i></p>	<p>SLE</p> <p><i>Rheumatoid arthritis</i></p> <p><i>Sytemic sclerosis</i></p> <p><i>Sjogren's syndrome</i></p> <p><i>Juvenile chronic arthritis</i></p>	<p><i>Breast cancer</i></p> <p><i>Leukemia</i></p> <p><i>Gastric cancer</i></p>	<p><i>Sarcoidosis</i></p> <p><i>Helicobacter pylori</i></p> <p><i>Inflammatory bowel disease</i></p> <p><i>Hepatitis C infection</i></p> <p><i>Polymyalgia rheumatica</i></p> <p><i>Giant cell arteritis</i></p> <p><i>Cured Cushing's disease</i></p> <p><i>Chronic urticaria</i></p>

ta juga dengan bertambahnya umur (prevalensi PTAI meningkat seiring dengan bertambahnya umur)⁽⁸⁾.

Antibodi anti-TPO merupakan faktor risiko disfungsi tiroid, termasuk tiroiditis postpartum dan penyulit autoimun akibat penggunaan obat-obat tertentu. Antibodi anti-TPO merupakan kelainan yang pertama ditemukan pada hipotiroidi akibat tiroiditis Hashimoto. Walaupun antibodi terhadap reseptor TSH (TRAb) patognomonik untuk penyakit Graves, antibodi anti-TPO dan anti-Tg ditemukan juga pada penderita penyakit Graves. Lebih dari 95% penderita tiroiditis Hashimoto dan sekitar 85% penderita penyakit Graves mempunyai antibodi anti-TPO⁽⁸⁾.

Pada Tabel 3 tercantum indikasi penentuan kadar antibody anti-TPO menurut rekomendasi *National Academy of Clinical Biochemistry* (2003)⁽⁸⁾.

Penentuan antibodi anti-tiroglobulin terutama dilakukan sebagai pelengkap penentuan kadar Tg serum pada pemantauan hasil pengobatan karsinoma tiroid berdiferensiasi pascaablas; antibodi anti-Tg yang positif akan mengganggu penentuan kadar tiroglobulin⁽⁸⁾. Antibodi anti-Tg positif pada penderita karsinoma tiroid berdiferensiasi yang telah dinyatakan sembuh akan menjadi negatif dalam waktu 1-4 tahun, sedangkan peningkatan kadarnya dapat digunakan sebagai petunjuk awal rekurensi⁽⁸⁾.

Penentuan TRAb berguna untuk memastikan etiologi penyakit Graves, serta untuk memprediksi terjadinya disfungsi tiroid fetal atau neonatal pada wanita hamil dengan riwayat atau sedang menderita penyakit Graves. Bila kadar TRAb tinggi selama trimester ke tiga kehamilan, maka ada risiko disfungsi tiroid pada anak yang akan dilahirkan. *TBII receptor assay* sering digunakan untuk mendeteksi hipertiroidi pada neonatus karena mengandung TSAb (*stimulating*) dan pada kasus yang jarang, *blocking antibodies* (TBAb/TSBab) yang dapat menyebabkan hipotiroidi selintas pada 1:180,000 neonatus. Disarankan melakukan tes untuk menentukan antibodi yang bersifat *stimulator* dan *blocking* karena ekspresi disfungsi tiroid mungkin berbeda antara ibu dan bayi⁽⁸⁾.

PTAI dan penyakit autoimun lain

Beberapa penyakit tertentu dilaporkan terkait dengan PTAI, walaupun beberapa di antaranya masih kontroversial (tabel 4).

Hubungan dengan penyakit autoimun lain sudah lama ditengarai, mungkin terjadi karena adanya kesamaan faktor genetik dan patogenesis. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikannya.

Beberapa contoh penyakit yg berhubungan dengan PTAI disampaikan berikut ini.

PTAI dan DM tipe 1

Baik penyakit tiroid autoimun maupun diabetes mellitus tipe 1 (DM1) merupakan penyakit autoimun yang *organ specific*. DM1 sering ditemukan bersamaan dengan penyakit autoimun lain, termasuk penyakit tiroid autoimun. Perros et al (1995) melaporkan prevalensi disfungsi tiroid pada DM1 sekitar 31.4%, sedangkan pada DM tipe 2 hanya sekitar 6.8%⁽¹⁵⁾. Perlu perhatian khusus dalam mengelola penderita DM1 yang disertai penyakit tiroid autoimun, karena disfungsi tiroid juga akan mempengaruhi homeostasis glukosa⁽¹⁵⁾. Disfungsi tiroid ditemukan pada sekitar 30% wanita DM1 terutama



ma yang berusia tua, biasanya dalam bentuk hipotiroidi atrofik primer dan tiroiditis Hashimoto. Wanita DM1 juga berrisiko tinggi menderita disfungsi tiroid postpartum; tiroiditis post-partum ditemukan 3 kali lebih sering pada penderita diabetes dibanding wanita normal^(16,17).

