

KANKER TIROID

Penjelasan Komprehensif tentang Kanker Tiroid

Penulis:

**Dr. dr. Kamal Basri Siregar, M.Ked(Surg), Sp.B,
Subsp.Onk(K), FICS**

Kontributor:

**dr. Arjumardi Azrah Harahap, M.Ked(Surg)
dr. Muhammad Al Anas
Ariantika, SKM**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan buku Kanker Tiroid ini. Kanker tiroid merupakan salah satu keganasan endokrin yang paling umum terjadi dengan memiliki persentase 2,1% dari total insidensi kanker di tahun 2012 dengan angka kejadian 4 per 100.000 orang. Jumlah kasus dan kematian yang disebabkan oleh kanker tiroid semakin meningkat seiring pertumbuhan populasi, usia, dan perubahan gaya hidup. Faktor risiko terjadinya kanker seperti aktivitas merokok, gaya hidup sedentari, kelebihan berat badan, dan pola reproduksi menjadi semakin umum ditemukan. Hal ini menjadi penting pada negara dengan pendapatan rendah sampai menengah termasuk Indonesia.

Diagnosis pada stadium awal sangat berperan penting dalam mencapai tatalaksana yang maksimal. Sebagian besar kanker tiroid dapat diobati dengan cara pembedahan dan pengobatan lainnya. Tindakan pembedahan tiroidektomi sering dilakukan sebagai terapi definitif. Tindakan penanganan yang tepat menjadi masalah yang serius dalam sistem pembiayaan pelayanan kesehatan di Indonesia maupun di dunia sehingga perlu perhatian khusus dalam mengatasi permasalahan ini. Penulis menyadari bahwa sebagai manusia biasa, dalam penulisan buku ini pasti tak luput dari kesalahan baik dari segi teknik penulisan maupun tata bahasa. Namun penulis tetap berharap agar buku ini bisa memberikan manfaat meski sekecil apapun itu.

Akhir kata, kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan oleh penulis untuk proses penyempurnaan buku ini.

Medan, Januari 2023



Penulis

**KATA SAMBUTAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Dr. dr. Kamal Basri Siregar, Sp.B(K)Onk, dosen Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran USU, telah puluhan tahun menekuni bidang Onkologi. Sebagai seorang dosen, beliau menulis buku “Kanker Tiroid” yang membahas seluruh aspek. Tulisan beliau ini sangat layak diapresiasi. Dibutuhkan kemampuan membaca dan memahami begitu banyak referensi terbaru terkait kanker tiroid, lalu menuliskan dalam kalimat-kalimat yang mudah dimengerti dengan tetap menjaga kualitas keilmuannya.

Buku ini diharapkan mampu membantu para mahasiswa pendidikan kedokteran di berbagai tingkatan untuk lebih memahami anatomi, fisiologi, patologi dan manajemen penyakit kanker tiroid. Agar dapat memberikan pelayanan kesehatan yang terbaik bagi penderita, dibutuhkan dokter yang selalu mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan. Buku ini diharapkan dapat membantu pemahaman yang lebih baik terhadap penyakit kanker tiroid. Sebagai Dekan Fakultas Kedokteran USU, saya mengapresiasi terbitnya buku ini dan mengucapkan terima kasih kepada penulis.

Semoga buku ini dapat menjadi referensi di semua tingkatan pendidikan kedokteran dan membawa manfaat yang sebesar-besarnya bagi berbagai pihak.

Medan, Januari 2023

Dekan Fakultas Kedokteran USU

Prof. Dr. dr. Aldy S. Rambe, Sp.S(K)

KATA SAMBUTAN REKTOR UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

Puji dan syukur selalu terlimpahkan kepada Allah SWT, atas berkah dan karunia-Nya kepada kita. Dalam kesempatan ini, saya menyambut gembira atas kerja keras dan keseriusan penulis hingga dapat membuat buku yang berjudul “Kanker Tiroid” ini. Kehadiran buku ini merupakan perwujudan dari kepedulian penulis untuk masyarakat bahwa pentingnya pengetahuan tentang ilmu kedokteran khususnya bedah onkologi. Dengan terbitnya buku ini, saya berharap dapat menambah khazanah keilmuan dan dapat dimanfaatkan oleh para pembacanya, baik kalangan profesional maupun masyarakat awam.

Saya sangat mengapresiasi dan bangga kepada Dr. dr. Kamal Basri Siregar, Sp.B(K)Onk, yang telah mempersembahkan buku tentang “Kanker Tiroid”. Buku ini tentu tidak luput dari kekurangan, saya memaklumi hal itu karena sebagai civitas akademika tentu kita terus belajar untuk memperbaiki dan menjadi lebih baik ke depannya. Mudah-mudahan kelemahan dan kekurangan ini dapat diperbaiki seiring dengan meningkatnya perhatian kita terhadap perkembangan dunia kedokteran saat ini.

Akhir kata, semoga buku ini dapat diterima dengan baik dan memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi seluruh masyarakat dalam mendukung peningkatan pengetahuan tentang ilmu kedokteran.

Medan, Januari 2023
Rektor Universitas Sumatera Utara



Dr. Muryanto Amin, S.Sos., M.Si

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
KATA SAMBUTAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN USU	ii
KATA SAMBUTAN REKTOR USU.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
PENDAHULUAN.....	1
KELENJAR TIROID.....	4
EMBRIOLOGI.....	4
ANATOMI.....	6
HISTOLOGI.....	11
FISIOLOGI.....	12
KARSINOMA TIROID.....	18
DEFINISI.....	18
EPIDEMIOLOGI.....	18
ETIOLOGI.....	19
FAKTOR RISIKO.....	20
KLASIFIKASI.....	24
BIOMOLEKULER.....	31
STAGING.....	43
DIAGNOSIS.....	47
MANAJEMEN.....	56
KOMPLIKASI.....	70
PROGNOSIS.....	72
FOLLOW UP.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	77

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang sampai saat ini masih menjadi penyakit yang sangat mematikan di dunia dengan jumlah penderita yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh penyakit kanker. Jumlah kasus dan kematian yang disebabkan oleh kanker semakin meningkat seiring pertumbuhan populasi, usia, dan perubahan gaya hidup. Faktor risiko terjadinya kanker seperti aktivitas merokok, gaya hidup sedentari, kelebihan berat badan, dan pola reproduksi menjadi semakin umum ditemukan. Hal ini menjadi penting pada negara dengan pendapatan rendah sampai menengah termasuk Indonesia.

Kanker tiroid merupakan salah satu keganasan endokrin yang paling umum terjadi. Berdasarkan *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2012, kanker tiroid memiliki persentase 2,1% dari total insidensi kanker di tahun 2012 dengan angka kejadian 4 per 100.000 orang. Menurut data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, kanker tiroid merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru terbesar ke 8 pada wanita, yaitu sebesar 3,5%. Di Amerika Serikat, insidennya sekitar 5,4% pada laki-laki dan 6,5% pada wanita dari tahun 2006 sampai 2010, meningkat baik dari insidensi penyakit tersebut maupun penemuan awal gejala subklinisnya. Data *The National Cancer Institute* (NIH) menunjukkan bahwa kanker tiroid merupakan kanker endokrin yang paling sering terjadi dengan estimasi kasus baru sebesar 64.330 kasus di tahun 2016. Di Indonesia, kanker tiroid merupakan kanker dengan jumlah kasus terbanyak ke-6 di Rumah Sakit Kanker Dharmas mulai dari tahun 2010 sampai 2013.

Kanker tiroid sendiri adalah penyakit heterogen dengan perbedaan epidemiologi dan prognosis dari setiap subtipenya. Kanker tiroid berasal dari sel folikel tiroid. Keganasan tiroid

dapat dikelompokkan menjadi karsinoma tiroid berdiferensiasi baik, yaitu bentuk papiler, folikuler, ataupun campuran keduanya dan karsinoma berdiferensiasi buruk/anaplastik. Karsinoma tiroid papiler dan folikuler adalah jenis yang paling sering terjadi dan memiliki prognosis yang lebih baik, sedangkan karsinoma yang berdiferensiasi buruk atau anaplastik lebih jarang terjadi dan bersifat lebih agresif.