PTAI dan Interferon-α

Interferon-α merupakan pengobatan standar Hepatitis C. Autoimunitas tiroid dilaporkan merupakan efek samping pengobatan Interferon-α, dengan kejadian antara 2.5%-45.3%⁽¹⁸⁾. Carella menyimpulkan bahwa (1). tidak ada autoantibodi tiroid setelah pengobatan interferon-α merupakan faktor protektif terhadap terjadinya PTAI beberapa tahun setelah pengobatan interferon-α dihentikan; (2). PTAI akibat interferon-α tidak semuanya reversibel karena beberapa di antaranya menjadi tiroiditis khronik; (3). kadar antibodi antitiroid tinggi pada akhir pengobatan interferon-α berhubungan dengan risiko terjadinya PTAI khronik; dan, (4). adanya antibodi anti-Tg dan anti-TPO secara bersamaan pada akhir pengobatan interferon-α merupakan faktor prediktif untuk disfungsi tiroid, walaupun subklinis, beberapa tahun setelah IFN-α dihentikan⁽¹⁸⁾.

PTAI dan Hepatitis C

Terdapat peningkatan prevalensi PTAI pada penderita hepatitis C. Infeksi virus hepatitis C dapat menyebabkan PTAI, mungkin melalui peningkatan kecenderungan non-spesifik terhadap proses autoimunitas atau langsung dari infeksi virusnya sendiri⁽¹⁴⁾.

PTAI dan Myasthenia Gravis

Dari data penelitian terungkap bahwa 10.4% penderita myasthenia gravis juga menderita PTAI, dan sekitar 5.4% adalah penyakit Graves. Myasthenia gravis yang disertai PTAI dilaporkan mempunyai perjalanan klinik lebih ringan, lebih sering okuler, frekuensi penyakit timus lebih rendah, serta frekuensi antibodi reseptor *acetylcholine* lebih rendah, menyiratkan adanya interaksi antara kedua keadaan. Walaupun datanya masih kontroversial,

asumsinya adalah bahwa prevalensi penyakit Graves memang meningkat pada myasthenia gravis⁽¹⁴⁾.

PTAI dan Vitiligo.

Terdapat hubungan antara PTAI dengan vitiligo, yang merupakan stigmata autoimun. Sejumlah 6.8% penderita PTAI mempunyai vitiligo, dan 7.8% penderita vitiligo di Jerman menderita PTAI⁽¹⁴⁾.

PENUTUP

PTAI merupakan penyakit autoimun *organ specific*, dengan penyebab multifaktorial, terjadi pada individu yang mempunyai predisposisi genetik dengan pemicu faktor lingkungan. Autoantigen tiroid yang penting adalah reseptor TSH (TSHR), TPO, dan tiroglobulin; tiga antibodi antitiroid yang paling sering ditentukan di klinik adalah antibodi anti-TSHR, anti-TPO dan anti-Tg. Pada penyakit Graves, antibodi anti-TSHR merupakan petanda patognomonik, walaupun dapat pula ditemukan antibodi anti-TPO dan anti-Tg dalam serum penderita. Sedangkan pada tiroiditis Hashimoto antibodi anti-TPO merupakan petanda utama. Pengobatan penyakit Graves dan Hashimoto dengan obat antitiroid dan pemberian l-tiroksin bukan bersifat kuratif, artinya tidak mengubah patogenesis penyakitnya. Diharapkan di masa datang dengan perkembangan dalam bidang biomolekuler dan pemahaman yang lebih mendalam tentang respons imun dari antigen spesifik, penanganan PTAI akan lebih mendasar dan bersifat kausal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, Roitt IM. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet* 1956;271(6947):820-821.
2. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune disease susceptibility genes : from gene mapping to gene function. *Endocrine Rev.* 2003;24(5):694-717.
3. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004;150:605-618.
4. Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4,

thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity : back to the future. *J Autoimmun* 2007;28:85-98.

5. Ridgway EC, Tomer Y, McLachlan SM. Update in Thyroidology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3755-3761.
6. Tomer Y, Davies TF. Infection, Thyroid Disease, and Autoimmunity. *Endocrine Rev.* 1993;14(1):107-120.
7. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001;108:1253-1259.
8. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines; Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* 2003;13(1):45-56.
9. Ludgate M, Emerson CH. Metamorphic thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2008;18(10):1035-1037.
10. Amino N. Autoimmunity and hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1988;2(3):591-617.
11. Van Ouwkerk BM, Kreng EP, Docter R, Benner R, Hennemann G. Autoimmunity of thyroid disease. With emphasis on Graves' disease. *Neth J Med* 1985;28:
12. Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007;17(10):975-9.
13. Weetman AP, Aijan RA. Cytokines and autoimmune thyroid disease. *Hot Thyroidology*. www.hotthyroidology.com. June 1, 2002.
14. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002;12(11):977-988.
15. Perros P, McCrimmon R, Shaw G, Frier B. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients ; value of annual screening. *Diabet Med* 1995;7:622-627
16. Wu P. Thyroid disease and diabetes. *Clinical Diabetes* 2000;18(1):38-39.
17. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118(6):419-423.
18. Carella C, Maziotti G, Morisco F, Manganello G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-Term outcome of interferon-alfa- induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1925-1929.