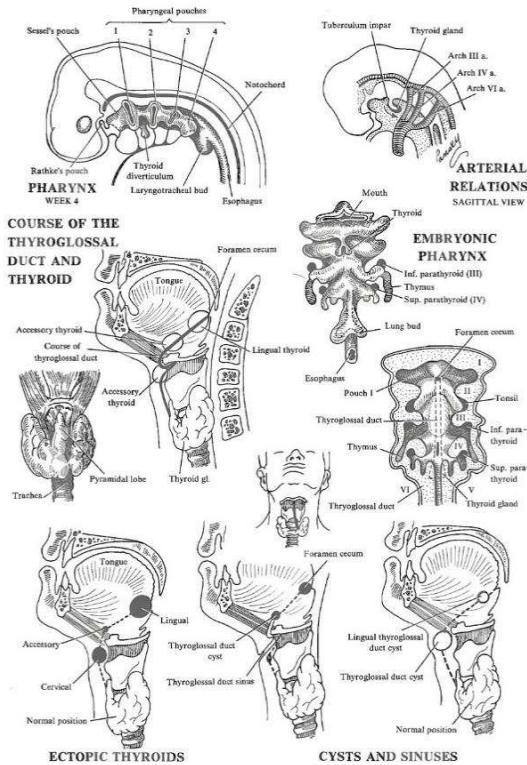
Karsinoma tiroid papiler merupakan subtype yang paling sering terjadi dengan angka kejadian mencapai 85-90% dari keseluruhan kasus kanker tiroid dimana kanker tiroid folikuler hanya memiliki angka kejadian sekitar 2-5%. Tipe karsinoma tiroid folikuler lebih agresif jika dibandingkan dengan karsinoma papiler karena kemampuannya untuk menginvasi sistem vaskular. Karsinoma tiroid meduler memiliki angka kejadian kurang dari 5% namun jenis ini berkontribusi atas 13% kematian akibat kanker tiroid. Karsinoma tiroid anaplastik memiliki angka kejadian lebih kecil yaitu hanya 1-2% tetapi merupakan tipe yang paling agresif dengan rata-rata kemungkinan pasien untuk bertahan hidup hanya sekitar 6 bulan dan lebih dari 80% meninggal setahun setelah didiagnosis.

Diagnosis pada stadium awal sangat berperan penting dalam mencapai pengobatan yang maksimal. Sebagian besar kanker tiroid dapat diobati dengan cara pembedahan dan pengobatan lainnya. Tindakan pembedahan berupa tiroidektomi sering dilakukan sebagai terapi definitif. Besarnya biaya yang dibutuhkan untuk tindakan pembedahan menjadi masalah yang serius dalam sistem pembiayaan pelayanan kesehatan di Indonesia maupun di dunia sehingga perlu perhatian khusus dalam mengatasi permasalahan ini.

KELENJAR TIROID

EMBRIOLOGI

Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin yang pertama kali tampak pada fetus, dan mulai terbentuk pada hari ke-24. Proses ini dimulai dengan penebalan endoderm pada garis tengah dari dasar faring antara *tuberculum impar* dan *copula* pada suatu titik yang kemudian dikenal sebagai *foramen caecum*. Endoderm ini tumbuh memanjang ke arah kaudal membentuk divertikulum tiroid. Sesuai pertambahan panjang embrio dan pertumbuhan lidah, maka tiroid turun melewati bagian depan kartilago laring dan tulang hioid. Selama proses tersebut, tiroid tetap terhubung dengan lidah melalui suatu saluran sempit yang disebut *thyroglossal duct* hingga mencapai leher dan bermuara pada *foramen caecum*. Pada awalnya, divertikulum tiroid berongga, tetapi kemudian memadat. Proses ini terjadi pada minggu kelima dan bagian superior dari *thyroglossal duct* mengalami degenerasi. Pada saat ini kelenjar tiroid belum mencapai bentuk yang sempurna, namun telah terbentuk dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus. Pada usia minggu ketujuh fase embrional, tiroid telah terbentuk sempurna dan mencapai setentang kartilago krikoid. Pada minggu ke-12 hormon tiroid mulai disekresikan. Bagian distal dari *thyroglossal duct* kemudian mengalamidegenerasi tetapi dapat juga menetap sebagai lobus piramidal.



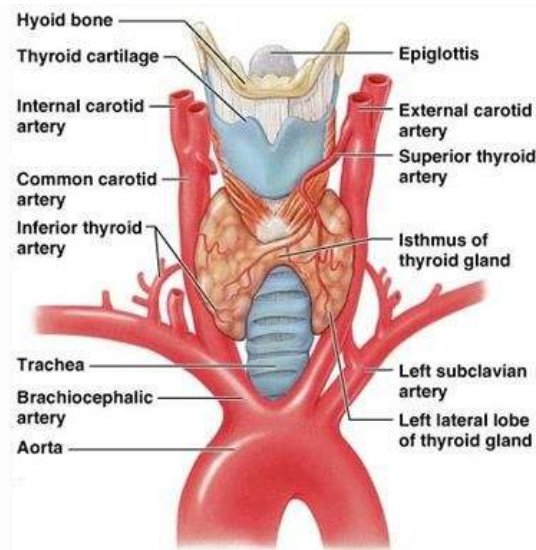
Gambar 1. Kelenjar tiroid pada fase embrional beserta kelainan-kelainan yang dapat terjadi.

Lobus piramidal dapat dijumpai pada kira-kira 50% individu. Sejumlah kesalahan pada proses perkembangan janin dapat mempengaruhi perkembangan tiroid dimana kelenjar tiroid dapat gagal turun. Tiroid ektopik dapat dijumpai di sepanjang jalur turunnya tiroid. Meskipun jarang terjadi, tiroid bisa saja gagal turun dari area lidah dan menjadi tiroid lingual. Padamalaformasi kongenital, *thyroglossal duct* dapat tersisa dan menjadi kistik di daerah lidah ataupun di garis tengah leher, biasanya di bawah tulang hyoid.

ANATOMI

Kelenjar tiroid merupakan organ berbentuk kupu-kupu yang terletak di depan trakea setinggi cincin trakea ke-2 dan ke-3. Kata tiroid berasal dari bahasa Yunani "*thyreos*" yang berarti pelindung. Tiroid terdiri dari dua lobus dan dihubungkan oleh isthmus yang berada di tengah. Masing-masing lobus

mempunyai panjang lebih kurang 3-4 cm, lebar lebih kurang 2 cm, dan hanya beberapa milimeter ketebalan. Tiroid mempunyai hubungan anatomis yang sangat erat terhadap trakea, sehingga nodul yang berasal dari aspek posterior kelenjar tiroid biasanya tidak teraba dan sering luput pada pemeriksaan klinis rutin. Isthmus menghubungkan kedua lobus dan memiliki tinggi yang bervariasi antara 12-15 mm. Meskipun jarang, namun pada beberapa penderita isthmus bisa saja tidak dijumpai.



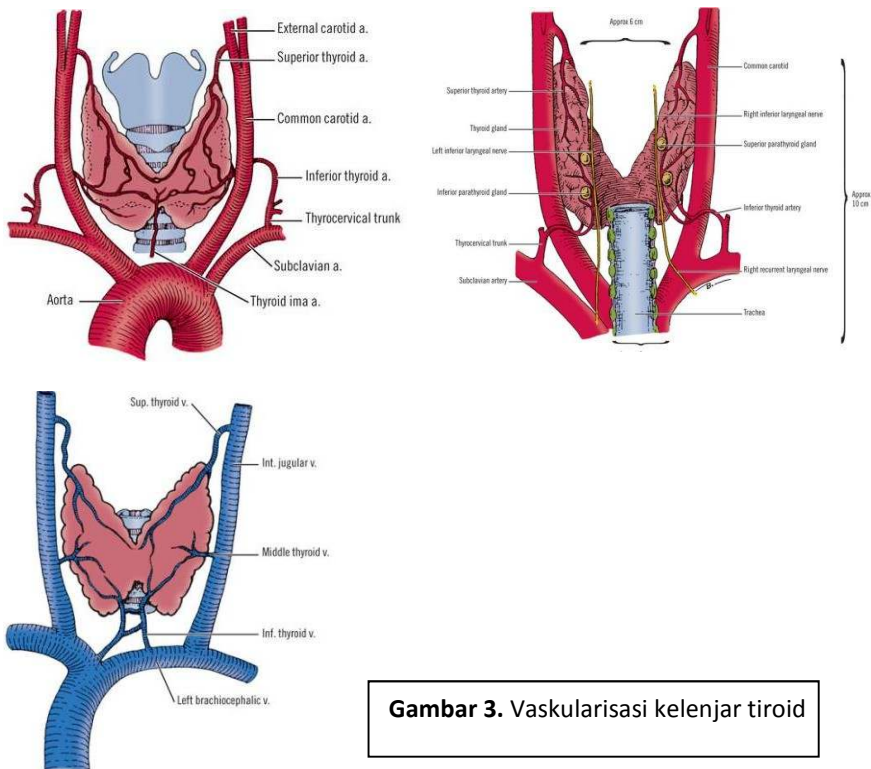
Gambar 2. Anatomi kelenjar tiroid beserta struktur sekitarnya.

Kelenjar tiroid dibungkus oleh suatu kapsul fibrosa. Nodul yang terdapat pada parenkim kelenjar juga dilapisi oleh kapsul ataupun pseudokapsul. Selain digunakan untuk menentukan stadium, prognosis, dan rencana perawatan, pemeriksaan patologi juga dapat menunjukkan ada atautidaknya invasi tumor melewati kapsul. Hal ini penting untuk diketahui apakah terdapat perluasantumor melewati kapsul kelenjar dan jaringan peritiroid. Beberapa struktur kunci yang berhubungan dengan kapsul dan harus menjadi perhatian dalam tindakan pembedahan kelenjar tiroid adalah kelenjar paratiroid dan nervus laringeus rekuren. Struktur tersebut merupakan bagian

penting dalam tindakan tiroidektomi total pada pasien kanker tiroid. Kelenjar paratiroid berada di aspek posterior dari kelenjar tiroid. Identifikasi dan preservasi kelenjar paratiroid ini penting selama pembedahan dan dapat menjadi suatu hal yang sulit pada kasus kanker yang bersifat invasif, dimana dibutuhkan pembedahan yang ekstensif termasuk *modified radical neck dissection* (MRND) untuk mendapatkan hasil reseksi yang komplit. Pemantauan fungsi kelenjar paratiroid melalui pengukuran kadar kalsium pada periode awal pasca operasi harus dilakukan untuk menghindari hipoparatiroid pasca operasi yang tidak terdeteksi.

Nervus laringeus rekuren (RLN) merupakan struktur lain yang perlu diperhatikan. Nervus laringeus rekuren kiri berasal dari nervus vagus dimana ia melintasi arkus aortikus dan naik ke leher sejalan dengan sulkus trakeoesofageal. RLN kanan berasal dari nervus vagus padapersilangannya dengan arteri subklavia kanan. RLN menginervasi semua otot intrinsik laring, kecuali otot krikotiroid, yang dipersarafi oleh nervus laringeus eksterna. Cedera pada RLN unilateral menyebabkan paralisis pita suara ipsilateral sedangkan cedera RLN bilateral dapat menyebabkan obstruksi jalan napas yang membutuhkan trakeostomi emergensi hingga kehilangan suara. Nervus laringeus superior juga berasal dari nervus vagus. Nervus ini berjalan di sepanjang arteri karotis interna dan membelah menjadi dua cabang di setentang tulang hyoid. Cabang interna dari nervus laringeus superior adalah cabang sensorik untuk laring supraglotis. Cabang eksterna nervus laringeus superior menginervasi otot krikotiroid. Cedera pada saraf ini menyebabkan ketidakmampuan untuk meregangkan pita suara ipsilateral dan mengakibatkan kesulitan mencapai nada tinggi, kesulitan memproyeksikan suara, dan mudah lelah saat bicara terlalu lama. Persarafan simpatis kelenjar tiroid berasal dari ganglia simpatis servikal superior dan media. Persarafan parasimpatis berasal dari nervus vagus dan mencapai kelenjar tiroid melalui cabang nervus laring.

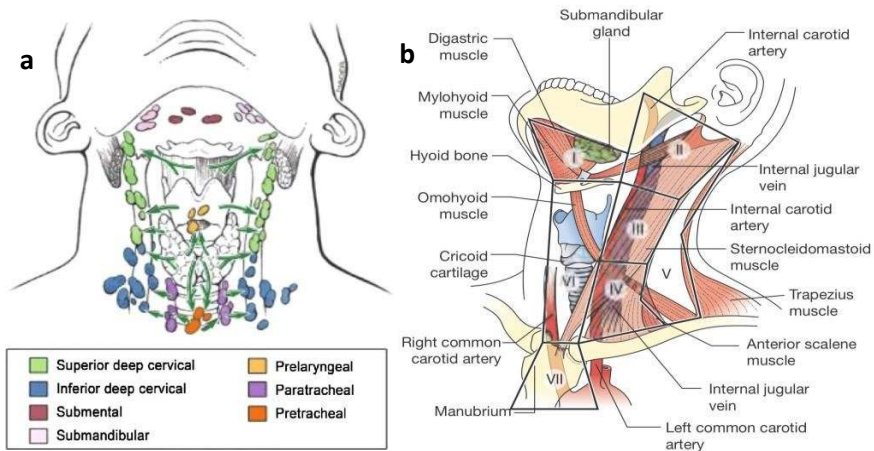
Suplai darah kelenjar tiroid berasal dari dua pasang arteri yang terletak di sisi lateral. Arteri tiroidea superior berasal dari arteri karotis eksterna. Arteri tiroidea superior turun ke pole superior kelenjar tiroid dan bergabung dengan nervus laringeus superior. Nervus laringeus superior ini berasal dari ganglion vagus inferior. Sewaktu mendekati laring, nervus laringeus superior terbagi menjadi cabang interna dan eksterna. Cabang interna mensuplai inervasi sensoris supraglotis laring dan cabang eksterna menginervasi otot krikotiroid. Ahli bedah harus meligasi arteri tiroidea superior sedekat mungkin dengan kelenjar tiroid, untuk menghindari kerusakan padasetiap cabang nervus laringeus superior.



Gambar 3. Vaskularisasi kelenjar tiroid

Arteri tiroidea inferior merupakan cabang dari trunkus servikalis dan letaknya berdekatan dengan nervus laringeus rekuren. Arteri tiroid ima yang berasal dari trunkus servikalis

atau cabang dari aorta juga memberikan suplai darah untuk kelenjar tiroid. Aliran vena kelenjar tiroid terdiri dari tiga pasang vena yaitu bagian superior, media, dan inferior. Vena superior dan media mengalir ke vena jugularis interna sedangkan vena inferior beranastomosis dengan vena-vena lain di bagian anterior dari trakea dan mengalir ke vena brachiosefalika.



Gambar 4. Aliran limfatik kelenjar tiroid.

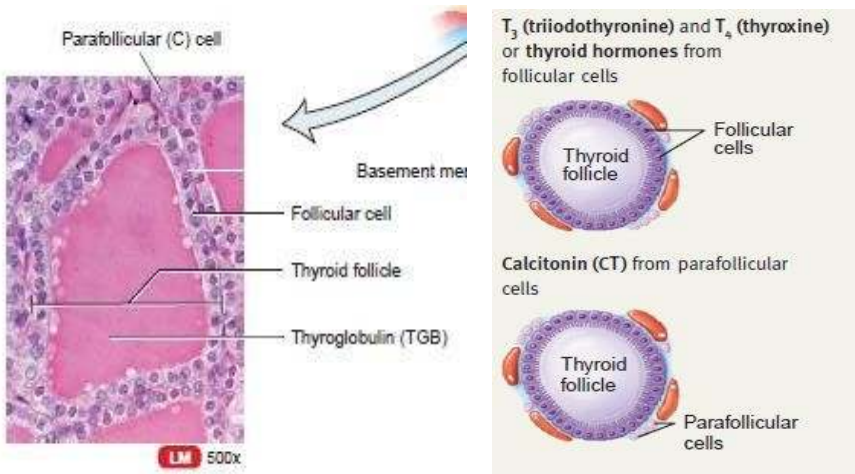
Aliran limfatik sisi lateral kelenjar tiroid mengikuti aliran arteri. Aliran limfatik sisi lateral bagian superior mengikuti arteri tiroidea superior menuju kelenjar limfe servikal profunda superior dan bagian inferior mengikuti arteri tiroidea inferior menuju kelenjar limfe servikal profunda inferior. Sisi medial kelenjar tiroid, superior mengalir menuju kelenjar digastrik, sedangkan inferior menuju kelenjar pretrakea dan brachiosefalika.

HISTOLOGI

Secara mikroskopis, folikel tiroid merupakan kantung berbentuk sferis yang membentuk hampir keseluruhan kelenjar tiroid dengan rata-rata diameter $30\mu\text{m}$. Terdapat sekitar 3×10^6 folikel pada kelenjar tiroid laki-laki dewasa. Folikel tiroid

memiliki lumen berisi koloid yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara bagi hormon-hormon tiroid.

Kelenjar tiroid memiliki dua jenis sel yang memproduksi hormon yaitu sel folikuler dan sel parafolikuler atau sel C. Sel folikuler terdapat pada dinding folikel yang meluas ke bagian lumen dari folikel. Ketika sel folikuler tidak aktif, bentuknya adalah kuboidal hingga skuamosa. Namun ketika dibawah pengaruh TSH, sel folikel akan aktif mensekresi dan epitelnya kuboidal hingga kolumnar rendah. Sel folikuler ini menghasilkan hormon tiroid yaitu tiroksin atau tetraiodo-thyronin (T₄) dan triiodothyronin (T₃). Sedangkan sel C (sel parafolikuler) yang terletak diantarafolikel, memproduksi hormon kalsitonin yang membantu meregulasi kadar kalsium dalam darah.



Gambar 5. Histologi sel-sel di kelenjar tiroid.

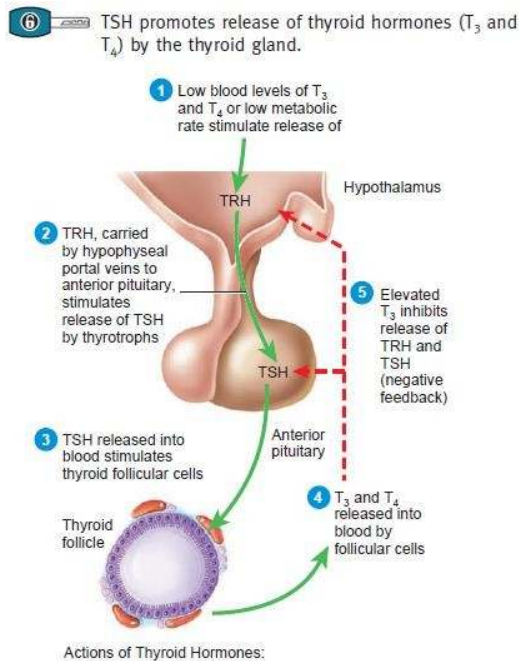
FISIOLOGI

Homeostasis hormon tiroid dapat dicapai dengan sistem *feedback* negatif aksis hipotalamus hipofisis tiroid. Produksi hormon tiroid dalam tubuh diatur oleh kadar *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus. TRH akan mengalir ke hipofisis anterior lalumenstimulasi sel

tirotrof untuk mensekresi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). TSH akan menstimulasi kelenjar tiroid untuk membentuk dan mensekresi hormon tiroid (T3 dan T4).

Pelepasan TRH dan TSH dipengaruhi oleh kadar T3 dan T4 dalam darah. Kadar T3 dan T4 yang berlebihan dalam darah akan memberikan efek negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis sehingga kadar TRH dan TSH akan menurun dan kemudian sel-sel folikuler kelenjar tiroid mengurangi produksi hormon T3 dan T4. Sebaliknya, rendahnya kadar T3 dan T4 dalam darah akan menstimulasi sekresi TRH oleh hipotalamus yang juga akan menstimulasi sekresi TSH dan terjadi peningkatan produksi T3 dan T4.

Iodida juga berfungsi sebagai kontrol hormon tiroid dimana ion iodida merupakan senyawa yang penting dalam sintesis hormon tiroid. Kurangnya iodida akan menurunkan sekresi TSH yang akan menstimulasi pertumbuhan folikel dan pembentukan goiter.



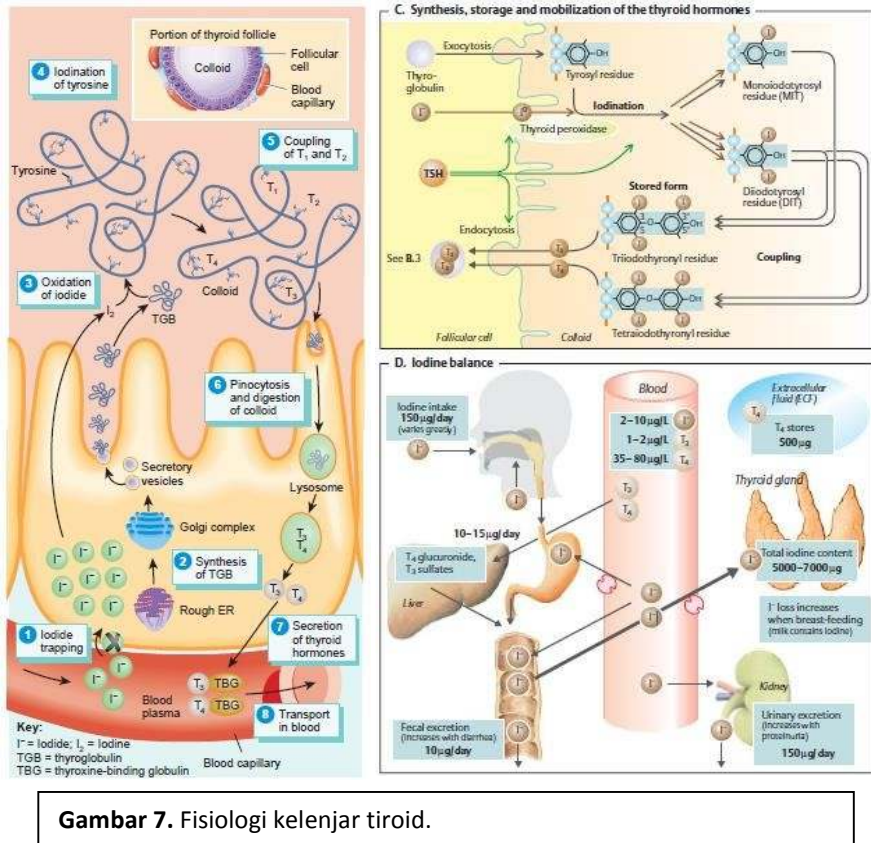
Gambar 6. Mekanisme *feedback* positif dan negatif pada kelenjar tiroid.

Tirosin dan iodium merupakan bahan dasar untuk sintesis hormon tiroid. Keduanya harus diserap dari darah oleh sel-sel folikel tiroid. Pembentukan, penyimpanan, dan sekresi hormone tiroid terdiri dari langkah-langkah berikut:

1. **Pengambilan iodida.** Untuk masuk ke dalam sel folikel, Iodida (I^-) membutuhkan *adenosine triphosphate* (ATP) dan Na^+/I^- symporter (NIS) yang terletak di membran plasma basolateral sel folikel yang bertanggung jawab atas mekanisme transpor aktif.
2. **Sintesis tiroglobulin.** Disaat proses pengambilan iodida, sel folikuler juga mensintesis tiroglobulin yaitu suatu glikoprotein yang dihasilkan oleh kompleks golgi/retikulum endoplasma sel folikel tiroid. Setelah diproduksi, tiroglobulin yang mengandung tirosin dikeluarkan dari sel folikel ke dalam koloid melalui granulasi eksositosis.
3. **Oksidasi iodida.** Beberapa asam amino pada tiroglobulin adalah tirosin yang akan teriodinisasi. Iodida tidak dapat berikatan dengan tirosin sampai ion tersebut teroksidasi menjadi iodin. Dalam proses oksidasi, ion-ion melewati membran menuju ke koloid yang berada di lumen folikel.
4. **Iodinasi tirosin.** Di dalam koloid, iodin terikat dengan tirosin yang merupakan bagian dari tiroglobulin. Jika berikatan dengan satu atom iodin maka akan disebut moniodotirosin (T1) sedangkan jika berikatan dengan dua atom iodin maka akan disebut diiodotirosin (T2). Tiroglobulin yang telah terikat dengan iodin akan terakumulasi dan tersimpan dalam koloid.
5. **Penggabungan T1 dan T2.** Pada tahap akhir sintesis hormon tiroid, terjadi proses penggabungan antara molekul-molekul tirosin beriodium membentuk hormon tiroid. Penggabungan dua buah molekul T2 akan menghasilkan T4 sedangkan satu molekul T1 dan satu molekul T2 akan menghasilkan T3. Penggabungan tidak terjadi antara dua molekul T1.

6. **Fagositosis koloid.** Reaksi-reaksi sebelumnya berlangsung di dalam molekul tiroglobulin sehingga semua produk tetap melekat ke glikoprotein tersebut. Hormon tiroid tetap disimpan di koloid sampai mereka dipecah dan disekresikan. Proses pengeluaran hormon-hormon tiroid ke dalam sirkulasi sistemik memerlukan proses yang agak rumit. Koloid masuk kembali ke sel folikuler dan kemudian akan difagosit sehingga molekul tiroglobulin terpecah dan bergabung dengan lisosom. Enzim di dalam lisosom memecah tiroglobulin dan memisahkan hormon tiroid yang aktif secara biologis (T3 dan T4) dengan iodotirosin nonaktif (T1 dan T2).
7. **Sekresi hormon tiroid.** T3 dan T4 merupakan hormon yang larut dalam lemak sehingga harus berdifusi melalui membran plasma menuju cairan interstitial dan kemudian ke darah. T4 lebih banyak disekresi dibanding T3 meskipun T3 memiliki aktivitas biologis sekitar 3-8 kali lebih poten dibanding T4. Jumlah T3 yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid hanya sekitar 20% sedangkan sisanya dihasilkan oleh hati, renal, dan hasil dari konversi T4. Sebagian besar T4 yang disekresikan akan dikonversi atau diaktifkan menjadi T3 dengan melepas satu iodin di hati ataupun di ginjal oleh mikrosomal 5'-deiodase. Sel-sel folikel mengandung suatu enzim yang dapat dengan cepat mengeluarkan iodium dari T1 dan T2, sehingga iodium yang dibebaskan dapat digunakan kembali dalam proses sintesis hormon yang lebih banyak.
8. **Transport dalam darah.** Hampir keseluruhan T3 dan T4 berikatan dengan protein transpor pada darah terutama *thyroxine binding globulin* (TBG), *thyroxine binding prealbumin* (TBPA), dan albumin. TBG mengangkut sekitar dua pertiga dari total T4 di dalam darah sedangkan sisanya berikatan dengan TBPA dan serum albumin. T3 dan T4 yang bebas dalam darah berjumlah tidak lebih dari 0,3% dimana bentuk yang bebas dapat berikatan dengan

reseptor dan menimbulkan efek.



Gambar 7. Fisiologi kelenjar tiroid.

Hormon tiroid yang bebas akan masuk ke membran sel dengan cara difusi atau dibawa oleh karier spesifik. T₄ akan diiodinasi menjadi T₃ dan masuk ke nukleus dengan cara transport aktif dan setelah itu akan berikatan dengan reseptor hormon. Reseptor T₃ serupa dengan reseptor untuk glukokortikoid, mineralokortikoid, estrogen, vit D, dan asam retinoid. Pada manusia, terdapat dua tipe gen reseptor T₃ (α dan β) yang terletak pada kromosom 3 dan 17. Bentuk α banyak terdapat pada sistem saraf, sedangkan bentuk β terutama berada di hati.